

Biomateriales para implantes intraóseos: contribución y desafío en el área biomédica

*Laboratorio de Biomateriales. Cátedra de Anatomía Patológica.
Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.*

Directora: PROF. DRA. GUGLIELMOTTI MB*

Asesor: PROF. EMÉRITO DR. CABRINI RL

Responsable: DR. OLMEDO DG**

Integrantes: DRA. RENO S, DRA. COLLET A,
DRA. PILONI M, DRA. STEIMETZ T,
OD. SIVAK M, OD. NAVARRO V

Histotécnicas: SRA. ÁLVAREZ M,
SRTA. RIVERA M

*Profesora Titular de la Cátedra de Anatomía Patológica,
Académica de Número, Academia Nacional de Odontología.
Investigadora Independiente CONICET.

**Docente Investigador Asistente CONICET.

Los biomateriales son aquellos materiales diseñados para ser implantados o incorporados dentro del sistema vivo con el fin de sustituir o regenerar tejidos y sus funciones. Williams los define como aquellos materiales utilizados en dispositivos de uso biomédico diseñados para interactuar con los sistemas biológicos.⁴² Clásicamente los biomateriales se dividen en cuatro grupos: polímeros, metales, cerámicos y naturales. Cuando se combinan dos materiales diferentes se obtiene un material compuesto, representando una quinta clase de biomaterial.¹

Particularmente para el área odontológica y ortopédica, la utilización de implantes metálicos y de sustitutos óseos en cirugía reconstructiva, ocupa un papel importante en la terapéutica moderna. La ingeniería tisular es un área de investigación científica biomédica que combina los principios de la biología celular, la ingeniería, la bioquímica, la biología molecular y el estudio de los biomateriales. En tal sentido, está focalizada en el desarrollo de nuevos procedimientos con el fin reparar, reemplazar, mantener u optimizar el funcionamiento de órganos o tejidos lesionados. En los últimos 30 años, un amplio número de biomateriales se han propuesto como andamios ideales para el crecimiento celular, pero muy pocos han demostrado eficacia desde el punto de vista clínico. Los biomateriales deben ser biocompatibles, idealmente osteoinductivos, osteoconducentes, ostopromotores, porosos y mecánicamente compatibles con el hueso receptor para cumplir con el rol deseado en la ingeniería tisular ósea. Estos materiales proveen sitios de anclaje celular, estabilidad mecánica y

actúan como guía estructural, ofreciendo la interfase para responder a los cambios fisiológicos y biológicos, como así también para remodelar la matriz que le permita integrarse con el tejido receptor.

La evaluación objetiva de las propiedades de los diferentes biomateriales y los factores locales y sistémicos que influyen en la reparación ósea en general y en la interfase tejido óseo-implante, son de especial interés para definir el éxito clínico de un implante. En este sentido, en el Laboratorio de Biomateriales de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires, desde hace varios años estamos avocados al estudio e investigación de las propiedades y efectos biológicos de los biomateriales utilizados para implantes dentales y sustitutos óseos, con especial énfasis en aquellos de tipo metálicos y cerámicos. El Laboratorio de Biomateriales fue creado en el año 1985 por los Profesores Dres. Rómulo L. Cabrini y María B. Guglielmotti. A través de los años hemos desarrollado modelos experimentales^{2,23} centralizados en el estudio del comportamiento del tejido óseo ante variables locales y sistémicas.

Debido a que los biomateriales restauran funciones de los tejidos vivos y órganos en el cuerpo, es esencial evaluar y comprender las propiedades, funciones y estructuras de los tejidos y su interacción con los materiales de implante. De esta manera, en el Laboratorio de Biomateriales se realizan diferentes estudios que permiten definir y comprender en forma objetiva esas relaciones y las respuestas biológicas existentes entre el biomaterial y su bioentorno:

ESTUDIOS DE BIOCOMPATIBILIDAD DE MATERIALES DE IMPLANTE. INVESTIGACIÓN BÁSICA Y APLICADA

Se han desarrollado modelos experimentales para el estudio de biocompatibilidad de biomateriales (metálicos, cerámicos, polímeros, entre otros) y el análisis del comportamiento del tejido óseo (Figs. 1 y 2).

La reparación ósea en relación a materiales de implantes es evaluada en el modelo experimental de implante laminar (biomaterial) en la médula ósea hematopoyética de tibia de ratas,² analizándose, a diferentes tiempos experimentales, la respuesta ósea ante el biomaterial. Dicha respuesta se evalúa aplicando factores locales (radiación, diferentes espesores de capa de óxido, campos eléctricos, corrosión) y sistémicos (deficiencia de colina, anemia y policitemia, edad y sexo, diabetes, entre otros). Otro modelo utilizado para la evaluación biológica es el del alvéolo post-exodoncia de la rata²³ donde se evalúan implantes y/o sustitutos óseos (hidroxiapatita, vidrio bioactivo, colágenos, entre otros).^{3, 6-22, 25-27, 38,39}



Fig. 1.
Radiografía de implante laminar metálico intramedular en tibia de rata.

ESTUDIOS DE INTERFACES TEJIDO-IMPLANTE

Los estudios están focalizados en el análisis histológico e histomorfométrico, y su posterior análisis estadístico, de la interfase biomaterial-tejido, en material incluido en resina acrílica (Figs. 3A, B y C).

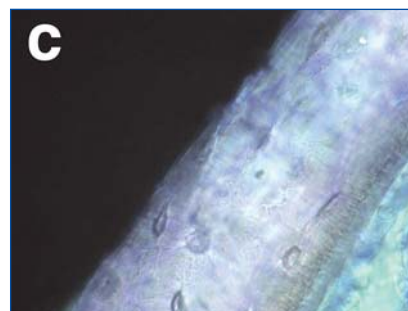
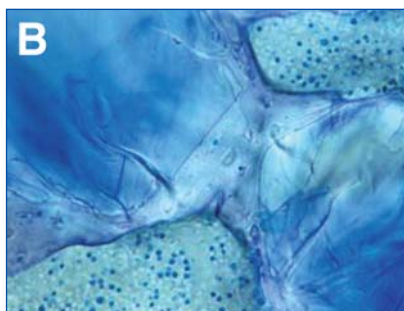
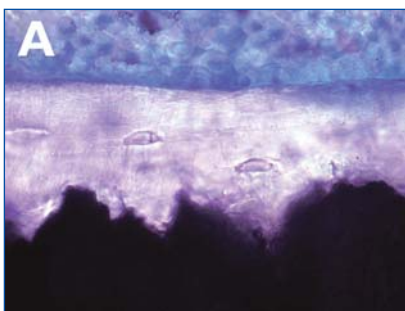
Sistema EXAKT 300 CP - Precision Parallel Control (Fig. 4), adquirido por el laboratorio en el marco del Proyecto de Modernización de Equipamiento (PME 2003) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, investigadora responsable: Prof. Dra. María B. Guglielmotti. El sistema permite la obtención de cortes histológicos de tejidos mineralizados/blandos con implantes, mediante corte por banda diamantada. Su adquisición permitió optimizar la evaluación de las interfases entre biomateriales metálicos y/o sustitutos óseos y tejidos circundantes (blando y/o duros).

Nanotecnología y biomateriales

La aplicación de los principios de la nanotecnología a los biomateriales (área ortopédica y odontológica) pretende crear materiales de aplicación directa en el tejido óseo que mimeticen la nanoestructura natural de nuestros tejidos,^{28,41} mediante la modificación de la superficie de los implantes a escala nanométrica. Así se están desarrollando, por ejemplo, implantes de titanio con nanorecubrimientos, nanopelículas y superficies nanoestructuradas que favorecerían la unión del tejido óseo a la superficie del implante (oseointegración). De esta



Fig. 2. Radiografía de implante metálico en alvéolo post-extracción dentaria de rata.



Figs. 3A, B y C. Microfotografías de interfases. A y C titanio y tejido óseo oseointegrado. C) vidrio bioactivo y tejido óseo. Corte por desgaste de material incluido en resina acrílica. Azul de Toluidina 1%. Mag. Orig. X1000.

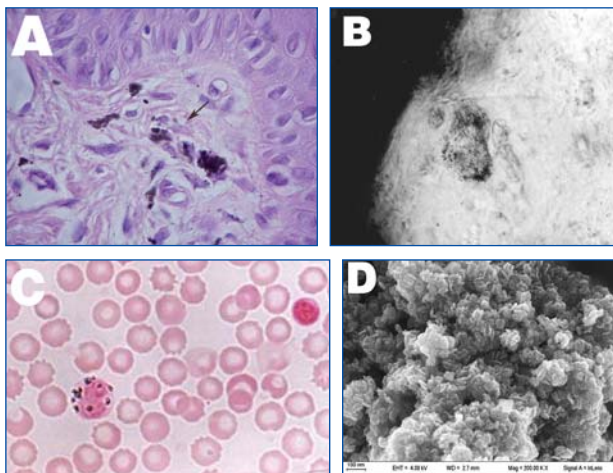


Fig. 4: Sistema EXAKT 300 CP - Precision Parallel Control.

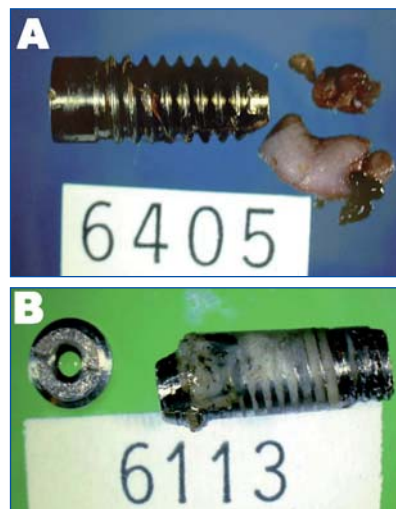
manera en el Laboratorio de Biomateriales conjuntamente con el Departamento de Ingeniería Mecánica de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires, estamos avocados al estudio de la aplicación de técnicas para variar de manera controlada las características de la superficie del titanio, como el tratamiento superficial por ataque químico y el texturado por ablación láser.

ESTUDIO DE EFECTOS ADVERSOS DE BIOMATERIALES

La superficie de un implante podría ser fuente potencial de liberación de micro y nanopartículas al bioentorno. En este sentido en el laboratorio evaluamos el efecto local y sistémico de la corrosión de biomateriales metálicos y se estudia la presencia de macrófagos como indicadores de procesos de corrosión.^{4,5,29-37} En la actualidad, estamos focalizados en el estudio de los efectos biológicos de las nanopartículas, partículas en un rango comprendido entre uno y cien nanómetros, que representan un nuevo desafío en nanotoxicología y en estudios de biocompatibilidad (Figs. 5a, b, c y d).

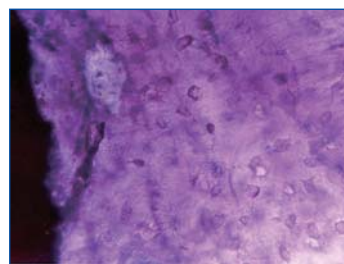


Figs. 5A, B, C y D. A) Mucosa bucal humana que cubría a un tornillo de cierre de un implante. Obsérvese en la interfase epitelio-corion la presencia de partículas de titanio libres o fagocitadas por macrófagos (→). H-E. Mag. Orig. X1000. B) Microfotografía de un macrófago cercano a la superficie de un implante. Nótese la presencia de partículas en su citoplasma. Corte por desgaste. Mag. Orig. X1000. C) Extendido sanguíneo de rata donde se observa un monocito con partículas de titanio en el citoplasma. Safranina. Mag. Orig. X1000. D) Microscopía electrónica de barrido de nanopartículas de dióxido de titanio (10 nm). Mag. X200.000.



Figs. 6A y B. Implantas dentales de titanio humanos fracasados. A) Fracasado por movilidad donde se observa el tejido blando que rodeaba al implante. B) Implante fracasado por fractura.

Fig. 7. Corte histológico a nivel de la interfase de un implante de titanio fracasado por fractura del metal. Se observa tejido óseo de tipo laminar oseointegrado en la superficie del implante (negro). Inclusión en resina acrílica. Azul de toluidina 1%. Mag. Orig. X1000.



ESTUDIO HISTOLÓGICO DE IMPLANTES DENTALES HUMANOS FRACASADOS Y DE PUNCIONES ÓSEAS CON SUSTITUTOS ÓSEOS

En el Laboratorio de Biomateriales se brinda un servicio para el análisis histológico de la interfase de implantes metálicos dentales humanos fracasados con el fin de determinar la posible causa de fracaso y de punciones óseas con y sin sustitutos óseos (hidroxiapatita, vidrios bioactivos, injertos óseos, entre otros)^{24,40} (Figs. 6A y B y Fig. 7).

PUBLICACIONES

Los modelos experimentales desarrollados y las experiencias realizadas se publican en revistas internacionales con referato (25 en los últimos 5 años), revistas nacionales con referato y en publicaciones de divulgación.

PRESENTACIONES EN REUNIONES CIENTÍFICAS (NACIONALES E INTERNACIONALES)

Los resultados de las investigaciones se presentan en reuniones científicas tanto nacionales como internacionales (World Biomaterials Congress, Bioceramics, International Association for Dental Research, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, entre otros).

SUBSIDIOS

Las diferentes líneas de investigación son financiadas con subsidios provenientes de la Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, Dirección Nacional Programa y Proyectos Especiales SeCyT – Proyecto Exploratorio PS058/5 y Fundación Alberto Roemmers, entre otros.

Es de destacar que el Laboratorio de Biomateriales, en sus diferentes líneas de investigación, trabaja en forma interdisciplinaria con el Laboratorio de Corrosión y la Unidad de Actividad Química de la Comisión Nacional de Energía Atómica, con la Escuela de Ciencia y Tecnología de la Universidad de San Martín, con el Laboratorio de Química Inorgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y con el Grupo de ablación láser de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires.

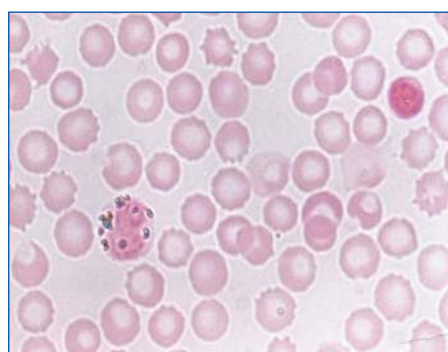
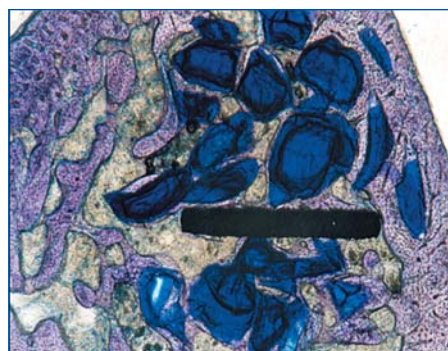
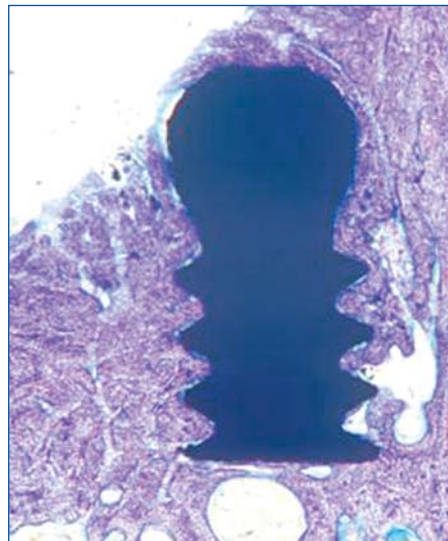
De esta manera, en el Laboratorio de Biomateriales realizamos estudios del tejido óseo focalizados en las respuestas del mismo ante diferentes condiciones. Por otra parte, se realiza el control biológico de los biomateriales especialmente el estudio de las interfases biomaterial-tejido blando/mineralizado, incluidos en resina acrílica que posibilita su estudio histológico e histomorfométrico, y el análisis estadístico de los resultados. Los resultados obtenidos aportan datos de utilidad para su aplicación en la práctica clínica y la manufactura de biomateriales de uso biomédico.

El estudio y la investigación en el área de los biomateriales y de su interacción con el sistema biológico, representa un desafío continuo para el área biomédica cuyo objetivo es lograr condiciones óptimas de biocompatibilidad en favor de la salud del paciente.



50 años del CONICET. Estampilla emitida por el Correo Argentino (una de las cinco imágenes seleccionadas). Microfotografía de un corte histológico que muestra puentes de tejido óseo neoformado entre partículas de vidrio bioactivo 45S5 (X400 azul de toluidina).
Dr. Alejandro Gorustovich - Dra. María Beatriz Guglielmotti.

Microfotografías de resultados de experiencias del laboratorio de biomateriales



BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson S, Alexander H, Best S, Bokros JC, Brunski JB, Colas A, et al. Classes of materials used in medicine. In: Ratner B, Hoffman A, Schoen F, Lemons J, eds.: Biomaterials Science. An introduction to materials in medicine. Elsevier Academic Press: San Diego, 2004:67-233.
2. Cabrini RL, Guglielmotti MB, Almagro JC. Histomorphometry of initial bone healing around zirconium implants in rats. *Implant Dent* 1993;2:264-267.
3. Cabrini RL, Guglielmotti MB, De la Torre A, Renou SJ. Effect of total body irradiation on peri-implant tissue reaction: An experimental study. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(5):468-472.
4. Cabrini RL, Olmedo D, Tomasi VH, Guglielmotti MB. Microincineration for the detection of titanium in tissue sections. *J Histotech* 2002;25:75-78.
5. Cabrini RL, Olmedo DG, Guglielmotti MB. A quantitative method to evaluate corrosion products in tissues. *Acta Odontol Latinoam* 2003;16(1-2):27-33.
6. Duffo G, Barreiro M, Olmedo D, Crosa M, Guglielmotti MB, Cabrini RL. An experimental model to study implant corrosion. *Acta Odont Latinoamer* 1999;12(1):3-10.
7. Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent* 2004;13(1):73-78.
8. Giannunzio GA, Speerli RC, Guglielmotti MB. Electrical field effect on peri-implant osteogenesis: a histologic and histomorphometric study. *Implant Dent* 2008;17(1):118-126.
9. Giglio JM, Giannunzio GA, Olmedo D, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent* 2000;9(2):143-149.
10. Gorustovich A, Esposito MA, Guglielmotti MB, Giglio MJ. Periimplant bone healing under experimental hepatic osteodystrophy induced by a choline-deficient diet: A histomorphometric study in rats. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5(2):124-129.
11. Gorustovich A, Guglielmotti MB, Porto Lopez JM, Cabrini RL. Increased osteogenesis elicited by boron-modified bioactive glass particles in the SiO₂-CaO-P₂O₅-Na₂O system: a histomorphometric study in rats. *Key Eng Mater* 2005;284-286:913-916.
12. Gorustovich A, Guglielmotti MB. Effects of 45S5 bioactive glass particles on titanium peri-implant bone healing. A histomorphometric study in rats. *European Cells and Materials* 2003; 5:66-67.
13. Gorustovich A, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of peri-implant bone healing in the case of nerve injury: an experimental model in rats. *Implant Dent* 2001;10(3):203-208.
14. Gorustovich A, Monserrat AJ, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Effects of intraosseous implantation of silica-based bioactive glass particles on rat kidney under experimental renal failure. *J Biomater Appl* 2007;21(4):431-442.
15. Gorustovich A, Rosenbusch M, Guglielmotti MB. Characterization of bone around titanium implants and bioactive glass particles: an experimental study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(5):644-650.
16. Gorustovich A, Veinsten F, Costa OR, Guglielmotti MB. Histomorphometric evaluation of the effect of bovine collagen granules on bone healing. An experimental study in rats. *Acta Odontol Latinoam* 2004;17(1-2):9-13.
17. Gorustovich AA, Esposito MA, Guglielmotti MB, Giglio MJ. Mandibular bone remodeling under a choline-deficient diet: A histomorphometric study in rats. *J Periodontol* 2003;74(6):831-837.
18. Gorustovich AA, Porto López JM, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Biological performance of boron-modified bioactive glass particles implanted in rat tibia bone marrow. *Biomed Mater* 2006;1:100-105.
19. Gorustovich AA, Sivak MG, Guglielmotti MB. A novel methodology for imaging new bone formation around bioceramic bone substitutes. *J Biomed Mater Res* 2007;81A:443-445.
20. Gorustovich AA, Steimetz T, Giglio MJ, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modeling and remodeling under experimental anaemia and polycythaemia in rats. *Arch Oral Biol* 2006;51(3):246-251.
21. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291(4):441-447.
22. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet. *Arch Oral Biol* 2008; 53(7):677-682.
23. Guglielmotti MB, Cabrini RL. Alveolar wound healing and ridge remodeling after tooth extraction in the rat: a histologic, radiographic, and histometric study. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43(5):359-364.
24. Guglielmotti MB, Cabrini RL. Evaluación biológica de implantes dentales fracasados. *Rev Asoc Odontol Argent* 1997;85(4):313-317.
25. Guglielmotti MB, Renou SJ, Cabrini RL. Evaluation of bone tissue on metallic implants by energy dispersive X-ray analysis (EDX). An experimental study. *Implant Dent* 1999;8:303-309.
26. Guglielmotti MB, Renou SJ, Cabrini RL. A histomorphometric study of tissue interface by laminar implant test in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:565-570.
27. Marticorena M, Corti G, Olmedo D, Guglielmotti MB, Duhalde S. Laser Surface Modification of Titanium Implants to Improve Osseointegration. *Journal of Physics: Conference Series* 2007; 59:662-665.
28. Mendonça G, Mendonça DBS, Aragão FJL, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology - from micron- to nanotopography. *Biomaterials* 2008;29(28):3822-3835.
29. Olmedo D, Fernández MM, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Macrophages related to dental implant failure. *Implant Dent* 2003;12:75-80.
30. Olmedo D, Guglielmotti MB, Cabrini RL. An experimental study of the dissemination of titanium and zirconium in the body. *J Mater Sci: Mater Med* 2002;13:793-796.
31. Olmedo D, Tasat D, Evelson P, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Biological response of tissues with macrophagic activity to titanium dioxide. *J Biomed Mater Res Part A* 2008;84(4):1087-1093.
32. Olmedo D, Tasat D, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Biodistribution of titanium dioxide from biologic compartments. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19(9):3049-3056.
33. Olmedo D, Tasat DR, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Effect of titanium dioxide on the oxidative metabolism of alveolar macrophages: An experimental study in rats. *J Biomed Mater Res Part A* 2005;73(2):142-149.
34. Olmedo DG, Duffó G, Cabrini RL, Guglielmotti MB. Local effect of titanium corrosion: An experimental study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(11):1037-1038.
35. Olmedo DG, Paparella ML, Brandizzi D, Cabrini RL. Reactive lesions of peri-implant mucosa associated to titanium dental implants: a report of 2 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(5):503-507.
36. Olmedo DG, Tasat DR, Duffó G, Guglielmotti MB, Cabrini RL. The issue of corrosion in dental implants: a review. *Acta Odontol Latinoamer* 2009;22(1):3-9.
37. Olmedo DG, Tasat DR, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Titanium transport through the blood stream. An experimental study on rats. *J Mater Sci Mater Med* 2003;14(12):1099-1103.
38. Pien DM, Olmedo DG, Guglielmotti MB. Influence of age and gender on peri-implant osteogenesis. Age and gender on peri-implant osteogenesis. *Acta Odontol Latinoamer* 2001;14(1-2): 9-13.
39. Puia S, Renou S J, Rey E, Guglielmotti M B, Bozzini C. Effect of bismuth subgallate (a hemostatic agent) on bone repair; a histologic, radiographic and histomorphometric study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38(7):785-789.
40. Stvrtecky R, Gorustovich A, Perio C, Guglielmotti MB. A histologic study of bone response to bioactive glass particles used before implant placement: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2003;90(5):424-428.
41. Tran N, Webster TJ. Nanotechnology for bone materials. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2009;1(3):336-351.
42. Williams DF. Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, Elsevier, New York, March 3-5, 1986. Vol. 4.