

CARACTERIZACIÓN

IMPLANTACIÓN DE UN RELLENO DE ÁCIDO POLILÁCTICO PARA REGENERACIÓN ÓSEA

CHARACTERIZATION AND IMPLANTATION OF A POLYLACTIC ACID FILL USED FOR BONE REGENERATION



Yuliana Solís Caicedo¹

Carlos Augusto Betancur Salazar²

Héctor Fabio Zuluaga Corrales³

Carlos Humberto Valencia Llano⁴

¹ Ingeniera de Materiales, Universidad del Valle, Grupo Simerqo, Centro Nacional de Asistencia Técnica a la Industria- ASTIN - SENA, Colombia, yulianasolisc@gmail.com

² Ingeniero de Materiales, Universidad del Valle, FANALCA, Colombia, carbetan@gmail.com

³ Químico, Universidad del Valle, Colombia, Ph.D Química, Universidad de Florida, Director, Escuela de Química Universidad del Valle, Colombia, Director del Laboratorio de polímeros - Grupo SIMERQO fazulu@quimica.univalle.edu.co

⁴ Implantólogo Oral y Odontólogo, Universidad del Valle, Centro de Investigación de Estudios Odontológicos - CIEO, Implantología Oral y Reconstructiva, Colombia, Clínica El Trébol, carvalenc@gmail.com

Resumen

Este artículo presenta la caracterización de un relleno de ácido poliláctico obtenido a escala de laboratorio y su evaluación como matriz de relleno para promover la regeneración ósea. La caracterización incluyó la identificación química por espectroscopía infrarroja (FTIR), el análisis calorimétrico por calorimetría diferencial de barrido (DSC), el estudio termogravimétrico por TGA, la determinación del peso molecular por medio del método viscosimétrico y se evaluó la resistencia a la degradación hidrolítica para simular las condiciones de aplicación del material en el cuerpo humano. En la etapa final de evaluación se realizó la implantación del material en la tibia de treinta conejos para

determinar el porcentaje de absorción del material y el crecimiento de tejido óseo. En la investigación se realizó el aprovechamiento de las propiedades de los polímeros de ácido láctico como materiales biocompatibles, biodegradables y bioabsorbibles para la obtención de una matriz de relleno que permitiera promover la regeneración ósea.

Palabras Claves: Ácido láctico, ácido poliláctico, polímeros biodegradables, degradación hidrolítica, polimerización por condensación, implantes reabsorbibles, regeneración ósea.

Abstract

This article presents the characterization of a polylactic acid (PLA) matrix obtained via experimental procedure and its evaluation like a matrix to promote bone regeneration. The characterization included the chemical identification by Infrared Spectroscopy (FTIR), the thermal analysis by DSC and TGA, molecular weight measurement by viscosimetry and In-vitro hydrolytic degradation of the polymer was also studied to simulate the PLA application in the human body. At the final stage of evaluation the implantation of the material as a fill in the tibia of 30 rabbits was carried out to calculate the absorption percentage or bone growth. In the study, properties of lactic acid polymers like biocompatibility and biodegradability were used to produce a matrix to promote bone regeneration.

Keywords: Lactic acid, polylactic acid, biodegradable polymers, hydrolytic degradation, direct polycondensation, biabsorbable implants, bone regeneration.

Recibido: Julio 31 de 2009

Aceptado: Noviembre 21 de 2009



FIGURA 1. Equipo de destilación usado para polimerizar el ácido láctico: El montaje consta de: a) Un balón de dos bocas donde se introduce el ácido láctico, b) un condensador que permite el flujo de agua para eliminar el subproducto, c) un balón de una boca donde se deposita el agua eliminada, d) un controlador de temperatura y e) un equipo para reducir la presión y cuantificarla.

1. Introducción

El avance en la ciencia e ingeniería de los materiales abarca diferentes campos de aplicación. A nivel médico se ha recurrido al desarrollo y a la caracterización de nuevos materiales que permitan mejorar la calidad de vida de los seres humanos, al crear "partes de repuesto" como implantes para su uso en el cuerpo humano para medir, restaurar y mejorar la función fisiológica, logrando así que se mejore la supervivencia. Estos materiales de uso en la industria médica por sus propiedades de biodegradación y biocompatibilidad son denominados biomateriales. Dentro de esta clasificación se encuentra uno de los principales polímeros biodegradables conocido como ácido poliláctico (PLA); el cual es un biopoliéster alifático polimerizado a partir de monómeros de ácido láctico.

El ácido poliláctico (PLA) presenta buenas propiedades mecánicas, biocompatibilidad y biodegradabilidad; por ello, se considera un polímero de interés potencial en aplicaciones

industriales y médicas; en este último campo es usado como material de sutura reabsorbible, en cirugía plástica, para cirugía reconstructiva y regeneración ósea, liberación controlada de medicamentos. Debido a la importancia de este polímero y a sus propiedades, esta investigación se basó en su obtención, caracterización e implantación (en conejos) como relleno para promover la regeneración ósea.

2. Metodología Experimental

Se caracterizaron muestras de polímero obtenidas a partir de una reacción de polimerización por condensación realizada a escala de laboratorio, con el fin de identificar sus propiedades y seleccionar la mejor, para su posterior implantación en conejos. En la Figura 1 se presenta el equipo usado para obtener los polímeros de ácido láctico. El montaje consta de: a) Un balón de dos bocas donde se introduce el ácido láctico, b) un condensador que permite el flujo de agua para eliminar el subproducto, c) un balón de una boca donde se deposita el agua eliminada, d) un controlador de temperatura y e)

un equipo para reducir la presión y cuantificarla.

2.1. Caracterización Química, Térmica y Determinación del Peso Molecular

La caracterización química de las muestras de polímero se realizó usando Espectroscopia Infrarroja a través de un espectrofotómetro FTIR Shimadzu 8400 a temperatura ambiente. Se registraron por transmisión los espectros correspondientes entre los números de onda $4\,000\text{ cm}^{-1}$ a 500 cm^{-1} y se identificaron las bandas de absorción características del ácido poliláctico.

El peso molecular se determinó por viscosimetría, con un viscosímetro Ubbelohde, un cronómetro, un baño termo estático que permitió tener mayor control de la temperatura, y un termómetro, entre otros. El manejo del viscosímetro Ubbelohde se realizó siguiendo la norma ASTM D 446. (Ver Figura 2). Los datos de tiempos de flujo obtenidos se procesaron con el software VISFIT 2.0 para determinar la viscosidad intrínseca de las soluciones. Finalmente se determinó el peso molecular viscoso (M_v) a partir de la ecuación de Mark-Houwink Sakurada:

$$[\eta] = K \cdot (M_v)^a$$

(Ecuación No. 1)

Donde, η = Viscosidad Intrínseca
K y a = constantes de la ecuación de Mark-Houwink-Sakurada

La caracterización térmica se realizó usando un calorímetro diferencial de barrido marca TA instruments DSC

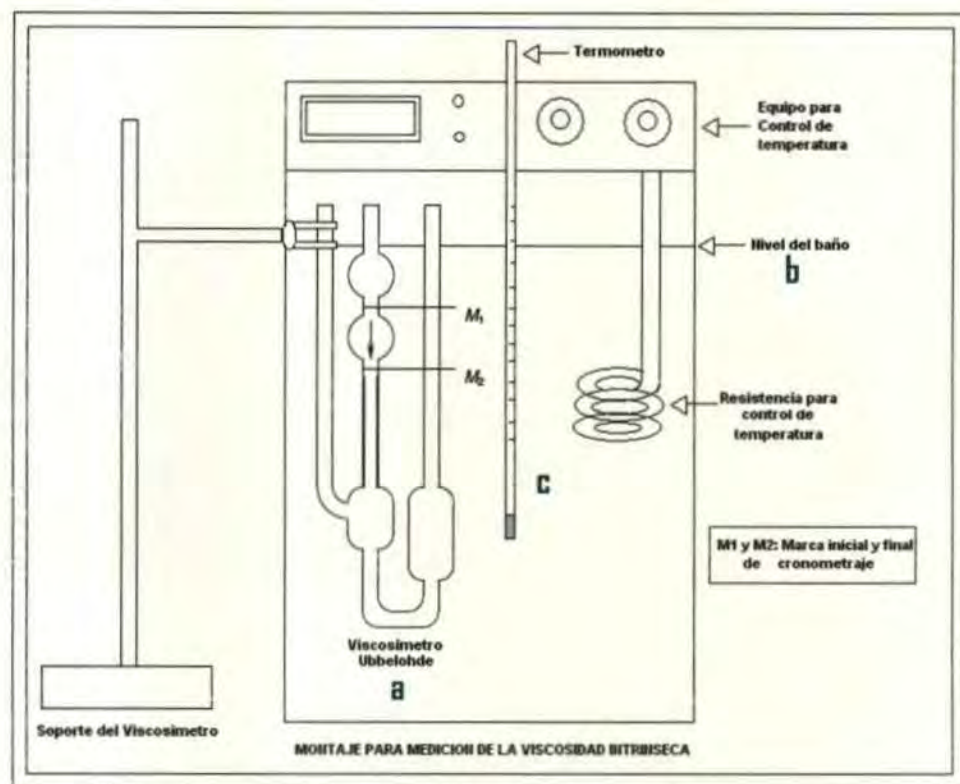


FIGURA.2. Equipo para medición de la viscosidad intrínseca de las muestras de PLA:

a) Viscosímetro Ubbelohde, b) Nivel del Baño Termostático, c) Termómetro

2920 Modulated DSC con un baño de nitrógeno líquido anexo, lo que permitió determinar las temperaturas de fusión y las transiciones vítreas de las muestras. Los termogramas se realizaron en una termobalanza TA Instruments TGA 2050, trabajando con un régimen dinámico a $10^\circ\text{C}/\text{min}$, con atmósfera de nitrógeno y en el intervalo de $20\text{--}350^\circ\text{C}$.

Debido a que se buscaba obtener un material moldeable alrededor de los 42°C que a la temperatura corporal (37°C) estuviera rígido una vez implantado, se realizó una prueba cualitativa que permitió determinar la temperatura de reblandecimiento del

material. Esta prueba consistió en el uso de un baño con control gradual de la temperatura, donde se introdujeron las muestras y se determinó de manera manual la temperatura a la cual éstas se podían moldear fácilmente para seleccionar las que cumplieran con la temperatura de moldeo esperada.

2.2. Evaluación de la Degradación Hidrolítica

El procedimiento de este ensayo siguió la norma internacional ASTM F1635-04a denominada: "Método Estándar para Evaluar la Degradación In Vitro de Resinas de Polímero y Formas Fabricadas Hidrolíticamente Degradables para Implantes Quirúrgicos". En este método las muestras de polímero se introdujeron en una solución buffer, con un pH alrededor de 7, y se usó un horno para simular la temperatura corporal (37°C)

TABLA 1. Constantes de Ecuación Mark Howink-Sakurada para las mediciones viscosimétricas usando cloroformo como disolvente, a 25°C

	Mn	Mw	Mv
K	$6,60 \times 10^{-4}$	$6,60 \times 10^{-4}$	$2,40 \times 10^{-4}$
a	0,67	0,64	0,77



FIGURA 3. Muestras de polímero en el horno durante el ensayo de degradación hidrolítica. **Fuente:** Solís, y Betancur, C. Tesis de Grado. Universidad del Valle. 2007



FIGURA 4. Defecto realizado en la tibia de un sujeto de estudio. **Fuente:** Solís, y Betancur, C. Tesis de Grado. Universidad del Valle. 2007

en el que se ingresaron las muestras. Se hicieron cálculos de pérdida de masa, hinchamiento y del cambio de pH para evaluar la resistencia a la degradación hidrolítica de las muestras seleccionadas en la etapa anterior. (Figura 3).

2.3. Implantación y Evolución de la Absorción del PLA

De acuerdo con los resultados obtenidos de las caracterizaciones anteriores, se seleccionó el material adecuado para su implantación en conejos. Las condiciones esperadas eran que el peso molecular permitiera la reabsorción del material en un período de dos a tres meses, que el material pudiera ser manipulado o moldeado a una temperatura alrededor de los 40°C ó 42°C y que la temperatura corporal estuviera constante para que ocupara el espacio vacío realizado como defecto óseo.

Las pruebas de reblandecimiento del material, determinaron el peso molecular y a partir de los resultados del ensayo de degradación hidrolítica del material, se seleccionó la muestra PLA 05 como la apta para implantación siguiendo los criterios previamente

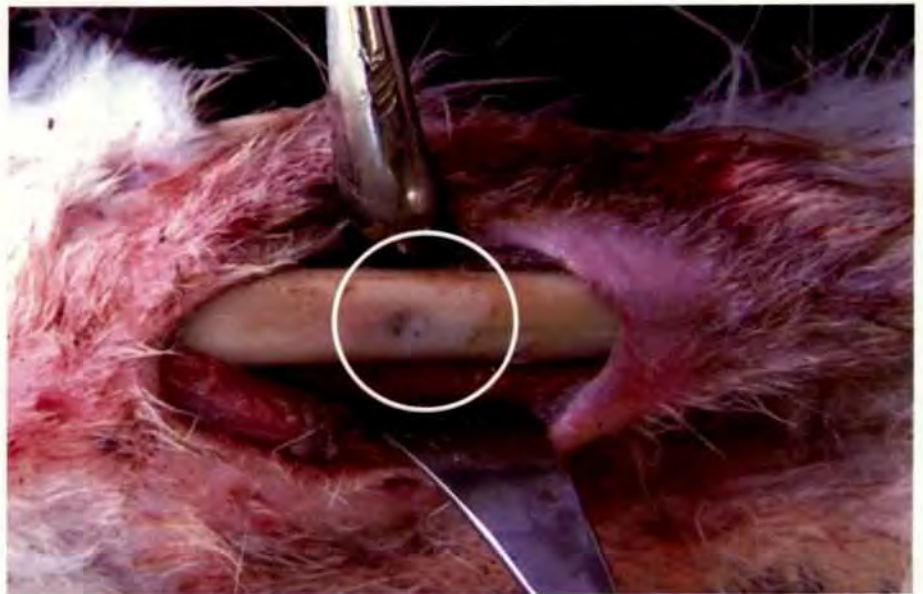


Figura 5. Defecto con el implante polimérico. **Fuente:** Solís, y Betancur, C. Tesis de Grado. Universidad del Valle. 2007



Figura 6. Radiografía del defecto tomada después de la implantación: El círculo rojo enmarca el área de la perforación creada, identificando la parte opaca de la toma. **Fuente:** Solís, y Betancur, C. Tesis de Grado. Universidad del Valle. 2007

citados.

Se realizó el proceso quirúrgico de implantación del PLA obtenido en la tibia de 30 conejos o sujetos de estudio, para ello se realizó una perforación en la tibia de los conejos, y posteriormente se inyectó el material polimérico. La siguiente etapa incluyó el control y seguimiento físico, fisiológico y radiográfico del material, valorando las respuestas que se pudieron presentar. Se tomaron radiografías antes y después del proceso de implantación para la tibia de cada sujeto de estudio y se siguió por dos meses el proceso de crecimiento de tejido óseo a través de micrometrías, para lo cual se realizó cada 10 días el sacrificio de 5 sujetos de estudio. (Figuras 4-6)

3. Resultados y Discusión

3.1. Análisis Estructural Por FTIR

Las muestras poliméricas fueron sometidas al ensayo de caracterización por espectroscopía infrarroja en modo de transmisión para determinar la presencia de los grupos funcionales característicos del ácido poliláctico, al compararlos con el espectro IR generado para el monómero o reactivo de partida llamado ácido láctico y de esta manera detectar indicios de la reacción de polimerización. En la Figura 7 se aprecia la comparación de los espectros obtenidos para dos muestras del polímero: PLA 05 y PLA 07.

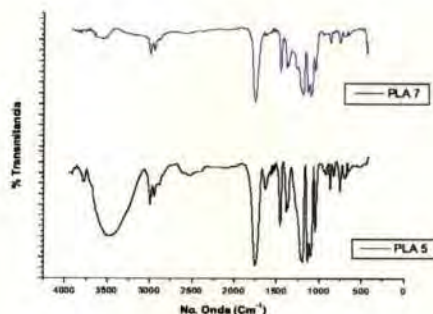


Figura 7. Espectro FTIR para las muestras PLA 5 y 7

Las principales bandas encontradas en los espectros de las muestras se esquematizan en la Tabla 2.

De acuerdo con la caracterización estructural de las muestras obtenidas, se infiere la presencia de polímeros o al menos un dímero, puesto que se identificaron plenamente las bandas características para la formación de ésteres típicos de la polimerización (como las bandas de tensión asimétrica y simétrica del enlace COC). Todo esto de manera física se hizo evidente al manipular el material obtenido, que en general, se trataba de sólidos rígidos; excepto dos muestras que fueron un poco más blandas; pero con alta consistencia.

3.2. Determinación del Peso Molecular Promedio Viscoso M_v

El peso molecular promedio viscoso

Tabla 3. Pesos Moleculares promedio viscosos del PLA en orden ascendente. (Mv para muestras de PLA obtenidos a diferente Presión, Temperatura y Tiempo)

No Muestra PLA	Viscosidad Intrínseca (g/dl)	Peso Molecular M_v (g/mol)
05	0,0719	1645,34
06	0,0759	1765,20
07	0,0840	2013,65
01	0,0917	2256,59
08	0,1477	4190,81
02	0,1524	4364,82
03	0,1783	5351,72
04	0,2555	8538,90

obtenido para las muestras sintetizadas se presenta en la Tabla 3.

Según los resultados presentados en la Tabla 3, el peso molecular promedio viscoso M_v se incrementó significativamente con el tiempo, la temperatura y la reducción de la presión de reacción. Teóricamente, las reacciones de policondensación son reacciones de equilibrio, que usualmente se llevan a cabo por la eliminación del componente de más bajo peso molecular; en este caso, agua. Por ende, altos pesos moleculares requerirán altos grados de deshidratación (usando mayor temperatura y tiempo de reacción y a mayor reducción de la presión), pero en general es difícil remover totalmente el agua del polímero fundido de alta viscosidad, lo que da como resultado bajos pesos moleculares en la policondensación directa, que también se evidenció en esta investigación.

TABLA 2. Bandas presentes en los espectros IR de las muestras de PLA

No. Onda (cm^{-1})	Banda Característica
1757-1758	Tensión del Enlace carbonilo C=O
1190	Tensión asimétrica del enlace C-O-C
1132	Tensión simétrica del enlace C-O-C
1211	Tensión asimétrica del enlace C-O-C
3500	Grupos Hidroxilo – OH terminales
1383	Deformación/flexión de tijera del enlace CH_3
2996 - 2946	Tensión de los grupos $-\text{CH}$ y $-\text{CH}_3$
1454	Flexión o deformación del enlace $-\text{CH}$
1094	Deformación del enlace $-\text{C-O}$
1046	Enlace C- CH_3



Figura 10. Cambio del pH para la hidrólisis del PLA 05

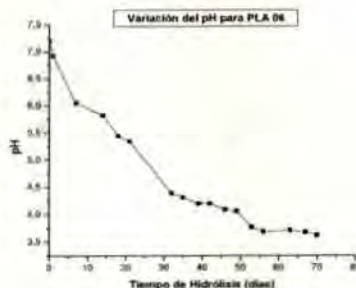


Figura 11. Cambio del pH para la hidrólisis del PLA 06

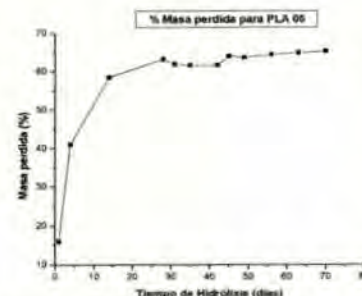


Figura 12. Pérdida de masa durante la degradación del PLA 05

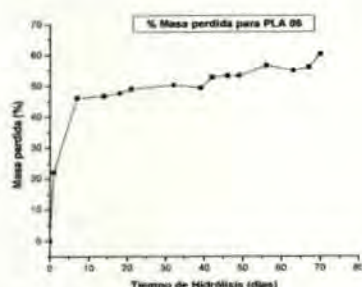


Figura 13. Pérdida de masa durante la degradación del PLA 06

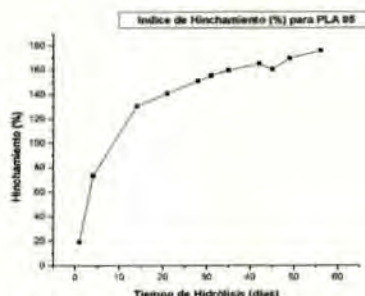


Figura 14. % Hinchamiento durante la degradación del PLA 05

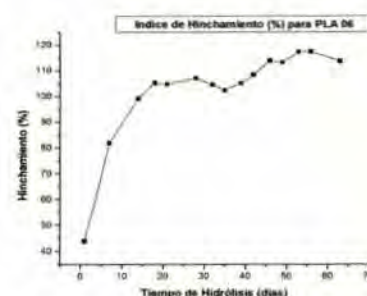


Figura 15. % Hinchamiento durante la degradación del PLA 06

3.5. Evaluación de la Degradación Hidrolítica

El ensayo de degradación hidrolítica se realizó para determinar la resistencia del polímero a ser atacado, hidrolizando el material. A este ensayo se sometieron las muestras PLA 05 y PLA 06, las cuales presentaron un valor de temperatura de moldeo o reblandecimiento cercano al valor esperado (42°C). La resistencia al ataque hidrolítico se midió a través del cambio de pH de la solución Buffer, la pérdida de masa del polímero y el %hinchamiento.

3.5.1. Cambio del pH

Al realizar la comparación entre las Figuras 10 y 11, la disminución en el pH de la solución fue menor para la muestra PLA 06, gracias a su mayor peso molecular en comparación con la muestra PLA 05, lo que le confiere mayor estabilidad, al ser un poco menos hidrolizable que la muestra

PLA 05.

3.5.2. Pérdida de Masa

En las Figuras 12 y 13 se observa que la pérdida de peso de las muestras PLA 5 y 6 es muy elevada durante los primeros días del proceso de hidrólisis, alcanzando valores de 60% y 48% para las muestras 5 y 6 respectivamente a los 20 días, y a partir de allí la pérdida de peso se hace más lenta alcanzando valores de 65% y 60 %, respectivamente, 70 días después de realizado el ensayo.

De acuerdo con la teoría reportada en investigaciones desarrolladas por Chu et. al (1981) y apoyada por otros investigadores, este comportamiento de la pérdida de masa se puede explicar apoyándose en el hecho de que el proceso de hidrólisis ocurre en dos etapas. La primera etapa de hidrólisis ocurre preferencialmente en las zonas amorfas, las cuales contienen segmentos de extremos de cadena, plegamientos y cadenas

no entrelazadas con rotación libre, cuyas estructuras se presentan esencialmente desordenadas y facilitan la difusión y el ataque del medio de hidrólisis. La etapa final de hidrólisis resulta del ataque a las zonas cristalinas del material, el cual se hace efectivo una vez que las zonas amorfas han sido seriamente atacadas. Esta última etapa es mucho más lenta que la primera debido a que la estructura altamente ordenada de las zonas cristalinas dificulta la difusión de la solución. Lo anterior se evidencia en la Figura 13, donde en los primeros días hay una pérdida acelerada de masa, la cual se vuelve constante o más lenta a partir de los 15 días del ensayo.

En síntesis, se asume que en la primera etapa de hidrólisis hubo mayor pérdida de masa debido a que se está atacando la zona amorfa del polímero, la cual es menos resistente debido a su grado de empaquetamiento y al grado de desorden de su estructura, que facilita la difusión y el ataque del medio de hidrólisis. En la etapa final,

En cuanto al peso molecular adecuado para la aplicación de las muestras de ácido poliláctico en el campo biomédico, especialmente para la fabricación de matrices de relleno óseo, se sabe por lo reportado en la literatura (PROIKAKIS, 2002) que éstas no requieren alta resistencia mecánica. Por esta razón los materiales con bajo peso molecular, como el PLA sintetizado, pueden ser usados con la ventaja de presentar un comportamiento degradativo apropiado en el cuerpo humano. Se espera que los polímeros de bajo peso molecular (M_v) obtenidos, cuyo valor varía desde 1,645 hasta 8,538 gramos/mol, presenten un comportamiento degradativo favorable en el cuerpo humano.

3.3. Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Se realizó la caracterización por calorimetría diferencial de barrido a las muestras de PLA No. 03, 04, 05 y 06 por ser las que presentaron mayor y menor peso molecular, respectivamente, de acuerdo con los datos reportados en la Tabla 4. El propósito de esta selección fue determinar la influencia del peso molecular en las temperaturas de transición características del material.

La temperatura de fusión (T_m) de las muestras se presentó desde 108,93°C, para la muestra de menor peso molecular, hasta 121,58°C para la de mayor peso molecular. Esta temperatura está determinada por la intensidad de las fuerzas de Van der Waals que mantienen unidas las cadenas del polímero. Por esto, cuando el polímero tiene un mayor peso molecular, se tendrán mayores interacciones de este tipo, lo que hace necesariamente que se requiera mayor energía para fundirlo.

En el estudio también se detectó, en barridos de temperatura adicional, la

TABLA 4. Propiedades Térmicas de PLA de diferentes pesos moleculares

Muestra	T_m (°C)	T_g (°C)	ΔH_f (J/g)
PLA 5	108,93	-15,72	5,761
PLA 6	112,17	12,51	8,782
PLA 3	116,52	19,21	17,740
PLA 4	121,58	21,17	29,860

temperatura de transición vítrea para la zona amorfa de cada polímero, la cual aumentó con el peso molecular, desde -15,72 °C para la muestra de menor peso molecular y hasta 21,17°C para la de mayor peso molecular. Este fenómeno está sujeto al número de terminales de cadena presentes en la molécula. Es decir, al tener un polímero de bajo peso molecular la cristalinidad será menor y la molécula va a presentar un número de terminales de cadena grande, lo que se traduce en cadenas de longitud corta y un volumen libre importante, que conlleva a obtener temperaturas de transición vítrea menores, por presentar menor grado de compactación debido a que las cadenas se encuentran en desorden.

En la Tabla 4 se presentan los valores de las temperaturas de fusión y transición vítrea obtenidas de las curvas de DSC.

3.4. Caracterización por Análisis Termogravimétrico (TGA)

Se realizó la caracterización por termogravimetría a las muestras PLA 04 y PLA 05, las cuales presentaron el mayor y el menor peso molecular viscosimétrico, respectivamente, para determinar la influencia del peso molecular en la pérdida de masa.

Para determinar la estabilidad térmica de los materiales, se realizó el análisis por termogravimetría. En términos generales, en los diagramas de TGA se observa que las muestras exhiben un notable descenso en la masa cuando son calentados, lo cual sugiere que los polímeros de PLA obtenidos pertenecen al grupo de polímeros que son re-

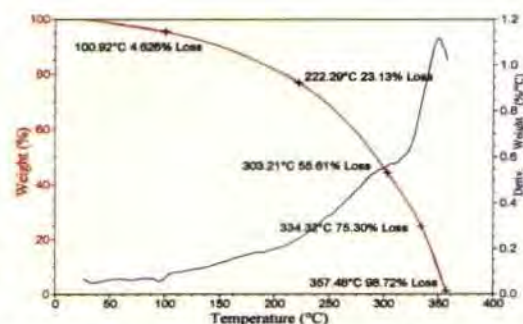


FIGURA 8. Termograma TGA para PLA 05

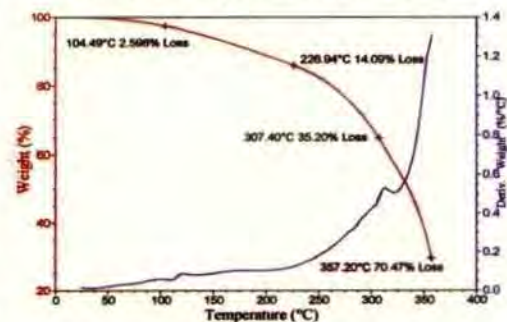


FIGURA 9. Termograma TGA para PLA 04

lativamente sensibles a la degradación térmica. En la literatura se reporta que la estabilidad de los poliésteres alifáticos en general es limitada a elevadas temperaturas (LUNT, 1997).

En este caso todos los polímeros presentaron baja estabilidad térmica, ya que comienzan a perder masa desde el inicio del calentamiento. La diferencia radica en la pérdida de peso final alcanzada por cada uno de ellos, la cual está directamente relacionada con el peso molecular de la muestra, ya que la menor pérdida de peso final se presentó en la muestra con mayor peso molecular (PLA 04).

De forma contraria, la mayor pérdida de peso final, o el polímero que más se degradó térmicamente fue el que presentó el menor peso molecular (PLA 05). (Figuras 8 y 9).

Para la aplicación en estudio, el ácido poliláctico trabajará a una temperatura de 37°C caso en el que no habrá pérdida de masa por efecto de la temperatura.

la pérdida de masa se torna constante debido a que está siendo atacada la zona cristalina del polímero, cuya estructura dificulta la difusión de la solución.

3.5.3. Hinchamiento

El comportamiento del índice de hinchamiento es influenciado por el grado de cristalinidad y el peso molecular de la muestra. Es decir, a mayor cristalinidad y mayor peso molecular, menor será el hinchamiento, ya que la difusión de la solución al interior del polímero ocurre más fácilmente a través de las zonas amorfas que de las zonas cristalinas. Es por esto que las muestras analizadas presentan un alto índice de hinchamiento, por presentar una mayor proporción de zonas amorfas.

Comparando las muestras analizadas, se encontró que el índice de hinchamiento es mayor para la muestra PLA 05, debido a que ésta presentó menor peso molecular inicial, y se espera que también tenga menor cristalinidad, lo que facilitaba una mayor difusión de la solución al interior del polímero, comprobando así lo explicado en la teoría.

3.6. Evaluación del Tiempo de Reabsorción del Polímero en el Medio de Implantación

Los polímeros biodegradables como el PLA son materiales con uso potencial en el área de ortopedia (en osteosíntesis) ya que en el cuerpo

humano no se presentan como un agente extraño, son asimilados por el organismo y al bioabsorberse no se requerirá una nueva operación para retirar el material implantado, lo que es altamente beneficioso para quienes requieran el implante.

Un parámetro esencial es la determinación del tiempo de bioabsorción/biodegradación del material en el medio fisiológico, el cual debe ser suficiente para permitir la regeneración del hueso. Por ello, para determinar la posibilidad de la aplicación del PLA sintetizado como matriz de relleno para regeneración ósea, se realizaron micrometrías para determinar este tiempo.

Con la preparación del sitio quirúrgico de implantación del PLA en los conejos, se produce un trauma al hueso con presencia de sangre. Este trauma origina una respuesta inflamatoria que llevará a la reparación del defecto creado y formación de nuevo hueso. Los eventos tempranos que se presentan en esta etapa son importantes para entender la histodinámica de la neoformación ósea. Estos eventos iniciales han sido ampliamente descritos como caracterizados por un proceso de hemorragia, hemostasis, formación de un tejido de granulación y finalmente una etapa de cicatrización en la cual hay consolidación de un tejido óseo que repara el defecto creado. (Keene, 1999). En estas etapas se va conformando una matriz temporal constituida por las células, proteínas y en general todos los elementos necesarios para el proceso

de regeneración ósea. (Anderson, 2000)

Los estudios de cicatrización ósea en sus etapas tempranas muestran cómo el tipo de material que se ha implantado actuaría como una especie de "birreactor" produciendo cambios cualitativos y cuantitativos en los diferentes elementos celulares y no celulares, así variaría la composición de esta matriz temporal. (Steele, 2000)

La matriz de ácido poliláctico sufre un proceso de degradación hidrolítica y la superficie se erosiona. Hay absorción de fluidos lo que produce hinchamiento y rompimiento de cadenas, inicialmente se afecta la porción amorfa del polímero y finalmente la porción cristalina. Simultáneamente a la degradación del material se presenta la colonización por células óseas, el material es lo suficientemente poroso para permitir el crecimiento vascular y la colonización celular. Inicialmente ocurre una absorción de proteínas. Estudios in vitro muestran que se necesitan sólo algunos milisegundos para que la superficie sea cubierta con material proteico, y este mecanismo de absorción es el que comandará la colonización celular. (Albrektsson, 2002)

En esta investigación se encontró formación de hueso en una etapa muy temprana, (31 % a los 10 días). Si se relaciona con la prueba de degradación hidrolítica coincide con el momento en que hay más pérdida de masa porque se rompen los enlaces



LA RED POSTAL DE COLOMBIA

W W W . 4 - 7 2 . c o m . c o



Línea de Atención al Cliente Nacional 01 8000 111210



LA RED POSTAL DE COLOMBIA

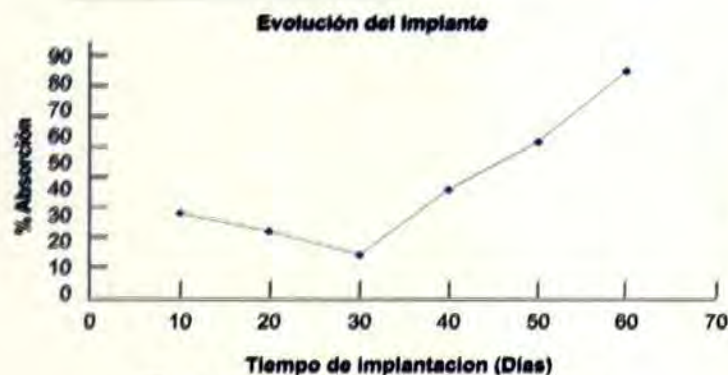


Figura 16. Evolución del %Absorción del PLA al implantarse en los sujetos de estudio



FIGURA 17. Observación Macroscópica del defecto: Presencia de parte del defecto, después de dos semanas de implantación
Fuente: Solís, y Betancur, C. Trabajo de Grado. Univ. del Valle. 2007

que mantienen estable la porción amorfa del polímero, lo que permite el crecimiento vascular y la colonización celular. Vale la pena discutir los resultados de la reabsorción durante los 2 primeros periodos, en los cuales se obtuvieron unos porcentajes de reabsorción muy altos para tan corto periodo (10, 20 días).

Se cree que pudo influir un componente genético no controlado, si se tiene en cuenta que aunque la mayor parte del grupo de conejos se obtuvo de la misma granja donde trabajan con diferentes líneas reproductivas y hacen selección de especímenes; un grupo de 10 individuos fue adquirido de un distribuidor diferente, y se desconoce el manejo de los animales, lo que pudo hacer ruido en esta investigación.

Lo que puede inferirse de esta investigación es que debido a la degradación hidrolítica hay una pérdida de masa importante, en una etapa temprana, (40 % a los 10 días y 60 % a los 20 días), lo que corresponde al ataque mas acelerado de las zonas amorfas del polímero. El material es biocompatible por lo que fue altamente tolerado y no se produjo una respuesta inflamatoria significativa.

La estructura y composición del material, al igual que su patrón de reabsorción, permiten el crecimiento celular, hay una actividad osteogénica

Figura 18. Observación Macroscópica del defecto: No se observa presencia del defecto, en la última semana de implantación. Fuente: Solís, y Betancur, C. Trabajo de Grado. Universidad del Valle. 2007

importante desde el día 10, con una formación ósea del 31 %, y la presencia de células involucradas en el proceso osteogénico se mantiene más o menos constante durante los 6 periodos, lo que podría explicarse por el proceso de creeping substitution, en el cual hueso inmaduro formado inicialmente es substituido por hueso maduro mediante una actividad acoplada osteoblástica/osteoclástica. (Albrektsson T, 2002)

Al comparar la reabsorción, teniendo en cuenta el sector de material (cortical, medio, medular), no se encontraron diferencias significativas, lo que indica que el proceso de reabsorción/aposición parece haber seguido un patrón de reabsorción centripeto, similar al que reporta Sanzana en el año 2006. La neoformación ósea se muestra homogénea y progresiva, sin que se presente interposición de tejido fibroso. La literatura reporta que el polímero utilizado es biocompatible, y actúa como osteoconductor al permitir el crecimiento vascular y la interacción entre células y la estructura polimérica. Los estudios de

el Amin y colaboradores muestran que la unión entre células osteoblásticas y la estructura se realiza por medio de moléculas de adhesión tipo integrinas, que logran identificar mediante anticuerpos las integrinas principales que participarían en la unión.

Macroscópicamente lo que se visualizó al cortar las patas de los conejos y hacer la disección es una piel normal, con formación de pelos normal, reparación muscular normal, periostio íntegro sin defectos y hueso en los últimos sacrificios perfectamente cicatrizado, algunos sin defecto¹ y en otros con el defecto muy reducido.

En las Figuras 17 y 18 se aprecian algunas fotos de segmentos de tibia donde se implantó el material polimérico, para apreciar el resultado de la reabsorción.

¹El defecto es la perforación realizada en la tibia de cada conejo, es el sitio donde se promovió la regeneración ósea.

4. Conclusiones

■ Las técnicas de caracterización tales como Espectroscopía Infrarroja, Calorimetría Diferencial de Barrido y la determinación del peso molecular permitieron establecer las propiedades de las muestras de ácido poliláctico obtenidas y fueron esenciales para la selección del material adecuado para su implantación.

■ El estudio histológico permitió verificar que el relleno de ácido poliláctico de bajo peso molecular, utilizado en esta investigación mostró un comportamiento como material osteotransductivo², debido a que es progresivamente degradado y sustituido por tejido óseo neoformado, lo que hizo posible su aplicación efectiva como relleno óseo.

■ El mecanismo de biodegradación del PLA es un proceso hidrolítico, ya que el medio fisiológico y el material en sí presentan las condiciones apropiadas para ello.

■ En la degradación hidrolítica, la disminución notable en el pH ocurrió al mismo tiempo que la mayor pérdida de masa, ya que se presentó primero el ataque de la zona amorfa del polímero; a medida que se degradan las zonas amorfas, la movilidad es mayor y el grado de empaquetamiento las cadenas es menor, lo cual facilita la difusión e hidrólisis.

Bibliografía

ALBREKTSSON T, SENNERBY L, TJELLSTROM A. "Advanced Bone Healing Concepts in Craniomaxillofacial reconstructive and Corrective Bone Surgery". Springer-Verlag New York incorporated. 2002. p. 124 - 127

ANDERSON J.M. "The Cellular Cascades of Wound Healing" en *BONE ENGINEERING. Em Squared Incorporated*. 2000. p.81.

CHU, C. "Hydrolytic degradation of poly (glycolic acid): tensile strength and crystallinity study", en *J. Appl. Polym. Sci.* 26. 1981. p. 1727-1734.

DAVIES J.E, HOSSEINI M.M. "Histodynamics of Endosseous Wound Healing" en *BONE ENGINEERING. Em Squared Incorporated*. 2000. p. 2 - 4.

DUTKIEWICZ, S., GROCHOWSKA, D y. TOMASZEWSKI, W. "Synthesis of Poly(L+) Lactic Acid) by Polycondensation Method in Solution". Institute of Chemical Fibres. 2003

EL-AMIN, Saadiq, KOFRON, Michelle, ATTAWIA, Mohamed, et al. "Molecular Regulation of Osteoblasts for Tissue Engineered Bone Repair", en *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 427. p. 220-225.

JAMSHIDI, K, HYON, S. H y IKADA, Y. "Thermal Characterization of polylactides", en *Japón. Polymer Vol* 29. 1988.

KEENE, G.S. "Key Topics in Orthopaedic Trauma Surgery. Oxford", en *GBR: BIOS Scientific Publishers Ltd*, 1999. p 31.

LICHUN, Lu y MIKOS, Antonio. "Polylactic acid", en *Polymer data Handbook*. 1999

LUNT, J. "Large-Scale Production, Properties And Commercial Applications Of Polylactic Acid Polymers". Cargill Incorporated. 1997

PROIKAKIS, C.S, TARANTILI, P.A, ANDREOPOULOS, A.G. "Synthesis and Characterization of Low Molecular Weight Polylactic Acid". National Technical University of Athens. 2002

SANZANA S, Edgardo. "Evaluación de un cemento fosfocálcico como sustitutivo óseo in vivo en conejos", en *Revista Chilena de Cirugía*. 2006

SÖDERGARD, Anders, STOLT, Mikael. "Properties Of Lactic Acid Based Polymers And Their Correlation With Composition". Turku Center for Biomaterials. 2002

SOLIS, Y. BETANCUR, C. *Obtención de Ácido Poliláctico mediante Policondensación en solución y estudio de su aplicación como matriz de relleno para regeneración ósea*. Trabajo de Grado. Universidad del Valle. 2007.

STEELE J.G., et al. « Underlying Mechanisms of Cellular Adhesion in Vitro during Colonization of Synthetic Surfaces by Bone-Derived Cells" en *BONE ENGINEERING. Em Squared Incorporated*. 2000. p. 225.

VALENCIA, C., PASTRANA, E., ARROYAVE, E. y colaboradores. *Determinación del tiempo de reabsorción de una matriz de ácido poliláctico utilizada como relleno óseo de cavidades preparadas en tibia de conejos*. Trabajo de grado en Implantología Oral. Universidad Militar- CIEO. 2007.

² Material osteotransductivo: él mismo se reabsorbe y promueve la formación de hueso nuevamente conforme se da el proceso de absorción/degradación