

FACULTAT D'ODONTOLOGÍA
UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT D'ODONTOESTOMATOLOGIA

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD
OSTEOBLÁSTICA EN LA INTERFASE DE
IMPLANTES DENTARIOS CON DIFERENTES
SUPERFICIES MEDIANTE GAMMAGRAFÍA
ÓSEA CON Tc⁹⁹ MDF. ESTUDIO EN UN
MODELO ANIMAL

M. Ángeles Sánchez Garcés

Director: Prof. Dr. Cosme Gay Escoda

4. INTRODUCCIÓN.

4. INTRODUCCIÓN.

4.1. BASES FÍSICAS DE LA MEDICINA NUCLEAR DIAGNÓSTICA.

4.1.1. Generalidades.

La Medicina nuclear es la especialidad médica que utiliza los radionúclidos para el diagnóstico, la terapéutica y la investigación ⁽²⁾. El diagnóstico puede lograrse por dos vías: el estudio de la incorporación, metabolismo y excreción de determinados radionúclidos en los diversos órganos, aparatos y sistemas, lo que serían *estudios funcionales y estructurales* y, por otra parte, el *radioinmunoanálisis*, por el que se valoran muestras biológicas, con reactivos marcados con radionúclidos.

La Medicina nuclear diagnóstica se basa en la introducción en el organismo de un radionúclido, bien en forma química simple o bien ligado a una molécula farmacológicamente activa, que se denomina *radiofármaco*.

Según su metabolismo específico, el radiofármaco mostrará afinidad por un determinado órgano o sistema, al que quedará vinculado durante su actividad. Posteriormente, se producirá su eliminación por alguna de las vías naturales.

Se denomina “periodo biológico”, al tiempo necesario para que la mitad de un determinado radionúclido sea eliminado del organismo por los mecanismos biológicos naturales⁽²⁾.

Durante su permanencia o tránsito por un órgano, el radionúclido se podrá detectar captando desde el exterior la radiación gamma (γ) que emita, ya que ni las

radiaciones alfa (α) ni las beta (β) tendrán energía suficiente para ser captadas desde el exterior.

Esta radiación γ se detecta mediante un “cristal de centelleo” acoplado a un *tubo fotomultiplicador* y un *analizador de altura de impulsos*, que tienen la misión de detectar e identificar la energía propia de cada fotón γ , diferenciándolo de otros que pudieran interferir en el proceso.

La individualización del radionúclido emisor y la cantidad de radiación emitida se expresa posteriormente de diferentes maneras: con una cifra que indica la cantidad total de actividad presente en un órgano en un momento determinado, con una representación punto a punto de la actividad del órgano según un sistema gráfico (*gammagrafía en color o en blanco y negro*), o como una expresión gráfica de la acumulación del paso del radionúclido por el órgano a lo largo del tiempo (*curvas de captación*).

Tanto la cifra que indica la actividad total acumulada por una estructura anatómica o por un órgano, como la imagen gammagráfica de esa estructura son repetibles a intervalos variables de tiempo, lo que permite realizar estudios seriados.

Los principios elementales de la física que permiten comprender este tipo de exploraciones serán recordados en este capítulo.

Estructura de la materia.

Al dividir la materia hasta separarla en sus componentes más pequeños que mantienen sus propiedades químicas características, obtenemos unas pequeñas unidades de materia que son las **moléculas**. Si se sigue dividiendo una molécula, pero perdiendo sus propiedades químicas, encontramos los elementos básicos constituyentes de la materia: los **átomos**. Cuando una sustancia está formada por un solo tipo de átomos, le llamamos **elemento** y si está formada por varios le llamamos, un **compuesto** ⁽³⁾.

Así como la molécula mantiene las propiedades químicas del compuesto, el átomo mantiene las del elemento, cuyo nombre proviene del griego y significa “no divisible”. Pero la realidad es que el átomo, a su vez, está formado por componentes más pequeños que se agrupan en dos estructuras: el **núcleo** y la **corteza** ⁽³⁾.

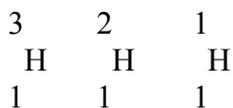
El núcleo consta a su vez de dos **partículas elementales**: los **protones** y los **neutrones**, con idéntica masa, pero con distinta carga, siendo el neutrón neutro y el protón positivo ^(3, 4). El número de protones o **número atómico (Z)** de un átomo es el dato fundamental que establece su lugar en la tabla periódica y determina sus características químicas. La suma del número de protones más el de neutrones, es decir de todas las partículas nucleares con masa se denomina **número másico (A)**. Todos los elementos quedan perfectamente definidos por su A y su Z, denominándose **núclido** a cualquier especie nuclear que posee un determinado número de protones y de neutrones. La forma de representar cualquier núclido (X) es:

$$\begin{matrix} A \\ X \\ Z \end{matrix}$$

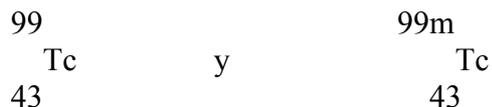
Donde $A-Z = N$ (número de neutrones). Z es un valor definitorio del elemento, y es un valor inseparable de cada elemento, pero el número de neutrones puede cambiar dentro de un mismo elemento lo que define a un **isótopo**, que sería un mismo elemento, pero con distinta masa ⁽³⁾.

Para un número dado de protones, el núcleo puede tener un número variable de neutrones, por lo que la masa de los diversos núcleos será distinta aunque la naturaleza química sea la misma ⁽⁴⁾.

Cuando habitualmente nos referimos a un elemento natural, en realidad hablamos de una mezcla de isótopos en proporciones conocidas, unos estables y otros radiactivos. Son un ejemplo los isótopos del hidrógeno (tritio, deuterio e protio):



Finalmente, dos núclidos que compartan el mismo Z y A , pero se diferencian en su nivel energético, serán **isómeros**; el núclido con mayor nivel energético se denomina *excitado*. Si el núclido excitado permanece en este estado durante el tiempo suficiente como para ser observado, entonces esta excitación se llama **metaestable**, y se transcribe:



La corteza exterior al núcleo se encuentra formada por **electrones** (e^-), partículas de masa despreciable y la misma carga que el protón pero de signo contrario. El número de electrones de la corteza es el mismo que el número de protones del núcleo (Z), por lo que en condiciones normales el átomo es neutro. El modelo atómico de Bhor dispone los electrones en órbitas concéntricas alrededor del núcleo, y cada una viene determinada por un nivel energético denominado **energía de ligadura**, que es la energía que hay que aplicar para desprender un electrón de su órbita. Las capas inferiores albergan siempre menos electrones y su energía de ligadura siempre es mayor. En los átomos grandes, con muchas capas, las órbitas exteriores con baja energía de ligadura, pierden electrones con mucha facilidad (como ocurre con los metales).

El fenómeno de excitación se producirá cuando un electrón se encuentre en una capa superior a la que le corresponde, y descienda a su nivel, este descenso conlleva una emisión de energía en forma de **radiación electromagnética** ⁽³⁾.

Radiactividad.

No todas las combinaciones posibles de protones y neutrones forman núcleos estables, el tamaño del núcleo resultante es fundamental para la **estabilidad nuclear** ⁽³⁾. Los átomos son inestables cuando no existe equilibrio adecuado entre el número de protones y de neutrones, por lo se modifican espontáneamente emitiendo radiaciones, y a este fenómeno se le denomina *radiactividad* ⁽⁴⁾. Cuando el peso total de un núcleo es menor que la suma de sus componentes (nucleones), existe una diferencia de masa que se denomina **defecto**

de masa (Δm), y se define como la cantidad de masa que se libera en forma de energía si formamos un núcleo a partir de los nucleones necesarios, y también la energía que se liberaría al separarse cada uno de sus componentes. De acuerdo con la ecuación de Einstein, la masa perdida (Δm) puede convertirse en energía:

$$E = \Delta m \cdot c^2$$

Esta energía es la necesaria para que el núclido permanezca unido, por ello se le denomina *energía de enlace*.

Los núcleos ligeros ($A < 20$) suelen tener el mismo número de protones y neutrones, pero a medida que aumenta Z (protones del núcleo) se produce un aumento paulatino de neutrones. Todos los núclidos de A superior a 209 son inestables, es decir, tienden a la estabilidad mediante la emisión espontánea de partículas (emiten masa o energía) generando **radiactividad**.

De forma natural los elementos radiactivos van convirtiéndose en otros más estables, perdiendo masa o energía, hasta llegar a uno totalmente estable. De manera que encontramos unas **series radiactivas** de elementos (ej. ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C). Existen tres radioelementos naturales: uranio, actino y torio, y los tres terminan en isótopos estables del plomo⁽³⁾.

Los radioelementos artificiales se aíslan de los productos de fisión o son obtenidos por irradiación de elementos estables. Esta irradiación se puede realizar mediante un flujo de neutrones (reactor atómico) o mediante un flujo de partículas cargadas (acelerador)⁽⁴⁾.

Radiación electromagnética.

Se trata de una radiación sin masa que se propaga a la velocidad de la luz, en forma de ondas, cuya energía es proporcional a la frecuencia de las ondas.

Una partícula cargada crea a su alrededor un campo eléctrico de intensidad decreciente al aumentar la distancia, si esta partícula se mueve en el espacio, creará un campo magnético añadido, denominándose el conjunto creado **campo electromagnético**.

La unidad de radiación electromagnética es el **fotón**, que es la cantidad mínima de energía que se puede emitir. La energía global de la radiación dependerá de cada uno de los fotones que la componen. Plank definió esta energía como el producto de la frecuencia (ν) por una constante h ($h = 6,626196 \cdot 10^{-34}$):

$$E = h \cdot \nu$$

Cada fotón viene definido por su frecuencia, que determina su energía y las condiciones de interacción con la materia. Esta frecuencia tiene un rango muy amplio que abarca desde 10^{-10} a 10^8 eV (electrón-voltio).

El conjunto de ondas electromagnéticas se denomina **espectro electromagnético**, que se encuentra separado por distintas bandas de frecuencia, que agrupan a diferentes partes del espectro con características similares ⁽³⁾.

Desintegración, vida media y actividad.

La desintegración es un fenómeno de naturaleza estadística ⁽³⁾. Es un fenómeno aleatorio, caracterizado por una determinada probabilidad de producirse en una unidad de tiempo, llamada “constante de desintegración radiactiva”⁽⁴⁾. Podemos saber que proporción de materia sufrirá transformación en un tiempo dado, pero nunca que átomo concreto en qué momento. La **desintegración radiactiva** viene determinada por la fórmula:

$$N = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Donde N es el número de átomos sin desintegrar en el tiempo t, N₀ el número de átomos cuando t era 0 y λ es la **constante de desintegración** de cada radioisótopo.

El **periodo de semidesintegración** (T) es el tiempo necesario para que un radionúclido quede reducido a la mitad. Este es el **T físico**, pero cuando deseamos saber el T real de un radioisótopo dentro de un organismo vivo, debemos hacer referencia al **T biológico o periodo biológico** ^(2, 4), que es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad la cantidad de una sustancia en un organismo. De la relación de ambos para la misma sustancia obtenemos el **T efectivo**, que se define como el tiempo que tarda en reducirse a la mitad una sustancia radiactiva en un organismo vivo.

La **vida media**, es el tiempo medio que un átomo radiactivo permanece sin desintegrarse, es decir, su esperanza de vida, y es el inverso de la constante de semidesintegración.

La **actividad** de una muestra radiactiva, es el número de desintegraciones que ocurren por unidad de tiempo, o sea, la velocidad con que la muestra se desintegra.

Actualmente la actividad debería expresarse en becquerelios o becquerels (Bq), unidad internacional equivalente a una desintegración por segundo, también se utiliza el curio ($1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$). Los submúltiplos más utilizados son el milicurio, m Ci, que vale $3,7 \times 10^7 \text{ Bq}$, y el microcurio, $\mu \text{ Ci}$, que vale $3,7 \times 10^4 \text{ Bq}$ ⁽⁴⁾.

Tipos de desintegración.

Al incidir sobre un campo magnético, la radiación procedente de la desintegración de un elemento radiactivo natural, sufre una separación en tres componentes: uno es desviado hacia el lado negativo (-), otro hacia el positivo (+) y el tercero no modifica su trayectoria; son respectivamente, la radiación α , β - y γ ⁽³⁾.

A estos tres tipos de desintegración natural se unen otras de origen artificial: emisión $\beta+$, captura electrónica, conversión interna, emisión de neutrones y transición isomérica ⁽³⁾.

- *Desintegración alfa*: Son núcleos del átomo de Helio (dos protones y dos neutrones). La pérdida de esta partícula por un núclido ocasiona que su A (masa atómica: número de protones y neutrones) descienda y su Z (número atómico: número de protones) descienda. Las partículas alfa son *muy ionizantes*, por lo que

interaccionan intensamente con los primeros milímetros de espesor de cualquier material, quedando frenados por una hoja de papel.

- *Desintegración beta negativa*: Al igual que la alfa, es un tipo de desintegración utilizado por los núclidos inestables para alterar su relación carga/masa y así transformarse en núclidos estables. Se trata de la emisión de electrones (e^-) a velocidad próxima a la luz. Como la desintegración beta negativa conlleva la pérdida de un neutrón y la adquisición de un protón por parte del núclido que la sufre, éste verá modificada su Z (número atómico) en una unidad más permaneciendo su A (masa atómica) inalterada. Serán emisores beta negativos, aquellos que *requieren perder neutrones* para alcanzar la estabilidad nuclear, es decir, los que tienen exceso de neutrones.

- *Desintegración beta positiva*: Consiste en la emisión de positrones (e^+) por un radionúclido. El positrón es la antipartícula del electrón, tiene su misma masa y carga del mismo valor pero de signo $+$. La desintegración beta positiva ocasiona la pérdida de un protón y la adquisición de un neutrón por parte del radionúclido que la sufre, descendiendo su Z (número atómico) en una unidad y permaneciendo la A (masa atómica) inalterada.

Serán emisores beta positivos aquellos radionúclidos que *necesitan perder protones* para ganar estabilidad nuclear (poseen un exceso de protones). La radiación beta, al no poseer masa apreciable, tiene una mayor capacidad para interaccionar con la materia, penetrando más profundamente en ésta, en los tejidos profundiza unos 15 mm.

- *Captura electrónica*: Cuando un núcleo captura un electrón de las órbitas próximas, se produce un proceso con las mismas consecuencias que la emisión

beta positiva. En las órbitas más cercanas se produce un hueco al que acude un e- de una capa más externa, produciéndose una emisión de energía que acompaña al descenso. Todo proceso de captura electrónica determina, por este mecanismo, una emisión electromagnética característica en la banda de los *rayos X*.

- *Emisión de neutrones*: Si un núcleo emite un neutrón, permaneciendo invariable su Z (número atómico: número de protones), su A (masa atómica: número de protones más neutrones) desciende en una unidad y, se convierte en un isótopo. Se emite una energía de escaso valor, escasa penetrabilidad y espectro discontinuo.

- *Transición isomérica*: Un núclido excitado que permanece en esta situación durante tiempo suficiente, se denomina metaestable y los núclidos del mismo isótopo metaestable son isómeros entre sí. La transición del estado excitado metaestable al estado fundamental (estable), se acompaña de la emisión de energía en forma de *radiación gamma*. La energía de la radiación depende de los niveles energéticos de las capas electrónicas implicadas en el “salto”.

- *Conversión interna*: Algunos núcleos pesados, con exceso de energía, pueden ceder parte de ésta a un electrón próximo, para desplazarse de su órbita, y movilizarle en forma de radiación auténticamente electrónica, el hueco dejado en la capa inferior es ocupado por algún electrón externo con la consiguiente emisión de energía en forma de radiación electromagnética X . Esta radiación electrónica cortical, a diferencia de la emisión beta (nuclear), tiene un espectro discontinuo.

Radiación gamma.

Un estudio más detenido merece la radiación gamma, por ser con frecuencia el soporte de la información diagnóstica que caracteriza la Medicina nuclear.

La emisión gamma (γ) es el tercer componente de la radiactividad natural, y que penetra en la materia más profundamente que la α y la β . Se trata de una radiación electromagnética que comparte con la radiación X parte del espectro, por encima de 10^{-10} m de longitud de onda, 10^3 eV de energía y 10^{18} ciclos/segundo (c/s) de frecuencia⁽³⁾.

El origen de esta radiación es múltiple, procede de la aniquilación de positrones o la transmisión isomérica, en el caso de la gamma y de la captura electrónica o la conversión interna en el caso de la X. Aparte de su origen, las radiaciones electromagnéticas no tienen más diferencias que las que le confieren las distintas energías de sus fotones.

La *emisión gamma* no es más que una de las formas que tiene un núcleo excitado para ceder energía y tender al estado fundamental. Esta energía fotónica se encuentra, generalmente, entre 1 KeV y 1 MeV.

El espectro gamma es discontinuo, formado por una serie de energías características de cada radionúcleo, que dependen de las condiciones en que se realiza el salto de electrones entre distintos niveles cuando el núcleo pierde energía⁽³⁾.

Interacciones de los fotones con la materia.

Atenuación.

Cuando la radiación electromagnética choca con la materia, parte de su energía se absorbe y parte es desviada sin depositar energía de manera que se difunde. La suma de ambos procesos forman la *atenuación*, que es la pérdida de energía total del haz incidente.

$$E \text{ atenuación} = E \text{ absorbida} + E \text{ difundida}$$

siendo E la energía.

Por lo tanto, la energía absorbida es la diferencia entre la inicial y la difundida.

La atenuación electromagnética está determinada por una ley probabilística similar a la de desintegración radiactiva:

$$N = N_0 \times e^{-\mu x}$$

siendo N el número de fotones resultante a un espesor x del absorbente, N_0 el número de fotones incidente y μ el **coeficiente de atenuación lineal**. La misma fórmula puede relacionar la intensidad fotónica incidente y resultante. Puede definirse también un “coeficiente de atenuación másico”, que dependerá de la densidad del cuerpo en el que incide ⁽³⁾.

Mecanismos de atenuación.

Los fotones interactúan con los átomos del material irradiado, cada tipo de interacción con electrones o nucleones da lugar a una forma distinta de atenuación, cuya probabilidad y frecuencia depende de las características de la radiación incidente y del átomo irradiado.

La interacción de los fotones con electrones da lugar a tres fenómenos: efecto fotoeléctrico, efecto Compton, y difusión de Rayleigh. La interacción de los núcleos produce: difusión de Thomson, creación de pares y efecto fotonuclear.

Los efectos Compton y Rayleigh son interacciones elásticas con el material, sin cesión de energía, por lo que su contribución a la atenuación es muy pequeña. El efecto fotonuclear se produce cuando un fotón de alta energía (8-10 MeV) produce la desintegración del núcleo y la emisión de una partícula (neutrón); incluso para energías superiores a 30 MeV es un proceso de baja probabilidad en los tejidos biológicos.

Cuando se produce la interacción de cualquier fotón con la materia, la probabilidad de que se desencadene alguno de los tres fenómenos (efecto fotoeléctrico, efecto Compton, y difusión de Rayleigh) depende de la naturaleza del absorbente, y de la energía incidente. En la mayoría de los casos en el fenómeno de atenuación intervienen los tres factores en mayor o menor proporción.

La absorción debida al efecto fotoeléctrico es dependiente del absorbente, las radiaciones que lo producen son útiles para el diagnóstico al poder diferenciar

los tejidos de distinta atenuación. Mientras que el efecto Compton, al no depender de la Z en el rango de 1 y 5 MeV, es usado en Radioterapia.

El coeficiente de atenuación (másico, lineal, etc.) global de un elemento será la suma de los coeficientes de atenuación debidos a cada uno de los efectos descritos ⁽³⁾.

En cualquier caso, el resultado de esta interacción es siempre una transferencia total o parcial de la energía de la radiación. La transferencia de energía origina ionizaciones y excitaciones susceptibles de producir alteraciones más o menos irreversibles en las moléculas biológicas. Los cambios irreversibles en la molécula de DNA, conducen en general a incapacidad de división, y por tanto a muerte celular. Si hay impactos limitados pero no reparables, se pueden producir mutaciones transmisibles ⁽⁴⁾ en algunos casos.

La acción de destrucción celular o tisular de las radiaciones depende tanto de la cantidad de energía depositada en el tejido como del tipo de distribución de esa energía. Las radiaciones corpusculares β^+ y β^- transfieren rápidamente la totalidad de su energía cinética a la materia y la absorción de esa energía produce una acción biológica importante.

Las radiaciones γ tienen interacciones aleatorias con la materia, a la que sólo se transfiere una parte de la energía del haz, y en los tejidos la densidad de la energía depositada es pequeña ⁽⁴⁾.

La irradiación de un sujeto o de un material se expresa habitualmente en **rad** o submúltiplos de esta unidad. Un rad corresponde a una transferencia de energía

de 10^{-2} J por kilogramo de materia irradiada, pero normalmente la unidad que se usa es el **gray** (Gy) siendo:

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J Kg}^{-1} = 10^2 \text{ rad}$$

4.1.2. Exploración osteoarticular con isótopos radiactivos.

La **gammagrafía ósea** (GO) es la técnica más frecuentemente utilizada en el arsenal de pruebas de Medicina nuclear en el ámbito asistencial. Se trata de una técnica diagnóstica, basada en la representación gráfica de la distribución de la radiactividad depositada en el interior del esqueleto, después de inyectar un isótopo radiactivo con selectividad hacia ese órgano que se desea explorar (por ej. osteotropo).

Aprovechando la radiación gamma emitida por el radioisótopo, que es captada con una instrumentación adecuada, podrá obtenerse un registro cuantificado proporcional a la capacidad de fijación del isótopo en las diferentes zonas que componen el sistema óseo, variando según las condiciones en las que se encuentre. Es pues una imagen estática de algo tan cambiante como el metabolismo óseo, reflejando la situación metabólica en el momento de la exploración. La GO es inferior a otras técnicas diagnósticas en cuanto a la representación morfológica de las estructuras anatómicas, ofreciendo sin embargo una imagen funcional del esqueleto ⁽²⁾.

Precisamente es por esta propiedad de detectar los cambios funcionales que aparecen antes que los estructurales, que la GO es mucho más sensible que la Radiología. La razón de ser de la GO estriba en la precocidad de los hallazgos,

que permiten detectar las lesiones óseas en los estadios más iniciales, cuando aún no existe evidencia radiológica de las mismas. Es conocido que para que una lesión sea objetivable radiologicamente el tamaño defecto de la esponjosa han de ser aproximadamente de 1,5 cm de diámetro y haber perdido del 50 al 75% de su contenido en sales cálcicas ^(5, 6).

4.1.3. Radionúclidos y radiofármacos. Mecanismo de fijación del radiofármaco en el tejido óseo.

Los radiofármacos son sustancias o compuestos radiactivos susceptibles de ser administrados al organismo vivo, con fines diagnósticos o terapéuticos ⁽³⁾.

Para la exploración gammagráfica del esqueleto se han utilizado numerosos elementos radiactivos que posteriormente han sido abandonados con el fin de buscar el radiofármaco ideal para el estudio del sistema óseo (^{47}Ca , ^{85}Sr , ^{18}F , ^{87m}Sr , ^{99m}Tc).

En el año 1971 Subramanian y cols. citados por Gil Gayarre y cols. ⁽⁵⁾ relatan como consiguieron marcar con ^{99m}Tc moléculas de polifosfatos, logrando asociar a las inmejorables características físicas del tecnecio otras características como son el fácil manejo y disponibilidad, el corto periodo de tiempo de semidesintegración, la emisión monoenergética, y la baja energía (140 keV). Esto unido al empleo de la gammacámara, permitió aumentar la dosis, reducir el tiempo de exploración, disminuir el peligro de irradiación y alcanzar una enorme calidad de imagen gammagráfica ⁽⁵⁾.

En la actualidad los compuestos más empleados son los difosfonatos y concretamente el metilendifosfonato (MDP) debido a su estabilidad y alto rendimiento del marcaje, aclaración plasmática elevada (se excretan por los riñones hacia la orina), su afinidad por las lesiones óseas y su escasa actividad en los tejidos blandos ⁽⁵⁾.

Los compuestos de fosfatos marcados con ^{99m}Tc no solamente se fijan en el hueso y son excretados por el riñón, sino que también se fijan de forma inespecífica en algunos tumores, como por ejemplo los tumores mamarios, neoplasias bronquiales y metástasis hepáticas y en las calcificaciones de las partes blandas (miositis calcificante, calcificaciones de los dedos en la escleroderma, etc.).

En general, los radionúclidos empleados en Medicina nuclear deben tener un periodo biofísico y biológico corto, a fin de irradiar el organismo humano lo menos posible y emitir una radiación γ de energía tal que sea fácilmente detectable desde el exterior. En algunas ocasiones, los radionúclidos se emplean como radiofármacos, esto es, como moléculas capaces de actuar sobre una determinada zona orgánica, al sustituirse uno de sus átomos por un isótopo radiactivo.

Los radiofármacos usados en Medicina nuclear pueden presentarse comercialmente en su forma definitiva o bien en forma de generadores de radionúclidos de vida corta. Los principales radionúclidos y radiofármacos con sus radionúclidos asociados más utilizados en Medicina nuclear se describen en las tablas 1 y 2.

Radionúclido	KeV	T ½
^{51}Cr	325	27,8 días
^{57}Co	140	270 días
^{59}Fe	1.098	46,3 días
^{67}Ga	39	3,25 días
^{75}Se	300-400	121 días
^{85}Sr	510	64 días
^{111}In	170	2,8 días
^{131}I	364	8,04 días
^{133}Xe	81	5,3 días
^{197}Hg	77	2,7 días
^{198}Au	420	2,69 días
^{68m}Ga	511*	68 minutos
^{81}Rb	511	47 horas
^{87m}Sr	388	2,8 horas
^{99m}Tc	140	6 horas
^{113m}In	390	1,7 horas
^{123}I	159	13 horas
^{125}I	35	60 días
^{201}Tl	30-140	72 horas

*Derivado de un positrón

Tabla 1. Principales radionúclidos utilizados en Medicina nuclear⁽²⁾.

Radionúclido	Radiofármaco	Estudios gammagráficos
Tecnecio 99m	^{99m} Tc- pretecnetato sódico.	Cerebro, tiroides.
	DTPA (Sn)-Tc.	Riñón, cerebro.
	Seroalbúmina humana con Tc.	Angiografías con radionúclidos.
	Microesferas de Tc (albúmina humana).	Pulmón.
	Polifosfonatos, difosfonatos o pirofosfatos de Tc.	Huesos.
	HIDA.	Huesos.
	MAG 3.	Hígado, función biliar.
	HMPAO.	Hígado, función biliar.
	Isonitrilos.	Función renal.
	Anticuerpos antimiosina.	Perfusión cerebral en SPECT. Perfusión cardíaca. Estudio de lesión cardíaca.
Yodo 131	¹³¹ I-yoduro sódico.	Tiroides.
	Ortohipurato sódico- ¹³¹ I.	Estudios renales.
Yodo 123	¹²³ I-yoduro sódico.	Función tiroidea.
	Yodometil-19-norcolesterol.	Suprarrenales.
Galio 67	⁶⁷ Ga-citrato de galio.	Tumores y abscesos.
Xenón 133	¹³³ Xe en gas o disolución salina.	Pulmón.
Talio 201	²⁰¹ Ta-MIBG (metayodobenzil-guanidina).	Estudios cardíacos.
Selenio 75	Norcolesterol- ⁷⁵ Se.	Suprarrenales.
⁹⁹ Tc, ¹³¹ I, ¹¹¹ In	Anticuerpos antitumorales.	Tumores.

Tabla 2. Principales radiofármacos utilizados en Medicina nuclear ⁽²⁾.

Describiremos el generador de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, que es el radioisótopo que nos interesa de forma especial en nuestro trabajo. Este generador consta básicamente de un cilindro de vidrio en el que, además de otros materiales porosos, está contenida otra columna de alúmina en la que se encuentra absorbido el núclido

“padre” (^{99}Mo , de 67 horas de periodo). Por el interior del cilindro se hace circular una solución estéril y apirógena de $ClNa$ al 0'9% en agua, que extrae por elusión al radionúclido “hijo” (^{99m}Tc , de 6 horas de periodo) en forma de pretecnecato⁽⁴⁾.

La valencia del tecnecio en el eluido es de 7+. Para su unión a distintos preparados, pueden obtenerse otras valencias estables, utilizando agentes reductores.

Como ya se ha citado, el núclido padre tiene un periodo de semidesintegración de 67 horas, y procede de un reactor de fisión nuclear. Se desintegra con emisión beta negativa dando lugar a la aparición de ^{99}Tc (14%) y de ^{99m}Tc (86%). Mediante transición isomérica, el último se transforma, con un periodo de 6 horas, en ^{99}Tc . Este último emisor beta negativo con un periodo de 200.000 años, se desintegra a ^{99}Ru estable.

En el proceso de transición isomérica del ^{99m}Tc , se emite radiación gamma característica que posee un fotopico de 140 KeV, ideal para su detección por la gammacámara⁽³⁾.

En los centros de diagnóstico, los radiofármacos se adquieren como tales o bien se pueden fabricar con ayuda de *kits*, lo cual es especialmente deseable cuando se trabaja con radionúclidos de vida corta, en los que es fundamental obtener rápidamente el radiofármaco para su aplicación inmediata.

La administración del radiofármaco al paciente se realiza generalmente en forma de inyección intravenosa, aunque también, y según el estudio que tengamos que efectuar, se puede hacer por inhalación, en inyección local (estudios de líquido cefalorraquídeo), por boca, etc.

Para objetivar el resultado de la exploración se procede bien a la detección inmediata de su tránsito por la sangre o por un órgano, expresando su actividad respecto al tiempo en una gráfica llamada “curva de función”, bien a obtener imágenes secuenciales de la acumulación o tránsito del radiofármaco por un tejido u órgano (gammagrafías), o bien, midiendo la actividad del radiofármaco en todo o en parte del órgano estudiado y expresándolo en “número de cuentas”. Para cada uno de estos estudios se aplicará al paciente el aparato adecuado:

- Para obtener el número de cuentas: Ratímetro o integrador.
- Para obtener una gammagrafía: Gammacámara.
- Para obtener curvas de función: Detector de función.

Todos estos aparatos tienen en común, con algunas variantes particulares, lo que se denominan: cristal de centelleo, tubo fotomultiplicador y analizador de impulsos, que serán analizados en el apartado de aparatología.

Mecanismos de fijación del radiofármaco en el tejido óseo.

En un principio los isótopos radiactivos del calcio no se adaptaron a la escintigrafía, el Ca_{45} es emisor β - puro, y el Ca_{47} , aunque es emisor $\beta \gamma$, tiene una emisión γ demasiado energética (1,31 MeV) para obtener imágenes utilizables en la práctica clínica. Posteriormente se usaron otros trazadores, pertenecientes a la misma columna de la tabla periódica, como el citrato de estroncio y el fluoruro de sodio, sin embargo, las dificultades relacionadas con su producción y con la radiación emitida no permitían la utilización amplia de esta técnica ^(3, 4).

A partir de 1972, la aparición de derivados fosfatados marcables con tecnecio 99m hicieron que la escintigrafía ósea empezara a ser un examen de gran difusión, capaz de aportar resultados muy valiosos ⁽²⁾.

El hueso está formado en su mayor parte por matriz extracelular que se constituye de dos partes, una orgánica y otra mineral. La parte orgánica está integrada principalmente por fibras colágenas y la parte mineral se compone de fosfatos cálcicos presentes en forma de cristales de hidroxiapatita. El tejido óseo sufre un remodelado permanente que consiste localmente en una sucesión de periodos de resorción y aposición ⁽⁴⁾. Nadie pone en duda la utilidad mecánica del hueso, pero éste no sólo tiene importancia mecánica, sino que es un órgano enormemente activo desde el punto de vista metabólico y en continua transformación, como describiremos más adelante en este trabajo. Existe en consecuencia un equilibrio entre osteoformación y osteodestrucción que se ve alterado en los diferentes procesos patológicos.

Aunque el mecanismo íntimo de acción se desconoce, sí parece demostrada autorradiográficamente la incorporación del trazador radiactivo al hueso mediante intercambio iónico en la cubierta hidratada externa de los cristales de hidroxiapatita neoformados ⁽⁵⁾, demostrándose que la velocidad de fijación y la concentración de estos compuestos están relacionados con dos factores ^(4, 6):

- La velocidad de producción de los nuevos cristales de hidroxiapatita, es decir, con la actividad osteoblástica.
- El flujo sanguíneo regional.

Así pues, GO puede considerarse como una imagen funcional de la actividad metabólica ⁽⁶⁾.

Existe también fijación aunque en menor proporción en la matriz orgánica del hueso, así como en el tejido osteoide inmaduro.

La GO puede considerarse como una imagen funcional de la actividad metabólica y del flujo sanguíneo óseo. La molécula vector que permite una buena imagen ósea debe tener una fijación fuerte al hueso, y una débil fijación a los demás tejidos, en particular a los músculos, y debe tener un aclaramiento urinario alto para que la actividad no fijada, que queda en la circulación sanguínea, se elimine rápidamente ⁽⁴⁾.

La GO se basa en la captación de trazadores radiactivos por el hueso en formación. Debido a que la respuesta del hueso a una amplia variedad de agresiones es la misma, la producción de hueso nuevo, los principios fundamentales de la captación de isótopos se aplican igualmente a las alteraciones benignas como a los tumores metastásicos o primarios, epífisis de hueso largos, focos de fractura, zonas afectas por la enfermedad de Paget, etc., en general cualquier foco de hiperactividad ⁽⁴⁾.

Cualquier tipo de lesión ósea produce destrucción ósea e incita a la formación de hueso nuevo. Estos procesos de destrucción y reparación ocurren simultáneamente.

El hueso nuevo formado como reacción a la agresión ósea (tumoral, inflamatoria, traumática, etc.), comienza con la aposición de un tejido osteoide inmaduro formado por la proliferación de osteoblastos y posteriormente los

compuestos fosfóricos se incorporan al hueso en crecimiento como hemos dicho por intercambio iónico en la superficie externa de los cristales de hidroxiapatita.

El flujo sanguíneo óseo también desempeña un papel importante en la captación e incorporación del trazador a las zonas de actividad ósea regenerativa, para obviar este factor pueden practicarse gammagrafías en el periodo inmediato post inyección del radioisótopo, lo que se llama “fase vascular”, en la que queda reflejada la vascularización de la zona antes de que quede incorporado al tejido a explorar propiamente dicho. El proceso técnico de exploración será detallado más adelante.

4.1.4. Aparatología.

Si el propósito de la Medicina nuclear diagnóstica es conocer la cantidad y distribución de un radionúclido en un órgano en un cierto momento o durante algún tiempo, deberemos detectar la radiación γ emitida por el radionúclido localizado en dicho órgano suponiendo que la intensidad de la radiación detectada en cada punto será proporcional a la actividad del radionúclido presente en cada punto⁽⁶⁾. Los avances en la tecnología de detectores, han llevado al progreso de las técnicas escintigráficas, que son las que permitirán obtener una imagen de la distribución del emisor γ ⁽⁴⁾.

4.1.4.1. Cristal de centelleo.

El **cristal de centelleo** es el detector más empleado en Medicina nuclear sensible a la radiación γ , si bien presenta el inconveniente de su elevado coste que encarece los equipos diagnósticos utilizados. Junto a él se acopla un tubo fotomultiplicador, y la corriente eléctrica de salida conduce a un analizador de impulsos y a los equipos de registro gráfico o a una computadora (figura 1).

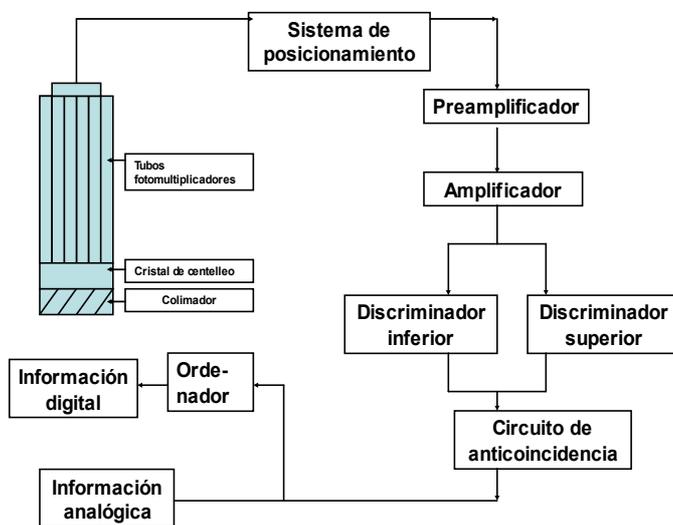


Figura 1. Esquema de funcionamiento de una gammacámara⁽³⁾

Los cristales de centelleo son cristales de yoduro sódico activados que se presentan normalmente en tamaños estándar de 2 a 5 pulgadas de diámetro (entre 5 a 12,5 cm). Se trata de crear impurezas dentro del cristal que permitan a los átomos que lo integran adquirir estados de energía elevada.

El funcionamiento del cristal de centelleo se basa en que cuando el fotón γ incide en él, su energía queda absorbida por los electrones orbitales de los átomos del cristal, que pasan a una órbita superior, más externa y, por tanto, con más

energía. Inmediatamente (la pausa es de millonésimas de segundo), los electrones excitados vuelven a su posición previa, emitiendo el exceso de energía tomada del fotón γ en forma de luz visible. Puede decirse, por tanto, que el cristal de centelleo actúa como un transductor que convierte la energía γ incidente en destellos de luz visible. Pero lo que resulta de mayor interés en toda esta transformación energética es que la intensidad del destello luminoso es proporcional a la energía del fotón γ excitador del cristal.

4.1.4.2. Tubo fotomultiplicador.

Junto al cristal de centelleo se encuentra íntimamente acoplado el **tubo fotomultiplicador**, que consiste en un tubo de vacío que presenta en el extremo el llamado fotocátodo, que es una placa metálica recubierta de un metal alcalino que tiene la propiedad de emitir electrones cuando sobre él incide un fotón. El fotocátodo es un segundo transductor que transforma la energía luminosa en emisión de electrones.

A continuación hay una serie de electrodos (dínodos) situados de forma que la incidencia de electrones sobre ellos crea una emisión de electrones adicionales. De esta forma, el impulso inicial se va reforzando en intensidad de modo que por cada electrón emitido por el fotocátodo se recogen miles de electrones a la salida del tubo fotomultiplicador. Interesa saber que la longitud de cada impulso electrónico obtenido a la salida del tubo fotomultiplicador sigue siendo proporcional a la energía y número de electrones iniciales emitidos por el fotocátodo, que a su vez lo son de la intensidad de la luz visible incidente, que

también lo era de la energía de la radiación γ incidente al cristal. Se sigue cumpliendo que, la proporcionalidad entre la energía de la radiación incidente, y la amplitud de los impulsos eléctricos de salida. Este impulso de salida deberá ser amplificado electrónicamente y conducido a los módulos de identificación y registro.

4.1.4.3. Colimador.

Para tener la seguridad de que se capta la actividad de la zona que queremos estudiar, se coloca delante del cristal de centelleo un dispositivo denominado **colimador**, que está fabricado con un material de peso atómico muy elevado y, por tanto, muy absorbente de la radiación, que presenta unos orificios cuya forma está en función del carácter y tipo de exploración al que se destina (Figura 1).

Los colimadores más utilizados son el **colimador “pinhole”** y el **colimador multicanal**.

El colimador “pinhole” (figuras 2 y 3) tiene sólo un pequeño orificio situado frente al detector y presenta buena resolución espacial para objetos cercanos a la abertura. El colimador multicanal se emplea para detectar separadamente la radiación que se produce en cada uno de los puntos de una zona amplia. Para cada grupo de canales deberá ir conectado a un tubo fotomultiplicador diferente para identificar por separado la radiación que recibe en cada zona.



Figura 2. Fotografía de un colimador “pinhole”.

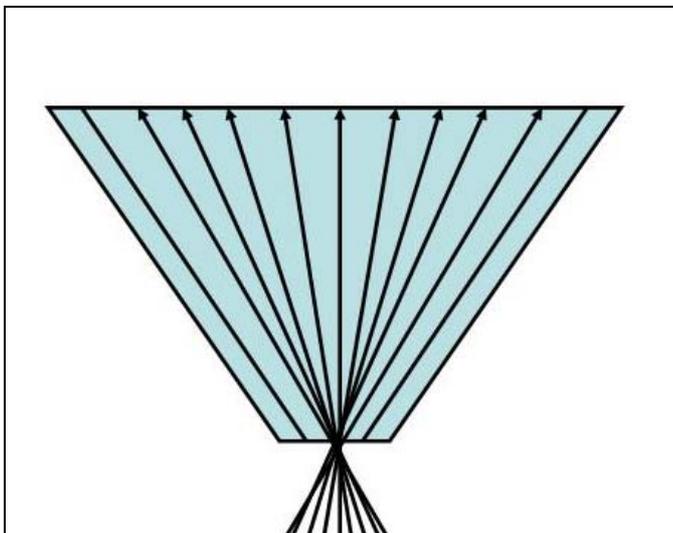


Figura 3. Esquema de un colimador “pinhole”⁽³⁾. En la zona inferior se sitúa el objeto a explorar.

El incremento del número de tabiques del colimador permite diferenciar con mayor claridad la radiación correspondiente a zonas más pequeñas del campo explorado, distinguiendo dos puntos emisores próximos, es decir, aumenta la resolución del tubo, pero, por otra parte, hace disminuir la superficie útil del cristal de centelleo, con lo cual, al producirse menos destellos en su interior disminuye la sensibilidad del tubo, es decir, aumenta el valor de la mínima intensidad de radiación que el tubo puede detectar. Si se aumenta la sensibilidad del colimador y se disminuye al máximo la distancia entre la apertura de éste y el paciente, las imágenes obtenidas serán de mayor calidad y con más definición ⁽⁷⁾.

4.1.4.4. Analizador de amplitud. Contador de impulsos.

El detector y el fotomultiplicador, con su amplificador, proporcionan una corriente eléctrica de impulsos cuya amplitud es proporcional a la energía de la radiación incidente y a la intensidad de la radiación γ y, por lo tanto, a la actividad del radionúclido en el punto analizado como ya hemos detallado. Esta serie de impulsos corresponden a las energías de todas las reacciones llegadas al cristal de centelleo. Electrónicamente se puede conseguir que sólo pasen los módulos de las radiaciones cuya energía se sitúe entre un máximo y un mínimo prefijado. Esta función es la que realiza el llamado analizador de amplitud o analizador de impulsos. Ambos límites, superior e inferior, constituyen la llamada “ventana”, porque sólo las radiaciones de energía situada entre estos límites podría seguir el circuito, mientras que las demás quedarían eliminadas (Figura 1).

El mecanismo del analizador es el siguiente: los impulsos eléctricos pasan la entrada, por un discriminador de nivel inferior, que actúa según la ley del todo o

nada, eliminando el impulso de amplitud inferior al marcado y dejando pasar los de energía superior. Pero a continuación los impulsos deben pasar al discriminador superior, que funciona a la inversa que el anterior, dejando pasar los impulsos de energía inferior al fijado, pero no los de energía superior. Estos dos discriminadores actúan conjuntamente, constituyendo el analizador de altura de impulsos ya comentado anteriormente y son pieza fundamental de la aparatología de Medicina nuclear.

Para identificar la radiación emitida por un determinado radionúclido se ajustará la ventana, en sus niveles superior e inferior, de modo que incluya la energía correspondiente a la radiación emitida, con lo que quedarán eliminadas las energías correspondientes a otros radionúclidos contaminantes o de empleo conjunto. Este ajuste se produce automáticamente, ya que la mayoría de los aparatos de Medicina nuclear diagnóstica llevan programadas las energías superior e inferior correspondientes a la ventana de los radionúclidos de uso más frecuente y así el analizador adopta los valores necesarios para captar sólo el radionúclido empleado en el examen.

Seleccionada ya la radiación que se ha de estudiar por medio del analizador de amplitud, la forma de cuantificar su intensidad es mediante el **contador de impulsos**, que nos expresará la cantidad de impulsos producidos durante cierto tiempo procedentes de la zona del organismo que enfoca el cristal de centelleo. Si para el análisis sólo se requiere el número de impulsos emitidos por una zona orgánica concreta pueden utilizarse pequeñas unidades que dan el número de impulsos en un tiempo prefijado o bien el tiempo necesario para alcanzar un número de cuentas preestablecido. Estas unidades se emplean mucho en el estudio

de la captación tiroidea, obteniéndose el número de cuentas registradas en un tiempo, por ejemplo en un minuto, y a partir de aquí deducir la capacidad de captación de yodo por la glándula.

Un tipo especial de contador es el denominado **contador de cuerpo entero** con el que se estudia la radiactividad total existente en el organismo humano tanto cualitativamente (identificando el radionúclido emisor), como cuantitativamente (expresando la cantidad de radiación emitida por cada uno de los radionúclidos analizados).

El aparato se caracteriza por poseer un cristal de centelleo de gran espesor que presenta una gran sensibilidad. La cámara donde se efectúa la medición debe tener una estructura especial, para asegurar que la radiactividad ambiental sea prácticamente nula. Por eso se sugirió, que el blindaje debe construirse con láminas de acero hasta obtener un espesor de 20cm proveniente del desguace de barcos construidos antes de 1945, puesto que el acero fundido a partir de esta fecha ya tiene contaminación radiactiva procedente de las explosiones atómicas que se iniciaron a partir de dicho año⁽²⁾.

4.1.4.5. Gammacámara. Estudios morfológicos y funcionales.

Otra forma de registrar el resultado de una exploración de Medicina nuclear, aparte del número de cuentas, es la expresión gráfica de alguna de estas variables:

- El ritmo de desaparición del radiofármaco de la sangre (aclaramiento o “clearance”).

- El ritmo de acumulación y excreción del radiofármaco en un órgano.
- El ritmo de paso del radiofármaco por un órgano.

La gammacámara es también una unidad que permite el estudio de la distribución del radiofármaco en una zona del organismo. Consta en este caso de un cristal de centelleo, que puede tener hasta 10-12 pulgadas de diámetro y 1,3 cm de espesor y en la parte dirigida al paciente se coloca un colimador. Detrás del cristal existen una serie de fotomultiplicadores y un analizador dotados de un sistema electrónico que tiene a su salida un osciloscopio de rayos catódicos (TV) con pantalla de persistencia o de memoria (Figura 1).

En la gammacámara la corriente de salida de todos los tubos fotomultiplicadores pasa por un sistema electrónico que transforma la información recibida de todo el órgano extrapolable en cinco únicas indicaciones. Cuatro se refieren a la colocación del punto en un sistema de coordenadas y por tanto transmiten los valores en un eje x/y, y el quinto, obtenido al sumar intensidades de la corriente proveniente de los tubos fotomultiplicadores que indicarán la intensidad final del impulso a su paso por el osciloscopio de rayos catódicos. Los indicadores de posición permiten proyectar el punto luminoso en su situación correcta, mientras que el de intensidad regula la intensidad luminosa de aquel punto. De este modo, el brillo del punto está en relación directa con la intensidad de la emisión del radionúclido en el lugar correspondiente de la zona orgánica examinada. Como se ha descrito la gammacámara tiene intercalado un analizador de impulsos, que permite trabajar con uno o varios radionúclidos predeterminados.

El proceso se hace simultáneamente para todos los puntos del área explorada, debido a la gran rapidez de funcionamiento de los circuitos electrónicos, ya que la gammacámara enfoca simultáneamente todos los puntos de dicha área, por lo que en muy poco tiempo se tiene una enorme información sobre la zona observada formándose en el osciloscopio una imagen de todo el conjunto que abarca el cristal de centelleo.

Dentro de la imagen general obtenida se pueden seleccionar áreas a estudiar y, a través de un ordenador pueden presentarse los datos obtenidos en forma de gráfica, como podría ser el caso de un estudio de función renal. También mediante un estudio de cálculos se puede adicionar o sustraer actividades de diferentes áreas y efectuar estudios comparativos.

La gammacámara se emplea por la rápida información que proporciona para la obtención de imágenes morfológicas con radioisótopos, fotografiando las imágenes obtenidas. Permite la realización de estudios seriados de acumulación o excreción, como sería el caso de la miocardiografía, que a través de imágenes secuenciadas del paso del radionúclido por las cavidades cardiacas, permite determinar el volumen sistólico, el volumen minuto, fracción de eyección, cuantificación de “shunts”, estudio de la motilidad ventricular, perfusión del miocardio o la visualización de zonas de infarto.

4.1.4.6. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

La introducción de la tomografía axial computadorizada por rayos X (TAC), supuso un cambio radical no sólo en concepto de las exploraciones radiológicas,

sino también en otros campos, como la Medicina nuclear. Al igual que la radiografía convencional, la gammagrafía representa una realidad tridimensional en una placa de dos dimensiones ⁽⁷⁾.

El fundamento de la SPECT consiste en administrar un radionúclido emisor de fotón único y captarlo desde la circunferencia externa al sujeto (correspondiente al corte que se desea estudiar) mediante únicos o múltiples detectores colimadores “pinhole”. Los datos, como en la tomografía computadorizada (TC) pasan a una computadora, que emplea unos algoritmos de reconstrucción mediante los que se calcula la distribución del radionúclido emisor en el corte estudiado. Finalmente, esta matriz se pasa a un osciloscopio, donde se forma la imagen (en escala de grises o en color) correspondiente al corte.

La técnica del SPECT tiene, en comparación con la del TC, algunos problemas que no están totalmente resueltos: por una parte, la corrección de la absorción que sufre el fotón emitido en el interior del organismo hasta su salida y, por otra, que da a la imagen final una impresión de cierta borrosidad en comparación con los cortes axiales radiológicos. Pero, a pesar de estos inconvenientes reales, la SPECT ha confirmado su importancia como técnica exploratoria de gran interés en la investigación y el diagnóstico clínico⁽⁸⁻¹¹⁾.

El aparato ideal para esta técnica sería, a semejanza de la TC, un marco (*gantry*) con una corona de detectores fijos en torno (360°). No obstante, la necesidad de disponer de unidades más económicas ha hecho ver, que basta disponer de detectores en 180° para que los datos obtenidos sean aceptables (aunque presentan una sensibilidad menor dependiendo especialmente del número

de detectores)⁽¹²⁾, además de modificar otros factores como son la distancia desde el colimador al objeto y la apertura del “pinhole”⁽⁸⁾.

Sin embargo, el método habitual de realizar la SPECT es mediante una gammacámara rotatoria que gira con una órbita elíptica ⁽⁷⁾ en torno al paciente y detecta, en cada posición, la emisión del radioisótopo administrado. Estos son los datos que, analizados por la computadora, darán una imagen final correspondiente a cada plano, y si se desea, permitirán la reconstrucción en otras orientaciones, especialmente coronales y sagitales sin superposición de imágenes ⁽¹³⁾ y con una alta sensibilidad y resolución espacial del orden de 1 a 3 mm, todo ello gracias a un “software” de tratamiento de imágenes^(8, 11, 14-17).

La eficacia de este sistema se configura modificando diferentes parámetros que permiten mejorarlo. La resolución del sistema SPECT (Rs) está en función la resolución geométrica (Rg) del colimador pinhole, y de la resolución intrínseca (Ri) del detector de escintilación. De esta manera la sensibilidad de un pinhole SPECT puede ser calculada por la ecuación 3 ⁽⁸⁾:

$$\text{Ecuación 1: } R_s^2 = R_g^2 + (b/a)^2 R_i^2$$

$$\text{Ecuación 2: } R_g = d_e (a + b)/a$$

$$\text{Ecuación 3: } S = k \cdot d_e^2 / b^2$$

a = Distancia desde el escintilador al pinhole.
 b = Distancia desde el pinhole al eje de rotación.
 Ri = Depende del aparato SPECT que se utilice.
 S = Sensibilidad del sistema.
 k = Constante.
 d_e = Apertura efectiva del “pinhole”.

El esquema de Weber y Iovanovic⁽¹⁰⁾ (figura 4), permite entender mejor los parámetros que pueden modificarse.

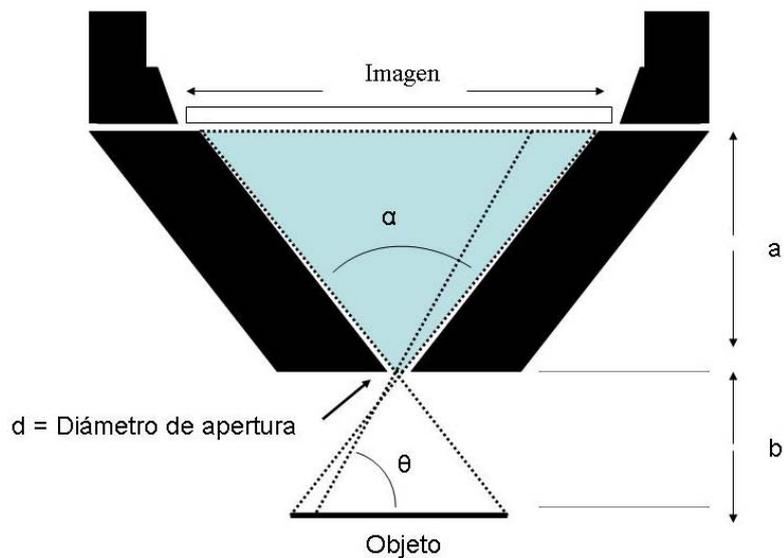


Figura 4. Geometría de la imagen de un colimador “pinhole”. Magnificación de la imagen proyectada es igual al cociente de la distancia a (distancia entre el detector y la apertura del colimador y la distancia b (distancia entre el objeto y la apertura del colimador). Esta magnificación también estará en función de la penetración de los rayos γ por la apertura y del ángulo del colimador α y del coeficiente de atenuación μ .

Mediante la modificación de la apertura del “pinhole” y el radio de rotación Ishizu y cols.⁽⁸⁾ determinan que con un d_e de 1 mm y un radio de rotación de 40 mm consiguen, tanto en fantasmas como en la exploración de la captación de los receptores de las benzodiazepinas cerebrales en ratas Wistar, la máxima resolución (1.65 mm) y la máxima sensibilidad (0.60 kcps/ μ Ci/ml) (Tabla 3). Debe remarcarse que el campo de visión es realmente muy pequeño para alcanzar tan buenos resultados, y posiblemente ineficaz para estudios en otras especies animales de mayor tamaño como el conejo.

Con la utilización de sistemas SPECT con una sola cámara se obtienen también buenos resultados aunque menores, como queda reflejado en el artículo de Weber e Ivanovic ⁽¹⁰⁾ y de Jaszczak y cols. ⁽¹⁸⁾ (tabla 3).

Weber y cols. ⁽⁹⁾ *			Jaszczak y cols. ⁽¹⁸⁾ *			Ishizu y cols. ⁽⁸⁾ +		
d (mm)	d _e (mm)	Sensibilidad	d (mm)	d _e (mm)	Sensibilidad	d (mm)	d _e (mm)	Sensibilidad
		cps/μCi			cps/μCi			cps/μCi/ml
-	-	-	-	-	-	4.0	4.2	6703.1(4.29)**
3.3	3.5	10.9	-	-	-	-	-	-
2.0	2.2	4.0	2.0	2.4	5.7	2.0	2.2	1859.4(1.19)**
1.0	1.2	1.1	1.2	1.6	2.6	1.0	1.2	609,4(0.60)
-	-	-	0.6	1.0	0.9	-	-	-

d (mm): diámetro de apertura del "pinhole".

d_e (mm): diámetro efectivo de apertura de "pinhole".

*sensibilidad para SPECT con una sola gammacámara.

+sensibilidad para SPECT con cuatro gammacámaras.

** con distancia b de 5 cm.

Tabla 3. Comparación de sensibilidad del colimador "pinhole" con imágenes normalizadas a una distancia "b" de 4cm⁽¹⁰⁾.

En la tabla 3 se aprecia que el diámetro efectivo del colimador d_e es mayor que el diámetro geométrico d, y que la sensibilidad obtenida es mucho mayor para el sistema SPECT multicámara.

Ishizu y cols. ⁽⁸⁾ presentan la validez del SPECT para su estudio "in vivo" del cerebro de rata tanto en imágenes estáticas como dinámicas y modifican los parámetros técnicos para determinar cuáles permiten una mejor sensibilidad.

En este modelo, así como en los trabajos en los que se estudia la patología tumoral hepática y la función del miocardio, los autores sugieren que el SPECT multicámara permite eliminar las imágenes superpuestas en dichas estructuras cuando se utilizan animales de tan pequeño tamaño.

4.1.4.7. Tomografía por emisión de positrones.

La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene unos fundamentos similares a los de la SPETC, con la diferencia de que utiliza un radionúclido emisor de positrones⁽²⁾.

Sabemos que el positrón es una partícula elemental que se aniquila, convirtiéndose en energía en forma de dos fotones de 0,51 MeV con trayectoria perpendicular. Esto quiere decir que su emisión se podrá detectar si dos detectores externos a un volumen, situados en la misma línea, detectan a la vez un fotón de 0,51 MeV, lo que indicará que el positrón se ha emitido en algún punto de esa misma línea.

Si el radionúclido emisor de positrones emite en otra dirección otros dos fotones de aniquilación, que se captan desde el exterior con otros dos detectores, la intersección de esta nueva línea con la anterior indica el punto de origen de los fotones de aniquilación, y por tanto la situación del radionúclido emisor.

Por tanto, la unidad de PET tiene dos aspectos técnicos de interés: el sistema de detección de los fotones de aniquilación y los radionúclidos utilizables en estos estudios.

El mejor sistema de detección es disponer de un anillo dentro del cual se introducirá el paciente y que presenta en su superficie interna una serie de detectores conectados a un ordenador. Estos detectores sólo indicarán recepción de señal cuando estén situados en la misma línea. La computadorización de las señales recibidas dará la información necesaria para poder confeccionar el mapa de la distribución del radioisótopo en el corte estudiado.

Un tema técnico que encarece la realización de una PET es el hecho de que los radionúclidos emisores de positrones son de vida media muy corta, tanto que impide prácticamente su traslado desde el ciclotrón que los produce al centro de exploración. Por eso, el único recurso es disponer de un pequeño ciclotrón para su producción in situ.

Las exploraciones de la PET son de especial interés en el estudio metabólico de tejidos y órganos. Así, con el ^{11}C y el ^{18}F marcando la desoxiglucosa, se estudia el metabolismo de la glucosa cerebral. Con el ^{13}N marcando la urea y los aminoácidos, puede estudiarse el flujo cerebral. Otros marcadores permiten valorar la perfusión miocárdica, la perfusión pulmonar, la perfusión de injertos óseos o la actividad ósea⁽¹⁹⁾. Se trata de una exploración que se está convirtiendo en pieza fundamental para la investigación del metabolismo cerebral y en un futuro próximo será clave diagnóstica de muy diversas enfermedades.

4.1.5. Técnica de exploración.

Se trata de administrar por vía endovenosa (e.v.) de 2 a 20 mCi del compuesto fosfórico, generalmente metilendifosfonato, marcado con tecnecio-

^{99m}Tc) (MDP- ^{99m}Tc), sin necesidad de preparación previa por parte del paciente⁽⁵⁾.

La exploración rutinaria del esqueleto se hace durante las 2 a 4 horas siguientes a la administración del radiofármaco, efectuando un rastreo de todo el cuerpo o exploraciones parcelarias del esqueleto, mediante una cámara de campo grande con colimador de baja energía y alta resolución.

Puede realizarse la gammagrafía ósea en tres fases dependiendo de la patología que se sospeche, de forma que se analizarán las imágenes en diferentes fases de la incorporación del radioisótopo.

Las fases que pueden explorarse son:

- Primera fase: **Fase de vascularización-flujo sanguíneo.** Se obtienen imágenes secuenciales dinámicas cada 2-3 segundos desde el instante de la inyección y durante un minuto.
- Segunda fase: **Fase precoz o de “pool” sanguíneo.** Durante los 5 primeros minutos de la inyección se obtienen imágenes estáticas.
- Tercera fase: **Fase tardía.** Es la gammagrafía propiamente dicha o fase metabólica.

La gammagrafía ósea en tres fases permite hacer diagnósticos diferenciales de las lesiones, valorando la vascularización de las mismas (por ejemplo, permite descartar de la imagen metabólica el componente inflamatorio).

En ocasiones se obtienen imágenes cuantitativas mediante análisis por ordenador de diferentes zonas simétricas, delimitadas por áreas de interés,

comparándolas entre sí o con otras áreas de referencia. Esta técnica mediante contajes, intenta objetivar la información obtenida visualmente.

Como requisito previo a la exploración es necesario evacuar la vejiga urinaria debido a la excreción renal del radiofármaco, lo que ocurre aproximadamente en un 50% a las dos horas de su administración en el caso de los complejos fosfóricos⁽⁵⁾, aunque, en algunos casos, pueden utilizarse placas de plomo que se adapten a la dimensión de la vejiga para opacificarla y así no falsear el contaje de la actividad.

4.1.6. Patrón normal de la gammagrafía ósea. Patrones de distribución.

La gammagrafía ósea normal (planar) se caracteriza por la distribución simétrica del radiofármaco en las dos mitades del esqueleto.

También debe tenerse en cuenta que los huesos esponjosos muestran más captación que los compactos y que se produce un incremento de la captación en aquellos lugares donde existe una actividad osteogénica fisiológica más importante (articulaciones según la edad del paciente).

Debido al posicionamiento del paciente debajo del detector, las estructuras óseas más cercanas a él aparecerán más activas.

En términos generales en el esqueleto humano, en la proyección anterior se visualizarán con mayor intensidad el esternón, las articulaciones esternoclaviculares, y la cresta ilíaca anterosuperior, a nivel del cráneo las estructuras de la bóveda craneal, macizo craneofacial, techo orbitario, hueso

malar, maxilar superior y mandíbula. También destacan activamente todas las grandes articulaciones.

Se considera normal la visualización de los riñones y la vejiga urinaria.

En el niño, los cartílagos de conjunción captarán intensamente el material radiactivo, variando la intensidad en función de la edad, evidenciándose los diferentes centros de crecimiento. Esta captación debe ser simétrica.

4.1.7. Factores que pueden alterar la calidad de la imagen.

Pueden alterar la calidad de la imagen gammagráfica factores derivados de la manipulación y el marcaje del fármaco, por bajo rendimiento, al quedar tecnecio libre no incorporado a la molécula lo que impide la definición de las estructuras óseas y permita la visualización de las partes blandas.

Existe una correlación inversa entre la edad del paciente y la calidad de la exploración gammagráfica.

Niveles de hierro excesivos en pacientes con hemocromatosis disminuyen la captación ósea, aumentando la captación de las partes blandas y del tracto urinario.

El grado de hidratación y la situación renal del paciente son factores que pueden influir por déficit en el aclaramiento del trazador, y situaciones clínicas como el edema o la obesidad empeoran la imagen al frenar la radiación⁽⁵⁾.

En zonas en las que se haya producido una extravasación de la dosis inyectada, así como contaminaciones cutáneas debidas a la excreción de orina con trazador también pueden dar imágenes que no se corresponderán a patología.

4.1.8. Semiología general básica. Hallazgos en la patología ósea.

En la exploración gammagráfica del esqueleto una lesión ósea se caracteriza generalmente por un aumento de captación del trazador o zona de hiperactividad, siendo la GO un método de diagnóstico positivo, a esta zona de hipercaptación también se le denomina “mancha caliente”. Las lesiones que se visualizan dependen de la etiología, sin embargo, carecen de especificidad y no permiten establecer un diagnóstico etiológico. Todo proceso patológico que produzca una alteración del metabolismo del calcio es susceptible de originar alteraciones gammagráficas. Estas alteraciones se traducen en signos elementales que son:

- *Zonas de hipercaptación*: La hiperactividad es fácil de descubrir comparando zonas simétricas en el caso de estructuras pares, o relaciones de vecindad en el caso de estructuras óseas impares⁽⁵⁾. Los focos de hipercaptación traducen frecuentemente lesiones, como consecuencia de un aumento de la renovación ósea. Los procesos infecciosos o los tumores producen el mismo tipo de imagen. Cuando las lesiones son únicas pueden originar serias dudas diagnósticas, por lo que deberá recurrirse a la biopsia dirigida. Si una lesión se encuentra localizada en las metáfisis de individuos en crecimiento, o en regiones de hiperactividad fisiológica, puede quedar enmascarada⁽²⁰⁾.

Cuando son múltiples, el campo del diagnóstico diferencial queda más limitado, siendo típico que una imagen múltiple hipercaptante corresponda a la diseminación ósea metastásica de un carcinoma de mama o de próstata. Existen patrones difusos caracterizados por un incremento generalizado de la captación, sin aumentos localizados del material radiactivo, que en función del nivel de captación pueden pasar inadvertidos al no poder compararse con las estructuras simétricas o próximas, esto ocurre en algunos pacientes oncológicos y algunas enfermedades metabólicas o sistémicas.

En los procesos degenerativos como la artrosis estabilizada, puede ser que no se manifieste una hipercaptación y en cambio será muy manifiesta en las lesiones evolutivas.

Los focos de fractura muestran imágenes muy positivas cuanto menos tiempo haya transcurrido desde el traumatismo, disminuyendo a lo largo del tiempo.

No se observan diferencias en la GO entre las lesiones osteolíticas y las osteoblásticas y esto se explica porque, el trazador se fija en el tejido óseo perilesional que intenta reparar la agresión. La osteogénesis reaccional reparadora o compensadora explica porque tanto las lesiones líticas como las condensantes aparecen como una “mancha caliente”. La lesión hipercaptadora debe ser valorada en un contexto clínico, la luz de hallazgos radiológicos y de otras pruebas complementarias.

En ocasiones se encuentran manchas calientes en otras localizaciones no óseas como riñón, mama, miocardio pulmón, cerebro e hígado y no corresponden

a patología, lo que no puede explicarse totalmente y se cree que es debido a un mecanismo a nivel metabólico de intercambio mineral de la cubierta hidratada de la hidroxiapatita, por un aumento del flujo sanguíneo, alteraciones de la permeabilidad capilar, reducción del pH hístico o la fijación en receptores enzimáticos (Figura 5).

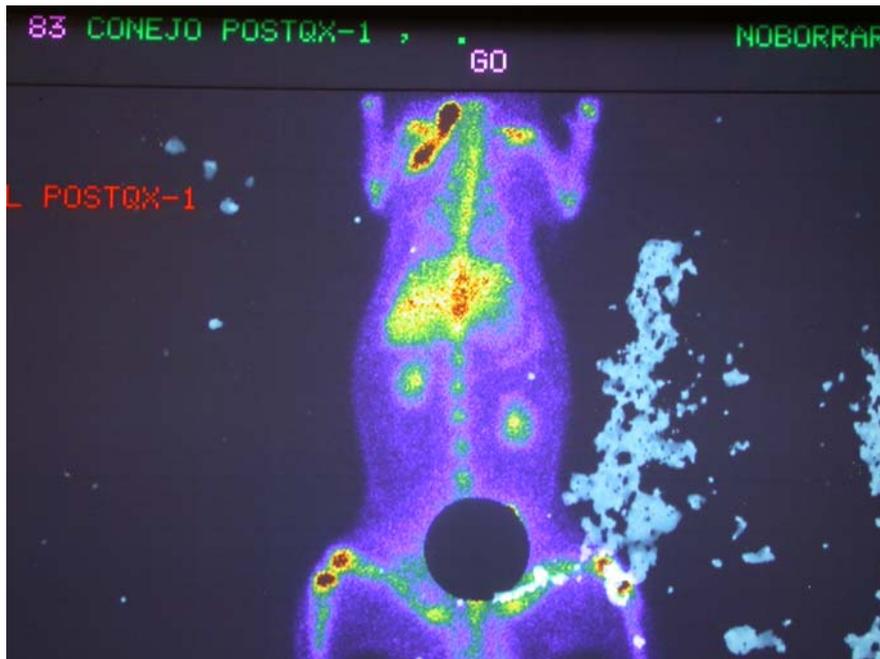


Figura 5. Imagen gammagráfica de un ejemplar del estudio en el que puede observarse una zona de hipercaptación hepática.

De la misma manera, estas hipercaptaciones en tejidos extraóseos pueden corresponder a calcificaciones, miositis osificante, dermatomiositis, calcificaciones metastásicas, hipercalcemias, y rabdomiolisis⁽⁵⁾.

En cuanto a las hipercaptaciones en la bóveda craneal pueden corresponder a localizaciones tumorales o por hipertrofia de la medular ósea por reacción eritropoyética cuando existe deficiencia medular, como puede verse en algunos pacientes sometidos a quimioterapia.

A pesar de la inespecificidad del método, los avances tecnológicos unidos a la experiencia acumulada permiten, en función de las características del foco, llegar al establecimiento de determinados patrones gammagráficos que facilitan un diagnóstico diferencial, como es el caso de los patrones metastáticos de los carcinomas de mama y de próstata, la enfermedad de Paget poliostótica (en la que el trazador se acumula más en la cortical), calcificaciones ectópicas en las osteoartropatías parapléjicas, los cuadros metabólicos, y la osteoartropatía hipertrófica pulmonar, infecciones y las displasias ⁽²¹⁾.

- *Zonas de hipocaptación*: Las zonas de hipocaptación se observan como “imágenes frías”, y son mucho menos frecuentes. Normalmente se aprecian como zonas con una disminución localizada de la actividad, como es el caso de la exéresis de tejidos blandos, pero cuando son auténticamente frías, con límites netos, normalmente corresponden a prótesis o artefactos. Menos frecuente es la zona hipocaptante fruto de una interrupción del flujo sanguíneo, como ocurre en los estadios iniciales de una necrosis avascular ^(20, 22, 23), zonas de necrosis en el interior de un tumor óseo, osteomielitis crónica, lesiones osteolíticas de evolución rápida como en el mieloma, donde es frecuente encontrar una imagen de “rosquilla”, con una mancha de hipocaptación central y un halo periférico hipercaptante. Cuando el grado de destrucción es tan grande que no existen fenómenos reparadores que puedan compensarlo, aparecen zonas de hipoactividad que reflejan pérdida de sustancia ósea (metástasis, carcinoma de mama, hipernefoma, etc.). También pueden aparecer este tipo de lesiones en infartos óseos y en los hemangiomas vertebrales ⁽⁵⁾.

Hallazgos en patología ósea.

La GO nos permitirá diagnosticar diferentes entidades patológicas y detectar determinadas situaciones clínicas como son:

- *Tumores óseos malignos*: La valoración del paciente oncológico es una de las principales indicaciones de la GO, cuya característica común es el intenso acúmulo de actividad en los tumores primitivos, aunque a veces se observan zonas de hipoactividad en su interior por necrosis tumoral. También es muy útil en aquellas metástasis óseas de origen desconocido, facilitando una biopsia guiada.

- *Enfermedades sistémicas malignas*: Las leucemias pueden dar lesiones discretamente hipercaptadoras al igual que la enfermedad de Hodgkin y los linfomas, especialmente en los huesos donde abunda el hueso esponjoso, más rico en médula ósea, se dice que, todo patrón gammagráfico en el adulto que recuerde la distribución que sería normal en un niño debe hacer pensar en este tipo de enfermedades. De todos modos, en el caso del mieloma, pueden aparecer con relativa frecuencia zonas frías.

- *Tumores óseos benignos*: Se traducen gammagráficamente como manchas calientes bien delimitadas, redondeadas o fusiformes. Sería el caso del osteoma osteoide^(20, 24) que además presenta una ausencia de hiperemia inmediata post-inyección del radioisótopo⁽²⁴⁾. En el caso del tumor de células gigantes y el quiste

óseo esencial, que también son lesiones únicas, pueden presentar menor captación. Otras lesiones como el osteocondroma, el encondroma y la displasia fibrosa presentan localizaciones múltiples generalmente de escasa actividad^(5, 24).

- *Enfermedades inflamatorias*: Es de especial importancia en este tipo de procesos la gammagrafía en las tres fases descritas anteriormente ya que, en las infecciones óseas puede observarse un aumento de actividad tanto en las fases de perfusión y “pool” sanguíneo como en la fase metabólica o tardía. En la osteomielitis aguda la gammagrafía puede aparecer positiva a las 24-48 h, mucho antes de que se traduzca radiológicamente. El diagnóstico diferencial entre osteomielitis⁽²⁰⁾ y celulitis se establece porque en la celulitis desaparece la mancha en la fase tardía. En la osteomielitis crónica la GO tiene escaso valor excepto para diagnosticar reactivaciones. En las artritis sépticas, aparece una lesión muy activa y muy precoz, especialmente en la discitis vertebral.

- *Traumatología y Ortopedia*: La imagen gammagráfica de las fracturas se caracteriza por una intensa captación del radiofármaco en el foco de fractura que debe normalizarse a los 8-12 meses, cualquier retraso debe hacer pensar en una alteración de la consolidación, pseudoartrosis o malignización. La GO es de especial importancia en las fracturas de difícil visualización radiológica y en las fracturas por estrés^(5, 20, 25), generalmente ocultas radiológicamente. También resulta eficaz en el seguimiento del proceso de curación de una fractura⁽²⁵⁾. Para el seguimiento de las *artroplastias totales de cadera*, la GO tiene una de las

indicaciones más precisas. La gammagrafía se caracteriza por una hipocaptación que corresponde al implante por frenación fotónica. La reacción osteoblástica debida al acto quirúrgico debe normalizarse en 8-10 meses, y cualquier alteración en el proceso de normalización sugiere la existencia de complicaciones. De la misma manera, la *necrosis avascular* de la cabeza del fémur se diagnostica precozmente por GO evitándose así el avance de la misma hacia la osteoartritis cuando se instaura la descarga precoz de la articulación. En los niños se completa el estudio de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes con un estudio mediante “pinhole”^(20, 22)

- *Cirugía Bucal*: Además de las diferentes aplicaciones diagnósticas que son comunes a otros cuadros clínicos patológicos ya descritos, es de gran interés en esta área el estudio del crecimiento condíleo de la articulación temporomandibular (ATM) en pacientes con hiperplasia condílea, para establecer cuando ha cesado el proceso de crecimiento y así poder instaurar el tratamiento quirúrgico adecuado⁽²⁶⁾. Otra de las aplicaciones se encuentra en el estudio del dolor idiopático crónico en esta área aunque con escasa sensibilidad y especificidad⁽²⁷⁾

- *Enfermedades metabólicas*: Se traducen por un incremento generalizado de la hipercaptación como ocurre en el *hiperparatiroidismo primario*, la *osteomalacia* y la *osteodistrofia renal*, que tienen una visualización en la GO más precoz que la radiología. La *osteoporosis* es bastante silente, observándose una hipocaptación por disminución de la masa ósea. La *enfermedad de Paget* es la que produce hipercaptaciones más intensas debido a la renovación de la hidroxapatita, el

aumento de la vascularización y la formación de tejido fibroso muy vascularizado. En esta enfermedad existen patrones patognomónicos cuando la lesión se localiza en la hemipelvis, fémur, calota craneal, o hay afectación completa de la tibia, la GO permitirá valorar la extensión de las lesiones y la respuesta terapéutica^(5, 21, 28).

- *Enfermedades inflamatorias articulares*: Existe una perfecta correlación entre el proceso inflamatorio y el acúmulo de material radiactivo en la membrana sinovial que es más sensible que la Radiología convencional^(5, 29). En estos casos, los trazadores osteofílicos se acumulan debido a la hiperemia que rodea la articulación inflamada y que incluye al hueso periarticular, ya que los vasos yuxtaepifisarios y epifisarios se originan en el retículo sinovial para nutrir la epífisis y la metáfisis. La hiperemia ósea, con o sin erosión del hueso subcondral, conduce a su vez a un aumento del “*turnover*” óseo con un incremento de captación del trazador por parte del hueso periarticular. También pueden utilizarse en estos casos los trazadores vasculares como el ^{99m}Tc libre o marcando compuestos fosfóricos⁽²⁹⁾.

- *Evaluación de injertos microvascularizados*: Permite valorar la evolución de la vascularización de injertos comparando las imágenes gammagráficas a las 48-72 h y a los 12-14 días de la intervención quirúrgica, con lo que se obtiene un elemento de pronóstico respecto a la viabilidad del injerto o a la aparición de posibles complicaciones de una forma precoz, puesto que, los injertos mal profundos se pueden detectar en la primera de las gammagrafías⁽³⁰⁾.

Actualmente la gammagrafía efectuada con un colimador “pinhole” permite establecer con mayor acierto un diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de patología ósea, especialmente entre metástasis neoplásica, fracturas e infecciones⁽³¹⁾.

4.2. OSEOINTEGRACIÓN.

4.2.1. Fundamentos.

El concepto de oseointegración se basa en una investigación que comenzó a realizarse en 1952 a partir de estudios microscópicos de la médula ósea del peroné del conejo⁽¹⁾. En estos estudios se observaba la curación de una fractura ósea a través de una cámara de titanio (Ti) puro insertada en la medular peroneal, que permitía ver la zona de transición entre el hueso nativo y el hueso neoformado durante el proceso de reparación. Debido a que las cámaras ópticas no podían ser retiradas al finalizar el trabajo de experimentación ya que estaban completamente incorporadas al hueso, se planteó un nuevo estudio en el que se empleaba este metal como componente de placas de osteosíntesis en la reducción y fijación de fracturas de huesos largos. A tenor de los resultados se procedió a su aplicación dental, utilizando diferentes diseños de implantes de Ti de morfología radicular que se colocaron en mandíbula de perro, comprobando que dichos implantes eran capaces de soportar una estructura protética dental⁽¹⁾.

A la aposición directa de hueso sobre su superficie de Ti se le denominó *oseointegración* u *osteointegración*⁽¹⁾.

Otro término utilizado para definir este hecho biológico es el de “anquilosis”, aunque desde el punto de vista anatomopatológico, no se trataría de una anquilosis verdadera, dado que no existe fusión del biomaterial que compone el implante con el hueso, y en consecuencia sería mucho más adecuado utilizar un término descriptivo de oseointegración, el de “contacto óseo directo”⁽³²⁾.

Branemark y cols.⁽¹⁾, refiriéndose concretamente a la osteointegración de los implantes dentales puntualizan más aún esta definición especificando que, el contacto, visto con el microscopio óptico, debe ser “estructural y funcional entre hueso ordenado y vivo y la superficie del implante una vez sometido a carga funcional”, o sea que debe recibir fuerzas y ser capaz de soportarlas sin perder la unión de su superficie al hueso. Es pues un fenómeno que depende de las capacidades de cicatrización, reparación y remodelado de los tejidos.

Este fenómeno biológico puede observarse con diferentes tipos de materiales como son las cerámicas y los metales⁽³²⁾. Para comprender los mecanismos de este proceso biológico es necesario conocer perfectamente la fisiología ósea y el proceso que se desencadena cuando ocurre una lesión ósea que debe ser reparada.

4.2.2. Fisiología ósea y proceso de reparación ósea.

El hueso se caracteriza por tener cuatro componentes microestructurales: células, matriz orgánica, matriz inorgánica y factores solubles de señal. Estos cuatro componentes se integran en dos diferentes jerarquías macroscópicas: el hueso cortical y el hueso esponjoso⁽³³⁾.

Células.

Las células propiamente óseas son los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos.

Osteoblastos.

Derivan de una estirpe de células mesenquimáticas pluripotenciales también llamadas células madre o “stem cells”. Los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas que expresan factores solubles de señal y osteoide. Algunos de los factores solubles de señal son por ejemplo: BMPs (Bone morphogenetic proteins.- Proteínas óseas morfogenéticas-), ILGF I y II (Insulin like growth factor.- Factor de crecimiento semejante a la insulina-), TGF- β (Transforming growth factor.- Factor de crecimiento transformador-), Interleukina-1, PDGF (Platelet- derived growth factor.- factor de crecimiento derivado de las plaquetas).

El osteoide es un producto cuya modificación extracelular construye una estructura orgánica insoluble que está constituida mayoritariamente por colágeno tipo I. La expresión de estos productos procedentes de los osteoblastos ocurre de la misma manera durante la embriogénesis ósea, el remodelado óseo o la reparación de una fractura.

Durante el remodelado el osteoide se produce a razón de 2 a 3 μm al día, y cuando alcanza los 20 μm , después de un periodo de maduración de unos 10 días, se mineraliza a razón de 1 a 2 μm al día. Parece ser que la señal para que se inicie

la mineralización procede del acúmulo de proteínas no colagénicas que captan el calcio⁽³⁴⁾.

La vida activa de los osteoblastos se encuentra entre 1 y 10 semanas desapareciendo posteriormente, aunque el 15% de ellos se transforman en osteocitos y otros forman las “células de revestimiento”⁽³³⁾ que son elementos celulares que no han sido incorporados a la matriz, y que adoptan un aspecto aplanado^(33, 35).

Osteocitos.

Son células relativamente inactivas, aunque su función es crucial para el mantenimiento de la viabilidad ósea, también llamada homeostasis esquelética y la homeostasis mineral del organismo^(33, 35).

El complejo proceso de la homeostasis está regulado por interacciones entre órganos, células, factores de señal, hormonas y factores de crecimiento que actúan a nivel intra y extracelular.

En cuanto al mantenimiento de la viabilidad ósea, el citoplasma osteocítico (a través de los canaliculos que discurren en el interior de la masa ósea :conductos de Havers y conductos de Volkmann), relaciona los osteoblastos y osteoclastos, transmitiendo señales que regulan el calcio, este es un proceso fisiológico fundamental para la formación y el remodelado óseo a lo largo de la vida⁽³³⁾.

La vida del osteocito es de varios años, incluso décadas, y es incapaz de renovarse de forma que, su reemplazo se hace a través de la diferenciación de las células precursoras de los osteoblastos.

Osteoclastos.

Los precursores de los granulocitos macrófagos, entran en la circulación sanguínea como elementos mononucleados del sistema hematopoyético (no monocitos maduros), y a través de su fusión, producen células multinucleares de más de 100 μm de diámetro⁽³⁵⁾ con 10 a 12 núcleos, que son los osteoclastos⁽³³⁾. También se especula si los osteoclastos proceden directamente de células osteoclastoprogadoras titulares⁽³⁵⁾. Su peculiaridad es que poseen un borde ondulado, que tienen receptores para la calcitonina entre otros, y producen fosfatasa ácida tartrato resistente⁽³³⁾.

Morfológicamente, esta célula gigante multinucleada cuando se une al hueso, desarrolla su borde ondulado y en este formato puede cumplir su función de reabsorción ósea a través de la liberación de múltiples enzimas en esta zona de unión.

Muchos factores son los que regulan su actividad, pero el más importante parece ser la Interleukina-11. La comunicación recíproca entre osteoblastos y osteoclastos dinamiza este proceso en el que se produce un descenso del pH, gracias a la anhidrasa carbónica que liberan los osteoclastos⁽³⁵⁾ para disolver la matriz inorgánica exponiendo la matriz orgánica a la acción de las enzimas proteolíticas. Las cavidades óseas resultantes de la acción de los osteoclastos se

denominan lagunas de Howship. Se sabe que la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D3 influyen sobre los osteoblastos para producir la activación de los osteoclastos⁽³⁵⁾, y que en ausencia de osteoblastos estos factores no tienen efecto⁽³³⁾ (figura 6).

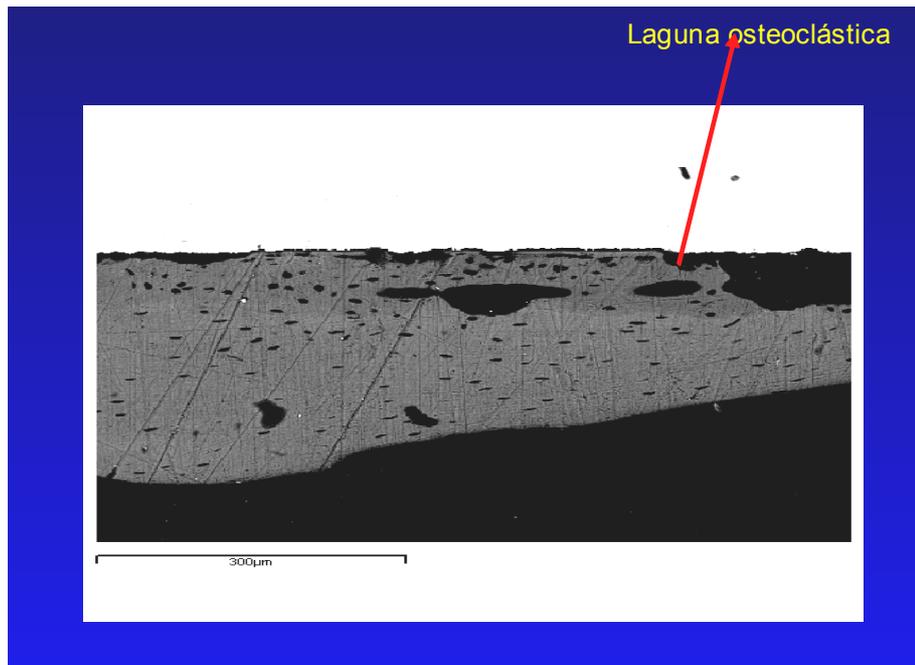


Figura 6. Imagen de una laguna de Howship obtenida con microscopía electrónica de barrido.

Matriz orgánica.

Aproximadamente el 35% del peso en seco del hueso es matriz orgánica. El colágeno tipo I es su principal componente aproximadamente un 90% y el 10% restante lo forman las proteínas no colagénicas^(33, 35). Actualmente es de gran interés el componente no colagénico de este compartimiento, con un gran valor en ingeniería tisular⁽³⁶⁾ por su posible acción terapéutica. Las proteínas no colagénicas pueden clasificarse en proteoglicanos o glicoproteínas.

Los *proteoglicanos* están compuestos por glucosaminoglicanos unidos por enlaces covalentes a proteínas. Los *glucosaminoglicanos* consisten en unidades de carbohidratos sulfatados repetidas. Algunos de ellos son: condroitín sulfato, dermatato sulfato, keratán sulfato y heparín sulfato. Como ejemplos de proteoglicanos podemos destacar: versicana, decorina, fibromodulina, osteoglicina, y osteoadherina, todos ellos están implicados en la regulación de los factores de crecimiento. Entre otros ejemplos de glicoproteínas podemos nombrar: fibronectina, osteonectina, trombospondina, vitronectina, fibrilina, osteopontina y la sialoproteína ósea.

Estas proteínas no colagénicas pueden modular la adherencia celular (por ejemplo la osteopontina regula la adherencia de los osteoclastos), y median en la calcificación de la matriz orgánica⁽³⁴⁾.

Las proteínas colagénicas incluyen el colágeno fibrilar (tipo I, II, III, V y XI), el no fibrilar (tipo IV) y los colágenos de triple hélice interrumpida.

Las moléculas adhesivas y antiadhesivas juegan un importante papel en la interacción entre las células y la matriz extracelular, lo que se llama “reciprocidad dinámica”.

La fibronectina, una glicoproteína asociada a la superficie celular es la proteína de adhesión más importante, de modo que las células se unen a la matriz extracelular colagénica mediante la fibronectina. Otras proteínas de este tipo son: laminina, tenascina, y nidogen.

La matriz extracelular es una unidad que regula y da entrada, debido a que ofrece un anclaje, a las células que expresan factores solubles como las BMPs, protegiendo y facilitando su liberación según los requerimientos.

Las zonas de anclaje de las células se encuentran en un dominio citoplasmático.

Matriz inorgánica.

La matriz inorgánica o compartimento mineralizado, representa el 60-70% del peso en seco del hueso. El 99% del calcio, el 85% del fósforo, y cerca del 40-60% del sodio y magnesio del organismo reside en el esqueleto. El colágeno tipo I del osteoide es el sustrato en el que se deposita el fosfato cálcico (mineralización). Se trata de un proceso ordenado, tiempo-dependiente, modulado por las células que se realiza a razón de 1-2 μm al día. Cuando existe una solución supersaturada de calcio y fosfato extracelular, sólo se mineralizan los dientes (esmalte, cemento y dentina) y los huesos.

La regulación de la homeostasis mineral del hueso se lleva a cabo por tres iones: calcio, fosfato y magnesio que responden a la acción de la vitamina D3, la PTH y la calcitonina. La vitamina D3 aumenta la reabsorción de calcio a nivel intestinal, la PTH la reabsorción a nivel renal, además activa los osteoclastos y la calcitonina y desactiva los osteoblastos, facilitando la restauración del nivel basal de calcio^(33, 35).

Factores solubles de señal.

Son especialmente importantes en este apartado las proteínas morfogenéticas.

Desde que Urist en 1965⁽³⁷⁾ descubrió un factor capaz de provocar formación ósea en lugares ectópicos se acuñó el término *osteoinducción*. Más adelante esos factores se denominaron proteínas morfogenéticas⁽³⁸⁾.

Parece claro que estas proteínas son un grupo de morfogenes que dirigen el desarrollo embriológico de las células, tejidos y órganos, además de jugar un importante papel en la fisiología postfetal.

Gracias a los estudios de diferentes investigadores^(39, 40) se han podido identificar las secuencias de aminoácidos que las componen y así clasificarlas desde la BMP-1 a la BMP-13. De esta forma (el estudio de sus cadenas de aminoácidos) se sabe que de la BMP-2 a la BMP-7 forman parte de la familia TGF- β , además de que se dividen en subfamilias. La BMP-1 no forma parte de la familia de las TGF- β , y es una proteinasa, no identificada en el humano⁽³³⁾ (Tablas 4 y 5).

Probablemente existen unas 40 proteínas en la familia de los TGF- β , que se clasifican a su vez en subgrupos o clanes que incluyen del TGF- β 1 al TGF- β 5 y 12 BMPs entre otras.

Las funciones de las BMPs son contradictorias ya que presentan propiedades eclécticas, una característica única de los morfogenes, por lo que se les ha denominado *pleiotrópicas*. Un morfogén que tiene propiedades pleiotrópicas podría ser un problema terapéutico, debido a que se expresa con

fenotipos muy diferentes, como es el caso de las BMPs que se han visto asociadas a procesos patológicos (fibrodisplasia osificante progresiva, émulis fibroso calcificante, adenoma pleomorfo parotídeo, tumor de próstata, etc.) e incluso oncológicos (osteosarcoma osteoblástico y condroblástico, sarcoma de Ewing, etc.), aunque se cree que esta proteína morfogenética ósea es un producto del proceso oncogénico y no está implicada en el origen del tumor⁽³⁴⁾.

Los receptores para las BMPs son moléculas transmembrana que contienen el dominio serina/treonina/kinasa, de manera que un mismo receptor puede unirse a diferentes BMPs, de este hecho se deduce que quizá la regulación de algunos de sus efectos se deba a que dependen de la combinación de diferentes receptores para desarrollar una acción u otra^(33, 41).

Las propiedades, funciones y localizaciones de las BMPs se expresan en la tabla 4.

Otros factores fundamentales para la diferenciación y proliferación celular además de las BMPs, son los denominados *factores de crecimiento* o *agentes mitógenos*, que a su vez tienen diferentes orígenes de manera que pueden ser producidos por el sistema inmunitario, por las plaquetas o también por células de la línea osteogénica. Según Bianchi⁽³⁵⁾ los factores secretados por las células osteogénicas pueden tener su efecto en células cercanas a las que producen el factor (acción paracrina), sobre las mismas células (acción autocrina), o pueden ser almacenadas en la matriz ósea y ser liberados posteriormente en la resorción ósea, se trataría de una acción paracrina tardía. Algunas de estas sustancias deben actuar en asociación con hormonas como la PTH, calcitonina o la vitamina D3 (tabla 5).

BMP	Propiedades, funciones y localizaciones.
BMP- 1	Proteasa (miembro de la familia de las ostacinas); puede actuar como un procolágeno C- proteinasa responsable de eliminar los carboxilo propéptidos de los procolágenos I, II y III. Activadora de las BMPs. No osteoinductiva. Puede estar implicada en el Sd. de Langer- Giedion (raro, no hereditario que afecta el cráneo y los huesos largos).
BMP- 2	Osteoinductiva. Interviene en la diferenciación de los osteoblastos, adipositos, condrocitos y neuronas. Puede influenciar en la actividad osteoclástica. Puede inhibir la reparación ósea. Utilizada en la reparación de huesos largos, fisura palatina, aumento del seno maxilar. Localizada en bazo, hígado, cerebro, riñón, corazón y placenta.
BMP-3 (osteogenina)	Osteoinductiva. Promueve el fenotipo condrogénico. Localizada en pulmón, riñón, cerebro e intestino.
BMP-4	Osteoinductiva. Interviene en la formación de las neuronas del sistema simpático, la reparación de fracturas, asociada a la osificación ectópica de la fibrodisplasia osificante progresiva. Localizada en la cresta ectodérmica, meninges, pulmón, riñón e hígado.
BMP-5	Osteoinductiva. Implicada en la embriogénesis del oído medio. Localizada en pulmón, riñón e hígado.
BMP-6	No osteoinductiva. Implicada en la maduración neuronal. Regula la diferenciación de los condrocitos. Localizada en pulmón, cerebro, riñón, útero, músculo y piel.
BMP-7 (proteína osteogénica-1)	Osteoinductiva. Implicada en la reparación de huesos largos, hueso alveolar, fusión vertebral, diferenciación de los osteoblastos, condroblastos y adipositos. Localizada en las glándulas suprarrenales, cerebro, ojo, corazón, riñón, pulmón, placenta, bazo y músculo esquelético.
BMP-8 (proteína osteogénica-2)	Osteoinductiva. Implicada en la espermatogénesis del ratón.
BMP-8B (proteína osteogénica-3)	Implicada en el inicio y mantenimiento de la espermatogénesis del ratón.
BMP-9	Osteoinductiva. Estimula la proliferación, crecimiento y función de los hepatocitos.
BMP-12 y BMP-13	Inhibición de la diferenciación terminal de los mioblastos.

Tabla 4. Propiedades, funciones y localizaciones de los diferentes BMPs⁽³³⁾.

Factor de crecimiento esquelético (BMP)	En la matriz ósea, asociada con una proteína de enlace. Por si solo puede unirse a la hidroxiapatita aunque el complejo SGF-proteína constituye un enlace mucho más estable. Parece que aumenta la tasa de formación ósea, actuando tanto sobre el número de células como sobre su actividad, favoreciendo la incorporación de prolina en el colágeno y aumentando la acumulación del contenido de fosfatasa alcalina.
Factor de crecimiento transformador beta (TGF β)	Los osteoblastos parecen ser los únicos que producen este mitógeno que después es almacenado en la matriz extracelular para ser activo durante la resorción ósea. Se cree que los osteoblastos responden de una forma autocrina. En investigación animal resulta ser un potente estimulador de la resorción ósea, en la síntesis de colágeno y en la actividad de la fosfatasa alcalina de las células del osteosarcoma.
Factor de crecimiento similar a la insulina (ILGF)	La producción de este factor está estimulada por una variedad de agentes sistémicos que incluyen la hormona del crecimiento (GF), la somatostatina, la insulina, el 1,25 dihidroxicolecalciferol . No es tan solo un mitógeno celular, sino que también estimula la síntesis de colágeno por parte de los osteoblastos.
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	Implicado en el proceso de reparación de los tejidos. Además de en la osteogénesis, también está involucrado en la angiogénesis. Constituye una señal quimiotáctica para los fibroblastos y otros tipos celulares que participan en la cicatrización de las heridas, y por lo tanto puede estimular la acción quimiotáctica de los precursores de las células óseas.
Factor de crecimiento catiónico derivado del cartilago (CDGF)	Favorece la formación de tejido de granulación y de colágeno, desempeñando un papel importante en la angiogénesis y en la infiltración fibroblástica, ambos procesos fundamentales durante los procesos reparadores.

Tabla 5. Biomoléculas que regulan las células óseas⁽³⁵⁾

Actualmente, los avances en el campo de la Biología celular han permitido entender y apreciar la complejidad, sutilidad y belleza del proceso de la curación ósea⁽³³⁾. El objetivo de este apartado es integrar conceptos de Embriología con los conocimientos actuales de la estructura ósea en el proceso de la curación ósea.

Las células mesenquimáticas pluripotenciales se diferencian directamente en el seno del tejido conjuntivo⁽³⁵⁾ en células formadoras óseas (osteoblastos) en respuesta a las moléculas de adhesión y los factores solubles de señal, identificados como miembros de la familia de los TGF- β ⁽³³⁾. Este tipo de

formación ósea directa es lo que caracteriza el desarrollo del *hueso intramembranoso*.

Embriológicamente, la formación ósea en el área clavicular y del complejo maxilofacial (mandíbula, excepto un segmento de la apófisis coronoides y de la región parasinfisaria, bóveda craneana, parte del ala mayor del esfenoides), junto a otras estructuras óseas del mismo origen embrionario como el ílium y la escápula, no queda perfectamente explicada a través de los mecanismos de la formación ósea intramembranosa.

Se acepta que las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), un subgrupo dentro de la familia TGF- β , promueven la diferenciación osteoblástica de las células pluripotenciales, como hemos dicho, posiblemente porque exista un gradiente de concentración de BMPs, y en las áreas de la clavícula y el complejo maxilofacial donde se encuentren en mayor proporción en un determinado periodo del desarrollo embrionario favorece la formación de hueso intramembranoso durante la 5^a y 6^a semana de gestación, en cambio, en regiones como la pectoral, pélvica y las vértebras, las condensaciones celulares responden a un proceso de formación ósea endocrinal. Hacia la 7^a semana de vida intrauterina, la clavícula es el primer hueso que se mineraliza, seguida de la mandíbula.

En la secuencia de formación de *hueso endocrinal*, al que pertenecen la base del cráneo, columna vertebral, pelvis y extremidades, las células mesenquimáticas siguen un camino hacia la estirpe celular condrogénica en lugar de hacia la osteogénica, el motivo tampoco está bien identificado, pero se especula si las BMPs y la síntesis local de factores angiogénicos o angiogénicos como el *factor*

básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), actúan en esas localizaciones modulando la expresión del fenotipo celular hacia esta línea condrogénica⁽³³⁾.

Donde se hace más evidente este proceso es en los *centros de osificación primaria* de los huesos largos, entre la epífisis y la metáfisis. En la metáfisis los condrocitos en diferentes estadios de evolución, se disponen ordenadamente en forma de columnas longitudinales, lo que permite el crecimiento del hueso en longitud, a través de los *centros de osificación secundaria*, cuando los osteoblastos provenientes del pericondrio invaden los espacios dejados por los condrocitos degenerados e inician la formación ósea⁽³⁵⁾.

Independientemente de la ruta de la histogénesis ósea, no existe ninguna diferencia bioquímica, morfológica o funcional entre el hueso encondral y el intramembranoso, y durante la reparación ósea del esqueleto en el adulto también responden a los mismos factores. Las diferencias entre estos huesos de distinto origen se encuentran en la carga funcional y la vascularización. Por ejemplo, el hueso intramembranoso tiene una vascularización mayor que el de las extremidades, lo que puede ser un factor determinante en cuanto a permitir una mayor concentración de BMPs a nivel local.

Macroscópicamente el hueso se caracteriza por presentar dos aspectos distintos, el de *hueso esponjoso* y el de *hueso compacto* o *lamelar*. La transformación de hueso esponjoso en hueso compacto se debe al aumento de espesor de las trabéculas con la progresiva invasión de los espacios medulares por parte del tejido mineralizado que causa una reducción dimensional de las cavidades preexistentes (figura 7). El hueso que llena estas cavidades se forma de una manera más lenta, y tiene una disposición más ordenada, donde los haces de

colágena se encuentran paralelos entre si constituyendo unas formaciones denominadas *osteonas o sistemas haversianos*^(35, 42).

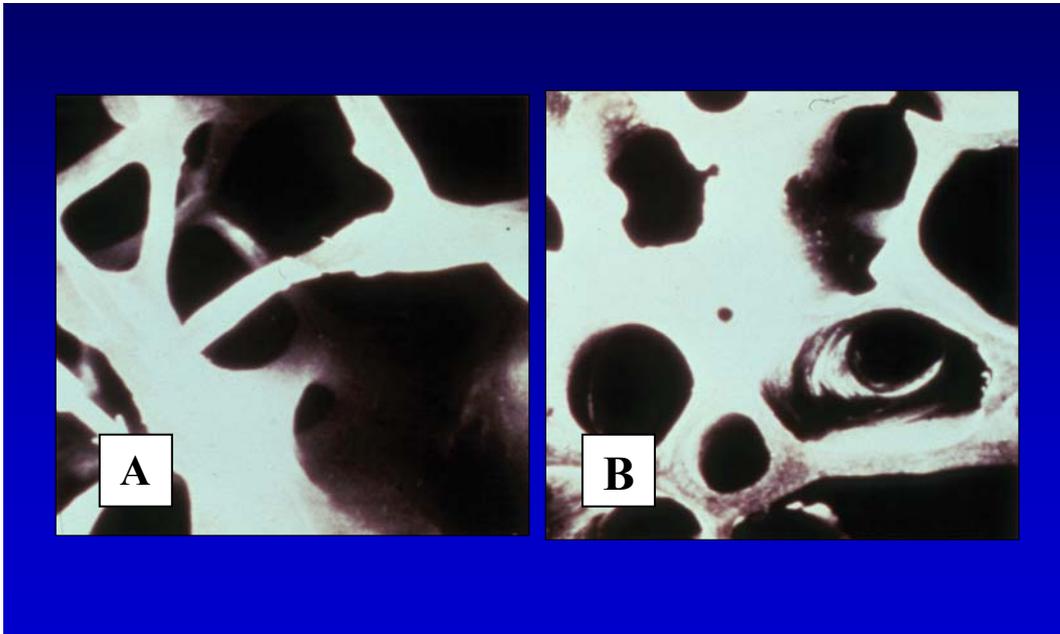


Figura 7: (A) Hueso osteoporótico, trabéculas delgadas. (B) Hueso con trabéculas óseas gruesas, altamente mineralizadas en un paciente tratado con inhibidores de la reabsorción ósea.

Cuando se produce una fractura ósea, las células y las moléculas de señal aparecen en el lugar a reparar de la misma manera que en el proceso embriogénico. En el momento inicial de la fractura se desencadena una respuesta inflamatoria, con activación del complemento y rotura de vasos. La degradación proteolítica de la matriz extracelular aporta factores quimiotácticos para los monocitos y los macrófagos⁽¹⁾. Una vez que se activan los macrófagos liberan el *factor de crecimiento de los fibroblastos* (FGF) que estimula a las células endoteliales a expresar el activador del plasminógeno y la procolagenasa.

La sangre extravasada forma un coágulo, y las plaquetas que lo integran tienen una función dual: la de hemostasia y la de liberar factores como el PDGF, TGF- β , y el FGF^(33, 42).

La zona dañada presenta una hipoxia debido a la rotura de los vasos sanguíneos y como consecuencia se produce una disminución del pH, condiciones necesarias para que actúen los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares que eliminan los detritus celulares a la vez que secretan factores que promueven la quimiotaxis y la mitogénesis⁽⁴²⁾.

A los 3-5 días de la fractura se constituye un tejido de granulación, consistente en vasos, colágeno y células. El colágeno será el sustrato que contenga los factores a los que serán sensibles las células y el lugar donde ellas se anclarán cuando lleguen a través de los vasos, periostio, endostio y médula ósea diferenciándose posteriormente en osteoblastos y condroblastos. La maduración del tejido de granulación se produce en varias semanas hasta que se forma el *callo óseo* que más tarde será sustituido por hueso fibroso inmaduro y posteriormente por hueso lamelar. El papel del callo óseo es estabilizar los fragmentos de la fractura ya que si existe movilidad este proceso no puede llevarse a cabo, con lo que el tejido que predominará será de tipo cartilaginoso^(33, 43).

El último proceso que ocurre en la cascada de fenómenos de reparación ósea es el remodelado, se trata de un proceso de activación- reabsorción- formación, donde los osteoclastos se activan produciendo las lagunas de Howship, que serán repobladas por osteoblastos que expresan osteoide y cuando éste se calcifica se restaura la morfología ósea. Este equipo de células se denomina *unidad básica multicelular*⁽³³⁾.

El proceso activación- reabsorción- formación en los humanos se produce en un periodo de tiempo comprendido entre 3 y 6 meses, periodo de tiempo que se conoce como *sigma*. En el perro la *sigma* es de 3 meses y en el conejo de 6 semanas⁽³³⁾.

El proceso de remodelado en hueso cortical sería llevado a cabo por los osteoclastos que labran un túnel que posteriormente se repuebla de osteoblastos, a esta unidad funcional que constituyen ambas células se le denomina *cono de corte*⁽³³⁾. El cono de corte actúa en la matriz como una especie de taladro acompañado por las estructuras vasculares que crecen a medida que avanza su actividad erosiva. A cierta distancia del frente de erosión se alinean los osteoblastos, bordeando las paredes erosionadas de la matriz, que se disponen, en forma progresiva para cerrar el túnel creado por los osteoblastos pero sin llegar a obliterarlo (figura 8). El resultado final de todo este proceso será un conducto de Havers (figura 9).

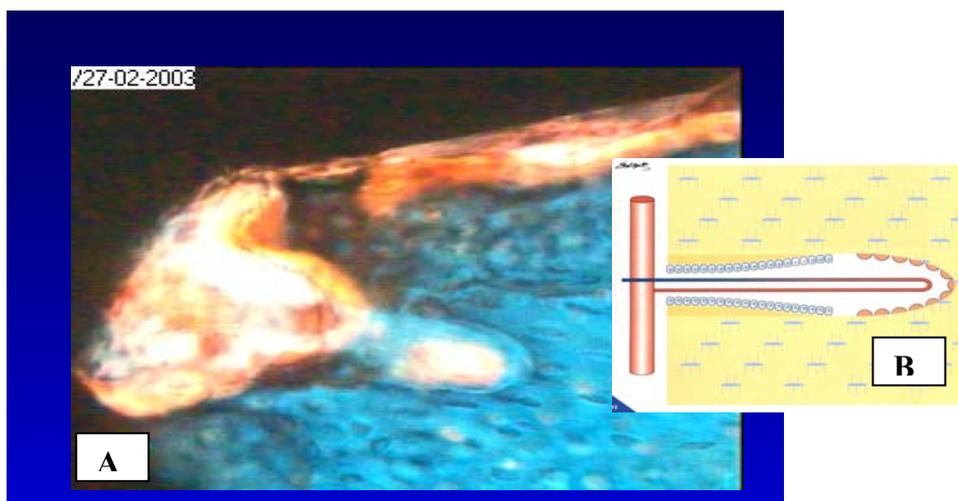


Figura 8. (A) Cono de corte de tibia de conejo observado en una preparación histológica. (B) Esquema de un cono de corte⁽³⁵⁾.

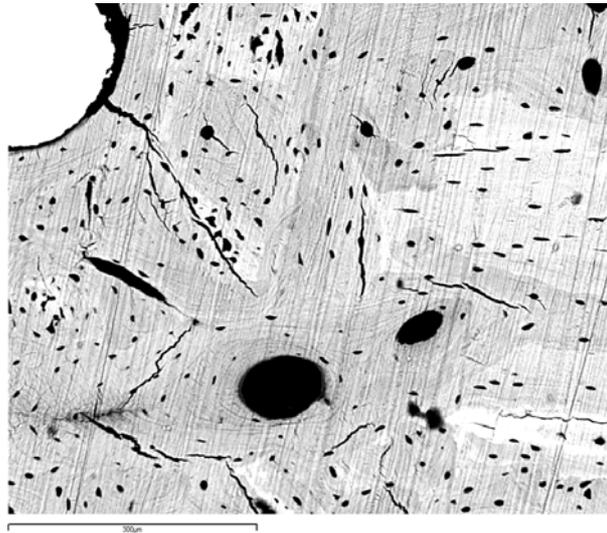


Figura 9. Sistema hasersiano observado con el MEB procedente de tibia de conejo.

4.2.3. Mecanismo de la oseointegración.

Según Davies ⁽⁴⁴⁾ existen tres fenómenos biológicos que confluyen en el proceso de la osteointegración o secuencia de curación ósea alrededor de un implante:

- Osteoconducción.
- Formación ósea “de novo”.
- Remodelado óseo.

Una vez efectuado el lecho y colocado el implante debe considerarse que existe un defecto periimplantario de 1 mm a su alrededor, en la interfase hueso-implante, este espacio estará ocupado por sangre y partículas de hueso fresco,

hueso necrótico, hueso viejo y tejido conectivo⁽⁴⁴⁾. Además en esta interfase también encontramos otras sustancias producto de la respuesta inflamatoria aguda, que provocan la emisión y activación de las citocinas y los factores de crecimiento que influirán sobre la cicatrización inicial.

A partir de ese momento se desencadenarán los procesos biológicos que permitirán la osteogénesis o formación de nuevo hueso hasta que éste cubra la superficie del material implantado. Estos procesos biológicos se denominan *osteogénesis a distancia* y *osteogénesis de contacto*^(44, 45).

La *osteogénesis a distancia* ocurre en la superficie ósea del lecho periimplantario. Es un proceso parecido al crecimiento por aposición, como en el caso de la reparación de una fractura, gracias a que las superficies óseas aportan células pluripotenciales indiferenciadas que se diferenciarán en células osteogénicas (osteoblastos) y que a su vez secretarán matriz extracelular y factores reguladores locales. Conforme la osteogénesis avanza se llegará a establecer el contacto de las células indiferenciadas potencialmente osteogénicas y la matriz extracelular con la superficie del implante quedando finalmente rodeada por hueso.

Como ya se ha dicho en apartados anteriores, se han descrito varios factores de crecimiento y de diferenciación celular implicados en la activación y proliferación de las células como son: FGF- β , Prostaglandina E2 (PGE-2, secretadas por los osteoblastos), BMP-2 y BMP-7, Vitamina 1,25-(OH)2D3, PTH (producida por las glándulas paratiroides, se ocupa de disminuir la calcemia), y la Calcitonina (producida por las células C de la glándula tiroides entre cuyas funciones se encuentra la disminución de la calcemia).

En la siguiente etapa, la fase de *osteogénesis de contacto*, la formación ósea se produce desde la superficie del implante, esta superficie debe ser colonizada por las células osteogénicas antes de que formen matriz extracelular puesto que a partir de ese momento ya no podrán desplazarse.

El desplazamiento de las células a lo largo de la superficie implantaria se denomina *osteoconducción*. Inicialmente el coágulo formado en el lecho implantario será reemplazado por tejido conectivo y células osteogénicas. En este momento, el tipo de superficie del implante juega un papel de gran relevancia. Las superficies rugosas tienen mayor capacidad para retener mecánicamente la malla de fibrina del coágulo y, cuando se produce su retracción las fibras que lo componen tienen un anclaje de más calidad y más amplio para retenerlas que en el caso de las superficies lisas, con lo que se consigue una matriz arquitectónica más sólida que permitirá posteriormente la migración de las células osteogénicas que deben alcanzar la superficie. Además las superficies rugosas también aportan una mayor área de contacto. A continuación, la calcificación de la matriz extracelular dará lugar a la *formación de hueso nuevo*.

Inicialmente la secreción de los osteoblastos (células osteogénicas diferenciadas) no contiene colágeno y se han podido identificar dos proteínas no colagénicas la *osteopontina* y la *sialoproteína ósea*, según Davies⁽⁴⁴⁾, y algunas proteínas del suero entre ellas la *fibronectina* y *vitronectina* de acuerdo con Kupp⁽⁴⁶⁾, que están implicadas en la adhesión de las células progenitoras no diferenciadas. Estas proteínas tienen los aminoácidos argirina-glicina-ácido aspártico-serina (RGDS), que es un dominio peptídico de adhesión, que se une a las secuencias que permiten la conexión de las células mesenquimales

indiferenciadas. En ausencia de proteínas de adhesión, la adhesión de los osteoblastos a la superficie de un material es nula o muy escasa. Las proteínas que contienen este dominio peptídico son reconocidas por las integrinas de las células a las que se adhieren fuertemente^(33, 47, 48)

Algunos tipos de superficies implantarias, especialmente si son porosas y capaces de absorber la humedad y estimulan la absorción de las proteínas que contienen este dominio, son más estimuladoras de la osteointegración, por ello se les denomina también *superficies bioactivas*^(47, 49).

Se ha podido comprobar que entre el implante y el tejido óseo existe una interfase de material amorfo, no entrando en realidad en contacto directo el hueso con el titanio, se trata de una capa de sustancia amorfa electrón densa parcialmente mineralizada tiene un espesor de 20-40 nm⁽⁵⁰⁾. En esta interfase existe también una capa de fibras colágenas que parten del hueso de un grosor 100 a 500 nm . Mediante el análisis de la sustancia amorfa se ha determinado su composición de manera que se sabe que está constituida por proteoglicanos y glucosaminoglicanos según diversos autores^(35, 47, 49, 51-54).

La *fase de remodelado óseo* es especialmente importante para la estabilidad del implante a largo plazo, ya que se ha demostrado que el hueso cortical sufre una lesión de aproximadamente 1 mm como consecuencia de la preparación quirúrgica del lecho del implante, según Brunski⁽⁵⁵⁾. A través del remodelado óseo que ocurre en el largo periodo de curación, el implante termina atrapado por el hueso nuevo. Bianchi⁽³⁵⁾ distingue tres fases en el proceso biológico del remodelado óseo periimplantario: resorción, inversión y aposición. Se trataría de una secuencia de eventos que se inicia al soportar el implante una carga que se

transmite al hueso que lo rodea. En este momento se inicia la *resorción ósea* por los osteoclastos, cuando la carga llega a un valor determinado los osteocitos se activan y estos a su vez activan el proceso de *inversión*, bloqueando la acción de los osteoclastos y como consecuencia iniciándose un proceso de diferenciación de los osteoblastos y por lo tanto de formación ósea y posteriormente de *aposisión* ósea que se interrumpe cuando finaliza la carga.

4.2.4. Implantes dentarios. Morfología y superficies.

Definimos un implante dentario como un elemento que, anclado en la cortical y en la medular ósea emerge en la cavidad bucal a través de una ventana mucosa.

Actualmente todos los implantes dentarios están constituidos, en su cuerpo, por titanio comercialmente puro en diferentes grados de pureza (Ti c.p.: Titanio comercialmente puro) o por la aleación Ti_6Al_4V , que posee mejores características mecánicas. La configuración cristalográfica puede ser diversa y se denomina alfa, beta o alfabeto.

El Ti es el único metal ligero que presenta dimorfismo, ya que en su estado puro su estructura cristalográfica compacta hexagonal (fase alfa o “a”) presenta una transformación de fase a $882^{\circ}C$, pasando a una microestructura cúbica centrada en el cuerpo (fase beta o “b”). La estructura beta es inestable a temperaturas menores a $882^{\circ}C$ descomponiéndose de nuevo en la fase “a” al ser enfriado por debajo de la temperatura de transición.

Estas variedades cristalográficas se manipulan con la adición de aleantes y por la acción de procesos termomecánicos que cambian sus propiedades físicas.

Las aleaciones se clasifican según el tipo de fase que presentan a temperatura ambiente. El Ti c.p. se clasifica dentro del grupo alfa o “a”. Las aleaciones poseen una estructura cristalográfica del metal del tipo “a/b”, como es el caso de la aleación Ti_6Al_4V .

El Ti c.p. es de gran aplicación comercial no así el totalmente puro, dado que el metal totalmente puro es de difícil obtención dada su elevada reactividad con el oxígeno. La American Society for Testing and Materials (ASTM) clasifica el Ti c.p. en cuatro grados de pureza definidos según la concentración de otros elementos presentes (tabla 6)⁽⁵⁶⁾.

Composición [% peso]

	N	C	O	Fe	H	Ti
Grado 1	0,03	0,10	0,18	0,20	0,0125	Bal.
Grado 2	0,03	0,10	0,25	0,30	0,0125	Bal.
Grado 3	0,05	0,10	0,35	0,30	0,0125	Bal.
Grado 4	0,05	0,10	0,40	0,50	0,0125	Bal.

Tabla 6. Clasificación de los grados de pureza del Ti c.p. según las normas ASTM F67 ⁽⁵⁶⁾

El grado 1 es el más puro y el que posee mejor histocompatibilidad, pero es más frágil que el de grado 4, que es un metal más sólido aunque es el menos biocompatible.

El titanio constituye el cuarto elemento más abundante en la tierra (después del aluminio, hierro y magnesio), tiene un peso molecular de 47,9 kDa y un número atómico de 22. Posee una excelente relación entre resistencia mecánica y densidad, a pesar de que su densidad es $4,51 \text{ g/cm}^3$ (el doble que la del aluminio), y un bajo módulo de elasticidad, parecido al del hueso humano⁽⁵⁶⁾.

Su característica bioquímica principal es que cuando entra en contacto con el aire y los líquidos, se oxida en su capa más superficial limitando la corrosión⁽⁵⁷⁾ debido a que reacciona rápidamente con el O_2 , N_2 , H_2 y C_4 . A este proceso se le denomina también *pasivado*. Los óxidos que se forman van desde el TiO al Ti_7O_{14} .

Esta capa de óxido es muy delgada (2-5 nanómetros) pero es sumamente impermeable, de esta forma el metal queda protegido de la corrosión por esta pantalla que es inerte y que le confiere una característica ideal para el medio bucal⁽⁵⁶⁾ que le impiden reaccionar con otros elementos.

Otras ventajas del Ti son su buena resistencia a las cargas, un módulo de elasticidad parecido al hueso humano, el amagnetismo y una baja conductividad eléctrica y térmica⁽⁵⁸⁾.

El diseño macroscópico de los implantes dentarios está en función de diferentes parámetros destinados/a satisfacer las demandas que actualmente se esperan de ellos, como son su adaptación a las nuevas técnicas quirúrgicas, a las aplicaciones en diferentes situaciones anatómicas, a su utilización con diferentes calidades óseas, a las demandas estéticas y para favorecer los procedimientos clínicos que buscan el acortamiento en el tiempo de los tratamientos.

English⁽⁵⁹⁾ clasifica las morfologías básicas de los implantes dentarios como:

- Endoóseos:

- Marco de rama: Diseñado en la década de los 60, han sido utilizados como apoyo posterior para una prótesis parcial fija mandibular, cuando existe una insuficiente altura y anchura de hueso en el cuerpo de la mandíbula.

- Concepto de poste: Diseñado en los años 50, utilizado como estabilizador transendodónico.

- Concepto de disco: Diseñado en los años 70, debe ser colocado con unos osteotomos especiales.

- Concepto de lámina: Diseñado a finales de los 60, existen muchas variaciones, pueden ser además de una o dos etapas quirúrgicas, para diente único, cabeza única o doble, versiones para la mandíbula o el maxilar. Los primeros implantes de lámina fueron desarrollados por Linkow⁽⁶⁰⁾.

- Concepto radicular: Cilíndrico o roscado, que pueden presentar múltiples variaciones, como por ejemplo que sean huecos⁽⁶¹⁾ o macizos, de una o dos fases quirúrgicas, etc.

- Transóseos: Diseñados en los años 30, pueden tener una variante de 3 o cuatro postes donde podrá retenerse una prótesis fija o una sobredentadura. Ideado para casos de reabsorción mandibular severa, mandíbulas irradiadas, injertos óseos, o con pseudofracturas y otros casos de mal pronóstico^(62, 63).

- Subperiósticos: Diseñados en los años 40, pueden tener una morfología de arco completo para los casos de edentulismo total, o ser unilaterales para edentulismos parciales, que se adaptan a situaciones de reabsorción ósea extrema⁽⁶⁴⁾. Con la tecnología que facilita la tomografía computadorizada (TC) pueden diseñarse sobre un modelo tridimensional estereolitográfico, lo que garantiza una perfecta adaptabilidad sobre la base ósea⁽⁵⁹⁾.

Como comenta Martínez-González y cols.⁽⁶⁵⁾ el macrodiseño de los implantes, especialmente en los formatos intraóseos se han ido modificando, de manera que se han despreciado algunas de las morfologías iniciales, como los implantes transmandibulares por su dificultad técnica y complicaciones postoperatorias, los implantes laminares y algunos de los cilíndricos, a favor de los de tipo roscado con forma de raíz dentaria, todo ello con el fin de mejorar tres aspectos clínico-biológicos:

- Aumento de la estabilidad primaria (resistencia y rigidez de la unión hueso-implante antes de producirse la osteointegración, evitando los micromovimientos iniciales).
- Adaptación a los defectos anatómicos y a los alveolos post-extracción.
- Mantenimiento de la cresta ósea alveolar marginal a lo largo del tiempo.

Sahiwal y cols.⁽⁶⁶⁾ clasifican los implantes según su tercio coronal, medio y apical, incluyendo las posibles características diferenciales para que el dentista pueda identificarlos radiológicamente. Según estos autores los implantes tipo raíz pueden dividirse entre los roscados y no roscados, y dentro de cada uno de estos grupos como cónicos o rectos. Partiendo de esta base, según las características de

sus tres tercios, coronal, medio y apical se establecen nuevas subclasificaciones. Además pueden clasificarse, independientemente de su morfología externa, como de “una sola fase quirúrgica” o de “dos fases quirúrgicas” en función de si una vez colocados en el maxilar ya quedan en comunicación con la boca, o se dejan cubiertos por la mucosa suturada para ser conectados posteriormente con la cavidad bucal.

Para la descripción de la morfología del implante, se pueden describir tres niveles o tercios: coronal, medio y apical con el fin de establecer sus características diferenciales.

Se denomina **nivel coronal** a la zona de conexión del implante con la prótesis. En esta zona se contemplan diferentes aspectos en los implantes de dos componentes:

1/ La morfología de la transición entre la zona que tomará contacto con la prótesis o una supraestructura que la soportara y el cuerpo del implante. Se le denomina también “flanco”. El flanco respecto al tercio medio del cuerpo implante puede ser, más ancho que el diámetro del cuerpo, recto, o cónico.

2/ La morfología de la zona de unión con la prótesis. Esta unión puede ser de tipo hexagonal, pentagonal u octogonal (situada en la parte externa o la interna del implante), de diseño cónico interno o con morfología de tipo almenas. Esta zona constituye un elemento antirrotacional en algunos casos que además confiere retención al pilar protésico.

Normalmente la plataforma que alberga el sistema de unión entre el implante y el pilar protésico es un plano, pero recientemente se ha desarrollado un

nuevo concepto denominado “plataforma parabólica”, en el que el extremo mesial y distal de la plataforma presentan una elevación diseñada para ofrecer soporte al hueso interproximal, y en consecuencia a las papilas interdentes o interimplantarias, de forma que facilitará el mantenimiento de un contorno gingival fisiológico y más estético⁽⁶⁷⁾.

En los implantes de un componente se aprecia una continuidad entre la porción intraósea y la extraósea, e incluso éstos pueden ser de una sola pieza (porción intraósea y pilar protético formando un solo bloque), que podrá ser tallado en el caso en que sea necesario como si de una preparación coronal para prótesis fija se tratara.

Respecto al **tercio medio**, podemos determinar mediante su observación si se trata de un diseño roscado o cilíndrico y a su vez presenta forma cónica, recta o escalonada, la presencia de surcos y la morfología de las roscas. Dentro de los implantes considerados cilíndricos, sin roscas pueden distinguirse los que tienen uno o más agujeros, surcos, relieves o cámaras, y los que tienen aspecto escalonado.

Entre los implantes roscados el elemento diferencial es el perfil de sus roscas. Las roscas pueden tener, según su perfil, forma de V, de cuadrado, o asimétricas con la porción superior de la rosca más larga que la inferior (lo que puede generar un efecto de “árbol de Navidad”). También existen diseños que varían el perfil y la densidad de las roscas a lo largo de la superficie externa del implante con el fin de que la fijación no sea igual de agresiva en toda su longitud, hay diseños en los que su rosca es más pequeña en su porción más coronal (Astra-Tech[®], NobelSpeedy Replace[®]) y otras en la apical (Replace[®])⁽⁶⁵⁾.

A **nivel apical** se observará si existen perforaciones redondas u ovales, cámaras o ranuras (como los cilíndricos), y además se valoran según la forma que adopta la porción terminal: en V o pico, redondeada o plana.

Para aumentar la estabilidad primaria se han estudiado diferentes geometrías del cuerpo del implante y parece ser que las que presentan cierta conicidad en el tercio superior del cuerpo, producen una compresión mayor sobre el hueso esponjoso y por tanto mejoran la estabilidad primaria, especialmente en huesos de baja densidad trabecular (Astra-Tech[®], MK IV NobelBiocare[®], TSA Impladent[®])⁽⁶⁵⁾. Otro de los factores que mejoran la estabilidad primaria es el diseño de la espira. Las dobles y triples espiras también se han demostrado valiosas en este aspecto, ya que además los implantes con este diseño generan menos calor en el momento de su introducción en el lecho óseo y son más respetuosos con el hueso de baja calidad. En estos casos la distancia entre roscas o “paso de rosca”, está aumentada, pero se suple añadiendo una o dos espirales más superpuestas⁽⁶⁵⁾.

Otra de las porciones que tienen interés en la morfología macroscópica del implante es su cuello. Denominamos **cuello o anillo** la porción circular destinada a estar en contacto con la mucosa, por tanto situada a continuación del cuerpo del implante que es el que queda sumergido en el interior del hueso. El cuello tiene como objetivo facilitar el sellado biológico que se debe producirse entre esta superficie del implante y la mucosa periimplantaria⁽³²⁾. El sellado biológico se logra por la adhesión de los hemidesmosomas procedentes del epitelio y los fibroblastos procedentes del tejido conectivo. Parece ser que una rugosidad baja (inferior a una Ra 0,2 μm), favorece la proliferación fibroblástica y la unión de los fibroblastos a su superficie a través de las proteínas de adhesión⁽⁶⁸⁾.

Superficie de los implantes.

La superficie del implante o microsuperficie es actualmente un objetivo preferente de los investigadores y de la industria, debido especialmente a que mediante las variaciones en su morfología y propiedades podemos influir sobre la estabilidad primaria y sobre la velocidad de integración ósea, como ya se ha destacado en anteriores apartados.

La calidad de la superficie del implante dependerá de sus características físicas, químicas y topográficas. La composición química, las impurezas de la superficie, así como el grosor y estructura de la capa superficial, influirán en su grado de biocompatibilidad^(69, 70).

También existen otras propiedades físicas que influyen a corto y largo plazo en la osteointegración como son la energía superficial y la carga superficial⁽⁷¹⁾.

La energía superficial puede ser definida por la densidad de la carga general y la polaridad y es una medida de hasta que punto están incompletas las uniones en superficie de manera que, una superficie con energía alta tiene gran afinidad para la absorción e influye sobre las proteínas para formar un recubrimiento primario ventajoso y así mejorar la osteointegración del implante^(69, 71).

La carga superficial describe también la habilidad para absorber en la superficie iones positivos o negativos, factor fundamental para la nucleación de otros materiales sobre la superficie del implante^(69, 72, 73).

Evaluación de la superficie de los implantes.

Junto a la calidad debe describirse también la morfología de la microsuperficie. Existen diferentes morfologías que pueden detallarse gracias a la aparatología diseñada para evaluar las características topográficas que presentan.

En una revisión realizada por Wennerberg y Albrektsson⁽⁷⁴⁾ se describen los diferentes métodos utilizados para evaluar las superficies rugosas de los implantes dentarios. Entre estos métodos se encuentran: los perfilómetros de contacto mecánico, los instrumentos ópticos de perfilado y el escanner con sondas microscópicas.

Los perfilómetros de contacto mecánico (PCM) son instrumentos que constan de una punta de diamante que se pone en contacto con la superficie a analizar a una velocidad constante. Los movimientos verticales del brazo se registran con signos digitales y representan el perfil de la superficie analizada. Son un buen método para estudiar la superficie de los implantes atornillados, los de tipo hoja, las superficies rugosas, así como para medir las desviaciones en la forma del implante. También permite efectuar análisis en 3D. Cuando se utiliza este método se recomienda observar previamente la muestra con un microscopio de luz.

Los instrumentos ópticos no entran en contacto con el implante, este hecho tiene la ventaja de no dañar su superficie. Se obtiene mejor resolución que con los instrumentos de contacto mecánico pero al igual que éstos se utilizan para evaluar los discos y los cilindros. Entre los instrumentos ópticos, el *Sistema de detección de focos* es el más adecuado en los implantes de superficie rugosa, así como para los de spray de plasma y para algunos recubiertos de hidroxiapatita. Utiliza un

rayo de luz de 1 μ m de diámetro que escanea la superficie al desplazar la muestra o el objetivo sobre el rayo.

Otro instrumento óptico de medición es el *microscopio de escaneo con láser confocal* (MELC), que es muy preciso para medir y caracterizar las superficies porosas y/o inclinadas, así como los flancos del implante.

El *interferómetro de luz blanca* (ILB) es el último de este grupo y se caracteriza por poseer un rayo de luz que se separa en dos rayos, uno es reflejado desde un plano de referencia y el otro es reflejado desde la superficie de la muestra medida, de esta forma las irregularidades de la superficie pueden causar cambios en la luz reflectada. Estos dos últimos instrumentos (MELC y ILB) son los métodos más aceptados para la evaluación de los diseños de los implantes dentarios.

El escanner con sondas microscópicas mide la interacción entre la punta y la superficie de la muestra. Esta punta está unida a un brazo que se desplaza verticalmente, cuyas medidas son posteriormente registradas. Presenta una alta resolución, por lo que se puede visualizar estructuras finas como las moléculas de proteínas, así como la evaluar la relación entre las superficies rugosas y los procesos biológicos. Las medidas pueden efectuarse tanto en aire como en un medio líquido. Como inconveniente presenta que el rango máximo de medida vertical puede ser insuficiente para evaluar algunas superficies implantarias.

Se aconseja realizar las evaluaciones en 3D, ya que suelen ser más exactas que en 2D, puesto que sólo son aceptables si se hacen un mínimo de 25

escaneados con una distancia no mayor de 20 μm entre cortes perpendiculares al eje principal de la irregularidad.

Las zonas que deben medirse difieren según el tipo de implante a evaluar. En los implantes atornillados es recomendable medir los picos, las depresiones y los flancos haciendo 3 medidas en cada uno; en los implantes cilíndricos basta con medir tres áreas diferentes, ya que la topografía de la superficie es similar en las demás localizaciones.

Para la descripción numérica de la rugosidad de las superficies, se utilizan los siguientes parámetros⁽⁷⁰⁾:

- R_a : Desviación absoluta promedio de la línea media sobre una longitud de muestra, medida en micrones.
- R_q : Raíz cuadrada promedio (rcp), desviación del perfil medio sobre una longitud de muestra, medida en micrones y correspondiente a R_a .
- R_t : Máxima altura pico-depresión del perfil en la longitud de valoración, medida en micrones.
- R_{sk} : Oblicuidad, simetría del perfil con respecto a la línea media. Describe la forma de la distribución de la altura y no se especifica en unidades. Un valor de 0 indica que existe el mismo número de picos que de depresiones.
- R_{ku} : Curtosis, medida de la agudeza del perfil superficial no especificada en unidades. La distribución Gaussiana de la altura tiene un valor de 3. Si la curtosis es > 3 , existen relativamente muchos picos elevados y depresiones profundas.

- Δ_q – rcp: Informa sobre la inclinación del perfil a lo largo de la longitud de la valoración, medida en grados.

- Λ_q – longitud de onda promedio: Medida del intervalo entre picos y depresiones locales, teniendo en cuenta sus amplitudes relativas y las frecuencias espaciales medidas en micrones.

Los valores de R_a que se registran en diferentes tipos de superficie implantaria se muestran en la tabla 7. Las diferencias entre un mismo grupo de superficies se debe al distinto procesado industrial al que se someten aun teniendo la misma cobertura, lo que se pone especialmente de manifiesto en los implantes procesados con plasma espray⁽⁷⁰⁾.

Tipo de superficie	Valor R_a (μm)
Plasma espray de Ti	1,21- 1,82
Plasma espray de HA	1,59- 2,94
Doble gravado ácido (Osseotite [®] 3i)	0,67
Mecanizado (Branemark System [®])	0,53
Oxido de Ti (TiUnite [®])	1,2 (media)
Arenado con Al_2O_3	4,42
Arenado con SiO_2	2,24
Arenado con TiO_2	0,54

Tabla 7: Valores R_a de diferentes microsuperficies implantarias^(69, 70, 75).

Atendiendo al grado de rugosidad las superficies de los implantes se clasifican en *lisas*, *rugosas* y *porosas*. Dentro de las superficies lisas se encuentra las de mínima rugosidad con una R_a de 0,5 a 1 μm , las de rugosidad intermedia con una R_a de 1 a 2 μm y las porosas con una rugosidad de 2 a 3 μm . Pero en

términos generales una superficie se denomina lisa cuando su rugosidad es inferior a $1\ \mu\text{m}$, y rugosa cuando es superior a $1\ \mu\text{m}$ ⁽⁷⁶⁾.

También se denomina a la superficie lisa de titanio como superficie “mecanizada” y presenta una R_a de $0,53$ a $0,96\ \mu\text{m}$ ⁽⁷⁶⁾.

Existen diversos métodos para tratar la superficie del implante y convertirla en rugosa con el fin de aumentar la adhesión de las proteínas que influyen en la adherencia celular ⁽⁷⁷⁾. Su clasificación se hace en función de la textura resultante ⁽⁷⁸⁻⁸⁴⁾:

1.-Recubrimientos con técnicas de adición. Incluyen las técnicas de spray de plasma de partículas de hidroxiapatita (HA) ⁽⁸⁵⁾ o de titanio, la deposición química o física de vapor en la que se recubre el implante de una capa de diamante ⁽⁸⁶⁾, el rociado de fosfato cálcico por radiofrecuencia ⁽⁸⁵⁾, y el aumento de la capa de óxido de titanio por oxidación anódica ^(75, 77).

2.- Tratamientos con técnicas de sustracción. Las más conocidas son el arenado con partículas de cristal o de óxido de aluminio, óxido de silicio o zirconio, de diferentes tamaños (tratamiento mecánico), la corrosión con ácido o gravado ácido (tratamiento químico), o con doble gravado ácido hidrocórico/ácido sulfúrico (HCl/H₂S₄) ^(71, 87) o ácido fluorhídrico/ ácido nítrico (HF/HNO₃), así como el tratamiento con álcalis y calor asociados ⁽⁵³⁾ y el electropulido ⁽⁶⁹⁾, o el “Glow Discharge Plasma” utilizando un rociado de gas a baja temperatura (inicialmente un sistema ideado para limpiar las superficies después de ser manufacturadas) ⁽⁴⁷⁾.

3.- Modificación de la superficie del material^(73, 88). Se trata de un método que no añade ni sustrae material. Se han desarrollado tres técnicas para conseguir este efecto: tratamiento con rayo electrónico térmico, tratamiento con láser e implantación iónica⁽⁷³⁾. La implantación iónica se realiza seleccionando electrones que se aceleran a altas velocidades y se les hace incidir sobre la superficie a tratar. Estos iones se incorporan a la superficie penetrando en la capa más superficial y quedando incorporados en su red atómica, con lo que no existe riesgo de desprendimiento y queda preservada la estructura del cuerpo del implante. Con este procesado se consiguen cambios mecánicos, como aumentar la resistencia a la fricción y aumentar la dureza, cambios químicos como son aumentar la resistencia a la corrosión, electroquímicos como mejorar la estabilidad iónica y biológicos como una mejor adsorción tisular. Los iones que pueden implantarse son los de CO^+ , N^+ , C^+ , Ne^+ , ofreciendo los mejores resultados de contacto hueso-implante en estudios en tibia y fémur de conejo, los de C^+ y CO^+ ⁽⁷³⁾.

Cualquiera de las superficies implantarias deben cumplir la premisa de que sean “dinámicamente biocompatibles”, de acuerdo con Garbaccio y Frezza⁽⁵⁸⁾, que otorgan esta definición cuando sus propiedades y las condiciones biofuncionales del complejo anatómico en el que está insertado permanecen estables con el paso del tiempo, respetando las funciones del órgano.

A pesar de que la biocompatibilidad y la velocidad de oseointegración de las superficies recubiertas de hidroxiapatita (HA) están demostradas^(89, 90), también se han aportado numerosas referencias en cuanto a la variabilidad de la fuerza de unión entre el recubrimiento y el cuerpo de Ti del implante, y también en cuanto a la distribución poco uniforme de la capa de dicho recubrimiento o de la estructura

cristalográfica de la HA⁽⁸⁵⁾. Cuanto mayor es el porcentaje de cristalinidad y menor es la parte amorfa de la HA que recubre el implante mayor calidad tendrá siendo su reabsorción menor y más lenta, aunque esto está sujeto a una gran variabilidad como se demuestra en el trabajo de Maeztu y cols.⁽⁸⁸⁾.

Los métodos de gravado ácido no someten al metal a un estado compresivo por lo tanto el metal siempre tiene un comportamiento mecánico inferior, e incluso, si el ácido es fuerte, el hidrógeno puede incorporarse al Ti formando hidruros, fragilizando el material, por lo que el gravado debe hacerse por inmersión en ácido no muy concentrado y durante poco tiempo y con una temperatura controlada, produciéndose una rugosidad más baja, incluso más baja que en el caso del arenado con óxido de Ti⁽⁶⁹⁾. Aunque no se mejoren las propiedades mecánicas del metal, la rugosidad obtenida por gravado ácido si aumenta la capacidad de oseointegración del implante así tratado, ya que aumenta la superficie de contacto, y otros parámetros dimensionables que indican una mejora en la estabilidad primaria del implante instalado^(71, 91).

El arenado consiste en la proyección de diversas partículas de elevada dureza a gran velocidad y presión sobre la superficie del implante. La morfología de la superficie rugosa tratada con este proceso dependerá del tamaño, forma y dureza de la partícula empleada, además con este procedimiento también se obtiene una buena limpieza de los contaminantes superficiales. Este proceso mejora las cualidades mecánicas del implante debido al aumento de la tensión compresiva de la capa más externa de la superficie del implante, la resistencia a la fatiga del metal aumenta ya que se dificulta la progresión de una grieta que se inicie en esta capa externa^(69, 78), y se ennoblece la superficie al mejorar también

su resistencia a la corrosión⁽⁷⁸⁾. Sus inconvenientes estarían en el tipo de sustancia que se proyecta, ya que si ésta es en sí biocompatible los residuos que de ella pudieran quedar adheridos a la superficie serían beneficiosos en el proceso de oseointegración pero, si no fueran de este tipo, los restos del elemento proyectado podrían interferir en este proceso biológico. También debe considerarse que el tamaño de la partícula usada tiene su principal efecto en la rugosidad obtenida pero, también puede influir en la magnitud de las tensiones residuales obtenidas⁽⁶⁹⁾.

Los últimos estudios que se centran en el arenado con compuestos reabsorvibles (R.B.M.) u otras partículas o combinaciones de arenado y grabado ácido, son:

a) El arenado reabsorbible con fosfato cálcico sobre los implantes de titanio consigue eliminar los residuos existentes dejando una superficie muy rugosa e irregular, comparable con la obtenida mediante el chorreado de arena, el grabado ácido o la combinación de ambos⁽⁸¹⁾.

b) El arenado modificado consiste en la proyección de partículas de Al_2O_3 asociado a un grabado con ácido oxálico. Steflik y cols.⁽⁹²⁾ efectuaron un estudio químico y topográfico comparativo para analizar las características diferenciales que se encuentran entre una superficie pulida, la arenada y la arenada modificada. Valoraron también el grado de polución de la superficie y la capacidad anticorrosiva que adquiriría el titanio después de los distintos tratamientos. El arenado y grabado con ácido oxálico dio lugar a una rugosidad superficial más regular y redondeada, sin elementos de polución y un descenso significativo del rango de corrosión respecto a los otros procedimientos⁽⁹²⁾. Posteriormente Li y

cols.⁽⁸³⁾ utilizaron discos de titanio para comparar este tratamiento de arenado modificado respecto a una superficie pulida de titanio mediante cultivo “*in vitro*” en un medio de osteoblastos. La gran diferencia entre ambos tipos de tratamiento radicaba en que alrededor de la superficie arenada los osteoblastos se unían perpendicularmente facilitando la cicatrización ósea, mientras que en la superficie pulida adoptaron una disposición más paralela.

Superficie mecanizada de Ti (Branemark System MK III[®], NobelBiocare)⁽⁹³⁾.

Este diseño de implante dentario tiene el cuerpo de Ti c.p. grado 2, morfología del tipo raiz y geometría macroscópica roscada (figura 10). En cuanto a su microsuperficie, se trata de una superficie lisa o mecanizada. Generalmente el Ti es un metal reactivo con una capa de óxido nativo de un grosor de 4 nm. Después de esta monocapa inicial, se produce un crecimiento de la misma debido a que los iones de oxígeno migran a través del metal y reacciona con el ión Ti. La capa de óxido inicial se incrementa a los 6 años de ser implantado en una mandíbula humana a 2000 Å^(93, 94), aunque dependiendo de la localización, el grosor de esta capa puede permanecer inalterada (hueso cortical) o aumentar 3-4 veces con los años (como en la medular ósea). Esta capa de óxido es bioinerte debido a que el óxido de titanio actúa como una barrera que impide la difusión de iones⁽⁹⁵⁾, protege al titanio de reacciones ulteriores con los fluidos que le rodean, es biocompatible y también se ha comprobado que la toxicidad de las células que lo rodean es muy baja^(93, 96).

La rugosidad de este tipo de superficie está entre un Ra de 0,53 y 0,96 µm⁽⁷⁶⁾.

Pueden observarse estrías del mecanizado en su superficie de 1 a 10 μ m, con marcas en forma de valles paralelos⁽⁹³⁾(figura 10).

En varios trabajos de experimentación citados por Larsson⁽⁹³⁾, se comprueba que alrededor de los implantes mecanizados, en los estadios iniciales de la oseointegración puede observarse menor calcificación del tejido óseo respecto a los implantes con mayor grosor de la capa oxidada, y también mayor grado de contacto hueso-implante, aunque no existen diferencias en este aspecto al cabo de un año. Este mismo fenómeno también fue evidenciado en los trabajos de Mante y cols. en cultivos celulares⁽⁷⁷⁾.

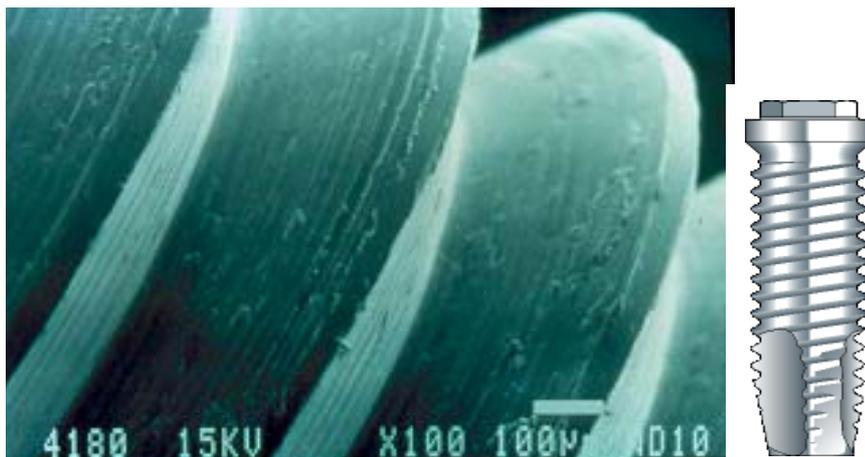


Figura 8. (A) Micrografía de la superficie mecanizada de Ti de un implante MkIII, Branemark System[®]. (B) Imagen macroscópica de un implante MkIII, Branemark System[®].

Superficie porosa de óxido de titanio (Branemark System[®] MkIII, TiUnite[®], NobelBiocare)⁽⁷⁵⁾.

El diseño macroscópico de este tipo de implante corresponde exactamente al descrito anteriormente, pero difieren en el tratamiento de su superficie (figura 11). Se trata de una microsuperficie rugosa que se ha convenido en llamar

“microporosa”. El método utilizado para preparar este tipo de superficie es, como hemos nombrado anteriormente, la oxidación anódica que es un método electroquímico. La muestra que debe ser tratada por este método se sumerge en un baño electrolítico donde se sitúa en la posición del ánodo. Cuando se aplica una diferencia de potencial a la muestra, se produce un transporte iónico y una reacción de transferencia de carga en la superficie del electrodo resultado de un paso de corriente hacia el ánodo donde está el implante. En condiciones apropiadas, el campo eléctrico producirá la oxidación en el ánodo aumentando la capa de óxido en la superficie. Las propiedades (grosor, microestructura, composición) del óxido dependen de diferentes parámetros como son la composición electrolítica, potencial en el ánodo, corriente, temperatura y geometría del electrodo. Mediante este método también puede regularse el grosor de la capa de óxido de titanio a lo largo del eje del implante^(75, 97).

Respecto al tamaño de los poros la mayoría presentan una dimensión entre 1-2 μm y en menor proporción también se encuentran poros de 4-5 μm (figura 12). La rugosidad de la superficie (R_a) aumenta de forma progresiva desde la parte superior hasta el ápice, y tiene un valor medio de 1,2 μm , y el área aumenta en un 95%. El anillo superior del implante tiene una superficie mecanizada.

El grosor de la capa de óxido de titanio es de 7-10 μm en la zona más apical del implante y en la parte más coronal, en las primeras roscas de 1-2 μm ⁽⁷⁵⁾. Debido al proceso de oxidación no se observan aristas en la superficie. La topografía de la superficie es *per se* una buena retenedora del tejido óseo y tiene una gran capacidad de retener líquidos, proteínas y otras sustancias que pueden ser liberadas a los tejidos circundantes además de células.

El análisis de la composición de la superficie demuestra un 15% Ti, 55% O, 20% C, 5% P, 1% S, y un 1% de Si. Los niveles de carbón son los típicos de las superficies del Ti expuesto al aire.

En un análisis por difracción de Rx se demuestra la presencia de anastasa y rutilo, que son las formas cristalinas más comunes del óxido de titanio.

En los análisis de la fuerza de tracción no se registran desprendimientos en la interfase entre el óxido y el metal y en las secciones transversales se hace evidente una transición en continuidad desde el metal al óxido, lo que indica un mínimo riesgo de desprendimiento de partículas cuando el implante es insertado en el hueso.

La retención de volumen de líquidos por los poros obtenidos a través de análisis termogravimétrico es de aproximadamente 20 mg (20 μ l).

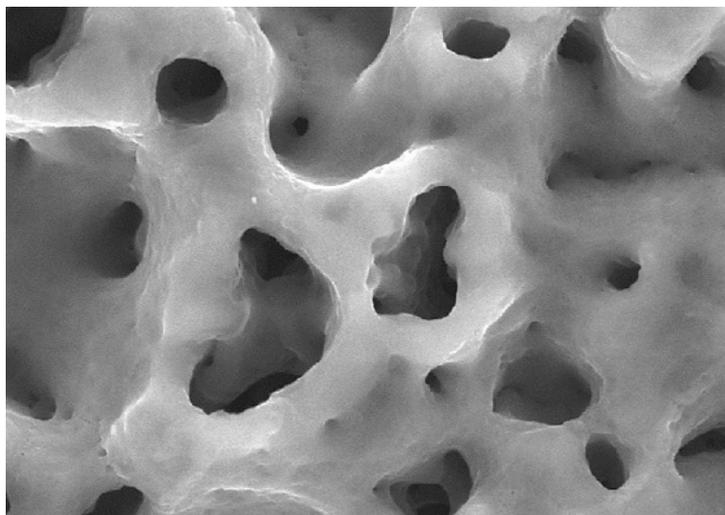


Figura 9. Micrografía de la superficie oxidada de Ti (TiUnite®) de un implante MkIII, Branemark System®.



Figura 10. Imagen macroscópica de un implante MkIII, Branemark System[®] con superficie TiUnite[®].

Lim y cols.⁽⁷⁹⁾ compararon 3 tipos distintos de implantes (con cuerpo de titanio puro, su aleación con Níquel y Ti_6Al_4V) tratados con diferentes procedimientos (mecánico, químico, mecanico-químico y por oxidación). Se relacionó la rugosidad superficial del implante mediante el ángulo de contacto de una gota de solución sobre la superficie objeto del estudio. Las muestras tratadas con sustancias básicas mostraron un menor ángulo de contacto mientras que las tratadas con ácido sulfúrico obtuvieron los valores más altos de contacto y por lo tanto son más absorbentes.

Mante y cols.⁽⁷⁷⁾ compararon superficies de aleación de titanio (Ti_6Al_4V) tratadas con diferentes rugosidades y pasivadas mediante ácido nítrico para aumentar la capa de óxido de titanio, encontrando que la superficie pasivada mejora la adherencia celular además de que el aumento de la capa de pasivación podría prevenir en estos casos la posible toxicidad del Al que compone la aleación.

Existen otras formas de potenciar la oseointegración además de los tratamientos de superficie antes descritos y es mediante el perfeccionamiento o el aumento de los mecanismos intrínsecos de respuesta celular, como por ejemplo la adición de fibrina autóloga adhesiva (autologous fibrin adhesive -A.F.A) al hueso esponjoso como recomiendan Arruga y cols.⁽⁸²⁾. Estos autores valoran “in vitro” la adherencia de las células mononucleares (CMN) de sangre periférica a los implantes de titanio puro y a un concentrado leucoplaquetario como método comparativo. Concluyen que las variaciones en la topografía superficial pueden alterar la producción celular de citoquinas y factores de crecimiento, lo que influye en la unión hueso-implante. Con este mismo objetivo Morra y cols.⁽⁹⁸⁾ incorporan colágeno a la superficie de un implante mecanizado concluyendo que este tipo de tratamiento también incrementa la mineralización ósea.

Otro estudio como el de Cooper y cols.⁽⁹⁶⁾ también ha confirmado que la topografía superficial influye en la adhesión celular, la formación de multicapas celulares y el proceso de mineralización, lo que se comprueba al cultivar placas de titanio con superficies de diferente rugosidad en un medio con osteoblastos bovinos mandibulares fetales. Demostraron este hecho mediante microscopio óptico, y la expresión de ostocalcina. Aunque afirman que se forma menos mineral en la superficie TPS que en las superficies mecanizadas y en las chorreadas con partículas de TiO_2 .

Mante y cols.⁽⁷⁷⁾ también demostraron que existe un aumento de la adhesión celular en las superficies rugosas incluso con las de rugosidad escasa.

Sin embargo en otro trabajo de Cooper⁽⁸⁰⁾ se afirma que el efecto de la topografía superficial "in vivo" respecto a la adhesión de la población celular es diversa, y aun no se ha podido determinar totalmente.

4.2.5. Requisitos para la oseointegración.

Deben cumplirse una serie de requisitos para lograr la oseointegración aunque actualmente están sujetos a revisión respecto a los que fueron preconizados inicialmente, especialmente en lo que se refiere a la puesta en función del implante, lo que también se denomina "carga funcional" o simplemente "carga". Estos requisitos son⁽⁵⁷⁾:

- Biocompatibilidad de los materiales a implantar: Deben emplearse materiales biocompatibles, que no desencadenen reacciones a cuerpo extraño. Si el metal libera productos corrosivos causará una reacción inflamatoria. Actualmente no existe ninguna duda respecto a que el cuerpo del implante debe ser de Ti comercialmente puro o de alguna aleación biocompatible que en todo caso mejore las características físicas.
- Técnica quirúrgica atraumática: Debe realizarse la preparación del lecho implantario con la menor producción de necrosis ósea. La temperatura ósea durante el fresado no puede sobrepasar los 47° C durante un minuto.
- Diseño del implante: El diseño macroscópico o morfología macroscópica debe ser tal que permita una distribución uniforme de la carga funcional y ofrezca una buena estabilidad una vez instalado en cualquier tipo de hueso. Respecto al diseño de la microsuperficie debe facilitar la integración en un

alto porcentaje así como contribuir también en la retención mecánica primaria.

- Estado del hueso receptor: Tanto en sus dimensiones como en su calidad deben ser suficientes para que el implante pueda ejercer su función de soporte. A corto plazo la calidad ósea condicionará el porcentaje de superficie de contacto entre ambos. El grosor y la altura de hueso facilitará que la dimensión del implante ayude a garantizar una larga vida de función.

- Condiciones de asepsia quirúrgica durante el proceso de instalación del implante.

- Calidad de los tejidos blandos periimplantarios: Es recomendable que exista mucosa queratinizada alrededor del cuello del implante, ya que esta favorece el sellado biológico periimplantario y facilita la higiene bucal. Además la calidad de los tejidos blandos influye en gran medida en el resultado estético de la restauración prostodóncica.

- Carga funcional del implante que permita un movimiento máximo de 150 $\mu m^{(99)}$.

Por supuesto los implantes se dispensan debidamente esterilizados mediante una dosis mínima de rayos gamma (25 KGy) procedente de una fuente de $Co^{60(91)}$.

Por el contrario, entre los factores que perjudican gravemente la oseointegración se encuentran⁽⁵⁷⁾:

- Inadecuada vascularización ósea.

- Movilidad del implante: La falta de estabilidad primaria en el momento de su instalación. Debido a baja calidad ósea, a mala técnica en el labrado del lecho quirúrgico o al inadecuado diseño del implante elegido.

- Sobrecarga mecánica: Producida en el periodo de tiempo cercano a la colocación del implante o una vez integrado y formando parte de una prótesis. En la actualidad se permite, siempre que se cumplan las condiciones adecuadas, la función inmediata de los implantes en el plazo de días o semanas^(99, 100).

- Mala higiene y mantenimiento inadecuado: Debida a el acúmulo de placa bacteriana por mala higiene, por mal diseño del plan de tratamiento o de la prótesis, o por aflojamiento de la estructura protésica conectada al implante. Estos factores provocarán una inflamación de tejidos los periimplantarios, inicialmente a nivel de la mucosa y posteriormente a nivel del hueso, que pueden tener como consecuencia una pérdida de soporte óseo progresivo⁽⁵⁷⁾.

Del cumplimiento de todos los requisitos indicados y la eliminación de los factores que pueden ser negativos a lo largo de la vida de un implante, se desprenden unos criterios que permitirán establecer el “éxito” de un tratamiento implantológico. En la actualidad se admiten los criterios marcados por Albrektsson y cols.⁽¹⁰¹⁾ que son:

- Un implante individual, no ferulizado, tiene que ser inmóvil cuando se examina clínicamente.

- La radiografía no debe mostrar radiotransparencia periimplantaria.

- Se permite una pérdida ósea vertical de 1 mm el primer año de función y de menos de 0,2 mm anuales en los siguientes.

- Ausencia de signos y síntomas como dolor, infecciones, neuropatía, parestesias y lesión del nervio dentario inferior.

- Dentro de este contexto, el porcentaje de éxito a los 5 años debe ser superior al 85%, y del 80% a los 10 años.

De todos modos, los mismos autores⁽¹⁰¹⁾ reconocen que estos porcentajes de éxito deberían evaluarse según la zona anatómica en la que está localizado el implante, de manera que, en la zona 1 (zona intermentoniana) el éxito debería ser de un 90% a los 5 años y de un 85% a los 10 años, mientras que en los localizados en la zona 2 (por detrás de los agujeros mentonianos) se considera aceptable un éxito del 85% a los 5 años y de un 80% a los 10 años.

4.2.6. Sistemas de evaluación de la oseointegración.

4.2.6.1. In vivo.

En la actualidad existen todavía múltiples cuestiones sin responder en el campo de la Implantología Bucodental que precisan de respuestas basadas en la evidencia. Algunas de estas preguntas son:

- ¿Cuándo ocurre la osteointegración?
- ¿Cuál es el periodo optimo de integración?
- ¿Cuándo está el implante preparado para ser cargado?
- ¿Cuál es la influencia de las superficies tratadas en la integración de los implantes?

Todas estas respuestas deberían poder ser contestadas mediante un método cuantificable independientemente del observador, de forma que fuera posible monitorizar la estabilidad de un implante antes y después de su instalación, mediante un parámetro fiable que facilitara la toma de decisiones respecto al momento ideal de carga de un implante, o el tipo de prótesis que sería capaz de soportar con garantía de éxito a largo plazo.

Hasta la actualidad se han venido utilizando diferentes parámetros que evalúan la estabilidad del implante valorando este aspecto mediante criterios subjetivos o muy dependientes del observador y otros métodos más objetivos que serán detallados a continuación.

4.2.6.1.1. Timbre de percusión.

Es una prueba clínica utilizada habitualmente en el que se valora el sonido que emite un implante al ser percutido con un elemento metálico. Si el tono obtenido con esta maniobra es de timbre metálico (de alta frecuencia y que se escucha con claridad), se considera un buen signo de estabilidad. Se trata de un sonido que se transmite con continuidad desde el metal del implante hacia el hueso, y depende no sólo de la estabilidad si no también de la calidad ósea (cuanto más compacto sea el hueso mejor timbre y mayor estabilidad). Es evidentemente un método clínico, subjetivo, que también se ve afectado por la agudeza auditiva del operador ⁽¹⁰²⁾.

4.2.6.1.2. Radiología intrabucal y ortopantomografía.

La radiografía nos aporta una imagen bidimensional de un elemento tridimensional, aún así es un método eficaz en cuanto al seguimiento de un implante a través del tiempo. En cualquier caso para que esto sea absolutamente fiable las radiografías deberían tomarse de forma que siempre se obtuviera la misma proyección y que además ésta fuera tomada con el haz perpendicular al eje mayor del implante en el caso de las radiografías intrabucales. En estas condiciones sería exacta la medición de la altura ósea alrededor del implante desde el día de su instalación y en tiempos sucesivos y las imágenes obtenidas serían comparables a lo largo del tiempo.

Otro de los problemas de este tipo de exploración es que es imposible obtener toda la información de las áreas vestibulares y linguales del hueso que rodea al implante, y la capacidad de discriminar con precisión las zonas de contacto hueso-implante que parezcan dudosas debido a una insuficiente resolución óptica^(102, 103).

4.2.6.1.3. Periotest[®].

Se trata de un método que cuantifica la movilidad de un implante como respuesta a un impacto. Se realiza con un aparato denominado Periotest[®] (Siemens, AG, Bensheim, Germany) compuesto por una pieza de mano controlada electrónicamente, que contiene un percutor que impacta al pilar del implante con una fuerza de 8 gr. El aplicador posee además un sensor para registrar la respuesta al impacto.

Cuando se activa el aparato su punta activa percute un total de 16 veces en 4 segundos. Posee un sistema capaz de medir el tiempo que transcurre entre el primer impacto y el rebote obtenido de la superficie percutida. Cuanto mayor es el tiempo peor es la estabilidad. Un microprocesador convierte la medida de tiempo en “valores Periotest[®]” (PTV) de manera que, si equiparamos estos valores al índice de Millar (de 0 a III), la correspondencia sería la siguiente:

- Un tiempo de 0,4 a 0,5 ms corresponde a un valor PTV de 0 (movilidad no discernible).
- Un PTV de -8 a +4, representaría una movilidad palpable o tipo I,
- Un valor entre +4 y +9 correspondería a una alta probabilidad de fallo del implante (movilidad II-III).

De todos modos, los valores registrados en los implantes bien integrados son menores que los propuestos para los dientes en buenas condiciones periodontales y se acepta un rango de -4 a +2⁽¹⁰⁴⁾.

El problema de estas mediciones estriba en que son influenciadas por el ángulo de contacto en que se aplica el percutor sobre la superficie del implante y el pilar al que está conectado (tipo y longitud)^(102, 103), así como a la fuerza de atornillado del aditamento elegido, la interposición de tejido blando o de un coágulo, el fallo en la batería que alimenta el aparato o de su calibración interna⁽¹⁰³⁾. Respecto a la longitud del implante, su bicorticalización, la calidad ósea, la percusión sobre diferentes tipos de materiales que componen una corona (acrílico, cerámica, etc.), el tipo de implante o la longitud del pilar hacen que estos valores no sean equiparables⁽¹⁰⁴⁾.

Aún con estas consideraciones, los PTV junto a la exploración clínica y radiológica podrían ser de ayuda, en algunos casos para decidir si un implante requiere prolongar su periodo de integración antes de su carga funcional con garantías de éxito a largo plazo. De esta forma se individualizaría el tiempo de oseointegración para cada implante ⁽¹⁰³⁾ en casos clínicamente al límite entre integración y no integración ⁽¹⁰⁴⁾. En cualquier caso es necesario para la buena interpretación de los resultados un operador experimentado en el sistema Periotest[®].

4.2.6.1.4. Torque de remoción o torque reverso.

Gracias a los avances tecnológicos, las piezas de mano eléctricas y los motores que se emplean en la colocación de implantes dentarios permiten el registro de la velocidad y el torque que está desarrollando el motor a lo largo del tiempo desde la instalación del implante.

Esta prestación que ofrece dicha tecnología, puede aplicarse para evaluar en la segunda fase de la cirugía o en el momento en que se quiere tomar la decisión de funcionalizar un implante. Si se aplica un torque reverso o fuerza de desatornillado de 20 NC y el implante no se afloja una vez transcurrido el tiempo de oseointegración preceptivo, se considera bien integrado y apto para entrar en función. El inconveniente es si, en caso de que el implante pudiera requerir únicamente un mayor tiempo de osteointegración pasiva, el daño en la unión implantoósea ya estaría hecho perdiéndose la oportunidad de conservarlo

prolongando el periodo de reposo⁽¹⁰⁵⁾. Tampoco se considera un buen método de seguimiento longitudinal⁽¹⁰²⁾.

Puede tener una utilidad clara como método de investigación en modelo animal en estudios diseñados de forma que se estandaricen las variables, para poder establecer comparaciones entre valores de torque de remoción según las diferentes superficies y morfologías de implantes^(71, 106).

4.2.6.1.5. Torque de inserción o de corte.

La misma aparatología que permite tener un control de las fuerzas que desarrollan los contraángulos, se aplica en este caso para medir el torque de inserción necesario para introducir un implante en el lecho óseo labrado para tal fin. La fricción que es la fuerza que desarrolla el contacto de la superficie del implante con el lecho óseo expresa la resistencia que presenta el hueso a su inserción y por lo tanto la estabilidad de dicho implante^(105, 107).

Si el motor que utilizamos para la instalación de la fijación tiene la posibilidad de monitorizar una gráfica del torque que se va utilizando, se obtendrá un registro de valores diferenciando la resistencia desarrollada a lo largo de su inserción (del tercio coronal al apical), podrán obtenerse los datos necesarios para efectuar un estudio comparativo entre diferentes tipos de implantes o diferentes superficies de implantes a igualdad de diseño macroscópico y de calidad ósea⁽¹⁰⁷⁾.

Modificando la técnica y el diseño del implante respecto a la calidad ósea pueden lograrse valores óptimos de inserción que se estiman comprendidos entre 35 y 45 NC⁽¹⁰⁸⁾.

4.2.6.1.6. Análisis de frecuencia de resonancia.

Se trata de una técnica que permite mediciones clínicas del grado de estabilidad de un implante, al igual que el Periotest[®], pudiendo individualizar el tiempo de integración para cada implante en función de los resultados obtenidos, o bien diagnosticar si un implante tiene riesgo de pérdida de la oseointegración^(105, 109, 110). Esta técnica fue introducida por Meredith y cols.^(111, 112). En su primer diseño constaba de un pequeño transductor, en forma de “L” atornillado al propio implante o al pilar transepitelial. Consta de dos elementos piezocerámicos que están unidos a la barra vertical de la “L” del transductor. Uno de los elementos piezoeléctricos emiten una frecuencia entre 5 y 15 KHz, mientras que el otro analiza la respuesta del transductor a la vibración⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾. Mediante un ordenador personal y gracias a un programa de software puede analizarse la respuesta.

Los resultados quedan reflejados en una gráfica en la que se registra unas curvas de amplitud (ordenadas) y frecuencia (abcisas), cuya morfología dependerá de la calidad de la unión hueso-implante y de la distancia desde el transductor al margen coronal del hueso alveolar que rodea al implante. Los valores obtenidos se expresan en forma de un “cociente de estabilidad implantaria” (Implant Stability Quotients: IQS) que varía entre 0 y 100 y se corresponden a 3.500 Hz (IQS=0) y 8.500 Hz (IQS=100)⁽¹¹⁴⁾.

Debe tenerse en cuenta que se ha demostrado una relación lineal entre la altura del pilar que se conecta al implante y la frecuencia de resonancia, factor que debe tenerse en cuenta en sucesivas mediciones sobre un mismo implante o cuando se realizan comparaciones^(105, 113).

Existe un estudio que demuestra que los implantes con superficie rugosa no presentan mayores IQS que los de superficie mecanizada⁽¹¹⁴⁾, lo que no se correlaciona con una mayor resistencia en el torque de inserción en función de la rugosidad de la superficie ^(105, 112). También el diseño de la rosca del implante puede influenciar en la estabilidad y por lo tanto en los valores del IQS⁽¹¹⁴⁾.

Los valores van cambiando en función del tiempo desde su inserción en el hueso hasta la integración final⁽¹⁰⁹⁾. En cualquier caso, cuando un implante está totalmente integrado, los valores de frecuencia de resonancia son similares para cualquier superficie, y las grandes diferencias pueden encontrarse dependiendo, como se ha dicho, en el momento de la instalación, según el tipo de superficie y de la densidad ósea (hueso maxilar superior, mandibular o injertado)^(50, 105, 107, 110, 113).

Actualmente se dispone de un nuevo diseño técnico mediante el cual no es necesario conectar un transductor al implante o al pilar y registra sin cables el mismo parámetro simplificando en gran medida esta técnica y se denomina comercialmente Osstell[®] mentor, en el que los valores IQS se obtienen mediante radiofrecuencia prescindiendo de la conexión del transductor y de los cables conductores.

4.2.6.1.7. Gammagrafía ósea.

Está ampliamente demostrado que la gammagrafía ósea es un buen método para evaluar la actividad osteoblástica^(8, 13, 17, 115) de forma que autores como Khan y cols.⁽¹¹⁶⁾, Meidan y cols.⁽¹¹⁷⁾, Stvrecky y cols.⁽¹¹⁸⁾, Cervelli y cols.⁽¹¹⁹⁾,

Schliephake y Berding⁽¹⁹⁾, Sela y cols.⁽¹²⁰⁾ y Bambini y cols.⁽⁴³⁾, partiendo de esta base la han utilizado como método de seguimiento del proceso de la oseointegración de implantes dentarios.

En el estudio de Khan y cols.⁽¹¹⁶⁾ se efectúa el seguimiento de 5 pacientes a los que se colocaron implantes mandibulares mediante una serie de gammagrafías con Tc^{99m} con aparatología SPECT, observando especialmente la curva de radiactividad obtenida a lo largo del tiempo de integración. El SPECT tiene como ventaja respecto a la gammagrafía convencional, que permite obtener un análisis cuantitativo más preciso que la gammagrafía planar debido a que disminuye la superposición de imágenes al permitir la obtención de cortes tomográficos, eliminando de la imagen las zonas que no tienen interés clínico.

También pueden obtenerse mediante SPECT, una representación tridimensional de la distribución de la radiactividad de una región de interés seleccionada a través de detectores de radiación. La gammacámara rotacional de 360° del SPECT registra la radiactividad emitida en el área de interés y, a partir de las imágenes, se puede conseguir una reconstrucción multiplanar de la zona explorada (cortes coronales y sagitales).

En cuanto a la cuantificación de la radiactividad el SPECT también permite dar una distribución de actividad por unidad de volumen de tejido expresada en $\mu Cu/gr$.

En el trabajo de Khan y cols.⁽¹¹⁶⁾, se realizó un SPECT preoperatorio a los 5 pacientes incluidos en su estudio y en intervalos de un mes después de colocados los implantes, registrando la actividad de las áreas de interés y calculando un

índice de actividad (producto del cociente entre la actividad del área de estudio y de un área control tomada del cráneo del mismo paciente).

Mediante las cifras resultantes elaboraron una curva de actividad, que era máxima al primer mes tras la inserción de los implantes (Astra Tech[®], Mölnåll, Sweden), y disminuía hasta llegar al nivel de actividad registrado antes de la intervención quirúrgica, lo que ocurrió a los cuatro meses.

Los autores concluyen que el SPECT es un método que permite determinar el tiempo que se ha invertido en obtener la osteointegración.

Un dato muy interesante es que, al ser preparado en este estudio un lecho implantológico en el que no se instaló ninguna fijación, la actividad gammagráfica que se registró en dicho lugar fue un 30% inferior cuando se comparaba con las zonas en las que además se colocaron implantes, por lo que es de suponer que el 70% de incremento de actividad se debió al proceso de curación de los tejidos. Este dato sólo fue registrado en un solo caso, lo que puede generar alguna duda en cuanto a su interpretación⁽¹¹⁶⁾.

Khan y cols.⁽¹¹⁶⁾ sugieren que, cuando intervengan en la colocación de implantes variables especiales, como sería la utilización de injertos, hecho que también comparten otros autores^(19, 30, 121, 122), puede ser una técnica de gran utilidad en el seguimiento de la osteointegración y además con valor predictivo de éxito o fracaso. Por ejemplo, Schimming y cols.⁽³⁰⁾ lo utilizan para verificar la evolución de un injerto microvascularizado en la región maxilar. Demostrando que, si en las primeras 48-72 horas se practica una gammagrafía a los pacientes sometidos a este tipo de intervención quirúrgica puede predecirse el éxito del

injerto o si es precisa una reintervención para reestablecer la perfusión del pedículo vascular.

Gülaldi y cols.⁽¹²¹⁾ observan la actividad osteoblástica de los alveolos de extracción a los que se les ha introducido un heteroinjerto y especialmente interesante es el estudio de Bambini y cols.⁽⁴³⁾, en el que se comparan dos tipos de implantes de diferentes superficies (lisa y rugosa), aunque sólo en dos pacientes y un implante de cada tipo por paciente, o el de Meidan y cols.⁽¹¹⁷⁾ en el que se utiliza la gammagrafía con Tc⁹⁹ metilendifosfonato para establecer una curva de actividad en el seguimiento de implantes funcionalizados de forma precoz (2 semanas), comparando al mismo tiempo 2 implantes de diferente morfología macroscópica (de lámina y roscados del tipo raiz).

La validez de este método de exploración asociado a la Implantología Bucofacial va creciendo, a juzgar por las publicaciones ya que además de que se revela como útil en la evaluación de la actividad ósea alrededor de los implantes dentarios es “cuantificable”, inocua para el paciente y no interviene sobre el implante de forma física.

4.2.6.2. In vitro: Estudio de cortes histológicos.

Muchos son los trabajos que evalúan la oseointegración mediante estudios histológicos, la mayoría de ellos se obtienen de muestras conseguidas a partir de la experimentación animal^(32, 85, 114, 123-130) aunque se aportan también datos procedentes de muestras de humanos^(131, 132).

Indiscutiblemente estos estudios son necesarios e imprescindibles para la obtención de datos sobre su comportamiento antes de su aplicación en el hombre y permiten determinar la cuantificación y el nivel de calidad del contacto que consigue la superficie del implante con el hueso receptor a través del tiempo, mediante el uso de diferentes técnicas de tratamiento de las imágenes de los cortes y escalonando el sacrificio de los animales de experimentación.

Los métodos de cuantificación utilizados normalmente son el análisis histomorfométrico y el porcentaje de contacto ya sea a partir de observaciones hechas en microscopio óptico (MO) como en microscopio electrónico de barrido (MEB). Dentro del análisis histomorfométrico, la cuantificación del número de osteoblastos/osteocitos, la distribución de otros tipos de células como fibroblastos, osteoclastos y macrófagos, distribución y orientación de las fibras colágenas, grado de madurez y calcificación permiten cualificar la oseointegración en función del tiempo y comparar diferentes implantes con fiabilidad ^(127, 129, 130, 133-135).

El procesado de las muestras es distinto según se requieran para poder ser observadas mediante microscopio óptico (MO) o microscopio electrónico de barrido (MEB)⁽¹²³⁾.