

**PREPARACION Y CARACTERIZACION DE CEMENTOS OSEOS ACRILICOS
MODIFICADOS CON UN FOSFATO CALCICO Y METACRILATO DE
DIETILAMINO ETILO, (DEAEM)**

HOSMIN JULIAN GUERRERO IBARGUEN

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE INGENIERIA
ESCUELA DE INGENIERIA DE MATERIALES
SANTIAGO DE CALI**

2014

**PREPARACION Y CARACTERIZACION DE CEMENTOS OSEOS ACRILICOS
MODIFICADOS CON UN FOSFATO CALCICO Y METACRILATO DE
DIETILAMINO ETILO, (DEAEM)**

HOSMIN JULIAN GUERRERO IBARGUEN

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de
ingeniero de materiales**

DIRECTOR:

JOSE HERMINSUL MINA Ph.D.

CODIRECTORA:

KAREN JESSENIA LOZANO.

UNIVERSIDAD DEL VALLE

INGENIERIA DE MATERIALES

ESCUELA DE INGENIERIA DE MATERIALES

SANTIAGO DE CALI

2014

NOTA DE ACEPTACION

Firma del evaluador

Firma del evaluador

Cali, septiembre de 2015

DEDICATORIAS

Primero que todo a Dios que es el motor de mi vida, que me ilumina, me protege y me guía en mis proyectos de vida.

A quienes me acompañan y me apoyan con su paciencia y amor incondicional: mi esposa Socorro Useche e hijas Nathaly Yulieth y Juliana Andrea Guerrero Useche.

A mis familiares y amigos por impulsar mis metas y logros.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a Dios por haberme permitido cumplir mi meta y porque a pesar de todos los obstáculos que se me presentaron durante la carrera me dio la sabiduría y fortaleza, necesarias para terminar con éxito.

Agradezco a mis padres por hacer de mí la persona que soy hoy en día, por su amor, por su buen ejemplo, por sus sacrificios y por su apoyo.

A mi esposa Socorro por su amor incondicional que siempre estuvo presente ayudándome y apoyándome.

A mis hijas Nathaly Yulieth y Juliana Andrea por su paciencia y comprensión.

Agradezco a todos mis profesores por su formación y enseñanza, en especial al profesor José Herminsul Mina por su motivación, impulso, compromiso, dedicación y paciencia durante todo el tiempo en el que se desarrolló el proyecto.

A Karen Jessenia Lozano, por su colaboración, por haberme asesorado y por la disponibilidad que siempre tuvo.

A todo el personal de la Escuela de Ingeniería de Materiales, a los laboratoristas, a el personal administrativa, por su colaboración durante el desarrollo del proyecto.

Agradezco a todos los que me colaboraron durante este proyecto como Luis Eduardo Hurtado, Ing. Irvin Castro, Ing. Edgar Franco y a todos los que hacen parte del plan y no alcanzo a mencionar.

CONTENIDO

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
CONTENIDO.....	6
LISTA DE ILUSTRACIONES.....	9
LISTA DE TABLAS.....	11
LISTA DE ANEXOS.....	12
RESUMEN.....	13
INTRODUCCION.....	15
1. OBJETIVOS.....	16
1.1. OBJETIVO GENERAL.....	16
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
2. MARCO TEORICO.....	17
2.1. TEJIDO OSEO: HUESOS.....	17
2.2 .CELULAS DEL TEJIDO OSEO.....	18
2.2.1. Células osteoprogenitoras.....	19
2.2.2. Osteoblastos.....	19
2.2.3. Osteocitos.....	20
2.2.4. Osteoclastos.....	20
2.3. BIOMATERIALES.....	21
2.3.1. Materiales cerámicos.....	23
2.3.2. Materiales metálicos.....	24
2.3.3. Materiales poliméricos.....	24
2.4. CEMENTO OSEO.....	26
2.4.1. Historia del cemento óseo.....	26
2.4.2. Formulación de cementos óseos.....	27
2.4.3. Reacción de curado.....	30
2.4.4. Estructura química, principales propiedades físicas y métodos de preparación del polimetacrilato de metilo.....	33
2.5. HIDROXIAPATITA.....	38
2.5.1. Uso médico de la hidroxiapatita (HA).....	40
2.5.2. La hidroxiapatita en cirugía ortopédica.....	41
2.5.3. Calcio, fosfatos, magnesio y tejidos mineralizados.....	41
2.5.4. Comportamiento térmico de la hidroxiapatita.....	42

2.5.5. Comportamiento de la hidroxiapatita como biomaterial.	43
2.6. COMPOSITES PMMA-HA.....	46
3. METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	49
3.1. MATERIALES.....	49
3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.	50
3.2.1. Definición de superficie de respuesta.	51
3.2.2. Factores.....	51
3.2.3. Respuesta.....	51
3.2.4. Función de respuesta.	51
3.2.5. Función de respuesta predicha.....	51
3.2.6. Superficie de respuesta.	52
3.2.7. Grafica de contornos.....	52
3.3. PREPARACIÓN DE LOS CEMENTOS ÓSEOS	56
3.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS CEMENTOS ÓSEOS	57
3.4.1. Caracterización de la materia prima.	58
3.4.2. Caracterización Térmica de la reacción de polimerización	59
3.4.3. Pruebas mecánicas.	61
3.4.4. Caracterización Química.....	66
3.4.5. Prueba <i>In Vitro</i>	66
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	69
4.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MATERIA PRIMA.....	69
4.1.1. Análisis Granulométrico por Difracción Laser.	70
4.1.2. Difracción de Rayos X (DRX).	73
4.1.3. Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR).	75
4.1.4. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).	76
4.2. CARACTERIZACIÓN TÉRMICA DE LA REACCIÓN DE POLIMERIZACIÓN.	77
4.2.1. Tiempo de Curado.	78
4.2.2. Temperatura de curado	79
4.3. CARACTERIZACIÓN MECÁNICA.	80
4.3.1. Ensayo de Compresión.....	80
4.3.2. Ensayo de Tensión.	83
4.3.3. Resistencia al impacto Izod.	86

4.4. SELECCIÓN DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA.	87
4.5. ENSAYOS COMPLEMENTARIOS.....	89
4.5.1. Resonancia magnetica nuclear del Cemento Óseo.....	920
4.5.2. Monómero Residual.....	93
4.5.3. Ensayo de flexion de cuatro mezclas y ensayo de impacto.....	93
4.5.4. Prueba in vitro en un fluido biológico simulado.....	926
4.5.5. Microscopia SEM.....	97
5. CONCLUSIONES.....	99
6. BIBLIOGRAFIA.....	100
7. ANEXOS.....	104

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Composición del tejido óseo.	18
Ilustración 2. Células del tejido óseo	18
Ilustración 3. Estructura química de los componentes del sólido y el líquido de los cementos.	29
Ilustración 4. Formación de radicales inducida por la DMPT en cementos óseos de PMMA.	31
Ilustración 5. Formación de los centros activos que inician el crecimiento de cadena.	32
Ilustración 6. Reacción de propagación de la polimerización de PMMA.	32
Ilustración 7. Reacción de terminación de la polimerización de PMMA.	33
Ilustración 8. Polimerización del metacrilato de metilo.....	34
Ilustración 9. Arreglo atómico en la celda unitaria hexagonal de la hidroxiapatita mostrando las posiciones atómicas del Ca, P, O y H dentro de la celda unitaria.	39
Ilustración 10. A) Espectro de rayos x característico (EDS) del esmalte dental humano. Se observa la presencia de Ca, P, y O. B) imagen de MET del esmalte dental humano.	42
Ilustración 11. Imágenes de MEB de los prismas del esmalte dental humano en sección transversal (A) y en sección longitudinal (B). En (A) los prismas tienen forma de "cerradura" mientras que en sección longitudinal corren de la unión amelo-dentinaria hacia la superficie del esmalte.	44
Ilustración 12. A) Imágenes de MET de los cristales que conforman los prismas del esmalte dental humano. B) A mayor ampliación nótese la presencia de la línea oscura (indicada por flechas en (A) y la existencia de material orgánico rodeando los cristales de HAP (indicado por flechas con la letra "A").	44
Ilustración 13. Imagen de MET de alta resolución de uno de los cristales que se muestran en la ilustración 10. la figura insertada presenta el patrón de difracción de los electrones del cristal en la dirección hexagonal.	45
Ilustración 14. Materiales de las fases sólidas y líquidas para cementos óseos.	50
Ilustración 15. Estructura del co-monómero Metacrilato de dietilamino etilo, (DEAEM).	50
Ilustración 16. Representación gráfica del modelo.	52
Ilustración 17. Gráficos de superficie de respuesta y superficie de contorno.	53
Ilustración 18. Distribución de experimentos.....	54
Ilustración 19. Diagrama esquemático de la metodología utilizada para la caracterización de los cementos óseos.	57
Ilustración 20. Molde empleado en la prueba de curado hecho en teflón.	59
Ilustración 21. Montaje utilizado en la prueba de curado.	60
Ilustración 22. Variación de la temperatura durante el fraguado de los cementos óseos.	61
Ilustración 23. Probetas para pruebas mecánicas.	62
Ilustración 24. Prueba de compresión.....	63

Ilustración 25. Prueba de flexión.....	64
Ilustración 26. Prueba de tensión.....	65
Ilustración 27. Prueba de impacto.....	65
Ilustración 28. Distribución de los tamaños de partículas del PMMA.....	71
Ilustración 29. Distribución de los tamaños de partículas del BaSO ₄	72
Ilustración 30. Distribución de los tamaños de partículas de la HA comercial.	73
Ilustración 31. Espectro de DRX para la muestra de HA comercial.	74
Ilustración 32. Espectro de infrarrojo (FTIR) para la muestra de HA comercial.	76
Ilustración 33. Micrografías SEM para la HA comercial a dos aumentos (a) 2000X y (b) 10000X.	77
Ilustración 34. Superficie de contorno del tiempo de curado (tc) de cementos óseos con HA y DEAEM.....	78
Ilustración 35. Superficie de contorno de la resistencia a la compresión de cementos óseos con HA y DEAEM.....	81
Ilustración 36. Superficie de contorno del módulo elástico a compresión del cemento óseo de HA y DEAEM.....	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 37. Superficie de contorno de la resistencia a la tensión del cemento óseo de HA y DEAEM.....	84
Ilustración 38. Superficie de contorno del módulo elástico a tracción del cemento óseo de HA y DEAEM.....	85
Ilustración 39. Resistencia al impacto del cemento óseo de HA y DEAEM.	86
Ilustración 40. Grafica de optimización de las diferentes formulaciones de cementos óseos preparados en este trabajo HA y DEAEM.....	88
Ilustración 41. Mecanismo de formación de apatita sobre hidroxiapatita.	96
Ilustración 42. Espectro 1H-MNR del metilmetacrilato (MMA) de la fase líquida del cemento óseo	
Ilustración 43. Espectro 1H-NMR de la muestra patrón de cemento óseo (0% HA – 0% DEAEM).	
Ilustración 44. Espectro 1H-NMR de la muestra 13 del diseño experimental (21% HA – 5% DEAEM).	
Ilustración 45. Resistencia a flexión de las muestras 1, 3, 6 y 13 del diseño experimental.	
Ilustración 46. Módulo a flexión de las muestras 1, 3, 6 y 13 del diseño experimental	
Ilustración 47. Resistencia al impacto de las muestras 0, 3, 4 y 6 del diseño experimental.	
 Ilustración 18. Mecanismo de formación de apatita sobre hidroxiapatita.	
 Ilustración 29. EDS e imagen SEM a 800X del cemento óseo acrílico sin carga y sin co-monomero (0% HA - 0% DEAEM). que muestra las perlas de PMMA (A) y la matriz de monómero polimerizado (B).	

Ilustración 50. EDS e imagen SEM A 800X del cemento óseo acrílico con 21% HA - 5% DEAEM.....

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los materiales utilizados en el cuerpo humano.	2223
Tabla 2. Ejemplos de aplicación de polímeros.....	255
Tabla 3. Presentaciones comerciales de cementos óseos PMMA.....	27
Tabla 4. Intervalo de estudio de las variables independientes.....	54
Tabla 5. Diseño de experimentos de superficie de respuesta para las variables independientes (% p/p, HA, p/p, co - monómero).	55
Tabla 6. Composiciones de las mezclas de cementos óseos.....	56
Tabla 7. Composición del FBS, reactivos y cantidades a añadir.	67
Tabla 8. Distribución granulométrica HA, PMMA, BaSO ₄	70
Tabla 9. Porcentajes de fases y parámetros de red calculados para la muestra de HA comercial.....	74
Tabla 10. Formulaciones seleccionadas para la realización de los ensayos complementarios.....	88
Tabla 11. Monómero residual.	92

7. LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. TIEMPO DE CURADO CEMENTOS OSEOS HA Y DEAEM.....	104
ANEXO 2. TEMPERATURA DE CURADO DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.....	105
ANEXO 3. ENSAYO DE COMPRESION DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.....	106
ANEXO 4. ENSAYO DE TENSION DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.	
ANEXO 5. ENSAYO DE RESISTENCIA AL IMPACTO DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM	
ANEXO 6. ENSAYO DE RESISTENCIA Y MODULO A LA FLEXION DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.	

RESUMEN

En este trabajo se llevó a cabo el estudio de formulaciones de cemento óseo acrílicos modificados con un fosfato cálcico y metacrilato de dietilamino etilo donde se utilizaron dos fases, una sólida y otra líquida. En la fase sólida compuesta por poli metacrilato de metilo (PMMA) como carga, el peróxido de benzoilo (BPO) al 2% como iniciador de la reacción, el sulfato de bario (BaSO_4) como agente radiopaco y como carga bioactiva se utilizó la hidroxiapatita (HA). En la fase líquida se utilizó como monómero el metacrilato de metilo (MMA), como co-monomero alcalino en diferentes proporciones el metacrilato de dietilamino de etilo (DEAEM) y la NN- dimetil-p-toluidina como activador.

El co-monomero DEAEM en la fase líquida se adicionó en diferentes proporciones de 0 a 10% p/p. La hidroxiapatita en la fase sólida se utilizó en proporciones variables de 0-21% p/p buscando de esta manera activar la regeneración ósea en el cemento modificado.

Se utilizó el diseño de superficie de respuesta (Minitab 16) como método experimental para evaluar la influencia del contenido del % p/p de hidroxiapatita y del % p/p del co-monomero DEAEM y para optimizar las propiedades más relevantes de las formulaciones preparadas de cementos óseos.

Las muestras de cemento óseo se obtuvieron mediante la mezcla manual de los porcentajes óptimos de las variables DEAEM y del cerámico biodegradable HA para la realización de ensayos de acuerdo a las pruebas de caracterización físico-químicas, térmicas y mecánicas especificadas en las normas (ASTM D638-10, 2010); (ASTM F451-08, 2008) (ISO 5833, 1992).

De acuerdo a las pruebas realizadas las formulaciones 1, 3, 4, 10 y 13 cumplieron con las propiedades mecánicas y térmicas en concordancia con las normas (ISO 5833, 1992) (ASTM F451-08, 2008). El diseño de experimento de superficie de respuesta dio como resultado la muestra 13 como formulación óptima.

Estas muestras se seleccionaron para analizar la influencia del co-monomero y la interacción de la HA sobre las variables de respuesta tomadas en los ensayos complementarios (SEM, EDS, H-RMN, prueba in vitro).

INTRODUCCION

El cemento óseo ha estado en el mercado durante casi 40 años desde su introducción por el señor John Charnley. Los cementos óseos tradicionales, hechos principalmente de metacrilato de metilo (MMA) y de (PMMA), presenta alta reacción exotérmica, cantidades de monómero residual, encogimiento después del curado, inadecuadas propiedades mecánicas y aflojamiento del cemento. Las formulaciones mejoradas incluyen activadores de baja toxicidad, monómeros de bajo calor de reacción y componentes bioactivos para mejorar la biocompatibilidad. (ISLAS -BLANCAS, y otros, 2001).

Uno de los grandes desafíos a los que se enfrenta la ciencia de materiales de nuestro tiempo es el diseño de una nueva generación de biomateriales para la sustitución y regeneración de las diversas partes del cuerpo humano, que supere las expectativas actuales de éxito de los implantes a largo plazo.

Los cementos óseos ortopédicos se utilizan generalmente como agentes de relleno intermedios entre el implante y el hueso en cirugía de sustitución de articulaciones. Los cementos óseos acrílicos convencionales son un material bifásico compuesto por poli(metacrilato de metilo), que se prepara en el momento de la aplicación. Estos cementos presentan algunas desventajas como son la alta exotermia de polimerización, su fragilidad, la necrosis química que se origina debido a la alta temperatura y a la liberación de especies de bajo peso molecular que quedan sin reaccionar y la hipotensión. (DE LA TORRE, y otros, 2002).

La hidroxiapatita HA, es uno de los rellenos más comúnmente usado para preparar formulaciones de cementos óseos, ya que ha demostrado ser biocompatible y osteoconductor. Aunque se espera que al aumentar la cantidad adicionada de HA, reduzca la temperatura máxima de polimerización y aumente el tiempo de curado, el efecto de la HA en las propiedades mecánicas no es clara, esta depende del tipo de matriz y de concentración de la carga.

Por ejemplo el aumento en la cantidad de HA (hasta el 40% peso) y el poli (etil metacrilato) como base de cemento óseo aumenta la fuerza de flexión y el módulo. Sin embargo para cementos óseos con HA reforzados con PMMA se han observado el máximo de módulo de Young y de fuerza flexión en concentraciones por debajo del 3% de HA. Además Vallo et al. Ha reportado un incremento en el módulo de flexión y en la dureza en cementos óseos con PMMA hasta un límite máximo del 15% de HA debido al aumento de la porosidad y tamaño de poro.

También es evidente que en estos estudios una caracterización mecánica completa generalmente no es conseguir al cemento óseo estándar, solo se

requiere propiedades en flexión y compresión y no de tensión. Estos estudios son justificados porque el cemento óseo está sometido al esfuerzo de tracción en el lado lateral de un implante de cadera debido al doblamiento como también se encuentra el esfuerzo de compresión durante la postura con una sola pierna (región intermedia).

Además, ha sido encontrado que la capa de cemento puede actuar como una cuña haciendo compresión entre el vástago femoral y el tubo del hueso, finalmente el propósito de esta combinación es cortar el esfuerzo de compresión y flexión que son encontrados en la carga del espécimen vivo en la unión artificial.

El objetivo del presente trabajo ha sido el estudio de la preparación de cementos óseos acrílicos modificados con un fosfato cálcico

La composición y la forma de cada biomaterial dependen de la función que debe cumplir en el organismo. (PLANELL, y otros, 1999).

1. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

Preparación y caracterización de cementos óseos acrílicos modificados con un fosfato cálcico y metacrilato de dietilamino etilo, (DEAEM), sobre las propiedades mecánicas, térmicas, químicas, físicas y biológicas de cementos óseos acrílicos.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Seleccionar y caracterizar los materiales y reactivos necesarios para la preparación de los cementos óseos.
- Plantear un diseño experimental para la variación controlada de los parámetros de fabricación del cemento óseo evaluando el efecto de la variación de algunos de los componentes al fabricar especímenes de prueba.
- Preparar cementos óseos a base de polimetacrilato de metilo (PMMA) empleando diferentes porcentajes de Hidroxiapatita y metacrilato de dietilamino etilo (DEAEM).
- Realizar la valoración termoanalítica de las diferentes formulaciones de los cementos óseos, mediante la determinación de la temperatura máxima y tiempo de curado.
- Determinar la dependencia de la resistencia y el módulo a compresión, flexión y tracción, con el contenido de la hidroxiapatita y el metacrilato de dietilamino etilo (DEAEM), de las diferentes formulaciones de cemento óseo acrílico modificado.
- Evaluar de acuerdo con algunas de las formulaciones de cementos óseos obtenidas en esta investigación, si éstos son o no aptos para aplicaciones ortopédicas, mediante pruebas *in vitro*.

2. MARCO TEORICO

2.1. TEJIDO OSEO: HUESOS

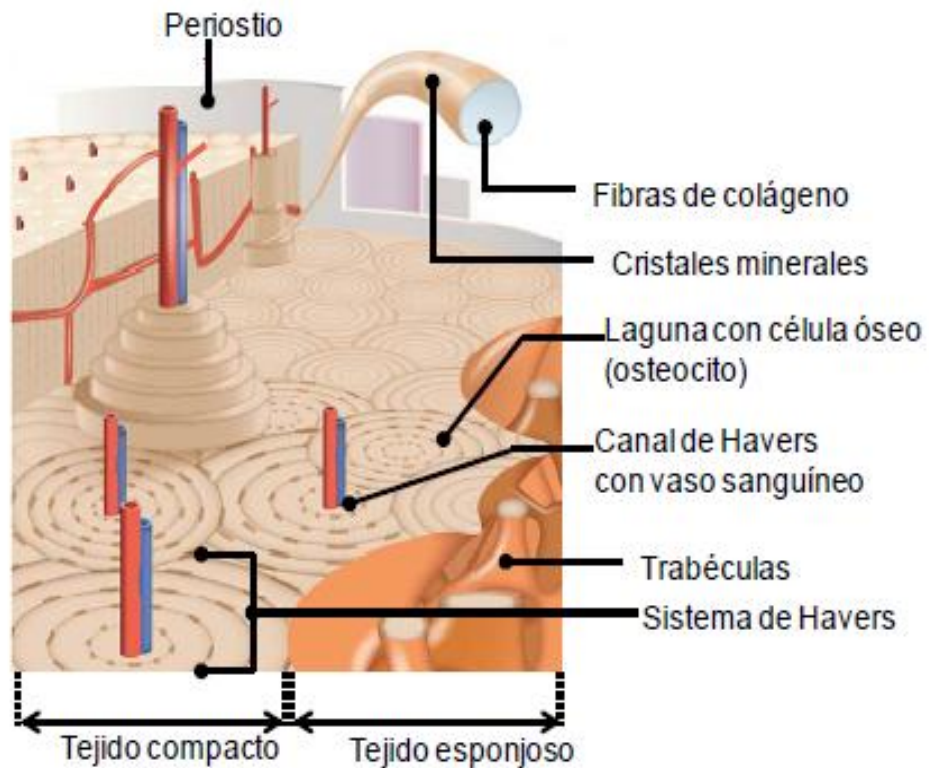
El hueso o tejido óseo está formado por un 50% de mezcla química de sales inorgánicas, 25% varias sustancias orgánicas y 25% de agua, esta composición dota de dureza y elasticidad al hueso. Su dureza procede de sus componentes inorgánicos, siendo los principales el fosfato de calcio y el carbonato de calcio, junto a pequeñas cantidades de fluoruros, sulfatos y cloruros. Su elasticidad deriva de sustancias orgánicas como colágeno y pequeñas cantidades de elastina, material celular y grasas. Dichas propiedades aportan al tejido óseo sus tres funciones principales: la sostenibilidad del cuerpo, la protección de algunos órganos y la posibilidad de movimiento.

El hueso compacto aparece como una masa sólida dispuesta en láminas que contiene cavidades dispersas que albergan, cada una, un osteocito o célula ósea. Los osteocitos se comunican entre sí a través de canales finos que parten de la cavidad y que además podrían desempeñar un papel importante en la nutrición de dichas células. Las láminas del hueso compacto se disponen de forma concéntrica alrededor de unos conductos paralelos al eje longitudinal del hueso llamados conductos de Havers que contienen tejido nervioso y vasos sanguíneos que proporcionan a los huesos nutrientes orgánicos. Están conectados entre sí, con las cavidades medulares y con el exterior por los denominados canales de Volkman.

El hueso esponjoso no contiene canales de Havers. Consiste en un entramado de trabéculas o laminillas óseas que se disponen de forma tridimensional, creando cavidades comunicadas, ocupadas por una red de tejido conjuntivo que recibe el nombre de tejido medular o mieloide. La médula ósea supone de un 2 a un 5% del peso corporal de una persona y está formada por dos tipos de tejidos. La médula ósea amarilla está constituida principalmente por tejido adiposo y la médula ósea roja es un tejido generador de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

La zona externa de los huesos (el hueso cortical), que encierra todos los componentes antes mencionados, está formada por el tejido óseo más compacto y duro, cubierto por una membrana fibrosa vascular que recibe el nombre de periostio.

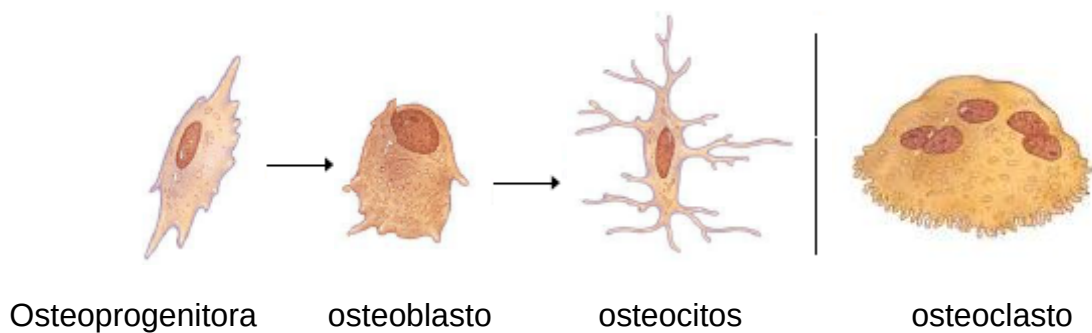
Ilustración 3. Composición del tejido óseo. (FRANCO MARQUES, 2012).



2.2 .CELULAS DEL TEJIDO OSEO

El tejido óseo está constituido por una matriz en la que se encuentran células dispersas. Con cuatro tipos de células:

Ilustración 4. Células del tejido óseo (FRANCO MARQUES, 2012).



2.2.1. Células osteoprogenitoras.

Son células alargadas con citoplasma poco prominentes, células no especializadas derivadas del mesénquima, el tejido del que derivan todos los tejidos conjuntivos. Se encuentran células osteoprogenitoras en la capa interna del periostio (tejido que rodea exteriormente al hueso), y en los canales del Haver que contienen los vasos sanguíneos. A partir de ellas se generan los osteoblastos y los osteocitos.

2.2.2. Osteoblastos.

Son células diferenciadas que forman el tejido óseo pero que han perdido la capacidad de dividirse por mitosis. Sintetizan colágeno y otros materiales utilizados para la construcción del hueso.

Cuando están en plena actividad su forma es cubica con un citoplasma basófilo, que refleja su ergastoplasma muy desarrollado, tienen además un prominente aparato de Golgi. Son células polarizadas que vacían sus productos de secreción por la zona del citoplasma en contacto con la matriz ósea ya formada, (matriz intercelular pre ósea osteoide).

Los osteoblastos son células poliédricas con largas y delgadas prolongaciones citoplasmáticas que son rodeadas por el osteoide producido y que se asocian mediante uniones comunicantes (nexo) con prolongaciones similares de los osteoblastos vecinos. Los osteoblastos participan también en el proceso de mineralización de la matriz orgánica ya que producen vesículas de matriz, de unos 100 nm de diámetro, rodeadas de membrana celular, las que acumulan Ca^{++} y $\text{PO}_4=$ y son ricas además en fosfatasa alcalina y piro fosfatasa, enzimas que capaces de generar iones $\text{PO}_4=$, elevando su concentración en el medio extracelular y creando centros de nucleación para el depósito de las sales minerales.

Los osteoblastos tienen dos destinos posibles: ser rodeados por la matriz ósea que producen y pasan a ser osteocitos o permanecer en la superficie del tejido óseo recién formado, aplanándose y constituyendo las células de revestimiento óseo. Se encuentran en las superficies óseas y a medida que segregan los materiales de la matriz ósea, esta los va envolviendo, convirtiéndolos en osteocitos.

2.2.3. Osteocitos.

Son células óseas maduras, de forma estrellada, derivadas de los osteoblastos que también han perdido la capacidad de dividirse. Constituyen la mayor parte del tejido óseo por ello residen en el interior (las lagunas) de la matriz ósea mineralizada. Estos canales les permiten el paso directo de iones inorgánicos y pequeñas moléculas hidrosolubles de una a otra célula. Los osteocitos no segregan materiales de la matriz ósea y su función es la mantener las actividades celulares del tejido óseo como el intercambio de nutrientes y productos de desecho.

2.2.4. Osteoclastos.

Son células derivadas de monocitos circulantes que se asientan sobre la superficie del hueso y proceden a la destrucción de la matriz ósea (resorción ósea).

Las sales minerales más abundantes son la hidroxiapatita (fosfato tricálcico) y carbonato cálcico. En menores cantidades hay hidróxido de magnesio, cloruro y sulfato magnésicos. Estas sales minerales se depositan por cristalización en el entramado formado por las fibras de colágeno, durante el proceso de calcificación o mineralización. El hueso no es totalmente sólido sino que tiene pequeños espacios entre sus componentes, formando pequeños canales por donde circulan los vasos sanguíneos encargados del intercambio de nutrientes. En función del tamaño de estos espacios, el hueso se clasifica en compacto o esponjoso.

Hueso Compacto (hueso cortical). Constituye la mayor parte de la diáfisis de los huesos largos así como de la parte externa de todos los huesos del cuerpo. El hueso compacto constituye una protección y un soporte. Tiene una estructura de láminas o anillos concéntricos alrededor de canales centrales llamados canales de Havers que se extienden longitudinalmente. Los canales de Havers están conectados con otros canales llamados canales de Volkman que perforan el periostio. Ambos canales son utilizados por los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios para extenderse por el hueso. Entre las láminas concéntricas de matriz mineralizada hay pequeños orificios o la cuna donde se encuentran los osteocitos. Para que estas células puedan intercambiar nutrientes con el líquido intersticial, cada la cuna dispone de una serie de canalículos por donde se extienden prolongaciones de los osteocitos. Los canalículos están conectados entre sí y, eventualmente a los canales de Havers. El conjunto de un canal central, las láminas concéntricas que lo rodean y las la cuna, canalículos y osteocitos en ellas incluidos recibe el nombre de osteón o sistema de Havers. Las restantes láminas entre osteones se llaman láminas intersticiales.

Hueso esponjoso. A diferencia del hueso compacto, el hueso esponjoso no contiene osteones, sino que las láminas intersticiales están dispuestas de forma irregular formando unos tabiques o placas llamadas trabéculas. Estos tabiques forman una estructura esponjosa dejando huecos que están llenos de la médula ósea roja. Dentro de las trabéculas están los osteocitos que yacen en sus la cuna con canalículos que irradian desde las mismas. En este caso, los vasos sanguíneos penetran directamente en el hueso esponjoso y permiten el intercambio de nutrientes con los osteocitos. El hueso esponjoso es el principal constituyente de las epífisis de los huesos largos y del interior de la mayor parte de los huesos. (FRANCO MARQUES, 2012).

2.3. BIOMATERIALES

Desde la antigüedad el hombre ha utilizado y aplicado distintos materiales para el tratamiento de heridas y enfermedades. No hasta el siglo XX cuando se empieza a desarrollar la ciencia de los biomateriales como consecuencia de la necesidad de ofrecer a la población tratamientos paliativos un gran número de afecciones, accidentes traumatológicos o desastres asociados a las grandes guerras mundiales. (FRANCO MARQUES, 2012).

La evolución de los biomateriales en los últimos 50 años ha sido espectacular. Se ha pasado de utilizar materiales inertes para sustitución de tejidos vivos, al diseño de materiales bioactivos y biodegradables para reparación de los mismos, que han desembocado en la tercera generación de biomateriales donde el objetivo es su regeneración. En esta evolución, muy rápida en el tiempo, han cambiado muchos conceptos. El salto cualitativo en la concepción que implica pasar de sustituir a reparar ha sido ya superado con la idea de regenerar.

Los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera generación, por el contrario, están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos y que las propiedades de superficie de dichos materiales son fundamentales para una respuesta positiva cuando dicho material se ponga en contacto con los tejidos vivos.

Las aplicaciones médicas de las biocerámicas se centran, en la actualidad, en los campos de la cirugía maxilofacial, vertebral y ortopédica fundamentalmente, y la investigación para materiales del futuro, en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos. Y por supuesto pueden tener proyección en aplicaciones biotecnológicas. Nos vamos a encontrar con materiales donde es decisiva su microestructura, como es el caso de los andamios para ingeniería tisular, y en otros donde “lo nano” es imprescindible, como veremos en funcionalización de

superficies, liberación y/o fijación de moléculas biológicamente activas, nano partículas magnéticas con aplicaciones biotecnológicas. (VALLET REGI, 2007).

El termino biomaterial puede definirse a partir de la palabra material como una sustancia útil para hacer objetos y del prefijo bio que se emplea para indicar su relación con la vida. La comunidad científica ha propuesto por consenso que un biomaterial es “un material no vivo usado en un dispositivo médico, destinado a interaccionar con el sistema biológico”. (ABRAHAM, y otros, 2001).

Para que un biomaterial desarrolle satisfactoriamente la función para la cual ha sido diseñado debe cumplir dos requisitos fundamentales: biofuncionalidad y biocompatibilidad. La biofuncionalidad se entiende como la capacidad que debe tener para realizar la función específica en los tejidos y órganos, mientras que la biocompatibilidad está relacionada con la aceptabilidad biológica. Según estos requisitos los biomateriales se clasifican en cuatro grupos:

-inertes: el material provoca escasa o nula respuesta reactiva.

-interactivo: el material está diseñado para inducir en el huésped una respuesta específicamente beneficiosa (adherencia, crecimiento de superficie.....).

-viable: el material incorpora células vivas en el momento de su implantación, y el huésped lo trata como si fuera la matriz de un tejido normal.

-replante: el material consiste en un cultivo in vitro de células específicas previamente obtenidas del sujeto a implantar.

Más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis y es un hecho bien conocido en nuestra sociedad la utilidad y necesidad de todo tipo de implantes, siendo raro que en nuestro entorno próximo no conozcamos algún caso de familiar o amigo que los necesite.

Los biomateriales están destinados a su aplicación en seres vivos, y para su fabricación se requiere la coordinación de expertos de muy diversos campos. (VALLET REGI, 2007)

En esta línea, el uso de sistemas biodegradables permite el desarrollo de estas aplicaciones.

Tabla 1. Clasificación de los materiales utilizados en el cuerpo humano.

(FRANCO MARQUES, 2012).

MATERIAL	VENTAJAS	INCONVENIENTES	EJEMPLOS
Poliméricos (nylon, silicona, Poliéster...)	Elástico, Fácil de fabricar	Blando, Deformable Puede degradar	Suturas, Tejidos, blandos
Metales (titanio y sus Aleaciones, Au...)	Fuerte, Resistente dúctil.	Se puede corroer, Denso, Difícil de fabricar	Clavos, Tornillo, prótesis
Cerámicos (alúmina, Hidroxiapatita,)	Muy biocompatible	Quebradizo, No elástico, frágil	Implantes Dentales y ortopédicos
Composite (carbón-carbón, Fibras reforzando, Cementos óseos)	Fuerte Hecho a medida	Difícil de fabricar	Cementos Óseos, Resinas dentales

Los biomateriales también pueden clasificarse en función de su naturaleza química, y pueden distinguirse cuatro tipos cerámicos, metálicos, polímeros y composites.

2.3.1. Materiales cerámicos.

Entre los más estudiados se encuentran los biovidrios y la hidroxiapatita, empleados para la reparación de huesos debido a su capacidad de integración eficiente con el tejido vivo. Otro tema de investigación actual es el desarrollo de cementos quirúrgicos que contienen rellenos cerámicos provistos de actividad biológica. Esto mejora la fijación y estabilización del implante a largo plazo, ya que la incorporación de rellenos promueve la diferenciación celular e induce la formación de depósitos de hidroxiapatita proveniente del medio biológico en la zona de contacto entre el cemento y el hueso, lo que así posibilita el crecimiento de tejido nuevo.

2.3.2. Materiales metálicos.

Se buscan nuevas técnicas de procesamiento para maximizar las propiedades mecánicas de las aleaciones actuales y lograr que sus superficies tengan texturas adecuadas para inducir la respuesta biológica deseada. Por ejemplo, está en estudio el desarrollo de microelectrodos para dispositivos neurológicos que resistan la corrosión y en particular, el fenómeno de tensión-corrosión (stress corrosion cracking) inducida por el medio biológico. También se está prestando atención a las propiedades superelásticas de aleaciones de níquel y titanio, y al fenómeno de memoria de forma para "stents". Los "stents" son dispositivos tubulares expansibles que se usan en medicina para mantener abiertos a conductos tales como arterias, venas, uretra, tráquea y evitar su colapso. El término superelásticos describe la capacidad de algunas aleaciones metálicas de sufrir grandes deformaciones y retornar a la forma original una vez que la fuerza que genera la deformación desaparece. Por ejemplo, un acero inoxidable común sufre deformaciones elásticas de un 0,5%, mientras que las aleaciones utilizadas en los stents, alcanzan deformaciones de hasta un 11%.

2.3.3. Materiales poliméricos.

La gran variedad de fórmulas y la versatilidad de diseño de estos materiales los han convertido en los componentes más frecuentemente utilizados en la fabricación de dispositivos biomédicos. Entre los campos de estudio actual con estos materiales cabe mencionar el desarrollo de polímeros bioabsorbibles (esto es, que son degradados en el medio biológico y sus productos de degradación son eliminados mediante la actividad celular), utilizados en estructuras, en sistemas de liberación de drogas, como soporte de células vivas, en el reemplazo de tejidos, ya sean duros o blandos, y en piezas y dispositivos para la fijación de fracturas.

Un tema de gran interés actual es el desarrollo de materiales híbridos, formados por la combinación de materiales sintéticos y naturales. Estos tienen múltiples aplicaciones, entre las que se pueden mencionar los biosensores (esto es, dispositivos capaces de reconocer señales químicas), los sistemas de liberación controlada de drogas y los materiales con superficies modificadas que contienen moléculas capaces de interaccionar en forma específica con el medio biológico. La modificación de las superficies constituye una línea de investigación importante en medicina cardiovascular. En este caso, el objetivo es incrementar la compatibilidad con la sangre de los materiales en contacto con ella, disminuyendo el daño de los componentes sanguíneos (por ejemplo hemólisis) producido por la formación de depósitos en la superficie del dispositivo. Las superficies modificadas también tienen importancia en neurología, en particular en la búsqueda de recubrimientos poliméricos para microelectrodos que permitan una adhesión selectiva de estos al

tejido nervioso asegurando un buen contacto que facilite la efectiva transmisión de señales eléctricas.

Los biomateriales poliméricos debido a su gran versatilidad presentan una gran variedad de propiedades. A partir de ellos se pueden preparar y diseñar dispositivos biológicos inertes o totalmente biodegradables.

Tabla 2. Ejemplos de aplicación de polímeros.

MATERIAL	APLICACION
Polímeros acrílicos	Lentes de contacto, cementos óseos y dentales, adhesivos tisulares.
Poliuretanos	Tubos endotraqueales, diafragmas, corazón artificial, membranas dializadoras.
Siliconas	Prótesis mamarias, recubrimientos anticoagulantes.
Fluoropolimeros	Conductos biliares, prótesis de uréter, tráquea y laringe, válvulas coronarias.
Poliolefinas	Jeringuillas de un solo uso, guantes de exploración, copa acetabular (prótesis de cadera).
Polímeros vinílicos	Conductos de drenaje.
Poliésteres	Dispositivos de liberación controlada de fármacos.
Colágeno	Piel, tendones, cartílagos, huesos, tendones y ligamentos
Fibrinas.	Sellador, adhesivos en cirugía.
Celulosa.	Recubrimiento de fármacos.

2.4. CEMENTO OSEO

2.4.1. Historia del cemento óseo

Las formulaciones acrílicas auto curables también llamadas cementos óseos acrílicos, son un material polimérico cuya finalidad es la fijación de prótesis ósea.

Los primeros estudios sobre polímeros acrílicos fueron hechos en Alemania, 1901, por el Dr. Otto Rohm (1876-1939). Estos materiales fueron comercializados por primera vez en 1931 como recubrimiento y formando parte de vidrios de seguridad. El más conocido de los plásticos acrílicos es el poli (metilmetacrilato) (PMMA). El PMMA es un polímero termoplástico que se obtiene a partir de la polimerización del metacrilato de metilo (MMA) con la ayuda de catalizadores. (FRANCO MARQUES, 2012)..

El cemento óseo acrílico se desarrolló a partir de la síntesis de resinas derivadas del ácido acrílico. El autofraguado ocurre cuando un monómero líquido es adicionado a una resina acrílica en polvo, creando una pasta moldeable. En la década de 1930-1940, uno de los componentes acrílicos fue sustituido por vulcanita para uso dental. Años más tarde, se llegó al desarrollo del polimetilmetacrilato (PMMA), el cual era rutinariamente usado en odontología, así como en cráneo-plastias realizadas por neurocirujanos durante la segunda guerra mundial. Este avance ortopédico iniciado por Smith para Sir John Charnley en la década de 1950-1960 condujo a su utilización para la fijación de prótesis de cabeza femoral en la década de 1960-1970. Fue así como el PMMA se estableció como la herramienta de fijación más común en cirugía de reemplazo articular. La polimerización del PMMA es una reacción de tipo exotérmico que da como resultado una sustancia pastosa que se autofragua en un corto periodo de tiempo.

En la actualidad existe una gran variedad de presentaciones comerciales de cementos acrílicos de PMMA. Cada una de estas presentaciones contiene por separado una parte en polvo y un líquido, que son esterilizados por radiación gamma y ultrafiltración. El mayor constituyente de la parte polvo es el PMMA, mientras que la parte líquida contiene la subunidad del monómero metilmetacrilato (MMA). Otros componentes incluyen sustancias químicas que producen la reacción de polimerización, generalmente el peróxido de benzoilo, y sustancias radiopacas bien sea sulfato de bario o dióxido de zirconio.

Tabla 3. Presentaciones comerciales de cementos óseos PMMA.

(FONTECHA UMAÑA, 2006).

Cemento óseo	polvo	liquido
Simplex P	PMMA (15%); copolímero de MMA-estireno (75%); BaSO ₄ (10%)	MMA monómero (97.4%); N.N-dimetil-p-toluidina (2.6%); hidroquinona (75 ppm).
Dough	PMMA (89.25%); BaSO ₄ (10%); peróxido de benzol (0.75%)	MMA monómero (97.4%); N.N-dimetil-p-toluidina(2.6%); hidroquinona(75 ppm)
LVC	MMA + Clorofila (84%); dióxido de zirconio (1%); peróxido de benzol (15%).	MMA monómero (97.25%); N.N-dimetil-p-toluidina (2.75%); hidroquinona (75 ppm).
Polacos R	MMA + Clorofila (84%); dióxido de zirconio (1%); peróxido de benzol (15%)	MMA + hidroquinona(96%); N.N-dimetil-p-toluidina(2%); Clorofila (25)

La función principal de los cementos óseos acrílicos es dar la mejor distribución de cargas entre el implante y el hueso, aumentando la superficie de contacto y evitando la concentración de tensiones en ciertos puntos. (PLANELL, y otros, 1999).

2.4.2. Formulación de cementos óseos.

Composites para cementos óseos: Las nuevas formulaciones de cementos óseos incluyen la incorporación de partículas de minerales, como es el caso de la hidroxiapatita la cual es bien conocida por ser biocompatible, osteoconductora y osteofílica. Esto es debido a la similitud química de la HA con la apatita natural presente en el hueso y a la gran reactividad química de su superficie, ambas características le permiten enlazarse fuertemente al hueso (osteoconductividad). Este comportamiento hace que este material sea muy ventajoso para ser usado en composites para tratamiento o reemplazo de tejidos duros. Sin embargo, debido a la fragilidad de la HA y a la falta de interacción con el acoplamiento, el relleno puede presentar efectos destructivos sobre las propiedades mecánicas cuando se adicionan altas cargas. Por consiguiente, solo cantidades limitadas de HA pueden

ser incorporadas dentro de cementos óseos de PMMA. Como la proporción que puede ser incluida para no afectar la fortaleza mecánica o propiedades de manipulación. Es pequeña, el incremento de la bioactividad (suministrado por la cerámica) es probable que no sea muy grande.

Hasta el momento se ha sintetizado un gran número de componentes que forman parte de la formulación de los cementos, así como diversos tipos de hidroxiapatitas. También se han preparado varias formulaciones de cementos y se hacen ensayos de caracterización química física y mecánica de los materiales compuestos a fin de seleccionar las composiciones que satisfacen los requerimientos que establecen las normas internacionales para este tipo de materiales. Además se investiga el efecto del acondicionamiento de los cementos en fluidos corporales simulados y se realizan pruebas in vitro e in vivo para determinar la biocompatibilidad de estos productos experimentales y su posible uso en Ortopedia. No obstante, a pesar de los intentos y esfuerzos realizados en este campo, aún no se cuenta con composites PMMA-HA que cumplan con todas las exigencias técnicas y prácticas para su empleo en la cirugía reconstructiva del hueso. Por lo tanto, han comenzado a estudiarse alternativas más eficientes para lograr la mejor unión de la HA a la matriz y el desarrollo de nuevos sistemas de matrices. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.2.1. La fase sólida.

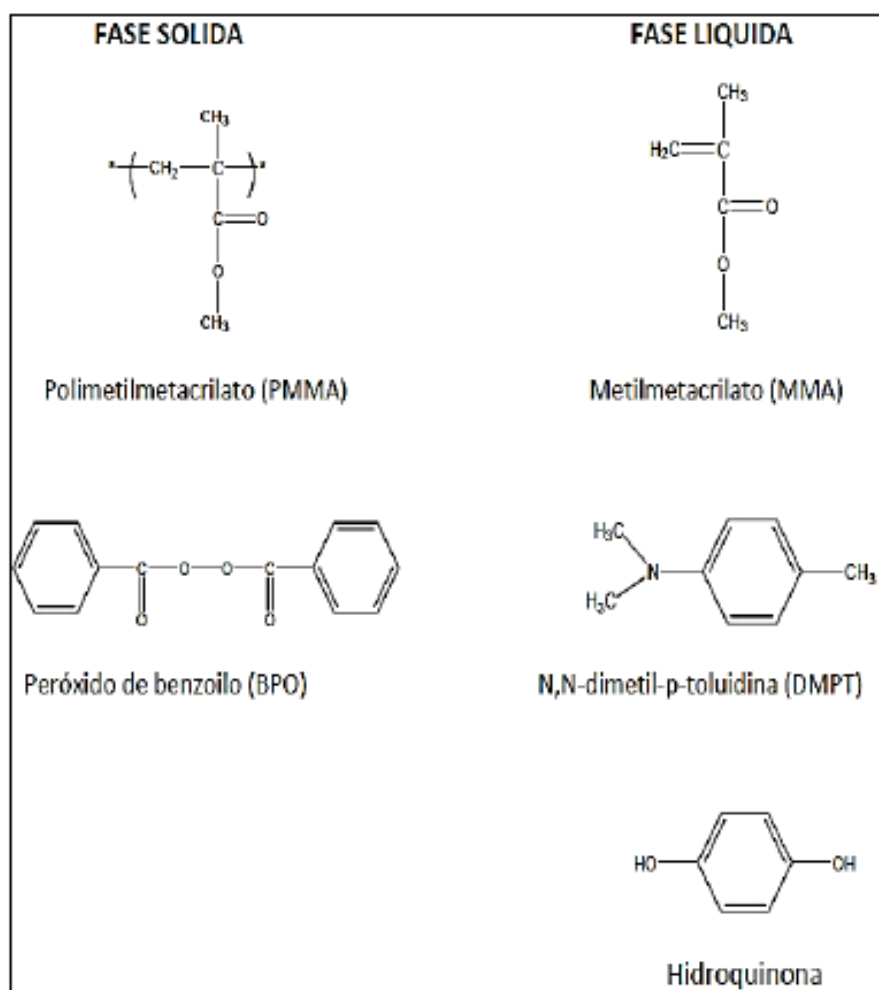
Está compuesta mayoritariamente por partículas de PMMA, en una proporción del 87 – 90 % p/p de la masa total de esta fase, en forma de micro partículas preparadas mediante polimerización radical en suspensión del monómero. La distribución de tamaño de partícula y diámetro de estas influye en la homogeneidad del material final, siendo mayor cuanto menos en su tamaño. En algunos casos se introducen copolímeros de porcentajes cercanos del 5% con el fin de mejorar algunas de las propiedades físicas del material final. Otro componente de la fase solida es el inhibidor que se añade en un 2-3 % p/p del total de la fase sólida.

Este da lugar al inicio de la reacción de polimerización siendo el más frecuentemente utilizado el peróxido de benzoilo (BPO). El 10% p/p restantes de la fase solida está constituido por un compuesto de naturaleza inorgánica que actúa como agente radiopaco para permitir el posterior seguimiento radiológico del cemento y su evolución tras la intervención quirúrgica. Este componente es frecuentemente una sal u oxido metálico, como el sulfato de bario o el óxido de zirconio.

2.4.2.2. La fase líquida.

Contiene el monómero polimerizable que, en la mayoría de las formulaciones es el MMA, constituyen el 97-99% p/p de la masa líquida total. Para evitar el proceso de autopolimerización durante el almacenamiento se le añade Por ppm de éter metílico de hidroquinona (EMHQ), que actúe como inhibidor. Por ultimo está el activador de la iniciación radical, que se añade en un 1-3% p/p de la fase líquida, siendo el más frecuentemente usado el N,N-dimetil-4-toluidina (DMT). Su función consiste en inducir la descomposición del iniciador a baja temperatura para dar lugar a radicales libres encargados de iniciar la reacción de polimerización del monómero. (FRANCO MARQUES, 2012).

Ilustración 5. Estructura química de los componentes del sólido y el líquido de los cementos. (GUTIERREZ, y otros, 2006).



2.4.3. Reacción de curado.

En el momento que se mezclan la fase sólida y la fase líquida tiene lugar la reacción de curado. Durante la reacción de curado o de polimerización se desarrollan diferentes fenómenos tanto físicos como químicos:

2.4.3.1. Fenómenos físicos.

La masa polimerizante sufre una serie de etapas llamadas: arenosas, fibrosa, pastosa y de fraguado o curado. Durante el desarrollo de estas etapas tienen lugar fenómenos de solvatación de los componentes de la fase sólida, difusión del monómero hacia las perlas del polímero, difusión del polímero en el seno de la propia matriz polimérica y evaporación del monómero de la mezcla. Debido al progresivo aumento de la viscosidad de la mezcla, el desplazamiento del monómero hacia las perlas está controlado por difusión, llegando a un punto donde queda atrapado dentro del polímero sin poder reaccionar permaneciendo como monómero residual aun después de finalizada la reacción. (FRANCO MARQUES, 2012).

2.4.3.2. Fenómenos químicos.

la reacción de curado es la reacción de polimerización del monómero propiamente dicha, que implica una reacción de poliadición de tipo radicales, cuyo mecanismo consta de tres etapas (iniciación, propagación y terminación), que tiene lugar simultáneamente a lo largo de todo el proceso reactivo. (FRANCO MARQUES, 2012).

Iniciación. En la mayoría de los cementos comerciales el BPO contenido en el polvo y la DMPT del líquido son usados como sistema iniciador. Una vez que se mezclan las dos fases del cemento óseo, la DMPT causa la descomposición del BPO a través de un proceso de óxido-reducción por transferencia de electrones que producen radicales libres, que a su vez reaccionan con una unidad monomérica, formando centros activos.

Propagación. Luego de las reacciones de iniciación, muchas moléculas de monómero son adicionadas rápidamente al centro activo y se genera el crecimiento de las cadenas del polímero; esto ocurre en fracciones de segundos.

Terminación. La reacción de terminación ocurre cuando se dejan de producir radicales libres, y en el caso del PMMA se da principalmente por la unión entre cadenas activas.

Ilustración 6. Formación de radicales inducida por la DMPT en cementos óseos de PMMA.(VALENCIA ZAPATA, 2009).

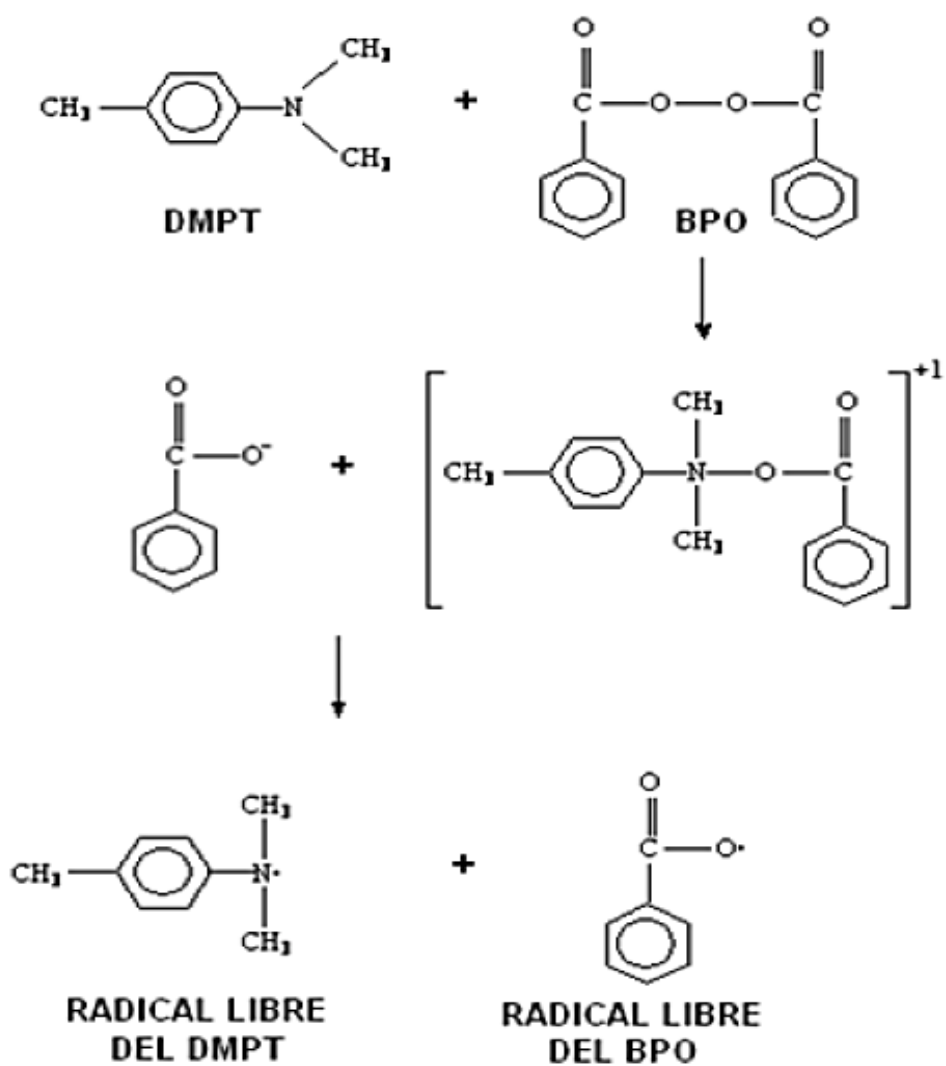


Ilustración 7. Formación de los centros activos que inician el crecimiento de cadena. (VALENCIA ZAPATA, 2009).

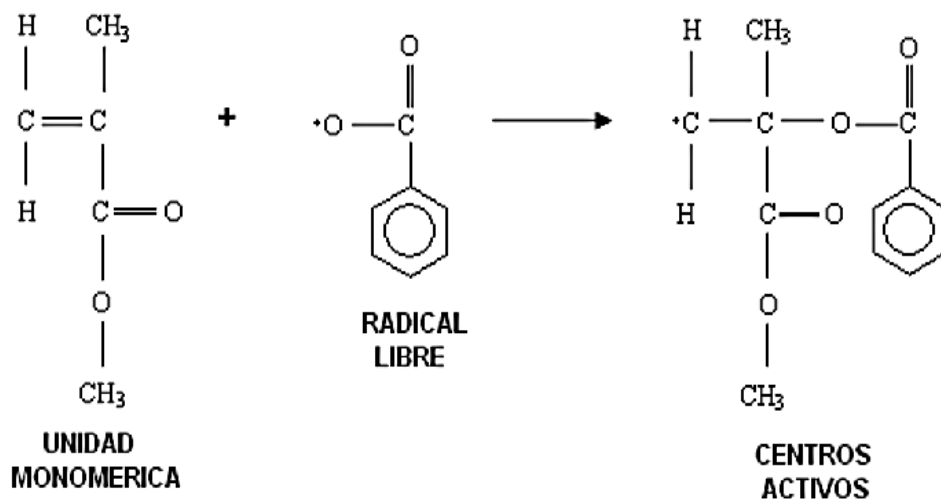


Ilustración 8. Reacción de propagación de la polimerización de PMMA. (VALENCIA ZAPATA, 2009).

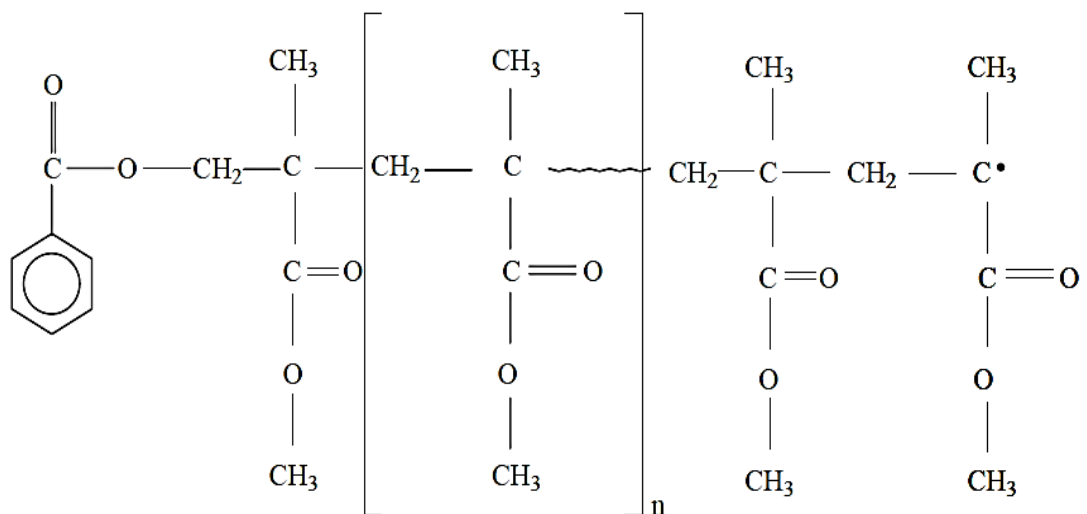
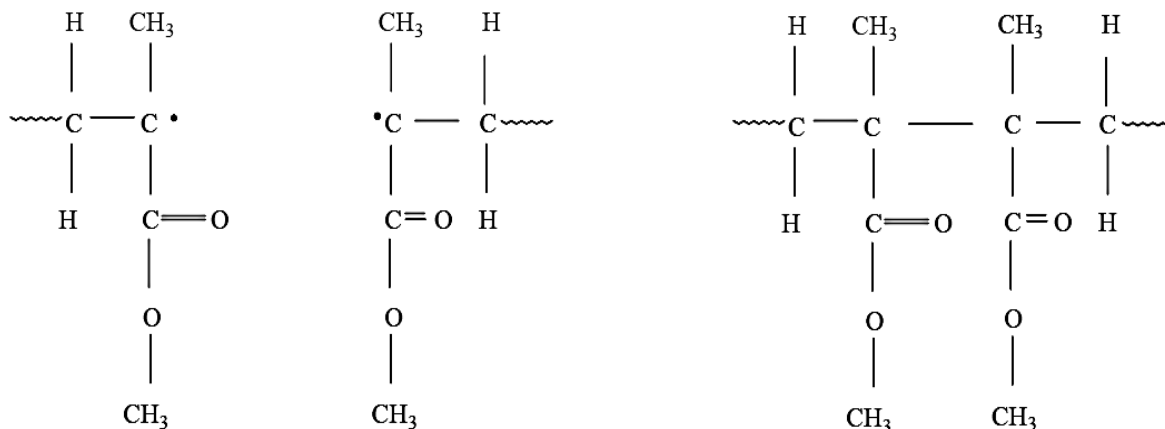


Ilustración 9. Reacción de terminación de la polimerización de PMMA.

(VALENCIA ZAPATA, 2009)



La polimerización en masa del MMA es una reacción altamente exotérmica (130 cal/g) por unidad de monómero, produciéndose un aumento de temperatura de la masa reaccionante como consecuencia del efecto gel o Trommsdorft (MORREY, 1994), característico en polimerizaciones radicales de acrilatos, en las que la velocidad de terminación disminuye considerablemente por la elevada viscosidad del medio.

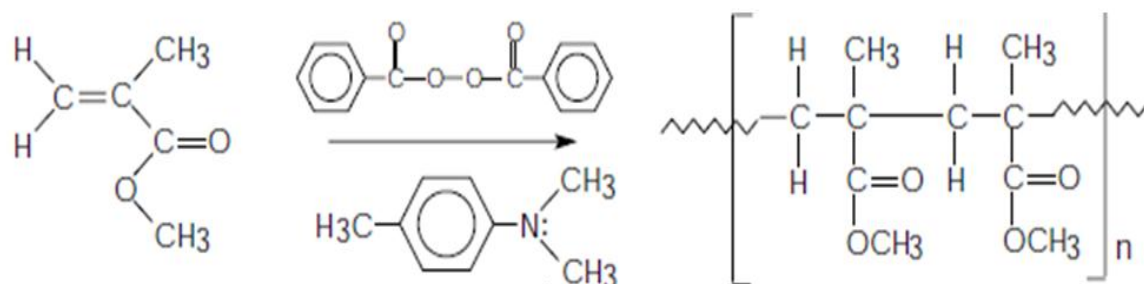
Dentro de los aspectos que pueden intervenir dentro del curado del cemento, hay que considerar: La composición química del cemento, la temperatura ambiente, la humedad relativa, la frecuencia de mezclado y la relación polvo / líquido; donde la más óptima es de 2:1 (VASQUEZ, y otros, 1999), teniendo en cuenta que un aumento del monómero incrementa las temperaturas de curado y mayor tiempo de fraguado. Así, al aumentar la temperatura ambiente, el estado pastoso y el tiempo de fraguado disminuyen, aumentando la temperatura máxima o temperatura pico.

2.4.4. Estructura química, principales propiedades físicas y métodos de preparación del polimetacrilato de metilo.

2.4.4.1. Estructura química y principales propiedades físicas

El PMMA pertenece al grupo de las resinas acrílicas, es un polímero amorfo, formado mediante polimerización vinílica de radicales libre a partir del monómero metacrilato de metilo (ilustración 8).

Ilustración 10. Polimerización del metacrilato de metilo.



Entre sus principales propiedades físicas pueden ser citadas las siguientes: densidad de 1 190 kg/m³, fácilmente moldeable por calentamiento a 100 °C resistencia a la tensión de 48,23 MPa, resistente a disoluciones acuosas inorgánicas, trasmite más luz que el vidrio, presenta una buena resistencia a la luz Ultravioleta y alcanza una temperatura de transición vítrea de 120 °C.

2.4.4.2. Preparación de los cementos óseos convencionales.

Los cementos óseos acrílicos convencionales tradicionalmente se preparan en el momento de su aplicación, mezclando el componente líquido con el sólido. La fase líquida generalmente está compuesta por metacrilato de metilo como monómero base, ácido metacrilato o metacrilato de dietilaminoetilo como co-monómeros y un activador como es el caso del N,N-dimetil-p-toluidina (DMPT) aunque también pueden estar presentes inhibidores y colorantes. Como fase sólida se utilizan acrílicos comerciales y peróxido de benzoílo (PBO), agente de contrastes para rayos x y antibióticos. Estos cementos presentan algunas desventajas en aplicaciones quirúrgicas como son la polimerización exotérmica, su fragilidad, la necrosis tisular que se origina debido a la elevada temperatura y a la liberación de especies de bajo peso molecular que quedan sin reaccionar y la hipotensión. El monómero y los activadores pueden provocar daños químicos que pueden afectar la interfase hueso-cemento y de alguna manera, impedir los procesos osteoformativos. Es por esto que las investigaciones actuales centran su atención en la modificación de estos materiales con el objetivo de suplir estas deficiencias. . (LOPEZ, y otros, 2006).

El componente sólido de la formulación se mezcla con la fase líquida en razón de 2, polimerizando in situ durante el procedimiento quirúrgico. Algunas de las ventajas que ofrece el uso de cementos óseos son su biodegradabilidad, un tiempo de curado rápido, fijación del implante en menos de 30 minutos y facilidad de remoción para una posible revisión posterior, sin embargo, presentan un alto calor de polimerización, alta contractibilidad y monómero residual. (ISLAS-BLANCAS, y otros, 2000).

2.4.4.3. Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas son las más relevantes para el cemento, porque el principal objetivo del material es fijar las prótesis y soportar fuerzas. Se pueden diferenciar dos tipos de fuerzas utilizadas para caracterizar al cemento mediante ensayos mecánicos. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.4.3.1. Ensayo estático (tensión, compresión y flexión)

Este ensayo se realiza de acuerdo con la norma 9 en una máquina de pruebas universales. Las muestras son preparadas en probetas para tensión, compresión y flexión y ensayadas una semana después de su preparación. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.4.3.2. Ensayo dinámico (fatiga)

Esta prueba permite determinar la resistencia a la fatiga de los cementos óseos. Se realiza en un modelo simulado de prótesis donde el cemento es introducido y sobre él se aplican fuerzas cíclicas mediante un oscilador de pulso ajustable, el cual genera una ondulación sinusoidal con una frecuencia determinada. Normalmente se utiliza una frecuencia de 5 Hz, ya que se ha demostrado que las pruebas de frecuencia entre 1 y 10 Hz no afectan la fatiga in vitro de los cementos óseos acrílicos. El número de ciclos aplicados en un tiempo determinado y con una carga establecida permite evaluar la resistencia a la fatiga del implante. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.4.4. Propiedades químico físicas.

2.4.4.4.1. Viscosidad del cemento.

Los cementos pueden ser de baja o gran viscosidad. Esta propiedad tiene una gran influencia en el proceso de mezclado de los cementos óseos acrílicos. La baja viscosidad favorece el proceso de mezcla, porque el líquido y el polvo pueden ser mezclados de forma más homogénea y las burbujas de aire pueden salir a la superficie más fácilmente. Además, permite manipular los cementos por un mayor espacio de tiempo, sin embargo, los resultados clínicos demuestran que presentan grandes fallos en cuanto a resistencia mecánica con respecto a aquellos de mayor viscosidad que tienen un bajo riesgo de revisión y aflojamiento. Aséptico en

artroplastias totales de cadera y son considerados los estándares de oro para el tratamiento de reemplazo total de cadera y rodilla. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.4.4.2. Resistencia mecánica

La presencia de aire en el interior del cemento disminuye su resistencia porque pueden producir microfracturas por esas zonas. El mezclado a vacío y la centrifugación durante el proceso de mezclado reducen la inclusión del aire. Ambos procedimientos han sido desarrollados para aumentar la resistencia a la fatiga del cemento, sin embargo, la segunda tiene algunos inconvenientes, pues causa separación de los componentes de la mezcla, como por ejemplo, los materiales radiopacos o antibióticos, que debido a que tienen distintos pesos moleculares son separados de la mezcla, es por esto que el procedimiento de elección más favorable es el vacío, ya que incrementa la resistencia mecánica y no tiene desventajas añadidas. La cantidad de aire incluido puede llegar hasta el 25 % si el mezclado se realiza a presión atmosférica, sin embargo, usando el sistema de vacío VCS (vacuum connection system) inclusión de aire se reduce al 1 %. La eliminación del aire causa un considerable incremento de la resistencia del cemento desde 70 a 90 MPa. La resistencia a la fatiga se incrementa entre 10 y 30 MPa. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.4.4.3. Fraguado de los cementos

Fraguado de los cementos acrílicos es un proceso complejo, debido a que se utiliza en la formulación una elevada proporción de polímero y la reacción se inicia con un sistema muy viscoso. Además, es característico del fraguado de los cementos un tiempo de inducción que se debe a la presencia de oxidantes y de oxígeno ambiental, los cuales actúan como inhibidores de la reacción de polimerización debido a que capturan los radicales que se generan por la reacción de descomposición del peróxido. Este período de inducción permite al cirujano la manipulación del producto y la colocación del cemento en el sitio de implante. Posteriormente al consumirse el inhibidor, la reacción de polimerización se inicia y la velocidad de reacción se incrementa hasta llegar a un máximo. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.4.4.5. RECUENTO HISTÓRICO DEL USO DEL POLIMETACRILATO DE METILO Y LA HIDROXIAPATITA EN MEDICINA

Tabla 4. Orden cronológico del desarrollo y uso del PMMA.

AÑO	DESARROLLO Y USO DEL PMMA
1902	Primera síntesis de PMMA por Otto Röhm
1936	Primera producción industrial del PMMA.
1939	Estudios preclínicos en defectos craneales en animales.
1946	Desarrollo de un implante de cadera con PMMA (Hermanos Judet).
1949	Se logra la polimerización del PMMA a temperatura ambiente.
1955	Comienzo de aplicaciones para el relleno de defectos en columna (Idel berger).
1959	Sir John Charnley usa cemento óseo para la fijación de implantes de cadera.
1980	Se incrementa el desarrollo de implantes cementados.
1990	Técnicas de cementación en el punto de mira de las publicaciones.
1997	Cerca de un millón de implantes cementados en el mundo (LOPEZ, y otros, 2006)

A pesar de que el PMMA se conoce desde principios del siglo pasado, no es hasta finales de los años cuarenta que se logra su síntesis a temperatura ambiente mediante el uso de diferentes iniciadores y catalizadores mezclados con el polvo y el líquido, lo cual abrió las puertas para su uso extendido en diferentes especialidades médicas como es el caso de la Oftalmología, en la que este material se usó para la confección de lentes de contacto blandos. Aunque se considera que el gran impulso del PMMA en medicina comienza a partir de Sir John Charnley a finales de los años cincuenta con el desarrollo de su artroplastia de baja fricción. Su sistema de componentes con un implante metálico para el fémur y un componente plástico para el acetábulo, ambos fijados con PMMA

perdura hasta el presente y en lo fundamental es actualmente el sistema más usado en artroplastias totales de cadera. En los años ochenta, se incrementa el desarrollo de los implantes cementados y la mayor parte de los trabajos reportados, se encaminan a optimizar las técnicas de cementación para obtener mejores resultados clínicos en el tiempo. Actualmente, se realizan en Norteamérica más de 150 000 implantes de cadera por año con este tipo de cemento. Un orden cronológico del desarrollo y uso del PMMA en el siglo pasado pudiera resumirse en la tabla 4.

2.5. HIDROXIAPATITA

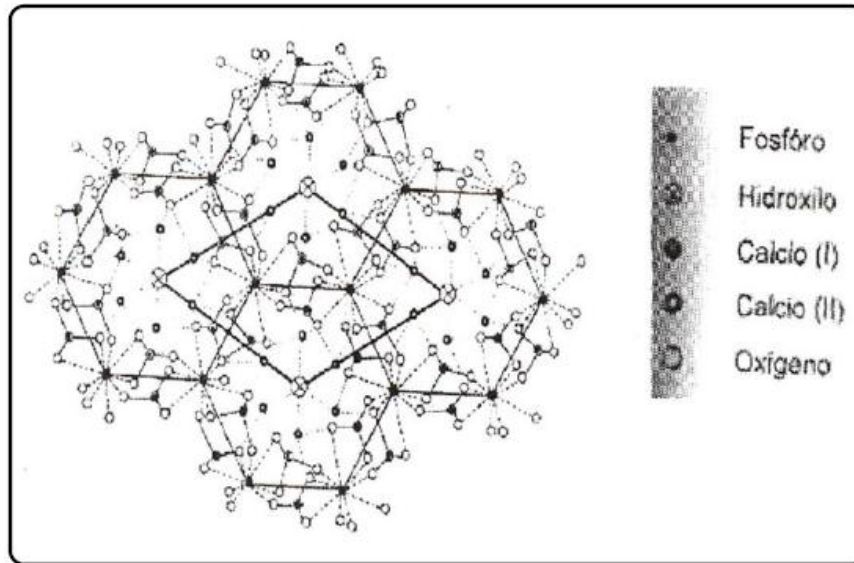
La hidroxiapatita $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_x(\text{HPO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ con $0 < x < 1$ es el principal componente inorgánico del hueso de los vertebrados; también la encontramos en la dentina y el esmalte dental. Este fosfato de calcio, que se puede obtener de forma sintética, presenta características de biocompatibilidad, no toxicidad, estabilidad química, osteoconducción y bioactividad; tales propiedades hacen al material muy práctico para usos médicos. La HA se puede usar como reemplazo de partes pequeñas de hueso, relleno de cavidades en odontología, recubrimiento de superficies de metales para implantes, refuerzo en materiales compuestos y como liberador de medicamentos, entre otros. Para una aplicación determinada se requieren diferentes características de la HA, como pueden ser su capacidad de reabsorción o bioactividad.

El estudio de la HA se ha realizado desde hace varias décadas; Aaron y Posner (1958) propusieron su estructura cristalina a partir del análisis de un monocristal. Este fosfato cristaliza en el sistema hexagonal, grupo de simetría $P6_3/m$, con valores de red $a = b = 9,432 \text{ \AA}$ y $c = 6,88 \text{ \AA}$ (figura 1). El carácter iónico de la HA la hace una cerámica dura, refractaria, con punto de fusión mayor que 1500°C . Además, este carácter iónico le proporciona la capacidad de la sustitución parcial o completa de iones de la red por otros de tamaño similar (PO_4^{3-} por HPO_4^{2-} , Ca^{2+} por K^+ o Mg^{2+} , OH^- por F^- , Cl^- , Br^-) (4) y le proporciona su propiedad de insolubilidad. La relación ideal Ca/P es 10:6 (1,6667), su densidad calculada es de $3,219 \text{ g/cm}^3$ y sus propiedades mecánicas varían de acuerdo con el proceso de manufactura; la HA policristalina tiene un módulo elástico alto, 40-117 Gpa (5). (LONDOÑO, y otros, 2006).

En la naturaleza las apatitas se pueden encontrar formando parte de las rocas sedimentarias y metamórficas. En los huesos está siempre acompañada de estructuras orgánicas como el colágeno. Otras apatitas de importancia biológica son la fluoroapatita y la cloroapatita.

Ilustración 11. Arreglo atómico en la celda unitaria hexagonal de la hidroxiapatita mostrando las posiciones atómicas del Ca, P, O y H dentro de la celda unitaria.

(GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).



Los principales componentes químicos de la hidroxiapatita son el calcio y el fosfato. Sin embargo, la HA natural contiene porcentajes mínimos de sodio, cloro, carbonatos y magnesio, los cuales juegan un papel preponderante en la función remodeladora del hueso. Por esta razón, no se le considera una apatita pura.

Las hidroxiapatitas sintéticas, que se obtienen a partir de fosfatos dicálcicos y tricálcicos a través de un proceso de síntesis relativamente simple, presentan una pobre resistencia mecánica, además de disolverse fácilmente, lo cual no es deseable para utilizarla como biomaterial de sustitución ósea. Si la hidroxiapatita biológica se combina con sustancias extraídas del mismo paciente, como el plasma rico en plaquetas, los resultados se optimizan sobre todo en la osteorregeneración. (GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).

En el esqueleto humano existe una gran variedad de formas óseas, tamaños, y dureza. Huesecillos tan pequeños como un grano de arroz, los encontramos en el oído medio, tan largos de hasta casi medio metro o más, como el fémur, o de forma tan sofisticada como el esfenoides, que es un hueso nasal, hasta la simpleza de un hueso plano craneal. Algunos huesos son tan delgados como una hoja de papel, tal es el caso del hueso orbitario, y algunos tan gruesos y duros como la zona petrosa del mastoides; cada uno de estos huesos está diseñado con precisión genética. Tanto los huesos como la parte mineralizada de los dientes no son estáticos, sino que existe una importante dinámica que cambia a lo largo de la vida. Cuando los tejidos quedan diferenciados, después de la adolescencia, la dinámica es mantener la forma y función mediante actividades nerviosas y

hormonales. Dicha actividad requiere de órganos como el riñón, el intestino y el hígado, así como la estimulación adecuada de los rayos ultravioleta del sol sobre la piel. (GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).

2.5.1. Uso médico de la hidroxiapatita (HA).

La primera publicación conocida de resultados de la utilización de un compuesto de fosfato cálcico con el fin de acelerar la formación del callo óseo se atribuye a Albee y Morrison. Estos utilizaron un producto en forma de polvo para la restauración de un defecto en el hueso. No fue hasta principios de los setenta, que se empezó a estudiar de forma organizada y al mismo tiempo, la utilización clínica de la hidroxiapatita en forma sólida en cirugía dental, aprovechando la capacidad de osteointegración de esta sustancia para aumentar el reborde alveolar o rellenar lesiones periodontales. En 1981, la hidroxiapatita fue introducida comercialmente, en forma de gránulos, para aplicaciones médicas en cirugía maxilofacial. Numerosos estudios clínicos, radiológicos e histológicos demostraron la evidencia de osteointegración, así como la ausencia de reacciones adversas.

Paralelamente, se empezaron a recubrir los implantes dentales metálicos con una capa de hidroxiapatita y se observó que presentaban ventajas importantes respecto a los no recubiertos de igual diseño y naturaleza, incluso en un ambiente hostil causado por el bajo pH de la saliva. Estas aplicaciones fueron estudiadas con especial interés por J.F. Osborn en Alemania, y sus contactos con el cirujano inglés R.J. Furlong, abrieron el camino al recubrimiento de implantes osteoarticulares con hidroxiapatita cerámica. Como fruto de este esfuerzo, en 1985 fue implantada la primera prótesis de cadera recubierta con hidroxiapatita.

Simultáneamente, R.G.T. Geesink, K. De Groot y Cpat Klein, desarrollaron un metódico trabajo experimental acerca de los implantes recubiertos con HA, concluyendo entre otras cosas, que estos no presentaban efectos nocivos y eran aptos para su uso en implantes articulares en humanos. En 1986 cirujanos del grupo ARTRO colocaron las primeras prótesis desarrolladas por este grupo. También en Estados Unidos se llevaron a cabo estudios experimentales para determinar las supuestas ventajas de estos implantes y en 1988, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó el desarrollo de prótesis osteoarticulares recubiertas con hidroxiapatita.

La hidroxiapatita se ha propuesto también como cobertura para catéteres percutáneos con buenos resultados preliminares. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.5.2. La hidroxiapatita en cirugía ortopédica.

Actualmente, la utilización de HA en cirugía ortopédica se centra en dos campos, Por una parte, la cobertura de substratos metálicos para su implantación, especialmente prótesis articulares; y por otra, la utilización para el relleno de cavidades óseas o la estimulación de la osificación como sustituto del injerto óseo. Han sido numerosas las publicaciones sobre la efectividad del recubrimiento de HA en prótesis de cadera. A corto plazo, los resultados clínicos de los vástagos recubiertos con HA han sido equiparables y habitualmente superiores a los de prótesis no recubiertas con igual diseño. A mediano plazo, la supervivencia de los componentes femorales recubiertos de HA se ha demostrado que menos movilidad del implante en los controles radiológicos sucesivos, tanto en el componente femoral, como en el acetábulo, cuando estos están recubiertos de HA. En estudios con seguimientos más largos 10 y 12 años, los índices de supervivencia de las prótesis recubiertas han sido superiores en el 97 % de los casos. (LOPEZ, y otros, 2006)

Aunque la experiencia es menor, también se ha utilizado el recubrimiento de HA en prótesis de rodilla con buenos resultados a corto plazo.

Otros usos de la HA en Ortopedia han sido el recubrimiento de tornillos pediculares en cirugía de raquis, de tornillos de osteosíntesis y de clavos de fijación externa. Por otra parte, se ha comprobado que al utilizar bloques o granulados de hidroxiapatita con estructura porosa tridimensionalmente interconectada como la Coralina HA-20054 en el relleno de cavidades óseas, aquellos son invadidos por hueso normal, que ocupa los poros y canales del implante. La invasión de la HA por tejido óseo, le confiere en unos meses propiedades mecánicas similares a las del hueso en que están implantados ya sea esponjoso o cortical. En estudios clínicos en fracturas de meseta tibial, no se han encontrado diferencias significativas entre la utilización de bloques de HA Coralina o injerto autólogo, aunque se ha observado que los bloques de HA, contrariamente al injerto autólogo, no se reabsorben completamente o manifiestan una velocidad de reabsorción mucho menor, y la arquitectura del coral queda preservada indefinidamente como un armazón en el que prolifera el hueso normal. (LOPEZ, y otros, 2006).

2.5.3. Calcio, fosfatos, magnesio y tejidos mineralizados.

Antes de entender cuál es el comportamiento de la HA en tejidos estructurados con comportamiento complicado es necesario entender de dónde proviene este interesante cristal. Todo empieza por el calcio. El calcio es un elemento con gran

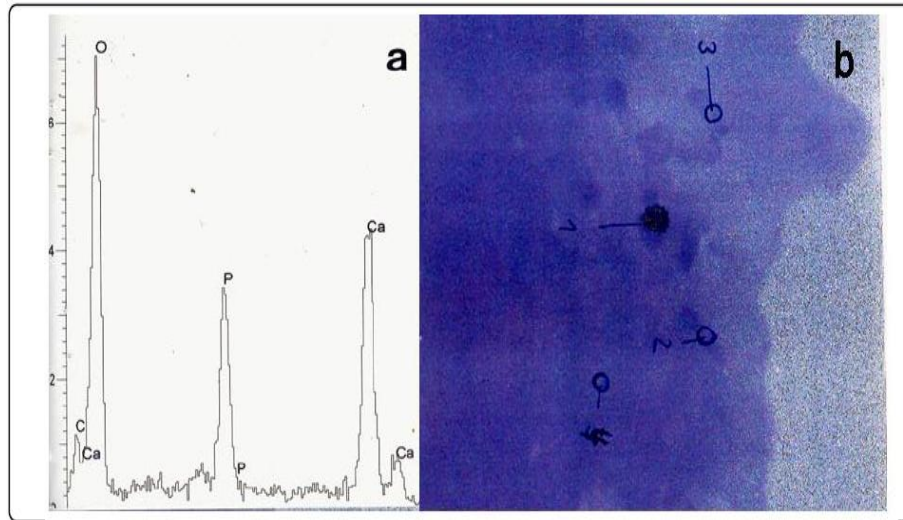
relevancia, no sólo para la estructura y el funcionamiento posterior de los tejidos mineralizados, sino también acompañando la función integral de los individuos. Es un elemento esencial para que los individuos vivan y tengan excitabilidad nerviosa, contracciones musculares, paso de sustancias a través de sus membranas, y actividad hormonal. En los humanos el calcio ocupa el quinto lugar en importancia de los elementos que lo componen, atrás del sodio y del potasio, y es el tercer catión más importante en el espacio extracelular. El 99% del calcio en humanos se haya en huesos y dientes como parte de la HA y el 1% se encuentra en el líquido extracelular.

2.5.4. Comportamiento térmico de la hidroxiapatita.

La forma de estudiar tejidos mineralizados ha constituido un reto para los investigadores, ya que se han tenido que diseñar técnicas especiales para los tratamientos histológicos y preparación de muestras para Microscopía Electrónica. Estas preparaciones son diferentes a las técnicas de preparación de los tejidos blandos. La aplicación de técnicas espectroscópicas y de análisis químicos para conocer el comportamiento de este dinámico cristal se han desarrollado en paralelo con los avances tecnológicos. A partir de las variaciones térmicas en el esmalte dental humano, los investigadores concluyeron que este material responde como conductor en un punto crítico de 200°C, además se demostró por rayos X que la estructura hexagonal se vuelve más definida. Con las técnicas de rayos X y análisis químico, Ramer observó las fases del esmalte, dentina y hueso, e identificó los componentes de fosfatos de calcio, con estructura de la HA. Las aplicaciones de temperatura en huesos han servido para determinar la edad de los individuos. Hortner (1999) propone que con el análisis del tratamiento térmico del tejido óseo se puede determinar el envejecimiento; los autores sugieren que con los cambios ultraestructurales y de fase en el rango de 600 a 1400°C están influenciados por la edad del individuo, ya que el tamaño de los cristales es dependiente tanto del tratamiento térmico como de la edad. A partir de los 600°C la cristalinidad del mineral óseo se incrementa dando como resultado una mejor caracterización de la HA por los estudios de rayos X. Los autores reportan también que hay una descomposición parcial de la fase de hidroxiapatita a óxido de calcio arriba de los 1000°C, de alfa fosfato tricálcico a beta fosfato tricálcico y fosfato de óxido de calcio entre los 1200° y 1400°C, lo que indica que la fase original de la apatita es deficiente en calcio con contenidos de carbonato. Actualmente se utiliza la espectroscopia Raman para relacionar la estructura con las reacciones químicas describiendo la dinámica de comportamiento en situaciones experimentales, que ayudan al avance de ciencia básica como de ciencia pura.

Ilustración 12. A) Espectro de rayos x característico (EDS) del esmalte dental humano. Se observa la presencia de Ca, P, y O. B) imagen de MET del esmalte dental humano.

(GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006)



2.5.5. Comportamiento de la hidroxiapatita como biomaterial.

La HA es un biomaterial por excelencia. Las investigaciones acerca de la estequiometría y de la asociación con algunos elementos traza en las apatitas biológicas han sido de enorme relevancia para la investigación de biomateriales que se han utilizado en odontología y ortopedia. La HA es un cristal biocompatible que ha incursionado en la biomedicina como restaurador, se utiliza en ortopedia, odontología y en oftalmología. En ortopedia ha dado excelentes resultados la hidroxiapatita bovina, porcina, y humana. Se han probado también precursores como los fosfatos y carbonatos de calcio sobre todo en la práctica odontológica. Los resultados no dan una forma óptima en el comportamiento de la reparación de los tejidos a pesar de ser compatibles, sin embargo, es necesaria la investigación pura para dilucidar cuáles son los mejores mecanismos de obtención y combinación con otros elementos. Además de conocer la forma de respuesta de los tejidos en una secuencia ordenada, es necesario obtener, con base en la ingeniería tisular, avances en la regeneración tisular guiada para que estos biomateriales con diseños adecuados sean útiles. Por otro lado, es importante conocer a este cristal de HA. Las investigaciones del esmalte dental humano han dado luz al conocimiento de la estructura, origen y función. Con el diseño de técnicas para microscopía electrónica los avances han ido más allá de la clásica descripción de forma de cerradura compactada en un arreglo hexagonal. Si se realiza una observación longitudinal entre la unión del esmalte y la dentina se aprecian estructuras longitudinales en forma de varillas micrométricas, a las que se les ha denominado prismas). Con observaciones a mayor amplificación usando

microscopía electrónica de transmisión (MET), se observan gran cantidad de cristales nanométricos que corresponden a la HA, los cuales al ser observados con microscopía de alta resolución, este cristal presenta la línea oscura que ha sido motivo de múltiples investigaciones^{16, 20, 25}. Los cristales de HA están embebidos en material orgánico. El conocimiento de este cristal puede generar aplicaciones en biomateriales de materiales de HA. Que superen la etapa de que sólo se utilicen como relleno. (LOPEZ, y otros, 2006).

Ilustración 13. Imágenes de MEB de los prismas del esmalte dental humano en sección transversal (A) y en sección longitudinal (B). En (A) los prismas tienen forma de "cerradura" mientras que en sección longitudinal corren de la unión amelo-dentinaria hacia la superficie del esmalte.

(GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).

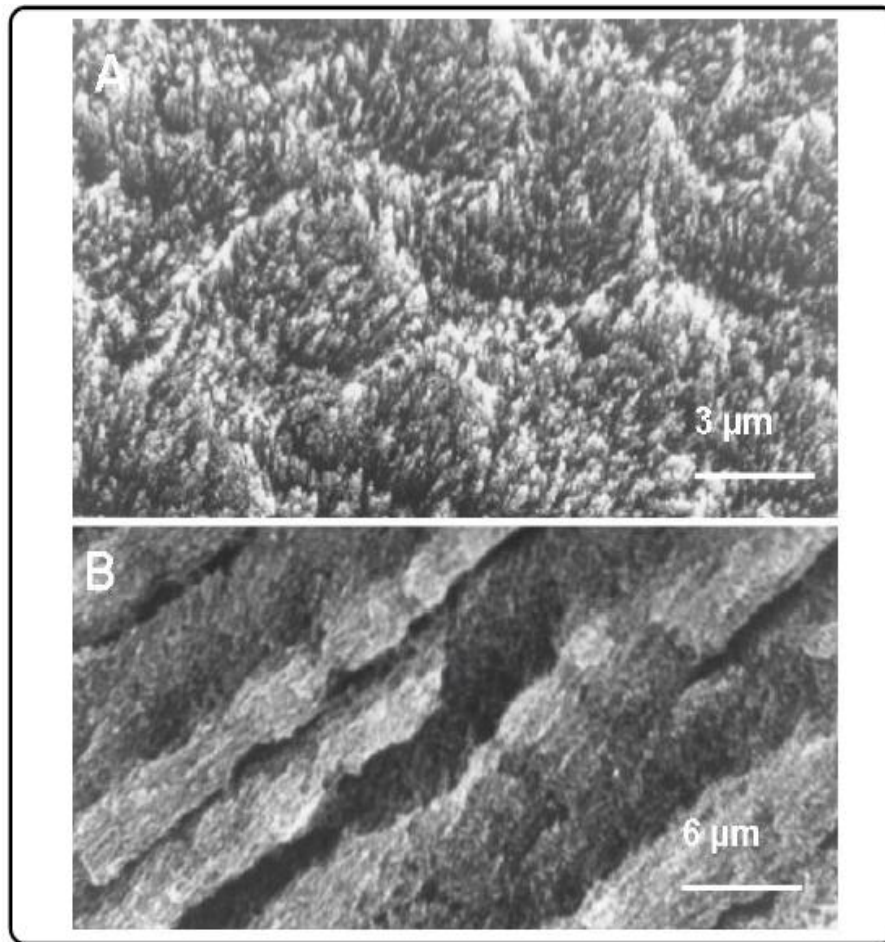


Ilustración 14. A) Imágenes de MET de los cristales que conforman los prismas del esmalte dental humano. B) A mayor ampliación nótese la presencia de la línea oscura (indicada por flechas en (A)) y la existencia de material orgánico rodeando

los cristales de HA (indicado por flechas con la letra "A").(GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).

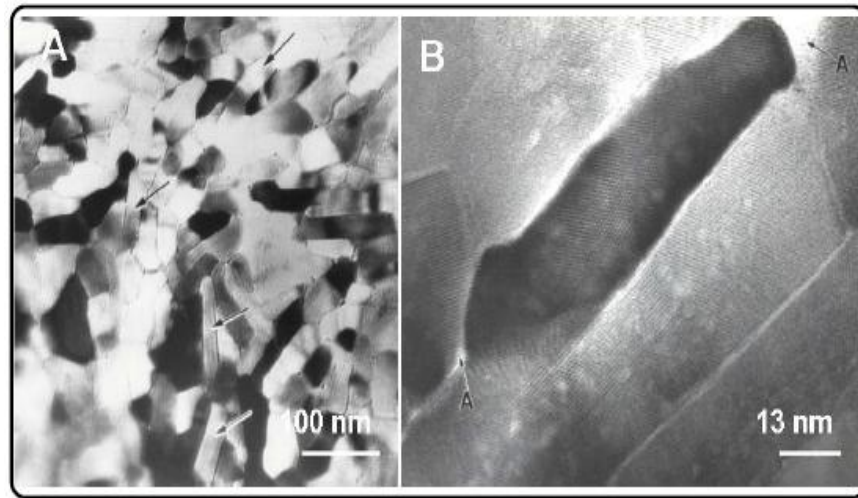
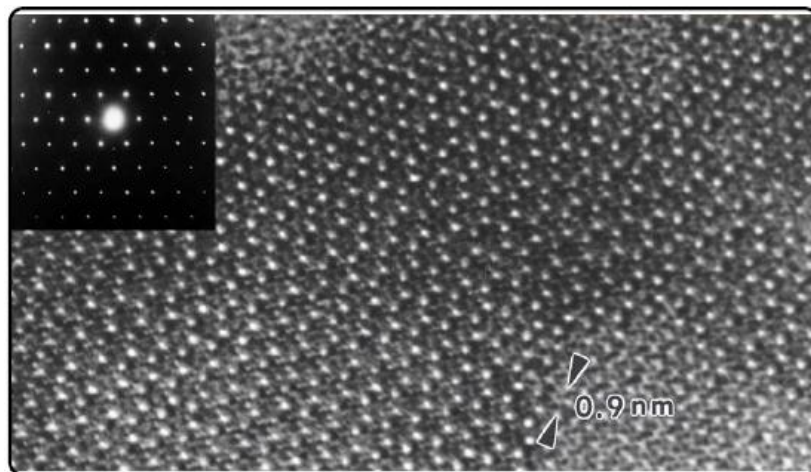


Ilustración 15. Imagen de MET de alta resolución de uno de los cristales que se muestran en la ilustración 10. La figura insertada presenta el patrón de difracción de los electrones del cristal en la dirección hexagonal. (GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).



La HA de diferentes orígenes (bovina, porcina, sintética, coralina, etc.) no se puede utilizar en todo tipo de restauración, ni en las diferentes edades, ya que cambia la respuesta fisiológica ante la dinámica de respuesta en los diferentes

sujetos. De tal manera que la HA coralina no es un buen material en odontología, sin embargo es útil en oftalmología. También da buenos resultados en prótesis oculares con movimientos conjugados. La HA de bovinos es útil para reparaciones óseas, aunque no da buenos resultados como rellenos dentales. En todo caso se debe tomar en cuenta la extensión de la reparación, ya que en huesos como la cabeza del fémur da mejores resultados en la reparación con metales como el acero o el titanio, en cambio en la implantación de HA en prótesis metálicas no da buenos resultados, como tampoco en prótesis de huesos, ni en los implantes dentales. Sin embargo, se deben considerar aspectos físicos y químicos importantes del comportamiento de la HA en su aplicación como biomaterial, tales como resistencia, dureza, porosidad, disolución, adhesividad, etc. No se debe dejar de lado la versatilidad ósea o la intención de su utilización, ya que el medio donde se va a colocar presenta características específicas, considerando que no es lo mismo la utilización como relleno, como soporte o como sustituto. Es difícil actualmente pensar elaborar un órgano dentario completo o la totalidad de un hueso por la gran complejidad de estos sistemas en cuanto a su vascularización, inervación e interacción homeostática tanto con el sistema glandular como con el sistema nervioso, aunque la genómica ofrece perspectivas que pueden llegar a la reparación del hombre por sí mismo utilizando sus propias células madre. (GARCIA-GARDUÑO, y otros, 2006).

2.6. COMPOSITES PMMA-HA

Las investigaciones actuales están encaminadas a mejorar los cementos óseos acrílicos tradicionales. Para ello se utilizan partículas de hidroxiapatita, como relleno del cemento acrílico convencional, lo cual tiende a mejorar la biocompatibilidad del polímero y a aumentar la resistencia mecánica de la HA. Estas partículas son capaces de estimular el crecimiento óseo, por lo que el hueso puede crecer y formar un enlace químico con la hidroxiapatita presente en el cemento y lograr una interfase hueso-implante mucho más resistente y duradera.

Algunos investigadores han estudiado de 17,5 % en peso de HA dentro del PMMA y han encontrado que además de proporcionar la mayor proliferación de células de osteoblasto humano (HBO) y expresión fenotípica, las partículas de HA expuestas sirven como soporte preferencial de células HBO y también resultan atrapadas por estas células o inducidas en ellas para producir partículas cristalinas. En otro estudio, también demostraron que, aunque ambos cementos óseos, convencional y composite fueron capaces de soportar crecimiento normal de células de osteoblasto, el cubrimiento total se logró tempranamente (7 días) en el cemento PMMA-HA, mientras el polímero estuvo todavía visible a través de la capa de células sobre el cemento liso. Pero este aumento en propiedades biológicas no repercutió en un aumento de fuerza mecánica y se plantea que un punto de balance entre los dos debe ser encontrado.

Similar comportamiento biológico fue encontrado al estudiar PMMA con un 20 % en peso de HA. Después de 8 días de cultivar células de osteoblasto, la proliferación sobre el composite PMMA-HA fue significativamente superior que sobre PMMA y los osteoblastos mostraron un patrón conectado más claro de fibronectinas organizadas. Otros estudios con composites PMMA-HA con 2, 5, 10 y 15 % de hidroxiapatita (HA), demostraron que hasta un 15 % en peso de HA pudiera adicionarse para aumentar el módulo de flexión y resistencia a la fractura. No obstante, la mejor combinación de propiedades mecánicas con facilidad de manipulación de la pasta fue obtenida con la adición de aproximadamente 3 % de la cerámica. También se han realizado estudios in vivo con cementos óseos de PMMA (Polacos® R) modificados con una fracción en peso de HA del 14 % y la evaluación histológica correspondiente ha revelado en ellos propiedades biológicas superiores a la de los cementos comerciales en cuanto a la formación temprana de hueso. Otros autores plantean a su vez, que hasta un 12,5 % en peso de HA pudiera ser añadido a cementos óseos Simplex-P para mejorar sus propiedades mecánicas. Reportes de otros estudios revelan que hasta 40 % en peso de partículas de HA pudiera ser adicionado a cementos óseos de PMMA, utilizando como monómero metacrilato de n-butilo (nBMA) para aumentar la resistencia a la flexión. Estudios realizados sobre las propiedades de los cementos óseos preparados con metacrilatos y funcionalizados con hidroxiapatita han demostrado que los cementos obtenidos a partir de la incorporación de ácido metacrílico (MAA) exhiben tiempos de curado menores de 2 min, temperaturas máximas de 90 °C y propiedades mecánicas comparables con los cementos comerciales, mientras que los cementos de metacrilato de dietilaminoetilo (DEAEM) presentaron tiempos de curado de hasta 9,5 min, temperaturas máximas de alrededor de los 70 °C y bajas propiedades mecánicas. Estas propiedades sugieren que los cementos que contienen MAA deben ser modificados para alargar sus tiempos de curado mientras que los cementos que contienen DEAEM deben mejorarse mecánicamente. Asimismo, se han realizado investigaciones que demuestran que composiciones de cementos de muy baja viscosidad preparadas por la mezcla de partículas de polimetacrilato de metilo con dos pesos moleculares diferentes (Tabla 1) dieron como resultado que la adición de hidroxiapatita dentro del cemento incrementa la viscosidad, lo cual hizo más fácil la manipulación. Con esta nueva formulación, la temperatura de polimerización disminuyó de 111 a 87 °C, la fuerza de compresión se incrementó de 96 a 122 MPa (Tabla 2) y la fuerza de compresión a la fatiga fue de 77 MPa a 106 ciclos. En conclusión se observó que las formulaciones de cementos óseos acrílicos con HA presentan una elevada resistencia mecánica en comparación con los cementos óseos de referencia. Las pruebas de control in vivo de anteriores investigadores presentaron compatibilidad, También se han realizado estudios a composites PMMA-HA reforzados con fibras de vidrio sin revestir como PMMA-HA-vidrio y PMMA-HA-vidrio + pHEMA revestidos por el método biomimético, estos composites fueron investigados mecánicamente e histomorfométricamente en un modelo in vivo de conejo, en el cual se observó la mejor resistencia a la fractura en el composite PMMA-HA-vidrio a las 12 semanas. Las buenas propiedades mecánicas e histomorfométricas

obtenidas con este composite auguran buenos resultados en evaluaciones futuras de procesos de remodelación ósea. Un amplio trabajo realizado por el grupo de Kokubo⁷⁶⁻⁸³ originó un cemento compuesto con excelentes propiedades mecánicas, osteoconductividad y propiedades adecuadas de manipulación para ser usado como material inyectable. Sin embargo, la muy elevada carga sugerida (70 % en peso) para un material ya frágil, incrementó la resistencia a la fractura y la rigidez a costa de disminuir la ductilidad, lo que pudiera no garantizar un buen funcionamiento de estos cementos. Además, se observó fatiga ósea, lo cual condujo a la resorción en el hueso que pudo ser causada por el incremento de la presión intraósea después de la implantación. En el cemento convencional de PMMA, este fenómeno no fue observado, debido probablemente a la capa de tejido blando que se forma entre él y el hueso por su falta de osteoconductividad. Una observación final debe ser hecha relativa a la falta de mediciones de propiedades mecánicas a largo plazo, principalmente, de resistencia a la fatiga. Como se ha mostrado, la adición de relleno de HA, aunque definitivamente produce un aumento en la resistencia a la flexión y de otras propiedades mecánicas, disminuye la resistencia a la fatiga. Una alternativa para aumentar la resistencia a la fatiga de cementos óseos consiste en utilizar fibras, tales como las de titanio, lo cual ha demostrado el incremento del número de ciclos a fallos en pruebas de resistencia a la fatiga y un aumento de la resistencia a la fractura en diferentes muestras ensayadas. El efecto de fortalecimiento de las fibras aumentó con la disminución de la intensidad de la tensión y fue mejorado por el uso de la centrifugación, mostrando un efecto aditivo entre estos dos tratamientos. Sin embargo, la adición de fibras es incluso más limitada que la de partículas, ya que estas disminuyen severamente la facilidad de manipulación de la pasta y su biocompatibilidad. Una alternativa para mejorar la interacción relleno-matriz es la adición de agentes que promueven la adhesión, los cuales también estimulan la unión del cemento al hueso y la prótesis. Con la incorporación de 4-metacriloiloxietil anhidro, se promovió la adhesión de la HA al polímero, previniendo el debilitamiento asociado con la introducción de este relleno y disminuyendo la captación de agua. Después de la implantación, el cemento normal presentó fallo adhesivo en la interfase entre este y el hueso, mientras que con el uso del cemento adhesivo hubo una fractura consistente del hueso. Otros autores adicionaron éster fosfórico (otro agente promotor de la adhesión) al componente líquido de la formulación. El incremento de la resistencia probablemente se deba a los efectos de la copolimerización, ocurriendo lo mismo con el índice de afinidad. Otra metodología para estudiar la unión HA-PMMA fue probada por otros investigadores quienes reaccionaron con grupos orgánicos isocianatos insertados a polímeros acrílicos en estas HA modificadas. Análisis termogravimétricos e infrarrojos demostraron que los polímeros se unieron químicamente a las partículas a través de los grupos de isocianato, lográndose un acercamiento conveniente para mejorar la adhesión relleno matriz. (LOPEZ, y otros, 2006).

3. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1. MATERIALES

Las formulaciones acrílicas autocurables también llamadas cementos óseos acrílicos, preparadas en este trabajo están constituidas por una base polimérica de poli(metacrilato de metilo) (PMMA). Estas formulaciones son materiales bifásicos que se preparan, *in situ*, mezclando una fase líquida monomérica con una fase sólida polimérica hasta obtener la consistencia adecuada para ser aplicada.

Los materiales utilizados fueron los siguientes:

➤ Fase sólida

- Perlas de polimetacrilato de metilo (PMMA), Veracril®, (New Stetic).
- Peróxido de Benzoilo (BPO), 97% peso seco, Alfa Aesar® (a Johnson Matthey Company).
- Sulfato de bario (BaSO_4) precipitado, con una pureza del 99%, Alfa Aesar®, (Johnson Matthey Company).
- Hidroxiapatita comercial.

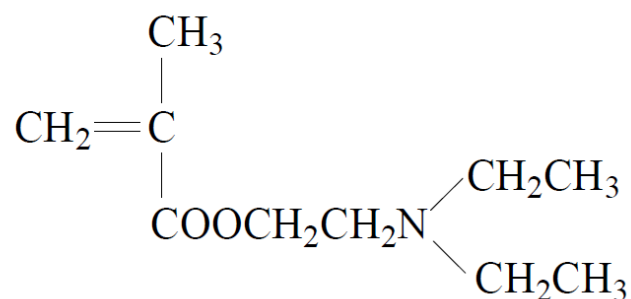
➤ Fase líquida

- Metacrilato de metilo (MMA) estabilizado para síntesis, con una pureza >99%, $\rho_{20^\circ\text{C}/4^\circ\text{C}} = 0.942 - 0.944 \text{ g/cm}^3$, $M = 100.12 \text{ g/mol}$ (MERCK).
- Acrilato del 2- (dietilamino etilo), (DEAEM), estabilizado con éter monometílico de hidroquinona, 94 % de pureza, $M = 171.24 \text{ g/mol}$, marca Sigma- Aldrich.
- N. N – dimetil- p-toluidina (DMPT) para síntesis, pureza >99%, $\rho_{20^\circ\text{C}/4^\circ\text{C}} = 0.935 - 0.937 \text{ g/cm}^3$, $M = 135.21 \text{ g/mol}$ (MERCK).

Ilustración 16. Materiales de las fases sólidas y líquidas para cementos óseos.



Ilustración 17. Estructura del co-monómero acrilato del 2- (dietilamino etilo), (DEAEM). (MAY-PAT, y otros, 2010).



3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Los diseños de experimentos factoriales y fraccionales, sirven para hacer una selección de factores más relevantes que afectan el desempeño del proceso. El paso siguiente es la optimización del proceso, o la búsqueda de las condiciones de operación para las variables del proceso que lo optimicen.

3.2.1. Definición de superficie de respuesta.

La Metodología de Superficies de Respuesta es un conjunto de técnicas matemáticas y estadísticas utilizadas para modelar y analizar aplicaciones donde la respuesta de interés es influenciada por diversas variables y el objetivo es optimizar esta respuesta. Esto se logra al determinar las condiciones óptimas de operación del sistema.

Factores: Son las condiciones del proceso que influyen la variable de respuesta. Estos pueden ser cuantitativos o cualitativos.

Respuesta: Es una cantidad medible cuyo valor se ve afectado al cambiar los niveles de los factores. El interés principal es optimizar dicho valor.

3.2.2. Función de respuesta.

Al decir que un valor de respuesta Y depende de los niveles $x_1, x_2, \dots, x_k$ de k factores, $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_k$, estamos diciendo que existe una función matemática de $x_1, x_2, \dots, x_k$, cuyo valor para una combinación dada de los niveles de los factores corresponde a Y , esto es $Y=f(x_1, x_2, \dots, x_k)$.

3.2.3. Función de respuesta predicha.

La función de respuesta se puede representar con una ecuación polinomial. El éxito en una investigación de una superficie de respuesta depende de que la respuesta se pueda ajustar a un polinomio de primer o segundo grado.

Supongamos que la función de respuesta para los niveles de dos factores se puede expresar utilizando un polinomio de primer grado:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$$

Donde $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ son los coeficientes de regresión a estimar, x_1 y x_2 representan los niveles de ξ_1 y ξ_2 respectivamente. Suponiendo que se recolectan $N \geq 3$ valores de respuesta (Y), con los estimadores b_0, b_1 y b_2 se obtienen β_0, β_1 y β_2 respectivamente. Al reemplazar los coeficientes de regresión por sus estimadores obtenemos:

$$\hat{Y} = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2$$

Donde $\hat{Y}$ denota el valor estimado de Y dado por x_1 y x_2 .

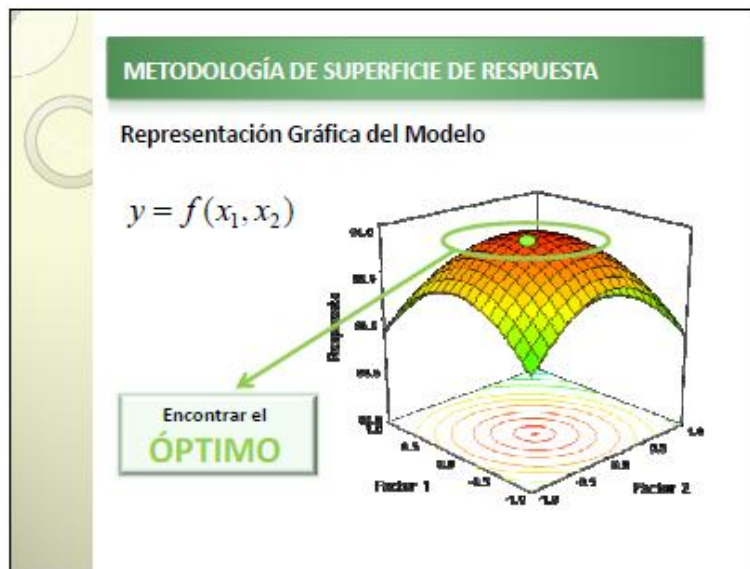
3.2.4. Superficie de respuesta.

La relación $Y=f(x_1, x_2, \dots, x_k)$ entre Y y los niveles de los k factores $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_k$ representa una superficie. Con k factores la superficie está en $k+1$ dimensiones.

3.2.5. Región Experimental.

La región experimental especifica la región de valores para los niveles de los factores. Esto se puede hacer empleando los niveles actuales de operación para cada factor; si se desea explorar el vecindario se incrementa y decrementa el valor del nivel en una cantidad determinada.

Ilustración 18. Representación gráfica del modelo.

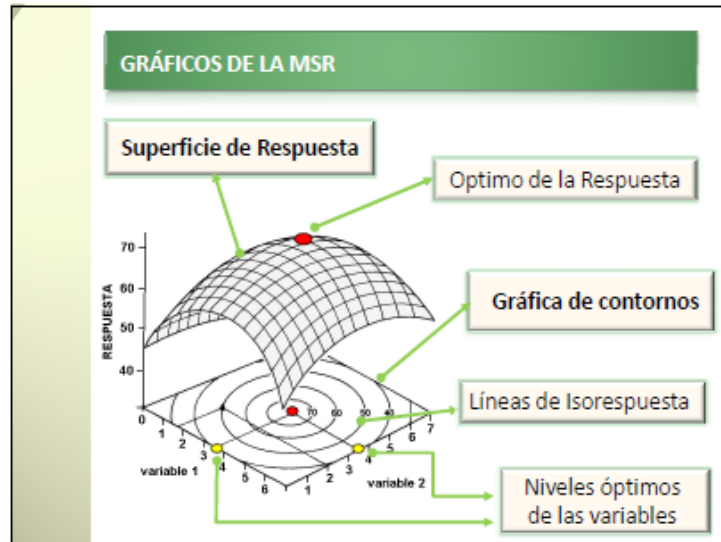


3.2.6. Grafica de contornos.

La gráfica de contornos facilita la visualización de la forma de una superficie de respuesta en tres dimensiones. En ésta las curvas de los valores iguales de respuesta se grafican en un plano donde los ejes coordenados representan los niveles de los factores. Cada curva representa un valor específico de la altura de la superficie, es decir un valor específico de $\hat{Y}$. Esto se muestra en la figura.

Esta gráfica nos ayuda a enfocar nuestra atención en los niveles de los factores a los cuales ocurre un cambio en la altura de la superficie.

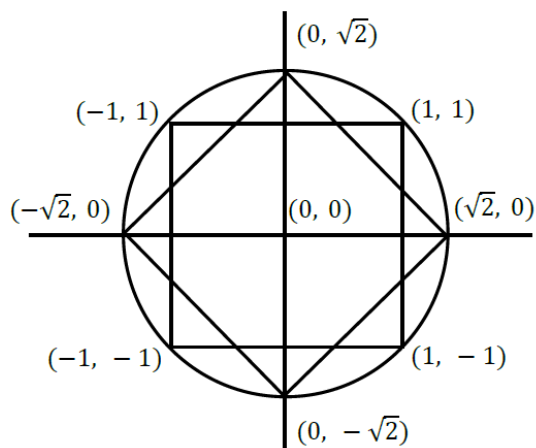
Ilustración 19. Gráficos de superficie de respuesta y superficie de contorno.



En este trabajo se usó un modelo de superficies de respuesta, el cual utiliza un diseño central compuesto. Este diseño se compone de 13 combinaciones experimentales distribuidas de la siguiente manera (ver Ilustración 5):

- 4 combinaciones componen el diseño factorial 2^2 , con el cual se puede obtener el efecto de los dos factores o variables independientes.
- 4 combinaciones más para obtener el diseño central compuesto, denominado combinación "estrella", con el cual se puede determinar si existe interacción entre las dos variables independientes.
- 5 repeticiones en el centro para poder estimar el error experimental

Ilustración 20. Distribución de experimentos. (VALENCIA ZAPATA, 2009)



Los resultados obtenidos por (MAY-PAT, y otros, 2010); permitieron identificar y seleccionar el contenido del Acrilato de dietilamino etilo (DEAEM) en la fase líquida como factor importante que afecta la bioactividad de este material. Por otro lado, el uso de hidroxiapatita como carga bioactiva es un tema ampliamente estudiado y los efectos de su adición sobre las propiedades mecánicas, térmicas y biológicas del cemento óseo acrílico es un fenómeno bien conocido (FRANKENBURG, y otros, 1998), (HARPER, y otros, 1995), (MORITA, y otros, 1998), (LOPEZ, y otros, 2006), (CAUICH, y otros, 2001) Por tanto, las variables independientes elegidas fueron: % p/p de DEAEM en la fase líquida y el % p/p de Hidroxiapatita comercial en la fase sólida. Los intervalos de estudio propuestos que determinan la región experimental de la investigación se muestran en la tabla 5.

Las variables dependientes o de respuesta fueron los parámetros de curado (temperatura máxima y tiempo de curado) y la resistencia y el módulo elástico a compresión.

Tabla 5. Intervalo de estudio de las variables independientes.

VARIABLE	INTERVALO (% p/p)
Hidroxiapatita comercial (HA)	0 - 21
Acrilato de 2(dietilamino etilo (DEAEM)	0 -10

Con ayuda del paquete estadístico Minitab 16, se construyó y analizó el diseño de experimentos de superficie de respuesta para las variables anteriormente definidas. Este diseño se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Diseño de experimentos de superficie de respuesta para las variables independientes (% p/p, HA, p/p, co - monómero).

ORDEN DE CORRIDA	HA (% p/p)	CO-MONOMERO (% p/p)
1	10,5	5
2	10,5	5
3	10,5	0
4	3.0	1
5	10,5	5
6	18.0	1
7	10,5	5
8	18.0	9
9	10,5	5
10	0	5
11	10,5	10
12	3.0	9
13	21	5

Los resultados obtenidos (respuestas) están en función de las variables independientes, es decir, lo que permite utilizar un modelo polinomial de segundo orden para representar los resultados en función de éstas, dicho modelo se presenta en la ecuación 1.

Donde Y representa los resultados obtenidos de los parámetros de curado y la determinación del comportamiento mecánico. X1 y X2 son el contenido de HA y de co-monómero respectivamente, y las letras A, B, C, D, E y F son las constantes del modelo, Tanto las constantes del modelo como el coeficiente de correlación de éste, fueron determinados a partir de un análisis de regresión múltiple de los resultados experimentales, Por el método de mínimos cuadrados.

La fase sólida de los cementos óseos en todos los casos mantuvo constante el porcentaje de BPO (2% en peso). Mientras que en la fase líquida el componente fijo fue la DMPT con un 2.5% en peso. Las composiciones finales de cada una de las mezclas arrojadas por el diseño de experimentos, Se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Composiciones de las mezclas de cementos óseos.

FORMULACION	LIQUIDO			SOLIDO			
	CO-MONOMERO	MMA	DMPT	BPO	BaSO ₄	PMMA	HA
	(%p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(%p/p)	(%p/p)	(%p/p)	(%p/p)
1	5.0	92.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
2	5.0	92.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
3	0.0	97.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
4	1.0	96.5	2.5	2	9.7	85.3	3.0
5	5.0	92.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
6	1.0	96.5	2.5	2	8.1	71.9	18.0
7	5.0	92.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
8	9.0	88.5	2.5	2	8.1	71.9	18.0
9	5.0	92.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
10	5.0	92.5	2.5	2	10.0	88.0	0.0
11	10.0	87.5	2.5	2	8.9	78.6	10.5
12	9.0	88.5	2.5	2	9.7	85.3	3.0
13	5.0	92.5	2.5	2	7.8	69.2	21.0

3.3. PREPARACIÓN DE LOS CEMENTOS ÓSEOS

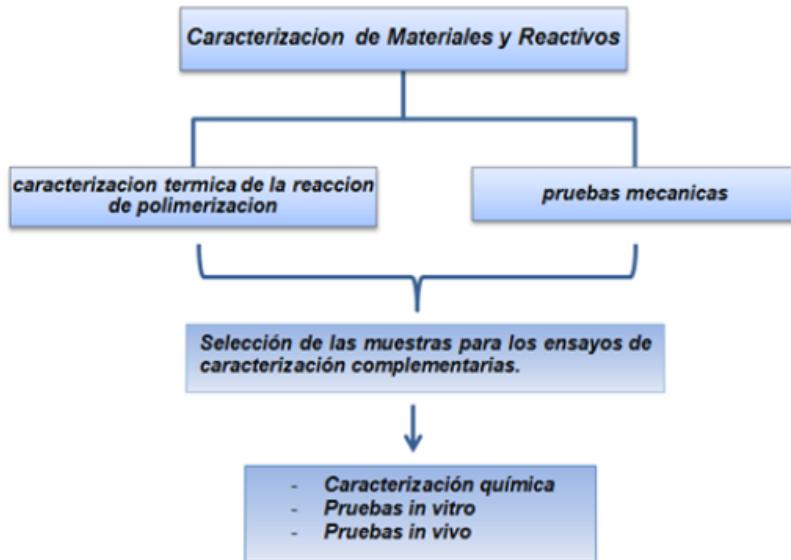
De acuerdo con las proporciones de cada uno de los componentes, establecidas en el diseño de experimentos, se prepararon los cementos óseos acrílicos con el co- monómero y la HA. En primer lugar se dosificaron los componentes líquidos

(MMA + co- monómero + DMPT) y sólidos (PMMA + BPO + BaSO₄ + carga bioactiva) en recipientes separados, y luego se mezclaron ambas fases, teniendo cuidado de incorporar el componente líquido a la fase sólida, Manteniendo siempre una relación sólido/líquido de 2. Previo a la realización de la mezcla de las fases, ambos componentes fueron mantenidos a 23±2°C durante 2 horas aproximadamente, resaltando que en todos los casos se llevó a cabo un mezclado manual.

3.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS CEMENTOS ÓSEOS

Teniendo en cuenta los objetivos propuestos, la metodología que se plantea generalmente para realizar la caracterización de los cementos óseos, es la siguiente: 1) se selecciona las mezclas más adecuadas de acuerdo con las variables de respuesta a medir (temperatura máxima de polimerización y propiedades mecánicas) y finalmente sobre estas muestras que presentan las propiedades requeridas se lleva a cabo el estudio químico y biológico. En el diagrama presentado en la Ilustración 19 se muestra la metodología que se siguió para la caracterización de los cementos óseos.

Ilustración 21. Diagrama esquemático de la metodología utilizada para la caracterización de los cementos óseos.



3.4.1. Caracterización de la materia prima.

3.4.1.1. Difracción de Rayos X (DRX).

Los patrones de difracción de rayos X de la hidroxiapatita comercial se obtuvieron en un equipo de rayos PANalytical modelo X'Pert Powder con geometría Bragg Brentano, utilizando radiación $K\alpha$ Cu ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$). La muestra se colocó en un porta muestras rotatorio y las difracciones se registraron en un intervalo angular de $10^\circ < 2\theta < 70^\circ$.

3.4.1.2 Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR).

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro de infrarrojo con Transformada de Fourier marca NICOLET 6700 FT-IR. Las muestras de hidroxiapatita comercial fueron mezcladas con KBr y prensadas para formar pastillas las cuales fueron analizadas en modo de transmisión en el intervalo de $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$.

3.4.1.3 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

La morfología de las partículas de hidroxiapatita comercial y la superficie de los cementos después de su inmersión en un fluido biológico simulado, se observaron en un microscopio electrónico de barrido JEOL SEM modelo JSM – 6490LV. Las muestras fueron recubiertas previamente con oro para garantizar su conductividad.

3.4.1.4. Análisis Granulométrico por Difracción Laser.

Para el análisis granulométrico se empleó un analizador de tamaño de partícula por dispersión de radiación laser Malvern Instruments modelo Mastersizer 2000 utilizando en un intervalo de tamaño de 0.020 a $2000 \text{ }\mu\text{m}$. Las partículas de hidroxiapatita comercial se dispersaron en 20 ml de Hexametáfosfato de sodio al 10% y para deshacer los aglomerados de partículas se sometió a 7 minutos de ultrasonido a $15 \text{ }\mu\text{m}$ de desplazamiento. Las partículas de PMMA se dispersaron en agua y las de BaSO_4 en 20 ml de Hexametáfosfato de sodio al 10% sin aplicación de ultrasonido.

3.4.2. Caracterización Térmica de la reacción de polimerización

3.4.2.1. Prueba de Curado.

Las muestras de cemento óseo modificado con HA y co- monómero se prepararon de forma manual y una vez que la masa de cemento fue homogénea y adquirió una consistencia adecuada, se introdujeron aprox. 25 gramos de cemento en un molde cilíndrico de 70 mm de diámetro y 18 mm de altura con una cavidad interna de 42 mm de diámetro y 15 mm de altura. La prueba se realizó a una temperatura de 23°C (ASTMF451-08, 2008), la muestra al interior del molde (Ilustración 20) alcanzó una altura aproximada de 13-14 mm. Una termocupla tipo J se introdujo en la masa hasta una profundidad de 8 mm aproximadamente (Ilustración 21).

Ilustración 22. Molde empleado en la prueba de curado hecho en teflón.



Ilustración 23. Montaje utilizado en la prueba de curado.



Cuando se mezclan ambas fases del cemento, se inicia el cronómetro y se efectúa el registro de los datos de temperatura y tiempo, hasta que se alcanza la temperatura máxima de curado.

La temperatura de curado se determinó a partir del modelo presentado en la ecuación 2, propuesto en la norma (ISO5833, 1992).

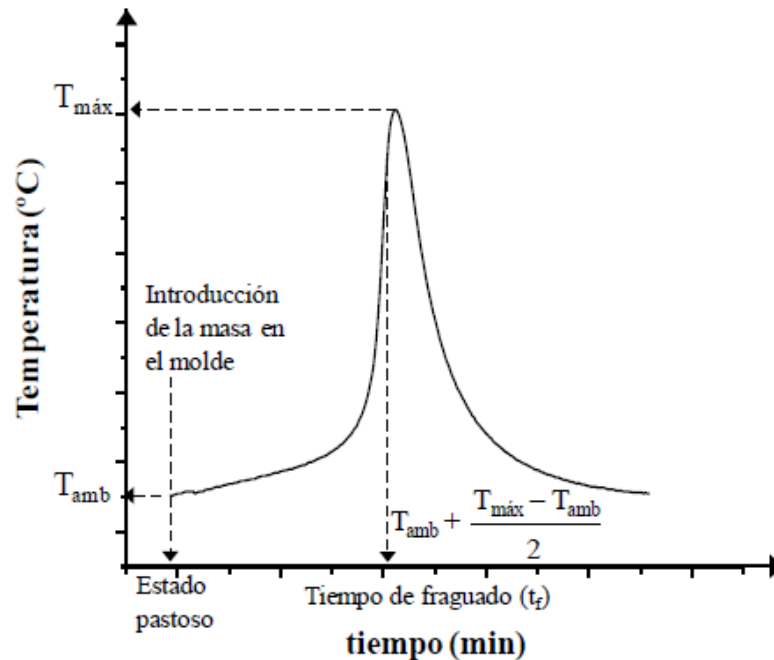
El valor del tiempo máximo para el estado pastoso admitido por la norma es de 5 min, el intervalo de tiempo de fraguado permitido se encuentra entre 5 y 10 min, y el valor máximo de temperatura admitido es 90°C.

Ecuación 2

$$T_{curado} = \frac{T_{ambiente} + T_{maxima}}{2}$$

Se elaboraron gráficos de temperatura vs tiempo y a partir de éstos se determinó el tiempo de curado, definido como aquel tiempo en el que se alcanzó la temperatura de curado.

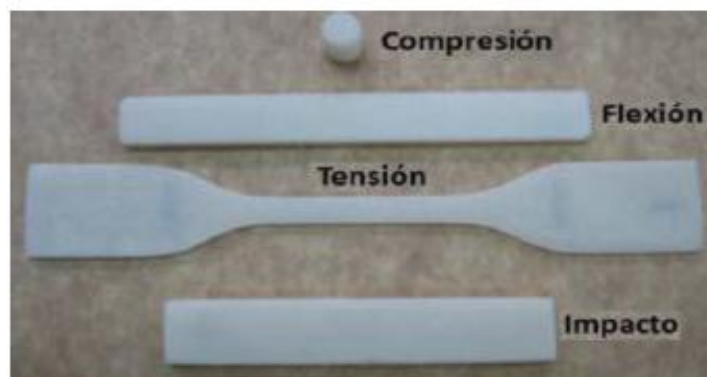
Ilustración 24. Variación de la temperatura durante el fraguado de los cementos óseos.



3.4.3. Pruebas mecánicas.

Las probetas para las diferentes pruebas mecánicas se realizaron con moldes de teflón que contenían cavidades con la forma requerida de acuerdo con el tipo de ensayo. Una vez que los componentes fueron mezclados homogéneamente y la pasta alcanza la fluidez adecuada, ésta se deposita en el molde y se mantiene a temperatura ambiente ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) en una prensa hidráulica, bajo una presión de 15 bares durante 20 minutos. Luego se extraen las probetas de las cavidades del molde y se mantienen entre dos placas de vidrio a temperatura ambiente por 24 horas, ubicando encima el peso necesario para evitar el pandeamiento de las muestras mientras se terminan de endurecer. Cualquier probeta que presentará poros de aire o cualquier otra discontinuidad superficial con un tamaño detectable, fue desechada. Cada muestra que resultó aceptable se almacenó al aire a temperatura ambiente durante un periodo de 7 días contados a partir del momento en que se efectuó la mezcla. Posteriormente, las probetas se rectificaron utilizando un papel abrasivo del grado 220. Finalmente, se midieron las dimensiones de cada espécimen de ensayo con una precisión de $\pm 0,01$ mm y se acondicionaron de nuevo durante 15 min a 23°C antes de realizar las pruebas de caracterización (Ilustración 23).

Ilustración 25. Probetas para pruebas mecánicas.



Las dimensiones de las probetas para cada una de las pruebas fueron las siguientes: cilindros de 6 mm de diámetro y 12 mm de alto para compresión; barras rectangulares de 75 mm de largo, 10 mm de ancho y 3 mm de espesor para flexión; probetas en forma de hueso tipo IV (ASTMD638-10, 2010) para los ensayos a tracción; y barras rectangulares de 63.5 mm de largo, 12.7 mm de ancho y 3 mm de espesor para las pruebas de impacto.

3.4.3.1 Ensayo a compresión.

El ensayo se condujo en una máquina de ensayos universales INSTRON modelo 3369 con una celda de carga de 5 KN, a una rapidez de desplazamiento entre mordazas de 20 mm/min, de acuerdo con lo estipulado en la norma (ISO5833, 1992).

Se registraron los datos de carga y deformación; la resistencia a compresión se calculó como la carga máxima dividida sobre el área de la sección transversal del cilindro, mientras que el módulo a compresión fue determinado como la pendiente de la zona elástica del gráfico esfuerzo-deformación. Para efectos de análisis de resultados se trabajó con el valor promedio de 6 repeticiones por tratamiento.

Ilustración 26. Prueba de compresión.



3.4.3.2. Ensayo a flexión.

El ensayo de flexión a cuatro puntos se ejecutó en una máquina de ensayos universales INSTRON modelo 3369 con una celda de carga de 500 N, a una rapidez de desplazamiento entre mordazas de 5 mm/min, de acuerdo con lo estipulado en la norma (ISO5833, 1992). Un promedio de 6 mediciones por tratamiento se reportó.

Se registraron datos de carga y deflexión. La resistencia (B) y el módulo a flexión (E) se calcularon de acuerdo con las ecuaciones siguientes, propuestas en la norma (ISO5833, 1992).

$$\sigma_f = \frac{3Fa}{bh^2}$$

$$E_F = \frac{\Delta F_a}{4fbh^3}$$

Dónde:

F: Fuerza de fractura

h: Espesor de la probeta

ΔF : Rango de carga entre 50 y 15 N (35 N)

b: Ancho de la probeta

a: Distancia entre los puntos de apoyo internos (20 mm)

l: Distancia entre los puntos de apoyo externos (60 mm)

f: Diferencia entre las deflexiones bajo 15 y 50 N

Ilustración 27. Prueba de flexión.

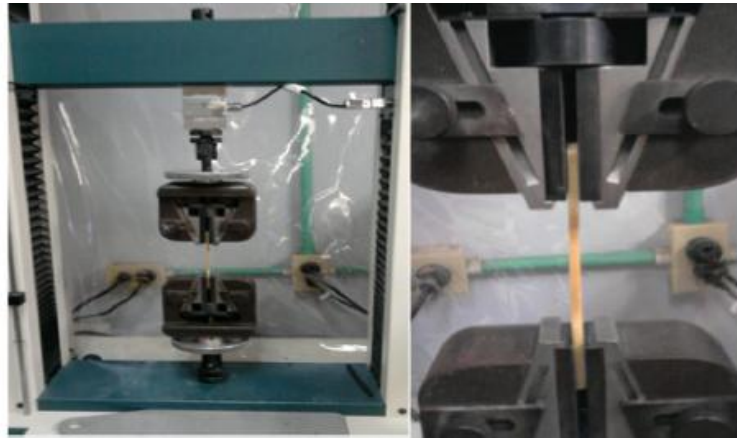


3.4.3.3 Ensayo a tensión.

La determinación de las propiedades mecánicas a tensión se llevó a cabo en una máquina universal de ensayos mecánicos Tinius Olsen modelo H50KS. La distancia entre mordazas fue de 70 mm, con una celda de carga de 500 N, a una rapidez de desplazamiento entre mordazas de 5 mm/min hasta la fractura de la muestra, de acuerdo con lo estipulado en la norma (ASTMD638-10, 2010).

Se registraron datos de carga y deformación. La resistencia a la tracción se calculó como la carga máxima dividida entre el área de la sección transversal de la probeta, mientras que el módulo a tensión fue determinado como la pendiente de la zona elástica del gráfico esfuerzo – deformación. Un promedio de 6 mediciones por tratamiento fue reportado.

Ilustración 28. Prueba de tensión.

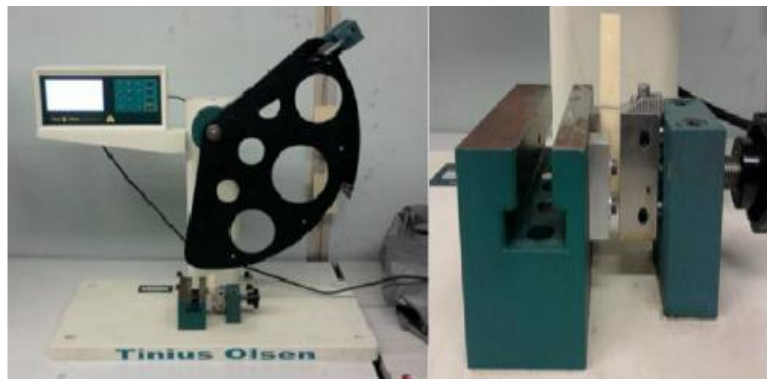


3.4.3.4 Ensayo de Impacto.

El ensayo de impacto del cemento óseo sin modificar y de las formulaciones óptimas modificadas con HA y DEAEM se llevó a cabo en un péndulo IT 504 Plastic Impact (Tinius Olsen), sobre el cual se colocó la probeta y se sujetó en la parte inferior, en una prueba tipo Izod. La probeta fue sometida a un impacto proporcionado por el brazo del péndulo con una energía máxima de 0.8744 J, un ángulo de inclinación de -64.845° y una altura máxima de 192.71 mm, La pérdida por fricción en el equipo fue de 0.0043 J.

Se registraron datos de energía absorbida durante el impacto. La resistencia al impacto se calculó como la cantidad de energía absorbida dividida entre el área transversal de la probeta. Un promedio de 6 mediciones por tratamiento fue reportado.

Ilustración 29. Prueba de impacto.



3.4.4. Caracterización Química

3.4.4.1 Resonancia Magnética Nuclear Protónica (^1H -NMR) y Monómero Residual.

El ensayo de resonancia magnética nuclear protónica (^1H -NMR) se realizó a temperatura ambiente en un equipo de resonancia magnética nuclear BRUKER usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y a una frecuencia de 400.13 MHz. Las muestras de MMA, PMMA, DEAEM, cemento óseo sin modificar y de las formulaciones que se seleccionaron modificadas con HA y DEAEM con 7 días de curado, fueron colocadas en el fondo de un tubo cilíndrico de cuarzo y mezcladas con cloroformo deuterado (CDCl_3) hasta su completa disolución.

El porcentaje de monómero residual (MR) del cemento óseo se determinó mediante la integración de las señales de los protones metoxilo del metacrilato de metilo (MMA) y del polimetacrilato de metilo (PMMA). Las señales de los protones de DEAEM no se pudieron integrar debido a que la cantidad que se incorporó en el cemento óseo de este co- monómero era muy pequeña y por ende en el espectro no se logró identificar dichas señales en las partes por millón que debe aparecer de acuerdo con lo referenciado por la literatura (CAMAIL, y otros, 1995). La ecuación 5, fue empleada para el cálculo del M.R.

$$MR_{MMA}(\%) = \frac{A_{MMA}}{A_{MMA} + A_{PMMA}}$$

Dónde:

AMMA: Área de la señal de los protones metoxilo del MMA ($\delta = 3.7$ ppm)

APMMA: Área de la señal de los protones metoxilo del PMMA ($\delta = 3.6$ ppm)

3.4.5. Prueba *In Vitro*.

Para estudiar la interacción del material con el medio fisiológico, se sumergieron 3 réplicas de cemento óseo sin modificar y modificado con HA y DEAEM en FBS durante 30 días. El FBS fue preparado según la formulación planteada por (KIM, y otros, 2001). Y posee una composición iónica similar a la del plasma sanguíneo humano. La relación volumen de FBS/área del cemento empleada en el estudio

fue de 10 ml/cm². El FBS se preparó disolviendo en agua destilada los reactivos según el orden planteado en la tabla 5, con agitación constante y teniendo en cuenta que cada reactivo debe añadirse después de la completa disolución del anterior.

Una vez calculado el volumen adecuado de la solución SBF (57 ml por probeta), éste se coloca en un recipiente de plástico y el espécimen se sumerge completamente en la solución a una temperatura de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Una vez transcurridas tres semanas, respectivamente, se sacan los especímenes de la solución SBF, se lavan con agua destilada y se secan sutilmente con aire caliente.

Tabla 8. Composición del FBS, reactivos y cantidades a añadir.

ION	FBS mmol/L	PLASMA SANGUINEO mmol/L	REACTIVOS
sodio, Na ⁺	142.0	142.0	NaCl (99.8% sigma-Aldrich)
potasio, K ⁺	5.0	5.0	KCl (99%, Mol Labs)
Calcio, Ca ²⁺	2.5	2.5	CaCl ₂ ·2H ₂ O (99.8% sigma-Aldrich)
Hidrogenocarbonato, HCO ₃ ⁻	4.2	27.0	NaHCO ₃ (99%, Mol Labs)
Hidrogenofosfato, HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0	CaHPO ₄ (99%, Mol Labs)
sulfato, SO ₄ ²⁻	0.5	0.5	NaSO ₄ (99% sigma-Aldrich)

Se empleó un Microscopio Electrónico de Barrido (MEB) JEOL SEM modelo JSM – 6490LV con imágenes de electrones secundarios para observar la formación del crecimiento de capas apatíticas en la superficie, posterior a la inmersión en el fluido biológico simulado. El equipo MEB se acopló a un sistema de micro-análisis químico por espectroscopia de energía dispersiva (EDS) para el análisis cualitativo y semicuantitativo de la composición química de las muestras.

Las muestras fueron montadas en porta muestras de aluminio y pegadas con discos de carbono, posteriormente se recubrieron con una película de oro, por un tiempo de aproximadamente dos minutos, mediante la técnica de espolvoreado catódico.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

La caracterización de los cementos óseos se realizó en formulaciones con diferentes porcentajes de Hidroxiapatita comercial (HA) y del co-monómero alcalino, Acrilato del 2- (dietilamino etilo), (DEAEM). El procesamiento de los resultados experimentales en el programa estadístico Minitab 16, permitió obtener gráficos de superficie de respuesta y de contorno tanto para los parámetros de curado (temperatura máxima y tiempo de curado) como para los mecánicos (Resistencia y módulo elástico en compresión y tracción). Dichas graficas arrojaron polinomios que muestran la relación existente entre las variables de respuesta con la HA o el DEAEM, respectivamente. Por otro lado, estos modelos también fueron utilizados para predecir las propiedades estudiadas, con algunos porcentajes específicos de ambos componentes.

Por su importancia para efectos de aplicación, la temperatura de curado y la resistencia a la compresión fueron los parámetros decisivos para elegir la mezcla óptima. Una vez elegida dicha formulación, se le realizaron ensayos complementarios de ¹H-RMN para determinar el contenido de monómero residual, DSC para obtener la temperatura de transición vítrea (T_g) de cada cemento, TGA para analizar el mecanismo de degradación térmica, SEM para observar la formación de capas apatíticas en la superficie y pruebas histológicas para estudiar la reacción tisular en tibias de conejos. Además de efectuar estos ensayos de caracterización complementarios a la muestra óptima, para efectos de comparación, también se le realizaron a los tratamientos que en su composición no incluían la variable independiente HA, a los que contenían tanto HA como DEAEM y a una mezcla patrón que no contenía en su formulación cargas bioactivas.

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en cada uno de los ensayos mencionados anteriormente, junto con su respectivo análisis.

4.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MATERIA PRIMA.

A todos los componentes de la fase sólida (HA, PMMA y BaSO₄) se les realizó un análisis de caracterización de tamaño de partícula, de manera complementaria a la hidroxiapatita se le efectuó ensayos de DRX, SEM y FTIR.

4.1.1. Análisis Granulométrico por Difracción Laser.

Los resultados del análisis granulométrico de las partículas de HA, PMMA y BaSO₄ se muestran en la tabla 9.

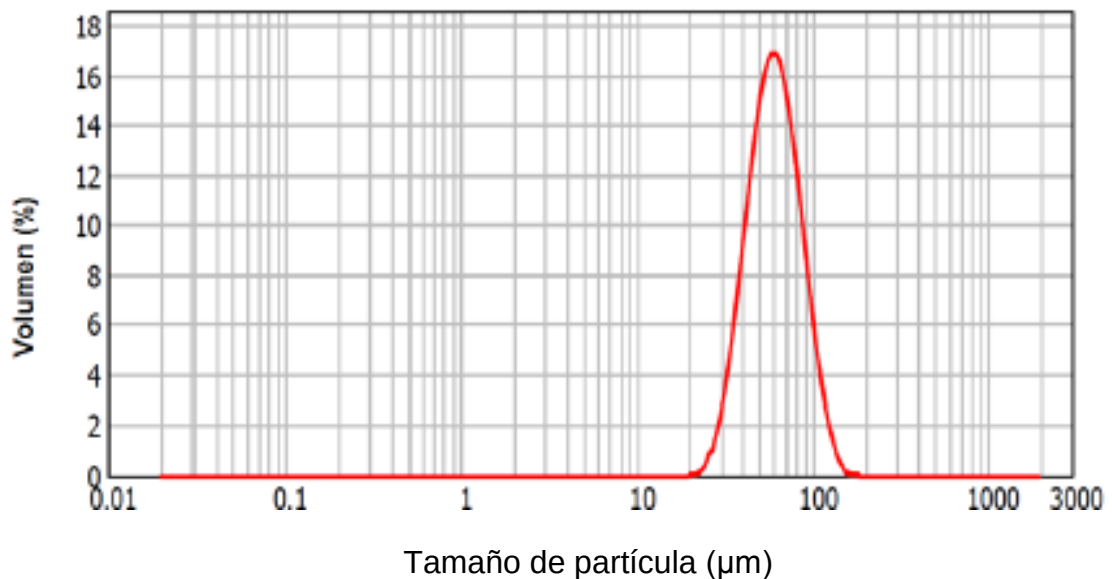
Tabla 9. Distribución granulométrica HA, PMMA, BaSO₄.

COMPONENTE	PMMA	BaSO ₄	HA
Tamaño de partícula por debajo del cual está el 10% de la muestra (µm).	38.311	1.108	1.785
Tamaño de partícula por debajo del cual está el 50% de la muestra (µm).	59.946	2.810	5.113
Tamaño de partícula por debajo del cual está el 90% de la muestra (µm).	93.861	6.312	16.649
Diámetro medio de la distribución, Considerado en volumen (µm).	63.598	3.459	7.704

Con el fin de estudiar la posible correlación de los parámetros de curado y de las propiedades mecánicas, con la distribución de tamaño (ilustración 28) y el diámetro medio de las perlas de PMMA usadas en esta investigación; se compararon los resultados de la distribución granulométrica (tabla 9) con los reportados por (PASCUAL, y otros, 1996). Quienes prepararon formulaciones de cementos óseos acrílicos con partículas de polimetacrilato de metilo cuyo diámetro medio oscilaba entre 60 y 65 µm, y presentaban una distribución de tamaño amplia (10 a 140 µm). los autores afirman que el uso de polvo de PMMA con perlas de diámetro medio en torno a 60 µm y una distribución de tamaño relativamente amplia, retrasa drásticamente la aparición del efecto gel y reduce la temperatura máxima por más de 30°C, en relación con las formulaciones que

emplean partículas de PMMA pequeñas (20- 30 μm). Infieren que es posible considerar una relación lineal entre el tamaño medio de las partículas de PMMA y la temperatura máxima para los cementos óseos preparados bajo las mismas condiciones, suponiendo que las pequeñas perlas (< 20 μm) se someten a la completa disolución en presencia de MMA, con un correspondiente aumento de la viscosidad de la masa de curado dando lugar a una disminución drástica de la etapa de terminación y un posterior aumento de la velocidad de polimerización; mientras que solo las perlas grandes (50-60 μm) sobreviven, manteniendo una forma esférica en los sistemas de curado y pueden ofrecer una manera eficaz para liberar el calor producido durante el proceso de polimerización. También explican que el tiempo de fraguado se incrementa en formulaciones preparadas con diámetros promedio de tamaño de partícula mayores a 60 μm . Por último, los autores indican que en los sistemas preparados con perlas de PMMA con diámetro promedio de partícula grande, la porosidad disminuye drásticamente y el comportamiento mecánico parece ser poco afectado por la distribución granulométrica.

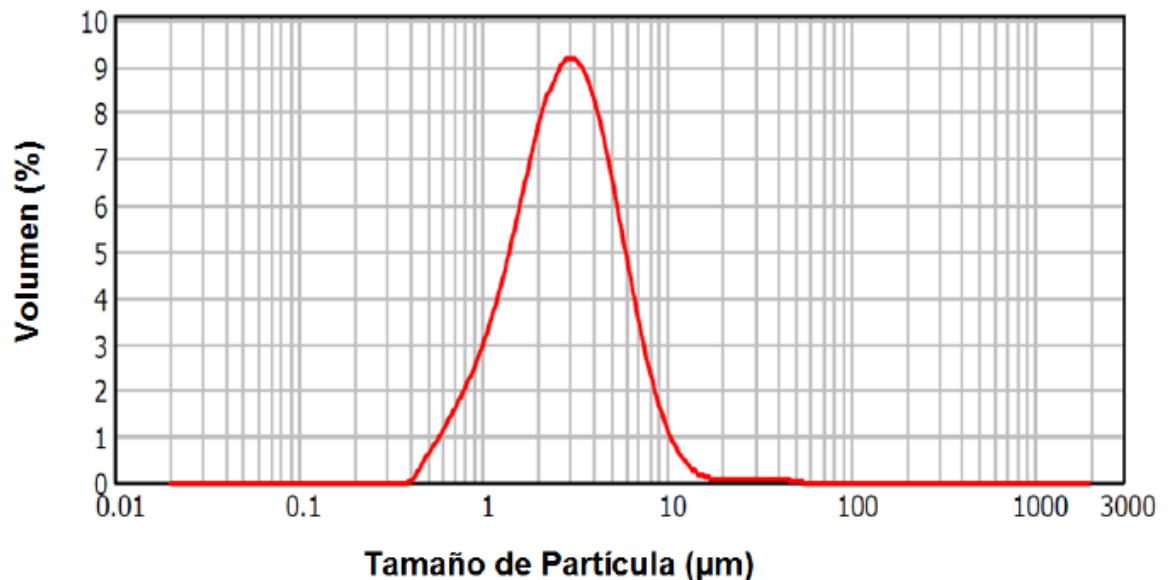
Ilustración 30. Distribución de los tamaños de partículas del PMMA.



En la ilustración 29 se presenta la distribución de tamaños de partículas del BaSO_4 . Éste último exhibe un diámetro promedio de partícula menor al de los otros componentes de la fase sólida (PMMA y HA). Sin embargo, debido quizás a su tamaño inferior, éstas tienden a agruparse si no se efectúa algún procedimiento para dispersarlas (VALENCIA ZAPATA, 2009). Algunos autores indican que no

hay ninguna influencia apreciable del agente radiopaco, cuando se utilizan proporciones cercanas a las usadas por las formulaciones comerciales (10% p/p), en la reacción de polimerización de los cementos óseos acrílicos. (PASCUAL, y otros, 1996).

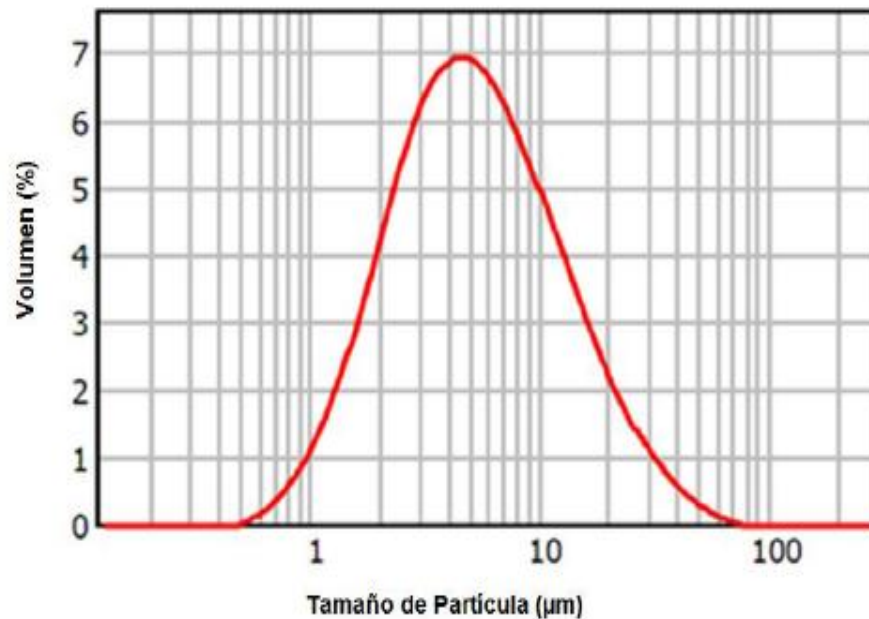
Ilustración 31. Distribución de los tamaños de partículas del BaSO₄.



En la tabla 9 e ilustración 30, se pueden observar los resultados correspondientes a la distribución de tamaños de partículas de la hidroxiapatita comercial que se empleará como carga bioactiva, en las formulaciones de cementos óseos preparados en esta investigación. Este parámetro es importante dado que tamaños de granos altos (mayor 31 a 150 µm) están asociados a una menor solubilidad, mientras que granos muy pequeños (menor a 100 µm) presentarían ya una solubilidad tan alta que impediría un comportamiento adecuado del material. El tamaño óptimo sería entre 100 y 150 µm (Mejía, D. 2007) procurando tener además un tamaño de poro grande (mayor a 10 µm). En este sentido, el valor promedio de partícula de 7.704 µm y la distribución de tamaños desde 0.48 a 79.43 µm, obtenidas en el presente trabajo, resultó ser muy bajo, lo que posiblemente sea desfavorable porque, entre menor sea el tamaño de partícula habrá una menor interacción en un medio biológico, debido a que el material no cuenta con la presencia de poros lo suficientemente grandes para permitir la colonización de células óseas en su interior. No obstante, por su bajo tamaño deberá tener una alta y rápida solubilidad en contacto con fluidos fisiológicos.

Por otro lado, vale la pena resaltar que por su alta dispersión en cuanto a tamaño, los resultados implican una mayor presencia de área por unidad de volumen (densidad aparente), es decir, mayor cantidad de material bioactivo por unidad de volumen, lo cual es un resultado apropiado dada la necesidad de que este material presente un buen contacto tanto con el cemento como con el fluido.

Ilustración 32. Distribución de los tamaños de partículas de la HA comercial.



4.1.2. Difracción de Rayos X (DRX).

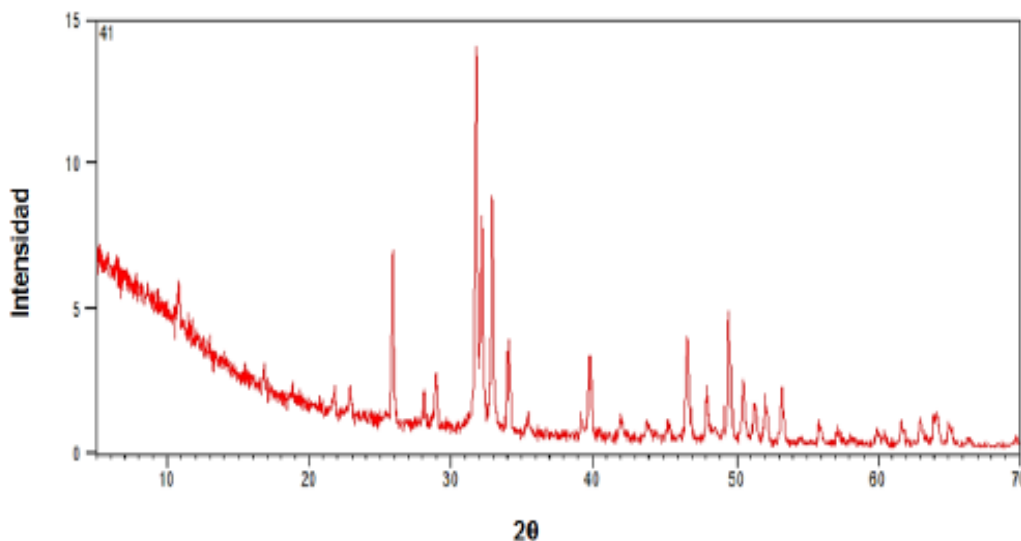
La identificación de la composición química y las características cristalinas de las fases presentes, se llevó a cabo con la ayuda del software X'Pert High Score Plus; programa que por medio de un riguroso refinamiento del difractograma de la hidroxiapatita comercial, permitió obtener información acerca de la naturaleza y cantidad de las fases presentes, y los valores reales de los parámetros de red de la celda unitaria de cada cristal. Los resultados obtenidos de la muestra de HA se resumen en la tabla 10. Los cuales coinciden con los reportados en la literatura para la hidroxiapatita estequiometrica cuyos porcentajes en peso teóricos de calcio y fosforo son 39.68 y 18.95%, respectivamente (LONDOÑO, y otros, 2006).

Tabla 10. Porcentajes de fases y parámetros de red calculados para la muestra de HA comercial.

COMPUESTOS IDENTIFICADOS	FORMULA QUIMICA	CANTIDAD DE FASE %	SISTEMA CRISTALINO	PARAMETRO DE RED
HIDROXIAPATITA	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	100	HEXAGONAL	a=9.422 Å, b=9.422 Å c=6.882 Å
				$\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$

En la ilustración 31 se observa el difractograma de la HA comercial, los resultados ponen de manifiesto que todas las señales que aparecen pertenecen a la Hidroxiapatita; cuyos picos están bien definidos y presentan altas intensidades, lo que permite establecer que hay un gran número de cristales.

Ilustración 33. Espectro de DRX para la muestra de HA comercial. (RATNER, y otros, 1996).



De los resultados anteriores se puede inferir que al estar presente la hidroxiapatita como única fase, la reabsorción será muy lenta; aproximadamente un 1% de su

volumen por año desde su implantación. Las altas intensidades y los picos bien definidos permiten inferir que los cristales de este fosfato de calcio son voluminosos y están bien estructurados cristalográficamente, por lo cual es probable que no se disuelvan tan rápido (RATNER, y otros, 1996). No obstante, el resultado anterior es muy importante, teniendo en cuenta que el diámetro medio de las partículas resultó ser muy bajo; en este sentido, existe la posibilidad de que los cristales de este fosfato puedan llegar a retrasar la solubilidad debida al tamaño de las partículas.

4.1.3. Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR).

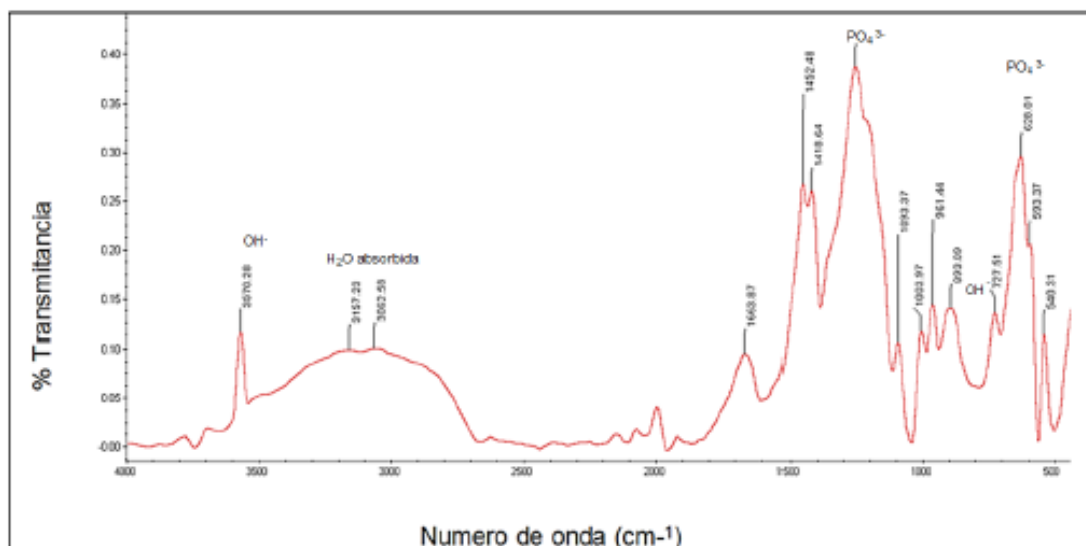
Con la intención de confirmar los resultados obtenidos por DRX, se le realizó un análisis de FTIR al compuesto de fosfato de calcio comercial.

Algunos autores presentan las bandas de absorción características para una hidroxiapatita de estructura hexagonal y con alto grado de cristalinidad (BELLO, y otros, 2011) Alrededor de los 3570 cm^{-1} , se debería apreciar una banda fina correspondiente a la vibración de valencia del grupo hidroxilo estructural ν (OH-), y su respectivo doblaje fuera del plano (ρ) se visualizaría alrededor de los 625 cm^{-1} .

Además, centrada alrededor de los 1050 cm^{-1} , se debería encontrar la vibración antisimétrica del grupo fosfato ν_{3as} (PO_4^{3-}), la cual se identifica por la presencia de un doblete con máximos definidos alrededor de 1087 y 1046 cm^{-1} . Sobre los 962 y los 472 cm^{-1} aparecerían las vibraciones simétricas ν_{1s} (PO_4^{3-}) y ν_{2s} (PO_4^{3-}) respectivamente. Por último, desdoblada en 574 y 600 cm^{-1} aproximadamente, la vibración antisimétrica ν_{4as} (PO_4^{3-}).

Los resultados obtenidos (ilustración 32), evidencian los picos característicos de la Hidroxiapatita. No obstante, se hace presente sobre los 3300 cm^{-1} una banda de vibración del hidroxilo (OH-) correspondiente al agua absorbida (humedad), dando a entender que posiblemente debido a su manipulación previa, se pudo haber alterado la pureza del material.

Ilustración 34. Espectro de infrarrojo (FTIR) para la muestra de HA comercial.

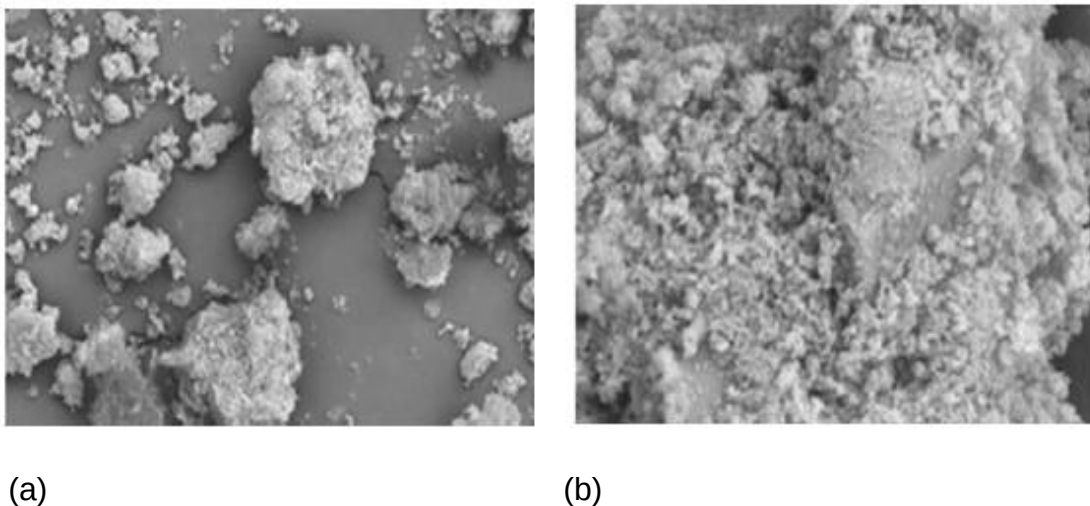


4.1.4. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

En la ilustración 33 a y b, se puede observar que las partículas de hidroxiapatita presentaron una geometría irregular y porosa. Según datos reportados en la literatura, existen dos tipos de porosidad dentro de la familia de los fosfatos de calcio: el micro y macroporosidad. La primera, corresponde a los espacios que existen entre los cristales cuyo tamaño está comprendido entre 1-10 μm ; estos espacios no pueden ser colonizados por células óseas, únicamente se distribuyen dentro de ellos los fluidos biológicos. Por otro lado, la macroporosidad se traduce en la presencia de poros calibrados en el material, presentan un diámetro que se extiende entre 100-600 μm ; a partir de los cuales se produce el crecimiento óseo en los intersticios del implante (MARIN, y otros, 2008).

Teniendo en cuenta la clasificación anterior, se puede inferir que los poros de las partículas de la hidroxiapatita comercial presentan características similares a las de los cerámicos microporosos, cuya interconectividad es mínima. Lo cual podría impedir el acceso de células óseas, de tal manera que se considera este material como de baja actividad biológica. Aunque pese a lo anterior, su estructura densa si repercute en su mejor capacidad de refuerzo mecánico.

Ilustración 35. Micrografías SEM para la HA comercial a dos aumentos (a) 2000X y (b) 10000X.



De igual manera, el análisis químico elemental por EDS, reveló que la relación calcio/ fosforo (Ca/P) de la HA comercial fue aproximadamente 1.54. Siendo este valor muy cercano al reportado en la literatura para la hidroxiapatita estequiometrica (Ca/P = 1.67). El resultado anterior es muy importante, debido a la estrecha dependencia existente entre la relación Ca/P, el pH y la solubilidad. Así tenemos que, mientras menor sea la relación Ca/P, mayor es la acidez y la solubilidad de la muestra; disminuyendo estos parámetros considerablemente para relaciones Ca/P próximos al valor de 1.67. Además, termodinámicamente a la temperatura del cuerpo humano y con un pH > 4.2; la fase estable en contacto con los fluidos corporales es la HA (LONDOÑO, y otros, 2006).

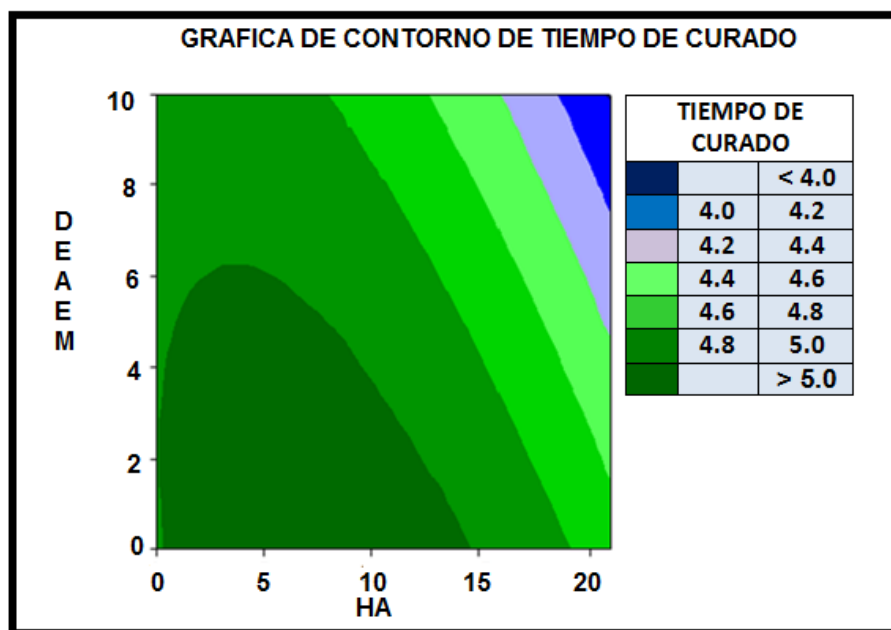
4.2. CARACTERIZACIÓN TÉRMICA DE LA REACCIÓN DE POLIMERIZACIÓN.

La norma estándar para cementos de resina acrílica (ISO5833, 1992), establece que la temperatura máxima alcanzada por los cementos óseos durante el curado debe ser menor a $90\pm 5^{\circ}\text{C}$ y que el tiempo de curado de éstos debe estar entre 3 y 15 minutos. De acuerdo con los resultados mostrados en el anexo 1, todas las formulaciones experimentales propuestas se ajustan a los requerimientos de la (ISO5833, 1992), y las temperaturas máximas se encuentran más de 12.8°C por debajo de la temperatura máxima permitida.

4.2.1. Tiempo de Curado.

Las superficies de respuesta y de contorno del tiempo de curado (t_c) de los cementos óseos con HA y DEAEM se presentan en la ilustración 34.

Ilustración 36. Superficie de contorno del tiempo de curado (t_c) de cementos óseos con HA y DEAEM.



El tiempo de fraguado (t_c) varió de acuerdo a la composición y concentración del co- monómero en el cemento óseo.

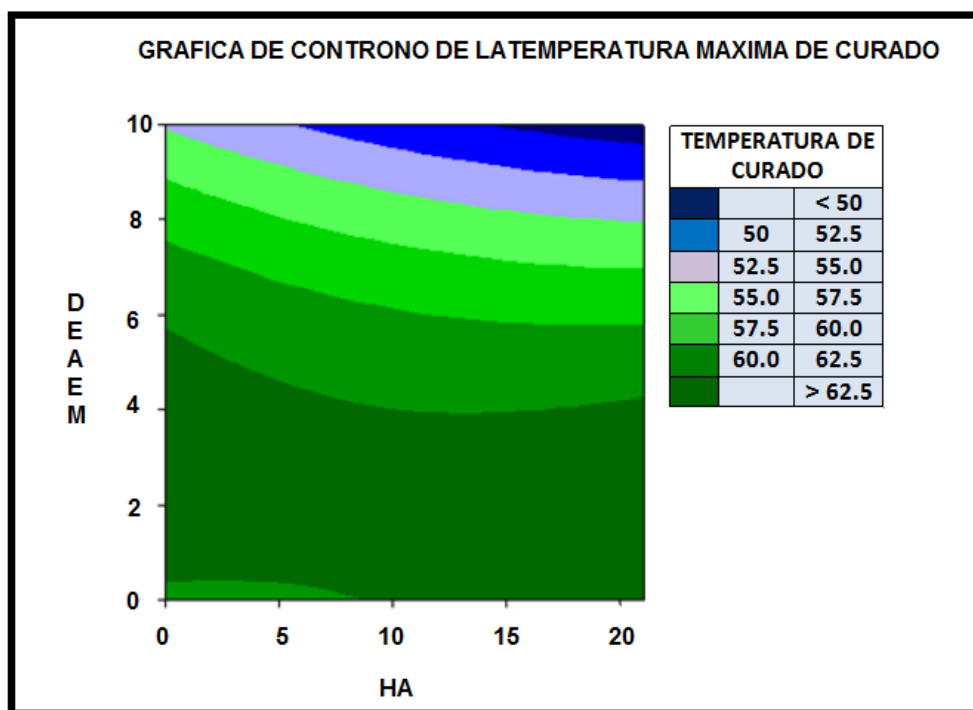
Por otra parte, para porcentajes de DEAEM (ilustración 34) por debajo del 6% y para contenidos de HA de hasta el 14%, el tiempo de curado de los cementos modificados con este co-monómero es mayor a 5 minutos. No obstante, en la medida que empieza a aumentar la cantidad de co- monómero y de Hidroxiapatita (9% DEAEM- 18% HA) el tiempo de curado disminuye hasta aproximadamente 4.3 minutos (anexo 1). Es importante resaltar que para bajos contenidos de MMA (altos contenido de DEAEM) la cantidad de HA produce una variación casi despreciable en el t_c del cemento óseo. En este sentido, la HA no afecta drásticamente la velocidad de polimerización del DEAEM, pero si la del MMA.

(KUHN, 2005), reporta tiempos de curado de 13.5 y 10 minutos para los cementos óseos comerciales Surgical Simplex P y Zimmer Dough, respectivamente; Los valores reportados por el autor se encuentran por encima de los obtenidos en esta investigación, en especial el valor del cemento óseo Surgical Simplex P, pero cumplen con el estándar (ISO5833, 1992).

4.2.2. Temperatura máxima de curado

Como se puede observar, todos los cementos preparados en esta investigación, poseen valores de Temperatura Máxima de curado inferiores a los valores establecidos en el estándar (ISO5833, 1992) que es, 90 °C. En este sentido, la temperatura máxima de curado registrada para la formulación de cementos preparados con el co- monómero DEAEM fue de 67.66 °C.

Ilustración 37. Grafica de contorno de la temperatura máxima de curado.



También se aprecia que a medida que aumenta la cantidad de co - monómero DEAEM, la temperatura disminuye considerablemente hasta alcanzar valores de aproximadamente 30°C y 50 °C, respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible afirmar que la incorporación de los co-monómeros si influyó en la disminución de la temperatura máxima generada en la reacción de polimerización del monómero MMA, siendo este comportamiento similar al encontrado por (CAUICH, y otros, 2001) quienes para cementos modificados, reportaron la consecución de menores temperaturas de polimerización debidas a la incorporación del co-monómero alcalino (temperaturas inferiores a las temperaturas características para este tipo de material).

La disminución de la temperatura máxima de curado con el incremento en el porcentaje de co- monómero ha sido explicado por (BRAUER, y otros, 1956); quienes plantean que la reactividad del iniciador de la reacción de polimerización decrece debido a la formación de una sal del ácido benzoico, a partir de la amina alifática básica del co-monómero, la cual llega a retardar considerablemente la descomposición del peróxido.

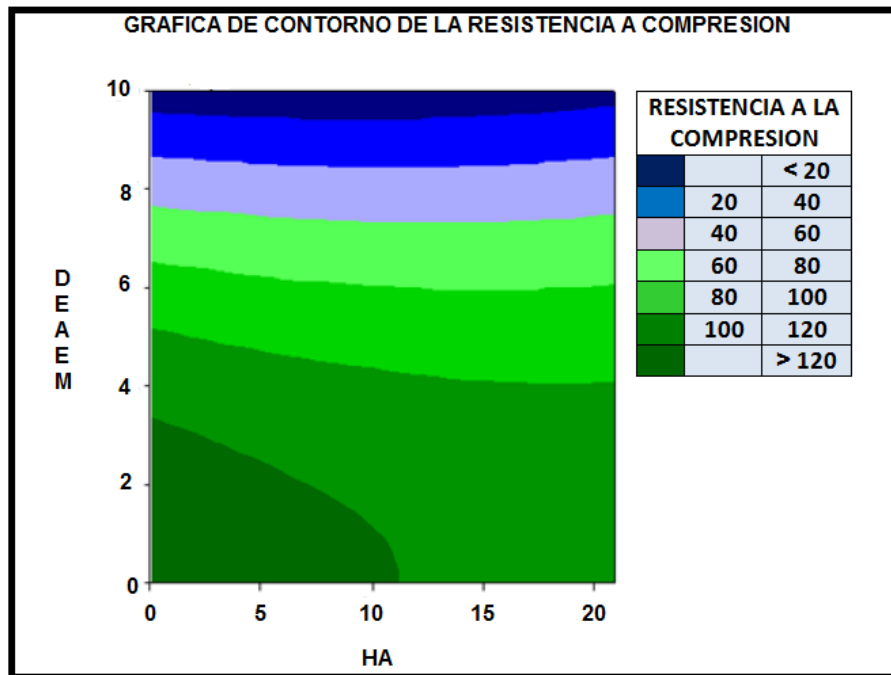
En la superficie de contorno se observa claramente que la HA no influye directamente en la disminución de la temperatura máxima de curado, puesto que las líneas de contorno son perpendiculares al eje de la variable del co- monómero y casi paralelas al eje HA. Para las formulaciones que contenían el co- monómero DEAEM la temperatura tiende a aumentar de manera ligera para porcentajes entre el 5 y el 15%; comparado con su efecto a porcentajes que no se encuentran en este intervalo, donde la disminución de TMax con el incremento de HA es muy ligera o casi nula. En este sentido, (LOPEZ, y otros, 2006) para estudios realizados en cementos óseos con cargas inorgánicas, propusieron que no hubo una diferencia significativa en la TMax con el aumento en el contenido de HA y CaCO₃.

4.3. CARACTERIZACIÓN MECÁNICA.

4.3.1. Ensayo de Compresión.

El requerimiento mínimo establecido en la norma (ISO5833, 1992), para la resistencia a compresión (δ_c) de cementos óseos acrílicos es de 70 MPa. Las superficies de contorno de δ_c correspondientes a los cementos óseos con HA-DEAEM, se presentan en la ilustración 36.

Ilustración 38. Superficie de contorno de la resistencia a la compresión de cementos óseos con HA y DEAEM.



Como se puede observar en las gráficas de contorno, la cantidad de co-monómero influye de manera considerable en la resistencia a la compresión del material. Para los cementos preparados con el co-monómero DEAEM, la resistencia a la compresión es superior a los 70 MPa hasta cantidades superiores al 6%. Con la incorporación de cantidades superiores al 7% la resistencia a la compresión cae a valores cercanos a los 20 MPa. El resultado anterior es muy bueno, considerando que se pueden adicionar cantidades relativamente altas (6,5%) de este co-monómero sin afectar las propiedades mecánicas significativamente; y de este manera se puede disminuir la temperatura máxima de la reacción de polimerización a valores cercanos a los 50°C (anexo 1) sin sacrificar la resistencia a la compresión, que es uno de los criterios de aceptación exigidos por el estándar internacional (ISO5833, 1992).

Por otro lado en las superficies de contorno (HA-DEAEM) se observa claramente que la HA no influye de manera directa sobre la resistencia a compresión, puesto que las líneas de contorno son casi paralelas al eje HA. Algunos autores (SERBETCI, y otros, 2002). han planteado un aumento de la resistencia a la compresión a bajas concentraciones de HA (8%), infiriendo que se debe a que las partículas de HA en bajas proporciones se encuentran homogéneamente distribuidas en la matriz y se comportan como concentradores de carga ayudando a aumentar la resistencia del material, pero si la concentración de HA aumenta

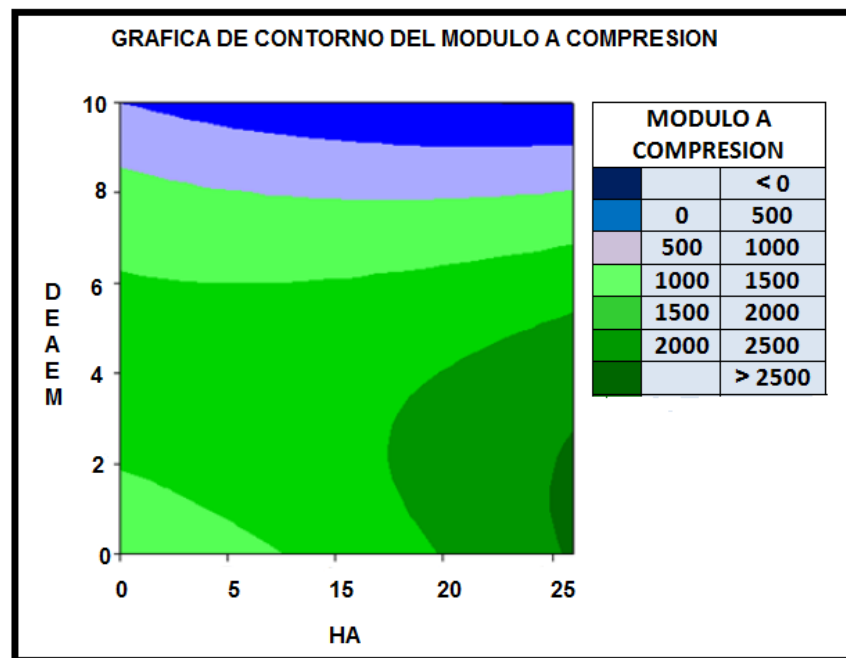
hasta un 14% se detecta una disminución en la resistencia compresiva debido a que puede ocurrir una distribución no homogénea de la HA, lo que origina una agregación de las partículas con poca adhesión a la matriz y por tanto, se produce una disminución en esta propiedad.

(JASPER, y otros, 2002). Llevaron a cabo un estudio relacionado a las propiedades mecánicas de varias formulaciones de cementos óseos preparados de acuerdo a las recomendaciones de los fabricantes, ellos encontraron que algunas de las formulaciones no cumplían con la resistencia a compresión mínima de 70 MPa establecida en el estándar respectivo. Por ejemplo, Cranioplastic arrojó resultados desde 49.9 hasta 61.2 MPa; Osteobond, 66.6 MPa; Simplex, de 61.8 hasta 65.9 MPa; Fixos de 56.9 MPa.

(VALENCIA ZAPATA, 2009) Afirmó en su investigación que aunque la norma ISO 5833, no aporte especificaciones con respecto al módulo elástico a compresión de los cementos óseos, esta es una propiedad de gran interés ya que los cementos estarán expuestos todo el tiempo a esfuerzos de compresión ejercidos por el cuerpo de un ser humano. Las superficies de contorno del módulo elástico a compresión (E_c) de los cementos óseos con HA y un co- monómero alcalino (DEAEM) se presenta en la ilustración 37. El módulo de elasticidad es una medida de la rigidez de un material; entre mayor sea éste, menor será la deformación del material cuando se someta a un esfuerzo. Con los resultados obtenidos, se puede observar una tendencia similar a los resultados que se presentaron en el caso de la resistencia de este mismo ensayo.

En general se puede observar que, cuando la cantidad de co-monómero aumenta, el módulo elástico tiende a disminuir. Para porcentajes entre el 5 y el 15% de Hidroxiapatita el módulo de elasticidad tiende a aumentar, los cementos que contenían hasta un 5% del co- monómero DEAEM, aumentaron el modulo a compresión en la medida que de adicionaba más cantidad de Hidroxiapatita de aproximadamente 1000 MPa hasta 2500 Mpa.

Ilustración 39. Superficie de contorno del módulo elástico a compresión del cemento aseo de HA y DEAEM.

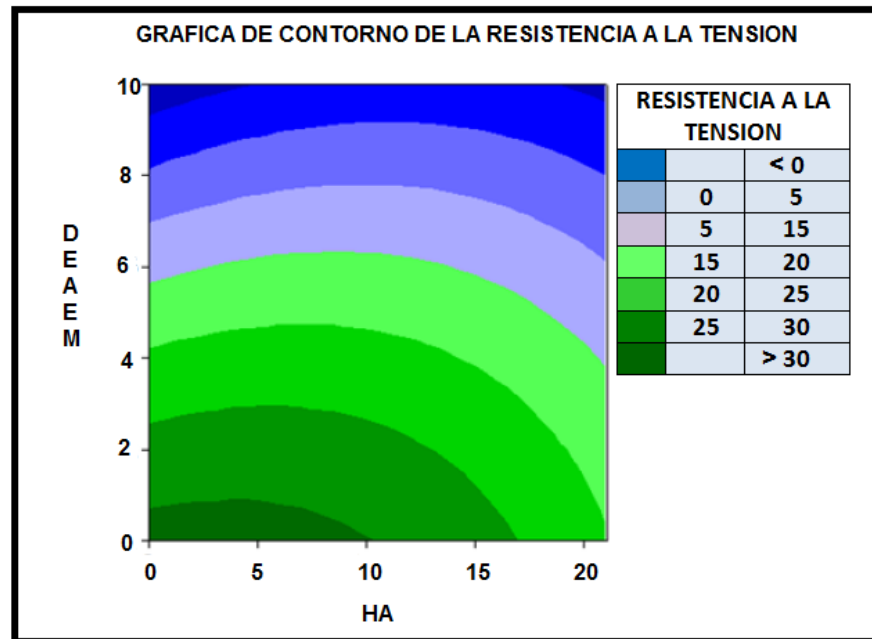


(PASCUAL, y otros, 1999). (CISNEROS, y otros) plantean que la disminución en la resistencia y el módulo a la compresión de los cementos modificados con los co-monómeros alcalinos, respecto al cemento sin modificar, es debido a que los copolímeros generados entre el MMA y el co-monómero con grupo amino durante el proceso de curado del cemento, poseen una temperatura de transición vítrea (T_g) menor que la obtenida en los cementos únicamente con MMA; Lo anterior conduce a que el material sea más dúctil y por consiguiente la resistencia y el módulo elástico se vean disminuidos. Sumado a esto, se debe tener en cuenta que la formación de la sal entre el co-monómero y el BPO también influye significativamente; puesto que con la menor formación de PMMA a medida que aumenta el contenido de DEAEM, la posibilidad de la formación de un polímero rígido y de cadena larga se ve reducido.

4.3.2. Ensayo de Tensión.

Las superficies de contorno de la resistencia a la tracción del cemento óseo con HA y Co-monómero con grupo amino DEAEM se presenta en la ilustración 38. A pesar de que el estándar internacional (ISO5833, 1992) no estipula valores mínimos de resistencia y módulo a tensión para los cementos óseos, se puede considerar que la mayoría de éstos poseen propiedades a tensión bajas, en comparación con las propiedades a compresión o a flexión.

Ilustración 40. Superficie de contorno de la resistencia a la tensión del cemento óseo de HA y DEAEM.



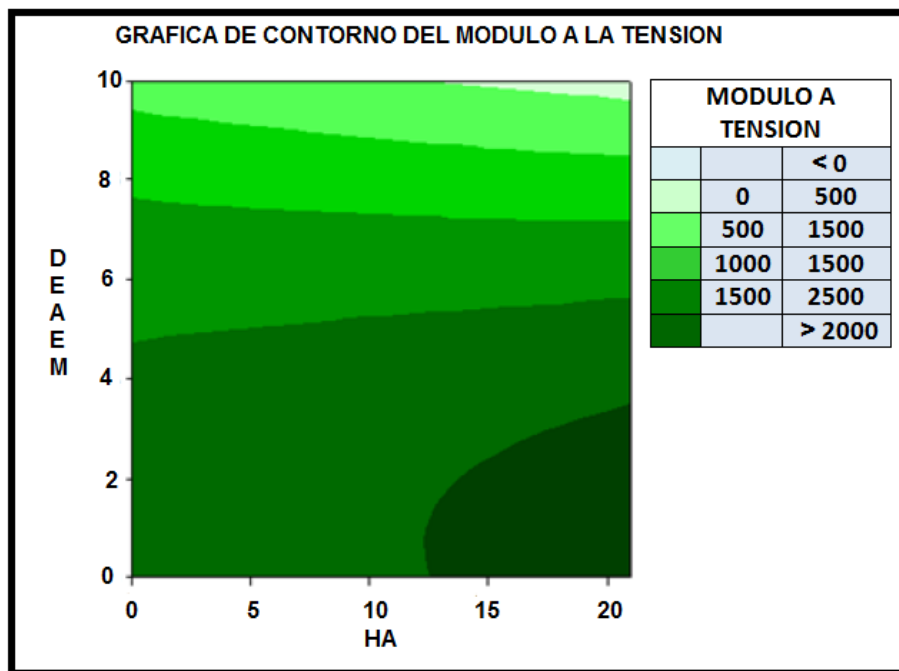
Para porcentajes mínimos de co- monómero (0.5%) la resistencia a tensión es mayor a 30 MPa tanto en los cementos con DEAEM como a medida que la cantidad de co- monómero aumenta, la resistencia a tensión disminuye incluso hasta valores menores de 5 MPa. Para contenidos de co- monómero inferiores al 3%, el aumento de la cantidad de Hidroxiapatita en las formulaciones de los cementos óseos que contienen DEAEM, tiende a disminuir de manera reducida la resistencia a la tensión del material. Es probable que la falta de adhesión entre la matriz y las partículas de HA sea la causa principal de una falla prematura en la interface y de la consecuente disminución de la resistencia a la tracción (LOPEZ, y otros, 2006).

La superficie de contorno del módulo de elasticidad a tensión del cemento óseo con HA-DEAEM se presenta en la ilustración 39. Como se puede observar en las gráficas de contorno, el módulo de elasticidad a tensión disminuye con el aumento en la cantidad de co- monómero. Al igual que en el caso del módulo de elasticidad a compresión, este comportamiento está asociado a la menor formación de PMMA a medida que aumenta el contenido de DEAEM; debido a que se disminuye la cantidad de radicales libres (la formación de la sal retrasa la descomposición del BPO) y por ende la capacidad de reaccionar del monómero (MMA) se ve limitada. Lo anterior repercute en la posible formación de un polímero flexible y de cadena corta.

Por otro lado, para los cementos que contenían entre 0 y 3% del co- monómero DEAEM y cantidades de Hidroxiapatita superiores al 13%, el modulo a tensión aumenta a valores mayores a los 2000 MPa. No obstante, estos valores van disminuyendo en la medida que aumenta la cantidad de co-monómero y a partir de aproximadamente 3% de DEAEM el modulo va disminuyendo hasta valores cercanos a los 500 MPa.

Las observaciones anteriores están de acuerdo con los resultados reportados por (CAUICH, y otros, 2001) quienes incorporaron hasta un 20% p/p de HA a cementos óseos acrílicos y obtuvieron un bajo módulo a tensión; los investigadores atribuyeron sus resultados a que el aumento en la cantidad de Hidroxiapatita estuvo asociado al incremento de la porosidad que se presentó en la matriz de los cementos óseos, dando como resultado una pobre adhesión entre la matriz y la carga cerámica.

Ilustración 41. Superficie de contorno del módulo elástico a tracción del cemento óseo de HA y DEAEM.

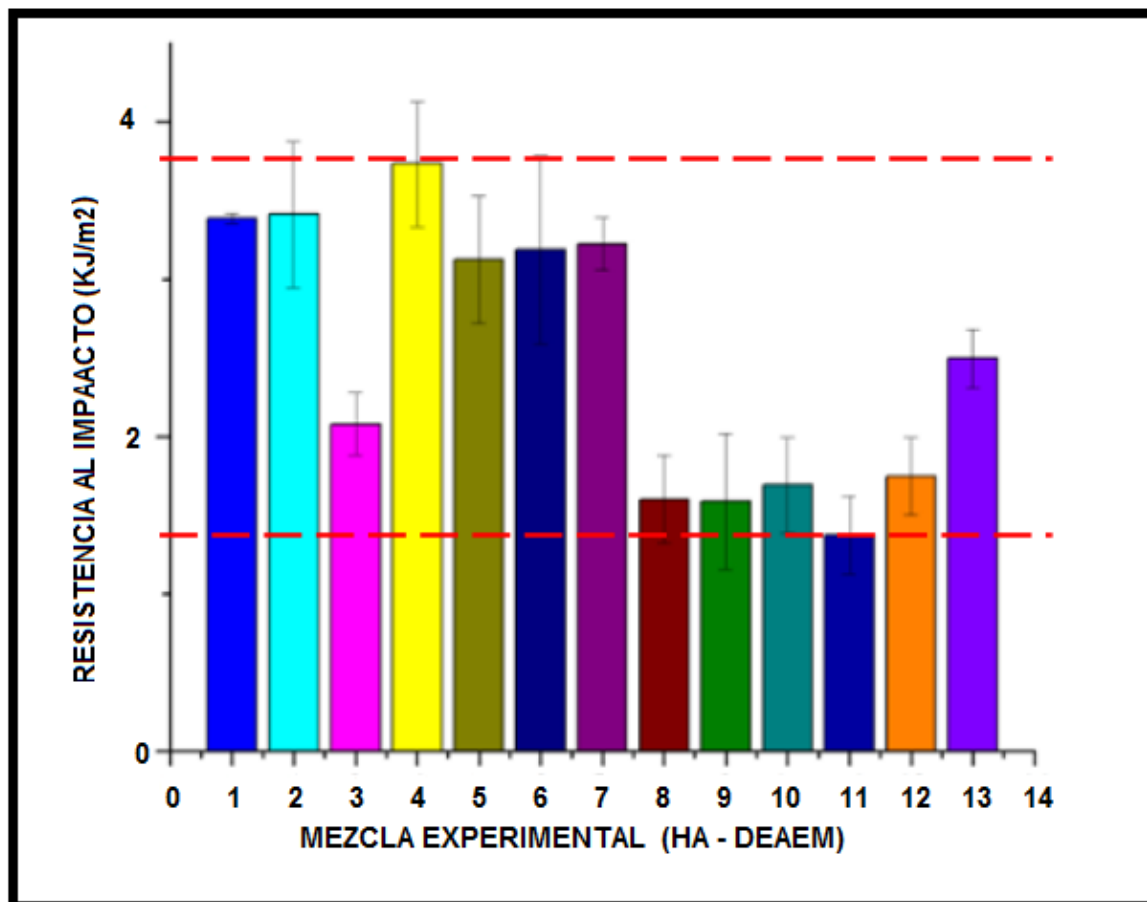


4.3.3. Resistencia al impacto Izod.

Los resultados obtenidos para la resistencia al impacto Izod de los cementos óseos con HA y el Co- monómero alcalino DEAEM se muestran en la ilustración 40.

Como se puede apreciar, los datos de resistencia al impacto obtenidos para los cementos óseos preparados con el co-monómero estudiado en esta investigación, oscilan entre 1,5 y 4,5 KJ/m². Es importante resaltar que el co-monómero incrementa esta propiedad en la medida que se adiciona más cantidad a los cementos modificados.

Ilustración 42. Resistencia al impacto del cemento óseo de HA y DEAEM.



Por otro lado, al aumentar el contenido de HA disminuye la resistencia al impacto tanto para los cementos modificados con DEAEM. Sin embargo, La conclusión anterior se pudo inferir a partir de la comparación de las mezclas experimentales 4 (3% HA- 1% co- monómero) y 6 (18% HA- 1% co-monómero); que contenían la misma cantidad de co- monómero pero aumentaba la contenido de hidroxiapatita.

Es posible afirmar a partir de lo anterior, que la incorporación de Hidroxiapatita al cemento óseo aumenta la rigidez y disminuye la tenacidad, definida como la cantidad de energía que puede absorber el material antes de la fractura; resultado de las bajas propiedades mecánicas en la interfaz PMMA – HA.

(KUHN, y otros, 2005) Realizó ensayos de impacto para los cementos comerciales Surgical Simplex P y Zimmer de acuerdo con la norma DIN 53435117, encontrando valores de resistencia al impacto de 3.9 y 5.02 kJ/m² respectivamente; estos valores son comparables a los obtenidos en este estudio.

4.4. SELECCIÓN DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA.

Con el fin de minimizar la temperatura de curado (< 90°C) y maximizar la resistencia a la compresión (> 70 MPa), teniendo en cuenta que son los valores máximos y mínimos respectivamente, que establece la norma (ISO5833, 1992) para aceptar o rechazar las diferentes composiciones de cemento óseo que se estudiaron en esta investigación, el software minitab 16 arrojó (ilustración 41) que la mezclas óptimas para el co- monómero estudiado está compuesta por 21% de HA- 5% DEAEM.

Al analizar los resultados anteriores es posible concluir que para el co- monómero DEAEM, la mezcla optima arrojo que un 5% de este puede ser adicionado para disminuir la temperatura y aumentar la propiedad mecánica. También es importante resaltar que con el uso de este co-monómero (DEAEM) se puede adicionar la máxima cantidad de Hidroxiapatita utilizada en esta investigación (21%); lo que sin duda alguna, se traduce en que se puede llegar a aumentar significativamente la respuesta biológica de la superficie de los cementos óseos. Por último, para fines comparativos se utilizará como referencia una muestra patrón que corresponde al cemento óseo sin carga y sin co- monómero.

Ilustración 43. Grafica de optimización de las diferentes formulaciones de cementos óseos preparados en este trabajo HA y DEAEM.

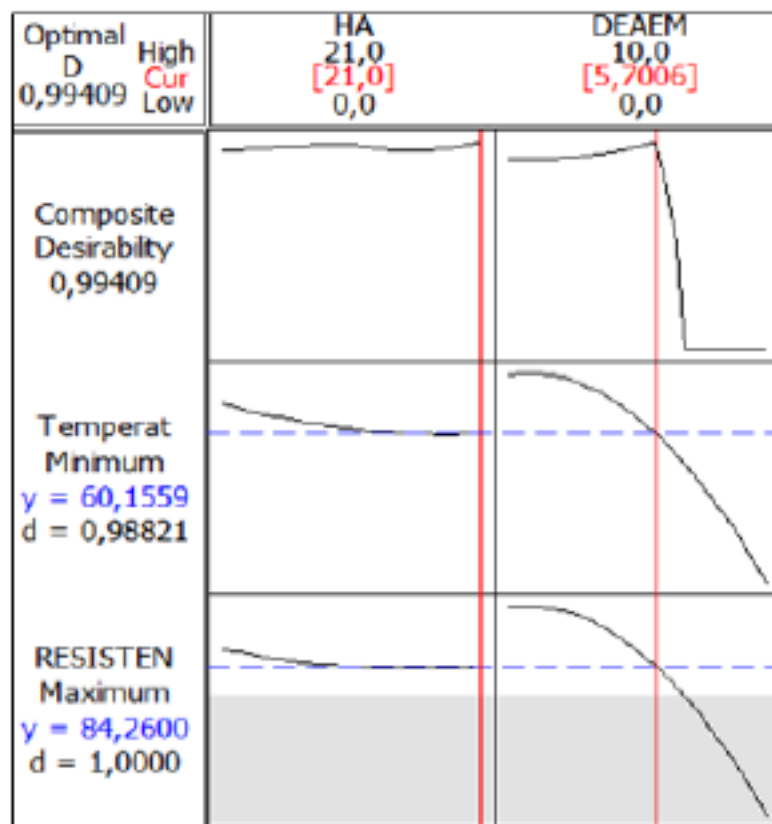


Tabla 11. Formulaciones seleccionadas para la realización de los ensayos complementarios.

MUESTRA	COMPOSICION	
	HA (% P/P)	Co-monómero % (p/p) DEAEM
0	0	0
13 (optima)	21	5

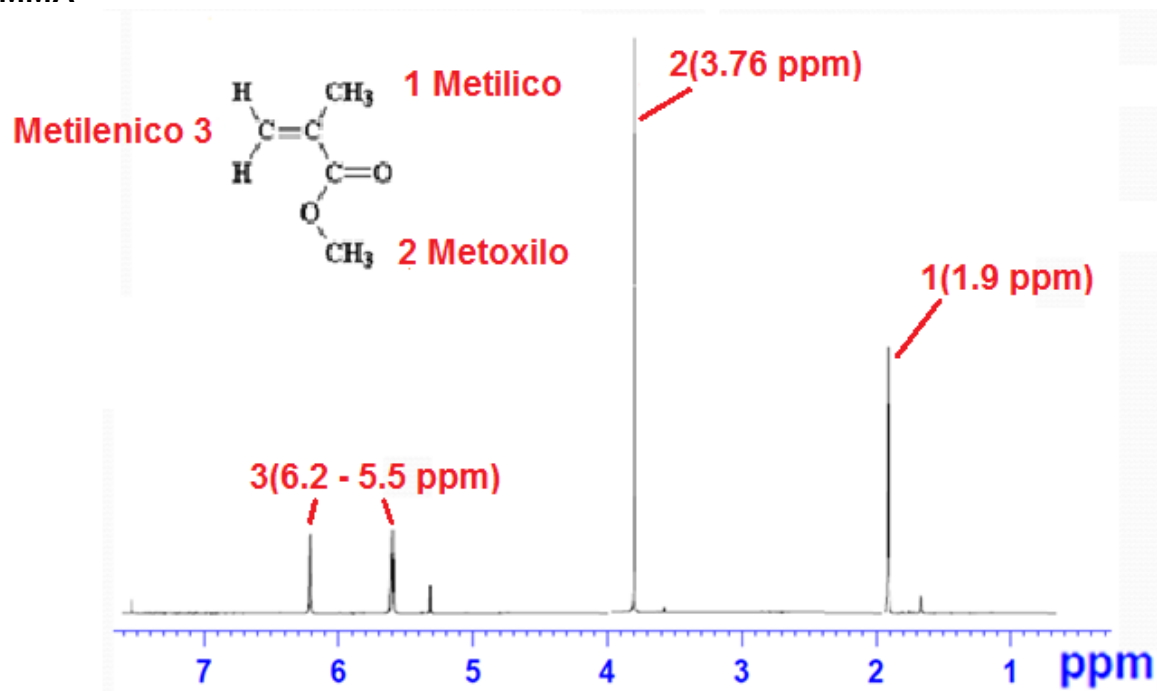
4.5. ENSAYOS COMPLEMENTARIOS.

4.5.1 Resonancia Magnética Nuclear Protónica (^1H -NMR).

En la ilustración 42 se observa el espectro ^1H -MNR del metacrilato de metilo (MMA). En el espectro se observan las señales características del MMA producidas por la resonancia de los hidrógenos metilénicos ($\delta = 5.50 - 6.20$ ppm, $-\text{CH}_2$), metoxilo ($\delta = 3.76$ ppm, $-\text{OCH}_3$) y metílico ($\delta = 1.90$ ppm, $-\text{CH}_3$) (CAMAIL, ESSAOUDI, MARGAILLAN, & VERNET, 1995). La señal más intensa en el espectro, corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo y se utilizará más adelante para determinar el porcentaje de monómero residual en el cemento óseo.

Ilustración 42. Espectro ^1H -MNR del metilmetacrilato (MMA) de la fase líquida del cemento óseo.

MMA

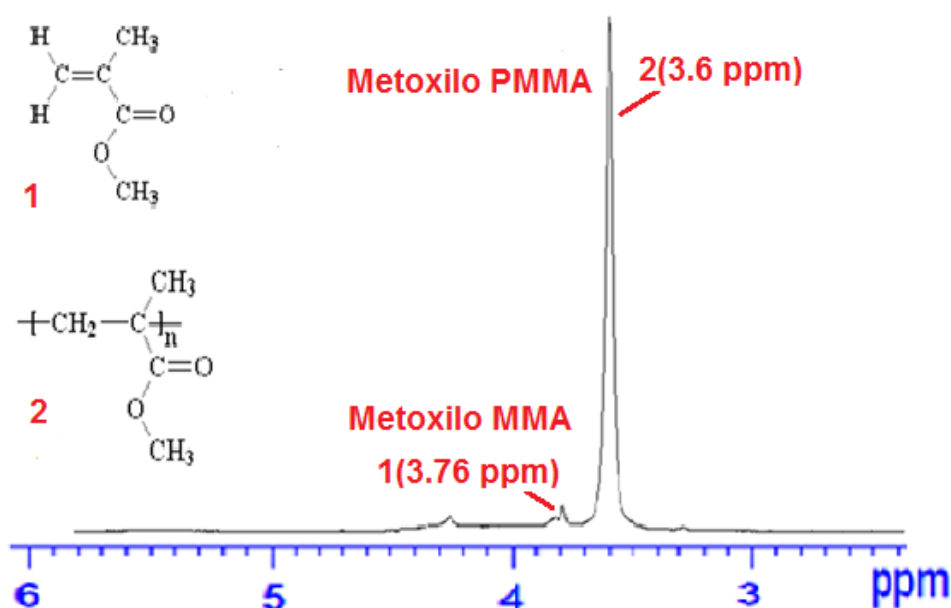


En la ilustración 43 se muestra el espectro ^1H -MNR de la muestra de cemento óseo que no contiene cargas bioactivas (muestra 0). Las señal en 3.76 ppm corresponden al hidrógeno metoxilo ($-\text{OCH}_3$) del MMA y El pico en 3.6 ppm corresponde al grupo metoxilo del PMMA. El desplazamiento de esta señal hacia la izquierda con respecto a la generada por el mismo grupo en el MMA se debe al ambiente químico diferente, dado que en el PMMA el metoxilo hace parte de una macromolécula rodeada de otras macromoléculas que generan un fenómeno de apantallamiento, es decir, que el campo magnético que realmente llega al núcleo

es más débil que el campo externo. Como resultado, se produce una emisión de frecuencias diferentes que producen el desplazamiento de la señal hacia frecuencias mayores (campo alto, lado izquierdo de la gráfica).

Ilustración 43. Espectro ^1H -NMR de la muestra patrón de cemento óseo (0% HA – 0% DEAEM).

0% HA Y 0% DEAEM



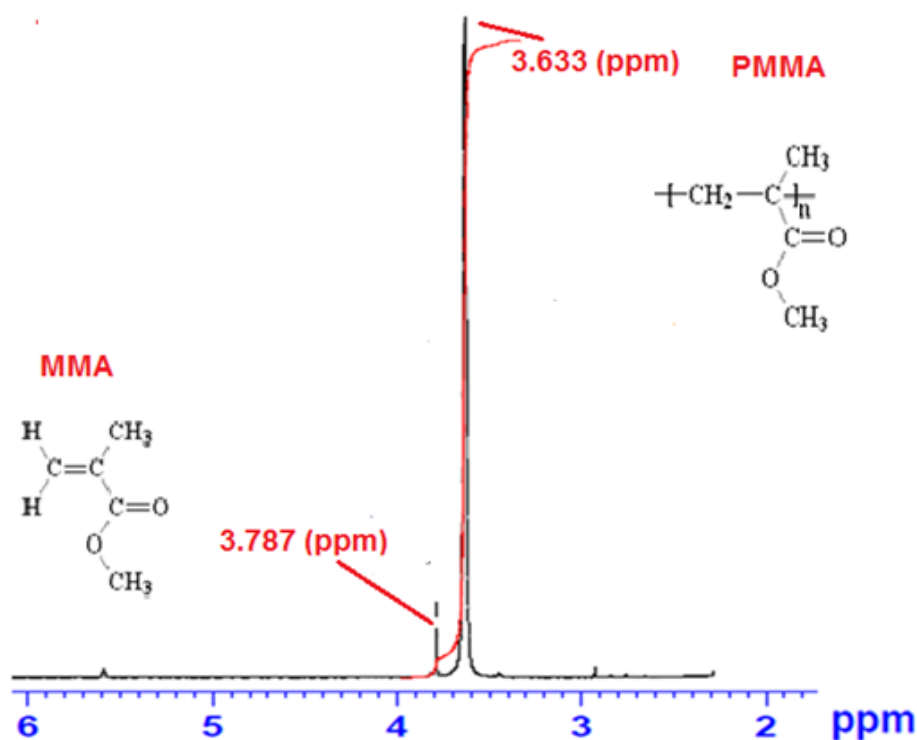
En la ilustración 44 se muestra el espectro ^1H -MNR de una mezcla de cemento óseo que contiene 21% p/p HA y 5% p/p DEAEM (tratamiento 5 del diseño experimental). Como se puede observar, el espectro de la mezcla 5 es muy parecido al de la muestra 0 (patrón); razón por la cual se puede inferir que las condiciones experimentales seguidas no permitieron apreciar la formación del copolímero MMA-DEAEM. Es importante resaltar que las relaciones de reactividad de los monómeros MMA = 0.71 y DEAEM = 1.25, indican que el MMA y el DEAEM tienden a formar copolímeros al azar.

Por otro lado, algunos autores han reportado la formación de copolímeros de MMA-DEAEM con la incorporación de cantidades por encima del 10% p/p de DEAEM (porcentaje más alto utilizado en esta investigación) (CAMAIL, ESSAOUDI, MARGAILLAN, & VERNET, 1995). Teniendo en cuenta lo anterior, la

única cantidad de monómero residual que se pudo calcular a partir de este espectro es la del MMA.

Ilustración 44. Espectro ^1H -NMR de la muestra 13 del diseño experimental (21% HA – 5% DEAEM).

21% HA – 5% DEAEM



Se obtuvo una mayor cantidad de monómero residual (3.45%) cuando fue incorporado aproximadamente un 5% p/p de comonómero al cemento óseo (tabla 12); Este valor resultó ser inferior a los datos reportados por otros investigadores (5.6%) que utilizaron aproximadamente la misma cantidad de DEAEM (VALENCIA ZAPATA, 2009). Con lo anterior se comprueba que la incorporación de DEAEM influye notablemente sobre la cinética de la reacción de polimerización del cemento óseo, afectando la reacción del MMA que es el monómero más reactivo. No obstante al comparar el porcentaje de monómero residual con TMax (tabla 12) es evidente que al aumentar el contenido de monómero residual la exotermia de la reacción disminuye, lo anterior se debe a que un número menor de reacciones de iniciación conlleva a un menor desprendimiento de calor.

4.5.2. Monómero Residual del Cemento Óseo.

En la tabla 12, aparecen registrados los valores de monómero residual de la mezcla óptima que contenía el co- monómero DEAEM y la muestra patrón.

Tabla 122. Monómero residual.

MUESTRA	COMPOSICION		MONOMERO RESIDUAL %
	HA (% P/P)	COMONOMERO (% P/P) DEAEM	MMA
0	0	0	1.88
13	21	5	3.571

En la tabla 12, se aprecia que los cementos que contenían DEAEM presentaron bajo contenido de monómero residual, Con lo anterior se comprueba que la incorporación de DEAEM influye sobre la cinética de la reacción de polimerización del cemento óseo, afectando la reacción del MMA que es el monómero más reactivo.

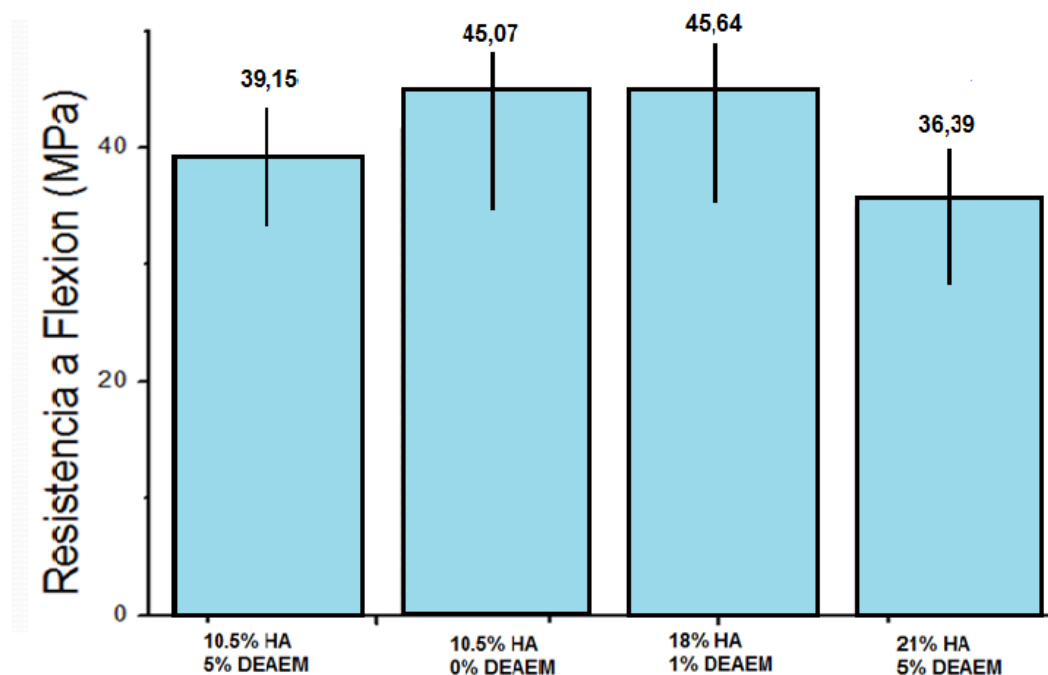
Basados en los valores reportados por otros investigadores para los porcentajes de monómero residual de cementos óseos acrílicos que van desde 1,8% hasta 4,1%, se puede inferir que el valor obtenido para el cemento que contiene DEAEM es muy similar a los obtenidos para cementos comerciales.

4.5.3. Ensayo de Flexión de Cuatro mezclas y ensayo de Impacto.

La resistencia a la flexión del cemento óseo acrílico aumentó cuando se incorporó aproximadamente un 10.5% p/p de hidroxiapatita, este efecto se invirtió con incrementos adicionales de la carga, hasta aproximadamente un 18% p/p. Otros estudios realizados con compuestos PMMA-HA a contenidos de 2, 5, 10 y 15% p/p HA, han demostrado que hasta un 15% en peso de la misma, es factible de adicionarse con el fin de aumentar el módulo y la resistencia a la flexión. No obstante, la mejor combinación de propiedades mecánicas y facilidad de manipulación de la pasta de cemento óseo, fue obtenida con la adición de aproximadamente un 3% de la carga cerámica (VALLO, MONTEMARTINI, FANOVICH, PORTO, & CUADRADO, 1999). También se ha mencionado que al igual que la resistencia a la compresión, si la concentración de HA aumenta por encima de un 14% p/p se detecta una disminución en la resistencia a la flexión,

debido en parte a que puede ocurrir una mala distribución de HA en la matriz, lo que conlleva a una pobre adhesión y por tanto la disminución en estas propiedades (SERBETCI, ORHUN, KORKUSUZ, & HASIRCI, 2002). En la ilustración 45 se aprecia que ninguno de los cementos óseos preparados en esta investigación presenta valores de resistencia a flexión por encima del mínimo exigido en la norma ISO 5833 (50MPa), en trabajos anteriores se reportó que al incorporar el monómero DEAEM la resistencia a flexión se ve disminuida drásticamente y no alcanza el valor mínimo requerido en el estándar internacional (MAY-PAT, CERVANTES-UC, & FLORES, 2010).

Ilustración 45. Resistencia a flexión de las muestras 1, 3, 6 y 13 del diseño experimental.

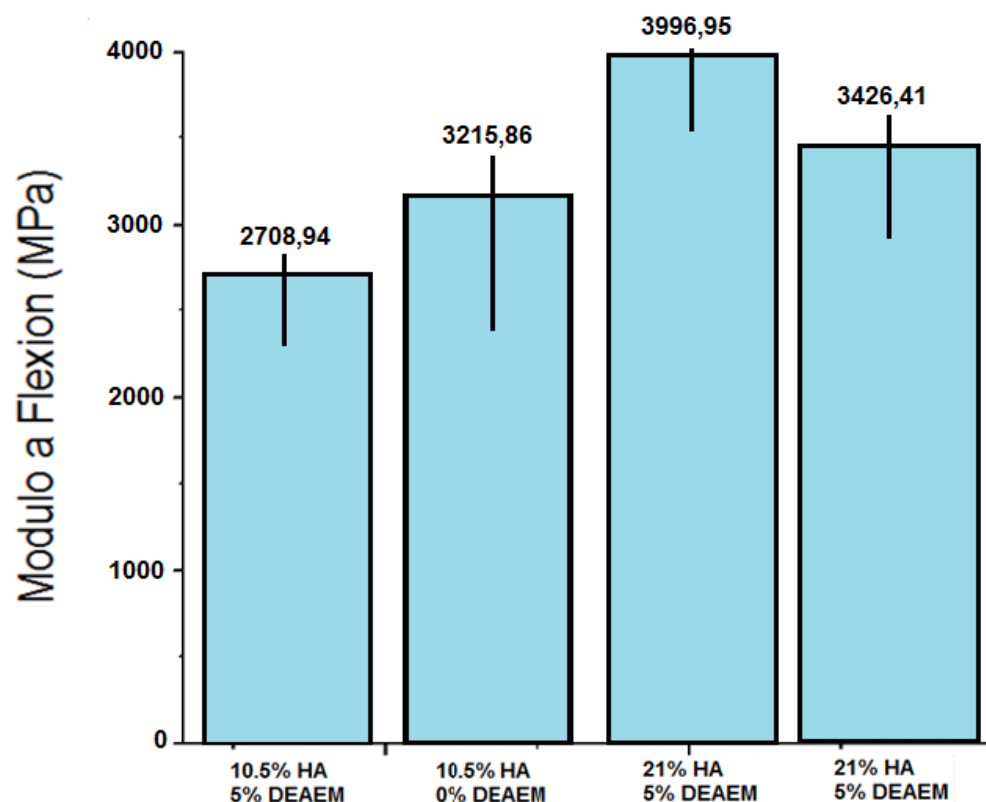


Por otro lado, el módulo a flexión (ilustración 46) disminuye cuando se incorporan bajos porcentajes de DEAEM al cemento óseo. Lo anterior es resultado de la influencia del comonómero en la reacción de polimerización del MMA, ya que al disminuir la tasa de conversión de monómero a polímero se ve afectada la rigidez del compuesto aumentando la tasa de deformación significativamente. Hay que agregar que no fue posible determinar el módulo a flexión para porcentajes de comonómero por encima del 1% p/p, ya que la expresión matemática estipulada en la norma (ISO5833, 1992) para determinarlo incluye el registro de la diferencia

entre las deflexiones bajo las cargas de 15 N y 50 N, y los cementos óseos solo requerían de fuerzas por debajo de los 20 N para deformarse.

Módulos de flexión por encima de 2000 MPa se obtuvieron para los tratamientos que presentaban porcentajes de comonomero por debajo del 1% p/p; los valores alcanzados fueron superiores al mínimo exigido por la norma (ISO5833, 1992) (1800 MPa).

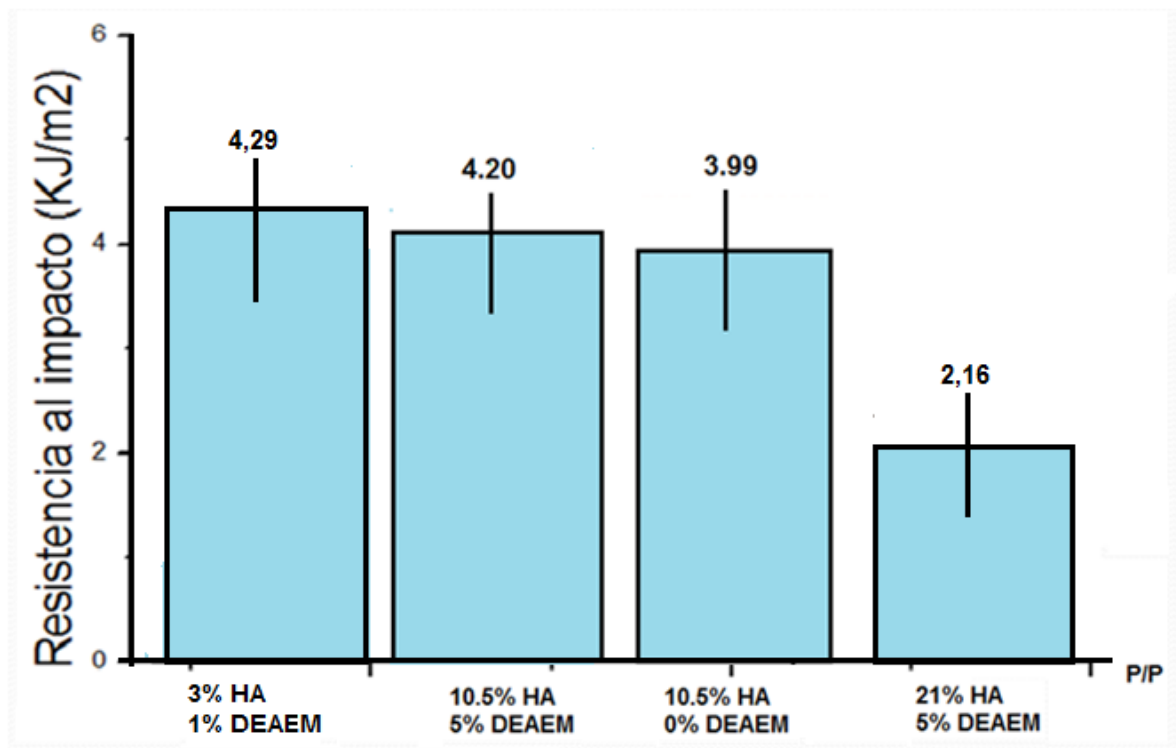
Ilustración 46. Módulo a flexión de las muestras 1, 3, 6 y 13 del diseño experimental.



Como se puede observar en la ilustración 47, al aumentar el contenido de HA disminuye la resistencia al impacto. Se puede inferir a partir de lo anterior, que la incorporación de Hidroxiapatita al cemento óseo aumenta la rigidez y disminuye la tenacidad, definida como la cantidad de energía que puede absorber el material antes de la fractura; resultado de las bajas propiedades mecánicas en la interfaz PMMA – HA.

(KUHN, 2005) realizó ensayos de impacto para los cementos comerciales Surgical Simplex P y Zimmer de acuerdo con la norma DIN 53435117, encontrando valores de resistencia al impacto de 3.9 y 5.02 kJ/m² respectivamente; estos valores son comparables a los obtenidos en este estudio, exceptuando la muestra 6 (2.19 ± 0.5 KJ/m²).

Ilustración 47. Resistencia al impacto de las muestras 0, 3, 4 y 6 del diseño experimental.

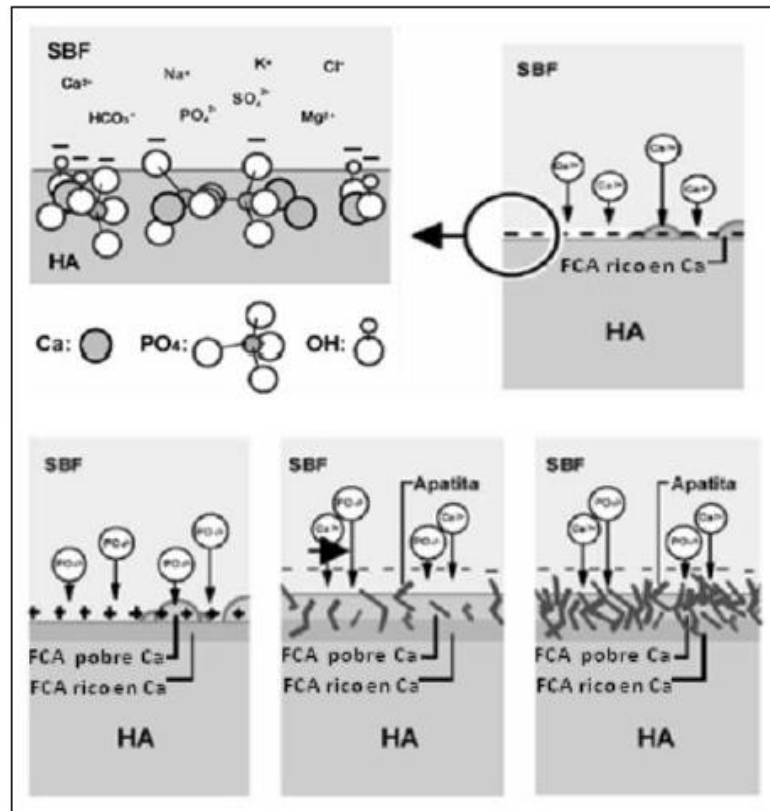


4.5.4. Prueba in vitro en un fluido biológico simulado.

La hidroxiapatita al ser expuesta al fluido biológico simulado adquirió una carga superficial negativa, conferida por los iones fosfato e hidroxilo; lo anterior permite la interacción superficial con los iones Ca de la solución, formando una capa inicial de fosfato de calcio amorfo “rico en calcio”, que da lugar a una capa superficial positiva. Esta capa interactúa con los iones fosfato de la solución, transformando la capa anterior en una capa de fosfato de calcio amorfo “pobre en calcio”, la cual

cristaliza finalmente en la capa de apatita neoformada cuyos principales componentes químicos son el calcio y el fósforo (Ilustración 48)

Ilustración 448. Mecanismo de formación de apatita sobre hidroxiapatita.

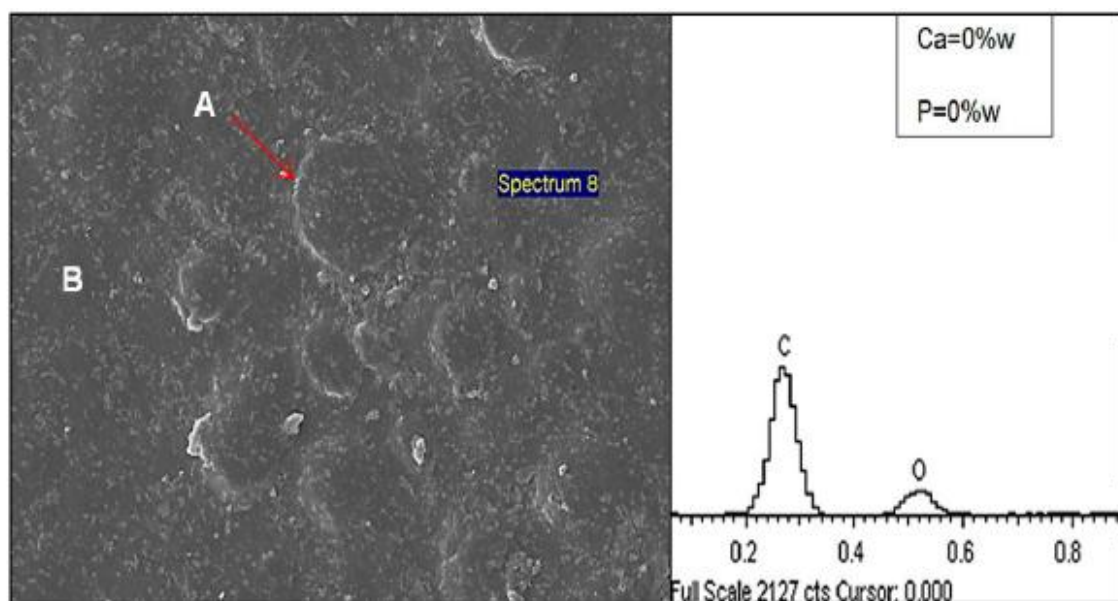


4.5.5. Microscopia SEM.

En la ilustración 49 se muestra la imagen SEM de la superficie del cemento óseo sin cargas bioactivas (muestra 0), inmerso durante 3 semanas en el fluido biológico simulado. Se pueden observar las perlas de PMMA (círculos claros, A) sin disolver, rodeadas de una matriz de monómero polimerizado (zonas oscuras, B). Algunos autores han mencionado en trabajos anteriores que la integración incompleta de las perlas de polímero con el monómero se debe a la escasa solubilidad entre los mismos (CERVANTES, y otros, 2005); esto a su vez afecta la resistencia a la tensión como consecuencia de la pérdida de adherencia interfacial entre las perlas y la matriz. Lo anterior está de acuerdo con las bajas resistencias a la tensión reportadas previamente.

Por otro lado el microanálisis químico hecho por espectroscopia de energía dispersa (EDS) para determinar la composición química de la muestra (0% HA – 0% DEAEM), dio como resultado que esta presentaba 61.45% p/p de C, 17.55% p/p de O₂, 3.26% p/p de S y 17.17% p/p de Ba. En ningún caso se identificó la presencia de P o Ca, lo que sin lugar a dudas demuestra que el cemento óseo acrílico es un polímero no bioactivo, su matriz polimérica (MMA polimerizado) es altamente hidrofóbica por lo que se debilita el contacto carga – solución y dificulta el crecimiento de apatita sobre la superficie.

Ilustración 459. EDS e imagen SEM a 800X del cemento óseo acrílico sin carga y sin co-monomero (0% HA - 0% DEAEM). que muestra las perlas de PMMA (A) y la matriz de monómero polimerizado (B).



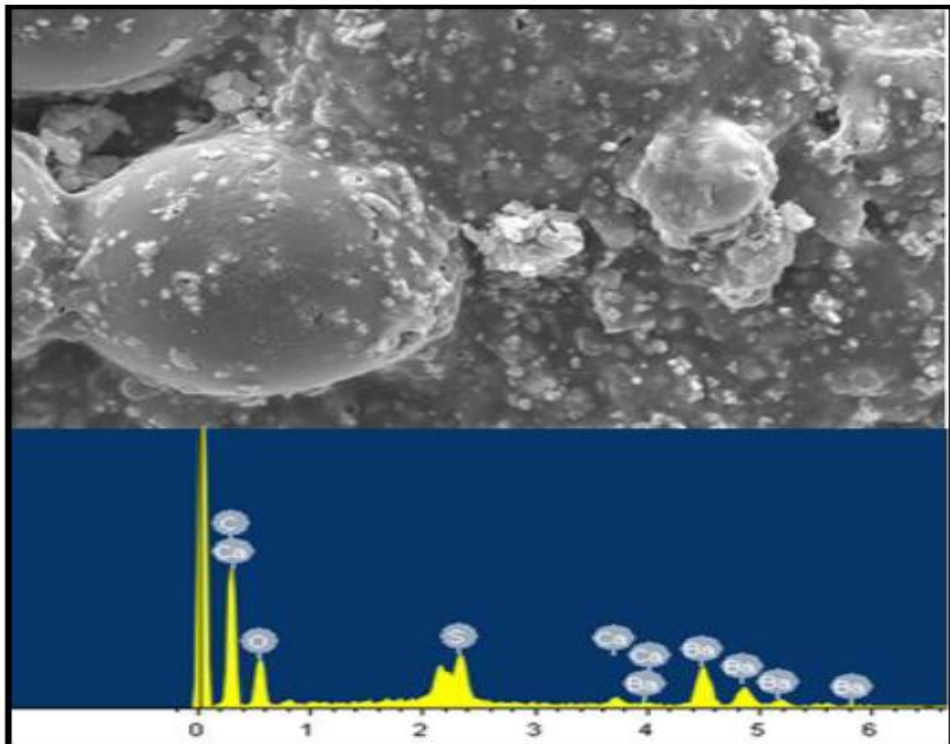
Con el propósito de analizar una posible variación tanto en la morfología como en la constitución de la apatita neoformada, con la composición del co- monómero presente en el cemento óseo, se le realizó análisis SEM y EDS a una mezcla que estaba constituida por 21% p/p HA y 5% p/p DEAEM (tratamiento número 13 del diseño de experimento). Ilustración 50.

Es evidente que las perlas de PMMA están casi todas cubiertas por una capa poco densa de apatita, en la cual la aparición de aglomerados es escasa; La poca presencia de estructuras apatíticas en la superficie de la muestra transcurridas tres semanas de inmersión en el FBS, indica claramente que el co- monómero DEAEM decrece el carácter hidrofílico en la matriz, lo que trae consigo un menor

contacto disolución – biomaterial y por ende una pobre deposición de iones Ca^{+2} y PO_4^{-3} en la superficie de los cementos.

El microanálisis EDS para el espécimen, mostró que evidentemente solo había una pequeña traza de presencia de Calcio (0.83% p/p) a las 3 semanas de inmersión de la muestra en el FBS. Lo anterior permite deducir que para los tratamientos a los cuales se les incorporo el co- monómero DEAEM, el cemento óseo sigue siendo un material con una bioactividad reducida.

Ilustración 5046. EDS e imagen SEM A 800X del cemento óseo acrílico con 21% HA - 5% DEAEM.



5. CONCLUSIONES

En la presente investigación fue posible fabricar y caracterizar físico-química, térmica y mecánicamente diferentes formulaciones de cementos óseos acrílicos, modificados con la incorporación de un comonomero alcalino y cargas cerámicas bioactivas.

La disminución de la temperatura máxima de curado (T_{Max}) de los cementos óseos modificados, debida a la formación de una sal entre el ácido benzoico y la amina alifática, puede llegar a reducir el trauma térmico del material implantado, llegando a ser la reacción celular más tolerable en comparación a la respuesta de los cementos comerciales; lo anterior podría constituirse en una ventaja significativa desde el punto de vista biológico.

Aunque en el presente estudio se demostró que la incorporación del comonomero, con grupos amino (DEAEM), a las formulaciones de cemento óseo produce una disminución en las propiedades mecánicas (resistencia y módulo) a compresión, tensión y flexión. Vale la pena resaltar que la presencia de éstos repercute positivamente desde el punto de vista de la bioactividad del material, tal como se pudo observar con los resultados de los ensayos *in vitro* realizados.

Pese a la naturaleza inorgánica de la HA, su incorporación hasta porcentajes del 15% p/p no afectó de manera significativa las propiedades mecánicas de los cemento óseos trabajados. No obstante, cantidades superiores al valor anterior llegaron a ser la causa principal de una falla prematura en la interface polímero-cerámico y la consecuente disminución del desempeño mecánico del material.

Por su comportamiento bioactivo y buen desempeño mecánico, algunas formulaciones desarrolladas en este trabajo son susceptibles de emplear en la fijación de prótesis ortopédicas y/o dentales.

6. Bibliografía

ABRAHAM, G. A., GONZALEZ, M. F. y CUADRADO, T. R. 2001. *Hacia nuevos Biomateriales: Aportes desde el campo de la Química Macromolecular.* 2001.

ASTMD638-10. 2010. *Standard Test Method for Tensile Properties of plastics.* 2010.

ASTMF451-08. 2008. *Standard specification for acrylic bone cement.* 2008.

BELLO, D., HERNANDEZ, M. y GUERRA, N. 2011. *Determinación de propiedades mecánicas y temperatura máxima de polimerización de cementos óseos acrílicos modificados con micro y nano partículas de hidroxiapatita.* s.l. : LatinAm. metal. mat 31, 91-98, 2011.

BRAUER, G., DAVENPORT, M. y HANSEN, W. 1956. *Accelerating effect of amines on polymerization of methyl methacrylate.* . s.l. : Modern Plastics, 153-168, 1956.

CAMAIL, M., y otros. 1995. *Copolymerisation radicalaire of methacrylates de 2-aminoethyle avec le methacrylate de methyle.* s.l. : Elsevier Science, 31 1119-1125, 1995.

CAUICH, J., y otros. 2001. *Estudio de las propiedades de cementos óseos preparados con metacrilatos funcionalizados e hidroxiapatita.* s.l. : REVISTA MEXICANA DE INGENIERIA BIOMEDICA 22, 54., 2001.

CERVANTES, J., y otros. 2005. *Comparative study on the properties of acrylic bone cement prepared with either aliphatic or aromatic functionalized methacrylates.* s.l. : Biomaterials 26, 4063-4072, 2005.

CISNEROS, O., y otros. Combined influence of barium sulfate content and monomer concentration on properties of PMMA bone cement for vertebroplasty. s.l. : Journal biomaterials science, DOI: 10.1163/092050610X516780.

DE LA TORRE, B., y otros. 2002. *ESTUDIO EXPERIMENTAL DE CEMENTOS ÓSEOS ACRÍlicos DE REDUCIDA TOXICIDAD PARA CIRUGÍA ORTOPÉDICA.* MADRID : s.n., 2002.

FONTECHA UMAÑA, P. 2006. *ESTUDIO DEL EFECTO DEL CEMENTO ÓSEO SOBRE EL HUESO TRAS LA REPLECIÓN DE LA CAVIDAD MEDULAR FEMORAL EN CONEJOS.* BARCELONA , ESPAÑA. : TESIS DOCTORAL, 2006.

FRANCO MARQUES, Elena. 2012. *PREPARACION Y EVALUACION DE FORMULACIONES ACRILICAS AUTOCURABLES ACRILICAS DE BAJA TOXICIDAD MODIFICADAS CON POLIMEROS BIODEGRADABLES PARA CIRUGIA ORTOPEDICA Y MINIMAMENTE INVASIVA.* GIRONA : s.n., 2012.

FRANKENBURG, y otros. 1998. *Evaluation of hidroxyapatite/bisgma bone cement for fixation of cemented hip stems. 3rd combined meeting of the orthopedic research societies of the Usa, Canada, Europe and Japan.* 1998.

GUTIERREZ, L. y MONTENEGRO, M. 2006. *ESTUDIO DE FACTIBILIDAD TECNICA PARA LA FABRICACION DE CEMENTOS OSEOS ACRILICOS CON APLICACION EN BIOMATERIALES.* CALI, VALLE, COLOMBIA. UNIVERSIDAD DEL VALLE : TESIS DE PREGRADO, 2006.

HARPER, J., BEHIRI, C. y BONFIELD, W. 1995. *Flexural and fatigue properties of bone cement based upon polymethylmethacrylate and hydroxyapatite.* s.l. : J. MASTER. Sci.: MATER. MED 6, 799, 1995.

ISLAS -BLANCAS, M. E., y otros. 2001. *CHARACTERIZATION OF BONE CEMENTS PREPARED WITH FUNCTIONALIZED METHACRYLATES AND HYDROXYAPATITE.* MEXICO : s.n., 2001.

ISLAS-BLANCAS, M. E., CERVANTES-UC, J. M. y CAUICH-RODRIGUEZ, J. V. 2000. *ESTUDIO SOBRE LAS PROPIEDADES MECANICAS DE CEMENTOS OSEOS PREPARADOS CON METACRILATOS FUNCIONALIZADOS.* Merida, Yucatan, Mexico. : s.n., 2000.

ISO5833. 1992. *International Organization for Standardization. Implants for surgery - Acrylic resin cements.* 1992.

jasper.

JASPER, L. y OTROS. 2002. *Materials properties of various cements for use with vertebroplasty.* . s.l. : Journal of material science: materials in medicine, 13, 1-5., 2002.

KIM, H., y otros. 2001. *Key Engineering Material.* s.l. : 192, 2001.

KUHN, K., BREUSCH, S. y MALCHAU, H. 2005. *What is bone cement ? The well cemented total hip arthroplasty: theory and practice.* New York : Springer Medizin Verlag. 52-59., 2005.

LA HIDROXIAPATITA, SU IMPORTANCIA EN LOS TEJIDOS MINERALIZADOS Y SU APLICACION BIOMEDICA. **GARCIA-GARDUÑO, M. V. y REYES-GASGA, J. 2006.** 2006, Red de revistas científicas de america latina, el caribe, España y Portugal., págs. 90-95.

LONDOÑO, M., ECHAVARRIA, A. y DE LA CALLE, F. 2006. *Características cristaloquímicas de la hidroxiapatita sintética tratada a diferentes temperaturas.* s.l. : EIA 5, 2006.

LOPEZ, M. y GONZALEZ, R. 2006. *CEMENTOS OSEOS ACRILICOS MODIFICADOS CON HIDROXIAPATITA PARA IMPLANTES OSEOS.* s.l. : CENIC CIENCIAS BIOLOGICAS, vol. 37, No 2., 2006.

MARIN, N., y otros. 2008. *Síntesis y Caracterización de Hidroxiapatita Microporosa comparación con un producto comercial.* s.l. : Revista Facultad de Ingeniería, Universidad de Antioquia. 43, 67-76., 2008.

MAY-PAT, A., CERVANTES-UC, J. y FLORES, S. 2010. *Propiedades mecánicas de cementos óseos acrílicos preparados con comonomero con grupos amino.* s.l. : IBEROMET XI., 2010.

MORITA, S., y otros. 1998. *Performance of adhesive bone cement containing hydroxyapatite particles.* *biomaterials* 19, 1601. 1998.

MORREY, B. 1994. *Artroplastia: Reemplazos Articulares* . Buenos Aires : Panamericana, 1994.

PASCUAL, B., y otros. 1999. *Modified acrylic bone cement with high of ethoxytriethyleneglycol methacrylate.* . s.l. : Biomaterials, 20, 453-463., 1999.

PASCUAL, B., y otros. 1996. *New aspects of the effect of size and size distribution on the setting parameters and mechanical properties of acrylic bone cement.* . s.l. : biomateriales, 1996.

PLANELL, J. A., y otros. 1998. *Nuevas tendencias en dos familias de cementos óseos: acrílicos y basados en fosfato de calcio.* barcelona, e : s.n., 1998.

PLANELL, J. A., y otros. 1999. *Nuevas tendencias en dos familias de cementos óseos: Acrílicos y basados en fosfatos de calcio.* BARCELONA : s.n., 1999.

RATNER, B. y HOFFMAN, A. 1996. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine.* U.S.A. : Elsevier Science., 1996.

SERBETCI, K., y otros. 2002. *In Vivo Biocompatibility of Hydroxyapatite Containing Bone Cement.* s.l. : Arthroplasty Arthroscopic Surgery 13., 259., 2002.

VALENCIA ZAPATA, M. 2009. *CARACTERIZACIÓN DE CEMENTOS OSEOS ACRILICOS PARA VERTEBROPLASTIA Y/O CIFOPLASTIA PREPARADOS CON COMONOMEROS ALCALINOS.* CALI, VALLE, COLOMBIA: UNIVERSIDAD DEL VALLE. : TESIS DE MAESTRIA, 2009.

VALLET REGI, MARIA. 2007. BIOMATERIALES PARA SUSTTITUCION Y REPARACION DE TEJIDOS. MADRID, Departamento de Quimica Inorganica. Facultad de Farmacia, universidad Complutense : s.n., 2007.

VASQUEZ, B., ELVIRA, C. y SAN ROMAN, J. 1999. CEMENTOS OSEOS ACRILICOS: *Treinta años contribuyendo al desarrollo de la cirugia y de la odontologia moderna.* s.l. : Revista de plasticos modernos, Vol 77, numero 511., 1999.

7. ANEXOS

ANEXO 1. TIEMPO DE CURADO CEMENTOS OSEOS HA Y DEAEM.

FORMULACION	DEAEM	HA	TIEMPO DE CURADO	PROMEDIO TIEMPO DE CURADO	RANGO TIEMPO DE CURADO
1	5.0	10.50	4,9	4,85	0,1
			4,8		
2	5.0	10.50	4,8	4,9	0,2
			5		
3	0.0	10.50	4,9	4,95	0,1
			5		
4	1.0	3.00	5	5,15	0,3
			5,3		
5	5.0	10.50	5,1	5	0,2
			4,9		
6	1.0	18.00	5,3	4,85	0,9
			4,4		
7	5.0	10.50	5,6	5,15	0,9
			4,7		
8	9.0	18.00	5,3	5,3	0
			5,3		
9	5.0	10.50	4,7	4,5	0,4
			4,3		
10	5.0	0.00	4,7	4,8	0,2
			4,9		
11	10.0	10.50	4,6	4,65	0,1
			4,7		
12	9.0	3.00	5,3	5,05	0,5
			4,8		
13	5.0	21.00	4,9	4,9	0
			4,9		

ANEXO 2. TEMPERATURA DE CURADO DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.

FORMULACION	DEAEM	HA	TEMP. AMBIENTE	TEMP. MAXIMA	TEMP. DE DE CURADO	PROM. TEMP. CURADO	RANGO TEMP. CURADO
1	5.0	10.50	29.15	94.05	61.60	61.12	1.26
			28.40	92.28	60.34		
2	5.0	10.50	27.83	93.20	60.52	60.06	0.93
			27.71	91.47	59.59		
3	0.0	10.50	27.53	108.75	68.14	67.67	0.95
			27.64	106.74	67.19		
4	1.0	3.0	27.84	98.77	63.30	64.06	1.50
			27.02	102.60	64.81		
5	5.0	10.50	27.38	91.77	59.57	60.42	1.69
			27.39	95.12	61.26		
6	1.0	18.88	26.93	98.44	62.69	65.65	6.01
			26.82	110.57	68.70		
7	5.0	10.50	26.81	90.96	58.89	61.05	4.32
			27.01	99.41	63.21		
8	9.0	18.00	27.60	77.63	52.62	50.40	4.44
			27.10	69.27	48.18		
9	5.0	10.50	28.86	101.07	64.97	64.43	1.09
			29.08	98.68	63.88		
10	5.0	0.00	29.83	98.95	64.39	63.20	2.39
			30.90	93.11	62.00		
11	10.0	10.50	28.85	70.92	49.86	52.68	5.64
			29.00	82.00	55.50		
12	9.0	3.00	28.71	77.49	53.10	55.25	4.30
			28.60	86.19	57.40		
13	5.0	21.00	28.42	102.83	65.62	64.06	3.12
			28.39	96.60	62.50		

ANEXO 3. ENSAYO DE COMPRESION DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.

FORMULACION	DEAEM	HA	PROMEDIO A COMPRESION (Mpa)	DERSVIACION ESTANDAR COMPRESION (Mpa)
1	5.0	10.50	93,98	5,21
2	5.0	10.50	106.81	6,03
3	0.0	10.50	104,17	11,85
4	1.0	3.00	141,77	5,87
5	5.0	10.50	96,01	3,48
6	1.0	18.00	125,57	4,6
7	5.0	10.50	90,92	1,1
8	9.0	18.00	21,13	0,89
9	5.0	10.50	95.18	10,96
10	5.0	0.00	97,62	2,21
11	10.0	10.50	21,98	1,53
12	9.0	3.00	25,04	0,62
13	5.0	21.00	90,86	2,68

ANEXO 4. ENSAYO DE TENSION DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.

FORMULACION	DEAEM	HA	PROMEDIO δ A TENSION (Mpa)	DERSVIACION ESTANDAR δ TENSION (Mpa)
1	5.0	10.50	14,8	3,04
2	5.0	10.50	16,38	2,6
3	0.0	10.50	27,84	4,85
4	1.0	3.00	26.09	4,16
5	5.0	10.50	16,55	2,98
6	1.0	18.00	25,23	4,93
7	5.0	10.50	18,27	W3,22
8	9.0	18.00	3,67	0,31
9	5.0	10.50	14,79	3,43
10	5.0	0.00	19,34	2,54
11	10.0	10.50	2,39	0,52
12	9.0	3.00	2,98	0,77
13	5.0	21.00	12,87	0,55

ANEXO 5. ENSAYO DE RESISTENCIA AL IMPACTO DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM

MEZCLAS	HA (% p/p)	CO-MONOMERO (% p/p)	RESISTENCIA AL IMPACTO (KJ/m ²)
1	10,5	5	4.20
2	10,5	5	4,23
3	10,5	0	3.99
4	3.0	1	4.29
5	10,5	5	4.68
6	18.0	1	2,05
7	10,5	5	4.09
8	18.0	9	1.98
9	10,5	5	4.32
10	0	5	2.45
11	10,5	10	1.88
12	3.0	9	4.08
13	21	5	2,16

ANEXO 6. ENSAYO DE RESISTENCIA Y MODULO A LA FLEXION DE CEMENTOS OSEOS DE HA Y DEAEM.

MEZCLAS	HA (% p/p)	COMONOMERO (%P/P)	RESISTENCIA A FLEXION (MPa)	MODULO A FLEXION (MPa)
1	10,5	5	39,15	2708,94
2	10,5	5	35,94	2578,37
3	10,5	0	45,07	3215,86
4	3.0	1	46,09	2894,42
5	10,5	5	34,86	2328,73
6	18.0	1	45,64	3996,95
7	10,5	5	35,77	2641,14
8	18.0	9	0	0
9	10,5	5	33,7	2688,75
10	0	5	45,95	2447,69
11	10,5	10	0	0
12	3.0	9	0	0
13	21	5	36,95	3426,41