



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE QUÍMICA
DEPARTAMENT DE CIÈNCIA DELS MATERIALS I ENGINYERIA
METAL·LÚRGICA

Programa: Tecnología de Materiales, bienio 2002-2004

Recubrimientos biocompatibles obtenidos por
Proyección Térmica y estudio *in vitro* de la función
osteoblástica

Memoria presentada para optar al
grado de Doctor en Ciencias Químicas
por Mireia Gaona Latorre,
bajo la dirección del Profesor Josep
Maria Guilemany Casadamon y el
Profesor Javier Fernández González

Barcelona, Junio 2007

CAPÍTULO 1:

Introducción

Comienza tu día con una sonrisa, verás lo divertido que es ir por ahí desentonando con todo el mundo.

1.1 Problemática sociológica actual

Durante los últimos dos siglos se está produciendo en el mundo una evolución de los sistemas demográficos conocida como “Transición demográfica” [1]. Esta transición se basa en la transformación de sociedades con altas tasas de mortalidad y natalidad en otras donde ambas tasas se igualan pero a niveles inferiores. Mientras que en poblaciones con un alto nivel de natalidad y baja esperanza de vida la edad media de la población generalmente es baja, en poblaciones con bajas tasas de natalidad y mortalidad se produce claramente un envejecimiento de la población. Este último caso es el de los países desarrollados y, particularmente, de los europeos. Según estudios demográficos de las Naciones Unidas, en el 2002 se estimó que había 629

millones de personas mayores de 60 años en el mundo. Se prevé que esta cifra aumente a casi 2.000 millones en 2050 cuando, por primera vez en la historia de la humanidad, la población de personas de tercera edad superará a la de niños y adolescentes (0 a 14 años) [2]. De hecho, hoy en día aproximadamente un 10% de la población europea tiene más de 65 años [3], pero se prevé que en el año 2050 el porcentaje llegará al 20%, multiplicándose por cinco la población mayor de 80 años [4].

El envejecimiento masivo de la población empieza a tener serias consecuencias y repercusiones económicas, sociales y sanitarias, entre las que se encuentran el incremento de las enfermedades crónicas. En estas circunstancias los indicadores de salud clásicos, basados exclusivamente en la mortalidad, se han reconocido como insuficientes para evaluar la evolución del estado de salud de la población. Por este motivo, es necesario emplear indicadores de salud que incluyan no sólo las cifras de mortalidad sino también las de morbilidad o incapacidad, teniendo en cuenta que el aumento de la edad de la población se corresponde con un descenso en el nivel de salud, ya que todos los años vividos por un individuo no trascurren en un estado de perfecta salud debido a la mayor incidencia que las enfermedades crónicas y las discapacidades que tienen lugar a edades avanzadas. La Esperanza de Vida Libre de Incapacidad (EVLI), también conocido como el indicador de Esperanza de vida saludable, pertenece a ese grupo de indicadores. En la Tabla 1-1 se resume la evolución del EVLI en las últimas décadas para la población de España y de Europa y se observa como aumenta progresivamente cada año.

Tabla 1-1 Esperanza de vida saludable al nacer de España y de los países de la unión europea [5]

		1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
España	H	64,2	65,1	65,5	65,2	65,6	66,5	66,0	66,6	66,8
	M	67,7	68,4	68,2	68,2	69,5	69,3	69,2	69,9	70,2
Comunidad Europea	H	--	--	--	--	63,2	63,5	63,6	64,3	64,5
	M	--	--	--	--	63,9	64,4	65,0	65,8	66,0

Para mantener una elevada EVLI se necesita un avance de los servicios sociales así como de las técnicas médicas y quirúrgicas, ya que, por ejemplo, existe un aumento considerable en el número de pacientes que requieren y reciben implantes para corregir defectos y enfermedades del sistema esquelético. En la actualidad existe una gran demanda mundial de implantes de cadera, de rodilla, dentales, así como piezas de recambio en el área maxilar, el oído interno, el arco alveolar y aumento de cresta iliaca. Hoy por hoy más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis, realizándose más de 1 millón de artroplastias de cadera y rodilla cada año en los Estados Unidos y en Europa, siendo ésta una intervención con tendencia a aumentar. Asimismo, en los próximos años se espera un crecimiento de la demanda de sustituciones de articulaciones entre un 5-10% debido al progresivo envejecimiento de la población y a un número creciente de pacientes más jóvenes que sufren traumatismos debido a accidentes.

Con estos datos no es de extrañar que durante el año 2005, los ingresos generados por el mercado de reemplazos de cadera fuera de dos mil millones de dólares en Estados Unidos y mil cuatrocientos millones de dólares en Europa. Al mismo tiempo, los ingresos generados por reemplazos de rodilla fueron de dos mil cuatrocientos millones y setecientos setenta millones de dólares en Estados Unidos y Europa respectivamente [6]. Los elevados márgenes de beneficio que se consiguen en mercados como este, en que los consumidores tienen grandes necesidades y el producto tiene un gran valor añadido, hace que las organizaciones o empresas dediquen más recursos a la investigación y al desarrollo de nuevos productos y técnicas.

1.2 Reemplazo total de cadera

En una reciente revisión bibliográfica de la Sociedad Española de Reumatología sobre el impacto de las enfermedades del aparato locomotor en España, se estima que casi un tercio de la población española sufre alguna enfermedad relacionada con el aparato locomotor [7], siendo la artrosis la enfermedad articular más frecuente afectando a cerca de siete millones de individuos. Esta enfermedad consiste en un desgaste progresivo del cartílago de cualquier articulación, aunque las más frecuentes son las de las manos, las rodillas, las caderas y la columna vertebral y a pesar que su frecuencia aumenta con la edad, no es una enfermedad exclusiva de la vejez. El tratamiento de la artrosis busca la disminución del dolor y la mejora de la movilidad de la articulación. Cuando los tratamientos convencionales no consiguen el alivio esperado, se puede considerar la posibilidad de reemplazar la articulación por una prótesis.

El reemplazo de cadera se ha convertido en uno de los procedimientos quirúrgicos ortopédicos más comunes y se ha desarrollado hasta el punto de ser una de las técnicas más seguras y reproducibles en sus resultados. La cirugía de reemplazo total de cadera o artroplastia, consiste en reemplazar las partes de la cadera dañada por una prótesis, que sustituye o complementa la articulación. Las prótesis de cadera están formadas por un vástago metálico, una bola o cabeza femoral y un acetábulo o cotilo (Figura 1-1). El par articular (cabeza femoral-cotilo) es la parte que permite la movilidad de la articulación y comúnmente está formado por metal-polietileno, cerámico-polietileno, metal-metal o cerámico-cerámico.



Figura 1-1: Ejemplo de una prótesis de cadera con un par articular metal-PE [8]

En la Figura 1-2 se muestra esquemáticamente como se encuentra una prótesis de cadera tras su implantación. Gracias a la sustitución de esta articulación se ha transformado la vida de muchos pacientes, dándoles la oportunidad de ser nuevamente activos con una disminución considerable del dolor.

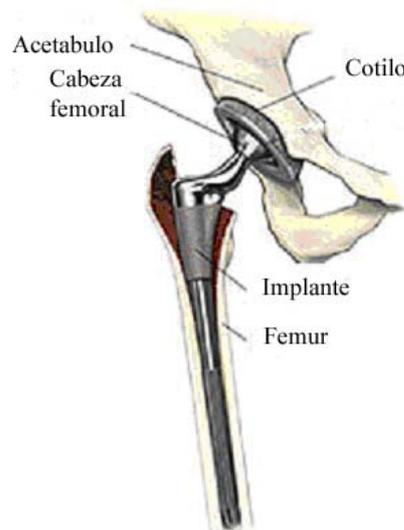


Figura 1-2: Esquema de cómo se encuentra la prótesis colocada tras una artroplastia [8].

Existen dos grupos de prótesis de cadera: las cementadas y las no cementadas (Figura 1-3). En las prótesis cementadas un cemento adhiere el vástago al hueso mientras que en las no cementadas la unión es mecánica debido al diseño, a una superficie porosa o gracias a un recubrimiento bioactivo que facilita la unión al hueso.

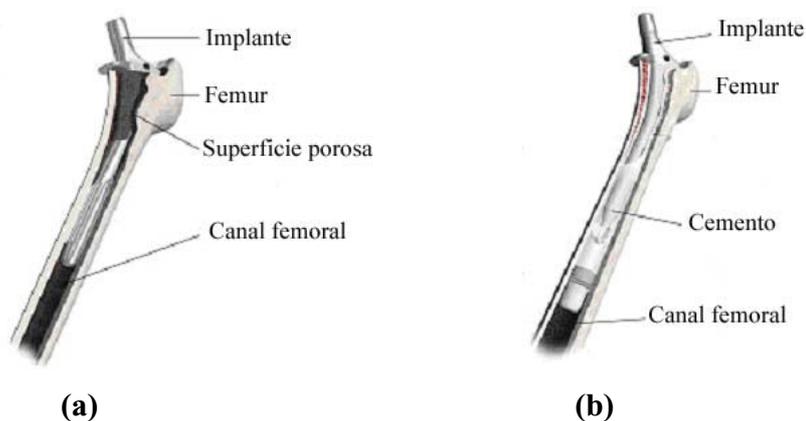


Figura 1-3: Ejemplo de la implantación de una prótesis no cementada (a) y de una cementada (b) [8]

Las primeras operaciones de reemplazo de cadera se realizaron en los años 50, utilizando las prótesis fijadas al hueso sin empleo de ningún tipo de cemento, por lo que la aparición de las prótesis cementadas representó uno de los grandes avances en este campo. La primera operación la realizó el Dr. Charnley en 1962 utilizando un cemento acrílico para fijar el vástago y el acetábulo. En un principio Charnley utilizó teflón como material para el cotilo debido a su baja fricción pero se observó un desgaste considerable con el metal de la cabeza femoral, causando osteolisis severa y el aflojamiento del hueso circundante y provocando una gran cantidad de revisiones. Por este motivo substituyó el teflón por polietileno para obtener una interfaz con baja fricción y desgaste. Actualmente, se sigue utilizando el diseño de la prótesis de Charnley con mejoras en las técnicas de implantación y el tipo de cemento.

Las prótesis no cementadas que se utilizan hoy en día empezaron a desarrollarse a partir de los años 70. En las substituciones no cementadas, las prótesis pueden fijarse mediante tres métodos diferentes: fijación por presión, por superficie porosa que permite al propio hueso introducirse en los poros durante su crecimiento para fijar el implante; y, por último, una superficie de hidroxapatita (HA) con la que también el hueso efectúa la fijación, aunque, a diferencia del caso anterior este es un concepto más biológico (Figura 1-4). Este último método de fijación requiere de la tecnología de superficies y, aunque hay muchos métodos para recubrir una prótesis, el más

utilizado en la industria es la proyección térmica por plasma atmosférico (APS) o al vacío (VPS).

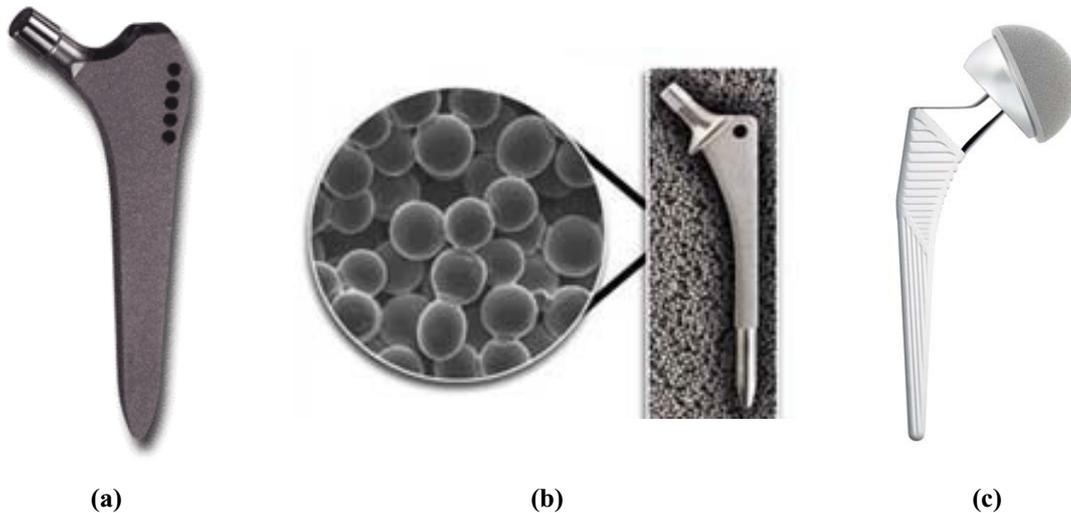


Figura 1-4: Ejemplos de los diferentes tipos de fijación no cementada (a) Fijación por presión (Press fit SL-Plus, Plusortho) (b) superficie porosa (Porocoat®, DePuy) (c) Recubrimiento hidroxiapatita (Corail® Total Hip System, Depuy) [9, 10]

1.3 Uso de recubrimientos de hidroxiapatita en prótesis.

Normalmente, los avances en el campo de la ortopedia vienen precedidos por avances en el campo de la implantología dental. Existen diversos estudios sobre el uso de recubrimientos de hidroxiapatita en el campo de la implantología dental donde se demuestra que después de cinco años de implantación, el éxito de estos implantes es de un 90% pero disminuye hasta el 82% después de diez años [11]. A pesar del éxito clínico de los implantes de titanio recubiertos con hidroxiapatita existen prejuicios sobre el efecto del recubrimiento en la membrana periodontal ya que los implantes dentales se colocan en ambientes no estériles donde un pH bajo junto a la colonización bacteriana en la boca puede dañar los fosfatos de calcio [12].

Los primeros estudios de implantes recubiertos con HA obtenidos por plasma atmosférico se realizaron durante los años 80 por Newesley y Osborn [13], de Groot, Geesink y Klein [14, 15], Soballe [16], Geesink y Manley [17], y Cook, Thomas y Jarcho [18]. En estas publicaciones se compararon implantes de características similares recubiertos con hidroxiapatita con otros sin recubrir y se comprobó que la velocidad y la eficacia de la unión entre el hueso y el implante se mejoraron considerablemente cuando existía un recubrimiento bioactivo. Concretamente en el estudio de Cook et al.[18] se compararon implantes de titanio poroso frente a otros recubiertos de hidroxiapatita, y se demostró histológicamente que, en los primeros, a pesar de que existía un crecimiento óseo hacia el interior de los poros, se formaba una fina capa fibrosa entre el metal y el hueso mientras que en los recubiertos con hidroxiapatita existía una capa de hueso en contacto directo con el recubrimiento.

Mientras que los implantes recubiertos han sido utilizados en odontología desde los años 70, en el campo de la ortopedia su aplicación fue más tardía. El primer uso ortopédico de una prótesis recubierta fue en el hospital del St Thomas de Londres en 1981. La prótesis total de cadera Furlong recubierta con hidroxiapatita (JRI Ltd, Londres, Reino Unido) apareció en el mercado en 1985. Geesink en 1986 implantó la prótesis Omnifit (Stryker Howmedica Osteonics, Allendale, New Jersey), y en ese mismo año el grupo de Artros comenzó el uso del sistema Landos (Landanger, Chaumont, France). La prótesis de cadera de ABG (Stryker Howmedica Osteonics) surgió en 1988. Desde entonces, la mayoría de los fabricantes de implantes ortopédicos han desarrollado diferentes prótesis recubiertas de HA especialmente para la cadera y rodilla.

Los primeros resultados de la utilización de prótesis recubiertas fueron muy satisfactorios, pero este entusiasmo inicial dio paso al escepticismo. Poco a poco aparecieron dudas sobre la posible delaminación del recubrimiento que pudiera provocar un aflojamiento aséptico de la prótesis y desgaste por tercer cuerpo de las

superficies de carga por partículas de hidroxiapatita desprendidas del recubrimiento. A pesar de estas contrariedades, después de un cuarto de siglo de la primera implantación, los recubrimientos de hidroxiapatita en la ortopedia siguen utilizándose.

En el campo de la ortopedia, la utilización de implantes no cementados parece extenderse. Existe una gran variedad de prótesis no cementadas recubiertas con HA como las que presentan un vástago parcialmente recubierto o las que están completamente recubiertas, con variaciones en el espesor y/o la pureza del recubrimiento, etc. Recientemente se han publicado varios estudios de reemplazos de cadera recubiertas con hidroxiapatita tras 10 años de implantación donde se demostró el éxito clínico de recubrir el vástago ya que éste presentaba una buena fijación al hueso [19-23]. El principal interés fue si el recubrimiento contribuye al éxito o al fracaso del reemplazo y existen muchos factores que pueden influenciar el resultado, incluyendo el material, la geometría de diseño, la técnica quirúrgica y el paciente. Sin embargo, a pesar del éxito que cada empresa le asigna a su producto, se han observado pocas diferencia entre los resultados.

Han sido numerosas las publicaciones sobre la validez del recubrimiento de hidroxiapatita en prótesis de cadera. A corto plazo, los resultados clínicos de los vástagos recubiertos de hidroxiapatita han sido equiparables [24] y habitualmente superiores a los de prótesis no recubiertas con igual diseño [17, 25]. A medio plazo, la supervivencia de los componentes femorales recubiertos de hidroxiapatita ha resultado ser excelente [17, 26] y los controles radiológicos sucesivos han demostrado menor movilidad del implante en el componente femoral [27]. Bradley y Andrews [28] realizaron un estudio donde se compararon prótesis de Charnley cementadas y las recubiertas de Furlong, y después de diez años parece favorecer el último. Trikha et al.[29] presentaron excelentes resultados tras la revisión de vástagos de la cadera recubiertos.

Los cotilos recubiertos también han demostrado mejoras comparados con los no cementados [30], aunque algunos autores han publicado resultados adversos sobre todo en recubrimientos de hidroxiapatita sobre polietileno [31, 32]. Estos observaron un desgaste del inserto del polietileno del cotilo de las primeras prótesis ABG causando la formación de un granuloma (una masa de tejido inflamado granuloso) y poniendo en compromiso la función de la prótesis. Así mismo los primeros cotilos Landos mostraron un alto desgaste pero no está claro si éste fue debido al polietileno, o al recubrimiento [33, 34].

El uso de recubrimientos de HA no es exclusivo de las prótesis de cadera. Cross y Parish [35] estudiaron su aplicación en una serie de reemplazos total de rodilla con resultados excepcionales a medio plazo. Del mismo modo Levy y Copeland [36] han divulgado excelentes resultados de los recubrimientos en sustituciones de hombro, donde el recubrimiento de hidroxiapatita favoreció la fijación externa.

A pesar de estas ventajas, aún se sigue utilizando las prótesis cementadas. El primer motivo es que las prótesis cementadas son, actualmente, más baratas. El segundo motivo es según la preferencia del cirujano, por ejemplo en Australia aproximadamente el 58% de los cirujanos prefieren prótesis no cementadas, mientras que en el Reino Unido tan solo un 13% [37]. Asimismo, estas prótesis requieren de un ajuste seguro de la interfaz y, para conseguirlo, el riesgo de fractura perioperativa llega a ser mayor que con la fijación cementada. Otro problema es que se requiere una revisión de la prótesis con el paso del tiempo y retirar el implante puede causar daño excesivo. Por contra, se ha observado que el aflojamiento de es menos común con los dispositivos recubiertos, y si se requiere la revisión, puede ser más directa con la ausencia del cemento [38].

Según los datos estadísticos del Norwegian Arthroplasty Register [39] las prótesis de cadera cementadas tienen una mayor duración (Figura 1-5). Tras 20 años de

implantación, el éxito clínico de las no cementadas está alrededor de un 55%, mientras que para las cementadas es del 85%. Este dato es muy significativo y demuestra el fracaso de las prótesis no cementadas a largo plazo, aunque hay que tener en cuenta que las prótesis cementadas llevan más de 50 años implantándose y mejorándose, mientras que las no cementadas se implantan desde hace apenas 25 años por lo que este mayor fracaso se debe a la inexperiencia de las primeras artroplastias que se realizaron. El hecho revelador es la mejora que están experimentando las no cementadas en los últimos años. Mientras que las cementadas mantienen su éxito, las no cementadas están mostrando mejoras espectaculares y los resultados a medio plazo (2000-2004) son excepcionales y tan buenos como la mejor serie cementada.

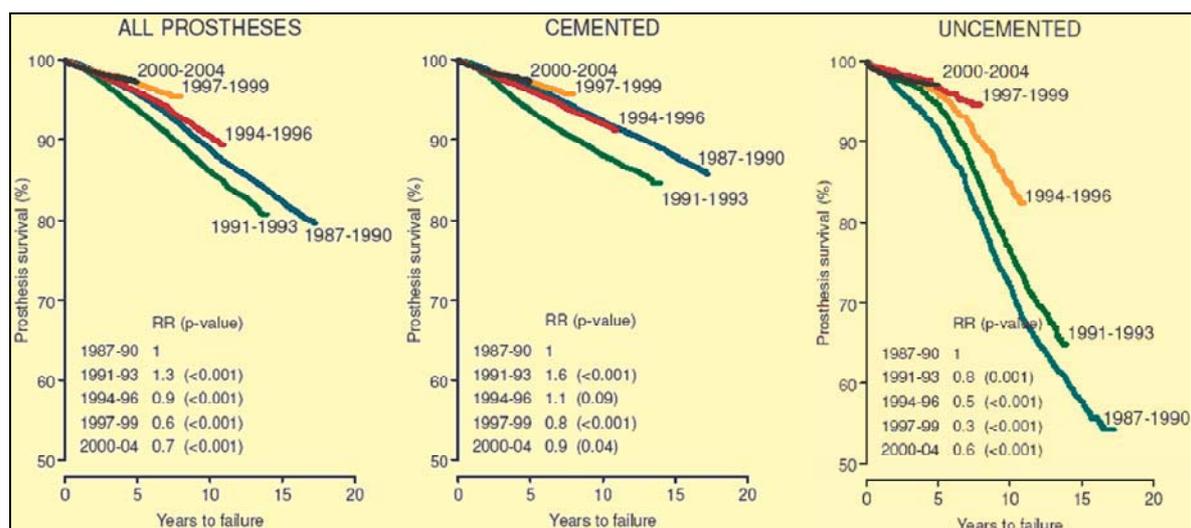


Figura 1-5: Evolución de la proporción de fallos de prótesis de cadera con el tiempo implantación [39].

1.4 La proyección térmica en la obtención de recubrimientos biocompatibles.

La proyección térmica es un conjunto de técnicas basadas en el suministro simultaneo de energía cinética y térmica a un material que, al llegar al substrato, formará un recubrimiento compacto por agregación de partículas. Estas técnicas pueden clasificarse según varios criterios aunque el más común es por el modo de

aporte térmico. Así, según este criterio, hay técnicas que adquieren la energía térmica a partir de la reacción química entre un gas combustible con un gas comburente como pueden ser la proyección por llama, la proyección de alta velocidad y la proyección por detonación; y existen técnicas que extraen la energía de una fuente de corriente eléctrica como son la proyección por plasma en todas sus variantes atmosféricas y la proyección por arco eléctrico. Estas técnicas permiten recubrir todo tipo de geometrías y grandes superficies, siendo además un proceso rápido y económico [40].

En la actualidad los recubrimientos de los implantes comerciales se obtienen mediante proyección térmica por plasma atmosférico (APS) o al vacío (VPS), debido a su rapidez de aplicación y su bajo coste de producción. La proyección térmica por plasma atmosférico (APS) se basa en generar un plasma a partir de gases con elevadas temperaturas que actúa como fuente de calor para la proyección. Un impulso de corriente genera un arco eléctrico que genera un plasma dentro de la pistola. Debido al gradiente de presiones que existe entre el interior de la pistola y la atmósfera, el plasma se expande hacia el exterior creando un haz a la salida de la boquilla de la pistola. La propia expansión de los gases a la salida de la pistola, confiere la energía cinética a las partículas para ser proyectadas hacia el sustrato. En la Figura 1-6 se muestra un esquema de este tipo de proyección.

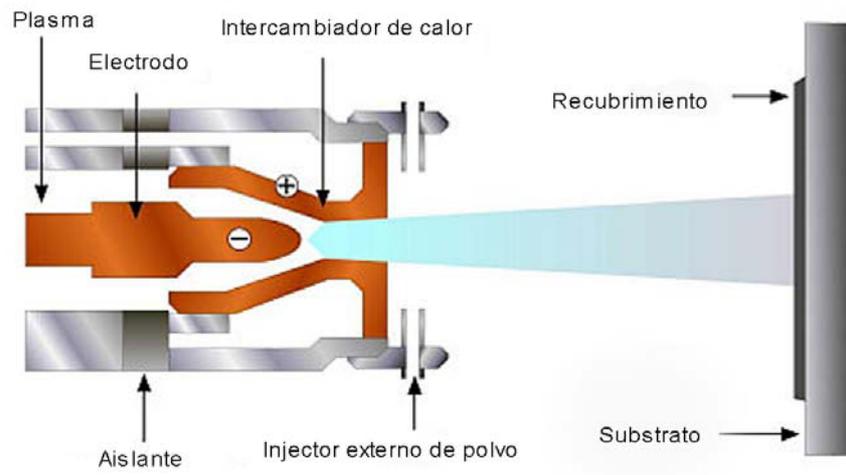


Figura 1-6: Esquema de una pistola de proyección térmica por plasma.

Varios autores han estudiado recubrimientos obtenidos mediante esta técnica y se ha demostrado que la variación en los parámetros de proyección tales como la morfología del polvo, los gases empleados y su caudal, la distancia de proyección, etc, tiene influencia significativa en las características del recubrimiento como la composición química, la pureza, la estructura y estabilidad mecánica, entre otras [41, 42]. Esta técnica presenta el inconveniente de degradar térmicamente las partículas de HA durante el vuelo, dada la alta temperatura que consigue el plasma, generando un recubrimiento con una fase amorfa y otras fases de fosfato de calcio que pueden ser resorbidas por el cuerpo degradando rápidamente el recubrimiento y comprometiendo el implante. Una alternativa la proyección térmica por plasma atmosférico sería la proyección térmica por alta velocidad (HVOF) ya que las partículas alcanzan menores temperatura que en un haz de plasma (Figura 1-7).

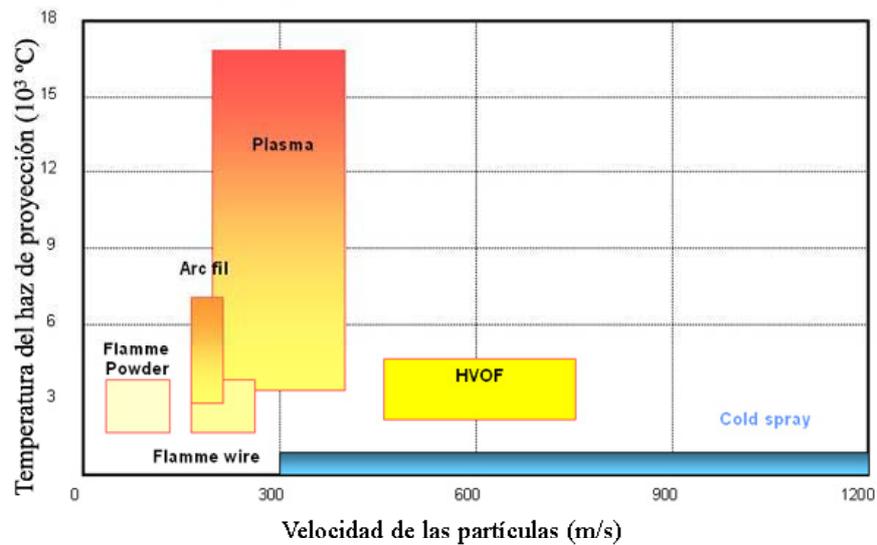


Figura 1-7: Relación entre la velocidad y la temperatura de partícula para las diferentes técnicas de proyección térmica.

La proyección térmica por alta velocidad (HVOF) se basa en la combustión de un combustible, generalmente propano, propileno, gas natural, hidrógeno o keroseno, y un comburente, oxígeno o aire, dentro de la cámara de la pistola a elevada presión. El esquema de esta técnica se muestra en la Figura 1-8. Debido a la expansión de los gases hacia el exterior de la cámara de combustión, se genera un haz supersónico que se encarga de acelerar a las partículas que han sido introducidas dentro de él [43]. Este proceso minimiza el intercambio térmico, para evitar la degradación de las partículas, y maximiza la cinética para producir recubrimientos que son realmente densos, con baja porosidad y alta adherencia al sustrato. Esta técnica aun no se utiliza industrialmente para recubrimientos biocompatibles, pero sí en muchas otras aplicaciones que necesitan superficies resistentes al desgaste y la corrosión.

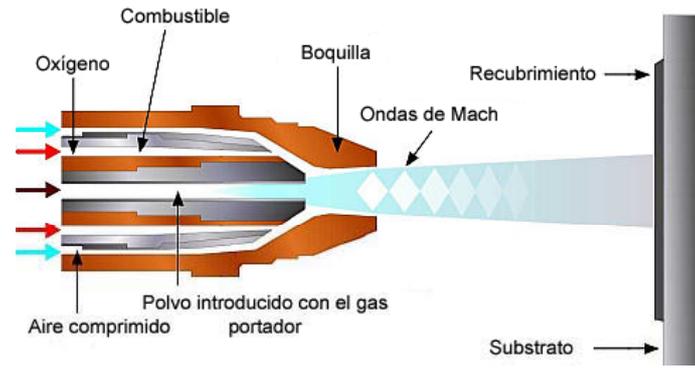


Figura 1-8: Esquema de una pistola de proyección térmica por alta velocidad (HVOF)

El estudio de la obtención de recubrimientos de HA mediante la técnica de proyección térmica por alta velocidad (HVOF) es relativamente reciente. El primer trabajo publicado data del 1995 [44] y, desde entonces, tan solo se han publicado 30 trabajos donde más de la mitad de ellos se han realizado en los últimos 5 años [45]. Esta escasez de trabajos sobre la utilización de HVOF para producir recubrimientos de HA puede deberse a que tan solo un 2% de los recubrimientos obtenidos mediante cualquier técnica de proyección térmica son destinados a aplicaciones biomédicas. Tal y como muestra la Figura 1-9, el mercado global actual de la proyección térmica se estima en 5000 millones de dólares, siendo la industria aeronáutica el sector más dinámico en su uso y, a su vez, al que se destinan más medios para investigación y desarrollo.

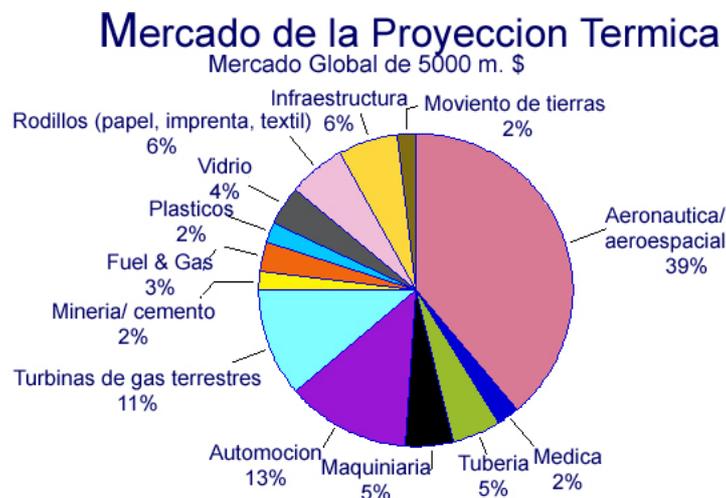


Figura 1-9: Porcentaje de mercado según sector industrial para los recubrimientos de proyección térmica en el año 2003 (por cortesía del *Industrials Materials Institute*, Montreal, Canadá).

En el anexo I de esta tesis doctoral se adjunta el artículo *“La proyección térmica en la obtención de recubrimientos biocompatibles: ventajas de la proyección térmica por alta velocidad (HVOF) sobre la proyección térmica por plasma atmosférico (APS)”* donde se expone la evolución histórica de los biomateriales, así como las propiedades de las biocerámicas y las diferentes tecnologías que existen hoy en día para aplicar recubrimientos de HA sobre un sustrato. De todas las tecnologías, el artículo se centra en la proyección térmica y detalla las principales características y problemas de la proyección térmica por plasma atmosférico (APS) de HA y las ventajas que muestra la técnica de proyección térmica por alta velocidad (HVOF).

1.5 El hueso

El hueso es una variedad de tejido conjuntivo que juntamente con el cartílago forma el sistema esquelético de los vertebrados. Este tejido se caracteriza por su rigidez y su gran resistencia tanto a la tracción como a la compresión.

1.5.1 Fisiología del sistema óseo

Las funciones básicas de los huesos son el soporte de tejidos blandos y músculos, la protección de posibles traumatismos de los órganos internos y de la médula ósea, el movimiento del aparato locomotor ya que los músculos se insertan en los huesos gracias a los tendones, la homeostasis mineral puesto que el tejido óseo almacena una serie de minerales necesarios para la contracción muscular, la hematopoyesis o producción de células sanguíneas en la médula ósea roja y el almacén de grasas de reserva en la médula amarilla.

1.5.2 Estructura del hueso

Anatómicamente existen dos tipos de huesos: los huesos largos como por ejemplo la tibia o el fémur y los huesos planos como lo huesos craneales o la escápula. En la Figura 1-10 se muestra la sección longitudinal de un hueso largo.

Estructuralmente un hueso largo está compuesto por:

- **Diáfisis:** Parte central de los huesos largos. Está formada por tejido óseo compacto en cuyo interior se encuentra la médula ósea.
- **Epífisis:** Extremos del hueso largo, que durante la infancia se unen a la diáfisis por un cartílago denominado metáfisis. Durante la adolescencia, este cartílago va desapareciendo, hasta quedar unidas epífisis y diáfisis.
- **Metáfisis:** Unión de la diáfisis con la epífisis. Durante el desarrollo del hueso es cartilaginosa, mientras que en el hueso adulto es ósea.
- **Periostio:** Membrana fibrosa que rodea la superficie del hueso que no está recubierta por el cartílago. Es esencial en el crecimiento óseo, en su reparación y en su nutrición ya que contiene vasos sanguíneos y nervios que nutren y dan sensibilidad al hueso. La capa exterior del periostio está formada por tejido conjuntivo denso e irregular que contiene los vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios que pasan al hueso. La capa osteogénica contiene células óseas de varios tipos, fibras elásticas y vasos sanguíneos
- **Cavidad medular:** Espacio situado en la parte central de la diáfisis donde se encuentra la médula ósea amarilla en los adultos.
- **Endostio:** Se trata de una membrana que contiene las células osteoprogenitoras y recubre los espacios de la cavidad medular.

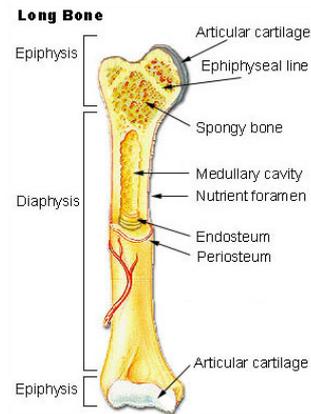


Figura 1-10: Sección longitudinal de un hueso largo [46].

1.5.3 Histología del hueso

De acuerdo al aspecto macroscópico que presentan se distinguen dos tipos de huesos:

a) hueso cortical formado por tejido óseo compacto que es el principal responsable de la integridad mecánica (80% del volumen total del hueso) y b) hueso esponjoso en el cual el tejido óseo se dispone en trabéculas que delimitan cavidades, en las que se ubica normalmente la médula ósea (20% del volumen total del hueso).

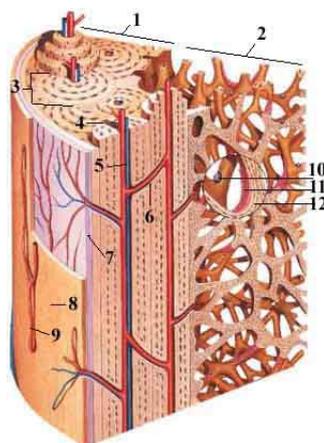


Figura 1-11: Esquema morfológico del tejido óseo: 1. El hueso cortical. 2 Hueso trabecular. 3 Sistema de Havers. 4 Vaso sanguíneo. 5 Canal de Havers. 6 Canal de Volkmann. 7 Periostio. 8 Revestimiento óseo. 9 Vasos del periostio. 10 Osteoclastos. 11 Osteoblasto. 12 Osteocitos [47]

La parte externa de todos los huesos y la mayor parte de la diáfisis de los huesos largos están formadas por hueso cortical. Este tipo de hueso presenta una estructura de láminas de matriz mineralizada dispuestas en círculos concéntricos alrededor de

unos canales conocidos como canales de Havers (Figura 1-11 (5)). Los canales de Havers están conectados entre si por otros canales llamados canales de Volkmann que atraviesan también el periostio. Ambos canales son utilizados por los nervios, los vasos sanguíneos y linfáticos, para propagarse por el hueso. Entre las láminas de matriz mineralizada se encuentran pequeñas lagunas donde se encuentran los osteocitos. Dichas lagunas se comunican entre ellas mediante una serie de canalículos, por donde se extienden prolongaciones citoplasmáticas de los osteocitos. Los canales de Havers junto a las láminas concéntricas que lo rodean, las lagunas, los canalículos y los osteocitos, reciben el nombre de osteona o sistema de Havers.

Por el contrario, la epífisis de los huesos largos y el interior de la mayor parte de los huesos planos están formados por hueso esponjoso. Consta de unas laminillas intersticiales dispuestas en red llamadas trabéculas; dentro de cada trabécula se encuentran los osteocitos que reciben directamente los nutrientes de la sangre que circula por las cavidades medulares. La orientación de cada trabécula y la disposición de sus laminillas óseas mineralizadas está determinada por las tensiones mecánicas locales con el objeto de resistir las compresiones y las tensiones. En la superficie de las trabéculas se encuentran las células osteoblásticas y osteoclasticas encargadas del mantenimiento del tejido óseo. Mientras que los osteoblastos (precursores de los osteocitos) se encargan de la síntesis y deposición de la matriz ósea y su posterior mineralización, los osteoclastos son los encargados de la destrucción de las superficies óseas para la posterior reposición de matriz nueva.

1.5.4 Propiedades mecánicas del tejido óseo.

El tejido óseo es un material natural que, en su conjunto, mantiene una rigidez y resistencia elevadas con un peso mínimo. Se podría considerar que la fase mineral del hueso le confiere su resistencia a la compresión y cizalladura, mientras que el colágeno le proporciona su resistencia a la tracción.

Este tejido se comporta completamente diferente a cualquier otro tratado por la mecánica clásica. Estructuralmente los huesos son heterogéneos y presentan una fuerte anisotropía según los niveles requeridos por las funciones mecánicas. En el caso de la resistencia mecánica del hueso, ésta depende también de la dirección de la carga. Las propiedades mecánicas pueden variar en un mismo individuo y para un mismo hueso ya que los huesos son capaces de modificar sus propiedades en función del tipo de solicitaciones a que esté sometido, ante procesos patológicos graves o con el envejecimiento. Las distintas cargas que actúan sobre los huesos del esqueleto se encuentran relacionadas con las diversas actividades del individuo, tanto compresivas, como de tracción o de cizalladura. El hueso esponjoso trabaja principalmente a compresión, en cambio, el hueso cortical debe soportar fuerzas de compresión, tracción y cizalladura.

Aunque en general el comportamiento del hueso es viscoelástico, no lineal, para no complicar excesivamente el problema la mayoría de los estudios de biomecánica consideran al hueso como un material elástico, lineal, lo que se aproxima razonablemente a la realidad salvo en caso de cargas de impacto.

A pesar de su complejidad, el conocimiento del comportamiento mecánico del material óseo es fundamental a la hora de abordar el estudio de las actuales prótesis, ya que la clave para que éstas no presenten problemas en su funcionamiento consiste en que el comportamiento mecánico del conjunto sea similar considerando la estructura con y sin prótesis.

1.5.5 Constituyentes del tejido óseo

El tejido óseo consiste esencialmente en una matriz extracelular mineralizada y células especializadas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

1.5.5.1 La matriz ósea

La matriz del tejido óseo tiene la peculiaridad de que se encuentra mineralizada. Esta matriz es metabólicamente activa y se halla formada en un 65% de fase mineral y un 35% de fase orgánica. Alrededor del 90% de la fase orgánica de la matriz está compuesto por fibras de colágeno tipo I orientadas en una dirección preferencial, el 10% restante lo componen una serie de proteínas no estructurales de menor tamaño, entre las que se encuentran la osteocalcina, la osteonectina, algunas fosfoproteínas, sialoproteínas, factores de crecimiento y proteínas séricas. La fase inorgánica está compuesta mayoritariamente por cristales de hidroxiapatita (HA) $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ y carbonato de calcio. Las fibras de colágeno se encuentran entre estos cristales para formar un material que reúne las características adecuadas de rigidez, flexibilidad y resistencia.

1.5.5.2 Las células óseas

En el hueso existen principalmente dos tipos celulares; los osteoblastos y los osteoclastos. Existe dos tipos celulares que deriva de la diferenciación terminal de los osteoblastos, los llamados osteocitos y las células de revestimiento. Las células óseas aunque constituyen menos del 2% del volumen total del hueso, protagonizan el desarrollo y remodelado del esqueleto a través de la actividad que llevan a cabo [48].

a) Osteoblastos

Los osteoblastos son las células esqueléticas responsables de sintetizar el componente orgánico de la matriz ósea (colágeno tipo I, proteoglicanos, proteínas implicadas en la adhesión celular, osteocalcina y factores de crecimiento), controlar el depósito de las sales minerales, así como de regular la diferenciación y actividad de los osteoclastos. De esta manera, los osteoblastos, juntamente con los osteoclastos, juegan un papel importante en la remodelación ósea y en la homeostasis del calcio.

Los osteoblastos nunca se encuentran ni actúan de manera aislada, siempre se encuentran agrupados a lo largo de la superficie del periostio y endostio formando una monocapa adherente [49]. En la Figura 1-12 se muestra una imagen de microscopía óptica de un cultivo de células osteoblásticas.

Son células cuboidales muy activas desde el punto de vista metabólico, lo cual se traduce morfológicamente en la presencia de un retículo endoplásmico rugoso muy extenso, y de un aparato de Golgi bien desarrollado encargado de la secreción de proteínas. Durante el proceso de formación ósea, los osteoblastos pueden quedar embebidos en la matriz ósea donde se diferencian hacia un estadio maduro dando lugar a los osteocitos.

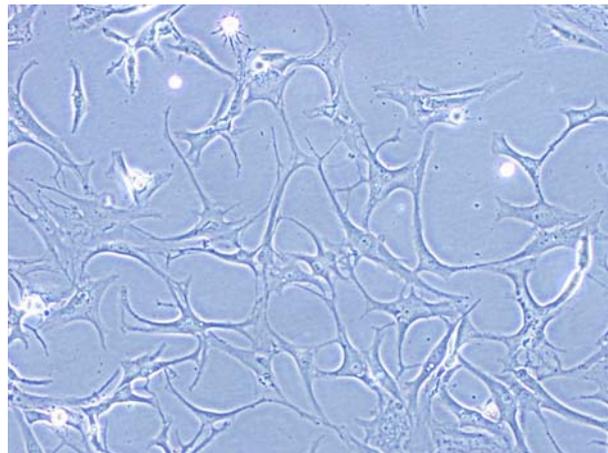


Figura 1-12: Imagen de microscopía óptica de un cultivo de células osteoblásticas.

En la Figura 1-13 se muestra los diferentes estadios de la diferenciación celular de los osteoblastos y los marcadores celulares más importantes de cada uno. La diferenciación celular de los osteoblastos suele demostrarse por medio de la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP). Este enzima se encuentra principalmente en la membrana basal de los osteoblastos (así como en la placenta, intestino, hígado y riñón) y es uno de los marcadores de diferenciación más ampliamente utilizado para identificar este tipo de célula [50]. Aunque no se ha identificado su función exacta,

estudios *in vitro* han demostrado la necesidad de una notable actividad ALP en los estadios iniciales de la formación ósea para la mineralización de la matriz [51] mientras que otras teorías implican esta enzima en la regulación de la proliferación celular y el transporte de fosfato [52].

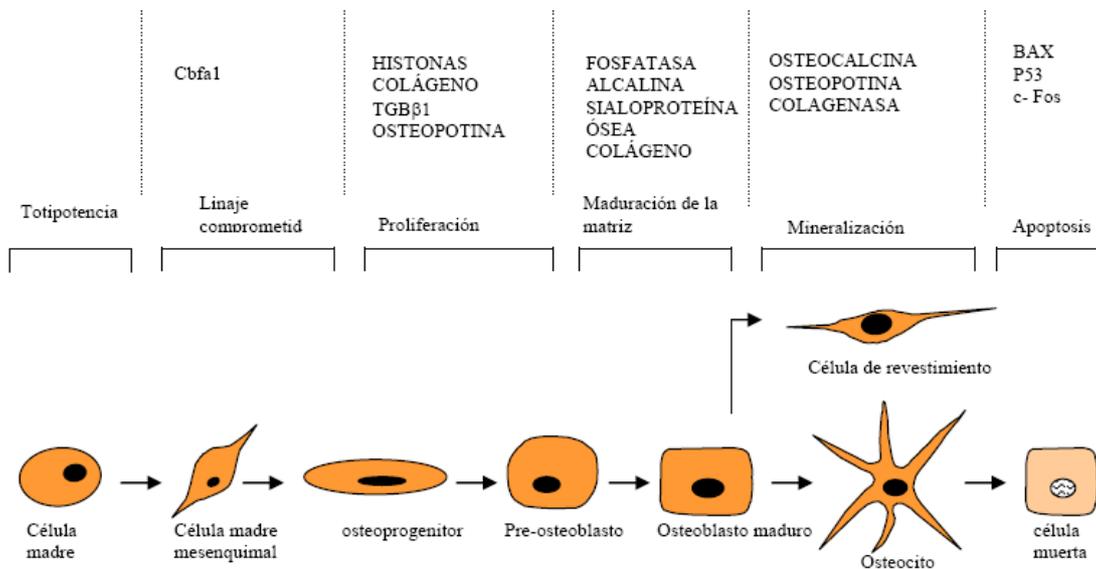


Figura 1-13: Crecimiento y diferenciación de los osteoblastos. Esquema de los diferentes estadios de la diferenciación y los marcadores celulares más importantes de cada estadio [53].

b) Osteoclastos

Los osteoclastos son las células encargadas de la resorción ósea. Normalmente se encuentran en las superficies óseas de gran actividad de remodelado. Son células móviles que después de producir ácidos y enzimas lisosomales en una zona de remodelado óseo, se desplazan a través de la superficie del hueso para reabsorber en otro lugar y finalmente desaparecen de la zona por un proceso de apoptosis (conjunto de reacciones químicas encaminadas a producir la muerte de una célula de un organismo pluricelular de manera controlada).

Los osteoclastos son células grandes y multinucleadas (entre 4-20 núcleos), de citoplasma acidófilo y ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida [54]. Tienen un

área de la membrana plasmática especializada conocida como borde en cepillo (*Ruffled border*) que se encuentra en un íntimo contacto con la superficie ósea. La resorción tiene lugar en la zona que queda sellada entre el borde en cepillo y la superficie ósea llamada laguna de Howship. Los enzimas lisosomales (fosfatasa ácida y colagenasa) se secretan a través del borde en cepillo a la laguna de Howship donde las bombas de protones presentes en la membrana citoplasmática de las invaginaciones crean un ambiente ácido que disuelve los constituyentes de la matriz ósea [55].

c) Osteocitos

Los osteoblastos totalmente diferenciados que quedan embebidos en la matriz ósea mineralizada se convierten en osteocitos (aproximadamente entre el 10-20% de los osteoblastos).

Los osteocitos residen en el interior de las lagunas de hueso mineralizado. Su única fuente de nutrientes y de intercambio gaseoso es a través de los canalículos que se han ido formando durante la mineralización. Los osteocitos se comunican con los osteoblastos y células de revestimiento de la superficie ósea a través de “gap junctions” que hay entre los canalículos. Los osteocitos tienen una morfología variable en función de su edad. El destino final de los osteocitos es ser resorbidos por los osteoclastos, tras su apoptosis, juntamente con el resto de elementos que forman la matriz ósea. Hasta hace algunos años no se había considerado que los osteocitos pudieran ser una pieza clave del metabolismo óseo pero en estudios recientes se ha descrito la importante función que tienen como mecanosensores y en la activación local del remodelado [48].

d) Células de revestimiento

Las células de revestimiento tienen un origen probablemente osteoblástico y se encuentran recubriendo las superficies del hueso trabecular o endocortical.

Probablemente están implicadas en el inicio y la localización del remodelado. Su función principal se cree que es la protección de la superficie ósea.

1.5.6 Remodelado óseo

Varios estímulos, mecánicos o fisiológicos, activan el proceso por el cual el hueso entrega calcio. Este proceso se llama remodelación o recambio óseo.

El proceso de remodelado óseo está controlado por una compleja interacción entre las células osteoblásticas y osteoclasticas (Figura 1-14). El remodelado óseo está estrechamente coordinado en el tiempo y en el espacio y se divide en cuatro fases bien diferenciadas.

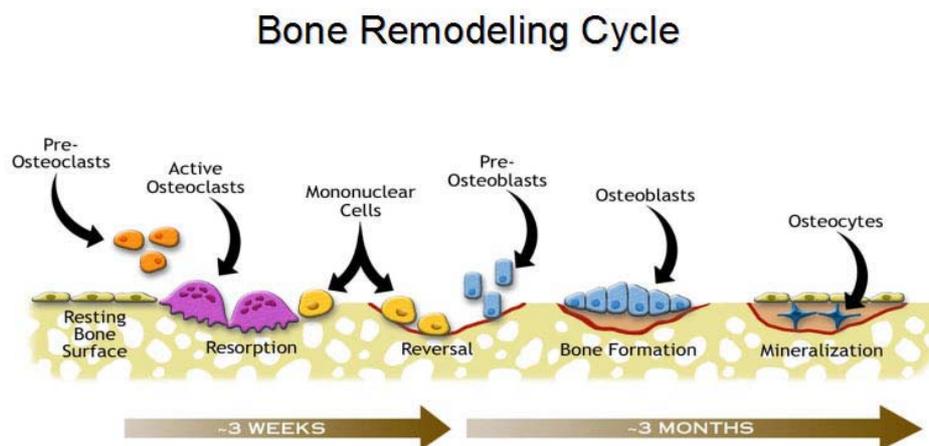


Figura 1-14: Diagrama esquemático que muestra las etapas de la secuencia de remodelación del hueso [56]

• **Fase inicial o de activación:** En esta fase se produce la interacción entre los osteoblastos y los precursores de los osteoclastos y, posteriormente, empieza la diferenciación de los preosteoblastos hacia sus formas maduras. La fase inicial incluye también la unión de los osteoclastos maduros a las superficies óseas donde se llevará a cabo la resorción. Las células de revestimiento dejan las superficies óseas al descubierto contrayéndose y liberando enzimas para que los osteoclastos puedan producir el anclaje. Este proceso permite que la superficie ósea se transforme en activa.

- **Fase de resorción:** En esta fase los osteoclastos inician el proceso de resorción secretando iones de hidrógeno y enzimas lisosomales que a pH ácidos son capaces de degradar los componentes de la matriz ósea. Durante esta fase se genera un defecto en forma de túnel en el hueso cortical y en forma de laguna (laguna de Howship) en el hueso trabecular.
- **Fase intermedia de reposo o de inversión:** Cuando los osteoclastos terminan su actividad resortiva desaparecen de la zona mediante un proceso de apoptosis. En este momento la laguna de resorción queda libre y es colonizada por macrófagos que acaban de degradar el colágeno, depositan proteoglicanos para formar la línea de cemento (sustancia que actuará de cohesión entre el hueso viejo y el nuevo), y liberan factores de crecimiento para que empiece la fase de formación. Finalmente las lagunas de resorción son ocupadas por los preosteoblastos [57].
- **Fase de formación:** Esta fase es llevada a cabo por los osteoblastos que se encargan de sintetizar el componente orgánico de la matriz ósea y controlar el depósito de minerales de la matriz ósea [58].

De esta manera el remodelado se lleva a cabo por la acción concertada de dos tipos de células óseas, osteoclastos y osteoblastos, llamadas Basic Multicelular Unit (BMUs). Las BMUs se activan de manera asincrónica, de forma que mientras unos ciclos se encuentran en fase de resorción, otras están en fase de formación y otras en reposo. Finalmente los osteoblastos que se encuentran en la superficie ósea se transforman en células de revestimiento y los que están dentro de la matriz en osteocitos. El tiempo necesario para que se produzca un ciclo entero de remodelado óseo es de aproximadamente 6 meses, durante 4 semanas se produce la resorción y el resto para la formación [59].

1.6 Referencias

1. F. Notestein. "Economic Problems of Population Change". En Proceedings of the Eighth International Conference of Agricultural Economists (1953), 13-31. Oxford University Press. London (UK).
2. <http://www.un.org/spanish/envejecimiento/newpresskit/hechos.pdf>
3. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>
4. <http://www.ced.uab.es/jperez/PDFs/seniors.pdf>
5. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/informeEVLI.pdf>
6. Hip and Knee Replacement Market: Overview of the US and European markets – growth in a mature market. (2006) Datamonitor.
7. Boletín de la Sociedad Española de Reumatología Nº 58, 2002
8. <http://www.zimmer.com>
9. <http://www.plusortho.com>
10. <http://www.jointreplacement.com>
11. J. L. Jessica, L. Rouhfar, O. R. Beirne. Survival of hydroxyapatite-coated implants: A meta-analytic review. J. Oral Maxillofac. Surg. 58, (2000), 1372-1379.
12. A. Jokstad, U. Braegger, A. Carr, I. Naert, A. Wennerberg. Quality of dental implants. Int. Dent. J. 53, (2003) 409-443.
13. H. Newesly, J. F. Osborn. Structure and texture of calcium phosphate in ceramics: 3rd conference on materials, for use in medicine and biology. Keele University, (1978), Manchester. (UK)
14. K. de Groot, R. Geesink, C. P. Klein. Plasma sprayed coatings of hydroxylapatite. J. Biomed. Mater. Res. 21, (1987), 375-381.
15. R. Geesink, K. de Groot, C. P. Klein. Bonding of bone to apatite-coated implants. J Bone Joint Surg. [Br]. 70(B), (1988), 17-22.
16. K. Soballe, E. S. Hansen, H. Brockstedt-Rasmussen, V. E. Hjortdal, G. I. Juhl, C. M. Pedersen, I. Hvid, C. Bunge. Fixation of titanium hydroxyapatite coated implants in osteopenic bone. J Arthroplasty. 6(4), (1991), 307-316.
17. R. G. T. Geesink, Hidroxilapatite-coated total hip replacement: five year clinical and radiological results. En: Geesink, R.G.T. y Manley, M.T. (Eds.) Hydroxylapatite coatings in orthopaedic surgery. (1993) New York: Raven Press, Ltd., 171-208
18. S. D. Cook, K. A. Thomas, M. Jarcho. Hydroxyapatite-coated titanium for orthopaedic implant applications. Clin Orthop 232, (1988), 225-243.

19. M. George, M. Mueller, J. A. Shepperd. Two decades of hydroxyapatite coatings in total hip replacement. In: J. A. Epinette, M. T. Manley, eds. Fifteen years of clinical experience with hydroxyapatite coatings in joint arthroplasty. France: Springer-Verlag (2004), 211-216.
20. J. P. Vidalain. Corail stem long term results based on the 15-year artro group experience. In: J. A. Epinette, M. T. Manley, eds. Fifteen years of clinical experience with hydroxyapatite coatings in joint arthroplast . France: Springer-Verlag, (2004), 217-224.
21. O. Reikeras, R. B. Gunderson. Excellent results of HA coating on a grit-blasted stem: 245 patients followed 8-12 years. *Acta Orthop. Scand.* 74, (2003),140-145.
22. A. Robertson, D. Lavalette, S. Morgan, P. D. Angus. The hydroxyapatite-coated JRI Furlong hip: outcome in patients under the age of 55 years. *J. Bone Joint. Surg. [Br].*87(B), (2005) 12-15.
23. D'Antonio JA, Capello WN, Manley MT, Geesink RJ. Hydroxyapatite femoral stems for total hip arthroplasty: 10-13 year follow-up. *Clin. Orthop* 2001;393:101-11.
24. R. Rothman, W. Hozack, A. Ranawat, L. Moriarty. Hydroxiapatite-coated femoral stems. A matched-pair analysis of coated and uncoated implants. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 78, (1996), 319-324.
25. K. Soballe, L. S. Toksvig, J. Gelineck, S. Fruensgaard, E. S. Hansen, L. Ryd, U. Lucht, C. Bunger. Migration of hydroxyapatite coated femoral prostheses. A Roentgen Stereophotogrammetric study. *J. Bone Joint Surg. [Br].* 75, (1993) 681-687.
26. D'Antonio, J.A., Capello, W.N. y Jaffe, W.L. Hydroxylapatite-coated hip implants: A multicenter study with three-year minimum follow-up. En: Geesink, R.C. y Manley, M.T. (Eds.) *Hydroxylapatite coatings in orthopaedic surgery.* Raven Press, (1993), New York., 209-226.
27. W. N. Capello, J. A. D'Antonio, M. T. Manley, J. R. Feinberg. Hydroxyapatite in total hip arthroplasty. Clinical results and critical issues. *Clin Orthop Relat Res*, (1998), 200-211.
28. J. G. Bradley, C. M. Andrews. Furlong calcium hydroxyapatite coated cementless prosthesis versus Charnley cemented prosthesis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1999;81-B (Suppl I):9.
29. P. S. Trikha, S. Singh, J. Edge, J. Lewis, P. Mitchell. Hydroxyapatite ceramic coated femoral stems in revis ion hip surgery. *Procs American Academy of Orthopaedic Surgeons Meeting* , (2005).
30. J. Epinette. A 10-year minimum follow-up of hydroxyapatite-coated threaded cups. *J.Arthroplasty.* 18 (2), (2003) 140-148.
31. O. Rahbek, S. Overgaard, M. Lind, K. Bendix, C. Bünger, K. Søballe. Sealing effect of hydroxyapatite coating on peri-implant migration of particles: an experimental study in dogs. *J. Bone Joint Surg. [Br]* 83(B), (2001), 441-447.
32. P. Duffy, J. L. Sher, P. F. Partington. Premature wear and osteolysis in an HA-coated, uncemented total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. [Br]* 86(B), (2004), 34-38.

33. K. A. Lai, C. H. Chen, C. Y. Yang, W. P. Hu, G. L. Chang,. Failure of hydroxyapatite-coated acetabular cups: ten-year follow-up of 85 Landos Atol arthroplasties. *J Bone Joint Surg. [Br].* 84(B), (2002), 641-646.
34. M. A. Ritter, E. M. Keating, P. M. Faris, G. Brugo. Metal backed acetabular cups in total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. [Br],* 72(A), (1990), 672-677.
35. M. J. Cross, E. N. Parish. A hydroxyapatite-coated total knee replacement: prospective analysis of 1000 patients. *J. Bone Joint Surg. [Br].* 87(B), (2005), 1073-1076.
36. O. Levy, S. A. Copeland. Cementless surface replacement arthroplasty (Copeland (SRA)) for osteoarthritis of the shoulder. *J. Shoulder Elbow Surg.* 13, (2004), 266-271.
37. J. A. N. Shepperd, H. Apthorp. A contemporary snapshot of the use of hydroxyapatite coating in orthopaedic surgery *J Bone Joint Surg [Br].* 87, (2005), 1046-1049.
38. A. Moroni, F. Vannini, M. Mosca, S. Giannini. State of the art review: techniques to avoid pin loosening and infection in external fixation. *J. Orthop. Trauma.* 16, (2002), 189-195.
39. The Norwegian Arthroplasty Register. 2005 Raport ISBN-13: 978-82-91847-09-2, ISBN-10: 82-91847-09-6 ISSN: 0809-0874
40. J. M. Guilemany, J. R Miguel. "La proyección térmica en la ingeniería de superficies: posibilidades y aplicaciones". Memoria de la Jornada de Recubrimientos y Tratamientos Superficiales de Aplicación en Moldes y Matrices. ASCAMM. (Barcelona, 26 junio 1997)
41. R. B. Heimann. Plasma-Spray Coating, Principles and Applications. VCH Publishers, Inc. ISBN: 3-527-29430-9. NY, USA (1996)
42. L. Sun, C. C. Berndt, A. Kucuk, R. S. Lima, K.A. Khor. Surface Characterization of Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings. 24th Annual Cocoa Beach Meeting Proceeding, Am. Ceram Soc., Westerville, OH (2000)
43. V. V. Sobolev, J.M. Guilemany ; J. Nutting. High velocity oxy-fuel sparying: theory, structure-property relationships and applications. :Maney, ISBN: 1-902653-72-6. London, UK (2004)
44. J. D. Haman, A. A. Boulware, L. C. Lucas, D. E. Crawmer. High-velocity oxyfuel thermal spray coatings for biomedical applications. *J. Therm. Spray Technol.* 4, (1995), 179-184.
45. METADEX. CSA Materials Research Database. 7200 Wisconsin Avenue. Bethesda, MD 20814 USA
46. www.wikipedia.com
47. www.zonamedica.com.ar
48. R. Baron. Anatomy and Biology of Bone Matrix and Cellular Elements. Chapter 1. General Principles of Bone Biology. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, fifth edition, 2003. American society for bone and mineral research, Washington, DC.

49. S. C. Marks, P. R. Odgren. Chapter 1. Structure and Development of the Skeleton. Principles of Bone Biology, Second Edition by J. P. Bilezikian , L. G. Raisz , G. A. Rodan. Publisher: Academic Press.
50. K. H. Wlodarski, A. H. Reddi. Alkaline phosphatase as a marker of osteoinductive cells. *Calcif. Tissue Int.* 39 (1986), 382-385.
51. K. Iba, H. Chiba, N. Sawada, S. Hirota, S. Ishii, M. Mori. Glucocorticoids induce mineralization coupled with bone protein expression without influence on growth of a human osteoblastic cell line. *Cell Struct. Funct.* 20 (1995), 319-330.
52. J. E. Puzas. Phosphotyrosine phosphatase activity in bone cells: an old enzyme with a new function. *Adv. Prot. Phosphatases.* 3, (1986), 237-256.
53. Tesis Doctoral: Sílvia Ruíz Gaspà. Cultivo primario para el estudio de la función osteoblástica. Universitat Autònoma de Barcelona. 2005.
54. G. R. Mundy. Local control of bone formation by osteoblasts. *Clin. Orthop.* 1995:19-26.
55. L. Masi, M. L. Brandi. Physiopathological basis of bone turnover. Review. *Q. J. Nucl Med.* 45, (2001), 2-6.
56. www.umich.edu
57. L. G. Raisz. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin. Chem.* 45, (1999), 1353-1358. Erratum in: *Clin Chem* 45, (1999), 1885.
58. M. O. Agerbaek, E. F. Eriksen, J. Kragstrup, L. Mosekilde, F. Melsen. A reconstruction of the remodelling cycle in normal human cortical iliac bone. *Bone Miner.* 12, (1991), 101-112.
59. R. R Recker, M. J. Barger-Lux. Bone Biopsy and Histomorphometry in Clinical Practice. Chapter 30. General Principles of Bone Biology. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, fifth edition, 2003. American society for bone and mineral research, Washington, DC. 213-219.