

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA.
HOSPITAL GENERAL DE GALICIA. SANTIAGO DE COMPOSTELA
SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA. HOSPITAL INSALUD A. MARCIDE. FERROL
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bioactividad del polimetilmetacrilato (cemento óseo) modificado

COUCEIRO FOLLENTE, J.; VALLE ORTIZ, M. J.; LAREO, I.; REGUEIRO, B.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha llevado a cabo gracias a un proyecto de investigación de la Excm. Diputación de La Coruña y a la Fundación Empresa Universidad Gallega (FEUGA).

La sílice ha sido suministrada por Santiago González-Babé. Cooper-Zeltia. Porriño. Vigo.

RESUMEN:

El comportamiento del cemento de polimetilmetacrilato y la reacción que provoca en el organismo están influidos por su actividad biológica. Los autores han realizado un estudio experimental *in vivo* e *in vitro* de la influencia de diferentes modificaciones de la composición del cemento.

La adición de cargas de sustancias que pueden originar fenómenos de bioactividad (cuarzo y wollastonita) produce una mejor compatibilidad biológica del cemento.

Descriptores: Cemento óseo. PMMA. Acrílicos. Metilmetacrilatos. Biocompatibilidad. Cultivo de condrocitos.

SUMMARY:

The polymethylmetacrylate bone cement reaction in clinical practice is conditioned in part by its biological activity and ageing. An *in vivo* and *in vitro* experimental study was conducted to elucidate the possible implications of some bone cements mineral additives on bioactivity behaviour.

Some substances (as quartz and wollastonite) can develop bioactivity phenomena when added to PMMA cement and may enhance its biological compatibility.

Key Words: Bone cement. PMMA. Acrylics. Methylmethacrylates. Biocompatibility. Chondrocyte culture.

Introducción

El cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) es un material que se ha hecho habitual en la cirugía ortopédica, siendo una de sus principales aplicaciones en la fijación de implantes; no obstante, en cierto número de casos ésta falla por motivos aún no definitivamente aclarados, habiéndose implicado diferentes factores:^{1, 2} colocación del implante en situación mecánica desfavorable, lo que conduciría a un aumento de las sollicitaciones con fallo de la interfase; alteraciones circulatorias del hueso debidas al trauma quirúrgico, daño térmico por el calor de polimerización, alteraciones producidas por los componentes del cemento y otras. Todos estos factores pueden influir en algunos casos, y en cierto grado, al fracaso de la unión con el hueso.

Un material implantado en el organismo puede dar lugar a diferentes tipos de reacciones,³ teniendo en cuenta la bioactividad del material, es decir, la capacidad de interactuar y conseguir una unión en la interfase con los tejidos del organismo vivo. El PMMA se comporta como un material bastante inerte, no produciendo ni estimulando la unión con el hueso, por eso la modificación de las características del cemento de forma que sea más activo biológicamente influirá en que se forme una unión más sólida con el tejido óseo y, por tanto, una mejor fijación de los implantes. Se han empleado experimentalmente mezclas de cemento con vitrocerámicas, con buenos resultados.⁴ Por todo esto hemos estudiado la influencia de diferentes composiciones de cemento de PMMA con sustancias que poseen actividad de superficie, en un modelo experimental en el que se excluyen las influencias del acto quirúrgico y de otros factores que pudieran modificar la respuesta al cemento, y también sobre un modelo animal con unas condi-

ciones semejantes a las que están expuestos los implantes in vivo.

Material y métodos

Se realizaron cultivos de condrocitos sobre cemento de PMMA con y sin la adición de diferentes cargas, y se implantaron en animales de experimentación.

Para los cultivos celulares se emplearon condrocitos de ratón BALB/c obtenidos según la técnica descrita por uno de los autores,⁵ que se sembraron en placas de cultivo sobre discos de cemento PMMA con la adición de cargas de sílice y wollastonita (silicato cálcico) finamente pulverizadas, en concentraciones del 2%, 5%, 10%, 25% y 50%. Estos discos habían sido preparados previamente, esterilizados con óxido de etileno y lavados con BBS antes del sembrado de los condrocitos. El cultivo se desarrolló sobre medio RPMI con un 10% de FCS (foetal calf serum). El crecimiento celular fue observado a los 3 días y a las 2 semanas de cultivo.

Para los implantes se realizaron unos cilindros de 0'7-1 mm. de diámetro de cemento de PMMA con bario, mezclado con sílice al 2%, 5%, 10%, 25% y 50%. Previamente polimerizados y esterilizados, se implantaron dentro de una cabina de flujo laminar en el tercio proximal del fémur de ratones machos BALB/c de 14 semanas, a través de perforaciones transversales en unos casos e intramedularmente previo fresado en otros, encajándose a presión y cortando la porción del cilindro que sobresalía. En total se implantaron 11 ratones. Los animales fueron sacrificados a las 8 semanas de la implantación, se realizaron radiografías para posteriormente disecar los fémures y procesarlos histológicamente. El hueso se trató con solución descalcificante de EDTA. El cemento se disolvió con óxido de propileno. Se realizaron tinciones de Hematoxilina-Eosina y tricrómico de Masson.

Resultados

1. Cultivo celular

A los tres días de cultivo se pudo comprobar que las células del cartílago mantenían su fenotipo y permanecían adheridas al fondo del pocillo de la placa de cultivo, así como a la superficie del disco de cemento. Para demostrar las células en el centro de los discos de cemento, se consiguió que éstos tuvieran un espesor tal que permitiera un grado de transparencia para observar las muestras por transmisión.

A las dos semanas de cultivo las células del cartílago crecían en todos y cada uno

de los discos de cemento cargado, con sílice o wollastonita en diferentes grados de densidad, mientras que en el control de cemento sin carga no se pudo observar ningún crecimiento sobre el mismo, sino que todas las células sufrieron una gradual destrucción y probablemente, debido a la pérdida de adherencia a las superficies, fueron arrastradas en los sucesivos cambios de medio de cultivo.

Las mayores densidades celulares (Fig. 1) se encontraron sobre el cemento con un 10% de sílice, y sobre el que contenía el 2% y el 5% de wollastonita. En ambos casos alguna de las células mostraba fenómenos morfológicos de desdiferenciación (Fig. 2).

2. *Implantes*

Todos los animales implantados sobrevivieron hasta las 8 semanas en que se procedió a su estudio.

Radiográficamente se comprobó la tolerancia a los implantes y su posición, habiéndose mantenido in situ en todos los

casos, excepto en uno. Tras la disección de los fémures los implantes aparecían sólidamente unidos al hueso circundante, sin existir inestabilidad macroscópica. En los transversales se produjo un remodelado óseo alrededor del implante, con un refuerzo de la cortical a ambos lados para adaptarse a la nueva situación de carga.

Tras el estudio histológico se pudo comprobar que alrededor de los implantes transversales con carga de sílice se había producido crecimiento de hueso nuevo (Fig. 3), incluso en el espacio previamente ocupado por la cavidad medular; en estos casos, cuando la concentración de polvo de sílice era del 10%, el hueso neoformado aparecía en íntimo contacto con el cemento, no existiendo entre ambos interfase celular. En aquellos casos en los que se utilizaron cementos sin cargas de sílice, existían zonas en las que el contacto entre el hueso y el cemento tenía lugar a través de una fina capa celular interpuesta; en otras zonas el cemento estaba en contacto con células de aspecto fibroblástico sin tejido óseo próximo (Fig. 4).

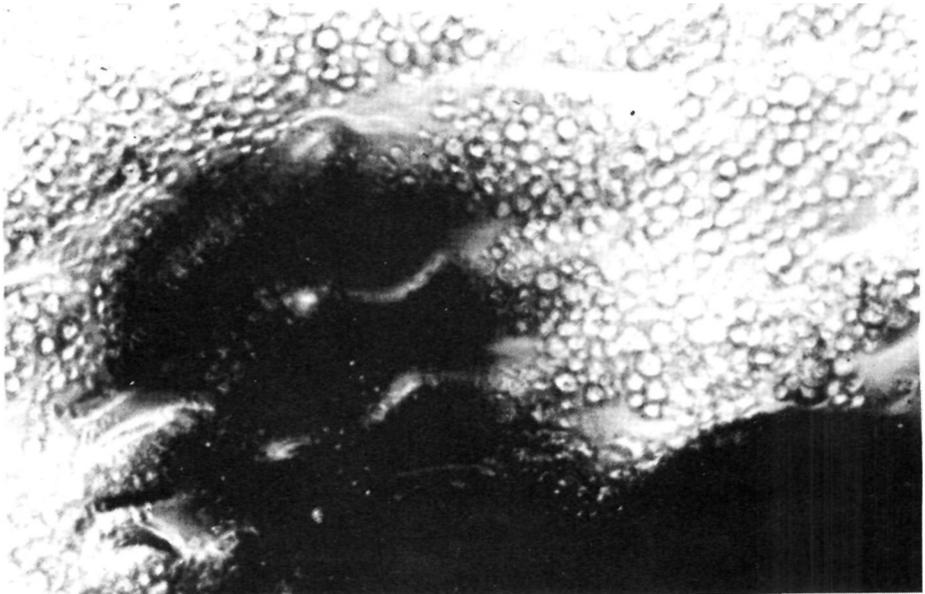


FIG. 1. — Condrocitos sobre cemento con un 10% de sílice a los 3 días de cultivo (x 450).

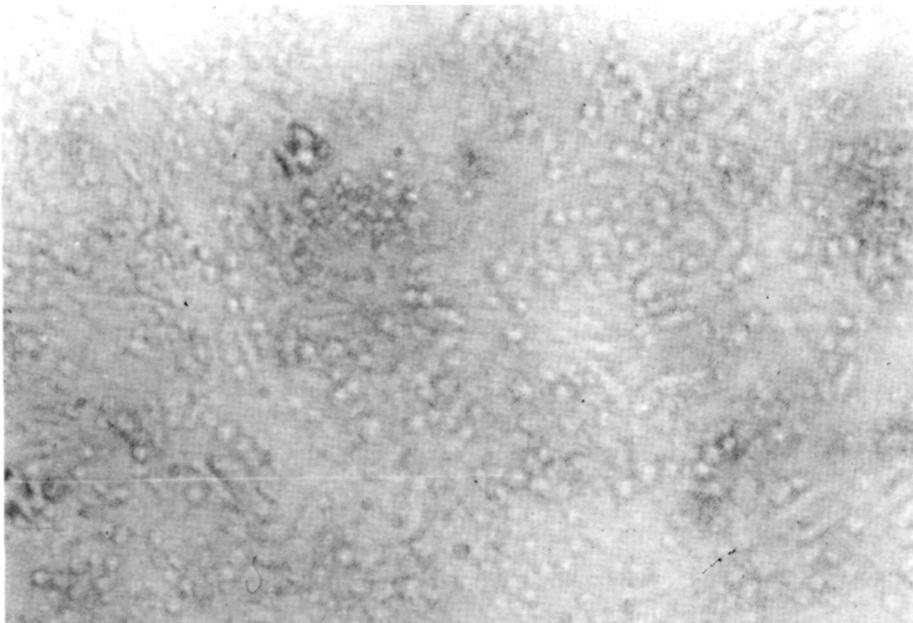


FIG. 2. — Condrocitos sobre cemento con un 5% de sílice a las 2 semanas (x 450).

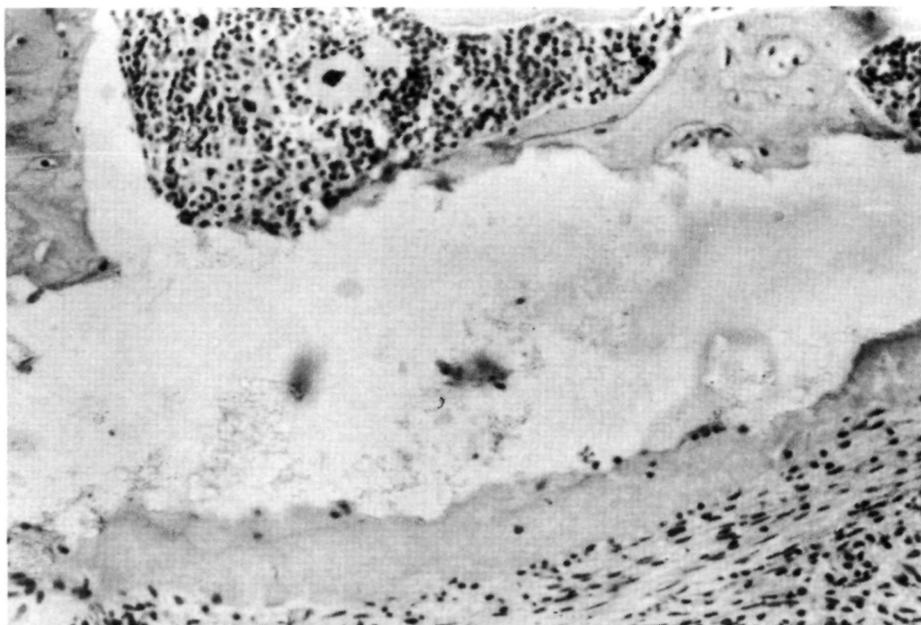


FIG. 3. — Implante transversal de cemento con 10% de sílice (Hematoxilina-Eosina) (x 200).

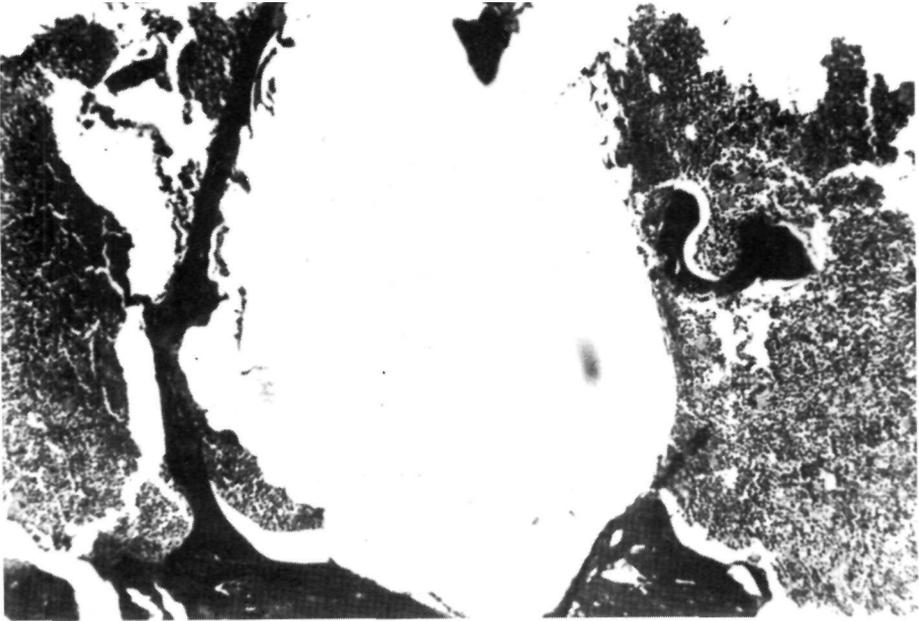


FIG. 4. — Implante transversal sin sílice (Tricrómico de Masson) (x 100).

En los implantes intramedulares con PMMA puro se produjo formación de membrana de interfase, con la presencia de fibroblastos, células histiocíticas y algunas células gigantes (Fig. 5); con un 10% de sílice se observó la formación de hueso compacto en contacto con el implante, si bien en algunas áreas podían encontrarse células adiposas (Fig. 6).

En un caso en que se extruyó el cemento el lecho contenía un tejido macroscópicamente fibroso, cuyos componentes celulares eran fibroblastos, histiocitos e infiltrado linfocítico.

Discusión

El cemento de PMMA es un material que se ha venido empleando en cirugía ortopédica con gran profusión en los últimos años, como medio de fijación de implantes, debido a su capacidad de penetrar en los intersticios del hueso o como material de relleno en algunos casos; con todo, aún permanecen sin resolver dos problemas

fundamentales de su comportamiento: sus propiedades mecánicas deberían aproximarse más a las del hueso, y para mejorar este aspecto se han introducido modificaciones en la forma de su preparación (centrifugado, mezcla en vacío) y se han propuesto cambios de composición, con la adición de otros materiales que mejoren sus características tensiles.

Por otra parte, aunque la tolerancia a este producto en general es buena, en algunas circunstancias se ha observado la formación en la interfase entre el cemento y el hueso de un tejido que muestra un comportamiento agresivo para el tejido óseo,⁶ provocando su reabsorción y la pérdida de fijación del implante. Para mejorar este aspecto del comportamiento del cemento se podría actuar sobre la actividad de superficie del mismo, de forma que no sea solamente tolerado, sino que se formen uniones sólidas entre el material y los tejidos del organismo. Se ha observado que algunas sustancias, como la sílice, presentan actividad de superficie, estableciendo



FIG. 5. — Membrana de interfase en un implante de cemento sin sílice intramedular (x 100).



FIG. 6. — Implante intramedular con un 10% de sílice (x 100).

uniones con los tejidos circundantes,³ de aquí la idea de añadir al cemento algún material que mejore su comportamiento biológico sin alterar apreciablemente sus características mecánicas.

Para estudiar el comportamiento de las células en contacto con cemento modificado con distintas cargas, se debe emplear un modelo experimental que elimine factores como el calor desprendido en la polimerización o la influencia de la destrucción de la vascularización del hueso, por lo que hemos empleado un modelo de cultivo de células de cartílago sobre discos de cemento. En este estudio se comprobó que las células del cartílago se mantienen en los medios y en las condiciones de cultivo empleados, que se adhieren a la superficie de los sustratos y que las células mantienen su fenotipo cuando el soporte de crecimiento estaba formado por PMMA con cargas de sílice, mientras que en los controles de cemento sin sílice no se logró mantener el cultivo celular. Esto último está de acuerdo con otros trabajos⁷ en los que se observaba el efecto nocivo del PMMA sobre los condrocitos.

En los implantes en animales de experimentación se observó el hueso en contacto directo con el cemento con sílice. En otros trabajos⁸ en los que se describe la implantación de cemento siguiendo un método semejante, se produjo la formación de una capa celular de espesor variable de tejido fibroso. Esta diferencia con nuestros hallazgos puede ser debida a la presencia de la carga de sílice, ya que en los casos en que empleamos cemento sin cargas la formación de hueso es menor y no se produce en contacto directo con el cemento. La diferencia entre la respuesta a los implantes con sílice y a los que sólo contienen PMMA podría originarse en la diferente actividad biológica de superficie de ambos materiales, ejerciendo la sílice un efecto beneficioso sobre la compatibilidad

biológica.^{3, 9} En los implantes intramedulares en algún caso se pudo comprobar la formación del tejido descrito como membrana de interfase, existiendo sin embargo zonas en las que el hueso se llegó a formar en contacto con el cemento con sílice. El comportamiento diferente de los implantes intramedulares y transversales se explicaría por la diferente técnica de implantación o por el grado de estabilidad de estos implantes, ya que al existir micromovimientos se favorecería la formación de la membrana de interfase.¹⁰

Posiblemente, en la formación de la membrana de interfase interviene no sólo la actividad biológica a nivel de la misma, sino también su estabilidad y capacidad para transmitir cargas.

Conclusiones

1. El cultivo de condrocitos sobre capas finas de diversos materiales permite estudiar la influencia de éstos sobre el crecimiento y viabilidad celular por observación directa de las células.
2. A las dos semanas de cultivo no se ha podido observar la presencia de células sobre cemento de PMMA sin modificar.
3. El PMMA modificado con cargas de SiO_2 y de SiO_3Ca permite el mantenimiento y posible crecimiento de los condrocitos en su superficie, conservando muchas de las células su fenotipo incluso hasta las dos semanas de cultivo.
4. Se ha obtenido crecimiento de hueso en contacto directo con implantes de PMMA con un contenido en SiO_2 del 10%, cuando se colocaban en condiciones mecánicas de estabilidad.
5. Se ha comprobado la formación de membranas de interfase en los casos de deficiente fijación mecánica.

BIBLIOGRAFIA

1. LINDWER, J.; VAN DEN HOOF, A.: «The influence of acrylic cement on the femur of the dog». *Acta Orthop. Scand.* 1975. 46: 657-671.
2. MJÖBERG, B.: «Loosening of cemented hip prosthesis». *Acta Orthop. Scand.* 57. Sup. 221: 1-40.
3. HENCH, L. L.; WILSON, J.: «Surface active biomaterials». *Science.* 1984. 226: 630-636.
4. JONCK, L. M.; GROBBELAAR, C. J.; STRATING, H.: «Glass-ceramic cements: a possible alternative for polymethylmethacrylate (PMMA) in arthroplasty». *J. Bone Joint Surg.* 1985. 67B: 505.
5. COUCEIRO FOLLENTE, J.: «Estudio experimental de las interacciones celulares entre el sistema inmunitario y los condrocitos». Tesis. Universidad de Santiago de Compostela.
6. JASTY, M. L.; FLOYD, W. E.; SCHILLER, A. L.; GOLDRING, S. R.; HAMS, W. H.: «Localized osteolysis in stable, non septic total hip replacement». *J. Bone Joint Surg.* 1986. 68A: 912-919.
7. BOYD, A. D.; GOLDBERG, V. M.; MILLER, L. M.; MALEMUD, C. J.: «Effects of PMMA on rabbit articular chondrocytes in monolayer culture». *Clin. Orthop.* 1984. 189. 279-293.
8. LINDER, L.: «Reaction of bone to the acute trauma of bone cement». *J. Bone Joint Surg.* 1977. 59A: 82-87.
9. PASCHALL, H. A.; RODEBUSH, M. M.; MCVEY, J. T.: «Soft tissue reaction to non-porous bioglass-ceramic materials». *J. Bone Joint Surg.* 1974. 56A: 846.
10. GOLDRING, S. R.; SCHILLER, A. L.; ROELKE, M.; ROURKE, C. M.; O'NEILL, D. A.; HARRIS, W. H.: «The synovial-like membrane at the bone cement interface in loose total hip replacement and its proposed role in bone lysis». *J. Bone Joint Surg.* 1983. 65A: 575-584.