

**EFEECTO DE LA
HORMONA DE
CRECIMIENTO SOBRE EL
BIC Y LA
NEOFORMACIÓN ÓSEA.
ESTUDIO EXPERIMENTAL
EN PERROS BEAGLE.**

DR. ENRIQUE GARCÍA SORRIBES

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
JUSTIFICACIÓN	3
INTRODUCCIÓN	4
1. HORMONA DEL CRECIMIENTO	4
1.1. BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN	4
1.2. ACCIONES BIOLÓGICAS	8
1.3. SOMATOMEDINAS	13
2. REMODELADO ÓSEO.....	15
2.1 GENERALIDADES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA DE LOS IMPLANTES	15
2.2 FISIOLÓGÍA DEL HUESO	16
2.1.1 MATRIZ ORGÁNICA O SUSTANCIA OSTEOIDE	16
2.1.2 MATRIZ INORGÁNICA O MINERALIZADA	19
2.1.3 CÉLULAS ÓSEAS	20
2.3. OSTEOINTEGRACIÓN Y BIOLOGÍA ÓSEA EN IMPLANTOLOGÍA ORAL	22
2.4. PAPEL DE LA GH EN EL REMODELADO OSEO	25
3. HISTORIA DE LA IMPLANTOLOGÍA	26
3.1. INICIOS DE LA IMPLANTOLOGÍA	26
3.2. EVOLUCIÓN DE LOS SISTEMAS DE IMPLANTES ACTUALES	32
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y MÉTODOS	33
RESULTADOS	
1. RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS DISTINTOS PARÁMETROS HISTOMORFOMÉTICOS DE LA OSTEOINTEGRACIÓN.....	38
1.1. BIC (<i>BONE-TO-IMPLANTCONTACT RATIO</i>)	40
1.2. NEOFORMACIÓN ÓSEA	40
CONCLUSIÓN	43
BIBLIOGRAFÍA	44

AGRADECIMIENTOS



EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA,

EXCMOS. E ILMOS. SR. ACADÉMICOS,

SEÑORAS Y SEÑORES, AMIGOS TODOS:

Mi agradecimiento al Presidente de la Real Academia, Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Llombart Bosch, uno de mis primeros profesores en la Facultad de Medicina, por sus magnificas clases magistrales, amistad y buenos consejos. Y mi reconocimiento también al que fue mi profesor de anatomía patológica el Ilmo. Sr. Dr. D. Amando Peydró Olaya, por su propuesta, y a los Académicos de la Junta de Gobierno que tan notablemente avalaron mi candidatura a esta Real Academia, en especial a la que también fue mi profesora, la Ilma. Sra. Dra. D^a Carmen Leal Cercós (de la cual guardo unos gratos recuerdos) y al resto de Ilustres miembros de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valencia.

Supone para mi un gran honor, responsabilidad e íntima satisfacción el ingreso como Académico Supernumerario de la RAMCV. Mi agradecimiento a todos los que han hecho posible el que esta distinguida corporación (fundada el 28 de agosto de 1830, por Real decreto de Fernando VII) sea hoy lo que es, y a los que han permitido que me incorpore a la misma.

Mi reconocimiento a todos mis mentores a los que tanto debo, en especial al Profesor Dr. D. Juan Vicente Sánchez Andrés, al Dr. D. Vicente Falomír Delcampo y al Profesor Dr. D. José Luis Calvo Guirado, a todos mis buenos compañeros de la junta Directiva del COOECS, y en la dimensión más

íntima a mis amigos (los que están aquí hoy y a los que no han podido estar físicamente presentes pero me acompañan de corazón), y sobre todo a mi familia: a mis queridos padres y hermano, a mis hijos Enrique y Marta, y a mi mujer, Josefina, por su amor, comprensión y sus desvelos para hacerme feliz y apoyarme en todo.

Llegar a la RADM de la CV supone para mí una satisfacción a la par que una posibilidad de desarrollo personal y responsabilidad. Admiro tanto a esta RA, por su historia (casi 200 años) y trayectoria, como a todos los miembros que la componen.

“El secreto de mi felicidad está en no esforzarse por el placer, sino en encontrar el placer en el esfuerzo”

André Gide

JUSTIFICACIÓN

Desde que aparecieron los primeros implantes dentales, éstos han sufrido numerosas modificaciones que han tenido como finalidad mejorar de una manera importante la osteointegración.

Nuestra investigación ha tenido como objetivo demostrar que la aplicación de GH sobre hueso receptor, mejora considerablemente la osteointegración, acelerando este proceso y disminuyendo el tiempo necesario para la carga inmediata.

El futuro de la implantología pasa por acelerar los procesos de osteointegración con tratamientos sobre la superficie del implante y/o con elementos que actúen sobre el metabolismo óseo de forma directa, como ocurre con la hormona del crecimiento. Ésta molécula aporta a la implantología un avance importante en la consecución de esta meta.

INTRODUCCIÓN

1. Hormona de Crecimiento (GH)

1.1. Biosíntesis y Secreción

La hormona de crecimiento (GH) es un compuesto polipeptídico, formado por 191 aminoácidos dispuestos en una sola cadena en la que existen dos puentes disulfuro que unen las cisteínas que ocupan las porciones 53 y 182 con las respectivamente localizadas en posiciones 165 y 189. Esta estructura con un peso molecular de 22 K (22 650 dalton), es la forma principal de secreción de la GH por la hipófisis anterior y la más abundante, tanto en el plasma como en las propias células somatotropas (Fig.1). En los últimos años, se ha identificado una serie de variantes, de ellas, la más importante, hasta el punto de representar un 20% de GH en la hipófisis, parece ser la forman 20 K (Devesa J et al 1999).

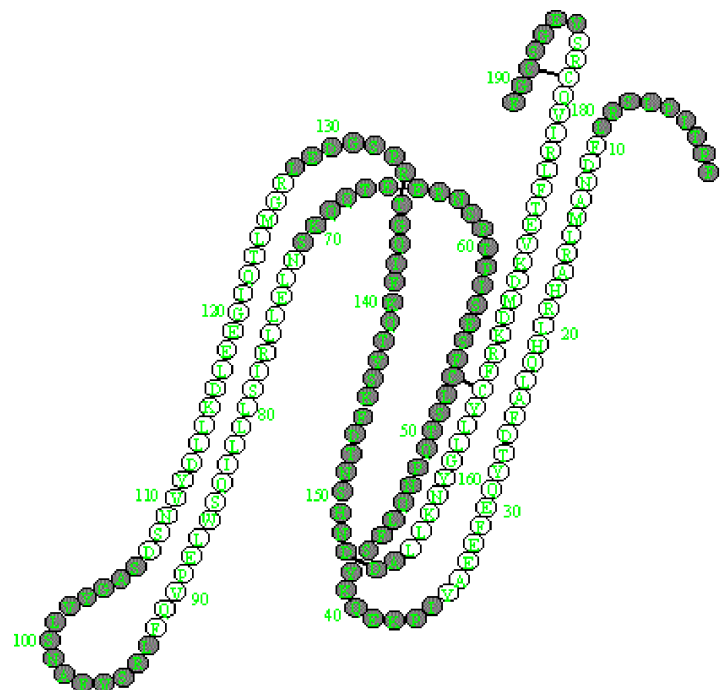


Fig. 1. Representación esquemática de la forma molecular de GH 22 K.

La GH está codificada por un único gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Este gen forma parte de una familia de cinco genes relacionados entre sí, que constituyen el denominado cluster de genes de GH. Este gen sólo se expresa en las células somatotropas de la pituitaria anterior, que son las productoras de GH. Son las células más numerosas de la hipófisis (**Barinaga M et al 1983**).

El ARN mensajero dirige la síntesis de una prehormona. Tras la eliminación de una señal peptídica, la hormona completa se almacena en gránulos. La síntesis de GH es estimulada por su hormona liberadora hipotalámica específica, la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), y por la hormona tiroidea y el cortisol.

La secreción de GH por exocitosis es estimulada por la GHRH, un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos. La GHRH interacciona con su receptor de la membrana plasmática, tras lo cual se generan como segundos mensajeros calcio, derivados del fosfatidilinositol y AMP cíclico.

La somatostatina (SS), un péptido hipotalámico con una forma de 14 y otra de 28 aminoácidos, es un potente inhibidor de la liberación de GH. La somatostatina bloquea no competitivamente la estimulación por GHRH. El inhibidor actúa a través de su propio receptor en la membrana plasmática, en parte al disminuir tanto la entrada de calcio en las células como la cantidad de AMP cíclico. La GH se segrega en pulsos originados por la liberación intermitente de GHRH hacia la sangre de las venas porta hipofisarias. La somatostatina también disminuye la frecuencia y amplitud de los pulsos de GHRH (**Genuth S 2001**).

La secreción de GH depende de muchos factores. Sin embargo, la vía final común de la mayoría de los estimuladores de la GH es el aumento de GHRH, la disminución de la somatostatina o ambos. Por el contrario, las sustancias que suprimen la GH disminuyen la GHRH, aumentan la somatostatina o ambos efectos. Algunos agentes pueden modificar la secreción de GH mediante acción directa sobre las somatotropas.

La liberación de GH está regulada metabólicamente por los sustratos energéticos glucosa y ácidos libres, y por los aminoácidos. Una disminución brusca de las concentraciones de glucosa o de ácidos grasos libres estimula un gran aumento de la GH plasmática, mientras que la elevación de la cantidad de las mismas reduce considerablemente la GH plasmática. Tanto el ayuno breve como la privación prolongada de proteínas y calorías incrementan la secreción de GH. La obesidad, en cambio, reduce la respuesta de la GH ante cualquier estímulo, incluida la GHRH (**Müller EE** 1995).

La regulación de la secreción de GH por el sistema nervioso central adopta diversas formas. Se produce una oleada nocturna de GH 1 o 2 horas después del comienzo del sueño profundo. Por el contrario, el sueño ligero, asociado a movimientos oculares rápidos (sueño REM), inhibe la liberación de GH. Diversas situaciones de agresión, como traumatismos, cirugía, anestesia, etc, elevan la GH plasmática. Estos procesos actúan sobre las neuronas hipotálamicas secretoras de GHRH y somatostatina (SS) a través de diversas monoaminas neurotransmisoras.

Las concentraciones plasmáticas basales de GH en reposo son de 1 a 5 ng/ml. La hormona circula vinculada a una proteína (GHBP-I) de unión idéntica al dominio extracelular de los receptores de GH en la membrana plasmática.

La regulación de la secreción de GH por retroalimentación negativa tiene lugar a todos los niveles. La somatomedina (Sm), un producto periférico de la acción de la GH, ejerce una retroalimentación negativa de asa larga. Inhibe la liberación de esta última sobre la célula somatotropa, y estimula la liberación de somatostatina. La propia GH ejerce una retroalimentación negativa de asa corta, estimulando la liberación de somatostatina. La GHRH lleva a cabo una retroalimentación negativa de asa ultracorta a través de sinapsis con neuronas somatostatinérgicas (**Devesa J et al** 1992).

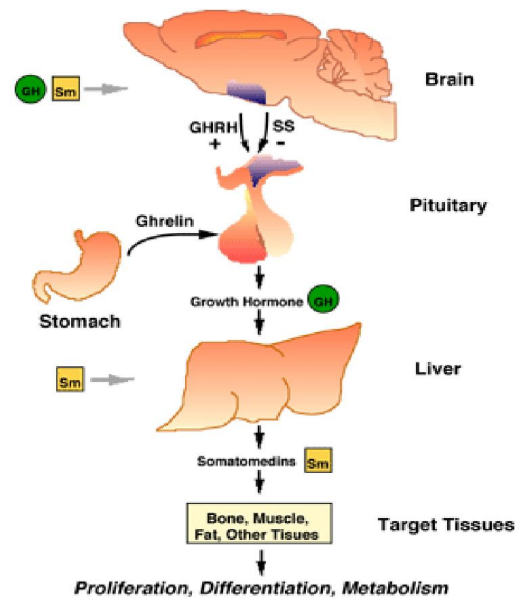


Fig. 2. Regulación de la secreción de GH. Dos péptidos hipotalámicos, uno inhibidor (SS) y otro estimulador (GHRH), regulan la liberación de GH. La retroalimentación negativa por la somatomedina (Sm), su producto periférico, se ejerce a nivel hipotalámico e hipofisario. Existe además una compleja regulación por sustratos e influencias neurales. Reproducida de www.biochem.northwestern.edu/.../GH-Axis.gif

RECEPTORES DE GH (Devesa J et al 1999)

El receptor de la GH humana (GH-R) es una proteína transmembrana de 620 aminoácidos codificada por un gen ubicado en el cromosoma 5.

A diferencia de los que ocurre con la unión GH-GHBP-I (proteína transportadora), la unión de la hormona a su receptor es de 1:2, es decir, una molécula de la hormona debe unirse a dos moléculas del receptor para poder originar un complejo más activo, lo que está en consonancia con la existencia en la molécula de GH de dos sitios activos de unión. La importancia de este modo de unión viene determinada porque de esta forma el máximo efecto de GH se obtiene a concentraciones menores de las que serían necesarias para ocupar todos los receptores si la unión fuese mol a mol.

En la inducción de los efectos biológicos de GH existe al menos un doble mecanismo de acción:

- Mecanismo clásico de generación de mensaje tras la unión de la hormona a su receptor en la membrana plasmática.
- Actuación a nivel nuclear tras la internalización de GH acoplada al receptor.

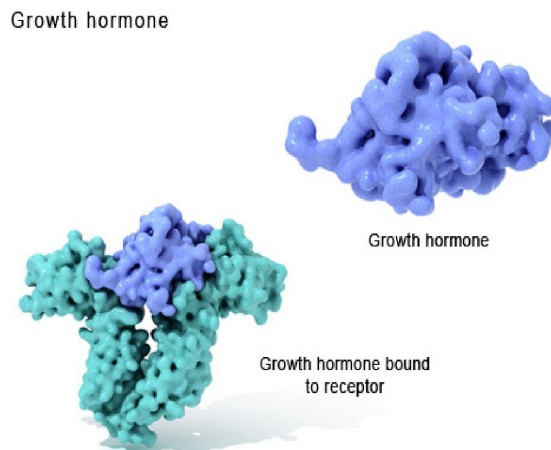


Fig.3. Unión de GH – GH-R. Reproducida de U.S National Library of Medicine.

1.2. Acciones biológicas de la GH

CRECIMIENTO (Devesa J et al 1999)

La GH estimula el crecimiento somático y actúa sobre el metabolismo intermediario estimulando el anabolismo proteico y la lipólisis. La marcada acción anabolizante de la GH se hace patente de forma inmediata tras la administración de la hormona a niños GH-deficientes por activación de todos los procesos implicados en la neosíntesis proteica. Aunque los efectos anabolizantes de la hormona de crecimiento ocurren en tejidos tan variados como hueso, cartílago, músculo, hígados y una serie de vísceras y glándulas, quizá es el músculo e hígado donde alcanzan mayor expresión (Fig. 4).

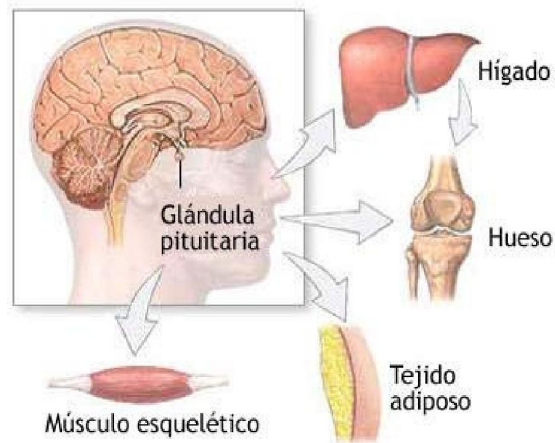


Fig. 4. Acciones biológicas de la GH. Reproducida de A.D.A.M [Interactive anatomy. www.adam.com](http://www.adam.com).

A nivel muscular, se observa un incremento del transporte de aminoácidos al interior de la célula, que aparece rápidamente y es bloqueable por inhibidores de la síntesis proteica. Unas horas más tarde hay un claro aumento del ARN ribosómico, de la síntesis de ADN y neosíntesis proteica. Estos mismos fenómenos ocurren en el hígado, donde la GH promueve la fabricación de gran número de proteínas (entre ellas las somatomedinas/IGF-I).

La síntesis de nuevas proteínas es un fenómeno clave para el crecimiento, tanto somático como visceral. El crecimiento somático va a efectuarse a expensas fundamentalmente, del crecimiento óseo que, tras el nacimiento, va a ser directamente dependiente del sistema GH-somatomedinas (**Tresguerres J.A.F 1996**).

El crecimiento del hueso puede ser en longitud y en espesor. El desarrollo longitudinal depende del cartílago de crecimiento, que bajo la acción de la GH determina el alargamiento diafisario, mientras que el aumento de espesor óseo se produce por aposición perióstica. Histológicamente, el cartílago de crecimiento es una zona de gran multiplicación de condrocitos, que bioquímicamente se caracteriza por una intensa síntesis de grandes moléculas del grupo de los proteoglicanos, responsables de la estructura de la trama ósea. Durante el desarrollo tanto la proliferación celular como la síntesis de

macromoléculas está perfectamente compensada. Tras el mismo, el crecimiento óseo va a ser fundamentalmente dependiente de GH.

Por este motivo, en situaciones de déficit de GH se producirá el cese o la disminución del crecimiento lineal, ya que se interrumpen los procesos de proliferación y transformación de los condrocitos. El tratamiento con GH exógena estimula la condrogénesis y la aparición de osteoblastos (**Ohlsson C et al 1998**).

Desde el punto de vista bioquímico se ha comprobado que en el cartílago y el hueso la GH incrementa la incorporación de SO₄ en los proteoglicanos, la incorporación de timidina en el ADN condrocítico y la conversión de prolina en hidroxiprolina en el colágeno. El que estos efectos no se observasen in vitro hizo suponer que la hormona no actuaba directamente, sino que lo hace a través de la somatomedina (mediador de la acción de la hormona somatotropa), también llamada IGF (Insulin-like Growth Factor).

La acción de la GH sobre el crecimiento óseo longitudinal queda así subordinada a la fabricación periférica, en el hígado, de un factor mediador responsable último de esta acción, estableciéndose un eje GH-somatomedina-crecimiento (Fig. 5).

Existe un sistema mucho más complejo, según el cual la propia hormona sería capaz de actuar también directamente sobre el cartílago de crecimiento. GH y somatomedina estimularían de esta forma diferentes poblaciones de condrocitos y la GH induciría directamente la diferenciación de estas células, haciendo que expresen el gen codificador de somatomedina. Los condrocitos diferenciados comenzarían a producir somatomedina, y ésta desencadenaría la proliferación clonal y maduración de nuevos condrocitos por mecanismos auto o paracrinos (**Ohlsson C et al 1998**). De esta forma, en la secuencia ordenada de acontecimientos que tiene lugar en la maduración celular en el cartílago, y que llevan el crecimiento longitudinal de hueso, la GH sería el primer desencadenante y la somatomedina el segundo.

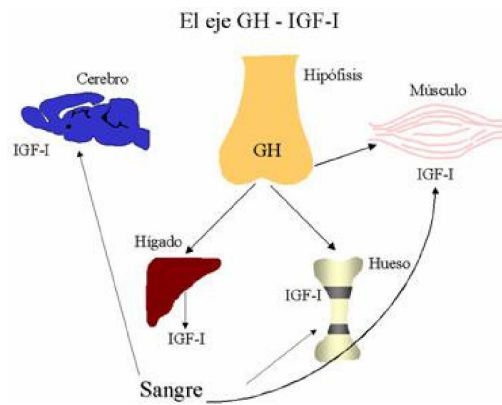


Fig.5. El eje endocrino de la hormona de crecimiento hipofisaria (GH) y del IGF-I hepático controla el crecimiento de muchos tejidos así como su funcionamiento adecuado. Reproducida de: Carro Díaz E, Trejo Pérez JL y Torres Alemán I. Efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el cerebro. Ciencia al día internacional, [2003. www.ciencia.cl/.../CADi V5 N1 Art2 Fig1-ok.jpg](http://www.ciencia.cl/.../CADi_V5_N1_Art2_Fig1-ok.jpg)

OTRAS ACCIONES

Entre otras de las acciones que desempeña la GH, las siguientes son las más significativas, después del crecimiento:

- Lipolítica: la GH desempeña un papel en la regulación de niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, incrementando los segundos y disminuyendo los primeros. Con la destrucción de los triglicéridos y oxidación de los ácidos grasos se consigue la energía necesaria para la fabricación de proteínas (**Devesa J et al** 1999).
- Diabetógena: la GH influye sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Estimula la expresión del gen de la insulina. Sin embargo, también induce resistencia a la acción de la insulina. Se inhibe la captación de glucosa por las células musculares y adiposas, aumentando la concentración de glucosa plasmática. Aparece una hiperinsulinemia compensadora (**Genuth S** 2001)

ESQUEMA GENERAL DE LAS ACCIONES DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

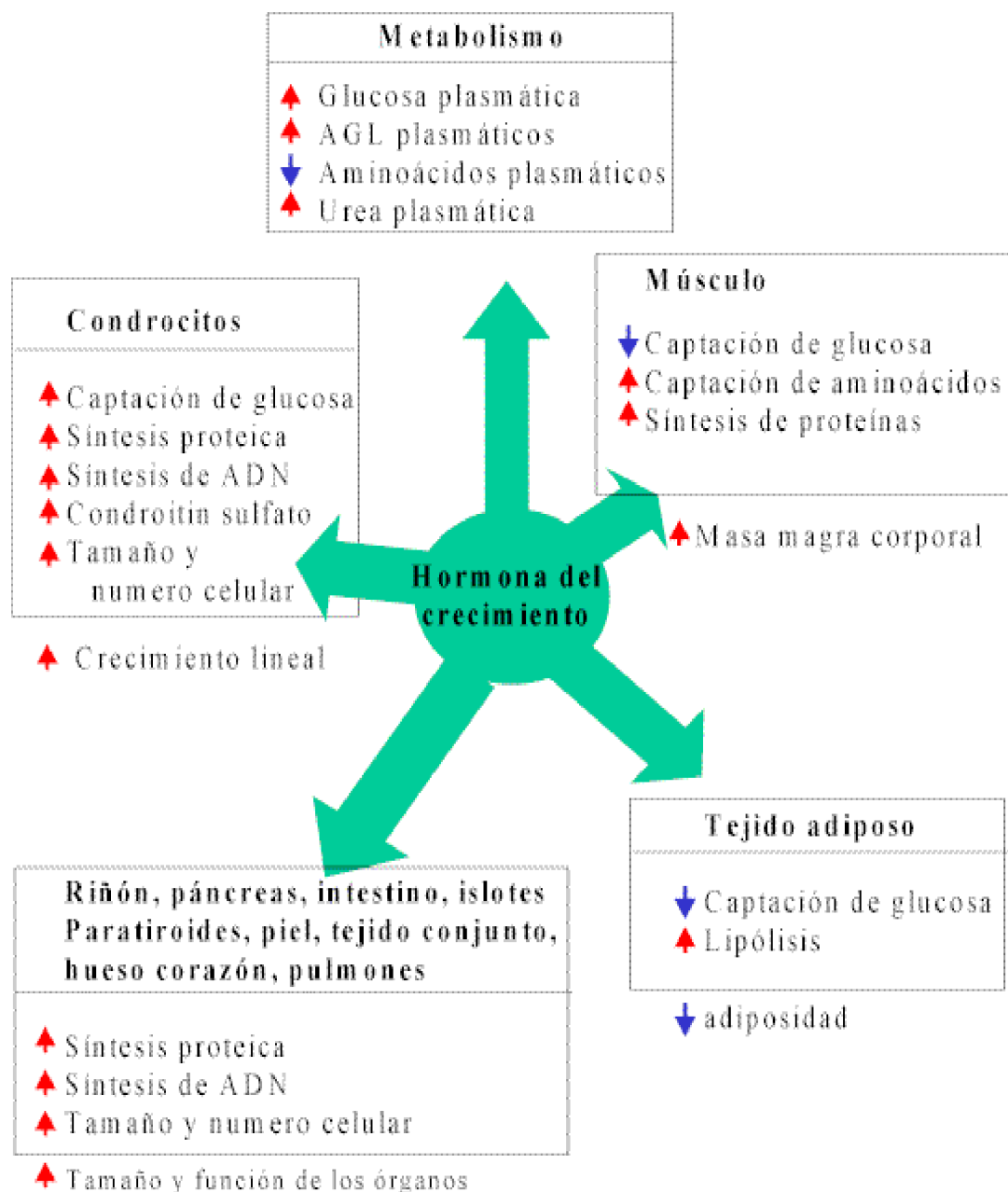


Fig. 6. Esquema general de las acciones de la GH. AGL ácidos grasos libres. Esquema tomado de: Insua MF, Fucks K. Hormona de crecimiento: fisiología y acción en el ejercicio físico. <http://www.efdeportes.com/> Revista Digital - Buenos Aires - Año 9 - N° 62 - Julio de 2003.

1.3. Somatomedinas (IGF) (Devesa J et al 1999; Genuth S 2001)

La acción básica de este factor es la de estimular la incorporación de sulfato a los proteoglicanos del cartílago, por lo que fue denominado factor de sulfatación. Pronto se vio que, además, era capaz de intervenir en bastantes más actividades metabólicas, pasando entonces a ser conocido como somatomedina, término con el que se expresaba su actividad de mediador del crecimiento somático.

Actualmente, se conoce que son dos formas peptídicas estructural y funcionalmente similares a la insulina, por lo que se les denomina IGF I y II (Insulin-like Growth Factors) con el que se resalta su analogía con la hormona pancreática como su papel sobre el crecimiento.

ESTRUCTURA Y DISTRIBUCIÓN

Estructuralmente, el IGF-I (SmC), es un péptido básico compuesto por 70 aminoácidos que presenta una secuencia aminoacídica similar a la proinsulina. El IGF-II (SmA) está compuesto por 67 aminoácidos, y es también muy similar a la proinsulina.

Los IGF se producen en muchos tejidos en respuesta a la GH. No obstante, los circulantes proceden principalmente del hígado. Se hallan en gran concentración en la matriz osteoide (**Cohick WS et al 1993**). Ambos tipos de factores circulan unidos a una serie de grandes proteínas ligadoras en el hígado (IGFBP de IGF-binding protein), que a su vez pueden ejercer efectos estimulantes o inhibidores sobre el hueso. Los IGF están regulados por hormonas y factores de crecimiento locales; así la GH, los estrógenos y la progesterona aumentan su producción, mientras que los glucocorticoides la inhiben. Por otro lado, median en la interacción osteoblasto-osteoclasto e intervienen de forma activa en el remodelado óseo (**Hill PA et al 1955**).

El IGF-II es el factor de crecimiento más abundante de la matriz ósea, es importante durante la embriogénesis, pero sus efectos sobre el esqueleto ya desarrollado actualmente se desconocen (**Mohan S et al 1911**).

De este modo, la GH ejerce una acción indirecta sobre el hueso a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función.

CONTROL DE IGF-I (**Langdahl B.L et al 1998**)

La GH estimula la secreción de IGF-I por el hígado y seguramente también por otros tejidos, de forma que mientras en el plasma de sujetos deficitarios en esta hormona existe una disminución de los niveles de IGF-I (que rápidamente revierte al administrar GH exógena), está sumamente aumentada en los pacientes acromegálicos.

Existe un circuito feed-back entre GH/IGF-I. La elevación de la SmC circulante determina una inhibición de la liberación de GH, por estímulo de la secreción de SShipotalámica, aunque no se descarta el que también pueda tener una acción inhibitoria sobre GHRH o incluso directa sobre las células somatotropas. Hay otras hormonas, como la insulina o las hormonas tiroideas, que también contribuyen a que la biosíntesis de IGF se desarrolle normalmente. Los esteroides sexuales desempeñan al parecer un papel más importante. Durante la pubertad, los cambios en sus niveles plasmáticos parecen ser precisamente la causa del incremento de la IGF-I asociada al estirón puberal (**Hunziker E.B et al 1994**).

ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA IGF-I/GH

Las somatomedinas sirven de intermediario en las respuestas características a la GH del cartílago, el hueso, el músculo, el tejido adiposo, los fibroblastos y las células tumorales in vitro.

Los individuos que carecen de capacidad de producir IGFs presentan un retraso del crecimiento, a pesar de sus concentraciones elevadas de GH (**Hill PA et al 1995; Ohlsson C et al 1998**)

La GH es capaz de estimular la proliferación y diferenciación de osteoblastos, que presentan receptores para la hormona, aumentando la incorporación de H3 timidina dentro de las células y también otros marcadores bioquímicos del fenotipo osteogénico, tales como el péptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP), osteocalcina y fosfatasa alcalina. Los IGFs, a su vez, incrementan el número y de los osteoblastos, favoreciendo la síntesis de colágeno (**Cohick WS et al 1993**).

2. Remodelado Óseo

2.1. Generalidades de la respuesta biológica de los implantes

La fisiología ósea dental ha sido extensamente descrita en diversas fuentes. No parece relevante sino revisar someramente y remitir a dichas fuentes para su revisión y centrar esta introducción en la tesitura concreta de la fisiología de los implantes hasta dónde cabe esta denominación por cuanto los implantes, por su naturaleza, son agentes alógenos para los que cabe una definición en el ámbito de la adaptación, es decir, de la interacción de la fisiología con un componente ambiental. En este contexto cabrá esperar una maximización de resultados cuando el implante garantice unos mínimos de biocompatibilidad tal que el sistema-organismo ignore al implante como alocomponente o, en un escenario óptimo, cuando se maximice la potencialidad de oseointegración, es decir, cuando el organismo reconozca al implante como propio. Estas opciones, aparentemente discretas, constituyen un continuo asociado al desarrollo de la investigación, que actualmente es muy activa, incluyendo la valoración potencial de las células madre del paciente como vehículos.

2.2. Fisiología ósea

El hueso tiene cuatro componentes estructurales: células, matriz orgánica, matriz inorgánica y factores solubles potencialmente señalizadores. Estos componentes se estructuran en dos jerarquías macroscópicas: el hueso cortical (también denominado compacto o lamelar) y el hueso esponjoso. La transformación de hueso esponjoso a compacto tiene lugar a medida que aumenta el espesor de las trabéculas que invade los espacios con tejido mineralizado reduciendo el tamaño de las cavidades preexistentes. En esta situación el crecimiento del hueso es más lento y con una disposición más ordenada tal que los haces colágenos se encuentran paralelos en las osteonas o sistemas haversianos que comentaremos a continuación.

En los adultos el remodelamiento del hueso implica:

- a) La destrucción del hueso preformado, con liberación de calcio, fosfato y fragmentos hidrolizados de la matriz proteínica llamada osteoide a la sangre.
- b) La síntesis de osteoide nuevo en el lugar de reabsorción, con posterior calcificación del mismo, sobre todo gracias al calcio y al fosfato procedente de la sangre. El remodelamiento del hueso se produce de forma continua en unos dos millones de sitios concretos, y afecta a unas subpoblaciones de células óseas denominadas unidades multicelulares básicas.

Las células implicadas en el remodelamiento óseo pertenecen a dos clases fundamentales: células que inducen la formación del hueso (osteoblastos) y células que inducen su reabsorción (osteoclastos) (Figura 1). Embriológicamente los osteoblastos derivan de células progenitoras multipotenciales del estroma medular. Estas células originan osteoblastos, además de fibroblastos, condrocitos, adipocitos y células musculares, algunas de cuyas características fenotípicas son semejantes a las del osteoblasto.

El desarrollo de los osteoblastos está controlado por dos genes:

- a) El CBF A1 (core-binding factor A1), codificador del factor de transcripción así denominado, específico de los progenitores del osteoblasto; este factor regula la expresión de genes de proteínas específicas de esta célula, como osteopontina, osteocalcina, colágeno tipo I, sialoproteínas óseas y el ligando del receptor-activador del factor nuclear- κ B (RANK-L).

- b) El gen *Ihh* (Indian hedgehog), igualmente necesario para el desarrollo embrionario del hueso y la actividad de los osteoblastos (Yamaguchi A et al 2000).

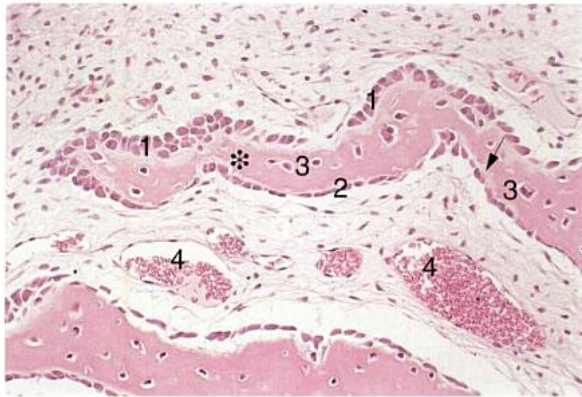


Figura 1. Células óseas en la fase inicial de la osificación directa (mandíbula humana). Trabécula ósea (*) con osteoblastos activos (1) y osteoblastos poco activos (2). (3) Osteocitos; \rightarrow reborde de osteoide; (4) vasos venosos de paredes delgadas. H-E. 250 x. (Welsch U et al 2008).

El proceso de la remodelación ósea está muy integrado. Los osteoblastos expresan factores que inducen la diferenciación de los osteoclastos a partir de células de la estirpe monocito/macrófago, y después activan por completo la función de los osteoclastos. Los osteoblastos liberan el factor estimulador de las colonias de monocitos (M-CSF) que induce los procesos de diferenciación más precoces que culminan en la formación de precursores de los osteoclastos. M-CSF actúa también de forma coordinada

con el factor RANKL (receptor activador de NF- κ B de ligando) que estimula la génesis de osteoclastos. RANKL se une al receptor RANK en las membranas de los precursores de los osteoclastos e induce su formación. Este proceso supone la agregación y fusión de varias células precursoras originando una célula policariónica, el osteoclasto. Su membrana se adhiere con firmeza al hueso y sella la zona de contacto entre osteoclasto y hueso. Es precisamente la parte de membrana que enfrenta al hueso la que desarrolla actividad secretora de enzimas hidrolíticas y de HCl (ácido clorhídrico). La acidez provista por este último disuelve los cristales y libera calcio y fosfato hacia la sangre. Tras unas dos semanas de iniciado el proceso, los osteoclastos reciben una nueva señal de los osteoblastos vecinos, se trata de la osteoprotegerina (OPG) que compite por la unión de RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B) lo que limita la acción osteoclastogénica.

A partir del momento en el que se produce la reducción osteoclástica empieza la denominada fase inversa durante la cual los osteoblastos migran hacia la zona vaciada por los osteoclastos y comienzan a depositar osteoide que tiene la propiedad de permitir el inicio de calcificación con depósito de fosfato y calcio de forma que algunos de los osteoblastos acaban atrapados convirtiéndose en osteocitos, colocados en los espacios de Havers. Los osteocitos se encuentran interconectados entre sí mediante prolongaciones celulares dentro de canalículos que forman uniones comunicantes con otros osteocitos adyacentes. El conjunto, que comprende los osteocitos interconectados, las capas de hueso concéntricas, a medida que se concreta el depósito y el conducto central se denomina osteona. Este proceso puede considerarse de alta complejidad desde su inicio en la medida en que los fosfatos de calcio desempeñan un papel activo como osteoinductores de forma que condicionan la arquitectura 3D de los patrones de diferenciación mediante la liberación de iones calcio que modulan las uniones de tipo gap mediadas por conexina 43 (Zhang W et al 2013; Syed-Picard FN et al 2013).

El papel desempeñado por las uniones gap en este sistema es consistente con el equivalente en la configuración arquitectural (3D) en otros

sistemas, lo que apunta en la dirección de constituir un mecanismo biológico general (**Andreu E et al 2000**).

Se dispone de evidencias que apoyan un papel continuado de los osteocitos en el hueso en estado estacionario respondiendo al estrés mecánico de los huesos y promoviendo su remodelado continuo. Con frecuencia se considera que osteoblastos-osteoclastos constituyen una unidad funcional que en conjunto recibe el nombre de cono de corte. Metafóricamente puede considerarse que el cono de corte actúa como un taladro de la matriz que genera un frente de erosión.

El principal regulador endocrino del remodelamiento óseo es la paratohormona (PTH) que tiene carácter calciotrópico. El receptor de la PTH se expresa en los osteoblastos y no en los osteoclastos. Por tanto, la acción sobre los osteoblastos es directa y sobre los osteoclastos indirecta, mediante los factores paracrinos mencionados (M-CSF y RANKL).

Está documentado que la administración intermitente de dosis bajas de PTH induce la supervivencia de los osteoblastos y las funciones anabólicas óseas, aumentando la densidad ósea y reduciendo el riesgo de fracturas. Pero concentraciones altas y mantenidas conducen a un aumento relativo de la actividad osteoclástica que reduce la densidad ósea. También se expresa en los osteoblastos el receptor de vitamina D (VDR) que ejerce un papel regulador del eje paratiroides-sistema osteoblástico en tanto las concentraciones normales de calcio resultan incapaces de reducir la secreción de PTH, lo que intensifica el catabolismo óseo.

Este proceso general es esencialmente idéntico en el proceso embriogénico, en la remodelación asociada al desarrollo y a la aplicación de cargas, y en las situaciones asociadas a fracturas o lesiones. Aunque este último caso muestra algunas particularidades que consideraremos seguidamente.

Debido a ser parte del tejido conectivo, una parte importante del tejido óseo es la sustancia osteoide o componente orgánico de la matriz, producida

por los osteoblastos, está constituida en un 90% por fibras de colágeno tipo I, que representa la proteína estructural fundamental de la matriz ósea. El 10% restante lo componen una serie de proteínas no colágenas de menor tamaño que modulan la mineralización y la unión de las células a la matriz, y entre las que destacan (Tabla 1):

- Fosfatasa alcalina: producida por los osteoblastos, es una enzima que libera fosfato inorgánico a partir de ésteres fosfóricos con un pH óptimo de 8,6. Merced a ello, por un lado incrementa la concentración de iones fosfatos necesarios para la mineralización de la matriz orgánica; por otro, bloquea la acción inhibitoria que los ésteres fosfóricos poseen sobre la mineralización.
- Glucoproteínas con secuencia RGD (Arg-Gly-Asp): osteopontina, osteonectina, fibronectina, trombospondina y las sialoproteínas óseas contienen repetida la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp), que es reconocida específicamente por las integrinas de osteoblastos y osteoclastos. Constituye un sistema de reconocimiento que permite el anclaje de las células óseas a la matriz y su migración sobre ella, base de los procesos de mineralización, remodelado y reparación del hueso.
- Proteoglucanos: constituidos por un núcleo proteico en el que se engarzan glucosaminoglucanos, son macromoléculas sintetizadas por los osteoblastos. En la matriz osteoide existen al menos cuatro tipos de estas moléculas: condroitín sulfato (el proteoglucano de mayor tamaño, presente sobre todo en las áreas de formación de hueso, donde sirve para reservar espacio para el hueso maduro); hialuronano (que interviene en la morfogénesis ósea); decorina y biglucano (dos pequeños proteoglucanos que actúan como moduladores de factores de crecimiento).
- Proteínas con ácido γ -carboxiglutámico (osteocalcina y proteína del osteoide con ácido γ -carboxiglutámico): este aminoácido modificado se combina con dos iones Ca^{2+} entre sus dos grupos carbonilo. Los

osteoblastos sintetizan osteocalcina (una proteína cuyas concentraciones en plasma guardan cierta correlación con la mineralización) y la proteína del osteoide con ácido γ -carboxiglutámico, que inhibe la mineralización del colágeno en tejidos no óseos.

- Proteínas séricas retenidas en el mineral óseo: en el tejido óseo se hallan cantidades significativas de albúmina, inmunoglobulinas, hemoglobina, α 1-antitripsina, β 2-microglobulina, α 2-SH-glucoproteína y lipoproteína Apo A-1.

La fase inorgánica está compuesta por pequeños cristales de un mineral de carácter alcalino, la hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Estos cristales se incrustan entre las fibras de colágeno para formar un tejido que reúne las características adecuadas de rigidez, flexibilidad y resistencia (**Arnett TR 2004; Prieto S 2005**).

Proteínas de la matriz osteoide
1. Colágeno tipo I (90%)
2. Proteínas no colágenas (10%):
a) Glucoproteínas:
• Fosfatasa alcalina
• Glucoproteínas con secuencia RGD (osteopontina, osteonectina, fibronectina, trombospondina, sialoproteínas óseas)
b) Proteoglucanos
c) Proteínas con ácido γ -carboxiglutámico (osteocalcina, proteína del osteoide con ácido γ -carboxiglutámico)
d) Proteínas séricas retenidas en el hueso

Tabla 1. Principales proteínas constituyentes de la matriz ósea.

2.3. Osteointegración y biología ósea en implantología oral

Las enormes posibilidades terapéuticas que ofrece han hecho de la implantología oral la rama de la Odontología que más se ha desarrollado en los últimos 15 años.

Un requisito imprescindible para el éxito del tratamiento implantológico es la unión firme, estable y duradera del implante bucal al sustrato óseo que lo engloba para luego poder construir sobre él una prótesis dental (Figura 2). Los dientes ausentes y los tejidos bucales de soporte se han reemplazado tradicionalmente con prótesis tanto fijas como removibles para restaurar las capacidades funcionales y estéticas de los pacientes. En ocasiones, los pacientes no están satisfechos con las prótesis provisionales y no siempre es posible colocar una prótesis fija si el número de dientes pilares remanentes es insuficiente.

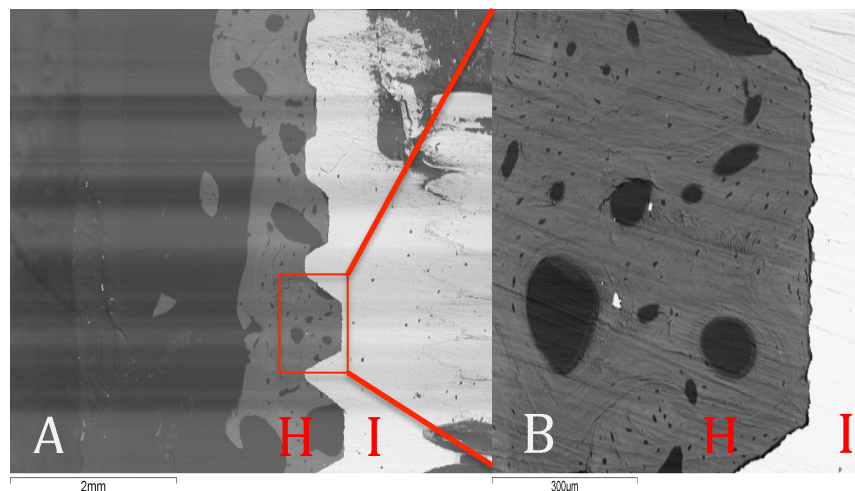


Figura 2. Corte con microscopía electrónica de barrido (MEB) de un implante osteointegrado. A) Imagen a 20x del cuerpo de un implante de titanio; (H) hueso; (I) Implante. B) Detalle a 150x del hueso perfectamente unido a la espira del implante. Cortesía del Prof. Dr. Aguilar-Salvatierra.

Desde la década de los 70, los implantes dentales osteointegrados constituyen una alternativa para reemplazar los dientes ausentes (**Brånemark PI et al 1977**).

Los implantes dentales se insertan en el hueso de los maxilares para soportar una prótesis dental (Figura 3) y son retenidos debido a la integración ósea en su superficie (**Esposito M et al 2009**).

La estabilidad primaria del implante y la falta de micromovimientos se consideran dos de los factores principales necesarios para el logro de éxito elevado predecible de los implantes orales osteointegrados (**Albrektsson T et al 1981**).

Un implante dental osteointegrado con éxito se ancla directamente al hueso; sin embargo, en presencia de movimientos, puede producir una interfase de partes blandas conocida como fibrointegración, que es muy negativa ya que puede encapsular el implante y provocar su fracaso (**Brunski JB et al 1979**).



Figura 3. Implante osteointegrado en el hueso mandibular.
Cortesía del Prof. Dr. Calvo-Guirado.

Para disminuir el riesgo de fibrointegración del implante, se recomienda mantener los implantes libres de carga durante el período de cicatrización (tres a cuatro meses en mandíbula y seis a ocho meses en maxilar superior) (**Brånemark PI et al 1977**).

En general, durante el período de cicatrización se usan prótesis provisionales; sin embargo, muchos pacientes encuentran estas prótesis temporales bastante incómodas, por lo que resulta beneficioso reducir el período de cicatrización sin amenazar el éxito del implante. En 1990 se publicó el primer ensayo clínico longitudinal en el que se sugirió que los implantes dentales podrían cargarse de inmediato en mandíbula (**Schnitman PA et al 1990**).

Actualmente, los implantes de carga inmediata y temprana se utilizan comúnmente, en mandíbulas con buena calidad de densidad ósea, lo que conlleva una buena estabilidad primaria (**Brånemark PI et al 1999**).

Algunos autores también propugnan que el uso de alguna preparación específica de la superficie intraósea del implante puede reducir el tiempo de cicatrización y mejorar el contacto hueso-implante. Para disminuir el riesgo de que los implantes de carga inmediata sufran un fracaso temprano, se han sugerido varias pautas; entre las que destacan: la preparación previa del lecho implantario para lograr una estabilidad primaria alta; el uso de una prótesis temporal sin carga oclusal durante los dos primeros meses de cicatrización; o la carga progresiva de las prótesis. Se ha observado el éxito de los implantes de carga inmediata en mandíbula, mientras que en el maxilar superior parecer ser más discutido (**Cannizzaro G et al 2003; Testori T et al 2003**).

En la actualidad, los nuevos diseños y tratamientos de superficie de los implantes, están permitiendo en algunos casos reducir los tiempos de carga.

El futuro de la implantología pasa por **acelerar los procesos de osteointegración** con tratamientos sobre la **superficie** del implante y/o con elementos que actúen sobre el **metabolismo óseo** de forma directa, como

ocurre con la **GH**, lo que ha constituido el principal objeto de estudio de nuestro trabajo de investigación.

En los últimos años se están utilizando diversos compuestos para mejorar la respuesta ósea periimplantaria como factores de crecimiento (GFs), plasma rico en plaquetas (PRP) y proteínas morfogenéticas (BMPs). La **GH** forma parte de este grupo de sustancias que tienen un papel importante en la **neoformación y remodelación ósea**. La **GH** estimula la producción de colágeno y proteínas no colágenas por los osteoblastos; y, además, al estimular la síntesis de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs) por el hígado y los propios osteoblastos, favorece la diferenciación de los preosteoblastos y la proliferación de los osteoblastos.

La **GH** regula y estimula el crecimiento óseo, actuando sobre las células óseas, tanto de manera directa, como indirecta (via IGF-I).

2.4. Papel de la GH en el remodelado óseo

En 1969 se demostró por primera vez un incremento en la masa ósea después del tratamiento sistémico con GH en perros (**Harris WH et al 1969**), así como un incremento en la densidad mineral ósea en personas mayores de 60 años, después de seis meses en tratamiento con GH (**Rudman D et al 1990**). **Brixen et al.** demostraron que la GH era capaz de estimular el recambio óseo, aumentando los marcadores de reabsorción y formación óseas en sujetos sanos, y los valores de osteocalcina, que es una proteína cuya concentración en suero refleja la actividad osteoblástica, aumentaban durante seis meses, después de una semana de tratamiento con GH (**Brixen K et al 1995**)

La GH sistémica ha sido usada para estimular de forma experimental la reparación de fracturas óseas ratas viejas y jóvenes, mostrando un incremento de un 400% en las propiedades biomecánicas cuando se comparó con un grupo control no tratado (**Bak B et al 1990**; **Andreassen T et al 1995**). Recientes estudios han mostrado que la GH puede también tener un efecto local, así **Guicheux et al.** observaron que la administración local de GH fue

capaz de mejorar el proceso de sustitución de biomateriales por hueso a través de la aceleración del proceso de remodelado óseo, estimulando la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina (**Guicheux J et al 1998**).

3. Historia de la implantología

3.1. Inicios de la implantología

Los dientes son órganos vitales para desarrollar una vida normal. Su función principal es triturar los alimentos para favorecer una correcta digestión. Pero también desempeñan un papel social importante, ya que no sólo son cruciales para la fonación, sino también para una expresión armoniosa de la cara. Una buena dentadura es muchas veces un signo de salud y bienestar.

El Hombre, desde sus inicios, se preocupó en reponer dientes perdidos a través de prótesis dentales, buscando entre varias alternativas. Los procedimientos quirúrgicos y protésicos necesarios a tal fin han ido evolucionando en la constante necesidad de lograr rehabilitaciones más eficaces y satisfactorias para los pacientes. En este contexto, surgen los implantes dentales, opción terapéutica con la que se obtiene un anclaje firme de los púnticos o prótesis al hueso y a los tejidos.

A continuación se expondrá un pequeño resumen de la evolución que ha sufrido esta disciplina.

En la Edad Antigua, que corresponde del año 4000 A.C., con la invención de la escritura, hasta el año 476 D.C., con la caída del Imperio Romano. La característica social de la época es la esclavitud. Los restos antropológicos más remotos de implantes dentales, colocados in vivo, son de la cultura maya. El arqueólogo Popenoe, en 1931, descubrió en la Playa de los Muertos de Honduras una mandíbula, que data del año 400 D.C., con tres fragmentos de concha de Sagaamote introducidos en los alvéolos de los incisivos. Los estudios radiológicos determinaron la formación de hueso

compacto alrededor de los implantes, haciendo suponer que dichos fragmentos se introdujeron en vida. Se observa como la idea de usar el alvéolo como soporte de dientes artificiales es muy antigua, como ocurre con otras muchas técnicas de la Medicina.

Existen antecedentes similares en el antiguo Egipto, donde se trasplantaban dientes humanos y de animales, y se implantaron piedras y metales preciosos. A pesar de todo, la evolución de la implantología no ha tenido lugar de forma progresiva, sino de forma escalonada, con períodos de relativo olvido y apagado entusiasmo.

En la Edad Media, que comprende el período que va desde el año 476 D.C. (Caída del Imperio Romano) al 1640 D.C., con la Revolución Inglesa. En el Siglo X, el andaluz islámico Abulcasis, escribe: "En alguna ocasión, cuando uno o dos dientes se han caído, pueden reponerse otra vez en los alvéolos y unirlos de la manera indicada (con hilos de oro) y así se mantienen en su lugar. Esta operación debe ser realizada con gran delicadeza por manos habilidosas." Con esta descripción tenemos la perfecta descripción de un reimplante dentario.

Durante este período, los cirujanos barberos, ante las exigencias de los nobles y militares de rango, pusieron de moda los trasplantes dentales, utilizando como donantes a los plebeyos, sirvientes y soldados. Posteriormente, estas prácticas fueron abandonadas ante los continuos fracasos y la posibilidad de transmisión de enfermedades.

Hasta el Siglo XVIII, no existen cambios fundamentales en los tradicionales saberes quirúrgicos del Renacimiento y el Barroco, pero al final de este período se inicia la cultura científica propiamente moderna que se acentúa y difunde durante la Ilustración.

La Edad Moderna comprende desde 1640 D.C., con la Revolución Inglesa hasta el año 1871 D.C. con la Comuna de París. En la Edad Moderna, el conocimiento y la experiencia acumulada sobre la teoría y la práctica

estomatológicas comienza a divulgarse en diversas publicaciones gracias a la invención de la imprenta en el Siglo XV.

En Francia, Pierre Fauchard (1690-1761), publicó en 1728 su célebre obra *La Chirurgie Dentiste ou traité des dents*, en la que acredita amplios conocimientos médico-quirúrgicos, con aportaciones importantes de técnicas e instrumental de indudable valor para la práctica de la cirugía bucal.

Los siglos XVII y XVIII se vieron dominados por múltiples intentos de trasplantes dentarios, con un claro epicentro en Francia, la cual influyó en toda Europa y América del Norte.

Durante el Siglo XIX y principios del XX, se produjo un retroceso en el auge de la trasplatación por motivos morales (extraer un diente a un pobre para implantarlo en un rico) e higiénicos (peligro de transmisión de enfermedades) y también hubo decepción ante los resultados de la autotrasplatación, defendida casi exclusivamente por Magitot. En esta situación, el camino de la implantología y los autotrasplantes quedó cegado y sin rumbo. Se comienza a buscar alternativas a los dientes naturales.

A finales de Siglo XIX y principios de XX, diferentes autores crearon raíces de diferentes materiales como iridio, plomo, cerámica, etc., para introducirlas en alvéolos de extracciones recientes. A principios del Siglo XIX se llevó a cabo la colocación de los primeros implantes metálicos intralveolares, destacando autores como Maggiolo, odontólogo, quien, en 1809, introdujo un implante de oro en el alvéolo de un diente recién extraído, el cual constaba de tres piezas. En relación a la Edad Contemporánea, la cual transcurre desde 1871, con La Comuna de París, hasta 1917, con la Revolución Rusa.

Los cirujanos introducían alambres, clavos y placas para resolver las fracturas. Imitándolos, hubo varios dentistas a finales del Siglo XIX que lo intentaron. Harris, en 1887, implantó una raíz de platino revestida de plomo en un alvéolo creado artificialmente. Durante las primeras décadas del XX, se destacó, entre otros, R. Payne, quien presentó su técnica de implantación en el III Congreso Dental Internacional, celebrado en 1901, utilizando para ello una

cápsula de plata colocada en el alvéolo de una raíz. Posteriormente, en 1909, Algrave demostró el fracaso de esta técnica con plata, dada la toxicidad de este metal en el hueso. E.J. Greenfield utilizó, en 1910, una cesta de iridio y oro de 24 quilates, que introducía en el alvéolo. Este podría ser considerado como el científico que documentó en 1915 las bases de la Implantología moderna, haciendo referencia a las normas sanitarias de limpieza y esterilidad, e introduciendo conceptos tan innovadores y actuales como la relevancia de la íntima asociación entre el hueso y el implante antes de pasar a la siguiente etapa, describiendo, asimismo, el concepto de implante sumergido, la curación del tejido bucal y la inmovilidad del implante, aconsejando un período de curación de 3 meses, sin ningún tipo de sobrecarga. Sin embargo, el problema estaba en encontrar el metal idóneo, lo mismo ocurría en cirugía general.

En la actualidad, que la podemos considerar desde la revolución rusa (1917), encontramos como durante la Primera Guerra Mundial se insertaron tornillos, clavos y placas en los hospitales militares pero fracasaron casi todos. Venable y Strock, en 1937, publicaron su estudio sobre el tratamiento de fracturas con prótesis e implantes elaborados con un nuevo material, el Vitallium (aleación de cobalto, cromo y molibdeno). La Odontología se aprovechó de esta experiencia y así surgieron las dos escuelas clásicas (la Subperióstica y la Intraósea). Dahl no pudo desarrollar sus trabajos en Suecia por prohibición de las autoridades sanitarias (1943), Gerschkoffr y Goldberg discípulos estado-unidenses suyos, publicaron, en 1948, sus resultados con implantes de Vitalium. Su influencia en los Estados Unidos decayó pronto pero por el contrario, en Europa, la Implantología se difundió rápidamente.

En la década de los 50, se trabajaba en Italia la Implantología yuxtaósea. Marzini abría, tomaba la impresión del hueso y luego, al mes, volvía a abrir y colocaba la infraestructura de Tantalio. Formiggini diseñó un implante intraóseo en espiral, inicialmente de Tantalio y luego de Vitalio, que tuvo muchos adeptos. En los primeros tiempos, también tuvo gran auge la Implantología, en Francia e Italia. Hasta este momento, la Implantología se basaba en la experimentación clínica, pero carecía de protocolo científico.

En 1952, en los laboratorios de la Universidad de Lun, Suecia, un cirujano ortopedista, el profesor PerIngvar Brånemark, se hallaba involucrado en la investigación básica de células de la sangre humana, pero debido a un afortunado accidente en el marco de su investigación original observó en el microscopio que durante un proceso natural de cicatrización el titanio era capaz de integrarse al tejido óseo vivo.

Lo que pasó en realidad fue que el equipo del profesor Brånemark diseñó un compartimiento óptico en un cilindro de titanio que fue atornillado en el fémur de unos conejos. Después de varios meses y una vez que el experimento terminó, observaron que el cilindro de titanio se había fusionado con el hueso.

Así, en 1959 el joven investigador sueco comenzaría a difundir su hallazgo histológico bajo el nombre de oseointegración con vistas a su aplicación clínica. Con ello daría inicio a una nueva era en la rehabilitación a través de un sistema innovador de implantes endoóseos en forma de tornillos hechos de titanio. Muchos ensayos adicionales del equipo sueco junto a investigaciones en otras disciplinas e instituciones tendrían aplicaciones y análisis en el campo de la física, la química, la biomecánica, la medicina y la fisiología.

En los años 60, en Suecia, el Dr. Brånemark y sus colaboradores descubrieron accidentalmente un mecanismo de adherencia de un metal al hueso. La oseointegración puede definirse como el contacto estable entre el hueso viable y remodelado con la superficie del implante, sin la interposición de tejido conectivo u otra cosa que no sea tejido óseo. Es en sí un contacto directo a nivel microscópico entre el hueso vivo y la superficie de un implante. La oseointegración es, por tanto, la conexión directa, estructural y funcional entre el hueso vivo bien organizado y la superficie del sustituto dental implantado que será capaz de absorber las fuerzas provenientes de las funciones propias del sistema estomatognático.

Este casual descubrimiento supuso un verdadero hito para la odontología del siglo XX al incorporar los implantes dentales al armamentario de la rehabilitación. A partir de estos nuevos conceptos se hicieron diferentes estudios en perros, previamente desdentados y se desarrolló una fijación en

forma de tornillo. En 1982, en Toronto (Canadá), Brånemark presenta al mundo odontológico la oseointegración y su implante de Titanio en forma de tornillo, avalado por un seguimiento clínico y una casuística irrefutable de más de 10 años. Así comienza la Era científica o Era de la Implantología moderna, que no sólo no se ha detenido, sino que además ha crecido en progresión geométrica desde entonces hasta nuestros días.

Este estudio, todavía no interrumpido, revoluciona el mundo implantológico y estimula a diversas casas comerciales al desarrollo de lo que hoy es el «mercado implantológico».

Mucho antes de los días de la oseointegración, algunos implantólogos ya cargaban los implantes dentales, aún cuando existía muy poca información científica confiable que respaldara estas técnicas para colocar en función a los implantes dentales y probablemente la carga inmediata tuvo un papel decisivo en la pérdida prematura de los implantes, dada la movilidad que producían.

Los métodos imprecisos del fresado, utilizados entonces para realizar la osteotomía en los sitios de implantación, se traducían en la falta de estabilidad inicial y la generación de muchos espacios vacíos adyacentes al implante, y a esto se le sumaba que a estos implantes se les cargaban inmediatamente. La carga prematura de estos implantes inestables, provocaba que los implantes se aflojaran y se encapsularan en tejido fibroso.

En 1999, Brånemark y col. publicaron sus resultados sobre el concepto de función inmediata. La restauración protésica se completa en pocas horas. El resultado preliminar de los primeros 50 pacientes fue de 98% de éxito. Conceptualmente, representó la función inmediata por excelencia, lo que se ha dado en llamar "diente en el día".

Los implantes surgieron como alternativa a la cirugía preprotésica (aunque a veces se complementan con ella) en casos difíciles de pacientes desdentados totales con una acusada reabsorción del reborde residual. Sin embargo, por el aumento incesante de la demanda, se ampliaron sus aplicaciones a desdentados parciales, extremos libres y reposiciones unitarias.

La implantología es una rama de la estomatología/odontología que implica varias disciplinas (cirugía, prótesis, periodoncia y materiales) y que como tal, debe tratarse desde un punto de vista científico.

La terapéutica y los protocolos en implantología están tendiendo a hacerse más sencillos. El uso de implantes autorroscados con superficies tratadas y con múltiples soluciones protésicas permite al dentista resolver la mayoría de las situaciones clínicas con un protocolo muy estandarizado.

3.2. Evolución de los sistemas de implantes actuales

Desde las investigaciones realizadas por Brånemark con los estudios de la médula ósea en peroné de conejo en la década de 1950, se desarrollan los distintos sistemas de implantes actuales que evolucionan con la investigación animal, *in vitro* y clínica hasta llegar a la época actual en la que todas las empresas intentan desarrollar mejoras relacionadas con la evolución de los materiales, diseño y protocolos, persiguiendo la mejor aceptación de tratamiento rehabilitador con implantes dentales por parte de los clínicos, y el éxito clínico a largo plazo.

En 1960 comienzan los estudios sobre hueso, colocándose en 1965 el primer implante con tornillo roscado liso de Titanio (Ti) grado 1 y superficie mecanizada de hexágono externo del sistema Brånemark. Después de 15 años de estudios, en 1981, se realiza la primera publicación de los resultados obtenidos. Atrás quedan los sistemas clásicos que iniciaron los tratamientos implantológicos (**Cruz L et al 2009; Zerón A et al 2006; Donado Azcárate A et al 2005; Sanz J et al 1998; Ring ME 1995**).

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestra investigación, realizada en perros de raza Beagle de experimentación animal fueron:

1. Evaluar la influencia de la GH en el contacto hueso-implante analizando los porcentajes de contacto hueso-implante a las 5 y 8 semanas.
2. Evaluar la influencia de la GH sobre la neoformación ósea en implantes dentales a las 5 y 8 semanas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

TOTAL 96 IMPLANTES	48 CON GH	24 IMPLANTES / 5 SEMANAS
		24 IMPLANTES / 8 SEMANAS
	48 SIN GH	24 IMPLANTES / 5 SEMANAS
		24 IMPLANTES / 8 SEMANAS

Estudio prospectivo a 5 y 8 semanas, aleatorio de casos-control.

2. Colaboraciones

- HISTOLOGÍA: preparación de las muestras por servicio de anatomía patológica Universidad de Santiago de Compostela.
- ANIMALES: medicación y mantenimiento. Anestesia intraoperatoria por servicio veterinario de Universidad de Granada.



12 perros Beagle macho de entre 14 y 16 meses de edad.

1º Exodoncias en zona de PM y M

Colocación de implantes con y sin GH

Sacrificio, extracción e histomorfometría



Día 0

2º mes

5ª y 8ª sem.


Momento	Medicación	Dosis	
Premedicación	Maleato de Acepromazina (Calmo Neosan®)	0.5-1 mg/Kg peso (1-2 ml/10 Kg peso) vía I.M.	 Procedimiento anestesia local
Anestesia general	Ketamina+Clorbutol (Imalgene®)	5-8 mg/Kg peso vía I.V.	
	Atropina	0.05 mg/Kg peso vía S.C.	 Procedimiento anestesia local
Postoperatorio	Antiinflamatorio: dexametasona isonicotinato (Voren®)	1-2 ml vía I.M.	
	Antibiótico: Amoxicilina (Bivamox®)	2 ml vía I.M.	

Imágenes cortesía del Dr. José Eduardo Maté Sánchez



Lugares de colocación de los implantes. Con y sin GH.

Momento	Medicación	Dosis
Premedicación sedante	Maleato de acepromazina (<u>CalmoNeosan®</u>)	2,5 -3 cc. vía I.M.
	ketamina + clorbutol (<u>Imalgene 1000®</u>)	2 cc. vía I.M
Eutanasia	Pentobarbital sódico (<u>Dolethal®</u>)	3 cc. vía I.V.

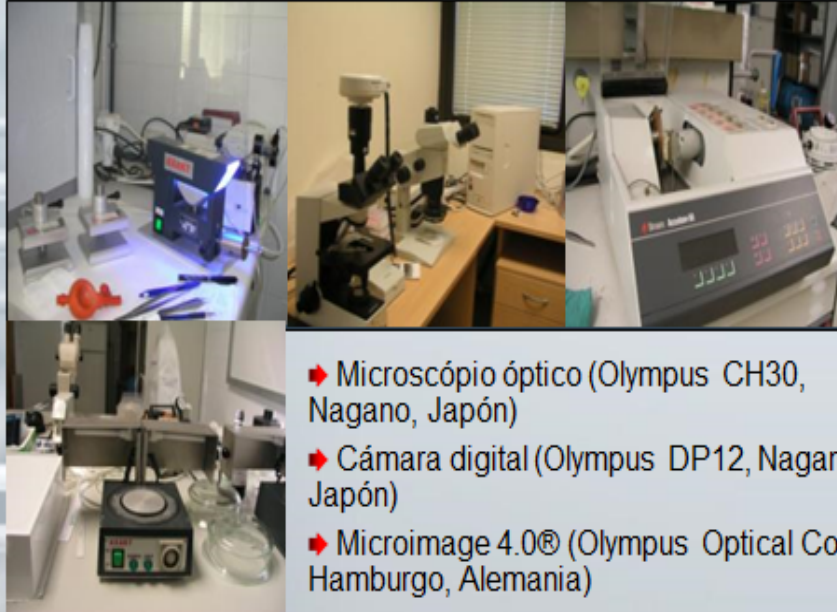


Inclusión de la muestra en formol para envío a preparación histológica

Donath K. Preparation of histologic sections by the cutting-grinding technique for hard tissue and other material not suitable to be sectioned by routine methods. Equipment and methodical performance. Norderstedt: Exakt-Kulzer-Publication; 1995.

Imágenes cortesía del Dr. José Luis Calvo Guirado

Material utilizado para análisis de imagen



- ♦ Microscópio óptico (Olympus CH30, Nagano, Japón)
- ♦ Cámara digital (Olympus DP12, Nagano, Japón)
- ♦ Microimage 4.0® (Olympus Optical Co., Hamburgo, Alemania)

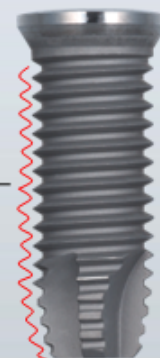
Análisis histomorfométrico

Parámetros de osteointegración:

- BIC (hueso en contacto directo con el implante)
- Porcentaje de Neoformación ósea:

Es la relación entre el área trabecular total (A.T.T.) y el área de implante (A.I.). Se expresa en %.

BIC: contacto hueso implante

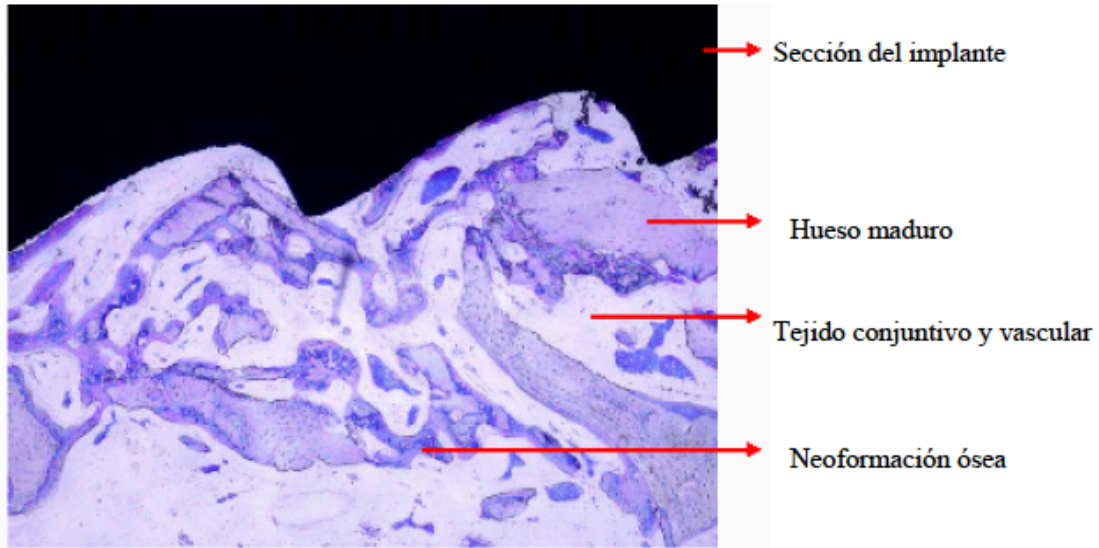


Nkenke E et al. Clin Oral Impl Res 2003; 14(3):312-21.

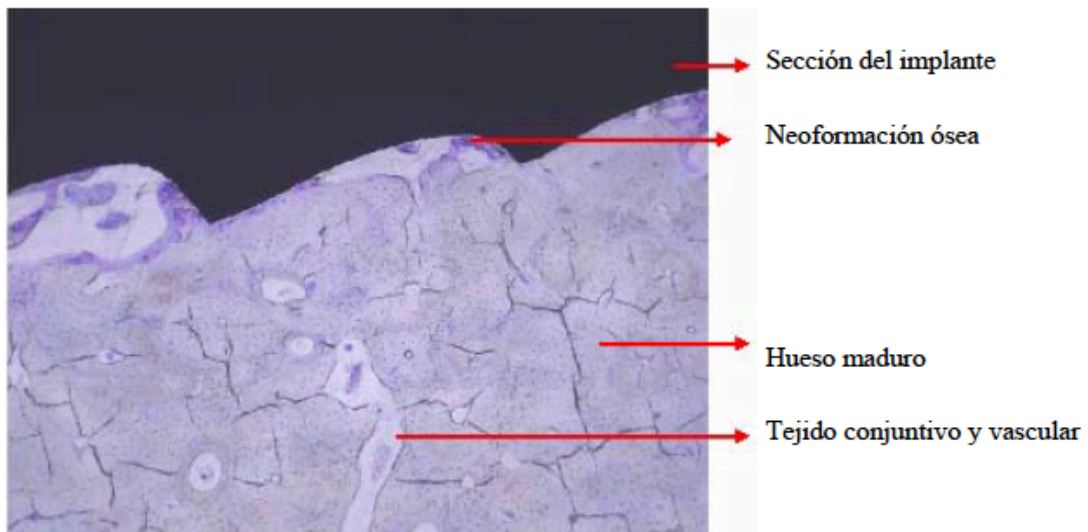
3. Análisis estadístico

- Datos expresados como valor medio \pm error estándar de la media (SEM). $p < 0.05$
- Para analizar las diferencias entre las distintas variables se utilizó el test de la t de Student (y en su caso el test aproximado de Welch) para muestras apareadas o independientes según procedió.
- Análisis realizados con la versión 15.0 del programa SPSS.
- El tamaño de la muestra se realizó basándose en estudios previos.

RESULTADOS



Vista histométrica de un implante control: las áreas blancas corresponden a tejido vascular y conjuntivo, las zonas azul oscuro a hueso nuevo, y las zonas azul claro a hueso maduro.

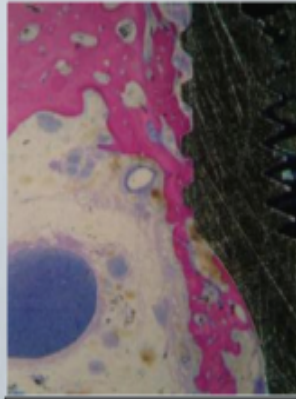


Vista histométrica de un implante tratado con GH tópica. Se observa el mayor porcentaje de hueso en contacto con el implante en comparación con secciones similares en implantes control.

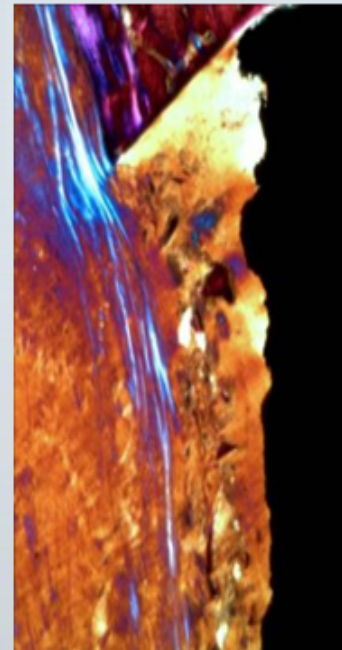
Histología a las 5 semanas



Contacto implante-hueso en la zona apical del implante, donde se observa menor formación ósea.

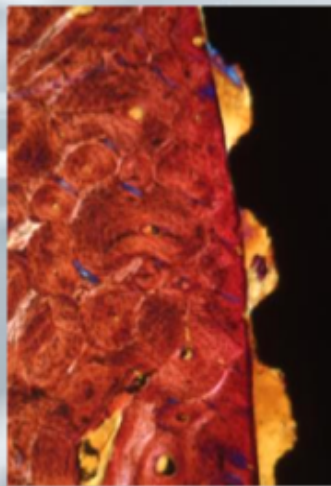


Contacto implante-hueso en la zona apical del implante, donde se observa menor formación ósea.

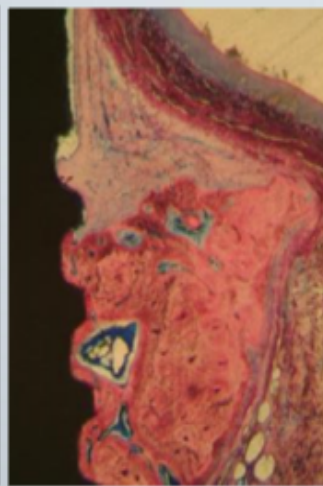


Implante con GH a las 5 semanas. Zona del cuello. Ver tejido conectivo y hueso neoformado.

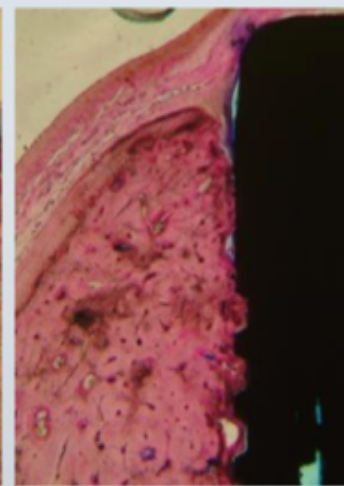
Histología a las 8 semanas



Aplicación de GH a las 8 semanas. Ver BIC, y hueso neoformado.



Proceso de neoformación a las 8 semanas. Comparación hueso maduro y neoformado.



Hueso neoformado a las 8 semanas con aplicación de GH

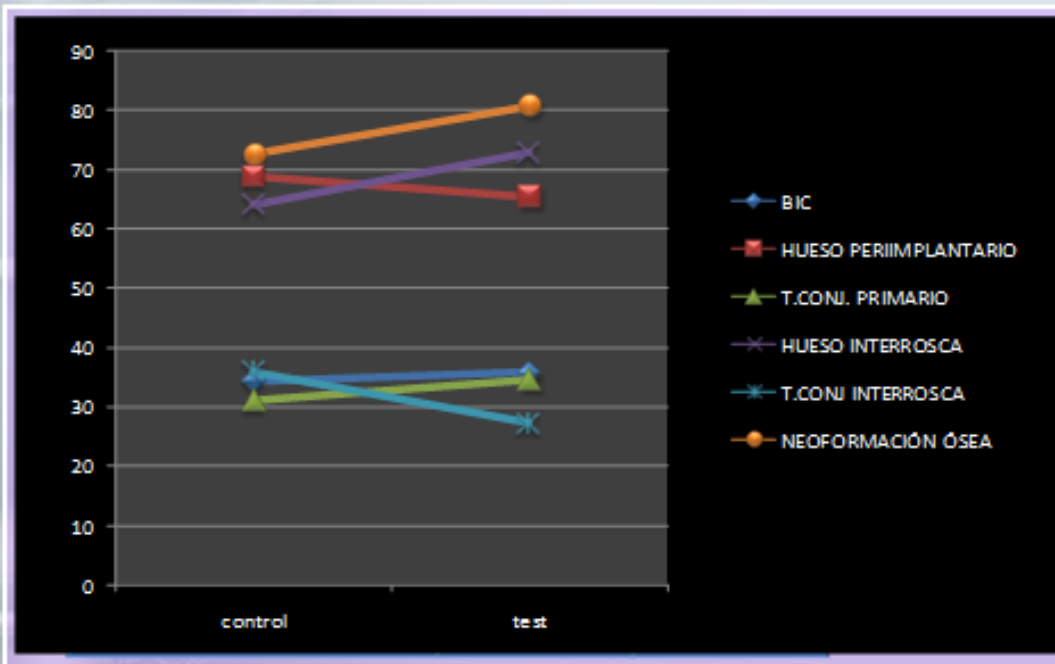
Imágenes cedidas por cortesía del Dr. José Eduardo Maté Sánchez

RESULTADOS A LAS 5 SEMANAS

PARÁMETROS	IMPLANTES	IMPLANTES
HISTOMORFOMÉTRICOS	CONTROL	GH
BIC (CONTACTO ÓSEO)	34.33±2.35	35.76±2.96**
HUESO PERIIMPLANTARIO TOTAL	68.93±3.97	65.47±1.81
TEJIDO CONJUNTIVO PERIIMPLANTARIO	31.07±3.97	34.53±1.81
HUESO INTERROSCA	64.08±8.68	72.86±2.93*
TEJIDO CONJUNTIVO INTERROSCA	35.92±8.68	27.14±2.93
NEOFORMACIÓN ÓSEA	72.53±4.54	80.74±1.65*
HUESO PERIIMPLANTARIO NUEVO	8.45±0.41	7.88±0.37

*Diferencia significativa para $p < 0,05$
 **Diferencia significativa para $p < 0,10$

RESULTADOS 5 SEMANAS

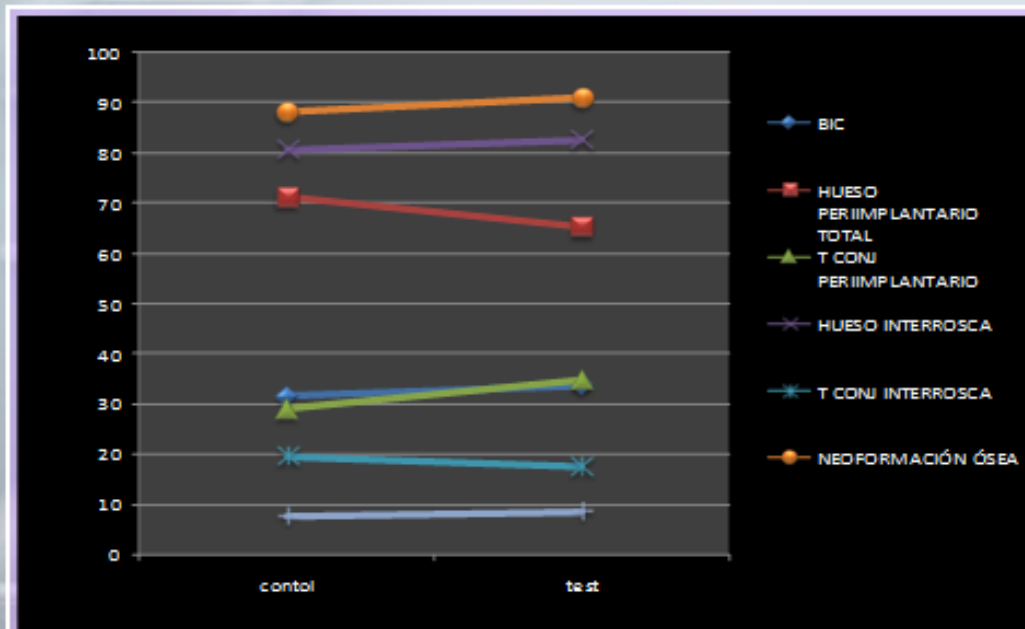


RESULTADOS A LAS 8 SEMANAS

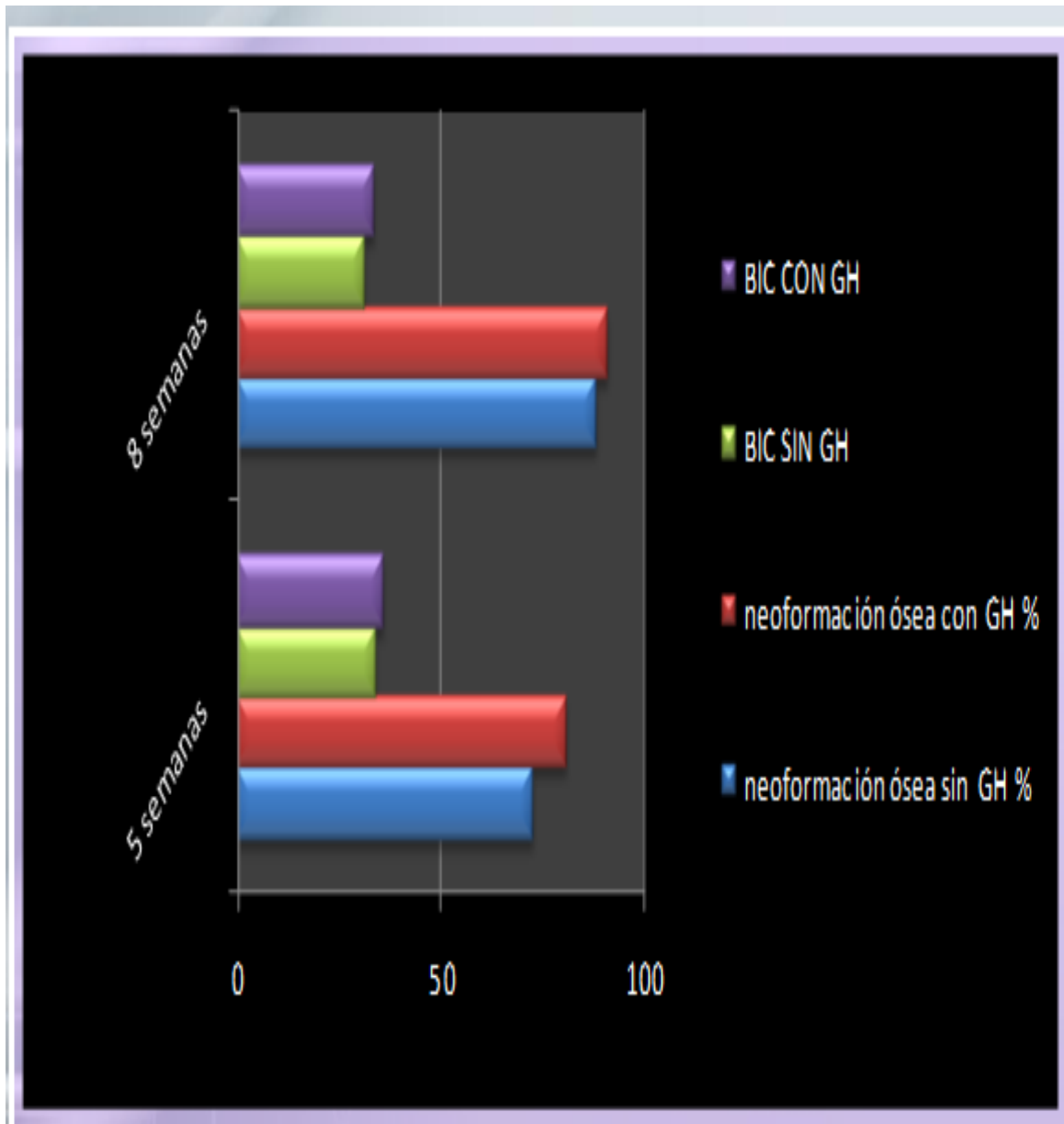
PARÁMETROS	IMPLANTES CONTROL	IMPLANTES GH
HISTOMORFOMÉTRICOS		
BIC (CONTACTO ÓSEO)	31.47±3.09	33.61±2.34**
HUESO PERIIMPLANTARIO TOTAL	71.07±1.61	65.18±3.53
TEJIDO CONJUNTIVO PERIIMPLANTARIO	28.93±1.61	34.82±3.53
HUESO INTERROSCA	80.57±2.28	82.58±2.44*
TEJIDO CONJUNTIVO INTERROSCA	19.43±2.28	17.42±2.44
NEOFORMACIÓN ÓSEA	88.09±1.38	91.01±1.52*
HUESO PERIIMPLANTARIO NUEVO	7.53±0.49	8.44±0.66

*Diferencia significativa para $p < 0,05$
 **Diferencia significativa para $p < 0,10$

RESULTADOS 8 SEMANAS



COMPARACIÓN DE RESULTADOS A 5 Y 8 SEMANAS



CONCLUSIONES

SOBRE EL BIC Y LA NEOFORMACIÓN:

- La admisión de GH tópica produjo un aumento en los valores de BIC a las 5 y 8 semanas.
- La aplicación tópica de GH aumentó la tasa de neoformación ósea a las 5 y 8 semanas.

SOBRE EL EFECTO IMPULSOR:

- La administración local de GH durante el procedimiento quirúrgico puede producir un efecto estimulador sobre el número y función de condroblastos y osteoblastos en las primeras etapas del proceso de reparación ósea.

APLICACIONES:

- La hormona de crecimiento se puede considerar como un potencial agente terapéutico y estimulador de la respuesta ósea en las fases iniciales de la integración del implante.

BIBLIOGRAFÍA

- Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52:155-70.
- Andreassen TT, Jorgensen PH, Flyvbjerg A, Orskov H, Oxlund H. Growth hormone stimulates bone formation and strength of cortical bone in aged rats. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1057-67.
- Andreu E, Fernández E, Louis E, Ortega G, Sánchez-Andrés JV. Role of architecture in determining passive electrical properties in gap junction-connected cells. *Pflugers Arch* 2000;439:789-97.
- Arnett TR. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermadades del Metabolismo Mireral*. Madrid: Jarpyo Editores; 2004. p. 1-6.
- Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT. Increased mechanical strength of healing rat tibial fractures treated with biosynthetic human growth hormone. *Bone* 1990; 11:233-9.
- Barinaga M, Yamamoto G, Rivier C et al. Transcriptional regulation of GH gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature*, 1983; 306.
- Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous

jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977;16:1-132.

- Brånemark PI, Engstrand P, Öhrnell LO, Grondahl K, Nilsson P, Hagberg K, Darle C, Lekholm U. Branemark Novum: a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res* 1999;1:2-16.
- Brixen K, Kassem M, Nielsen HK, Loft AG, Flyvbjerg A, Mosekilde L. Short-term treatment with growth hormone stimulates osteoblastic and osteoclastic activity in osteopenic postmenopausal women: a dose response study. *J Bone Miner Res* 1995; 10(12):1865-74.
- Brunski JB, Moccia AF, Jr., Pollack SR, Korostoff E, Trachtenberg DI. The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue-implant interface. I. Histological aspects. *J Dent Res* 1979;58:1953-69.
- Cannizzaro G, Leone M. Restoration of partially edentulous patients using dental implants with a microtextured surface: a prospective comparison of delayed and immediate full occlusal loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:512-22.
- Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1993; 55:131-53.
- Cruz L, Almagro Urrutia Z, Leon Castell, C. The origin and evolution of dental implant. *Rev Haban Cienc Méd [online]*. 2009;4: 0-0. ISSN 1729-519X.
- Devesa J, Lima L, y Tresguerres J.A.F. Neuroendocrine control of GH secretion. *Trends, Endocrinology Metabolism*, 1992; 3: 175-183.

- Devesa J, Esquifino A, Tresguerres J.A.F. Fisiología del sistema endocrino. En: Tresguerres JAF, editor. Fisiología humana. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill; 1999. 889-905.
- Donado Azcárate A, Guisado Moya B, Donado Rodríguez M. Implantes dentales aloplásticos. Cirugía bucal. Barcelona: Editorial Masson; 2005. p. 683-734.
- Esposito M, Grusovin MG, Achille H, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD003878.
- Genuth S. Sistema endocrino: El hipotálamo y la glándula hipofisaria. En: Berne R.M and Levy M.N, editores. Fisiología. 3ª edición. Madrid: Hacourt; 2001. 533-547.
- Guicheux J, Gauthier O, Aguado E, Pilet P, Couillaud S, Jegou D, Daculsi G, Heymann D. Human growth hormone locally released in bone sites by calcium-phosphate biomaterial stimulates ceramic bone substitution without systemic effects: a rabbit study. J Bone Miner Res 1998; 13(4):739-48.
- Harris WH, Heaney RP. Effect of growth hormone on skeletal mass in adult dogs. Nature 1969; 223(204):403-4.
- Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclasts formation and function. Endocrinology 1995; 136:124-31.
- Hunziker E.B, Wagner J, Zapf J. differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. J Clin Invest 1994; 93: 1078-1086.

- Langdahl B.L, Kassem M, Moller M.K. and Eriksen E.F. The effects of IGF-I and IGF-II on proliferation and differentiation of human osteoblasts and interactions with growth hormone. Eur J Clin Invest 1998; 28:176-183.
- Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. Clin Orthop 1991; 263:30-48.
- Müller EE. Role of neurotransmitters and neuromodulators in the control of anterior pituitary hormone secretion. En: De Groot LJ, editor. Endocrinology. 3ª edición. Philadelphia: WB Saunders; 1995. 345-354.
- Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. Endocr Rev 1998; 19(1):55-79.
- Ohlsson C, Vidal O. Effects of growth hormone and insulin-like growth factors on human osteoblasts. Eur J Clin Invest 1998; 28(3):184-6.
- Prieto S. Fisiología Humana. Madrid: McGraw-Hill; 2005. p. 981-94.
- Ring, ME. Historia ilustrada de la odontología. Barcelona: Doyma; 1995. p. 121-254.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med 1990; 323(1):1- 6.
- Sanz J. Historia general de la odontología española. Barcelona: Masson; 1998.

- Schnitman PA, Wohrle PS, Rubenstein JE. Immediate fixed interim prostheses supported by two-stage threaded implants: methodology and results. *J Oral Implantol* 1990;16:96-105.
- Syed-Picard FN, Jayaraman T, Lam RS, Beniash E, Sfeir C. Osteoinductivity of calcium phosphate mediated by connexin 43. *Biomaterials* 2013;34:3763-74.
- Testori T, Bianchi F, Del Fabbro M, Szmukler-Moncler S, Francetti L, Weinstein RL. Immediate non-occlusal loading vs. early loading in partially edentulous patients. *Pract Proced Aesthet Dent* 2003;15:787-94.
- Tresguerres J.A.F. Somatomedinas. En: Moreno B and Tresguerres J.A.F, editores. Retrasos del crecimiento. Madrid: Díaz de Santos, 1996.
- Welsch U. Histología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.
- Zerón A, de Velasco G. Osteointegración: serendipia o razonamiento científico. *Revista Mex de Odontol Clín* 2006;4:4-9.
- Zhang W, Wang G, Liu Y, Zhao X, Zou D, Zhu C, Jin Y, Huang Q, Sun J, Liu X, Jiang X, Zreiqat H. The synergistic effect of hierarchical micro/nano-topography and bioactive ions for enhanced osseointegration. *Biomaterials* 2013;34:3184-95