



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Biocompatibilidad del titanio utilizado en Odontología.
(Revisión bibliográfica)**

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

LIZETH SANTILLÁN GARCÍA

DIRECTOR: DR. MIGUEL ANGEL ARAIZA TÉLLEZ

MÉXICO, D.F.

Vo. Bq.
A handwritten signature and a circular stamp, likely an official seal or approval mark, are present in this section.

2005

m. 342877

A MIS PADRES
Por darme su amor

**A TODAS LAS PERSONAS QUE
CONVIVIERON CON MIGO**
Por los momentos inigualables

INDICE

Contenido	Página
INTRODUCCIÓN	10
1.- TITANIO Y ALEACIONES DE TITANIO EN ODONTOLOGÍA	11
1.1 Características principales del titanio	12
1.2 Aplicaciones del titanio	13
1.3 Abundancia y obtención del titanio	15
1.4 Características de las aleaciones de titanio	16
1.5 Clasificación de las aleaciones de titanio	17
1.6 Titanio comercialmente puro	18
1.7 Aleación Ti6Al4V	19
1.8 Aleaciones con memoria de forma	20
2.- SUPERFICIE TITANIO - HUÉSPED	22
2.1 Relación entre el biomaterial y la configuración de implante	22
2.2 Interfase hueso implante	26

2.2.1	Células óseas periimplantadas	
2.2.2	Osteointegración progresiva	
2.2.3	Comportamiento de hueso a la inserción del implante	
2.2.4	Formación de óxido en la superficie del implante	
2.2.5	Interacción físico-química hueso-implante	
2.3	Superficie del material	34
2.3.1	Características físicas de la superficie: superficies lisas / rugosas	
3.-	BIOCOMPATIBILIDAD	41
3.1	Reacción del tejido frente a la lesión	42
3.2	Test biológicos utilizados en el estudio de la biocompatibilidad	46
3.3	Metodologías "in vitro"	47
3.3.1	Estudios de citotoxicidad	
3.3.2	Estudios de biodegradación	
3.3.3	Estudios de mutagenesis	
3.4	Metodologías "in vivo"	53
3.4.1	Estudios de implantación	
3.4.2	Estudios de irritación y sensibilización	

3.5 Test de pirogenicidad	63
4.- TENDENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN Y USOS DEL TITANIO	65
4.1 Tipos de implantes y sus usos	69
4.1.1 Implantes endoóseos	
4.1.2 Implantes subperiósticos	
4.2 Usos del titanio y sus aleaciones	74
5.- RESPUESTA EN FUNCIÓN DE SU USO	82
5.1 Resultados de varios experimentos de laboratorio	82
5.2 Carga inmediata	87
CONCLUSIONES	89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

Fotografía	Página
1.- Titanio comercialmente puro con microestructura de fase α .	18
2.- Esquema que indica la presencia de tejido conectivo entre el titanio y el hueso en el caso de fracaso.	27
3.- Estudios de implante en músculo en el conejo.	54
4.- Estudios de implante en cajas metálicas en el músculo del animal de experimentación.	56
5.- Estudios de implante de materiales en el interior del hueso de un conejo.	57
6.- Estudios de materiales por inyección intracutánea en el animal de experimentación.	60
7.- Implantes Core-Vent, de aleación de titanio-vanadio-aluminio autorroscables.	69
8.- Implante de lámina de titanio, sumergible, con pilares soldados (Park/Startanius)	70
9.- Lámina de rama, un implante plano diseñado para rama mandibular en casos en que existe hueso insuficiente en el cuerpo.	71

10.- Implante de grapa de dos componentes de titanio.	72
11.- Implante roscado de titanio biocortical (M. Chercheve) para rebordes delgados.	73
12.- Implante subperióstico mandibular unilateral cuerpo.	73
13.- Prótesis total de cadera tipo Mittelmeir con cabeza de cerámica (alumina)	75
14.- Secuencia de corrección dental (movimiento de un molar) mediante la utilización de alambres de ortodoncia de NiTi. A) Dentadura original e hilos deformados. B) Posición intermedia en la cual el hilo ha comenzado a corregir la posición dental. C) Dentadura corregida. Posición original del hilo.	79

INDICE DE TABLAS

Tabla

Página

1.- Aleaciones de titanio empleadas en la industria para 20
realizar aparatos, equipos e instrumentos biomédicos.

2.- Aplicaciones de los biomateriales en diferentes 81
especialidades médico/quirúrgicas.

INTRODUCCIÓN

La utilización de materiales que están en contacto con el cuerpo humano, con fines médicos o estéticos, se ha descrito en tratados médicos antiguos. Los materiales que tienen relación con el medio biológico se han definido como biomateriales y su establecimiento como un área específica en la medicina y la ciencia de materiales se logró hasta la segunda mitad del siglo XX.

Un aspecto determinante de la aplicación de materiales en un entorno biológico es la necesidad de que tanto los componentes, así como los productos que se generan en los procesos de la biodegradación, sean compatibles con los procesos metabólicos y fisiológicos del huésped, es decir que sean biocompatibles. De manera natural, la implantación de cualquier material en el organismo, origina una respuesta que no solo depende de la composición del biomaterial, sino de factores físicos (forma, tamaño) y químicos, así como de las reacciones que se manifiestan en el organismo receptor, aspectos que son determinados por la edad, sensibilidad inmunológica, estado de salud, zona donde se implanta, etc.

El titanio es un material que se ha utilizado durante muchos años con buenos resultados a largo plazo, debido en gran medida a su biocompatibilidad, una buena resistencia a la corrosión en fluidos fisiológicos y una aceptable tolerancia por los tejidos, así como, unas altas propiedades mecánicas. El propósito de este trabajo es brindar un panorama del estado del arte de este material y su biocompatibilidad en odontología.

CAPITULO I: TITANIO Y ALEACIONES DE TITANIO EN ODONTOLOGÍA

La idea de usar materiales preparados o fabricados por el hombre para suplir o reemplazar órganos o tejidos deteriorados del cuerpo humano se remonta muy atrás en la historia. Se conocen intentos de reemplazar dientes perdidos por marfil o dentina animal en culturas tan antiguas como la egipcia o la inca. Sin embargo, sólo en la segunda mitad del siglo que paso se han puesto a disposición del odontólogo, médico y del ingeniero métodos objetivos para la evaluación de las propiedades de los materiales a usar. ¹

El titanio fue descubierto en 1791, en arena férrica, como dióxido, por el sacerdote inglés W. Gregor, en un valle de Manaccan, en Cornualles (Inglaterra), y recibió el nombre de su lugar de descubrimiento, Manacannit. ²

En 1795, Martin Heinrich Klapproth (1743-1810) analizó minerales húngaros y descubrió un enlace de titanio en el rutilo compuesto de hierro, al cual llamó titanio, en recuerdo a Titanio, el hijo de Urano (dios del cielo) y Gea (diosa de la tierra). ²

En los años siguientes, muchos químicos intentaron producir titanio puro. Ya en 1825, Brezelius obtuvo titanio metálico, impuro, a partir del dióxido, por medio de la reducción con natrium. Sólo a comienzos de la Primera Guerra Mundial, el norteamericano Hunter logró reducir el titanio a un grado de pureza del 99,9 por ciento, para fabricar una bomba. ²

Van Arkel y De Boer lograron, en 1926, láminas dúctiles de titanio por medio de la disociación de yoduro de titanio. ²

En 1937 Kroll desarrolló un proceso para la obtención de titanio consistente en la reducción del compuesto de tetracloruro de titanio con magnesio en una atmósfera de argón para evitar la oxidación. Este fue el primer proceso que permitió la obtención de cantidades apreciables de titanio puro, y es el método utilizado en la actualidad. ¹

Ya en 1990 se celebró en Frankfurt el primer Simposium Internacional del Titanio en Odontología. Aún existe un enorme recelo y prevención ante este metal en su uso en algunas áreas odontológicas. Y no puede ser más que desconocimiento o mala información lo que impida que el más perfecto de los metales posibles para la odontología no se emplee de una forma sistemática y preferente. ⁴

1.1 Características principales del titanio

El titanio es un elemento químico de número atómico 22 situado en el grupo 4 de la tabla periódica de los elementos y cuyo símbolo químico es Ti. Es un metal de transición abundante en la corteza terrestre; se encuentra, en forma de óxido, en la escoria de ciertos minerales de hierro y en cenizas de animales y plantas. El metal es de color gris oscuro, de gran dureza, resistente a la corrosión y de propiedades físicas parecidas a las del acero. Su densidad es de 4,5 g/cm³, resistencia mecánica: 734 hasta 882 N/mm², módulo de elasticidad: 90.000 hasta 100.000 N/mm², extensión de fractura: 15% hasta 20%, dureza: desde 180 hasta 250 HV (Vickers), cristalización: por encima de 883°C y por debajo de 802 °C, punto de fusión: 1.668 °C biocompatible, sabor neutro, radiotranslúcido. ^{2,3}

El titanio es un elemento metálico que presenta una estructura hexagonal compacta, es duro, refractario y buen conductor de la electricidad y el calor. Presenta una alta resistencia a la corrosión (casi tan resistente como el

platino) y cuando está puro, se tiene un metal ligero, fuerte, brillante y blanco metálico de una relativa baja densidad. Posee muy buenas propiedades mecánicas y además tiene la ventaja, frente a otros metales de propiedades mecánicas similares, de que es relativamente ligero.³

La resistencia a la corrosión que presenta es debida al fenómeno de pasivación que sufre (se forma un óxido que lo recubre). Es resistente a temperatura ambiente al ácido sulfúrico (H_2SO_4) diluido y al ácido clorhídrico (HCl) diluido, así como a otros ácidos orgánicos; también es resistente a las bases, incluso en caliente. Sin embargo se puede disolver en ácidos en caliente. Asimismo, se disuelve bien en ácido fluorhídrico (HF), o con fluoruros en ácidos. A temperaturas elevadas puede reaccionar fácilmente con el nitrógeno, el oxígeno, el hidrógeno, el boro y otros no metales.³

1.2 Aplicaciones del titanio

- Aproximadamente el 95% del titanio se consume como dióxido de titanio (TiO_2), un pigmento blanco permanente que se emplea en pinturas, papel y plásticos. Estas pinturas se utilizan en reflectores debido a que reflejan muy bien la radiación infrarroja.
- Debido a su resistencia, baja densidad y el que puede aguantar temperaturas relativamente altas, las aleaciones de titanio se emplean en aviones y misiles. También se encuentra en distintos productos de consumo, como palos de golf, bicicletas, etcétera. El titanio se alea generalmente con aluminio, hierro, manganeso, molibdeno y otros metales.
- Debido a su gran resistencia a la corrosión se puede aplicar en casos en los que va a estar en contacto con el agua del mar, por ejemplo, en aparejos o hélices. También se puede emplear en plantas desalinizadoras.
- Se emplea para obtener piedras preciosas artificiales.

- El tetracloruro de titanio ($TiCl_4$) se usa para irisar el vidrio y debido a que en contacto con el aire forma mucho humo, se emplea para formar artificialmente pantallas de humo.
- Se han empleado láminas delgadas de titanio para recubrir algunos edificios, como por ejemplo el Museo Guggenheim Bilbao.
- Algunos compuestos de titanio pueden tener aplicaciones en tratamientos contra el cáncer. Por ejemplo, el cloruro de titanio en el caso de tumores gastrointestinales y de mama.³
- El uso del titanio en odontología se ha extendido en distintas formas. La implantología es una de ellas, con el uso de tornillos de titanio puro que han sido tratados superficialmente para mejorar su oseointegración así como aditamentos para los mismos. En ortodoncia, los alambres. En prótesis dental, las prótesis fijas y removibles. En endodoncia, las limas las cuales facilitan la limpieza de los conductos. Se utiliza en la cirugía maxilofacial debido a sus buenas propiedades, el empleo de piezas prefabricadas tales como placas para reconstrucciones mandibulares o placas de fijación para fracturas mandibulares, o reemplazo de la cabeza condilar en las degeneraciones de la articulación temporomandibular, o como hilo súper-elástico de fijación mandibular.^{3,4}
- En la medicina se utiliza en implantes ortopédicos, en marcapasos y válvulas cardíacas.⁵

Es una metal relativamente nuevo por lo que es de esperar que en el futuro se incrementen sus aplicaciones, especialmente si se abaratan los procedimientos de obtención del metal, que hoy día requieren ingentes cantidades de energía eléctrica (del orden de 1,7 veces la requerida por el aluminio).³

1.3 Abundancia y obtención del titanio

El titanio como metal no se encuentra libre en la naturaleza, pero es el noveno en abundancia en la corteza terrestre y está presente en la mayoría de las rocas ígneas y sedimentos derivados de ellas. Se encuentra principalmente en los minerales anatasa (TiO_2), brookita (TiO_2), ilmenita (FeTiO_3), leucoxeno, perovskita (CaTiO_3), rutilo (TiO_2) y titanita (CaTiSiO_5); también como titanato y en muchas menas de hierro. De estos minerales, sólo la ilmenita, el leucoxeno y el rutilo tienen una significativa importancia económica.³

Los yacimientos más importantes de titanio, en forma de mineral original, se encuentran en Canadá, Brasil, EE.UU., Japón, Portugal, China, Nueva Zelanda, México, Groenlandia, Suecia, Noruega, Finlandia y GUS. Y, en forma de jabón, en Sudáfrica, India, Australia, Sierra Leona y EE.UU., y, hace poco, se encontraron yacimientos, también, en Madagascar e, incluso, en Alemania.²

El titanio metal se produce comercialmente mediante la reducción de tetracloruro de titanio con magnesio (proceso Kroll) o sodio (proceso Hunter) a unos 800°C bajo atmósfera inerte de argón (si no reaccionaría con el oxígeno y el nitrógeno del aire). De este modo se obtiene un producto poroso conocido como esponja de titanio que posteriormente se purifica y compacta para obtener el producto comercial.³

Con objeto de paliar el gran consumo energético del proceso Kroll (del orden de 1,7 veces el requerido por el aluminio) se encuentran en desarrollo procedimientos de electrólisis en sales fundidas (cloruros u óxidos) que aún no han encontrado aplicación comercial.³

Si es necesario obtener titanio más puro se puede emplear un método, sólo aplicable en pequeñas cantidades (a escala de laboratorio) mediante el método de Van Arkel-De Boer. Este método se basa en la reacción de titanio con yodo a una determinada temperatura para dar tetrayoduro de titanio (TiI_4) y su posterior descomposición a una temperatura distinta para volver a dar el metal.³

1.4 Características de las aleaciones de titanio

El titanio es un metal reactivo. Esto significa que en presencia de aire, agua o cualquier otro electrolito se forma espontáneamente un óxido sobre la superficie del metal. Este óxido es uno de los minerales conocidos más resistentes, constituyendo una densa película que protege al metal de los ataques químicos, incluyendo el de los agresivos fluidos corporales.⁹

El titanio "inerte" frente al tejido. La película de óxido en contacto con el tejido es prácticamente insoluble; y en concreto, no se libera ningún ion que pudiera reaccionar con moléculas orgánicas.⁹

El titanio posee buenas propiedades mecánicas. Su fuerza de tensión es muy parecida a la del acero inoxidable utilizado para implantes quirúrgicos que soportan cargas. El titanio es también mucho más fuerte que el hueso cortical o la dentina permitiendo la existencia de implantes dentales de formas más pequeñas que no obstante son capaces de soportar amplias cargas. Igualmente importante resulta el hecho de que el metal es resistente y maleable lo que le hace insensible a las cargas de choque y asegura que un implante fuertemente cargado cederá pero no fracasará.⁹

El titanio no se comporta simplemente de forma pasiva frente al tejido y el hueso; crece hueso dentro de la superficie rugosa y se une al metal, reacción que normalmente se atribuye sólo a los así llamados materiales bioactivos.

Este anclaje anquilótico, a menudo denominado **osteointegración**, constituye la mejor base posible para un implante dental funcional, dado que puede soportar todo tipo posible de cargas, como fuerzas de tensión, compresión y deslizamiento.⁹

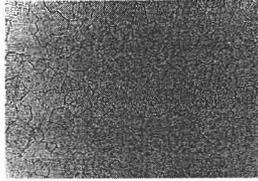
El titanio es el único metal ligero que presenta dimorfismo, ya que en estado puro su estructura compacta hexagonal (fase α) presenta una transformación alotrópica a 882°C, pasando a una microestructura cúbica centrada en el cuerpo (fase β). En equilibrio, la estructura β es inestable a temperaturas menores a 882°C, descomponiéndose de nuevo en la fase α al enfriar el titanio por debajo de la temperatura de transición.¹

Esta transformación ofrece la posibilidad de obtener aleaciones con microestructuras de tipo α, β ó α/β dependiendo de los elementos aleantes que estabilizan una u otra fase.¹

Según la capacidad de los aleantes de estabilizar la fase α ó β , se definen tres tipos de aleaciones de titanio: las aleaciones tipo α , aleaciones tipo α / β y aleaciones β . Las aleaciones tipo α / β se suelen clasificar a su vez en casi- α , cuando tiene una estructura esencialmente α a temperatura ambiente, y casi- β , cuando la estructura a temperatura ambiente es mayoritariamente β .¹

1.5 Clasificación de las aleaciones de titanio

Se denominan aleaciones α aquellas aleaciones que presentan una estructura α a temperatura ambiente. El efecto de los aleantes usados en estas aleaciones es generalmente el de producir un aumento de la temperatura de β -transus. El titanio comercialmente puro (cp) se clasifica dentro de este grupo.¹



Fotografía 1- Titanio comercialmente puro con microestructura de fase α (Tomada de; Gil F.J, Ginebra M.P., Lacroix D y Planell J.A. Biomateriales para la salud)

Las aleaciones β son aquellas en las que la estructura a temperatura ambiente es fase β . El efecto del aleante es conseguir estabilizar la fase β de la aleación a temperatura ambiente. ¹

Se denominan aleaciones α/β a aquellas aleaciones de titanio en las que la estructura del material consiste en una mezcla de fase α y fase β . La aleación Ti6Al4V se clasifica dentro de este grupo. ¹

1.6 Titanio comercialmente puro

La elevada reactividad del titanio dificulta la obtención del metal puro, por lo que en aplicaciones comerciales se trabaja con titanio denominado comercialmente puro (cp), con diferentes niveles de impurezas presentes en su composición. ¹

Esta elevada reactividad del titanio con el oxígeno origina la rápida formación de una capa superficial de óxido. Los óxidos formados van desde el TiO hasta el Ti₇O₁₂, cada uno de los cuales muestran una gradación diferente, y para capas delgadas, muestran una superficie multicolorada. Esta capa de óxido, si bien es muy delgada, también es sumamente impermeable. De esta forma, el metal queda protegido por una capa inerte que lo protege de la

corrosión. Esta noble propiedad hace del titanio un material para su uso en ambientes corrosivos. ¹

Sin embargo, sus propiedades mecánicas son limitadas para ciertas aplicaciones. Por ello, su uso como biomaterial se centra en el campo de los implantes y equipamiento odontológico, así como recubrimiento poroso para otras aleaciones de titanio. ¹

1.7 Aleación Ti6Al4V

El Ti6Al4V es la aleación de titanio de titanio de uso más común. Su formulación varía ligeramente según el estándar o el fabricante escogido. ¹

Cuanto mayor es el contenido en oxígeno, nitrógeno, aluminio o vanadio, mayor es la resistencia, y a la inversa, cuanto menor es su contenido, mayor es la tenacidad a fractura, la ductilidad, la resistencia a la corrosión inducida por tensión y la velocidad de propagación de grieta. ¹

El titanio comercialmente puro (cp) se presenta en 4 tipos o grados normalizados para implantes quirúrgicos dependiendo del contenido de elementos intersticiales que presentan, estos controlan sus propiedades mecánicas. A mayor cantidad de intersticiales el grado aumenta, es decir, el grado 1 es el más puro y el grado 4 el que contiene mayor cantidad de impurezas y el que presenta mayores valores de resistencia mecánica, como puede apreciarse en la tabla 1. ²⁰

Elemento	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Nitrógeno. máx	0.03	0.03	0.05	0.05
Carbono. máx	0.10	0.10	0.10	0.10
Hidrógeno. máx	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
Hierro. máx	0.2	0.30	0.30	0.50
Oxígeno. máx	0.18	0.25	0.35	0.40
Titanio. máx	balance	balance	balance	balance

Tabla 1.- Aleaciones de titanio empleadas en la industria para realizar aparatos, equipos e instrumentos biomédicos. (Tomada de; Gil F.J, Ginebra M.P., Lacroix D y Planell J.A. Biomateriales para la salud)

1.8 Aleaciones con memoria de forma

Las aleaciones con memoria de forma presentan nuevas propiedades respecto a los materiales convencionales, abriendo nuevas posibilidades de utilización sobre todo en el campo de la ingeniería biomédica. Estos materiales proporcionan la posibilidad de realizar implantes autoacomodados, autoexpandibles y autocompresibles.²⁰

La aleación con memoria de forma más importante utilizada en aplicaciones biomédicas es el NiTi. Esta aleación une las buenas características de memoria de forma y superelasticidad a la excelente resistencia a la corrosión, buen comportamiento a desgaste, buenas propiedades mecánicas y buena biocompatibilidad. Estas propiedades hacen de este material un excelente candidato para aplicaciones en el campo de la cirugía maxilofacial y dental. Otras aleaciones biocompatibles sin implantación industrial hasta el momento y en estado de desarrollo que presentan similares o mejoradas

momento y en estado de desarrollo que presentan similares o mejoradas características son: la aleación NiTiCu, que tiene la ventaja de tener un mucho menor coste de elaboración.²⁰

CAPITULO II: SUPERFICIE TITANIO – HUÉSPED

2.1 Relación entre el biomaterial y la configuración de implante

Cualquier material que se pretenda utilizar en la fabricación de un implante dental debe cumplir con dos criterios básicos. Primero, el material debe ser químicamente y biológicamente compatible con el tejido vivo. Esto es que debe de ser biocompatible. Segundo, el material debe permitir que el diseño del implante sea funcional con respecto a la fuerza transferida. El material biocompatible debe mostrar propiedades que le permitan ser moldeados en una configuración la cual muestre ventajas optimas en el hueso disponible para la implantación mientras que mantenga sus propiedades físicas que cubran con los requerimientos de fuerza especifica de un implante funcional. El termino configuración significa no solo forma y tamaño del implante pero también la topografía y material de la interfase implantada. La configuración optima de un implante biofuncional permite la segregación máxima de fuerzas oclusales para ser transmitidas a los tejidos utilizados entre los limites fisiológicos saludables, así también provee el mayor margen de seriedad en el conjunto dado de huesos disponibles presentados por un paciente.¹⁶

Biocompatibilidad y biofuncionabilidad son las condiciones básicas para la selección de un biomaterial, para la fabricación de un implante dental. Si un material no cubre con estos requisitos no es útil para la fabricación de implantes. Algunas veces se dice que un material es más biocompatible que otro, esto dependa de cómo el tejido acepte el material. Para obtener el éxito en estos implantes dicho implante debe ser insertado dentro del hueso.¹⁶

El uso de un biomaterial inapropiado puede comprometer al diseño de dos maneras. Primera, el óptimo uso del hueso disponible puede ser

comprometido por el uso de un material mecánicamente débil. Segundo, los requerimientos del tratamiento del protocolo necesitado por el uso de ciertos biomateriales puede inhibir el uso de una configuración de diseño más ideal. Estas dos consideraciones están íntimamente relacionadas. Por ejemplo, una propiedad mecánica indeseable de un biomaterial, tal como fragilidad, puede influir en el diseño del implante. Este es el caso de ciertas cerámicas y carbones. Aunque estos sean biocompatibles, su fragilidad y falta de fuerza necesita que se diseñe un implante de una configuración mas larga. El tamaño requerido de un implante de cerámica o carbón que tenga suficiente fuerza para evitar ana gran fractura es el implante sea tan largo que requiera un volumen y una dirección mayor del hueso disponible que normalmente es observada en un pequeño porcentaje de cadenas alveolares edentulas.¹⁶

Se ha utilizado diversos materiales y métodos con cierto éxito hasta la introducción por parte de Branemark en 1969 del concepto de osteointegración. Fue definido por este autor como la "conexión directa, estructural y funcional entre el hueso vivo, con capacidad de remodelación y la superficie del implante sometido a carga funcional y sin que se desarrolle tejido fibroso entre ambos".⁷

Sin duda son los trabajos de Branemark, desde la década de los 60, los que abren el camino de la implantología actual con el desarrollo de una técnica minuciosa y reglada y sobre todo con la introducción del concepto de osteointegración.⁷

En la década de los 50 y 60 el profesor Per-Ingvar Branemark y sus colaboradores se encontraban estudiando la microcirculación del hueso y los problemas de cicatrización de las heridas cuando descubrieron de forma accidental, un mecanismo alternativo de anclaje. Para los estudios de la microcirculación ósea implantaban en el hueso del animal de experimentación un dispositivo óptico dentro de un metal, que permitía la

transmisión de la luz a través de una capa delgada de tejido, de manera que se podían observar los cambios de la circulación en ese punto. El descubrimiento surgió cuando utilizó como material para este dispositivo el titanio y observó que el hueso se anclaba de manera importante al metal. Esta forma de unión íntima entre el hueso y el metal fue denominada osteointegración.⁷

La osteointegración dependerá pues de la capacidad de cicatrización y de restituo ad integrum de los tejidos remanentes periimplantarios, con la finalidad de que estos tejidos puedan organizarse de acuerdo a unas demandas funcionales. También Branemark dijo que la osteointegración en odontología se basa en la comprensión de la capacidad de curación y reparación de los tejidos blandos y duros.⁷

El éxito biológico y clínico demostrado en estudios longitudinales a largo plazo con implantes orales osteointegrados tipo Branemark ha hecho que estos se hayan convertido en un recurso clínico en el tratamiento de pacientes total o parcialmente desdentados.⁷

Lekholm señala que es necesario un material biocompatible, un diseño adecuado y una carga fisiológica para conseguir una situación óptima de osteointegración.⁷

Albrektsson revisó factores clave que influyen en una osteointegración con éxito de los implantes:⁷

- **Características del material.** La fijación de Branemark, en la que se estudiaron por primera vez los fenómenos de osteointegración, esta hecha de titanio comercialmente puro.
- **Diseño de la fijación.** Albrektsson recomienda una fijación con superficie roscada que se inserte en el emplazamiento óseo

preparado, que también posee la misma superficie. Las roscas crean una superficie mayor, pero también ayudan a equilibrar la distribución de las fuerzas alrededor del tejido óseo. Las roscas creadas en el emplazamiento óseo desempeñan un papel importante en la fijación inicial del implante. Si se crea demasiado espacio entre las roscas del hueso y la fijación, podría tener lugar una proliferación de tejido blando en lugar de una interposición ósea directa. Por tanto un anclaje de precisión en el hueso vital es un electo fundamental para la osteointegración.

- **Prevención de la generación excesiva de calor durante los procedimientos de taladro del hueso.** Se estima que el hueso no debería calentarse por encima de los 43°C para mantener su vitalidad. Cuando las temperaturas superan los 43°C, la fosfatasa alcalina empieza a descomponerse; una generación ideal de calor no debería sobrepasar los 39°C. La técnica quirúrgica debe ser cuidadosa para prevenir una generación excesiva de calor y deben usarse cantidades copiosas de irrigación salina esterilizada.
- **Reposo.** Necesidad de mantener las fijaciones dentro del hueso, sin fuerzas oclusales ni cargas. Los procedimientos normales exigen que estas se dejen descansar durante cinco a seis meses en el maxilar y de tres a cuatro meses en la mandíbula. Si se ejercieran presiones en las fijaciones o éstas fueran desplazadas durante los periodos de curación provisionales, tendría lugar una formación de tejido fibroso. La curación del hueso comienza durante la primera semana después de la inserción de las fijaciones y alcanza su punto álgido a las tres o cuatro semanas. Los tejidos de curación inicial se convierten gradualmente en tejido óseo al cabo de seis semanas. Debido a estas diversas secuencias, Albrektsson afirma que los procedimientos quirúrgicos de dos fases son muy importantes para la buena osteointegración. Después de la inserción de la prótesis

definitiva, el hueso se remodela durante un tiempo causando un incremento en el hueso cortical que rodea a la fijación.

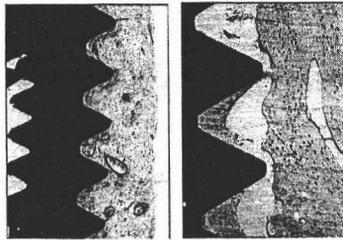
- Desde el punto de vista de la biología es necesario tener en cuenta la interrelación entre los diferentes tejidos y el material implantado, las diferentes interfaces juegan un papel importante en el éxito a largo plazo de los implantes.⁷

2.2 Interfase hueso implante

Entre el implante osteointegrado y el hueso que le alberga y a diferencia del diente natural, no existe cemento ni ligamento periodontal, observándose una unión íntima entre ellos de forma microscópica. Al microscopio óptico se detecta un contacto directo entre el hueso vivo y ordenado y el titanio del implante en ausencia de cualquier tipo de membrana de tejido fibroso.⁷

El hueso se regenera alrededor de los ribetes y surcos de los implantes de rosca, dentro de los poros de los implantes radiculares porosos y a través de los poros de los implantes tipo hoja o de cilindro hueco. Cuando el hueso está en aposición directa con el implante se denomina osteointegración. El implante tiene contacto tanto en la cortical ósea como con el hueso trabecular. Los implantes que se colocan y curan con la interfase ósea directa (osteointegración) muestra un proceso de remodelación ósea activa tras colocar la prótesis.⁷

Conforme va avanzando la remodelación se desarrolla un nuevo contacto directo entre el hueso y el implante sometido ya a carga. En el microscopio electrónico la interfase de crecimiento muestra una relación intraestructural que implica un contacto íntimo entre la matriz extracelular formada por las células osteoblasticas en maduración y la superficie de óxido de titanio.⁷



OSTEOINTEGRACION

NO-OSTEOINTEGRACION

Fotografía 2 Esquema que indica la presencia de tejido conectivo entre el titanio y el hueso en el caso de fracaso (Tomada de; Palacci Patrick. Odontología Implantológica Estética)

2.2.1 Células óseas periimplantadas

Al examinar la interfase titanio- hueso cortical a microscopio electrónico se encuentran osteocitos que contienen organelas normales y no evidencian signos degenerativos. Los osteocitos a través de sus prolongaciones citoplasmáticas se acercan al titanio, pero nunca entran en contacto directo con el. Estos osteocitos, así como la sustancia fundamental amorfa y las fibras de colágeno que les rodea, están separados del titanio por una capa de proteoglicanos de aproximadamente 200 μm de espesor.⁷

Al examinar partes del implante localizadas mas profundamente se comprobó que el hueso de esta región era mas esponjoso y contenía células sanguíneas y medula ósea. Las células sanguíneas (eritro y mielopoyeticas) aparecieron normales. La movilidad precoz de un implante alteraría el proceso de diferenciación de las células óseas, lo que explica el porque la carga funcional de un implante se retrasa hasta que se detecta un contacto apropiado del implante con hueso.⁷

2.2.2 Osteointegración progresiva

El contacto de un tejido con el implante osteointegrado es el resultado provisional de un proceso de remodelación ósea progresiva sin que tenga lugar una respuesta de reabsorción ósea excesiva. La integración del hueso al lado de un implante es un proceso dinámico de formación y reabsorción ósea cuyo equilibrio se afecta por diversos estímulos que incluyen fuerzas biomecánicas aplicadas a través del sistema prótesis / implante y la posible inflamación alrededor del implante. Esta interfase dinámica madurara mas con la carga adecuada del implante después de la fase de cicatrización inicial en la cual el sitio cicatrizal no esta sujeto a ningún estrés o micromovimiento (desplazamiento del implante con relación al hueso). El micromovimiento prematuro alterara una y otra vez los procesos de remodelación ósea normales y dará lugar a la formacion de un tejido cicatricial fibroso en torno al implante. ⁷

Se sugiere que es necesario crear un régimen cuidadoso y preciso de aplicación de carga progresiva debido a la naturaleza de la región de la interfase. La respuesta del hueso a las fuerzas mecánicas aplicadas es lo que influye en los procesos de modelación y remodelación para mantener la homeostasis. Una vez producida la cicatrización inicial en los implantes dentales, el grado de contacto óseo aumenta de 53% a 74% hacia el termino del primer año después de la inserción cuando los implantes se cargan de manera adecuada. Cuando se vigila mediante radiografías la interfase del implante, suele observarse un aumento de las trabeculas óseas en la región que rodea a los implantes durante los primeros años después de su colocación, una característica que sugiere que la respuesta de remodelación normal del organismo se están adaptando a las carga fisiológica de la prótesis soportada por el implante. Las fuerzas oclusales aplicadas al hueso esponjoso actúan como estímulo al área recipiente. Esta estimulación hace que las células óseas se diferencien en los osteoblastos que participan en la

formación de hueso. El mismo fenómeno se produce en el hueso compacto en el lugar de remodelación.^{7,9}

2.2.3 Comportamiento de hueso a la inserción del implante

El hueso esponjoso, de menor densidad y dureza, no es una base estable para la fijación primaria del implante. Únicamente el hueso compacto puede proporcionar una base estable para dicha fijación. Cuando la cicatrización ósea progresa bien, las células óseas presentes en el hueso esponjoso forman un hueso de alta densidad a lo largo de la superficie de la fijación, proceso el que se denomina osteointegración. El hueso esponjoso de la mandíbula es más denso que el del maxilar. Con la fijación primaria en el hueso compacto, la osteointegración requiere en el maxilar un periodo de cicatrización mas largo debido a la diferencia de densidad del hueso esponjoso. Cuando se llevan a cabo los procedimientos quirúrgicos en el maxilar, es imprescindible la obtención de una fijación primaria adecuada para alcanzar una osteointegración favorable.⁷

Cuando se coloca un implante en un sitio preparado, la capacidad del organismo para responder al traumatismo originado por el procedimiento influirá en la clase de respuesta del tejido (en el grado de integración), aun cuando el implante este hecho de un material biocompatible. La manipulación quirúrgica adecuada de los tejidos con generación mínima de calor producirá una respuesta cicatrizal más previsible.⁷

La osteointegración requiere la formación de hueso alveolar nuevo alrededor de la fijación, un proceso que resulta de la remodelación en el interior del tejido óseo. La remodelación, reabsorción, aposición del hueso ayuda a mantener los niveles de calcio en la sangre y no cambia la cantidad de masa ósea. En el hueso esponjoso, con abundancia de osteoblastos y osteoclastos

disponibles, la remodelación tiene lugar en las superficies de las trabeculas óseas.⁷

La preparación del lecho del implante hace que una delgada capa de hueso sufra necrosis. Roberts y cols consideran que 1 mm del hueso adyacente al implante endoóseo muere como consecuencia del traumatismo asociado a la preparación de la zona del implante y a la posterior inserción del mismo. La mayor parte del daño es secuencial a la inflación y a los problemas de vascularización de hueso cortical de la zona.⁷

El organismo responde con al formación de un coagulo inicial y una respuesta inflamatoria menor en torno al sitio quirúrgico, que comprende la proliferación y diferenciación de numerosos fagocitos y células mesenquimales no diferenciadas provenientes del periostio adyacente. La capacidad de los tejidos para diferenciarse dependerá de un lecho vascular intacto que brinde una oxigenación adecuada para la diferenciación ósea. Las regiones en las que reducido el aporte sanguíneo tendrán un ambiente deficiente de oxígeno que estimula proliferación de tejidos fibrosos y cartilagosos en vez de una matriz ósea mineralizante. El organismo debe restituir el hueso neurotizado a medida que se realiza la integración. Al principio se forman unas asas vasculares a una velocidad 0,5mm al día, y después comenzara la formación de hueso poroso en las dos primeras semanas tras la colocación del implante. Entre la pared ósea de la zona quirúrgica y la superficie del implante, los osteoblastos depositan una fina capa de nuevo hueso. Este hueso inmaduro, de tipo trabecular, no tiene la fuerza suficiente para soportar la carga masticatoria. Sin embargo, si se deja pasar un tiempo suficiente antes de sobrecargarlo, los espacios que quedan entre la capa de hueso inmaduro son rellenados por hueso maduro (laminar), de forma que casi toda el área comprendida entre el lugar quirúrgico original y el implante esta relleno de tejido óseo.⁷

El hueso "compactado" resultante (es decir, la mezcla de hueso maduro e inmaduro con muy poco espacio en medio) es bastante robusto y resiste a las fuerzas de la masticación. Roberts y cols estimaron, en estudios en perros y conejos, el tiempo en que tarda la interfase en compactarse alrededor del implante en una 18 semanas.⁷

El hueso necrosado se elimina por actividad osteoclastica de la superficie que mira al implante o en la profundidad del hueso dañado. Para eliminar el hueso necrosado situado en la profundidad, los osteoclastos crean unas cuñas de corte que excavan dentro del hueso desvitalizado. Este proceso se diferencia de la remodelación normal del hueso cortical, porque aparecen osteonas secundarias que se orientan perpendicularmente al eje longitudinal del hueso y no de forma paralela.⁷

El mantenimiento de la interfase hueso implante exige la continua remodelación del hueso de la interfase y del hueso de soporte de la vecindad. La eliminación del hueso "fatigado" de esta zona la llevan a cabo los osteoclastos que tienden a eliminar la mayor parte del hueso más mineralizado que suele ser el más antiguo de la zona, y como tal, el más vulnerable. Todos estos procesos descritos tienen lugar en la zona del hueso cortical, en la zona trabecular el comportamiento óseo no es tan conocido.⁷

2.2.4 Formación de óxido en la superficie del implante

La unión con células de los tejidos tiene lugar en la superficie del titanio con una capa de óxido de titanio que se produce en contacto con el aire o a un líquido corporal y que va aumentando progresivamente con el tiempo, una vez que el implante se encuentra en el interior del hueso. Así en un milisegundo se forma una capa de 10 Å que aumenta a 50 Å después de un minuto de instrumentación. Esta capa continua de óxido (TiO₂) evita una mayor oxidación a temperatura ambiente. A esta propiedad se denomina

“pasividad” del metal. Esta capa de óxido en la superficie del titanio tiene las propiedades físicas de la cerámica. Una capa continua de óxido impide que la masa de titanio interactúe con el medio acuoso, reduciendo los riesgos de corrosión.⁷

2.2.5 Interacción físico-química hueso-implante

Los descubrimientos del contacto directo hueso-implante, a nivel microscópico óptico y electrónico, nos sugieren que es posible la existencia de una adhesión química directa entre el hueso y el óxido de titanio. Esta posible unión ya fue sugerida por Emneus (1967).⁷

En el proceso de colaboración de las fijaciones, el primer contacto del implante es con la sangre y Hoedt comprobó con MEB que la superficie del óxido de titanio (TiO_2) se cubre más rápidamente con una red de fibrina que otros materiales como por ejemplo el acero inoxidable. La rápida formación de un coágulo hemático favorece la aposición ósea. La aglomeración de células remanentes entre las proteínas coaguladas sobre la superficie del óxido de titanio y el hueso alrededor por la intervención quirúrgica, serán atravesadas por vasos neoformados que tienen su origen en el hueso medular y los vasos de periostio.⁷

Al restablecerse el aporte sanguíneo, las células se encargan de transformar el coágulo e ir reparando el hueso dañado para formar una matriz ósea que posteriormente se irá calcificando por la actuación de los osteocitos y se irá remodelando por el estímulo de las fuerzas de la oclusión que actúan sobre las fijaciones por los fenómenos inducidos por los osteocitos y los osteoclastos.⁷

El titanio posee un módulo de elasticidad diez veces superior al hueso, por lo que podrían aparecer fuerzas deslizantes. Así los implantes cilíndricos

roscados (tipo tornillo) descomponen las fuerzas en vectores multidireccionales, y de esta forma las cargas compresivas y tensionales que se aplican al implante se transfieren al hueso circundante como "fuerzas compresivas ". Esto quiere decir que cualquier proceso asociado con la superficie del implante (contaminación, impurezas, manipulación) podría influir en la integración del mismo. De ahí que las propiedades químicas de las capas atómicas mas exteriores del implante sean factores claves en la osteointegración. ⁷

La retención mecánica se logra en los implantes cuya superficie es metálica, como el titanio y sus aleaciones. En este tipo de implantes, la retención se establece en relación con la morfología de esta superficie (irregular, con ranuras, agujeros, etc.) e implica la existencia de un contacto directo, íntimo entre la capa de dióxido de la base metálica y el hueso sin intermediación de ningún tipo de conexión química. De acuerdo con este criterio la osteointegración, en los límites definidos por Branemark, sería un exponente de este tipo de retención. ⁷

La retención bioactiva requiere la presencia de materiales bioactivos que se unen a través de una conexión química al hueso, de forma parecida a como se anquilosa un diente natural. Su mejor exponente es la hidroxiapatita (HA), sobre cuya superficie, y como consecuencia de algún tipo de interacción físico-química, se deposita matriz ósea desde la estructura colágena del hueso a los cristales de HA del implante. ⁷

Lógicamente, la superficie del implante osteointegrado que establece contacto íntimo con el hueso debe ser la máxima posible para que, de esta forma, la distribución posterior de las cargas a que sea sometido sea también máxima. El desarrollo de este contacto requiere un tiempo suficiente para que el hueso no solo cicatrice en torno al implante sino que se remodela. ⁷

El material que se utiliza para crear el implante proporciona las características generales de su composición y biocompatibilidad, mientras que la composición de la superficie es el principal factor que interviene en la aceptación por el tejido y la osteointegración.⁷

En la actualidad el titanio comercialmente puro, la aleación de titanio-aluminio-vanadio (Ti-6Al-4V) y la hidroxiapatita cerámica son los principales materiales que se utilizan en la fabricación de implantes.⁷

El titanio es el noveno elemento mas abundante en la tierra y en su estado natural se encuentra como el compuesto bióxido de titanio (TiO₂). Tiene un peso ligero, es blando y a la vez fuerte para su peso, es muy dúctil y es resistente a la corrosión. Todas estas características lo hacen idóneo para su utilización en el cuerpo humano. Para crear un material biocompatible que tuviera mas fuerza se creo la aleación Ti-6Al-4V. El titanio comercialmente puro que se recomienda para los implantes dentales tiene una composición de 99,75% de titanio, 0,05% de carbono y 0,012% de hidrogeno.⁷

2.3 Superficie del material

Se ha encontrado que la superficie del implante muestra una composición variable que esta sujeta al influjo del proceso de fabricación, los métodos de limpieza y esterilización de la superficie y la manipulación durante su fabricación y envasado.⁷

Además de la composición de la masa del implante se ha visto que es muy importante la superficie que el implante ofrece como interfase con el hueso. Se ha estudiado el comportamiento de distintos materiales en la promoción de la osteointegración. Los más importantes son los óxidos de titanio y la hidroxiapatita, que tienen unas características químicas especiales de biocompatibilidad. Un material biocompatible y anclado en el hueso confiere

una superficie para una respuesta de cicatrización celular e histica que se presentaría en una situación normal sin perturbaciones in situ si no estuviera presente el implante u otro material artificial. ⁷

También se ha observado que no solo influye en la osteointegración del implante las composición química de su superficie (elementos químicos que la componen y espesor de la capa); sino que distintas texturas (tamaño de las partículas, forma, aspereza, etc.) dan lugar a respuestas diferentes en la formación de la interfase ósea. ⁷

El titanio comercialmente puro forma espontáneamente una capa viscosa superficial de oxido e titanio (sobre todo bióxido de titanio: TiO_2) y de esta manera proporciona una interfase de cerámica estable en la cual se puede depositar matriz ósea mineralizante. Los implantes de titanio obtienen de la inercia de esta superficie de oxido la importante propiedad de la biocompatibilidad. Se considera que la capa de oxido es una parte integral del implante, y la profundidad y la composición de la capa tiene importantes efectos en el proceso de osteointegración. ⁷

En los implantes de titanio comercialmente puro se ha descrito una película proteínica de aproximadamente 20nm, mientras que el implante de aleación de titanio Ti-6Al-4V, que puede tener una capa de oxido diferente, la película proteica era de 500nm. Se ha encontrado diversos elementos además del titanio en la superficie del implante tras su fabricación como fósforo, carbono, calcio, oxígeno, silicón y cloro. La eliminación de los elementos contaminantes y el logro de una superficie de implante perfectamente limpia son los objetivos de las técnicas de limpieza y esterilización recomendadas. Las técnicas sugeridas son esterilizaciones recomendadas. Las técnicas sugeridas son esterilización en autoclave, esterilización a calor, esterilización con radiación ultravioleta y esterilización mediante procedimientos de incandescencia. La preparación inadecuada de la superficie contribuirá a al

aparición de contaminantes que afectaría de forma negativa a la osteointegración.⁷

Diversos estudios han sugerido que el revestir la superficie del implante con materiales de cerámica bioactivos intensificara la unión del implante al hueso. La capa que mas se utiliza es la hidroxiapatita.⁷

2.3.1 Características físicas de la superficie: superficies lisas / rugosas

Se ha comprobado que las propiedades físicas de la superficie influyen en la fuerza de retención del implante integrado. Una superficie de titanio que se ha vuelto áspera lijándola tendrá un contacto óseo significativamente mayor que las superficies de titanio que se pulen y quedan lisas. Las aspereza de la superficie de titanio afecta a la unión de las moléculas biológicas de los tejidos del huésped a al misma. Baier y col. Informaron que la aspereza de la superficie a nivel de 1mm y menos no era una influencia significativa en el resultado de la integración del implante y los tejidos del hueso.⁷

Cuando se prepara la superficie del implante es importante crear un sistema de retención que proporciona una fijación inmediata del implante en el momento de la colocación. Como mecanismos de macrorretención se emplean las roscas de tornillos o diseños de adaptación a presión, con el cual se utiliza un sitio receptor preparado de menor diámetro que el implante. La macrorretención previene el micromovimiento inicial y proporciona una interfase de titanio y óxido con una superficie mayor para la integración.⁷

Gracias a la constante mejora de la tecnología de fusión y procesamiento, el titanio se ha convertido en una sustancia segura para el odontólogo y para el paciente.²

Pero si se mira atrás y se compara con el desarrollo actual, se ve que este material se afirma más rápidamente y con mayor éxito en las aplicaciones clínicas, que muchos otros sistemas nuevos.²

Desde las primeras aplicaciones clínicas llevadas a cabo en 1951, el empleo dentro del campo de los biomateriales del titanio y sus aleaciones ha ido aumentando de forma constante. Este hecho es consecuencia de la mejor resistencia a la corrosión del titanio en los fluidos del cuerpo humano, en comparación con la de los aceros inoxidable.⁶

El cuerpo humano puede considerarse como un medio que contiene una solución salina isotónica con una gran variedad de aniones y cationes y un amplio rango de macromoléculas biológicas, radicales libres y células, todos los cuales tienen la capacidad de ser biológicamente y químicamente activos. A consecuencia de este medio tan agresivo, para la fabricación de implantes quirúrgicos sólo pueden emplearse metales nobles o metales que sean pasivos bajo condiciones fisiológicas.⁶

El titanio y sus aleaciones presentan una excelente biocompatibilidad, debido a una buena resistencia a la corrosión en fluidos fisiológicos y una aceptable tolerancia por los tejidos, así como, unas altas propiedades mecánicas. Por otra parte su módulo de elasticidad y su baja densidad hacen que sea uno de los metales que presentan un comportamiento mecánico más semejante al hueso.⁶

Como consecuencia de las características mecánicas que se requieren en determinadas aplicaciones, el titanio puro se sustituye en muchos casos por aleaciones de titanio, siendo la aleación Ti-6Al-4V el principal material empleado. Ahora bien, debido a los efectos perjudiciales que pueden suponer la presencia de aluminio y vanadio en esta aleación, en los últimos

años se han desarrollado aleaciones alternativas, como por ejemplo las aleaciones Ti-6Al-7Nb o Ti-13Nb-13Zr.⁶

La citotoxicidad de los elementos metálicos en implantes quirúrgicos ha sido estudiada por Steinemann, el cual ha demostrado la elevada citotoxicidad del vanadio y la respuesta al encapsulamiento de los tejidos como consecuencia de la presencia de aluminio, mientras que otros elementos como el titanio muestra una excelente biocompatibilidad. También se ha sugerido la existencia de una conexión entre la presencia y el proceso de demencia senil asociado a la enfermedad de Alzheimer. Kawahara también ha demostrado la baja citotoxicidad de diferentes elementos metálicos como el titanio.⁶

En los implantes quirúrgicos la corrosión puede ser un fenómeno crítico, que afecta tanto a la biocompatibilidad del implante como a la integridad estructural de la prótesis. La corrosión y la disolución de las capas superficiales del material son dos mecanismos que pueden derivar en la introducción de iones metálicos en el cuerpo humano, originando efectos adversos por reacción biológica de los mismos.⁶

Agins ha confirmado la presencia en los tejidos humanos de iones de titanio, aluminio y vanadio en pacientes en los cuales había fallado la implantación quirúrgica de la aleación Ti6Al-4V en la articulación de cadera. Cuando en los tejidos de la zona implantada existe una concentración elevada de aluminio y vanadio, la reacción histológica produce leucocitos polimorfonucleares, células gigantes y frecuentemente se puede observar plasmocitos, causando en el paciente síntomas similares a una reacción alérgica e inflamatoria.⁶

La degradación del material se debe generalmente a una combinación de efectos electroquímicos, como la corrosión, junto con efectos mecánicos. Debido a la tendencia actual en el empleo de prótesis para resolver problemas en personas cada vez más jóvenes y al aumento de la longevidad

media de la población, cada vez son más exigentes los requerimientos de resistencia a la corrosión de los materiales empleados.⁶

Por una parte el cuerpo humano ejerce una influencia sobre el material provocando un cambio en sus características, principalmente debido a procesos de corrosión y degradación, y por otra, la presencia del material provoca cambios en los tejidos circundantes a través de procesos de inflamación.⁶

En el caso de los tejidos duros la implantación depende de la relación entre el hueso y el implante, tendiendo en todos los casos hacia un crecimiento o remodelación ósea. En general, el titanio es uno de los pocos materiales que no induce la formación de barreras de tejido fibroso cuando se pone en contacto con los huesos sanos, lo cual es deseable ya que permite al hueso crecer encima de la superficie del implante y rellenar estrías o poros que pueden haber sido introducidos deliberadamente para facilitar que la prótesis quede más firmemente incrustada, siendo por ejemplo una ventana destacable en prótesis dentales.⁶

Para mejorar el proceso de adherencia entre el hueso y el implante, actualmente se están desarrollando los denominados materiales bioactivos, como por ejemplo el hidroxiapatito cálcico, que favorecen el crecimiento del hueso en la superficie del implante. El hidroxiapatito (fosfato cálcico) es una cerámica constituyente mineral del hueso, por lo que el organismo la reconoce como propia y el hueso puede crecer en contacto con el mismo evitando la formación de una capsula fibrosa. Otro método que permite mejorar la actividad osteogénica es la utilización de recubrimientos porosos, los cuales se producen mediante la sinterización de partículas de titanio sobre la superficie del implante que ha de estar en contacto con el hueso. En general se buscan tamaños de poro superiores a las 100, de

forma que en dichos poros reproduzca el crecimiento óseo y se alcance así un buena fijación del implante al hueso. ⁶

Las buenas características que presenta el titanio y sus aleaciones ha permitido su utilización en diversas aplicaciones clínicas como son: clavos y tornillos fijados al hueso, placas de ostiosíntesis para la preparación de fracturas óseas, válvulas cardíacas, etc. ⁶

Estos implantes deben tener una excelente biocompatibilidad asociada con una elevada resistencia a la corrosión, ya que el medio en que se encuentran puede ser notablemente agresivo. Las interacciones del implante con las diversas sales compuestos orgánicos y microorganismos presentes en la saliva pueden ser complejas. Además, el pH presente en boca puede oscilar desde valores inferiores a 4,5 hasta valores de 8, existiendo también problemas de corrosión por resquicios. El desprendimiento de sustancias extrañas como iones o productos de corrosión puede dar lugar a diversas reacciones alérgicas. Por otra parte los materiales para implantes dentales han de presentar una alta resistencia compresiva y tenacidad, y una fijación viable entre el hueso alveolar y el tejido mucoso. ⁶

CAPITULO III: BIOCOMPATIBILIDAD

Un biomaterial es cualquier sustancia o metal (que no sea un fármaco) de origen natural (tejidos bovinos o porcinos, proteínas del tejido conectivo) o artificial (metales, polímeros y cerámicas), cuya misión sea remplazar a una parte o función de nuestro organismo de una forma segura y fisiológicamente aceptable.⁸

En la Conferencia Europea de Consejo (Ámsterdam 1992) se define a los biomateriales como “materiales que interactúan con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo”⁸

La primera evaluación sobre biocompatibilidad está descrita en la literatura científica del siglo XIX, aunque se trataban de evaluaciones caracteres de rigor científico. Es en 1940 cuando se describen los primeros tumores malignos inducidos por la implantación de materiales sólidos. Estos materiales daban un alto índice de respuesta maligna pero sin embargo en la práctica clínica demostraban tener una buena eficacia. Existía pues una disociación entre la experimentación y la clínica, que hacía necesario un esfuerzo para conseguir una normalización de protocolos de evaluación experimental de biomateriales.²⁰

A partir de la segunda Guerra Mundial algunos médicos empiezan la búsqueda de biomateriales, considerándose que estos debían tener las siguientes cualidades:²⁰

- No producir respuesta inmunitaria.
- No ser tóxico.
- No ser carcinogénico

- No ser incompatible médicamente.
- No ser incompatible hemodinámicamente.²⁰

La biocompatibilidad puede definirse como la compatibilidad de cualquier material (extraño) con un organismo vivo. Puede que la biocompatibilidad absoluta sea una mera utopía (Williams) Definiendo el término más concretamente, los materiales biocompatibles son aquellos en los que la interacción entre el material y el tejido vivo es tan mínima que ni el material se ve perjudicado por el tejido ni el tejido por el material.⁹

La utilización de nuevos materiales en la clínica humana necesita de una evaluación preclínica que incluye diversos niveles de actuación:

- a) Caracterización físico-química de los materiales.
- b) Evaluación biológica de dichos materiales.²⁰

3.1 Reacción del tejido frente a la lesión

Como aspectos de la biocompatibilidad del material podemos describir:

- Procesos iniciales en la superficie del material.
- Respuesta local.
- Corrosión.
- Respuesta sistemática.²⁰

Las células que intervienen en la respuesta de los tejidos ante un implante son:²⁰

- Células monucleadas: células de un solo núcleo

- Macrófagos: células mononucleadas fagocitarias que se desplazan a lo largo del organismo.
- Fagocitos: células que destruyen microorganismos, partículas extrañas al organismo u otras células. Podrán ser fijos (pertenecientes al sistema reticuloendotelial) o bien ser libres (leucocitos polimorfonucleares o macrófagos)
- Células gigantes de cuerpo extraño: células originadas a partir de un macrófago, en presencia de un cuerpo extraño.
- Células gigantes multinucleadas: células gigantes con varios núcleos.
- Fibroblastos: células pertenecientes al tejido conectivo que elaboran los precursores del sistema extracelular de tipo fibroso y los componentes amorfos.
- Leucocitos: células blancas sanguíneas de movimiento ameboide, que protegen al cuerpo de microorganismos, pudiendo ser de cinco tipos: neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos y monocitos.
- Plaquetas: elementos constituyentes de la sangre que tienen forma de disco oval o circular que intervienen en el proceso de la coagulación de la sangre.²⁰

Todo proceso de implante puede considerarse un foco de irritación o un estímulo hacia el tejido. La primera reacción será la inflamación, le sigue un proceso reparador, y finalmente una cicatrización de la incisión. El tiempo de la transición entre la inflamación y la reparación, depende de la severidad de la lesión o injuria. Todo proceso de inflamación provocará.²⁰

- a) respuesta vascular, produciéndose cambios vasculares.
- b) respuesta neurológica produciendo liberación de mediadores químicos.
- c) respuesta celular que producirá el movimiento celular. Este movimiento celular viene mediado por procesos químicos denominados quimiotaxis. Una

de las más importantes funciones que se produce es la fagocitosis, para la defensa de partículas y bacterias.²⁰

Así pues, la primera reacción ante un biomaterial será la inflamación aguda, que se puede definir como aquella reacción inmediata como respuesta a la lesión y en la que se producirán:²⁰

- 1) Cambios vasculares: produciéndose una dilatación vascular, con aumento de la permeabilidad capilar, todo ello producido por la histamina local.
- 2) Las células rojas son el eje del proceso inflamatorio mientras los leucocitos (neutrófilos, monolitos y linfocitos) ocupan una posición periférica. Durante este período la principal función es la fagocitosis de partículas extrañas.
- 3) También participan los mediadores químicos en todo el proceso de la inflamación (histamina, serotonina, complemento, prostaglandinas, etc...)²⁰

Posteriormente la inflamación crónica depende de el agente lesionante. La inflamación crónica es una respuesta exudativa, y en la que predominan los fibroblastos acompañados de leucocitos, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos. Se reproduce el llamado granuloma, que estará formado principalmente por macrófagos y derivados, así como células gigantes, cuando la lesión ofrecida al organismo, es resistente a los fagocitos. Las células gigantes polinucleadas provienen de los macrófagos funcionados, como respuesta a cuerpos extraños, resistentes y persistentes. Los linfocitos y células plasmáticas con células típicas de la respuesta de tipo crónico, en la que está involucrado el sistema inmunológico.²⁰

Los fibroblastos serán las células que estarán presentes durante el proceso reparador.²⁰

En el proceso de cicatrización la primera reacción que se produce es un exudado de neutrófilos. La fibrina también estará presente, así como los capilares que llegaran los fibroblastos.²⁰

La inflamación suele persistir durante unos tres días hasta que los macrófagos superan a los neutrófilos. La evolución de los distintos elementos, en el proceso cicatricial sería:²⁰

- a) Fibrina y neutrófilos
- b) Fibroblastos
- c) Macrófagos
- d) Colágeno.²⁰

En la respuesta del organismo a los implantes de biomateriales la quimiotaxis, es potencialmente una de las más importantes actividades biológicas. Esta particular función ocurre con los macrófagos y otros fagocitos y puede, alterarse cuando se produce una implantación en el cuerpo humano, pudiendo afectar por si mismo al funcionamiento del biomaterial. Estímulos quimiotácticos producirán que estas células se desplacen hacia el origen del estímulo. Todo implante será un material extraño para el cuerpo, pudiendo ser considerado como un "estímulo". MC Chtcheon descubrió, en 1946, la quimiotaxis como la acción y el movimiento de una serie de células, determinadas por una serie de sustancias que se encuentran en el entorno después de la implantación de un material pueden aumentar la vascularidad y la permeabilidad de los vasos sanguíneos.²⁰

Por último, el tejido fibroso reaccionará frente a los implantes de biomateriales produciendo una fibrosis mínima en los casos que se traten de un sólido monolítico.²⁰

3.2 Test biológicos utilizados en el estudio de la biocompatibilidad

Los sistemas de ensayos biológicos evalúan el potencial tóxico de los materiales. Estos estudios de biocompatibilidad pueden ser realizados directamente sobre el material o sobre una extracción de este. Utilizándose métodos “in vivo” y por sistemas de cultivo celular.²⁰

Los resultados se realizaran de acuerdo con las normas vigentes según la American Society for Testing and Materials (ASTM), de la British Standards Institution (BSI) o de la United Status Pharmacopoeia (USP).²⁰

Existe una gran multitud de test que podemos utilizar en el estudio de la biocompatibilidad de los biomateriales, de todos ellos iremos explicando en este capítulo los test más utilizados en la practica habitual. Los test se dividen en:²⁰

- METODOLOGIAS “in vitro”
- METODOLOGIAS “in vivo”

3.3 Metodologías "in vitro"

3.3.1 Estudios de citotoxicidad

Son aquellos test que permiten hacer un estudio de la toxicidad de un material. Se pueden realizar o bien mediante el contacto directo del material con la línea celular que corresponda, o bien mediante el contacto indirecto del extracto del material que se someta a estudio con el cultivo celular, o por contacto indirecto por difusión en agar en cultivo celular.²⁰

Estudio de la toxicidad de materiales en cultivos celulares

Este test está descrito por ASTM y Standards Británicos. Se utiliza como línea celular un cultivo de fibroblastos de ratón predeterminado (cepa L929).²⁰

Se introducirán 8×10^4 células en un falcón de cultivo con 5ml. de medio Eagle. Se incubarán durante 24h. a 37°C con una atmósfera del 5% de CO₂, para mantener el pH. a 7,2 y la humedad saturada. Tras la incubación la población celular ascenderá a 1.2 a 1.5×10^5 células. El medio de cultivo se reducirá de 5 a 2 ml para evitar un excesivo movimiento de las muestras. Los cultivos que aparezcan con signos de aglutinación o desprendimiento celular serán descartados. Se evaluarán macroscópicamente y microscópicamente.²⁰

La línea celular L929 es una línea celular establecida, bien caracterizada y realmente apropiada, que ha demostrado resultados reproducibles.²⁰

Aparte del cultivo con la muestra problema se prepararán otros cultivos celulares donde se aplicarán; Un control negativo por ejemplo USP Negative Control Plastic.²⁰

Un control positivo que produzca un grado moderado pero reproducible de citotoxicidad, por ejemplo solución acuosa de fenol (0.45% volumen), u otro material de respuesta citotóxica conocida como la goma látex.²⁰

Se preparara un tercer cultivo sin muestra.²⁰

La técnica general deberá cumplir unas condiciones asépticas extractas para minimizar la contaminación microbiana.²⁰

El tamaño de la muestra será lo suficientemente pequeño con el fin de que en la placa de Petri este presente un adecuado margen de células para la evaluación optima del ensayo. La superficie total de la muestra será de 100-250 mm² en el caso de muestras sólidas, así mismo, se prepararan especimenes para evaluar la citotoxicidad de líquidos o extractos por saturación de un disco de papel de filtro estéril. (Cultivo Agar Overlay). Los cultivos se realizaran por duplicado, se aspirara el medio de todos los cultivos aceptados y se sustituirá por Nobel Agar (2 ml.), dejándose solidificar a temperatura ambiente. Se ubicaran los materiales (x2) de test o de control (x2) y se incubara durante 24h.+/-1h. Se añadirán 2 ml. de solución de Rojo Neutro en cada disco y se deja incubar durante 1h.²⁰

La evaluación de resultados se realizara por Índice de Zona que mide las zonas no tenidas por rojo neutro (muerte celular). El Índice de Lisis representa el número de células afectadas por malformación, degeneración, desprendimiento o lisis de la zona de muestra.²⁰

Según los Standars ASTM el ensayo de citotoxicidad "in vitro" se puede realizar por contacto directo del plástico con las células de cultivo confluyente (6-F813), o por difusión de los componentes citotóxicos del plástico a través del medio de cultivo (6-F895). Ambos ensayos comparten el mismo protocolo experimental anteriormente citado.²⁰

Este método es relativamente simple de realizar, de coste moderado, requiere entrenamiento, su sensibilidad es muy alta permitiendo detectar los constituyentes citotóxicos difusibles a partir de un polímero. Se obtienen resultados paralelos a los del test de implantación en conejos, pero se muestra mucho más sensible.²⁰

Será muy apropiado este ensayo en situaciones en que la cantidad de material sea limitada. Por ejemplo en sistemas pequeños, como polvos pueden ser colocados sobre el Agar y examinar la presencia de una zona de inhibición de crecimiento celular.²⁰

Las reacciones citotóxicas frente a extractos de material presentan resultados aun mas sensibles y eliminan el problema de elección de la forma del material.²⁰

Test de inhibición del crecimiento celular

La toxicidad puede ser también observada como una inhibición del crecimiento celular bajo condiciones definidas. Se utiliza generalmente cultivo en monocapa de fibroblastos de ratón tratado bajo distintos extractos del material.²⁰

Los tubos son cultivados durante un periodo de 72h., posteriormente el medio es decantado y la monocapa de tejido es cuidadosamente lavada con buffer salino.²⁰

El crecimiento celular se determina por valoración de las proteínas totales por espectrofotometría en los tubos individuales, menos la cantidad de proteínas del inoculo inicial (T=0). La diferencia en el crecimiento por la presencia o ausencia

(control negativo) del extracto es expresada como la inhibición del crecimiento celular (ICG). Los resultados para cada cantidad de extracto se registran en forma de % inhibición celular según peso del material extraído. Es uno de los test que proporciona más información sobre las sustancias lixiviadas y el más sensible de los test de cultivo de tejidos descritos para términos de tiempo breves, pero requiere personal muy experimentado, habilidad técnica y es más caro que el método de difusión en Agar.²⁰

3.3.2 Estudios de biodegradación

Test de biodegradabilidad

Este test ASTM tiene como objeto determinar la resistencia del plástico frente a hongos o bacterias y observar si puede ser utilizado como fuente de carbono permitiendo el crecimiento de los organismos.²⁰

El ataque microbiano de los materiales plásticos ocurre a nivel de plastizantes, celulósicos, lubricantes, estabilizantes y colorantes. Es importante establecer la resistencia al ataque microbiano bajo condiciones favorables a tal ataque, es decir, a t° de 2-38°C. y humedad relativa del 6%.²⁰

Las especies fúngicas que pueden utilizarse en este ensayo son:²⁰

- *Aspergillus niger*
- *Penicillium funiculosum*
- *Chaetomium globosum*
- *Trichoderma sp*
- *Pullularia pullulans*

Se cultivan en un medio adecuado como Agar de dextrosa de patata, no pudiéndose almacenar más de 4 meses a una T° de 3-10°C. Se utilizaran subcultivos incubados a 28-30 °C durante 7 a 20 días para preparar la suspensión de esporas.²⁰

La suspensión de esporas se ha de preparar frescas cada día o pueden dejarse en el refrigerador a 3-10°C. durante un periodo no superior a 4 días. Se someterán a un control diario de viabilidad.²⁰

Los especímenes del test serán de 51mm. de diámetro de la pieza (tubos), por 76mm. de longitud. Los materiales con forma de film presentaran unas dimensiones de 51x25.4mm. Se inoculan 3 especímenes del plástico. Se inoculara la suspensión de esporas en las placas de Agar de sales nutrientes (previamente preparado) estériles (el Agar solidificado presentara un grosor de 3.2 a 6.4 mm.). Después de que el Agar haya solidificado se colocaran los especímenes de plástico en la superficie del Agar. Se inoculara la superficie con spray de la suspensión con un atomizador estéril. Se incubara a 28-30°C. y una humedad relativa no menor del 85%. Se evaluaran por observación directa de los efectos.²⁰

En el caso del cultivo bacteriano la especie escogida será *Pseudomonas aeruginosa*. Se sembrara en el medio de cultivo idóneo (líquido). La concentración celular se cuantificara por turbidez usando un espectrofotómetro. Se realizaran controles de viabilidad sobre la suspensión del cultivo bacteriano.²⁰

Los especímenes del test serán de 50x50 mm. En pieza, 50mm. de diámetro x 75 mm. de longitud. En el caso de filmes plásticos se escogerán de un tamaño de 50x50 mm. Se inocularan 3 especímenes.²⁰

Después de que el Agar de sales nutrientes haya solidificado se colocaran los especímenes de plástico en la superficie. (El Agar presentara un grosor de 6-12mm.) En un segundo paso añadimos la suspensión bacteriana en una concentración de 20.000-150.000 cel./ml. Utilizamos controles no inoculados por bacterias para evaluar las diferencias de propiedades eléctricas y físicas frente a los plásticos expuestos a la bacteria. Se incubaran a 35-37° CC. y 85% de HR., durante un periodo mínimo de 21 días. Se puede realizar el test inoculando el

plástico en Agar gel, permite un mayor contacto entre la bacteria y el espécimen, cuando la geometría de este último lo permite. Se observan los efectos visibles.²⁰

El criterio de tasación de estos resultados es común para los dos ensayos; resistencia fúngica y bacteriana.²⁰

Al cabo de tres semanas se observara el % de la superficie de la placa que esta recubierta por el microorganismo y se puntuara de la siguiente forma.²⁰

En estos tipos de test no es recomendable el uso de extractos del material debido a que su biodegradabilidad disminuye. Otras valoraciones del crecimiento microbiano relacionado con la capacidad de biodegradación del plástico son métodos eminentemente químicos de cuantificación del decremento del oxígeno o incremento del anhídrido carbónico como consecuencia de una elevada tasa metabólica (degradación aeróbica de los compuestos de carbono del plástico) de los microorganismos.²⁰

Ensayo de biodegradación mediante hidrólisis en soluciones salinas y enzimáticas

Se evalúa la pérdida de peso y alteración de propiedades mecánicas en función del tiempo. Se realiza mediante la observación de cambios en superficie del material mediante microscopía electrónica.²⁰

Ensayo de biodegradabilidad en cultivo de macrófagos.

Se evalúa la liberación de enzimas lisosomales. Liberación de IL-1, producción de radicales libres. Cambios en el peso y propiedades mecánicas del material, observación microscópica electrónica de barrido.²⁰

3.3.3 Estudios de mutagenesis

Test de Ames.

El test de Ames se utiliza para evaluar la respuesta genotóxica del espécimen plástico. La mutagénesis de algún componente del material se pone de manifiesto al aparecer una mutación revertida en *Salmonella typhimurium*.²⁰

Se cultiva una cepa de *S. Typhimurium* [his-] en un medio auxotrófico para la histidina.²⁰

No presenta crecimiento alguno. Si al añadir el extracto de material aparece crecimiento en la placa de Petri, el test se considera positivo, por lo que el plástico posee algún componente con capacidad genotóxica.²⁰

Test del contacto del material con células linfoides.

Este test evalúa la capacidad clastogénica de los materiales, y junto con el test del Linfoma de ratón, que analiza las alteraciones cromosómicas inducidas, son los dos más frecuentes para estudios de mutagénesis. En ambos casos se utiliza el extracto del material.²⁰

3.4 Metodologías "in vivo"

3.4.1 Estudios de implantación

Evaluación de materiales implantados en el músculo durante 7 días en rata o conejo

Se considera como el test biológico mas simple para detectar las sustancias citotóxicas difusibles de un material.²⁰



Fotografía 3. Estudios de implante en músculo en el conejo (Tomada de; Morales de Cano J., Peraire Cristina. Biomateriales para la salud)

Se preparan como mínimo 8 tiras de muestra a evaluar y 4 tiras de USP negative control. Las dimensiones de las tiras serán de un mínimo de 10x1 mm. Los bordes de las tiras deben ser lo mas lisos posibles, para evitar un trauma adicional a la implantación. Para cada muestra se utilizara como animal de laboratorio para el ensayo dos conejos sanos cuyo peso no será menor de 2.5Kg. Los músculos paravertebrales del conejo deben ser lo suficientemente amplios para permitir la implantación de las tiras. El mismo día de la prueba o 20 horas antes se rasurara el pelo de ambos lados de la columna vertebral, y se anesthesiara el animal con pentobarbital sodico. Se desinfectara la zona con alcohol yodado. Toda la instrumentación así como el material se encontraran esterilizados.²⁰

Para la implantación se utilizaran agujas hipodérmicas con trocar. Se colocaran como mínimo 4 tiras de muestra en el músculo paravertebral en un lado de la espina dorsal de cada uno de los dos conejos, a unos 2,5-5 cm del eje dorsal. De la misma manera se implantaran 2 tiras de USP control negative en el músculo opuesto del mismo animal.²⁰

Se inserta un estilete o trocar estéril dentro de la aguja para fijar el material al tiempo que retiramos la aguja. Si en algunas de las implantaciones el animal

sangra demasiado se colocara un duplicado de la tira en otro lugar. Se mantendrán los animales bajo observación durante un periodo no inferior a las 72 horas. Es preferible observar los resultados después de una semana para permitir que el traumatismo provocado por el trocar no interfiera con la propia reacción del biomaterial.²⁰

Se sacrifican los animales con una sobredosis de pentobarbital sodico y se realizara un examen macroscopico del área del tejido circundante a la porción central de cada implante de tira del material. Se utilizaran lentes de aumento si es necesario.²⁰

El tejido circundante al plástico control negative debe aparecer libre de hemorragias o encapsulación del material.²⁰

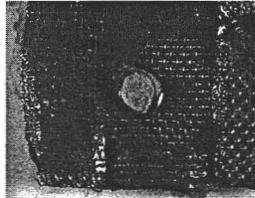
Se cumplen los requerimientos del test si no existen diferencias significativas entre reacción tisular frente al material control negative y la reacción tisular frente al material problema. Únicamente una de las cuatro tiras puede presentar una mayor reacción tisular.²⁰

ASTM presenta distintos ensayos según evaluemos la toxicidad aguda, subaguda, subcronica o crónica. El protocolo básico experimental es el mismo excepto los siguientes puntos:²⁰

El ensayo se describe para conejos, ratas u otros animales. En el caso de ratas se utilizaran tantos animales como sean necesarios para permitir la implantación de 12 especimenes y 12 controles por cada intervalo de tiempo en que realicemos la valoración de la reacción inflamatoria.²⁰

Las dimensiones del material implantado se dejan a discreción del investigador, recomendando 1x10mm o 3,2x12mm de sección cuadrada o circular. Cuanto menor sea el diámetro del material menor será el trauma mecánico producido por este y por la aguja de inserción.²⁰

En el caso del test a largo término recomienda utilizar fibras cilíndricas de 1mm y 2cm de longitud para ratas. El lugar de implantación serán los músculos glúteos de las ratas.²⁰



Fotografía 4. Estudios de implante en cajas metálicas en el músculo del animal de experimentación (Tomada de; Morales de Cano J., Peraire Cristina. Biomateriales para la salud)

Se realizara una evaluación histopatológica en el caso del test a corto termino al 7° día (test agudo) o 30°-90° día (test subcronico), y en el test a largo termino al cabo de dos años.²⁰

Se prepararan 1-2 bloques de cada lugar de la implantación (4mm de tejido circundante). Se aplicaran métodos estándar de valoración histopatológica.²⁰

Si un animal muere antes de lo esperado, se realizara una biopsia para determinar la causa de la muerte, y poder descartar la posibilidad de que sea debida al procedimiento del test. Ante un resultado ambiguo se repetirá el test y se aumentara el número de individuos por muestra.²⁰

Todos los pasos y resultados serán debidamente registrados para facilitar la interpretación y reproducibilidad del ensayo.²⁰

Por ultimo, destacar que se trata de un ensayo simple, fiable, más o menos costoso, muy sensible y que requiere una cierta experiencia en la manipulación.²⁰

Ensayo de implantación intraósea en ratón, conejo o perro

Este es quizás el tipo de test más habitualmente utilizado para el estudio de los biomateriales, y especialmente en aquellos biomateriales usados en cirugía ortopédica y traumatología, así como en cirugía maxilofacial y odontología. Al igual que el test anterior existe toda la normativa en cuanto a la elección del animal de experimentación, el número de animales, y el tipo de evaluación histológica que hay que realizar en estos animales.²⁰



Fotografía 5. Estudios de implante de materiales en el interior del hueso de un conejo (Tomada de; Morales de Cano J., Peraire Cristina. Biomateriales para la salud)

3.4.2 Estudios de irritación y sensibilización

Ensayo de sensibilización de cobayos Albinos

Este test se describe en los test de ASTM y Standard Británicos y determinan el potencial de una sustancia o material de extracción para provocar una reacción alérgica por contacto.²⁰

Se utilizaran 10 cobayos machos de 300 a 500 gr. de peso por grupo. Después de dos estados de inducción empleando adjuvante completo de Freund y sulfato de lauril sodico (SLS), la sustancia a evaluar se coloca en parches que posteriormente se aplican a la piel del cobayo para examinar la eventual reacción alérgica que provocan.²⁰

La cuantificación de la reacción se realiza después de 24 - 48 horas de la aplicación.²⁰

Se ha seleccionado el cobayo como animal del ensayo, debido a que se trata del mejor modelo animal para mostrar dermatitis alérgicas por contacto en humanos.²⁰

El adjuvante de Freund y el sulfato de lauril sodico aumentan el potencial del material para provocar una alergia. Se utilizara la región dorsal anterior de los cobayos (4X3 cm). Por inyección intradermal se administraran las muestras, en tres lugares distintos a ambos lados de la espina dorsal separados entre si, al menos 1,5 cm:²⁰

- lugar 1 -> 0.1ml de adjuvante sin muestra.
- lugar 2 -> 0.1 ml de muestra problema sin adjuvante.
- lugar 3 -> 0.1 ml de muestra problema emulsionada con adjuvante.²⁰

Una semana después se afeitara toda el área y se aplicaran los parches con la muestra, el papel debe estar saturado de liquido problema. Si la muestra problema no es irritante tratar cada área con 10% de SLS con gelatina de

petróleo 24 horas antes de aplicar los parches, friccionando la superficie de la piel con una varilla de cristal.²⁰

Se fijaran los parches y se colocaran un vendaje elástico a lo largo del torso. Se dejaran durante 48 horas. Pcr otra parte a las dos semanas de la inducción se afeitara una zona de 5 X 5 cm del costado del animal, se aplicaran los test sólidos en solución de gelatina de petróleo al 25% en peso a los parches de papel de celulosa (2x2 cm) y se procederá de la forma anterior evaluándose al cabo de 24 horas.²⁰

El grado de irritación se valorara según el rango utilizado en el test intracutaneo listado anteriormente. El grado de respuesta de sensibilización se cuantificara.²⁰

Si un número significativo de animales presenta una reacción correspondiente a 1 (mas del 50%) se repetirá el test con 10 animales adicionales. Si el 60% de los animales del grupo control positivo no muestran una reacción de 2 o más, repetir el test. Se considera que es un ensayo más sensible que el test Clásico de Draize.²⁰

Evaluación de materiales por inyección intracutánea en conejo

Esta diseñado para evaluar extractos de plásticos en conejos. Los medios de extracción serán los mismos que en el ensayo anterior.²⁰

Se utilizaran dos conejos, sanos, tipo albino de piel fina, no previamente usados en otro test. Las jeringuillas serán de un volumen no mayor de 2ml.

con una precisión no menor de ± 0.10 ml, las agujas serán de 21 o 26G, todo ello en condiciones estériles.²⁰

El pelo del animal se rasurara, la piel debe estar libre de cualquier trauma o irritación cutánea. En la manipulación de los animales se evitara tocar los puntos de infección durante los periodos de observación. Tras afeitar a ambos lados de la espina dorsal del animal se limpiara ligeramente la piel con alcohol diluido y se secura la piel antes de la inyección. Se inyectaran para cada muestra de extracto, en 10 lugares distintos en un lado del dorso de cada uno de los conejos, 0.2 ml. De la misma manera en otros 5 lugares del lado opuesto del dorso del animal se inyectaran 0.2 ml del correspondiente blanco. Los lugares inyectados se evaluarán a las 24 horas, 48 horas y 72 horas después, observándose la aparición de reacciones tisulares tales como eritemas, edemas, y escaras.²⁰



Fotografía 6. Estudios de materiales por inyección intracutánea en el animal de experimentación (Tomada de; Morales de Cano J., Peraire Cristina. Biomateriales para la salud)

Se cuantificara la reacción de la siguiente manera:

El promedio de la muestra problema no debe ser significativamente mayor al del Blanco para considerarse superado el test.²⁰

Si el resultado fuese dudoso repetir el test con 3 conejos. No se recomienda el uso de aceite de semilla de algodón ya que presenta, por el mismo, un efecto irritante.²⁰

Se pueden utilizar ratas para este test, reduciendo el numero de pruebas por animal así como la dosis administrada, que tendría que estar de acuerdo con el peso del animal, tendríamos que aumentar el numero de individuos testados de forma que evaluáramos todos los diferentes tipos de extractos. Este nuevo método solo se puede concretar empíricamente.²⁰

Este ensayo revela las propiedades irritantes locales, su coste y su sensibilidad es moderada, es menos sensible que los cultivos celulares. Para poner en evidencia un efecto inmediato, se puede inyectar un colorante como el azul de trypan, que revela una acción inmediata a lo largo de la primera hora.²⁰

Podremos calcular el índice de irritación primaria (PII) para cada animal de test y sustancia. Este corresponde al valor global de la suma de los valores obtenidos por presencia de eritemas y edemas en las zonas raspadas y las intactas, dividido por 6. El promedio del índice de irritación primaria es igual a la suma de los PIIs para cada sustancia de todos los animales testados de incisión y la zona intacta de la piel.²⁰

Evaluación de extractos de materiales por inyección sistémica en ratón

Este método evalúa la toxicidad de los extractos obtenidos del material plástico, tras su inyección en ratones. Se describe el ensayo con ratones de tipo albino de un peso aproximado de 17-23 gr. Por cada líquido de extracción se utilizaran un mínimo de 10 animales.²⁰

El proceso de extracción del plástico se realizara con distintos disolventes, la temperatura de extracción viene determinada por el tipo de plástico. La cantidad de espécimen requerido para la obtención del extracto depende de su forma (lamina, tubo bloque).²⁰

Se inyectara cada extracto de la muestra y el correspondiente blanco (liquido de extracción) a grupos de 5 ratones (5 pb./5bl.). La vía de administración varía según los casos.²⁰

Se produce una extracción hidrofílica y lipofílica de sustancias químicas desde la matriz del plástico. Es recomendable construir un propio estándar de extracción. Antes de la inyección se agitará vigorosamente para conseguir una distribución homogénea del plástico. La inyección se realizara en la vena caudal. Se observara a los animales inmediatamente después de la inyección y a las 4, 24, 48 y 72 horas respectivamente después de la inyección. Es importante registrar el peso del animal postinyeccion. El test será valido si ninguno de los ratones problema presenta diferencias significativas con los ratones blanco. Si el test no resultara concluyente se aumentara el número de individuos del ensayo a 20. No existen diferencias en el protocolo del test de inyección sistémica según las distintas farmacopeas. La mayor diferencia la presentan en el número de individuos y el líquido de extracción. El Standard Británico utiliza 6 ind. (3m. y 3h.) y dos extractos uno polar y otro no polar, ASTM realiza el test sobre 10 ratones para cada tipo de extractos salino y aceite vegetal.²⁰

El test se puede llevar a cabo en ratas, teniendo en cuenta su mayor peso a la hora de calcular el volumen de extracto. La administración intravenosa seria también en vena caudal. Existe un test de toxicidad sistémica subyugada en rata que consiste en la administración del extracto (25mg/Kg i.p.) cada día durante 30 días. Se observa la variación de peso, el estado

general y la mortalidad. Al final del estudio se practica la autopsia del animal.²⁰

Según la respuesta el ensayo de inyección sistémica se pueden clasificar como:²⁰

- sin síntomas (normal)
- leve
- moderado
- marcada
- muerte

Se considera un test simple, de coste moderado pero de muy baja sensibilidad, se requiere un cierto entrenamiento.²⁰

3.5 Test de pirogenicidad

El proceso de esterilización ha de ser muy exhaustivo para evitar fenómenos de pirogenicidad.²⁰

El pirógeno es cualquier sustancia que produce fiebre cuando se inyecta a los animales de laboratorio. Los pirógenos mas comunes son productos de bacterias Gram negativas endotoxinas.²⁰

El único test oficial para evaluación de endotoxinas es el de la farmacopea de los Estados Unidos XXI. Consiste en la inyección intravenosa del líquido del extracto del material plástico en conejos. Se mide la respuesta febril del conejo. Un material es considerado libre de componentes pirógenos si la temperatura rectal de los conejos inyectados no muestra un incremento de 0.6 por encima de las temperaturas control. El test requiere mucho tiempo, es

bastante caro, los conejos deben estar alojados guardados bajo estrictas condiciones de temperatura y cuidados especiales.²⁰

CAPITULO IV: TENDENCIAS EN LA INVESTIGACION Y USOS DEL TITANIO

A lo largo de la historia muchos dentistas han intentado utilizar los implantes dentales como solución al edentulismo parcial o total; desgraciadamente, en la mayoría de los casos estos intentos fracasaron. Sin embargo de los primeros investigadores han servido de base para alcanzar el éxito del que disfrutamos en la actualidad. Es muy importante conocer la evolución de la implantología oral para saber en que situación hemos estado y hacia donde nos dirigimos.¹²

El empleo de ciertos materiales como constituyentes de un implante quirúrgico no es nuevo. La implantación se practica desde hace mucho tiempo, en la mayoría de los casos para solucionar defectos causados por accidentes, pero también con fines meramente estéticos. Se han encontrado trazas de prótesis implantadas en momias egipcias. Se tienen pruebas de que ya los egipcios, en el año 2500 antes de Cristo, intentaban estabilizar los dientes con problemas periodontales utilizando alambres de oro a modo de ligadura. Un registro escrito de un material empleado como prótesis data aproximadamente de 480 a.C.: Herodoto narra cómo le amputaron una pierna a un hombre para salvarlo de prisión eterna y cómo después le pusieron una de madera. En el 500 a. de c. aproximadamente, los etruscos usaban bandas de oro soldadas a las que incorporaban pónicos de animales para restaurar la función masticatoria con un puente. Los fenicios, el 500 a. de c. aproximadamente, estabilizaban con alambre de oro los dientes con problemas periodontales. Posteriormente los fenicios, en el año 300 d. de c., diseñaron un puente fijo con dientes de marfil, estabilizado con alambre de oro. La primera evidencia del uso de implantes data del año 600 d. de c. en la civilización maya. Un fragmento de mandíbula muestra el implante de trozos

de concha imitando los tres incisivos inferiores. Hay pruebas de que a mediados del siglo XVII en Europa se fijaban los dientes con problemas periodontales. En el siglo VIII John Hunter sugirió la posibilidad de transplantar los dientes de un ser humano a otro. Para probar su teoría, realizó un experimento poniendo un diente sin desarrollar completamente en la cresta de un gallo. Observó que el diente se arraigaba firmemente en la cresta, y que los vasos sanguíneos de la cresta crecían directamente en la pulpa del diente. La técnica del trasplante se puso de moda, hasta que finalmente se dejó de utilizar en el siglo XIX. Implicaba importantes problemas, como el rechazo y la transmisión de distintas enfermedades, como la sífilis. En 1809 Maggiolo describió el proceso de fabricación e inserción de raíces de oro para sostener los dientes. El implante se construía con tres piezas de oro soldadas, guardando una proporción aproximada con el hueco que dejaba la extracción del diente al que se iba a sustituir. En 1911 Greenfield describió la fabricación e inserción de un implante endoóseo. Con una trefina se preparaba el hueco para el implante. Entonces se introducía en este una cesta de iridio-platino, soldada con oro de 24 quilates. En 1939 Strock describió un método, en que se colocaba un tornillo de vitalio para proporcionar anclaje y sustituir un diente perdido. A mediados de los años 40, Formiggini diseñó un implante en espiral construido doblando un alambre de acero inoxidable sobre sí mismo. Este implante endoóseo no estaba preformado, sino que el dentista lo construía antes de la cirugía de acuerdo con la situación de cada paciente. Dahl fue el primero en sugerir la construcción de un implante subperióstico en 1943. El diseño original era bastante grueso, y tenía pilares planos y tornillos sobre la cresta alveolar. A mediados de los 50 Lee introdujo el uso de implantes endoósseos con un poste central y extensiones circulares. A principios de los 60, Cherchéve diseñó un implante de espiral helicoidal doble de cobalto-cromo. Cherchéve colocaba las espirales al fondo del hueco preparado, con un poste-pilar que servía también de pilar transmucosa. A principios de los 60, Scialom

describió el uso de un dispositivo endoóseo con tornillos en forma de trípode. Servía de anclaje en coronas unitarias o en puentes fijos permanentes. Orlay, a mediados de los 60, informó de numerosos casos en los que colocaba postes de virilio en los canales de dientes endodonciados con extensión más allá del ápice. De esta forma, defendía, se aumentaba el índice coronal/raíz del diente afectado. A principios de los 60, Linkow inventó el implante Ventplant. El tornillo de este implante endoóseo era autoenroscable. A mediados de los 60 Linkow introdujo el implante en laminas. Este tipo de implante endoóseo de placa se había diseñado originalmente para utilizar en el alveolo en borde de cuchillo. Linkow adaptó después el diseño de este implante a la mayoría de las situaciones clínicas. También a mediados de los 60 se utilizaba el tornillo óseo cristalino, diseñado por Sandhaus. Este tornillo óseo cristalino consistía básicamente en óxido de aluminio. El implante endoóseo Ramus Blade (lámina de ramus) fue diseñado por Roberts y Roberts. Este implante en lámina estaba hecho de acero inoxidable quirúrgico 316, y se colocaba de forma que se anclara distalmente entre las placas corticales del ramus de la mandíbula. Según sus inventores era para que funcionara de "tercer molar inferior sintético". A principios de los 70 comenzaron a practicarse estudios con animales sobre el uso de implantes endoóseos no metálicos. En 1975 se colocó en un ser humano el primer implante de óxido de aluminio, Synthodont. El implante mandibular diseñado por Small a finales de los 60 y principios de los 70, pretendía rehabilitar la mandíbula edentula atrófica. A principios de los 70 Roberts y Roberts también desarrollaron el implante de estructura ramus. Grenoble fue el primero en colocar, a principios de los 70, implantes de carbono vítreo. A principios de los 80 Tatum introdujo el implante Omni R. Este implante con forma de raíz estaba hecho de aleación de titanio, y tenía unas aletas horizontales. Estaba diseñado para su colocación en un hueso receptor endoóseo preparado. Otro implante inducido por Tatum fue el Omni S. es un implante de aleación de titanio para colocar en el seno de un maxilar con

injerto óseo. A finales de los 70 y principios de los 80 Tatum se mostraba partidario de la fabricación y colocación de implantes de láminas a la medida. Weiss y Judy popularizaron el uso de los implantes intramucosa para retención de prótesis maxilares removibles a principios de los 70. Niznick introdujo el implante Core-Vent a principios de los 80. Este implante con la bolsa hueca tiene una pieza roscada para encajarse en el hueso. La misma compañía lanzó posteriormente el implante Screw-Vent como implante de tornillo endoóseo. El implante Swrew-Vent también se fabricó con una capa de hidroxiapatita para permitir una adaptación más rápida al hueso a la superficie del implante. El implante Swede-Vent, también fabricado por Core-Vent Corporation, es un implante de tornillo endoóseo con una interfase hexagonal externa para encajar con el pilar. Otra variedad del implante de tornillo es el Screw-Vent autoenroscable. También se fabrica una versión del Screw-Vent cónico, autoenroscable, con una capa de hidroxiapatita. El Bio-Vent es un implante con una capa de hidroxiapatita para colocar con un protocolo quirúrgico especial, a presión, el Bio-Vent. El implante Micro-Vent, tiene una capa de de hidroxiapatita, y el protocolo quirúrgico es una combinación de presión/rosca. En los años 80 Driskell introdujo los implantes endoóseos Stryker con forma de raíz, se fabrican de aleación de titanio y con una capa de hidroxiapatita. El implante IMZ4 utilizado en los 80, su película de la superficie era de spray de plasma de titanio y se le incorporó un elemento intramóvil en el pilar para que imitara la movilidad de los dientes naturales. A principios de los 80, Calcitek introdujo el sistema de implantes integral, un implante de aleación de titanio con poste cilíndrico y una capa de hidroxiapatita. A finales de los 80, Implamed introdujo los implantes cilíndricos de spray de plasma de titanio con una película de hidroxiapatita. El implante ITI, introducido en 1985 por la compañía Straumann, es singular, ya que los cilindros y tornillos con spray de plasma están diseñados de forma que se pueden colocar en una operación de una sola fase. En la actualidad

se ha diseñado una serie de piezas para utilizar con los actuales sistemas de implantes.^{10, 12}

4.1 Tipos de implantes y sus usos

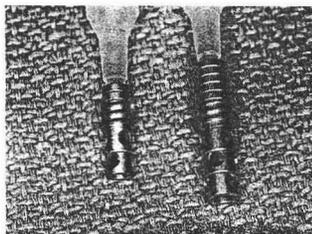
En la actualidad, los tipos de implantes que se utilizan en odontología y sus usos son:¹⁹

4.1.1 Implantes endoóseos

Cilíndricos

Cuando existe suficiente altura y anchura de hueso los implantes cilíndricos (sumergibles en dos fases o de una sola pieza en una fase) son la primera opción a la hora de seleccionar un implante. Existen los siguientes tipos:¹⁹

- Por fricción (no roscados pero cubiertos con una capa de hidroxiapatita rugosa (HA) o de plasma de titanio en spray)
- Autorroscados (roscados)
- Con rosca previa en el hueso (roscados)



Fotografía 7. Implantes Core-Vent, de aleación de titanio-vanadio-aluminio autorroscables (Tomada de; Cranin Norman A., Klein Michael, Simon Alan. Atlas de implantología oral)

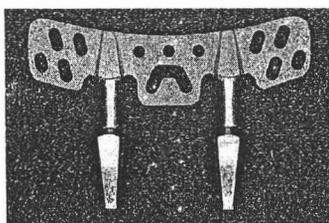
Estos implantes pueden usarse en rehabilitaciones fijas, sobredentaduras y reposiciones unitarias.¹⁹

Están indicados en el maxilar o la mandíbula en desdentados totales o parciales.¹⁹

Laminas

Estos implantes sumergidos en dos fases o de una pieza en una fase. Existen los siguientes tipos:¹⁹

- Prefabricados
- A la medida del modelo
- Modificables (cortando, doblando y dándole forma en la clínica)



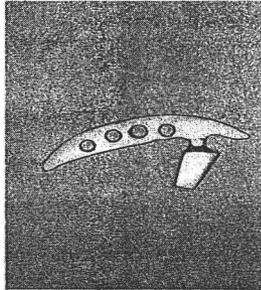
Fotografía 8. Implante de lámina de titanio, sumergible, con pilares soldados (Park/Startanius) (Tomada de; Cranin Norman A., Klein Michael, Simon Alan. Atlas de implantología oral)

La indicación recomendada para los implantes de lámina es en prótesis fija combinada con dientes naturales, aunque puede usarse varias en rehabilitaciones de desdentados totales. Si existe suficiente altura pero una anchura inadecuada de hueso para colocar implantes cilíndricos, las laminas son la segunda opción de elección.¹⁹

Las arcadas donde están indicados es en el maxilar o mandíbula, en desdentados totales o parciales. ¹⁹

Implantes de rama en lámina o en marco

El implante de rama es una lámina de una pieza que se usa en la zona posterior de la mandíbula cuando no existe hueso suficiente en el cuerpo mandibular. El implante de rama en marco tiene tres láminas en una pieza y está diseñado para mandíbulas relativamente atróficas en las que no se quiere colocar implantes subperiósticos, debido a su precio o a preferencias del doctor. ¹⁹



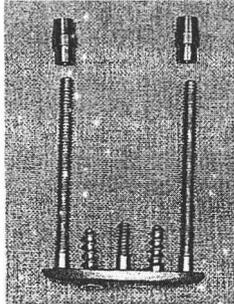
Fotografía 9. Lámina de rama, un implante plano diseñado para rama mandibular en casos en que existe hueso insuficiente en el cuerpo (Tomada de; Cranin Norman A., Klein Michael, Simon Alan. Atlas de implantología oral)

Estos implantes se utilizan para sobredentaduras. Están indicados para colocarse en la mandíbula y en desdentados totales. ¹⁹

Transóseos

Estos implantes son de una pieza. Es necesaria una incisión cutánea submental en el ambiente quirúrgico. La ventaja de este tipo de implantes en la duración. Existen los siguientes tipos: ¹⁹

- De un solo componente
- De múltiples componentes, en grapa.

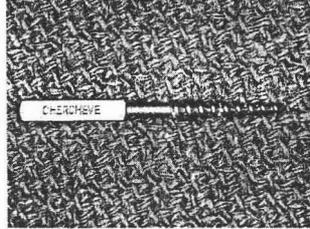


Fotografía 10. Implante de grapa de dos componentes de titanio (I. Small/Zimmer) cuerpo
(Tomada de; Cranin Norman A., Klein Michael, Simon Alan. Atlas de implantología oral)

Las indicaciones más comunes de estos implantes son las sobredentaduras. Como alternativa, pueden realizarse puentes fijos. La arcada donde están indicados es la mandíbula, en la zona anterior, en casos de desdentados totales o parciales (se usará en este caso la de un solo componente).¹⁹

Bicorticales (CM)

Son implantes autoroscados, con estrías de titanio. Estos implantes de rebordes finos añaden retención a puentes fijos sobre brechas edéntulas largas, colocándolos a través de los pósticos en el hueso subyacente. Se puede colocar en el maxilar o en la mandíbula.¹⁹

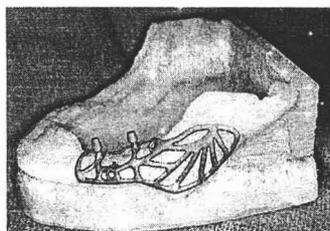


Fotografía 11. Implante roscado de titanio biocortical (M. Chercheve) para rebordes delgados (Tomada de; Cranin Norman A., Klein Michael, Simon Alan. Atlas de implantología oral)

4.1.2 Implantes subperiósticos

Completos, universales, unilaterales

Estos implantes siempre se hacen a medida. Se pueden fabricar tomando una impresión directa del hueso o usando la técnica CAD-CAM. Puede usarse en cualquier zona de ambos maxilares, y sirven como pilares de distintos diseños de supraestructuras, aunque en implantes subperiosticos completos, la más indicada es la sobredentadura. Se pueden utilizar en maxilar o mandíbula, en desdentados parciales o totales.¹⁹



Fotografía 12. Implante subperióstico mandibular unilateral cuerpo (Tomada de; Cranin Norman A., Klein Michael, Simon Alan. Atlas de implantología oral)

4.2 Usos del titanio y sus aleaciones

Es importante hablar tanto de los materiales que se implantan y de los que se emplean como prótesis, así como de las reacciones que éstos generan en el organismo, debido a que por lo menos la mitad de la población mundial requiere un implante alguna vez en su vida. A mediados del siglo XIX la ciencia médica alcanza tal progreso que permite anticipar intentos serios de reparación de partes corporales por medio de materiales externos.¹⁰

Se empezaron a utilizar en la cirugía ortopédica en los años sesenta como material quirúrgico. Las experiencias de implante de titanio en el hueso de animales de experimentación demostraron que su biocompatibilidad era similar al acero inoxidable y el vitalio. Pero sin embargo tiene una menor densidad y unas muy buenas propiedades mecánicas y electroquímicas.²⁰

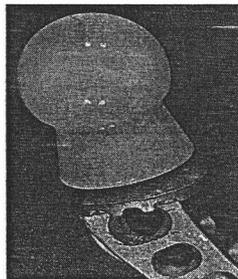
La aleación más usada es la Ti6Al4V que se utiliza en la fabricación de componentes protésicos. El módulo elástico del titanio y sus aleaciones es aproximadamente la mitad del de los aceros inoxidables y de las aleaciones de Cr-Co-Mo, sin embargo, su ductilidad es menor así como su resistencia al esfuerzo constante y al desgaste.²⁰

Aunque varios tipos de materiales con base titanio, en general es un material que aún manteniendo una menor resistencia que los aceros, sin embargo tiene una gran resistencia a la corrosión. De tal manera que en contacto con el oxígeno produce una fina capa de óxido impermeable y protectora.²⁰

Sin lugar a duda se han constituido en el material más indicado para la fabricación de las prótesis de sustitución articular; como son las prótesis de cadera, rodilla, hombro, muñeca, codo y tobillo. En las prótesis articulares hay varios componentes : como son el cótilo, la cúpula interna del cótilo, el

vástago, las cabezas protésicas, etc. Existen gran número de tipos de cada una de estas prótesis: prótesis totales cementadas, prótesis totales no cementadas, prótesis parciales, etc. ²⁰

El problema que han presentado las prótesis articulares de titanio, han sido la aparición de corrosión en los casos que se han asociado los vástagos de titanio con cabezas articulares de acero, debido a las reacciones fisico-químicas a que dan lugar el contacto de dos materiales metálicos diferentes. Esto ha hecho que se tenga que asociar otros materiales no metálicos a los vástagos de titanio, como son las cabezas de cerámica, constituidas por óxido de aluminio. O bien asociar vástagos de acero en combinación con cabezas protésicas de acero inoxidable. ²⁰



Fotografía 13. Prótesis total de cadera tipo Mittelmeir con cabeza de cerámica (alúmina)
(Tomada de; Morales de Cano Jaime. Biomateriales para la salud)

Hoy en día podemos encontrar prótesis de sustitución articular fabricadas con aceros de última generación, aleaciones cromo-cobalto-molibdeno y titanio. La utilización de una u otra está en función del tipo de fijación (cementada, no cementada o biológica) y con unos resultados excelentes desde el punto de vista clínico. ²⁰

El gran problema no resuelto es las prótesis articulares es la aparición de las membranas biológicas que parecen irremediablemente entre los implantes y el hueso. El grosor de estas membranas y la irremediable evolución fisiológica del hueso con la pérdida de la masa ósea nos conducirán al aflojamiento protésico. Es decir, no se ha encontrado ningún material que permita realizar un implante definitivo en el hueso. ²⁰

El titanio se caracteriza por una buena resistencia a la corrosión, gran solidez, poco espesor y un precio relativamente económico. Por estos motivos, el titanio se aplica en la construcción de naves aéreas y espaciales, en la química y en la medicina. ²

Las prótesis de titanio se aplican, con éxito, en válvulas cardíacas, articulaciones de cadera y rodilla, implantes medicodentales y ortodoncias. ²

El uso del titanio en Odontología se ha extendido en distintas formas de utilización. En la realización en titanio de prótesis fijas. No hace falta mencionar el desarrollo en el sector de la implantología, tanto en implantes como aditamentos para los mismos o sistemas de regeneración ósea. En ortodoncia, los arcos, los hilos y los distintos elementos conformadores de las ortodoncias, tanto fijas como removibles, han incorporado el titanio, normalmente aleado, de una forma sistemática. En cirugía maxilofacial el empleo de piezas prefabricadas tales como placas para reconstrucciones mandibulares o placas de fijación para fracturas mandibulares, o reemplazo de la cabeza condilar en las degeneraciones de la articulación temporomandibular, o como hilo súper-elástico de fijación mandibular. ⁴

El titanio es biocompatible, es decir, esta sustancia tiene la capacidad de permanecer inerte en el organismo, por lo que resulta muy adecuado para la restauración dental. Debido a esta característica positivas del metal, hoy en día, los implantes dentales se preparan, casi exclusivamente, con titanio.

Dado que su superficie se mantiene inalterable, no surge sabor a metal en boca, no se produce ninguna irritación en las encías ni diferencias de potencial entre el titanio y otros metales. ²

Para los técnicos, se mantienen todas las posibilidades en la elaboración de prótesis. Por medio de la precisión que se alcanza con la fusión del titanio, se favorecen las construcciones sobre implantes, ataches e incrustaciones, sobre todo en casos de prótesis combinada con ataches, cuando éstos están también fabricados con titanio. Ya que la parte removible de la prótesis puede ser confeccionada en titanio, no es necesario utilizar, para una misma prótesis, distintos metales; al paciente se le provee de un solo metal, titanio. En rehabilitaciones sobre implantes, las estructuras pueden revestirse con composites, para que la abrasión o la existencia de contactos prematuros no produzcan problemas. ²

El empleo clínico del titanio CP para la fijación de fracturas óseas se remonta a mediados de la década de los 50. En 1972, se introdujo el Ti-6Al-4V para implantes quirúrgicos. Debido a su sobresaliente resistencia, esta aleación reemplazo al titanio CP en muchas aplicaciones. En la actualidad, el titanio CP y el Ti-6Al-4V están ampliamente difundidos para aplicaciones traumatológicas y se ha probado que brindan un nivel superior de biocompatibilidad y resistencia a la corrosión, a la que ofrecen ventajas para el diagnóstico por imágenes. ¹¹

El titanio CP y el Ti-6Al-4V se han empleado en ortopedia. El Ti-6Al-4V es uno de los materiales implantables más fuertes, y se ha detectado que la ductilidad del titanio CP lo hace apto para aplicaciones en las que es necesario moldear las placas. ¹¹

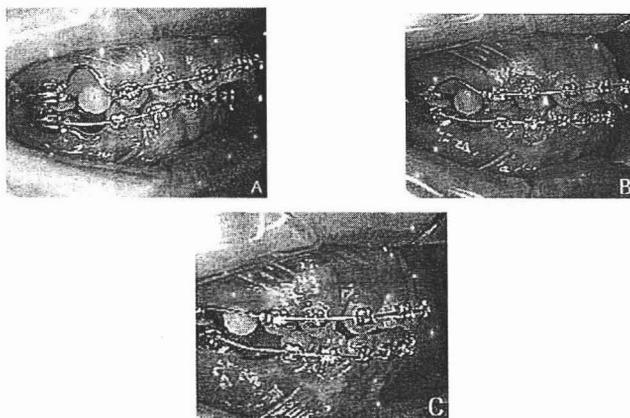
El desarrollo de nuevos dispositivos de angioplastia coronaria, fundamentalmente los denominados "Stents" o "mallas intracoronarias expansibles". Un "stent", es una prótesis intraluminal expansible utilizada para mantener la apertura de determinadas estructuras orgánicas huecas como esófago, tráquea, conducto biliar, uréteres, venas, aorta y arterias coronarias. Los stent se fabrican con diferentes materiales: acero inoxidable de grado quirúrgico -316 L-; aleaciones de níquel-titanio (nitinol); titanio y diferentes aleaciones de acero inoxidable, recubiertas con oro. El titanio posee mucha fuerza por unidad de masa, lo que le capacita para la fabricación de prótesis más ligeras; es resistente a la corrosión y posee una excelente biocompatibilidad.¹³

El titanio para la cirugía pediátrica, es de primera elección en virtud de sus propiedades físico-químicas y de las refinadas manufacturas que la industria pone a su disposición. Con un futuro esperanzador que se abre camino poco a poco en indicaciones como la cirugía ortognática y en la traumatológica del tercio medio facial del adulto.¹⁵

En la actualidad, la osteosíntesis mandibular con placas de titanio tras procedimientos ablativos oncológicos es una técnica rutinaria y perfectamente sistematizada. Usualmente son utilizadas técnicas de fijación en osteotomías de abordaje, para el refuerzo en mandibulectomías marginales, en el punteo de defectos óseos tras mandibulectomías segmentarias y en la fijación de injertos óseos microvascularizados o libres.¹⁵

Las aleaciones con memoria de forma (NiTi) en la actualidad, son diversas las aplicaciones que estas aleaciones presentan en el campo de la medicina. Entre otras destacan:²⁰

- En el campo ortopédico: placas de osteosíntesis, clavos de fijación intramedular para fractura de huesos, grapas para unir huesos, espaciadores para cirugía de columna vertebral, varillas de Harrington para escoliosis.
- En el campo de la cirugía cardiovascular: filtros para vena cava, Stents, músculos artificiales, grapas para aneurismas craneales.
- En el campo dental y de la ortodoncia: alambres de ortodoncia para malformaciones dentales.
- Otras aplicaciones médicas: guías para cirugía, sistemas de rehabilitación, microbombas para riñones artificiales, catéteres.²⁰



Fotografía 14.- Secuencia de corrección dental (movimiento de un molar) mediante la utilización de alambres de ortodoncia de NiTi. A) Dentadura original e hilos deformados. B) Posición intermedia en la cual el hilo ha comenzado a corregir la posición dental. C) Dentadura corregida. Posición original del hilo (Tomado de ; Gil F.J, Ginebra M.P., Lacroix D y Planell J.A. Biomateriales para la salud)

En casos de osteotomía y fractura óseas se usan grapas fabricadas de la aleación NiTi. Las grapas se deforman a 0°C adquiriendo la forma necesaria para ser colocada en el hueso previa preparación de este. Una vez colocada se alcanza la temperatura corporal de manera que la grapa retorna a su forma original, proceso por el cual realiza una determinada fuerza compresiva constante que es la causante de que se produzca la unión del hueso fracturado. Esta fuerza compresiva estimula el crecimiento de tejido óseo de manera que se recupera la fractura.²⁰

ÁREA MÉDICA	APLICACION
Aplicaciones Dentales /Cirugía Maxilofacial	Implantes dentales integrados; sistemas barrera, membranas, sistemas de liberación controlada de medicamentos.
Otorrinolaringología	Prótesis de oído, implantes cocleares, biosensores, tráquea biológica
Cardiovascular	Prótesis vasculares; marcapasos; desfibriladores implantables; dispositivos de asistencia cardiaca; válvulas; injertos vasculares; catéteres; bombas osmóticas; sistemas de dosificación de medicamentos; stents coronarios con recubrimiento antitrombogénico.
Cirugía plástica	Implantes de mama y otros materiales de relleno; inyectables (colágeno)
Sistemas de liberación controlada	Implantes, inyectables, profilácticos, transdérmicos.
Cirugía general	Sistemas barrera; catéteres; stents; drenajes; endoscopia; electrodos; tubos de drenaje; respiradores.
Sistema genitourinario	Stents; controladores de inconciencia; implantes de vejiga; válvulas; catéteres.
Oftalmología	Prótesis oculares; lentes intraoculares; cornea artificial; lentes de contacto; catéteres de drenaje; sistemas de hidratación (ojo seco).
Cirugía ortopédica	Prótesis articulares (cadera, rodilla, hombro, etc...); dispositivos de fijación (clavos, tornillos, agujas, placas); injertos óseos; matrices de injerto; cementos óseos; lubricantes; sistemas de relleno óseo; sistemas de sutura; fijadores externos.
Radiología/Braquiterapia	Soluciones de contraste para diagnóstico; implantes radioactivo; hilos; tubos; agujas; cápsulas.
Sistema renal	Equipos y componentes de diálisis.
Sistema respiratorio	Respiradores; componentes para intubación y ventilación pulmonar; endoscopia; broncoscopio.
Regeneración tisular	Reparación de tejidos mediante técnicas de bioingeniería; tendones; nervios; piel, etc...
Cicatrización	Absorbente; membranas protectoras, apósitos; biofilms; elementos barrera; injertos epidémicos articulares; agentes hemostáticos, vendajes; etc...

Tabla 2.- Aplicaciones de los biomateriales en diferentes especialidades médico/quirúrgicas. (Tomada de; Monteiro J. Fernando y San Roman Julio. Biomateriales para la salud)

CAPITULO V: REPUESTA EN FUNCIÓN DE SU USO

El Titanio es un elemento cuyas propiedades han posibilitado avances impresionantes. Podríamos decir que ya es el metal del futuro. Como biomaterial utilizado en las técnicas de osteosíntesis se ha consolidado como de primera elección frente al acero. Su extraordinaria biocompatibilidad y las posibilidades que la biometalurgia ofrece le están abriendo las puertas en numerosos campos de aplicación médica como por ejemplo la Odontología.¹⁵

Estudios de respuesta ósea alveolar a implantes dentales endoóseos (intraóseos) se han enfocado con varios métodos de investigación. Problemas con análisis de fenómeno de interfase entre metal y tejido óseo condujeron a varias teorías como la naturaleza de tipo óptimo de respuesta ósea para el mantenimiento de estructuras de implante integradas de manera intraósea.¹⁸

La investigación del fenómeno de interfase involucra muchas disciplinas para formular un análisis extenso de la eficacia de los implantes existentes y establecer criterios para mejorar los sistemas de implantes.¹⁸

5.1 Resultados de varios experimentos de laboratorio

Integración ósea de implantes endoóseos en mandíbulas con injertos de hidroxiapatita y mineral óseo biológico: se evaluó la interfase superficial de las fijaciones intraóseas metálicas en alvéolos sintéticos y biológicos con implantes de HA en babuinos *P. anubis* y monos *M. fascicularis*. La importancia de obtener información relativa al efecto de estos materiales de implante en implantes de titanio osteointegrados. En un intervalo de meses, el posoperatorio transcurrió sin novedad; todos los implantes están inmóviles y firmes en su lugar, y no se perdió ninguno. En un intervalo de tres meses, existía una formación excelente de hueso laminado y esponjoso. En

un intervalo de seis meses, existía una formación excelente de hueso laminado y esponjoso en la parte inferior del implante. Este trabajo indica que los implantes intraóseos no necesitan tener un sistema óseo vital calcificado con una integración total en su superficie para estar integrados de manera eficaz.¹⁸

Osteointegración de implante intraóseo: se estudio el fenómeno de interfase de varios tipos de implante intraóseos, se colocaron de manera bilateral en los trocánteres mayores de los fémures de seis babuinos *P. anubis*. Todas las áreas cicatrizaron sin incidente, y no se presentaron fracturas de fémur. Se sacrificaron los animales, tres a los 90 días y tres a los 120 días. Después del examen, todos los implantes estaban firmes en el hueso y parecían integrados clínicamente. En algunos implantes cubiertos con HA se presentó separación de la superficie del HA del metal de titanio; sin embargo, esto no pareció afectar toda la interfase de la repuesta ósea. Los implantes de titanio cubiertos con plasma mostraron una formación excelente de hueso. Con la excepción de la superficie lisa de los de titanio no cubiertos con plasma, todos los implantes mostraron buena osteointegración con varias cantidades de hueso calcificado y espacios medulovasculares adyacentes al metal. La aleación de titanio no mostró patrones histológicos diferentes de los de titanio puro. Este trabajo indica que los clínicos tienen una variedad de sistemas de implantes para elegir y que las áreas de superficie de estos sistemas no parecen tener un efecto de suma importancia en la integración ósea que algunos fabricantes parecen acentuar.¹⁸

El uso de sistemas de implante al momento del injerto óseo: se obtuvo información de si los implantes se integran en varios tipos de área no óptimas, en particular de implantes intraóseos en defectos de continuidad con injertos óseos. Se encontró que se puede colocar implantes metálicos intraóseos en esta área de injerto óseo con éxito excelente. En resecciones postcáncer, también tuvo éxito la colocación simultánea de implantes

intraóseos en los defectos de discontinuidad injertados con partículas de hueso medular y esponjo autógeno (PHME). Una consideración importante aquí, es la colocación de los implantes en una situación en la cual se evita la movilidad del implante de titanio durante los primeros tres meses del proceso de osteointegración. ¹⁸

El empleo de sistemas de implante en osteointegración preinjerto en el sitio donador de creta iliaca: se colocaron en una serie de seis monos adultos *M. fascicularis* implantes Core-Vent intraoseos en el gran trocánter del fémur. Se permitió que maduraran por cerca de tres meses, al final de este tiempo se retiró un corte de bloque del gran trocánter que contenía los implantes y se colocó como una restauración de un defecto de discontinuidad en la sínfisis de la mandíbula de los monos. El corte en bloque del trasplante maduró bien y se unió con los fragmentos de hueso proximal en el sitio receptor. La integración de los implantes Core-Vent pareció ser buena en una situación sin carga de tres a cuatro meses postoperatorios. Cuando las muestras se recuperaron cuatro meses después del injerto en el sitio mandibular, los implantes estaban insertados de manera sólida al hueso mandibular y estaban bien integrados en el sitio clínico. Este estudio indica la posibilidad de integración de implantes en otros sitios distales y la eliminación conjunta del sitio donador de los implantes y del injerto óseo como un sistema de implante compuesto injerto óseo-metal. ¹⁸

Piero Passi e cols. (1989), evaluando dos tornillos convencionales de titanio fracturados en humanos, uno utilizado como soporte de sobre-dentadura inferior y el otro como pilar posterior de prótesis fija superior, instaladas 10 y 15 días después las implantaciones, observaron osteointegración al largo de las espirales de ambos los tornillos, atribuyendo el hecho a la buena estabilidad inmediata ofrecida por los mismos, bien como, por haber tenido la capacidad de soportar las cargas oclusales distribuidas convenientemente por las anchas espirales que los caracterizaban. ¹⁴

Fumitaka Takeshita e cols. (1989), implantaron en mandíbula de perro dos laminas convencionales de titanio bilateralmente, una dos milímetros abajo, y la otra en el nivel de la cresta ósea. Ambas fueran mantenidas en semifunción (solamente eran solicitadas mecánicamente por ocasión de la alimentación del animal). Cinco años después, los estudios histológicos mostraron en diferentes regiones de las laminas, índices de cero a 50 % de hueso en contacto directo con los implantes. Los autores concluyen que la cantidad de anclaje huesosa directa pueda ser utilizada como parámetro para la evaluación cualitativa del pronóstico de un implante.¹⁴

Alfred Feigel e Miro Makek (1989), relatan contacto directo entre hueso y implante en el examen histopatológico de una maxila edéntula rehabilitada a través de una prótesis fija de doce elementos soportados por cuatro implantes de laminas convencionales de liga de titanio, instalados por el primero autor, dos años y siete meses antes de la muerte de la paciente. Según los autores, el estudio de este caso prueba que la estabilización final del implante laminado ocurre como un resultado de la adaptación dinámica del hueso en bases tanto biológicas como funcionales.¹⁴

Adolfo Embacher Filho⁴ (1991), trabajando con un cráneo seco, implantado en vida, con trece implantes agujados de tántalo en la maxila y catorce en la mandíbula, sobre los cuales se encontraban asentadas dos prótesis fijas de doce elementos cada, en resina acrílica, instaladas inmediatamente después de las implantaciones y mantenidas en función durante tres años, constató oseointegración en la casi totalidad de la aguja que sometió a la microscopia electrónica de barradura, concluyendo por la oportunidad de reevaluación de las respuestas tejiduales en los implantes convencionales, particularmente aquellos donde los factores traumatogénicos estuvieran controlados.¹⁴

A toda placa de osteosíntesis se le exigen unas propiedades mínimas, fundamentalmente resistencia adecuada (para proporcionar estabilidad),

ductilidad suficiente (para permitir un moldeado anatómico) y biocompatibilidad (para no producir efectos adversos locales o sistémicos). Los materiales con los que se fabrican los implantes para osteosíntesis son variados; se usan principalmente acero inoxidable, aleaciones de cobalto-cromo-molibdeno y el titanio, puro o aleado.¹⁵

En este desarrollo tecnológico al que hacíamos referencia, el titanio como biomaterial se ha convertido en uno de los protagonistas indiscutibles, dada su extremada pasividad química (y por tanto excelente biocompatibilidad) y por reunir las propiedades físicas adecuadas para un buen comportamiento biomecánico a largo plazo. Su densidad hace que los implantes pesen alrededor de un 45% menos que los implantes de acero y de cobalto, factor importante respecto a la comodidad del paciente sobre todo en fijaciones largas. Su bajo módulo de elasticidad es otra ventaja, ya que minimiza la protección contra la presión y ésta se transfiere al hueso; la relativa importancia de la protección contra la presión se incrementa a medida que aumenta el tamaño del implante. Por todo ello, desde mediados de los 80 los implantes fabricados con titanio puro son de elección para la osteosíntesis en el territorio cráneomaxilofacial.¹⁵

Robbins (1969) menciona que la proliferación fibroblástica y la formación de cicatriz son las características más comunes a todos los procesos de reparación. La mayoría de las lesiones son seguidas por cicatrización, con excepción de las muy pocas en que son perjudicadas solamente células estables o lábiles, permaneciendo intacto el estroma conjuntivo. En esto caso la regeneración perfecta excluye la necesidad de la proliferación fibroblástica. Como una cicatriz conjuntiva es constituida por tejido mas primitivo, mas simple del que los tejidos que ella substituye, la cicatrización implica la perdida permanente de la función especializada de la región comprometida. Conforme Branemark (1987), no es difícil establecer una interfase de tejido

fibroso al rededor del implante. La arte es como evitarlo y como mantener una anclaje óseo directo durante décadas de función clínica.¹⁴

5.2 Carga inmediata

Desde los 90', diversos investigadores han incursionado en la posibilidad de acortar los tiempos biológicos adelantando la carga protética para lo cual han propuesto modificaciones tanto en diseño de las fijaciones como en las superficies a oseointegrar (SLA de Straumann., OSSEOTITE de 31, RBM de Biolok, etc.)⁷

Si es así que ciertos diseños favorecen la estabilidad primaria, y ciertos tratamientos superficiales aceleran los tiempos de cicatrización, también métodos protésicos especiales pueden de alguna manera disminuir la carga a la que se hallan sometidos los implantes que todavía no han completado su etapa de oseointegración.⁷

Entre estos, el concepto de ferulización de los implantes con recursos que aseguren la pasividad de las estructuras (uno de los principios fundamentales de la oseointegración) inevitablemente asociado a la longitud de los mismos, la cantidad, la distribución y la cantidad del hueso receptor haría posible que bajo estas circunstancias los implantes pudieran ser cargados en forma temprana o inmediata.⁷

Las consideraciones que anteceden no representan en si mismas una disminución dramática de los tiempos biológicos de la oseointegración, sino que permitirían al actuar en conjunto una reducción notable de los efectos nocivos de la carga prematura sobre los implantes.⁷

Según diversos autores las condiciones que permitirían la carga prematura o inmediata serian las siguientes:

- Buena salud general
- Calidad de hueso receptor Tipo I o II
- Estabilidad primaria con o sin anclaje bicortical.
- Volumen óseo adecuado como para la colocación de este 4 y 6 fijaciones no menores de 10 mm de longitud y 3.75/4.00mm de diámetro.
- No fumador
- No bruxómano ⁷

Puesto a considerar lo antedicho, no significa que la instalación de la prótesis permita una efectiva e inmediata función sino que solo asegura a los implantes. ⁷

Estas pautas sumadas al protocolo posoperatorio indicado a los pacientes en cuanto a la alimentación (actividad funcional) y control de la actividad parafuncional hacen posible que el proceso de oseointegración no se vea alterado ni interrumpido por la presencia de la restauración. ⁷

Es a partir de estas consideraciones, que Branemark y colaboradores, desarrollan un sistema protético para el tratamiento del desdentado total mandibular. Con la colaboración de tres fijaciones, en ubicaciones estratégicas desde el punto de vista biomecánico mediante una cirugía estandarizada a través de un sofisticado y altamente preciso conjunto guías para la instrumentación quirúrgica, es posible instalar de forma inmediata, una supraestructura protética prefabricada que responde a la posición de los implantes brindando una asegurada pasividad. ⁷

CONCLUSIONES

El titanio y sus aleaciones presentan una excelente biocompatibilidad, debido a una buena resistencia a la corrosión en fluidos fisiológicos y una aceptable tolerancia por los tejidos, así como, unas altas propiedades mecánicas.

El módulo de elasticidad y la baja densidad del titanio hacen que sea uno de los metales con un comportamiento mecánico más semejante al del hueso.

El titanio promueve la osteointegración, no induce la formación de tejido fibroso cuando se pone en contacto con hueso sano, lo cual permite al hueso crecer encima de la superficie del implante para facilitar que la prótesis quede más firmemente incrustada.

Las buenas características que presenta el titanio y sus aleaciones han permitido su utilización en diversas aplicaciones clínicas como en cirugía ortopédica, cirugía maxilofacial, entre otros muchos usos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Rodríguez D. Obtención de capas de nitruro de titanio mediante tratamiento termoquímico en titanio y Ti6Al4V y caracterización de sus propiedades para aplicaciones biomédicas. 2001, mayo, hallado en: www.tdx.cesca.es/TESIS_UPC/AVAILABLE/TDX-0529101-130232/03CAP1.pdf
- 2.- Hohne R. Titanio, un metal resistente a la corrosión. <http://www.google.com.mx>. Hallado en: http://maxilis.webcindario.com/subpage_60.htm#Titanio
- 3.-Titanio. <http://www.google.com.mx>. Hallado en: <http://encyclopaedic.net/espan/ti/titanio.html>
- 4.- Titanio en el día de hoy. <http://www.google.com.mx>. Hallado en: <http://www.telepolis.com/cgi-bin/web/DISTRITODOCVIEW?url=/1496/doc/Protesis/Titanium.htm>
- 5.- Gómez P. Fisiología del implante. FUDESA. 2001, mayo/junio, hallado en: http://www.drwebsa.com.ar/fudesa/20_01.htm
- 6.- Pérez Ángel. Coloración del titanio mediante el tratamiento superficial de oxidación por láser. 2004, 03, hallado en: <http://www.tdx.cesca.es/TDX-0203104-133744/>
- 7.- Fernández E., Bascónes A., Magdalena A., Magdalena L. Odontología restauradora contemporánea implantes y estética. 1ª.ed. Madrid: Ediciones Avances medico-dentales, 2002. Pp. 12-28, 14-16

8.- Castillo J.L. Biomedicina la bioingeniería hospitalaria. <http://www.google.com.mx>. Hallado en: <http://www.castillo-olivaresjl.com/biomedicina.htm>

9. - Schroeder A., Sutter F., Krekeler G. Itología oral. 1ª.ed. España: Editorial Panamericana, 1993. Pp. 5-9

10.- Piña M. C., Medina N. Los materiales de implante. Materiales Avanzados. 2004, agosto. Hallado en: http://132.248.12.175/esp/revista/rev_mat_avan_3.pdf

11.- Hover A. Titanio para fijación de fracturas. <http://www.google.com.mx>. Hallado en: [http://www.saramall.com.ar/spanish/downloads/titanio para fijacion de fracturas.pdf](http://www.saramall.com.ar/spanish/downloads/titanio_para_fijacion_de_fracturas.pdf)

12.- Rasmussen R. Atlas en color sistema Branemark de reconstrucción oral. 1ª.ed. Barcelona: Ediciones ESPAXS, 1992. Pp. 1-63

13.- Garfía, A., Rodríguez, M., Repetto, F. Evaluación médico-legal de las prótesis intracardíacas en la autopsia: III. Stents intracoronarios. *Cuad. med. Forense*. 2002, julio, hallado en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062002000300006&lng=es&nrm=iso

14.- Embacher A. La naturaleza y la oaaeintegración. Revista implantare. 1993, enero, hallado en: http://www.emfils.com.br/espanhol/artigos_02.htm

15.- Martínez-Villalobos S. Osteosíntesis maxilofacial con titanio. Rev. Esp. de cir. oral y max. 2004, nov-dic, hallado en: www.ucm.es/BUCM/compludoc/S/10502/02104926_1.htm

16. - Weiss Ch. Principles and practice of implant dentistry. 1ª.ed. United Stated of America: Mosby, 2001. Pp. 28-31

17. - Misch C. Contemporary implant dentistry. 2ª. Ed. St. Louis Missouri: Mosby, 1999. Pp. 271-272

18. - Babbush Ch. Implantes dentales. 1ª.ed. México: Interamericana Mc. Graw-Hill, 1994. Pp. 18-30

19.- Cranin N., Klein M., Simons A. Atlas de implantología oral. 1ª.ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana, 1995. Pp. 3-6

20.- Araiza M., Monteiro F., Gil F., Morales J. Biomateriales para la salud. 1ª.ed. Italia: CYTED, 2004. Pp. 197-215