

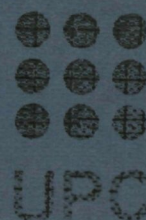
DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN CEMENTO ÓSEO BASADO EN FOSFATO TRICÁLCICO- α PARA APLICACIONES QUIRÚRGICAS

Maria Pau Ginebra Molins

Memoria de tesis presentada para optar al grado de
Doctora en Ciencias - Especialidad Física
por la Universitat Politècnica de Catalunya

Dirigida por el Prof. Dr. Josep Anton Planell Estany
y por el Prof. Dr. Ferdinand C.M. Driessens
Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica
E.T.S. d'Enginyeria Industrial de Barcelona
Universitat Politècnica de Catalunya

Diciembre 1996



Aquesta tesi ha estat enregistrada
amb el núm. 83

T GIN

UPC
UNIVERSITAT
POLITÀCNICA
DE CATALUNYA

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN CEMENTO ÓSEO BASADO EN FOSFATO TRICÁLCICO- α PARA APLICACIONES QUIRÚRGICAS

UPC

BIBLIOTECA RECTOR GABRIEL FERRATÉ
Campus Nord

Maria Pau Ginebra Molins

Memoria de tesis presentada para optar al grado de
Doctora en Ciencias - Especialidad Física
por la Universitat Politècnica de Catalunya

Dirigida por el Prof. Dr. Josep Anton Planell Estany
y por el Prof. Dr. Ferdinand C.M. Driessens
Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica
E.T.S. d'Enginyeria Industrial de Barcelona
Universitat Politècnica de Catalunya

Diciembre 1996



E.T.S.E.I.B.



*A en Xavier.
A en Ferran i a la Clara, que aviat
tindrem amb nosaltres.*

Als meus pares

A Angelita i a José María

AGRADECIMIENTOS

Una Tesis Doctoral nunca es fruto del trabajo de una sola persona, aunque sea una sola la que la firma con su nombre. Por este motivo, cuando se acaba su redacción, surge inevitablemente el deseo de dar las gracias a todos los que, de una forma o de otra, la han hecho posible.

Mi primer y más sincero agradecimiento debe de ser para el Profesor Josep Anton Planell, director de esta Tesis Doctoral, por su labor formativa y por su estimulante exigencia en la calidad científica, rigor y profundización en el trabajo. Quisiera también agradecerle su dedicación generosa al grupo de investigación que dirige, sacrificando mucho de su tiempo desarrollando una labor infatigable. De su ejemplo he aprendido y he podido valorar el esfuerzo que requiere todo trabajo bien hecho.

Desearía agradecer al codirector de esta Tesis Doctoral, Profesor F.C.M.Driessens, el haber tenido la posibilidad de introducirme en el mundo de los fosfatos de calcio de la mano de un experto de prestigio internacional y de trabajar de manera continuada bajo su dirección. Sus contribuciones científicas y su guía, especialmente en los aspectos fisicoquímicos, han sido de una ayuda incalculable. Deseo agradecer su paciencia y perseverancia en la tarea formativa que ha tenido conmigo.

No puede faltar un agradecimiento muy especial al Profesor F. Xavier Gil Mur. Aunque no ha intervenido directamente en el desarrollo de esta Tesis, él fue el que me introdujo en el mundo de los Biomateriales y me ilusionó con la posibilidad de llevar a cabo un trabajo de investigación en este campo; nunca le agradeceré bastante el haberme metido en este lío. Por otra parte, nunca me ha faltado su ayuda para profundizar en los aspectos químicos del trabajo, y su apoyo y entusiasmo han hecho agradables incluso los momentos más arduos de la investigación.

Quisiera dar las gracias también al International Research Centre in Biomedical Materials de Londres, y especialmente a su director, el Profesor William Bonfield, el haber puesto a mi disposición durante mi estancia en ese centro los equipos con los que cuentan. Este agradecimiento se extiende a la Dra. Serena Best y al Dr. Jonathan Knowles, por su hospitalidad y su asesoramiento en algunos aspectos de la caracterización de mis muestras.

En el mismo sentido desearía agradecer al Profesor R.M.H. Verbeeck y a la Dra. Erna A. P. De Maeyer, del Departamento de Química Analítica de la Universidad de Gante el haberme dado la oportunidad de trabajar en su laboratorio. Además de sus valiosos

comentarios referentes a la reacción de fraguado del cemento, avalados por una amplia experiencia en el campo de la química de los fosfatos de calcio, su rigor y seriedad en el trabajo fueron un ejemplo y un estímulo para mi.

También agradezco a la Dra. María Vallet-Regí, del Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid el habernos proporcionado algunos materiales empleados como semillas para el cemento, y a Isabel de Frutos, M^a Teresa Gutiérrez Ríos y Luis Rodríguez su participación directa en la preparación y caracterización de estos materiales.

Este agradecimiento se extiende al Prof. J.R. de Wijn, del Department of Biomaterials de la Universidad de Leiden (Holanda), por su colaboración al suministrarnos un material para ser utilizado como semilla en el cemento.

Mi más sincero agradecimiento también a Montse Marsal por su paciencia e interés durante las muchas horas de microscopía llevadas a cabo. Sus comentarios, consejos y sugerencias han sido de una gran ayuda para el desarrollo de este trabajo.

Quisiera dar las gracias a José M^a Manero su disponibilidad y su inestimable labor en el microscopio electrónico de transmisión, tomándose mis muestras como propias.

Agradezco a los Dres. Joaquím Muntasell y Joan Font, del Departamento de Física e Ingeniería Nuclear el haberme ayudado en los estudios calorimétricos sobre el cemento.

También agradezco el asesoramiento prestado en cuestiones estadísticas por el Dr. Josep Ginebra, del Departamento de Estadística e Investigación Operativa.

A Susanna y Trini, del Departamento de Ingeniería de la Construcción, Sección Materiales, deseo agradecerles su amable colaboración en los estudios de difracción de rayos X.

No puede faltar el agradecimiento a quienes de forma más directa han compartido conmigo estos años de trabajo, en el Grupo de Biomateriales, especialmente:

A Trudy, por su ejemplo de tenacidad y constancia, tan importantes para llevar a cabo un buen trabajo de investigación.

A Óscar, que abrió camino en el campo de los cementos de fosfatos de calcio, llevándose quizá la parte de trabajo menos grata.

A Enrique, con quien he compartido más de cerca estos años de investigación, por su actitud abierta y su buen humor, que tenían la virtud de hacer agradable el trabajo en equipo. Los cambios de impresiones y la discusión de los problemas comunes han sido una fuente de enriquecimiento indudable.

A Daniel, por su ayuda incondicional en las cuestiones informáticas que fueron apareciendo, a veces de forma intempestiva, a lo largo del trabajo.

Quisiera dar las gracias también a Ramón Martín por su disponibilidad y su eficaz ayuda en cuestiones técnicas de la parte experimental de este trabajo, y a las secretarias del Departamento, Ofelia Alba y Lluïsa Valls, por su afabilidad y su colaboración en todo lo que he necesitado.

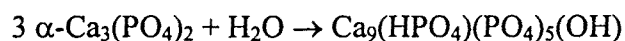
Y a todos los compañeros del Departamento, deseo agradecerles el haber compartido estos años de trabajo y amistad.

Por último, deseo agradecer a la Dirección General de Investigación Científica y Técnica de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una Beca de Formación de Profesorado Universitario en el periodo 1993-1996, a la Universidad Politécnica de Cataluña la concesión de una beca de complemento económico durante el mismo periodo, y a la CICYT la financiación recibida a través de los proyectos MAT-93-1259-E y MAT-94-0911 en el marco de los cuales se ha llevado a cabo este trabajo.

RESUMEN

Un campo que ha despertado un interés creciente en los últimos años dentro del ámbito de los biomateriales para la regeneración ósea es el de los cementos de fosfatos de calcio. Un cemento de fosfato de calcio consiste en una fase sólida formada por polvos de fosfatos de calcio, y una fase líquida, que al ser mezcladas fraguan a temperatura ambiente o fisiológica, dando lugar a un cuerpo sólido. Junto a la biocompatibilidad y bioactividad de las cerámicas de fosfatos de calcio, los cementos presentan una serie de ventajas específicas, derivadas de su proceso de obtención, como la moldeabilidad y la capacidad de fraguar "in situ", que pueden resolver los problemas de fijación y adaptación planteados por las cerámicas de fosfatos de calcio.

En este trabajo se desarrolla y caracteriza un cemento basado en la hidrólisis del fosfato tricálcico α . El fraguado del cemento se produce a partir de la disolución de las partículas de fosfato tricálcico y la precipitación de hidroxiapatita deficiente en calcio de baja cristalinidad, similar a las biológicas, según la reacción:



Tanto el porcentaje de reacción como la resistencia a la compresión del cemento aumentan inicialmente de forma lineal con el tiempo de reacción, alcanzando posteriormente un nivel de saturación. Existe una relación lineal directa entre la resistencia mecánica del cemento y el porcentaje de fosfato tricálcico que ha reaccionado. Los estudios microestructurales muestran que la resistencia a la compresión se puede atribuir al entrelazamiento entre los cristales que precipitan. A partir de los estudios de difracción de rayos X y microestructurales es posible identificar los mecanismos de reacción que controlan el proceso en distintas etapas.

El contacto del cemento con soluciones acuosas que simulan los fluidos corporales y el plasma sanguíneo, no afecta a sus propiedades, y la respuesta del cemento a 37°C (temperatura fisiológica) es positiva en cuanto a las propiedades de fraguado y endurecimiento significativas para la práctica clínica.

Existen distintas variables de procesado que afectan de forma significativa a las propiedades de fraguado y endurecimiento del cemento. Entre éstas cabe destacar el tamaño de partícula del polvo del cemento, la adición de semillas, la utilización de soluciones de Na_2HPO_4 y la relación líquido/polvo empleada.

Tras estudiar el efecto de estas variables sobre algunos parámetros del cemento, como los tiempos de fraguado, el tiempo de cohesión, la velocidad de endurecimiento y la resistencia mecánica máxima alcanzada, se investigan los mecanismos a través de los cuales tienen lugar los efectos detectados, a partir de la caracterización de la cinética de la reacción y de estudios microestructurales. El objetivo es llegar a una comprensión más profunda de tales efectos, que permita marcar unas líneas maestras en el diseño de un material que se adecue mejor a las prestaciones requeridas para las aplicaciones quirúrgicas a las que va destinado.

ÍNDICE

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

	1
1.1. BIOMATERIALES PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA.....	1
1.1.1. Anatomía del hueso	2
1.1.2. Procesos que dan lugar a la formación y remodelación del tejido óseo.....	4
1.1.3. Biomecánica del hueso.....	7
1.1.4. Estrategias a seguir en el diseño de materiales para la regeneración ósea.....	7
1.1.4.1. Polímeros.....	9
1.1.4.2. Cerámicas.....	10
1.1.4.3. Moléculas bioactivas.....	10
1.1.4.4. Ingeniería de tejidos: transplantes de células.....	10
1.2. BIOCERÁMICAS.....	11
1.2.1. Clasificación.....	11
1.2.2. Cerámicas bioactivas.....	12
1.2.2.1. Vidrios y vitrocerámicos bioactivos.....	12
1.2.2.2. Cerámicas de fosfatos de calcio.....	13
1.3. CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.....	16
1.3.1. Características generales de un sistema cementante.....	16
1.3.1.1. Mecanismos de la acción cementante.....	18
1.3.2. Diseño de cementos de fosfatos de calcio.....	25
1.3.3. Química de los cementos de fosfatos de calcio.....	26
1.3.3.1. Química de las soluciones de fosfatos de calcio.....	26
1.3.3.2. Fosfatos de calcio que se pueden obtener por precipitación a baja temperatura.....	31
1.3.3.3. Composición de la fase sólida del cemento.....	31
1.3.3.4. Composición de la fase líquida del cemento.....	34
1.3.3.5. Relación líquido/polvo.....	34
1.3.4. Propiedades físico-químicas de los cementos de fosfatos de calcio.....	35
1.3.4.1. Tiempos de fraguado.....	35
1.3.4.2. Comportamiento del cemento en ambiente fisiológico.....	36

1.3.4.3. Variación de volumen y liberación de calor durante el fraguado.....	36
1.3.4.4. Resistencia mecánica.....	37
1.3.5. Propiedades biológicas	38
1.3.6. Aplicaciones.....	40
Referencias	41

Capítulo 2

MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL 49

2.1. MATERIALES: PREPARACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS DEL CEMENTO.....	49
2.1.1. Obtención de las materias primas	49
2.1.1.1. Fase sólida.....	49
2.1.1.2. Fase líquida.....	54
2.1.1.3. Relación líquido/polvo.....	54
2.1.1.4. Preparación del fluido fisiológico.....	54
2.1.2. Procesado del cemento: molido de la fase en polvo.....	55
2.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN DEL CEMENTO	57
2.2.1. Aplicación de las técnicas a las distintas etapas de reacción.....	57
2.2.1.1. Caracterización del polvo de partida	57
2.2.1.2. Caracterización del proceso de reacción.....	57
2.2.1.3. Caracterización del producto final.....	60
2.2.2. Caracterización química.....	60
2.2.2.1. Análisis químico.....	60
2.2.2.2. Determinación de fases mediante difracción de rayos X.....	61
2.2.2.3. Espectrometría infrarroja.....	68
2.2.2.4. Medidas de pH.....	68
2.2.3. Caracterización microestructural.....	68
2.2.3.1. Microscopía electrónica de barrido.....	68
2.2.3.2. Microscopía electrónica de transmisión.....	69
2.2.3.3. Granulometría.....	69
2.2.3.4. Medida de la superficie específica de reacción	70
2.2.4. Caracterización física.....	71
2.2.4.1. Tiempo de cohesión.....	71
2.2.4.2. Tiempos de fraguado.....	71

2.2.4.3. Calorimetría.....	74
2.2.4.4. Propiedades mecánicas. Resistencia a la compresión.....	75
Referencias.....	78

Capítulo 3

VARIABLES QUE AFECTAN A LAS PROPIEDADES DEL CEMENTO. ESTUDIO ESTADÍSTICO 80

3.1. INTRODUCCIÓN.....	80
3.2. MATERIALES Y MÉTODOS	81
3.2.1. Diseño factorial 2 ⁴ . Determinación de variables, niveles y respuestas a estudiar.....	81
3.2.2. Procedimientos experimentales para la determinación de las respuestas.....	84
3.2.3. Análisis estadístico de los datos.....	84
3.3. RESULTADOS.....	85
3.3.1. Resultados generales de los experimentos elementales.....	85
3.3.2. Tiempo de cohesión S.....	86
3.3.2.1. Resultados de los experimentos elementales.....	86
3.3.2.2. Cálculo de los efectos principales y de las interacciones.....	86
3.3.2.3. Interpretación de los resultados.....	87
3.3.3. Tiempo inicial de fraguado I.....	88
3.3.3.1. Resultados de los experimentos elementales.....	88
3.3.3.2. Cálculo de los efectos principales y de las interacciones.....	89
3.3.3.3. Interpretación de los resultados.....	90
3.3.4. Tiempo final de fraguado F.....	91
3.3.4.1. Resultados de los experimentos elementales.....	91
3.3.4.2. Cálculo de los efectos principales y de las interacciones.....	92
3.3.4.3. Interpretación de los resultados.....	93
3.3.5. Resistencia a la compresión C.....	95
3.3.5.1. Resultados de los experimentos elementales.....	95
3.3.5.2. Cálculo de los efectos principales y de las interacciones.....	96
3.3.5.3. Interpretación de los resultados.....	97
3.4. DISCUSIÓN.....	99
Referencias.....	105

Capítulo 4**CARACTERIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE FRAGUADO Y ENDURECIMIENTO DEL CEMENTO** 106

4.1. INTRODUCCIÓN.....	106
4.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL.....	108
4.2.1. Materiales.....	108
4.2.2. Técnicas de caracterización del polvo del cemento.....	109
4.2.3. Técnicas de caracterización química y microestructural del estado de la reacción.....	109
4.2.3.1. Técnicas de congelación y liofilización.....	109
4.2.3.2. Difracción de rayos X	110
4.2.3.3. Espectrometría infrarroja.....	110
4.2.3.4. Microscopía electrónica de barrido.....	111
4.2.4. Técnicas de caracterización de las propiedades mecánicas.....	111
4.2.5. Análisis estadístico de los resultados.....	111
4.3. RESULTADOS.....	111
4.3.1. Caracterización de los componentes del polvo del cemento.....	111
4.3.1.1. Composición química.....	111
4.3.1.2. Caracterización de las fases presentes en los componentes del polvo del cemento	113
4.3.1.3. Morfología del polvo del cemento.....	115
4.3.1.4. Distribución del tamaño de partícula.....	117
4.3.1.5. Superficie específica de reacción.....	117
4.3.2. Caracterización química y microestructural del estado de la reacción.....	118
4.3.2.1. Optimización de las técnicas de congelación y liofilización.....	118
4.3.2.2. Cuantificación del porcentaje de reacción mediante difracción de rayos X.....	122
4.3.2.3. Espectrometría infrarroja.....	130
4.3.2.4. Evolución de la microestructura.....	134
4.3.3. Evolución del comportamiento mecánico del cemento.....	141
4.4. DISCUSIÓN.....	144
Referencias.....	157

Capítulo 5**INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL POLVO EN LAS PROPIEDADES DEL CEMENTO** 160

5.1. INTRODUCCIÓN.....	160
5.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL.....	162
5.2.1. Materiales.....	162
5.2.2. Caracterización del polvo del cemento.....	163
5.2.3. Caracterización del proceso de fraguado y endurecimiento de los cementos con distintos tamaños de partícula.....	163
5.2.3.1. Tiempo de cohesión y tiempos de fraguado.....	163
5.2.3.2. Curvas de endurecimiento.....	163
5.2.3.3. Microestructura.....	163
5.2.3.4. Cuantificación del porcentaje de reacción mediante difracción de rayos X.....	164
5.3. RESULTADOS.....	165
5.3.1. Caracterización del polvo del cemento.....	165
5.3.1.1. Caracterización de las fases presentes mediante difracción de rayos X.....	165
5.3.1.2. Morfología del polvo del cemento.....	165
5.3.1.3. Distribución del tamaño de partícula.....	167
5.3.1.4. Superficie específica de reacción.....	168
5.3.1.5. Efecto del tamaño de partícula del polvo del cemento sobre el pH..	169
5.3.2. Proceso de fraguado y endurecimiento del cemento.....	170
5.3.2.1 Tiempo de cohesión y tiempos de fraguado.....	170
5.3.2.2. Resistencia a la compresión: curvas de endurecimiento.....	170
5.3.2.3. Microestructura.....	172
5.3.2.4. Cuantificación del porcentaje de reacción mediante difracción de rayos X.....	182
5.4. DISCUSIÓN.....	189
Referencias.....	200

Capítulo 6**EFFECTO DE LA ADICIÓN DE SEMILLAS EN LAS PROPIEDADES DEL CEMENTO** 201

6.1. INTRODUCCIÓN.....	201
------------------------	-----

6.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	203
6.3. RESULTADOS.....	206
6.3.1. Caracterización de los distintos materiales ensayados como semilla.....	206
6.3.2. Efecto de los distintos tipos de materiales empleados como semilla en las propiedades del cemento: estudio preliminar.....	226
6.3.3. Estudio de distintos tipos de hidroxapatita empleados como semilla en las propiedades del cemento.....	227
6.4. DISCUSIÓN.....	234
Referencias.....	239

Capítulo 7

EFFECTO DE LA ADICIÓN DE Na_2HPO_4 EN LAS PROPIEDADES DEL CEMENTO 240

7.1. INTRODUCCIÓN.....	240
7.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL.....	242
7.2.1 Materiales.....	242
7.2.2 Método experimental.....	242
7.3. RESULTADOS.....	243
7.3.1. Efecto de distintas concentraciones de Na_2HPO_4 en los tiempos de fraguado del cemento convencional.....	243
7.3.2. Efecto del Na_2HPO_4 en la reacción de fraguado del cemento con y sin adición de semilla.....	246
7.3.2.1. Evolución del pH.....	246
7.3.2.2. Tiempo de cohesión y tiempos de fraguado.....	247
7.3.2.3. Resistencia a la compresión: Curvas de endurecimiento.....	248
7.3.2.4. Estudio cualitativo de la evolución de las fases presentes mediante difracción de rayos X.....	250
7.3.2.5. Evolución de la microestructura.....	254
7.4. DISCUSIÓN.....	267
Referencias.....	274

Capítulo 8
INFLUENCIA DE ALGUNOS ADITIVOS EN LAS
PROPIEDADES DEL CEMENTO 276

8.1. INTRODUCCIÓN.....	276
8.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL.....	277
8.3. RESULTADOS.....	279
8.3.1. Efecto de sustancias presentes en los fluidos fisiológicos.....	279
8.3.2. Efecto de fluctuaciones en la estequiometría del α -TCP.....	282
8.4. DISCUSIÓN.....	284
Referencias.....	287

Capítulo 9
INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA EN LAS
PROPIEDADES DEL CEMENTO 288

9.1. INTRODUCCIÓN.....	288
9.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL.....	290
9.2.1. Materiales.....	290
9.2.2. Método experimental.....	290
9.3. RESULTADOS.....	291
9.3.1. Tiempo de cohesión y tiempos de fraguado.....	291
9.3.2. Intercambio de calor durante la reacción de fraguado y endurecimiento del cemento.....	291
9.3.3. Determinación de las fases presentes mediante difracción de rayos X.....	292
9.3.4. Microestructura.....	294
9.3.5. Velocidad de endurecimiento.....	299
9.4. DISCUSIÓN.....	300
Referencias.....	302

CONCLUSIONES 304

PERSPECTIVAS FUTURAS 307

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. BIOMATERIALES PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA

El tejido óseo desempeña diversas funciones en el organismo. En primer lugar, el hueso es la principal reserva de calcio del cuerpo humano, que intercambia con los fluidos extracelulares actuando como un factor regulador de la concentración de calcio en los fluidos corporales, manteniendo el equilibrio necesario para el correcto funcionamiento de algunos procesos fisicoquímicos vitales. En segundo lugar, la médula ósea suministra al organismo los glóbulos rojos que actúan como portadores de nutrientes para las células, tejidos y órganos, y los glóbulos blancos, fundamentales para el sistema inmunológico. El tercer papel que desempeña el tejido óseo es una función mecánica de soporte de los tejidos corporales, proporcionando además puntos de sujeción de los músculos, responsables de la locomoción y el movimiento corporal.

Las dos primeras funciones descritas no se verían perjudicadas directamente por un defecto local en el sistema esquelético, pues pueden ser cubiertas por el tejido óseo de otras partes del cuerpo. Sin embargo, la función mecánica, una vez perjudicada por una

fractura o un defecto en el sistema esquelético, sólo puede ser restaurada mediante la reparación de la continuidad del tejido óseo en el lugar donde fue dañado.

El tejido óseo tiene una característica única, que se puede interpretar como una respuesta del organismo encaminada a mantener la integridad del esqueleto. Cuando es dañado o herido, el tejido óseo no responde con la formación de una capa fibrosa, como hacen los demás tejidos. La respuesta del hueso es la regeneración de nuevo tejido y su posterior remodelación en la dirección de las tensiones locales. En ocasiones, la dinámica del organismo es suficiente para reconstruir la continuidad del defecto. Sin embargo, en otros casos las grandes cantidades de masa ósea perdida pueden hacer necesario acudir a los injertos de tejido óseo o de un biomaterial. Algunos casos serían defectos congénitos, resecciones tumorales, traumas producidos por accidentes, entre los más importantes.

El patrón oro al hablar de materiales para la reconstrucción de hueso es el mismo hueso trasplantado. La incorporación de hueso trasplantado en la estructura ósea sigue una secuencia similar a la de la regeneración ósea después de una fractura o del crecimiento de los huesos en los niños, dando lugar a la formación de hueso nuevo, que mediante su posterior remodelación optimiza su función mecánica para su localización particular en la zona del esqueleto en que se encuentra. Este debería ser el objetivo principal en la planificación de estrategias para desarrollar materiales que puedan sustituir al hueso humano [1]. El biomaterial debería proporcionar inicialmente la resistencia mecánica necesaria a la zona reconstruida, permitir o inducir la reconstitución de la zona por hueso nuevo, degradarse de una forma controlada y permitir el proceso usual de remodelación para optimizar las propiedades mecánicas del hueso neoformado, convirtiéndolo en una estructura de soporte mecánicamente competente.

Así pues, el diseño de materiales destinados a la reconstrucción del tejido duro necesita apoyarse en un conocimiento profundo no sólo de la anatomía y biomecánica del hueso, sino también de los procesos que dan lugar al crecimiento óseo y a la reparación de fracturas, que son los mismos que producen la incorporación de los injertos en el tejido óseo circundante.

1.1.1. Anatomía del hueso

El hueso está formado por pequeñas partículas minerales dispersas en una matriz orgánica, formada principalmente por fibras de colágeno. A grandes rasgos se puede decir que la fase mineral constituye un 30-40% en volumen, y el material orgánico un 34-42%, mientras que el agua representa entre un 16 y un 27% [2]. El componente mineral del hueso está formado principalmente por pequeños cristales de hidroxiapatita deficiente en calcio carbonatada, aunque se encuentran también otros fosfatos de calcio, como la whitlockita y el fosfato octacálcico. En la Tabla 1.1 se recogen los elementos principales contenidos en la fase mineral del tejido óseo [3].

Tabla 1.1. Porcentaje en peso de algunos elementos contenido en la fase mineral del tejido óseo

Componente	Contenido (% en peso)
Ca	32,6-39,5
P	13,1-18,0
CO ₃	3,2-13
Na	0,26-0,82
Mg	0,32-0,78
Citratos	0,04-2,67

Desde un punto macroestructural el hueso maduro se da en las formas de hueso cortical o compacto y hueso trabecular o esponjoso. La diferencia fundamental entre ambos está en la orientación espacial de sus elementos orgánicos y minerales. El hueso cortical se encuentra en la parte externa de los huesos. Es más denso que el hueso trabecular, y está formado por unidades cilíndricas paralelas denominadas osteonas o sistemas haversianos. El hueso cortical es anisotrópico, y la direccionalidad de las osteonas determina, en gran medida, la direccionalidad de sus propiedades mecánicas.

El hueso trabecular es menos denso que el hueso compacto, y se encuentra en los extremos y en el interior de la diáfisis de los huesos largos, en interior de los huesos pequeños y entre las superficies de los huesos planos. Está constituido por pequeñas varillas y placas de tejido óseo, formando una estructura con porosidad abierta, similar a una esponja. En la Figura 1.1 puede verse una representación esquemática de las partes constitutivas de la diáfisis de un hueso largo, con los rasgos estructurales característicos del hueso cortical y el hueso trabecular.

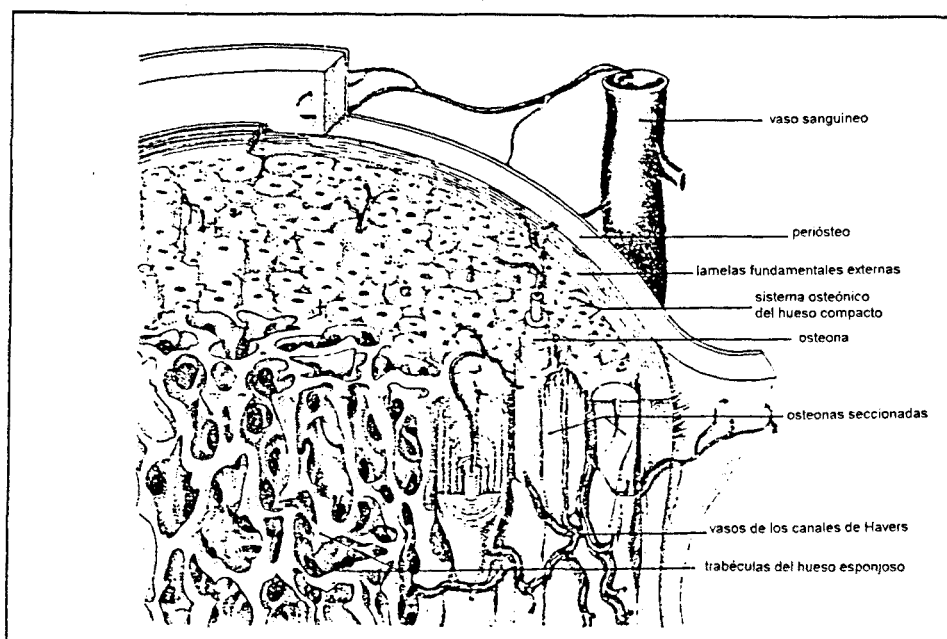


Figura 1.1.- Esquema de las partes constitutivas de la diáfisis de un hueso largo.

Desde un punto de vista microscópico se distingue el hueso maduro o lamelar, en el que las fibras de colágeno se orientan regularmente en forma de láminas, y el hueso fibroso en el cual las fibras de colágeno se orientan en todas direcciones. El hueso neoformado, tanto en los estados embrionarios, como en la reparación de una fractura o en la incorporación de un injerto óseo inicialmente es hueso fibroso. Este se transforma en lamelar a través del proceso de remodelación. Las fibras de colágeno pasan de estar orientadas al azar a orientarse de forma paralela.

1.1.2. Procesos que dan lugar a la formación y remodelación del tejido óseo

Al intentar diseñar estrategias para regenerar el hueso, es necesario conocer con profundidad los procesos naturales que llevan a la formación y remodelación del tejido óseo, procesos en los cuales deberán integrarse los biomateriales implantados.

La formación de tejido óseo se puede dar por distintas causas a lo largo de la vida del individuo. Por una parte, está el crecimiento óseo producido durante el proceso de formación y crecimiento del sistema esquelético, desde la concepción del embrión hasta el estado adulto. Por otra parte, se da también formación de nuevo tejido óseo en el proceso de consolidación de fracturas. Y por último, este proceso se pone en marcha también cuando se lleva a cabo un trasplante de tejido óseo. A continuación vamos a revisar brevemente los dos últimos procesos, que pueden aportar datos interesantes en cuanto al diseño materiales alternativos.

a) Consolidación natural de fracturas

Una fractura ósea supone la interrupción de la continuidad del esqueleto, con la consiguiente pérdida de la función mecánica del mismo. Toda fractura produce un daño en el sistema circulatorio, que desencadena el proceso de la consolidación de la fractura. Este proceso pasa por tres etapas biológicas [4]: inflamación, reparación y remodelación. En estas etapas se reproducen los procesos de osificación endocondral que tienen lugar en la formación del tejido óseo en el periodo embrionario.

Como se ha señalado, el primer proceso que tiene lugar cuando se produce una fractura es el flujo de sangre desde el sistema circulatorio dañado y la formación de un hematoma en la zona de la fractura. El mecanismo de coagulación se activa, y intenta detener la hemorragia produciendo la coagulación de la sangre. Se forma así un coágulo de fibrina, al que se adhieren las plaquetas de la sangre, que liberan mediadores vasoactivos y factores de crecimiento. Llegan al lugar células inflamatorias, en primer lugar los leucocitos polimorfonucleados, seguidos por los macrófagos, que eliminan el tejido necrotizado.

La inflamación es la etapa más corta del proceso de consolidación de la fractura, y va seguida por la reparación de la misma. El proceso de reparación consiste en la síntesis por parte de las células de nueva matriz ósea orgánica, y en la osificación de esta matriz hasta producir hueso fibroso. Las células que llevan a cabo la producción de la matriz

ósea orgánica son los osteoblastos, que se forman a partir de las células mesenquimales pluripotenciales, con la intervención de algunas moléculas bioactivas como la proteína morfogenética del hueso (BMP). Estas células proceden tanto del mismo lugar de la fractura (concretamente de la membrana interna del periosteo) como de lugares distantes, a través de la corriente sanguínea. La combinación de osteoblastos, matriz cartilaginosa y hueso fibroso recibe el nombre de callo de fractura. Este es el producto del proceso de reparación de la fractura, y es la materia prima a partir de la cual tendrá lugar la remodelación ósea.

La remodelación es la etapa más larga del proceso de consolidación de una fractura. Durante esta fase el hueso fibroso sufre consecutivamente reabsorción y deposición, hasta adquirir una estructura más organizada, correspondiente al hueso lamelar, con las fases orgánica y mineral mejor alineadas para resistir las tensiones locales.

Paralelamente al proceso biológico descrito, el hueso experimenta una evolución en sus propiedades mecánicas, hasta que se recuperan los valores de resistencia y módulo previos a la fractura. El tiempo necesario para la recuperación de las propiedades mecánicas depende de muchos parámetros, como el tipo de fractura, las características del paciente, el tratamiento aplicado, etc. En general se puede decir que la consolidación total de un hueso largo puede durar del orden de un año.

b) Integración de injertos óseos

Es un hecho generalmente aceptado que los trasplantes o injertos de tejido óseo constituyen la mejor alternativa para la reconstrucción de defectos óseos, y más concretamente el autoinjerto de hueso trabecular. Los aloinjertos y los autoinjertos de hueso cortical son incorporados por el organismo por los mismos mecanismos que los aloinjertos de hueso trabecular, pero presentan algunas diferencias que se reseñarán más adelante.

A continuación se describe brevemente el proceso de incorporación o integración de los autoinjertos de hueso trabecular. El trasplante óseo invariablemente produce heridas en el sistema circulatorio y en el hueso trabecular del huésped. Esto activa la coagulación de la sangre, formándose un coágulo de fibrina. El coágulo se organiza como tejido fibroso granulomatoso y atrae tanto a las células inflamatorias como a nuevo tejido vascular. El injerto sufre necrosis. Existe controversia sobre el hecho de si los elementos celulares del injerto viven y contribuyen a la osteogénesis. Sin embargo, la realidad es que su contribución, si es que existe, sería probablemente muy pequeña comparada a la de los tejidos del huésped [5]. El injerto trabecular comienza a revascularizarse a las pocas horas del trasplante, y la revascularización se completa en unas 2 semanas. El tejido fibrovascular granulomatoso formado a partir del hematoma inicial se mueve a través de los poros del tejido trabecular y ocupa el injerto. Los osteoblastos aparecen con el tejido vascular, a partir de la diferenciación de las células mesenquimales. Estas células mesenquimales pueden proceder de células vasculares endoteliales, monocitos, fibroblastos y otros tipos de células. El proceso descrito hasta aquí es similar al que tiene lugar en la consolidación de una fractura, y también al que da lugar a la formación de hueso en el crecimiento de huesos jóvenes.

El injerto trabecular tiene una estructura porosa abierta, que permite la deposición de hueso nuevo directamente sobre las trabéculas necrotizadas. Hay que señalar que las trabéculas injertadas no pierden su resistencia mecánica al morir. Así se explica que el injerto experimenta un incremento en su resistencia a medida que se deposita hueso nuevo sobre las trabéculas necrotizadas. Después, a medida que éstas van siendo remodeladas, la resistencia del injerto se reduce hasta el valor habitual del hueso esponjoso.

Como ya se ha señalado los autoinjertos de hueso cortical presentan algunas diferencias respecto a los de hueso trabecular, que se enumeran a continuación ya que pueden ser ilustrativas de como algunas diferencias estructurales pueden provocar respuestas distintas por parte del huésped.

En primer lugar, se da una diferencia importante en cuanto a la velocidad de revascularización del injerto. La secuencia en la incorporación de ambos tipos de injertos es similar en cuanto a la formación del hematoma y su organización en un coágulo de fibrina. Sin embargo, el injerto de hueso trabecular se revasculariza mucho más rápidamente que el de hueso cortical, en el que no se da el mismo grado de porosidad. En este último la revascularización tiene lugar a través de los canales haversianos, tomando unos 2 meses en lugar de las 2 semanas que tardaba en el injerto trabecular.

Una segunda diferencia está en la tasa de sustitución por hueso neoformado. Como se ha mencionado anteriormente, los injertos trabeculares suscitan una respuesta osteoblástica, es decir, se deposita nuevo hueso sobre las trabéculas necrotizadas sin que se dé una reabsorción previa de éstas. En cambio, en el caso de injertos de hueso cortical, tiene lugar una reabsorción previa a la formación de hueso nuevo. Es decir, existe una respuesta osteoclástica previa a la actividad de los osteoblastos. Esto se traduce en una etapa durante la cual los injertos de hueso cortical, habitualmente empleados en la reconstrucción de huesos largos, pierden resistencia mecánica de forma importante. Este período suele darse aproximadamente entre 6 semanas y 6 meses después del injerto, llegándose a perder hasta un 50% de la resistencia. La actividad osteoblástica invierte esta tendencia, recuperándose la resistencia mecánica después de 1 o 2 años.

Por último, la tercera diferencia en la respuesta ante estos dos tipos de injertos es que, mientras los injertos de hueso trabecular son reabsorbidos totalmente durante la remodelación ósea, y toda la región trasplantada se convierte en hueso nuevo lamelar remodelado, los injertos de hueso cortical no son totalmente remodelados, y siguen siendo una mezcla de tejido necrotizado y hueso nuevo durante años. Las consecuencias de este hecho son que, aunque como ya se ha dicho el injerto necrotizado conserva sus propiedades mecánicas, al no poder ser remodelada la región del espacio ocupada por éste, no se forma hueso nuevo orientado de la forma óptima según las necesidades mecánicas locales.

1.1.3. Biomecánica del hueso

Un factor importante que debe ser tenido en cuenta en el diseño de un biomaterial que debe asumir, temporal o permanentemente la función mecánica del hueso, son las fuerzas a las cuales este material substitutivo estará sometido.

En general, los huesos que forman el esqueleto soportan cargas de distintos tipos debido a las diversas actividades del individuo, tanto compresivas, como de tracción o de cizalladura [6]. El hueso trabecular trabaja principalmente a compresión. El hueso cortical trabaja a compresión, tracción y cizalladura. Se puede decir, que, en líneas generales, el hueso debe su resistencia a la compresión y a cizalladura a la fase mineral que contiene, mientras que el colágeno le proporciona su resistencia a la tracción.

Aunque los huesos largos soportan primariamente fuerzas compresivas aplicadas en sus extremos, estas fuerzas se traducen en momentos flexores y torsionales. Los valores determinados experimentalmente de la resistencia y el módulo del hueso compacto y el hueso trabecular dan una estimación de los valores que deben cubrir los materiales substitutivos.

Como se ha señalado anteriormente, el hueso cortical es anisotrópico, y por tanto la resistencia depende de la orientación de aplicación de la carga respecto a la dirección de las osteonas. Para una dirección de aplicación de la fuerza paralela a la dirección de las osteonas, los valores de resistencia referenciados en la literatura [6] oscilan entre 78,8-151 MPa a tracción y 131-224 MPa a compresión. En dirección transversal la resistencia oscila entre 51-56 MPa a tracción y 106-133 MPa a compresión. Los valores de resistencia a la cizalladura cuando se ensaya el hueso a torsión varían entre 53,1 y 70 MPa. El módulo de Young longitudinal es de 17-20 GPa tanto a tracción como a compresión. Transversalmente el módulo oscila entre 6 y 13 GPa. El módulo de cizalladura es de 3.3 GPa.

Para el hueso trabecular, los valores de la resistencia y el módulo son similares a tracción y a compresión, y varían con la densidad aparente siguiendo una ley potencial [7]. La densidad del hueso trabecular humano puede oscilar entre 0,1 y 1 g.cm⁻³. El hueso compacto tiene una densidad aproximada de 1,8 g.cm⁻³. La resistencia varía con el cuadrado de la densidad aparente, y el módulo lo hace con el cuadrado o el cubo de la densidad aparente. Ambos parámetros dependen de la velocidad de aplicación de la carga. Esta es una manifestación de la naturaleza viscoelástica del hueso. Aunque el rango de variación es muy amplio, unos valores medios que pueden orientar en cuanto al orden de magnitud son 5-10 MPa de resistencia y un módulo de 50-100 MPa.

1.1.4. Estrategias a seguir en el diseño de materiales para la regeneración ósea

Hasta aquí se han revisado los mecanismos que el organismo utiliza para producir hueso y remodelarlo, hasta obtener un tejido estructuralmente eficiente. Se han resumido también las propiedades mecánicas del hueso cortical y del hueso esponjoso, que son representativas de esta eficiencia estructural. A continuación, se presentan algunas

estrategias alternativas a los injertos de hueso trabecular o cortical. Las consideraciones son válidas tanto para aplicaciones ortopédicas como en el contexto de la cirugía craneomaxilofacial, ya que los principios biológicos son los mismos en los dos tipos de aplicaciones, aunque son los requisitos de soporte de carga son distintos.

La necesidad de buscar alternativas a la técnica del injerto o trasplante óseo surge de algunos inconvenientes planteados por el empleo de autoinjertos y aloinjertos [8].

Los autoinjertos exigen una segunda operación, con la necesidad de rellenar la cavidad vaciada al extraer el autoinjerto, y con las consecuencias que de ello se derivan tanto respecto a la recuperación del paciente como al coste económico adicional que supone. Por otra parte, el organismo del propio paciente puede proporcionar sólo una cantidad reducida de tejido óseo, insuficiente en algunos casos.

En cuanto a los aloinjertos, además de que pueden provocar problemas de rechazo y de que la respuesta que elicitan en el organismo no es tan positiva como en el caso de los autoinjertos, existe una creciente preocupación por su posible papel como vehículos transmisores de enfermedades, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o la hepatitis B.

Este conjunto de circunstancias ha propiciado un interés creciente en el desarrollo de biomateriales que puedan emplearse en la reconstrucción del tejido óseo.

En principio, teniendo en cuenta los conceptos desarrollados hasta el momento sobre la biología y biomecánica del hueso, hay que tener en cuenta que la regeneración de tejido requiere por una parte la presencia de ciertas células que producen la matriz ósea, como un andamiaje sobre el cual puede crecer el hueso neoformado, y por otra la presencia de moléculas bioactivas, como la proteína morfogenética, que dirigen el proceso. Al huésped corresponde la revascularización con el consiguiente aporte de nutrientes. El material implantado, sea un injerto o un biomaterial, debe proporcionar las propiedades mecánicas adecuadas a la región dañada, según la funcionalidad de la zona reconstruida.

Por tanto, cabría señalar unos principios básicos que deberían orientar la investigación en el diseño de biomateriales substitutivos del tejido duro [1]:

- a) el material diseñado debería poseer las propiedades mecánicas adecuadas para restablecer inicialmente la integridad mecánica del esqueleto dañado;
- b) el biomaterial debería permanecer sólo temporalmente en el organismo. De esta forma se permitiría que se vaya formando hueso nuevo, y que el hueso neoformado soporte gradualmente sollicitaciones mecánicas, haciendo posible la remodelación como respuesta a estas sollicitaciones. Esto implica que el material debe degradarse o reabsorberse de forma controlada, liberando productos de degradación no tóxicos que puedan ser metabolizados o excretados por mecanismos fisiológicos normales;
- c) tiene una gran importancia el restablecimiento de la revascularización en la zona reconstruida, para hacer posible la llegada a la misma de nutrientes, precursores celulares y moléculas bioactivas;

d) por último, no hay que olvidar los aspectos más inmediatos y operativos de la práctica quirúrgica: el material debe ser fácil de manipular y de aplicar, sin necesidad de técnicas quirúrgicas demasiado complicadas.

Análogamente conviene tener en cuenta otros factores especialmente delicados cuando se trata de materiales que contienen moléculas bioactivas o células, como la caducidad del material, o la posibilidad de disponer del mismo de forma rápida una vez que se ha identificado su necesidad.

En la actualidad no se dispone de ningún biomaterial para la regeneración ósea que cumpla simultáneamente los requisitos planteados en los párrafos anteriores, aunque se está investigando en distintos frentes la posibilidad de llegar a obtenerlo. Las líneas de investigación abiertas se pueden resumir en cuatro ámbitos: polímeros, cerámicas, moléculas bioactivas y trasplantes de células. Evidentemente, no se trata de líneas aisladas, sino que a menudo interaccionan, dando lugar a materiales que combinan distintos de estos componentes, además de los injertos óseos, en un intento de diseñar biomateriales que reproduzcan tanto la estructura como la función biológica del tejido que deben sustituir [9]. A continuación vamos a describir muy brevemente cada uno de estos campos, para centrarnos más adelante en el de las cerámicas, donde se enmarca la investigación desarrollada en esta Tesis.

1.1.4.1. Polímeros

Algunos polímeros presentan ciertas propiedades muy atractivas en cuanto a su posible aplicación en este campo. En primer lugar, tienen una gran flexibilidad de diseño, siendo posible ajustar su composición y estructura a necesidades específicas. En segundo lugar son biodegradables, es decir, sufren hidrólisis en contacto con el medio fisiológico. Son varios los sistemas poliméricos que están siendo investigados en vistas a una posible aplicación en la regeneración ósea, entre los que se pueden citar los poli(α -hidroxi ésteres) [10-12], la polidioxanona [13], el poli(propileno fumarato) [14], el poli(etilenglicol) (PEG) [10], poli(ortoésteres) [15], polianhídridos [16] y poliuretanos [17]. Dentro de los poli(α -hidroxi ésteres) cabe destacar especialmente por el gran interés que han suscitado el ácido poli(L-láctico) (PLLA), el ácido poli(glicólico) (PGA) y el ácido poliláctico-poliglicólico (PLGA).

En ciertas aplicaciones para la sustitución ósea que están siendo investigadas estos polímeros deberían actuar como un andamiaje tridimensional sobre el cual se pudieran hacer crecer osteoblastos [18]. Después de implantar este material, los osteoblastos serían capaces de depositar matriz ósea extracelular, y el polímero se degradaría paulatinamente. También se investiga la posibilidad de utilizarlos como portadores de antibióticos o de moléculas bioactivas, como la proteína morfogenética del hueso (BMP) simultáneamente a su función estructural [10].

Uno de los inconvenientes presentados concretamente por el PLA es la toxicidad de sus productos de degradación, formados principalmente por ácido láctico y partículas de PLA no degradadas, que pueden provocar fuertes reacciones inflamatorias.

1.1.4.2. Cerámicas

Este grupo de biomateriales será tratado con más detalle en el apartado siguiente de esta introducción. Sin embargo, se puede mencionar brevemente que la utilización de cerámicas para la reconstrucción ósea se basa en su semejanza estructural respecto a la fase mineral del hueso. En la actualidad la investigación está centrada en la línea de las cerámicas bioactivas. Estos materiales son totalmente biocompatibles y osteoconductores: proporcionan una estructura sobre la cual los osteoblastos pueden depositar hueso nuevo, y tienen la capacidad de formar enlaces directamente con el tejido óseo. Dentro de este grupo cabe destacar los biovidrios, y las cerámicas de fosfatos de calcio, como el fosfato tricálcico β (β -TCP) y la hidroxiapatita (HA). Como los polímeros, pueden ser empleadas también como vehículos de liberación de moléculas bioactivas o como sustrato donde cultivar células con vistas a su posterior implantación.

1.1.4.3. Moléculas bioactivas

La implantación de materiales que liberen moléculas bioactivas parte de la filosofía de que estas moléculas actúan sobre las células mesenquimales, provocando una migración de las mismas hacia la zona del defecto óseo y su posterior diferenciación, que les atribuye la capacidad de producir hueso.

En la actualidad la molécula bioactiva más empleada es la proteína morfogenética del hueso (BMP), que juega un papel importante en la formación de osteoblastos a partir de las células mesenquimales. Su obtención a partir de tecnologías de recombinación del DNA y su combinación con ciertos biomateriales poliméricos o cerámicos ha permitido desarrollar sistemas para introducirla en las zonas donde es necesaria la regeneración ósea. Algunos materiales usados como vehículo de la BMP son PLLA PEG y PLGA [10], materiales compuestos de PLGA-TCP [19], colágeno [20], sulfato cálcico [21] o materiales compuestos de colágeno y HA [22]. En todos los casos se demostró que la cantidad de tejido óseo formado era mayor que en ausencia de BMP, y aumentaba al aumentar la dosis de BMP.

1.1.4.4. Ingeniería de tejidos: transplantes de células

Otra forma de abordar la problemática de la regeneración ósea se basa no ya en suministrar al tejido ciertas moléculas bioactivas que estimulan la diferenciación de ciertas células, sino en la implantación de las mismas células ya diferenciadas, después de haberlas cultivado sobre un sustrato adecuado, que suele ser un polímero o una cerámica. Se está investigando en esta línea el cultivo de osteoblastos sobre poli (α -hidroxi ésteres) [18, 23] y polifosfacenos [24].

Otra estrategia que está siendo investigada consiste en cultivar y multiplicar condrocitos autólogos sobre hidroxiapatita porosa [25]. La elección de condrocitos en lugar de osteoblastos se basa en el hecho de que los primeros son más fáciles de cultivar, al ser el cartilago un tejido aneural, avascular y alimfático, cuya nutrición tiene lugar por

difusión. La idea es que, una vez implantados en el tejido óseo, los condrocitos produzcan la matriz del cartílago, que sirve como andamiaje para la osificación endocondral.

1.2. BIOCERÁMICAS

1.2.1. Clasificación

Como ya se ha indicado, dentro del campo de los biomateriales las biocerámicas ocupan un lugar importante como materiales substitutivos de tejido duro. En la Figura 1.2 se representa una posible clasificación de las biocerámicas empleadas en la actualidad, desde un punto de vista de su composición química [26]

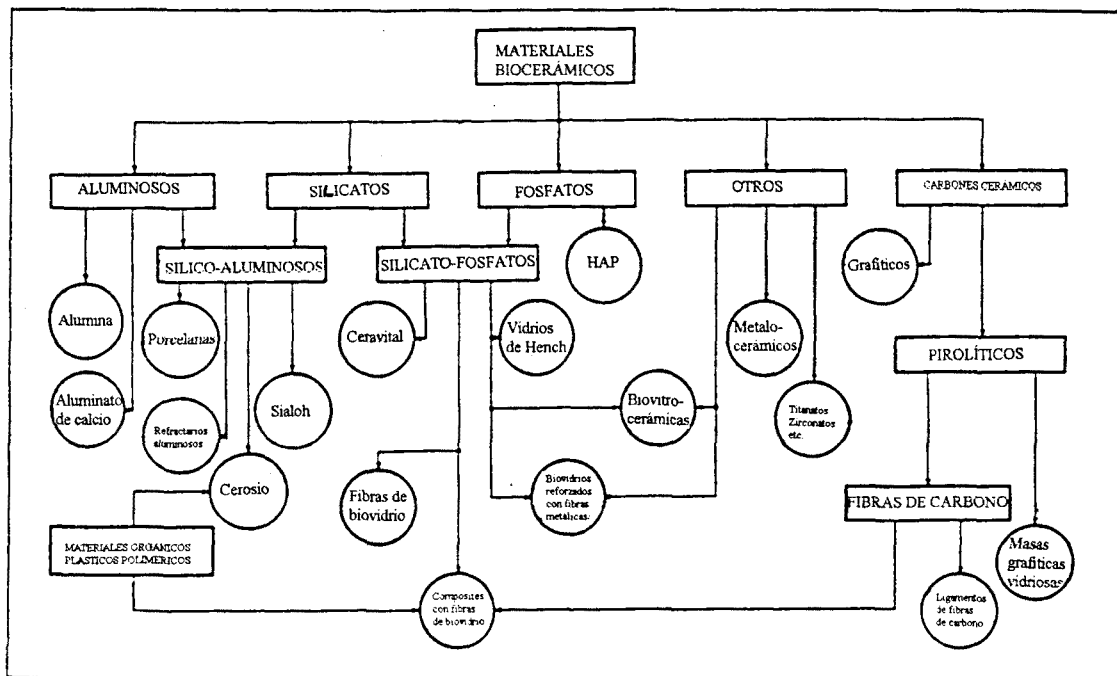


Figura 1.2.- Clasificación de las biocerámicas en función de sus componentes químicos principales [26].

Teniendo en cuenta el tipo de respuesta que inducen en el tejido circundante, se puede establecer otra clasificación de las biocerámicas en distintos grupos [27]:

a) Cerámicas casi inertes, que provocan la formación de una cápsula fibrosa entre el tejido circundante y la superficie del implante. Pueden ser utilizadas en forma densa o porosa, para facilitar el crecimiento óseo entre los poros del implante, lo que confiere una fijación mecánica del mismo. Un ejemplo es la alúmina, (Al_2O_3), que fue la primera cerámica usada extensamente en la práctica clínica, en algunos componentes de prótesis articulares y como implantes dentales, por sus excelentes cualidades de resistencia mecánica y resistencia al desgaste.

b) Cerámicas bioactivas, que suscitan una respuesta biológica específica en la interfaz del material, que lleva a la formación de un enlace entre el tejido óseo y el implante. Dentro de este grupo pueden distinguirse dos categorías muy amplias: los vidrios bioactivos, y las cerámicas basadas en hidroxiapatita y otros fosfatos de calcio.

c) Cerámicas reabsorbibles, que después de ser implantadas van siendo reabsorbidas. El objetivo es que vayan siendo reemplazadas por el tejido óseo. Sin embargo, esto implica una correlación entre la velocidad de reabsorción de la cerámica y la velocidad de regeneración del hueso, que no siempre se da. En este grupo se encuentran el sulfato cálcico y algunos fosfatos de calcio.

Históricamente, la investigación en este campo ha ido evolucionando, desde las cerámicas casi inertes a las cerámicas bioactivas, en las que se centra la atención de forma principal actualmente.

1.2.2. Cerámicas bioactivas

Se ha demostrado que algunos vidrios, vitrocerámicas y cerámicas, con determinadas composiciones son capaces de formar directamente un enlace con el hueso, sin que se forme ninguna capa fibrosa en la interfaz implante-tejido.

1.2.2.1. Vidrios y vitrocerámicos bioactivos

La primera evidencia de la existencia de un enlace directo entre el hueso y un biomaterial fue descubierta por Hench y colaboradores a comienzos de los años 70 [28]. El material, conocido como Bioglass[®] abarcaba un rango de composiciones que contenían SiO₂ (<57% en peso), Na₂O, CaO y P₂O₅. El mecanismo de enlace con el hueso implica la formación de una capa de hidroxiapatita biológicamente activa sobre el implante, a causa de una serie de intercambios iónicos y reacciones de disolución y precipitación [27]. Estudios posteriores mostraron que el Bioglass era capaz también de formar un enlace con los tejidos blandos. Estos materiales se han aplicado en forma monolítica o como gránulos. Debido a su baja tenacidad, común a las cerámicas en general, sus aplicaciones se restringen a situaciones donde no se requiere soporte de carga.

En 1973 fue diseñada una vitrocerámica bioactiva en Alemania, registrada como Ceravital[®] [29], con bajos contenidos de Na₂O (entre un 0 y un 5%) presentaba propiedades bioactivas similares a las de Bioglass[®] [30]. En Japón, Kokubo y colaboradores [31] desarrollaron una vitrocerámica más resistente, compuesta por cristales de apatita y wollastonita en una matriz vítrea de SiO₂, que se denominó vitrocerámica A/W. Su mejor comportamiento mecánico ha hecho posible utilizarla en situaciones donde existen ciertas sollicitaciones de carga. Posteriormente, han aparecido otras formulaciones de vidrios y cerámicas bioactivas.

En la Tabla 1.2 [27] se recogen a modo ilustrativo las composiciones de algunos de los vidrios y vitrocerámicas citados.

Tabla 1.2.- Composición de algunos vidrios y vitrocerámicas bioactivos (% en peso) [27]

Componente	45S5 Bioglass®	45S5.4F Bioglass®	45B15S5 Bioglass®	KGC Ceravital®	KGS Ceravital®	Vitrocerámica A/W
SiO ₂	45	45	30	46.2	46	34.2
P ₂ O ₅	6	6	6			16.3
CaO	24.5	14.7	24.5	20.2	33	44.9
Ca(PO ₃) ₂				25.5	16	
CaF ₂		9.8				0.5
MgO				2.9		4.6
Na ₂ O	24.5	24.5	24.5	4.8	5	
K ₂ O				0.4		
B ₂ O ₃			15			
Estructura	Vidrio y vitrocerámica	Vidrio	Vidrio	Vitrocerámica	Vitrocerámica	Vitrocerámica

1.2.2.2. Cerámicas de Fosfatos de calcio

Paralelamente a los avances en el campo de los vidrios y vitrocerámicas bioactivas se ha desarrollado la investigación en el ámbito de las cerámicas de fosfatos de calcio. Hasta el momento la atención se ha centrado especialmente en compuestos del sistema ternario CaO-P₂O₅-H₂O, tales como la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico β (β-TCP), aunque potencialmente se prevé una aplicabilidad biomédica para los fosfatos de calcio con contenidos de carbonato [32], sodio, magnesio, potasio, o flúor. La hidroxiapatita (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂), como se ha mencionado anteriormente, es el componente principal de la fase mineral del tejido óseo. El fosfato tricálcico β (Ca₃(PO₄)₂) no es un componente natural del tejido óseo, y es, al menos en parte, reabsorbible [33].

En 1969, Levitt y colaboradores publicaban un artículo en el recién fundado *Journal of Biomedical Materials Research* [34], en el que afirmaban que, a pesar de que las apatitas habían sido objeto de numerosos estudios hasta entonces, la carencia de métodos efectivos para obtener hidroxiapatita en forma sólida había impedido el estudio de potenciales aplicaciones de esta biocerámica.

Pocos años después, Jarcho y colaboradores [35] descubrieron un proceso para producir implantes de hidroxiapatita densa con valores de resistencia razonablemente elevados, que supuso un hito en el desarrollo de las cerámicas de fosfatos de calcio. En el mismo año, Aoki y colaboradores [36] mostraron que la hidroxiapatita densa podía ser utilizada para sustituir raíces dentales en animales, y pronto se llevaron a cabo aplicaciones clínicas empleando hidroxiapatita [37].

Tanto en el caso de la hidroxiapatita como en el del β-TCP, diversos investigadores, utilizando distintos modelos animales observaron que se formaban un enlace directo entre el implante y el tejido óseo, confirmándose el carácter bioactivo de estas cerámicas [38]. Cualitativamente, este enlace se manifestaba en que era imposible separar el implante del hueso circundante sin romper el implante o el hueso.

Algunos estudios comparativos *in vitro* e *in vivo* han puesto de manifiesto que la bioactividad de la hidroxiapatita cerámica es menor que la de algunos biovidrios o vitrocerámicas, como el Bioglass® o la vitrocerámica A/W. Una de las causas puede estar en las diferencias existentes entre el mineral óseo y la hidroxiapatita sinterizada utilizada en los implantes [32]. De hecho, los resultados de implantación obtenidos hasta el momento parecen indicar que el comportamiento de una cerámica de fosfato de calcio en el seno del tejido óseo es más bioactivo cuanto más se asemeja en su composición de fases al mineral óseo [39]. Como se ha mencionado anteriormente, la fase mineral del hueso no es una hidroxiapatita estequiométrica, sino una hidroxiapatita pobremente cristalizada, deficiente en calcio, con una relación molar Ca/P que varía entre 1,67 y 1,50 [40], cuya fórmula se puede escribir como $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ [41]. Además, se da una incorporación de iones carbonato y sodio en su estructura [3]. De ahí el creciente interés que se está registrando dentro del campo de las cerámicas de fosfatos de calcio por la obtención de cerámicas de hidroxiapatita no estequiométrica, de baja cristalinidad, más parecidas a las apatitas biológicas, en lugar de buscar una elevada cristalinidad y una composición estequiométrica, que había sido la tendencia generalizada hasta hace pocos años.

Las principales limitaciones de las cerámicas de fosfatos de calcio derivan de sus propiedades mecánicas. Como la mayoría de las cerámicas, son bastante frágiles, tienen una baja resistencia al impacto y resistencias a la tracción relativamente pequeñas. En general, se puede afirmar que las propiedades mecánicas de las cerámicas de fosfatos de calcio dependen de su porosidad [42]. Los poros pueden ser clasificados como microporos, cuando tienen un tamaño del orden de 1 μm , o macroporos, cuando tienen un diámetro superior a 100 μm , que es el tamaño a partir del cual se puede producir crecimiento óseo en los intersticios del implante [43]. La relación entre la resistencia a la compresión (σ_c) y la fracción de volumen ocupada por poros (V_p), con $0 < V_p < 0,5$ sigue la siguiente ecuación:

$$\sigma_c(V_p) = 700 \exp(-5V_p) \text{ MPa}$$

Una expresión similar relaciona la resistencia a la tracción σ_t con la fracción de volumen de microporosidad V_m ($V_m < 0,05$)

$$\sigma_t(V_m) = 220 \exp(-20V_m) \text{ MPa}$$

Es evidente que pequeñas variaciones en la microporosidad tienen una influencia mucho mayor en la resistencia a la tracción que en la resistencia a la compresión.

Por otra parte, la resistencia a fatiga es un aspecto de gran importancia en implantes que pueden estar sometidos a cargas cíclicas. A este respecto hay que señalar que el módulo de Weibull, n , es bajo para las cerámicas de fosfatos de calcio. En general se considera que valores de n comprendidos entre 50 y 100 indican buena resistencia, mientras que valores entre 10 y 20 son claramente insuficientes. En el caso de la hidroxiapatita, por ejemplo, el valor de n cuando está sumergida en fluidos fisiológicos es del orden de 12, lo que indica que los implantes de hidroxiapatita tienen una baja fiabilidad cuando trabajan a tracción [42].

En la práctica clínica, esto limita su aplicación a situaciones en las que el implante no está sometido a cargas elevadas, exceptuando lógicamente el caso en que los fosfatos de calcio se emplean como recubrimientos de implantes metálicos, donde la función mecánica corresponde obviamente al componente metálico. Un campo en el que pueden tener amplia aplicación a pesar de las pobres propiedades mecánicas que presentan, es el del relleno de cavidades óseas, en sustitución de los injertos de tejido óseo [38].

Actualmente, los fosfatos de calcio son utilizados en diversas formas, dependiendo de las necesidades de cada aplicación: a) como pequeños implantes de cerámica densa (por ejemplo en el oído medio); b) como implantes porosos para relleno de cavidades, en los cuales el crecimiento óseo actúa de refuerzo del propio implante; c) en forma de polvo o gránulos, también para rellenar defectos; d) como recubrimientos de implantes metálicos, por ejemplo en el caso de prótesis articulares; o e) como componente bioactivo formando materiales compuestos con otros materiales.

En cuanto a los procesos de obtención, las cerámicas densas de fosfatos de calcio se obtienen habitualmente por sinterización. Este proceso consiste en compactar el polvo de partida, obtenido comercialmente o en el laboratorio por precipitación, dándole la forma deseada, y someterlo a un tratamiento térmico a alta temperatura, en el rango de 1000 a 1500 °C, que mediante difusión en estado sólido hace que las partículas de polvo se unan. Dependiendo de las variables de procesado, como la temperatura de sinterización, el tiempo, o la distribución del tamaño de partícula del polvo inicial, se puede controlar la porosidad de la cerámica obtenida, considerándose que una cerámica es densa cuando contiene menos de un 5% en volumen de porosidad. La técnica del *hot pressing* aplica simultáneamente presión y temperatura a la muestra, mejorándose la densidad resultante.

En el caso de las cerámicas porosas, con un tamaño de poro superior a las 100 μm para posibilitar la interdigitación del hueso neoformado en el implante, suelen mezclarse algunos componentes orgánicos con el tamaño adecuado con el polvo de partida. Estos aditivos orgánicos se quemaron durante el proceso de sinterización, dejando en su lugar una serie de poros en el material.

En la práctica clínica, se presentan algunos inconvenientes derivados de los procesos de obtención de las cerámicas de fosfatos de calcio. Tanto las cerámicas densas como las porosas se obtienen por sinterización a alta temperatura, lo que implica que deben ser pre-formadas, y pueden presentar problemas de una mala adaptación a la cavidad ósea que se pretende llenar, con la consiguiente falta de fijación. Para obtener un mejor llenado de la cavidad se ha recurrido en ocasiones a la utilización de gránulos. Sin embargo, es frecuente que se produzca la migración de los mismos fuera del lugar de implantación.

Un primer paso para superar estos inconvenientes fue dado por W.E. Brown y L.C. Chow en 1983 [44], al descubrir la posibilidad de obtener, hidroxiapatita monolítica a temperatura ambiente, a partir de una reacción de tipo cemento entre una fase sólida formada por polvos de fosfatos de calcio, y una fase líquida. Se añadían así a las propiedades de biocompatibilidad y bioactividad de las cerámicas de fosfatos de calcio, una serie de características específicas de los cementos, como la moldeabilidad y la

capacidad de fraguar *in situ*, que podían resolver los problemas de fijación y adaptación planteados por las cerámicas de fosfatos de calcio.

1.3. CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO

En el párrafo anterior se han apuntado brevemente algunas ventajas que puede proporcionar la obtención de un material de tipo cemento que, a través de una reacción a temperatura ambiente o corporal entre una fase en polvo y una fase líquida, fraguando lugar a un cuerpo sólido de hidroxiapatita u otro fosfato de calcio.

Antes de entrar con más detalle en el campo, recientemente abierto, de los cementos de fosfatos de calcio, puede ser conveniente describir de forma breve algunas propiedades de los sistemas cementantes en general, que pueden servir de guía a la hora de analizar e interpretar los resultados obtenidos en el ámbito concreto de los fosfatos de calcio.

1.3.1. Características generales de un sistema cementante

La utilidad práctica de un cemento está en función de la capacidad que posee de formar, después de ser mezclada su fase en polvo con una fase líquida, una masa coherente que con el transcurso del tiempo endurece, presentando cierta resistencia mecánica. Dentro de los cementos cabe distinguir los que se basan en compuestos orgánicos, que deben su acción cementante en reacciones de polimerización, como sería el caso de los adhesivos o de los cementos acrílicos de polimetil metacrilato, y los basados en compuestos inorgánicos, dentro de los cuales se incluyen los que se van a tratar en este trabajo.

Los cementos inorgánicos están formados por una fase en polvo que, al ser mezclada con cierta cantidad de agua o una solución acuosa da lugar inicialmente a una pasta con características plásticas, que puede ser moldeada y puede adaptarse perfectamente al contorno de cavidades en las que se usa como relleno.

En general, se considera que la transformación de la pasta inicial a la condición de un cuerpo sólido tiene lugar en dos etapas. En la primera, la masa pierde su plasticidad de manera que si se moldea nuevamente o se mezcla con más agua la plasticidad no se recupera, o se recupera sólo parcialmente. En la segunda etapa tiene lugar la consolidación, aumentando la dureza y la resistencia mecánica hasta obtenerse una consistencia sólida. Estas dos etapas se conocen como los procesos de fraguado y endurecimiento. Las reacciones que provocan el fraguado y el endurecimiento se describen conjuntamente como reacciones de hidratación. En la Figura 1.3 se representa esquemáticamente este proceso.

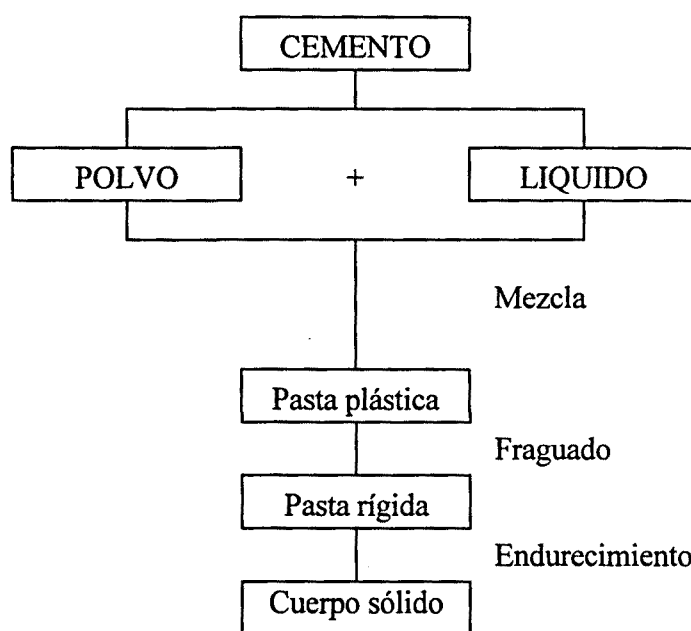
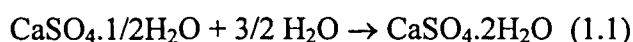


Figura 1.3.- Representación esquemática del comportamiento de un sistema cementante.

El mecanismo por el cual tienen lugar estos cambios no es el mismo en todos los materiales cementantes. La formación de un cuerpo coherente a partir de una fase en polvo y agua o una solución acuosa, puede tener lugar por distintos procesos, entre los cuales cabe citar [45]:

1. La cristalización de una sustancia a partir de una solución sobresaturada, produciéndose una masa de cristales entrelazados. Un ejemplo de este tipo de proceso es el que tiene lugar en la formación del yeso (sulfato cálcico dihidratado), a partir del sulfato cálcico hemihidratado, según la reacción:



La solubilidad de la fase hemihidratada es unas cinco veces superior a la del yeso, de forma que al ser mezclada con agua forma una solución sobresaturada y precipitan cristales de sulfato cálcico dihidratado, que al entrecruzarse forman una masa densa, con cierto nivel de resistencia mecánica.

2. La formación de un gel semi-sólido. Este es el caso de los morteros de cal, en los que se produce la reacción:



en la cual el producto adquiere una estructura coloidal.

3. Una reacción química entre dos o más sustancias en presencia de agua, dando lugar a productos cristalinos o coloidales. Un ejemplo sería el de los cementos formados a partir de soluciones de silicato sódico y cloruro de calcio. Los productos de la reacción son cloruro sódico y una masa sólida amorfa de silicato cálcico hidratado y gel de sílice, que

es el agente cementante. Este producto se utiliza para la consolidación *in situ* de arenas y gravas, inyectando alternativamente las dos soluciones mencionadas.

4. La transformación de un compuesto metaestable a una forma más estable. Este sería el caso de la transformación de una de las formas cristalinas del carbonato cálcico, la aragonita, en calcita, su forma cristalina más estable. La solubilidad de la aragonita en agua es ligeramente superior a la de la calcita. Una pasta formada de polvo de aragonita de tamaño de partícula muy pequeño y agua fragua lentamente, transformándose en calcita y dando lugar a un cuerpo sólido.

El producto cementante más conocido por su extendida aplicación en los campos de la construcción y la ingeniería civil, y por ello también el más profundamente estudiado es el cemento Portland. El cemento Portland contiene cuatro fases principales: silicato tricálcico (C_3S), el β -silicato dicálcico (β - C_2S), el aluminato tricálcico (C_3A) y el aluminoferrito cálcico (C_4AF), (se ha empleado la notación química simplificada para los óxidos comúnmente utilizada en los estudios sobre cementos: $C \equiv CaO$; $S \equiv SiO_2$; $A \equiv Al_2O_3$ y $F \equiv Fe_2O_3$). El proceso de fraguado y endurecimiento del cemento Portland es mucho más complejo que el del yeso o la cal. Esta complejidad surge no sólo de la presencia simultánea de diversos compuestos que sufren hidratación, sino también de la naturaleza física de los productos de hidratación. En el cemento fraguado coexisten una fase coloidal, el gel de tobermorita (aproximadamente $C_{1,7}SH_x$), con algunos compuestos cristalinos, como hidróxido de calcio, y otras fases que contienen Al^{3+} , Fe^{3+} y SO_4^{2-} [46].

1.3.1.1. Mecanismos de la acción cementante

A) Estructura física de la pasta fresca de un cemento

Una característica fundamental para que un compuesto actúe como un cemento hidráulico es la elevada reactividad del compuesto anhidro, que produzca su rápida reacción con el agua, dando lugar a la formación de una pasta. En líneas generales se puede visualizar la estructura de una pasta fresca típica de cemento como la de un sólido muy poco coherente, formada por partículas de cemento suspendidas en una solución acuosa. A relaciones líquido/polvo bajas, la pasta del cemento tiene una consistencia que oscila entre una masilla y una crema espesa, mientras que a relaciones altas la pasta se hace cada vez más fluida. Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la estructura y el comportamiento reológico de la pasta fresca del cemento Portland, que con las debidas salvedades puede ser aplicable también al comportamiento de otros cementos inorgánicos.

Las partículas de cemento Portland en la pasta fresca se hallan en un estado floculante, es decir, que tienden a adherirse. La disposición de las partículas tiende a ser aquella que mejor se acomode a sus atracciones mutuas. Los enlaces entre partículas se atribuyen al balance entre las fuerzas de Van der Waals y las fuerzas electrostáticas. Junto a estas fuerzas atractivas, aparecen otras interacciones que impiden que las partículas de cemento se unan, y por el contrario hacen que permanezcan apreciablemente separadas entre sí. Se trata de fenómenos de tipo superficial, entre los que cabe destacar

principalmente la solvatación (en este caso hidratación) y el efecto de la doble capa eléctrica. Como las partículas de cemento, y de los productos que las recubren, son hidrófilas, y las moléculas de agua son dipolares, las partículas de cemento tienden a rodearse de moléculas de agua orientadas según la carga superficial de las partículas. Por otra parte, existe el efecto de la doble capa (una distribución de carga en la región de la interfase partícula-disolución), como consecuencia de la existencia de cargas eléctricas sobre la superficie. Estas cargas pueden provenir de la propia disociación iónica de grupos superficiales o por adsorción de iones desde el medio dispersante. Como todas las partículas son iguales, todas poseerán una carga del mismo signo, lo que obstaculiza su aproximación relativa. Así pues, el balance entre estas interacciones de carácter superficial y las fuerzas de atracción entre las partículas hace que las partículas de cemento permanezcan apreciablemente separadas entre sí [47].

El comportamiento reológico de la pasta fresca de cemento implica que los enlaces entre las partículas son lo suficientemente fuertes como para mantener la pasta unida, pero no lo suficientemente fuertes como para resistir pequeñas fuerzas de cizalladura. Teniendo en cuenta el gran número de factores que interactúan, no es sorprendente el hecho de que no se conozca todavía con detalle el comportamiento reológico de la pasta de cemento.

B) Fraguado del cemento

Este comportamiento se ve complicado por el desarrollo con el tiempo de una estructura en la pasta a medida que avanza la hidratación. Como el polvo reacciona rápidamente con la fase líquida, se puede decir que inmediatamente después de mezclar el polvo y el líquido se hacen presentes en la fase líquida los iones resultantes de la disolución de las partículas de cemento, que afectarán al balance de las fuerzas de Van der Waals y las fuerzas electrostáticas entre las partículas. Además, los productos de hidratación también pueden estar presentes en los primeros minutos después de la mezcla, en ocasiones en forma de cristales de tipo coloidal.

Como ya se ha señalado, el fraguado de un cemento se identifica con una primera etapa en la que la pasta pierde su plasticidad. En una segunda etapa tiene lugar lo que se conoce como el endurecimiento, que es el progresivo aumento de dureza y la resistencia mecánica hasta obtenerse una consistencia sólida.

Cuando el cemento Portland comenzó a comercializarse, la experiencia puso de manifiesto que el fraguado tenía lugar transcurridos distintos periodos de tiempo en distintos tipos de cemento. Con el fin de cuantificar la rapidez con la que fraguaba un cemento se definió la magnitud, en cierto modo arbitraria de tiempo de fraguado. El tiempo de fraguado se definió como el tiempo que transcurre desde la mezcla del polvo y el líquido del cemento hasta que la pasta resiste cierta presión fijada arbitrariamente. Esta magnitud sirve fundamentalmente para comparar las características de fraguado de distintos tipos de cemento.

La determinación del tiempo de fraguado se ve afectada considerablemente por la relación líquido/polvo, la temperatura, la humedad, y otros factores, por lo que para

obtener resultados comparables es necesario realizar las medidas en condiciones similares.

En cuanto a los mecanismos responsables del fraguado de un cemento, no es posible establecer una teoría general. En algunos materiales, como el yeso, no se pueden diferenciar claramente el proceso de fraguado y el endurecimiento, sino que más bien cabe hablar de un único proceso, consistente en la disolución del polvo del cemento y la precipitación del producto hidratado. En los estados iniciales del fraguado de estos cementos los cristales tienen tamaños muy pequeños, que algunos autores identifican con un estado coloidal [46]. Al proseguir el endurecimiento van siendo sustituidos por cristales mayores. En cambio, en el cemento Portland la teoría más aceptada es la que identifica el fraguado con cierto nivel de desarrollo de la red microcristalina que da lugar a la formación de un gel, inicialmente débil y tixotrópico, mientras que el proceso de endurecimiento se relaciona con el desarrollo irreversible de estructuras más fuertes, manteniéndose el pequeño tamaño de los cristales. Sin embargo, la distinción clara entre el estado inicial coagulacional (cristalitos individuales “desordenados”) y la formación de la red cristalina, que inicialmente se hacía claramente, parece que no se mantiene actualmente con nitidez, sino que más bien se habla de un proceso gradual [45].

Es difícil establecer con precisión un único mecanismo responsable del fraguado de un cemento. Hay que tener en cuenta que el proceso de fraguado se verá influenciado tanto por factores de tipo físico, como las fuerzas de cohesión entre las partículas de cemento en la pasta fresca, debido a las atracciones de van der Waals o electrostáticas, como por los cambios químicos, causados por la reactividad de las partículas de cemento, en la fase líquida del mismo. Como ya se ha señalado, por una parte la presencia de iones en solución afectará a las fuerzas de Van der Waals entre las partículas, así como a las interacciones electroquímicas de doble capa. Por otra parte, la posible presencia de precipitados coloidales modificará la viscosidad del fluido, afectando a la cohesión global de la pasta.

C) Comportamiento del cemento en ambientes de elevada humedad relativa

Otro aspecto que hay que tener en cuenta, especialmente en el caso de cementos que deben fraguar en condiciones elevadas de humedad, o incluso sumergidos en un líquido, es la capacidad de la pasta fresca de mantener su integridad aun en estas condiciones.

Si se sumerge en agua la pasta de un cemento, tiende a captar agua, porque su presión de vapor es inferior a la del líquido. Al tener las propiedades de un sólido, aunque un sólido poco coherente y plástico, la pasta fresca de un cemento se comporta como un sólido poroso permeable. El coeficiente de permeabilidad da una indicación de la facilidad de circulación de un fluido a través del cuerpo de que se trate, por ejemplo un lecho de partículas o un medio filtrante [48]. En la pasta de un cemento el coeficiente de permeabilidad depende de la densidad de su estructura, de la superficie específica del cemento, de la forma de las partículas, y de la reacción inicial que haya tenido lugar [47]. De acuerdo con la ecuación de Kozeny-Carman, el coeficiente de permeabilidad para el flujo de un fluido en un lecho granular es menor cuanto mayor es la superficie específica [47-49]. Concretamente, si B es el coeficiente de permeabilidad, se tiene que:

$$B = \frac{1}{K} \frac{e^3}{S^2(1-e)^2} \quad (1.3)$$

donde K se conoce como la constante de Kozeny, que tiene un valor cercano a 5 y depende de la porosidad, la forma de las partículas y otros factores, e es la fracción de huecos o porosidad y S es la superficie específica de las partículas.

Un factor que, como se ha mencionado, afectará a la permeabilidad de la pasta del cemento es la reactividad del polvo del cemento, en la medida que afecta la composición química y la estructura de la solución que se encuentra entre las partículas de cemento. La presencia de iones en solución, o incluso de partículas coloidales de la fase producto pueden modificar de forma importante parámetros físicos, como la viscosidad de la misma, que influirán en la permeabilidad global del sistema.

El agua que penetra en la pasta del cemento tiende a ser adsorbida en la superficie de las partículas sólidas de la pasta del cemento. Una teoría que relaciona los cambios de volumen experimentados por la pasta del cemento a humedades relativas superiores al 0,45, a causa de la adsorción de agua fue desarrollada por Powers [50]. Implica la energía libre de adsorción de agua y su *driving force*, y el hecho de que hay zonas de adsorción prohibida en la pasta. El engrosamiento del film de agua adsorbido al aumentar la humedad relativa es posible en estos puntos sólo si las partículas se separan, y por tanto la pasta se expande. El movimiento de estas moléculas ejerce un efecto "cuña" en los ángulos entre dos partículas, y por tanto provoca la expansión del sólido. Este mecanismo se representa esquemáticamente en la Figura 1.4.

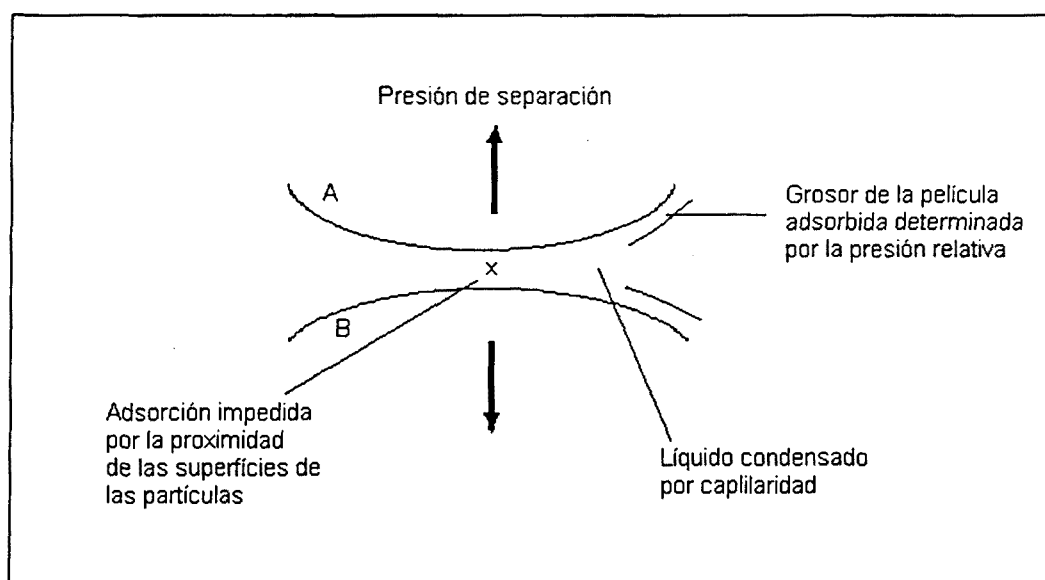


Figura 1.4.- Representación esquemática de la acción disgregadora ejercida por el líquido adsorbido en la pasta de cemento, según la teoría de Powers [50,51].

En la pasta del cemento, habrá una competencia entre las fuerzas de cohesión entre las partículas y la presión separadora ejercida por la película adsorbida, que dependerá de la presión relativa del adsorbato según la isoterma de adsorción de Gibbs, que relaciona el cambio de tensión superficial en el sólido producido por la adsorción ($\Delta\gamma$) con la cantidad adsorbida (n mol/g sólido) y la presión de vapor (p_w):

$$\pi = \Delta\gamma = \frac{RT}{S} \int_0^{p_w} \frac{n}{p_w} dp_w \quad (1.4)$$

donde S es la superficie específica del sólido, R y T tienen los significados habituales y π es la “presión separadora o disgregadora” (*spreading pressure*) de la película adsorbida, que es igual a su energía libre molar parcial $(\partial G/\partial A)_{T,p,n}$ [51,52]

La separación de dos partículas tendrá lugar cuando la disminución de energía libre causada por el aumento de adsorción ($=\pi dA$) sea mayor que el incremento causado por la destrucción de los enlaces cohesivos o adhesivos en la misma área.

D) Endurecimiento del cemento.

En general, cabría afirmar que el desarrollo de la resistencia mecánica en un cemento viene determinado por la interrelación de complicados fenómenos de solubilidad y supersaturación, la formación y crecimiento de núcleos cristalinos, el gran aumento de superficie específica debido a la formación de los productos de hidratación, y el establecimiento de contactos, mecánicos o químicos, en una estructura de cristales interconectados. La importancia relativa de estos factores dependerá de las características de los productos formados en la hidratación. En líneas generales, en cuanto al tamaño de partícula de los productos formados en la hidratación, responsables de la acción cementante, los cementos hidráulicos pueden agruparse en dos categorías:

a) Acción cementante debida casi exclusivamente a la formación de productos coloidales. Un ejemplo sería el cemento Portland curado a temperatura ambiente: el endurecimiento de la pasta se atribuye a la formación de gel de tobermorita. Este gel está formado por una estructura ordenada de cristales de unos 100 Å, similar a la del gel de sílice. La superficie específica del producto fraguado es enorme, y esto condiciona en gran medida sus propiedades físicas. Junto a este gel coexisten también fases microcristalinas como el hidróxido de calcio y aluminatos o sulfoaluminatos hidratados.

b) Acción cementante debida principal o totalmente a la formación de productos microcristalinos. Un ejemplo es el yeso. Inicialmente se forman cristales de tamaño coloidal que, sin embargo, son sustituidos por cristales de dimensiones mayores al proseguir el endurecimiento.

En la Tabla 1.3 se puede ver el tamaño de los principales productos de hidratación de algunos cementos hidráulicos típicos [46].

Tabla 1.3.- Productos de hidratación de algunos cementos hidráulicos típicos [46].

TIPO DE CEMENTO	PRODUCTOS COLOIDALES (<0,1 μm)	PRODUCTOS SUBMICROCRISTALINOS (0,1 → 1μm)	PRODUCTOS MICROCRISTALINOS (> 1 μm)
Cemento Portland (con curado normal a 20°C)	Gel de tobermorita (aprox. C _{1,7} SH _x) y probablemente Ca(OH) ₂	Ca(OH) ₂ y varias fases conteniendo Al ³⁺ , Fe ³⁺ y SO ₄ ²⁻	Ca(OH) ₂
Cemento aluminoso (con curado normal a 20°C)	Al(OH) ₃	CAH ₁₀ (CaAl ₂ (OH) ₈ .6H ₂ O) y algún C ₂ AH ₈	--
Cementos sobresulfatados	Gel de tobermorita	Etringita	--
Yeso cocido (hemihidrato)	--	--	Yeso (dihidrato) (CaSO ₄ .2H ₂ O)
Cemento Sorel	--	--	Mg ₂ (OH) ₃ Cl.4H ₂ O y Mg(OH) ₂

La forma de las partículas de los productos de hidratación es también muy variable. El yeso, por ejemplo, forma cristales aciculares y la tobermorita forma cristales laminares. Es difícil relacionar el tamaño y forma de los productos de hidratación con las propiedades mecánicas obtenidas tras el endurecimiento del cemento. De hecho, es posible que compuestos que formen cristales aproximadamente de la misma forma y tamaño difieran marcadamente en sus propiedades como agentes cementantes.

La superficie específica por si misma es una fuente de resistencia debido a las fuerzas superficiales y de fricción entre las partículas, que restringen su movilidad [45]. Así por ejemplo, se ha demostrado que una pasta formada por partículas de cuarzo muy pequeñas (con una superficie específica de 20000 cm²/g) presenta una resistencia a la compresión apreciable [53]. En el caso del cemento Portland, la superficie específica del cemento fraguado es muy elevada, y la acción de las fuerzas de van der Waals atrayendo a las partículas contribuye a la resistencia. Estas fuerzas de atracción pueden ser de cientos de kilos por centímetro cuadrado. Sin embargo, para dar cuenta de la estabilidad del cemento cuando se sumerge en agua y de su comportamiento como un cuerpo rígido es necesario reconocer la existencia de enlaces más fuertes entre las partículas (cristales precipitados). En el caso del cemento Portland se habla de distintos tipos de enlaces entre cristales [45], que probablemente, con los debidos matices, se dan también en otros tipos de cementos:

a) las atracciones químicas entre los átomos de las superficies de los cristales pueden dar lugar a distintos tipos de enlaces químicos, como enlaces oxígeno-calcio-oxígeno, puentes de hidrógeno, enlaces silicio-oxígeno-silicio, enlaces de van der Waals, etc. Algunos autores [54] sugieren que la gran diferencia existente entre la resistencia a tracción y a compresión (un factor 10) es consecuencia de las distintas fuerzas implicadas en cada caso. Hay que recordar que la resistencia relativa de los enlaces de van der Waals respecto a los puentes de hidrógeno y a los enlaces de valencia es del orden 1:10:100. Estos autores afirman que en la fractura por tracción hay que romper principalmente los enlaces intercristalinos, (puentes de hidrógeno, van der Waals y

otros) mientras que a compresión es necesario romper también los enlaces de valencia intracristalinos. La gran diferencia entre la resistencia a tracción y a compresión podría ser considerada por tanto como una prueba de que los enlaces intercristalinos y los intracristalinos son de distinta naturaleza. Aunque esta teoría se apoya en una distinción quizás demasiado tajante entre fuerzas intra y inter-partículas, puede resultar ilustrativa.

b) se produce también un entrelazamiento mecánico entre los cristales, como fue sugerido ya por Le Chatelier [55]. Como muestran las imágenes de microscopía electrónica de barrido, el cemento fraguado puede describirse como un entramado de finos cristales que se interconectan, bloqueándose mutuamente y formando una estructura rígida. En la Figura 1.5 puede verse un ejemplo del tipo de microestructura que presenta un cemento fraguado.

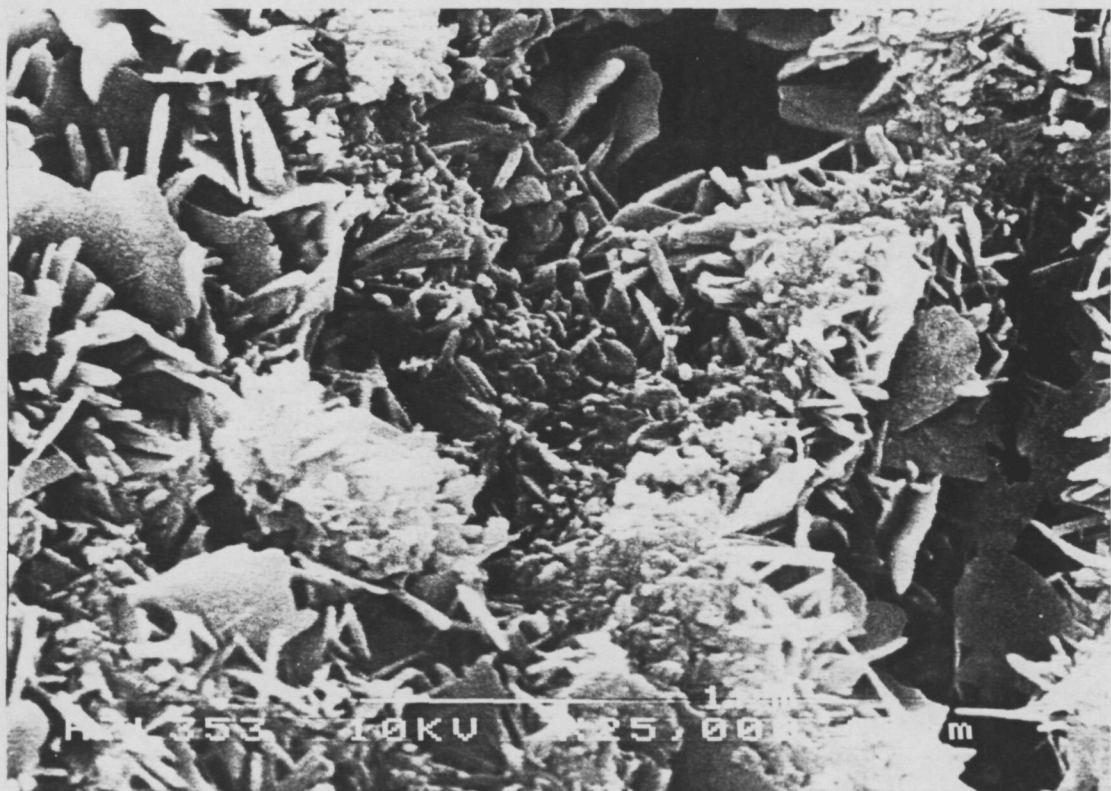


Figura 1.5.- Entramado cristalino correspondiente a la microestructura de un cemento de fosfato de calcio.

Además, el entrelazamiento mecánico puede verse reforzado con interacciones de tipo superficial como las descritas en el punto anterior. Se ha sugerido que debe existir un tamaño crítico que optimiza la contribución de los cristales a la resistencia de un entramado cristalino [56]. Están en juego dos factores opuestos: en principio, la precipitación a partir de una solución muy sobresaturada lleva a la formación de muchos cristales de pequeño tamaño, favoreciendo el número de puntos de contacto entre los mismos que lleva a un aumento de la resistencia del entramado cristalino. Sin embargo, al mismo tiempo aumenta la presión de cristalización, introduciendo tensiones en el entramado rígido que pueden llevar a la formación de grietas, con la consiguiente disminución de la resistencia final.

1.3.2. Diseño de cementos de fosfatos de calcio

Teniendo en cuenta por una parte las propiedades de las cerámicas de fosfatos de calcio, y por otra, las características de un material cementante, se enumeran a continuación las ventajas que cabe esperar de la obtención de cementos basados en fosfatos de calcio en cuanto a su aplicación como materiales para la reconstrucción o regeneración ósea:

a) Moldeabilidad: no es necesario dar forma al implante *a priori*, sino que es el mismo cirujano el que moldea el material *in situ*, introduciéndolo en estado pastoso en la cavidad que conviene llenar. Esto se traduce en una buena adaptación del implante a la región que debe ser reconstruida. Con el fraguado *in situ* se consigue simultáneamente una buena fijación, evitando los problemas de migración que plantean las biocerámicas en forma de gránulos.

b) En algunos casos se pueden obtener, modificando convenientemente las variables de procesado, materiales con la fluidez inicial suficiente para que sean inyectables. Esto puede suponer una gran ventaja de aplicación del material, en lo que respecta a la técnica quirúrgica.

c) Una propiedad que se deriva de la moldeabilidad y de la adaptación del material a la cavidad es la buena aposición entre el cemento y el tejido óseo circundante. La existencia de un buen contacto entre el biomaterial y el hueso es fundamental para que se pueda dar crecimiento óseo sobre el biomaterial, con la formación de un enlace entre ambos. De hecho, es sabido que la existencia de un gap superior a 10 μm entre el implante y el tejido óseo impide el crecimiento óseo [57].

d) Otra consecuencia de las características del material es su fácil manipulación. Esta propiedad es importante si se considera, por contraste, la fragilidad de los biovidrios y de las cerámicas, que requieren una manipulación muy cuidadosa por parte del cirujano, ya que cualquier daño producido en la superficie del implante durante el proceso de implantación puede producir un fallo catastrófico del mismo [32].

Por otra parte, en el diseño de un cemento que pueda ser empleado en la práctica médica, existen una serie de requisitos generales que deben ser tenidos en cuenta. A continuación se enumeran algunos de ellos:

- a) Ausencia de toxicidad
- b) Ausencia de efectos exotérmicos durante el fraguado
- c) Capacidad de fraguar en contacto con los fluidos intracorporales, sin que la pasta del cemento sufra descohesión.
- d) Tiempos de fraguado y endurecimiento razonables
- e) Ausencia de contracción de volumen durante el fraguado
- f) Adquisición de una resistencia mecánica apropiada
- g) Bioactividad

La optimización de un cemento en base a estos requisitos planteados como objetivo, se puede llevar a cabo a partir de la modificación de una serie de variables de procesado

que se derivan de la naturaleza de los sistemas cementantes, como se ha descrito en el apartado anterior. Estas variables se enumeran de modo resumido en la Tabla 1.4.

Tabla 1.4.- Variables que afectan a las propiedades de un material cementante.

Variables de la fase en polvo	Naturaleza de los constituyentes sólidos principales
	Proporción relativa de los constituyentes sólidos Aditivos (semillas, acelerantes, retardadores...) Tamaño de partícula de los constituyente sólidos
Variables de la fase líquida	Aditivos (acelerantes, retardadores ...) pH
Variables de mezcla	Relación líquido/polvo (L/P)
Factores ambientales	Temperatura Humedad pH ambiental

Aunque entre las variables se han incluido los factores ambientales, para poner de manifiesto el efecto que éstos tienen en las propiedades del cemento, hay que tener en cuenta que en el diseño de un cemento para aplicaciones quirúrgicas estos factores vienen determinados estrictamente por las condiciones fisiológicas. Por tanto, será necesario llevar a cabo la experimentación en condiciones que simulen lo más fielmente posible el ambiente físico-químico existente en la región donde debe ser implantado el cemento, y donde, por consiguiente, deberá tener lugar su fraguado y su endurecimiento.

En cuanto a las demás variables mencionadas, a continuación se van a exponer de forma más detallada las posibles alternativas de que se dispone al diseñar un cemento de fosfato de calcio, que vendrán determinadas por la química que gobierna las reacciones de fraguado y endurecimiento.

1.3.3. Química de los cementos de fosfatos de calcio

1.3.3.1. Química de las soluciones de fosfatos de calcio

Un cemento de fosfato de calcio está constituido por una fase en polvo, formada por uno o más fosfatos de calcio, que al ser mezclada con una fase líquida reacciona dando lugar a la precipitación de una o más fases producto. Dentro de los fosfatos de calcio hay que distinguir los metafosfatos, que contienen grupos PO_3^- , los pirofosfatos, con grupos $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, y los ortofosfatos, que contienen grupos PO_4^{3-} . Sin embargo, en principio para aplicaciones biomédicas sólo son de interés los ortofosfatos, ya que los pirofosfatos y los metafosfatos se hidrolizan, convirtiéndose en ortofosfatos en contacto con los fluidos fisiológicos, y, además, concentraciones elevadas de pirofosfatos o metafosfatos en los fluidos corporales pueden causar calcificaciones extraóseas [58]. Por esta razón vamos a centrar nuestra atención en los ortofosfatos. Por motivos de simplicidad se omitirá el prefijo a lo largo de la exposición.

El fraguado y endurecimiento del cemento viene determinado por los mecanismos fisico-químicos que controlan la disolución y precipitación de los compuestos implicados en el proceso. De ahí que, para profundizar en el estudio de la naturaleza de las reacciones cementantes que tienen lugar, sea necesario conocer la química de soluciones de los fosfatos de calcio.

a) Constante del producto de solubilidad

En general, la precipitación de un compuesto mineral a partir de una solución acuosa tiende a ocurrir cuando la solución acuosa está sobresaturada de este compuesto mineral. Por el contrario, la disolución de un compuesto mineral tiene lugar cuando la solución acuosa que lo rodea está infrasaturada de este compuesto mineral. Las fuerzas motrices que controlan las reacciones de disolución y precipitación se relacionan con los respectivos grados de sobresaturación e infrasaturación definidos respecto del producto termodinámico de solubilidad.

La constante del producto termodinámico de solubilidad, o K_{ps} , describe el estado de equilibrio entre un compuesto mineral y la fase acuosa. Para un compuesto con una composición general $A_aB_bC_cX_kY_lZ_m$ el producto de solubilidad puede escribirse como:

$$K_{ps} = (A)^a(B)^b(C)^c(X)^k(Y)^l(Z)^m \quad (1.7)$$

donde las cantidades entre paréntesis son las actividades iónicas en el equilibrio [3,59].

En la Tabla 1.5. se recogen los valores de las constantes del producto de solubilidad (K_{ps}) de los principales fosfatos de calcio a 25 y 37 °C. Los fosfatos de calcio están listados en orden creciente de la relación calcio a fósforo molar, Ca/P. Este orden también coincide con el aumento de la basicidad de las sales [60,61].

b) Diagramas de solubilidad

Teniendo en cuenta la regla de las fases de Gibbs, si consideramos el sistema ternario $Ca(OH)_2-H_3PO_4-H_2O$, con dos fases, una solución y una sal sólida, en equilibrio a una temperatura y presión determinadas tenemos un único grado de libertad. Por tanto, la composición de todas las soluciones saturadas respecto a una sal vendrá definida por una línea, conocida como la isoterma de solubilidad de dicha sal.

La isoterma de solubilidad de una sal de fosfato de calcio puede calcularse a partir de la constante del producto de solubilidad, las constantes de disociación del ácido fosfórico (H_3PO_4) y del hidróxido cálcico ($Ca(OH)_2$), las constantes de estabilidad de los diferentes complejos formados, y un modelo apropiado para calcular los coeficientes de actividad de las distintas especies químicas involucradas en el proceso [3]. En muchos casos es necesario utilizar complejos sistemas de cálculo por ordenador para tener en cuenta todas las posibles interacciones y poder obtener resultados y conclusiones [62].

Tabla 1.5.- Constantes del producto de solubilidad para distintos compuestos de fosfatos de calcio a 25 y 37 °C

Ca/P	Compuesto	Fórmula	-log (K _{ps}) a 25 °C	-log (K _{ps}) a 37 °C
0.5	Monocalcio fosfato monohidratado (MCPM)	Ca(H ₂ PO ₄) ₂ .H ₂ O	muy soluble	-
0.5	Monocalcio fosfato anhidro (MCPA)	Ca(H ₂ PO ₄) ₂	muy soluble	-
1	Dicalcio fosfato dihidratado (DCPD)	CaHPO ₄ .2H ₂ O	6.59	6.63
1	Dicalcio fosfato (DCP)	CaHPO ₄	6.90	7.02
1.33	Octocalcio fosfato (OCP)	Ca ₈ H ₂ (PO ₄) ₆ .5H ₂ O	96.6	95.9
1.5	Fosfato tricálcico alfa (α-TCP)	α-Ca ₃ (PO ₄) ₂	25.5	25.5
1.5	Fosfato tricálcico beta (β-TCP)	β-Ca ₃ (PO ₄) ₂	28.9	29.5
1.67	Hidroxiapatita (HA)	Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)	58.4	58.6
2.0	Fosfato Tetracálcico (TTCP)	Ca ₄ (PO ₄) ₂ O	38 - 44	42.4

En las Figuras 1.6 y 1.7 se muestran dos versiones de los diagramas de solubilidad para siete sales de fosfatos de calcio a 37°C: el fosfato tetracálcico (TTCP), el fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), el fosfato dicálcico anhidro (DCP), el fosfato octacálcico (OCP), el fosfato tricálcico alfa (α-TCP), el fosfato tricálcico beta (β-TCP) y la hidroxiapatita (HA) [60]. En los cálculos se han tenido en cuenta los valores de las constantes del producto de solubilidad de la Tabla 1.1. En la Figura 1.6 se representa el logaritmo de la concentración de iones calcio, log [Ca], de la solución saturada en función del pH. La Figura 1.7 es análoga y muestra el logaritmo de la concentración de iones fósforo, log [P], frente al pH para las mismas soluciones saturadas.

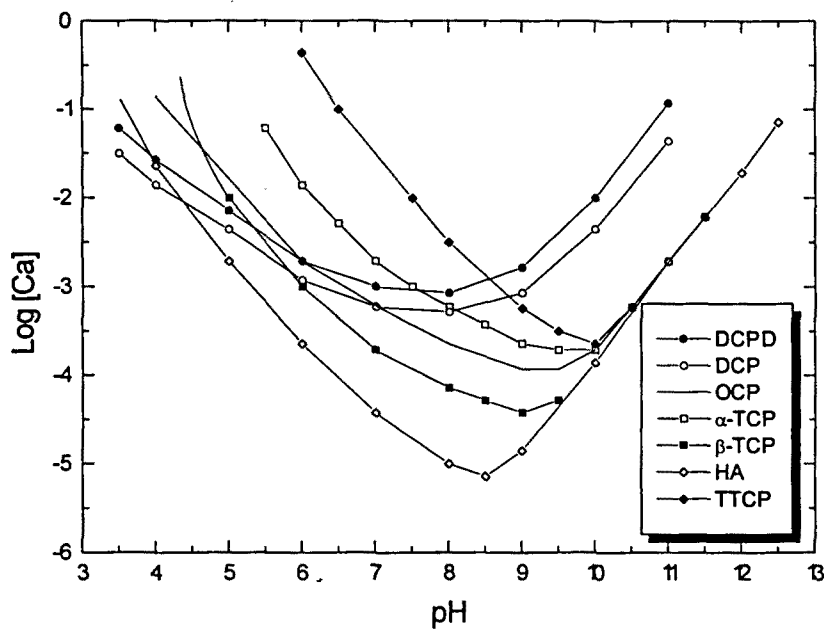


Figura 1.6.- Isotermas de solubilidad de soluciones en equilibrio con distintas sales de fosfatos de calcio en el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 37°C en una representación del $\log [\text{Ca}]$ frente al pH.

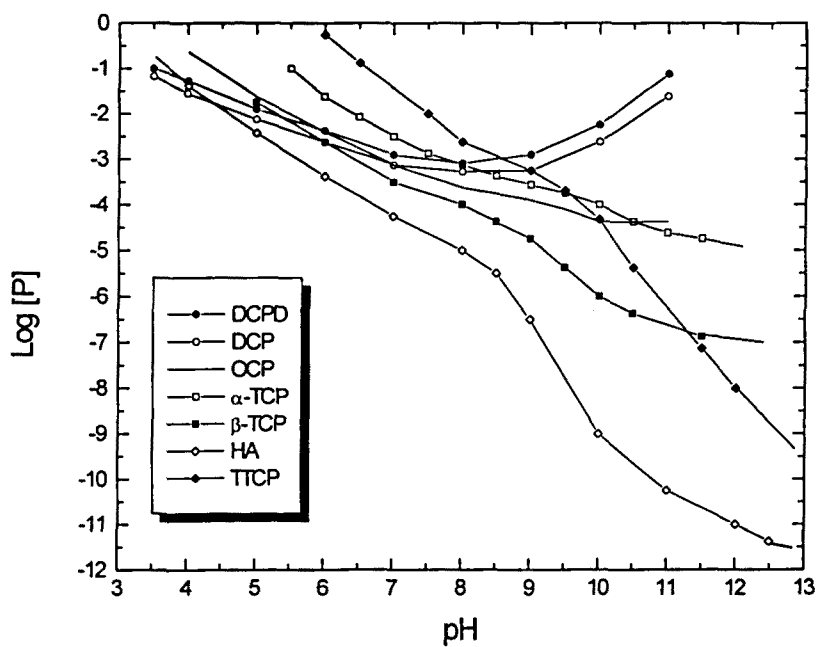


Figura 1.7.- Isotermas de solubilidad de las soluciones anteriores en una representación del $\log [\text{P}]$ frente al pH.

Los diagramas que se muestran en las Figuras 1.6. y 1.7. son válidos sólo para el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 37°C . Esto quiere decir que las composiciones que se describen en estos diagramas se han obtenido equilibrando una determinada sal en una solución acuosa sólo de ácido fosfórico (H_3PO_4) o de hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) y no en una solución que contenga otro tipo de compuestos diferentes a los del sistema ternario que se está considerando. Por tanto, al interpretar los diagramas hay que tener en cuenta que las variaciones en el pH implican simultáneamente una variación en la concentración de iones Ca^{2+} o iones fosfato presentes en la solución procedentes de la disociación del ácido fosfórico o el hidróxido cálcico.

Una característica común de las isotermas de las figuras anteriores es que tienen pendientes negativas en las regiones neutras y ácidas ($\text{pH} < 7$) de los diagramas de solubilidad. Esto indica que estos compuestos son más solubles a medida que el pH decrece.

El valor de la pendiente de la isoterma nos da una idea del aumento de la solubilidad de la sal a medida que el pH decrece. Por este motivo, la pendiente de la isoterma se suele tomar como un parámetro indicativo de la basicidad de la sal: para un mismo decremento en el valor del pH la solubilidad de una sal básica aumentará más que la de una sal ácida. Por ejemplo, en el diagrama de la Figura 1.6 puede verse que el DCPD y DCP, que son sales ácidas, tienen pendientes negativas menores que las sales básicas de OCP, $\alpha\text{-TCP}$, $\beta\text{-TCP}$, HA y TTCP.

En las regiones alcalinas de los diagramas de solubilidad, con la excepción del DCPD y el DCP, la concentración de fósforo, [P], disminuye al aumentar el pH (ver Figura 1.7.). Esto indica que las sales básicas se hacen menos solubles al aumentar el pH, mientras que las sales ácidas se hacen más solubles.

Las Figuras 1.6. y 1.7. proporcionan información valiosa acerca de las estabildades relativas de las distintas sales para diferentes valores del pH. En general, como ya se ha comentado, para un valor dado de pH aquella sal cuya isoterma esté por debajo de la isoterma de otra sal será más estable y por lo tanto menos soluble que la otra sal.

A partir del diagrama de solubilidad de la Figura 1.6. puede verse que a 37°C la HA es la sal menos soluble de todas para pHs mayores de 4.2. Por debajo de este valor ($\text{pH} \approx 4.2$) la sal menos soluble es el DCP. De forma similar se puede observar que para pH menores de 8.5 ($\text{pH} < 8.5$) la sal más soluble es el TTCP mientras que para pH mayores de 8.5 ($\text{pH} > 8.5$) la sal más soluble es el DCPD.

El punto de intersección de dos isotermas se conoce con el nombre de *punto singular* y define un estado de equilibrio metaestable. Cuando se prepara una suspensión con cantidades suficientes de dos sales de fosfatos de calcio en agua, ambas se disolverán hasta que la solución esté saturada respecto a las dos sales simultáneamente, alcanzándose el estado de equilibrio metaestable representado el punto singular. Esta evolución espontánea de la solución hacia la intersección de dos isotermas de solubilidad se llama *efecto de atracción de los puntos singulares* [62]. El sistema puede permanecer en este estado de equilibrio metaestable, o tender hacia un equilibrio termodinámico estable, produciéndose la precipitación de otro compuesto cuya isoterma esté por debajo del punto singular. De

hecho, las estabilidades relativas entre las distintas sales serán la fuerza motriz de las posibles reacciones químicas que ocurran en materiales de tipo cemento basados en fosfatos de calcio.

1.3.3.2. Fosfatos de calcio que se pueden obtener por precipitación a baja temperatura

No todos los fosfatos de calcio del sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ mencionados en el apartado anterior pueden obtenerse por precipitación a temperatura ambiente o corporal, sino únicamente los que se recogen en la Tabla 1.6 [3].

Tabla 1.6. Fosfatos de calcio que pueden precipitar a temperatura ambiente o corporal

Ca/P	Fosfato de calcio	Fórmula	pH
1.35	Fosfato de calcio amorfo (ACP)	—	4-9
0.5	Fosfato monocálcico monohidratado (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0-2
1.0	Fosfato dicálcico dihidratado (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2-6
1.33	Fosfato octacálcico (OCP)	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	5.5-7.0
1.5	Hidroxiapatita deficiente en calcio (CDHA)	$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$	6.5-9.5
1.67	Hidroxiapatita precipitada (PHA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	9.5-12

Si clasificamos los cementos de fosfatos de calcio en función del producto obtenido en la reacción de fraguado, esto limita el número de distintos tipos de cementos de fosfatos de calcio teóricamente posibles a 6.

Hay que precisar que, aunque desde un punto de vista estrictamente termodinámico, sólo existen dos fases estables a temperatura ambiente cuando están en contacto con una solución acuosa (el DCPD a pH menor que 4,2, y la HA a pH mayor que 4,2), sin embargo, por razones cinéticas pueden precipitar más fácilmente otras fases. Concretamente, para pHs comprendidos entre 5 y 7 el OCP es la fase favorecida. A valores de pH más elevados se ve favorecida la precipitación de CDHA, y a pH aún más elevados precipita HA [3].

Por otra parte, si el cemento contiene, además de iones calcio y fosfato, otros elementos, existen más posibilidades en cuanto al producto de reacción obtenido.

1.3.3.3. Composición de la fase sólida del cemento

a) Componentes principales

La composición de la fase sólida del cemento variará dependiendo de la reacción de fraguado que se quiera conseguir. En primer lugar, todos los fosfatos de calcio

mencionados en la Tabla 1.6 son posibles candidatos como reactivos del cemento. A éstos hay que añadir los fosfatos de calcio que se obtienen a altas temperaturas, y otros fosfatos de calcio que contienen componentes biocompatibles, como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- . En la Tabla 1.7 se recogen los principales compuestos que pueden ser seleccionados.

Tabla 1.7. Compuestos a base de fosfatos de calcio adecuados para utilizar como componentes de la fase en polvo de los cementos de fosfatos de calcio, además de los recogidos en la Tabla 1.6.

Ca/P	Compuesto	Fórmula
1.0	Fosfato dicálcico (DCP)	CaHPO_4
1.5	Fosfato tricálcico β (β -TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1.5	Fosfato tricálcico α (α -TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
2.0	Fosfato tetracálcico (TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$
1.67	Hidroxiapatita sinterizada (SHA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
1.42	Whitlockita sódica (SWH)	$\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$
1.0	Rhenanita (RH)	CaNaPO_4
1.0	Fosfato cálcico potásico (CPP)	CaKPO_4
1.0	Fosfato cálcico potásico sódico (CSPP)	$\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$
1.33	Fosfato tricálcico de magnesio (MTCP)	$\text{MgCa}_8(\text{PO}_4)_6$
1.28	Whitlockita de magnesio (MWH)	$\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$
0.5	Fosfato de calcio y zinc (CZP)	$\text{CaZn}_2(\text{PO}_4)_2$
2.0	Espodiosita (SP)	$\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$
1.67	Cloroapatita (CLA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$
1,67	Fluorapatita (FA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$
∞	Carbonato cálcico (calcita o aragonita)	CaCO_3
∞	Dolomita (DOL)	$\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$

No es posible conocer *a priori* qué combinaciones de fosfatos de calcio darán lugar a un producto cementante, ya que esto puede depender de muchos factores, como la reactividad de los productos, la morfología de los cristales que precipitan, etc. En la Tabla 1.8 se recogen algunas formulaciones de los componentes principales de la fase en polvo de los cementos de fosfatos de calcio desarrollados recientemente por distintos grupos de investigación. Se señala también la fase que precipita en cada caso, según los resultados mencionados en la bibliografía.

Lógicamente, además de los componentes seleccionados, es importante la relación molar empleada. También el tamaño de partícula del polvo de cada componente juega un papel importante en el fraguado y las propiedades finales del cemento, como se mostrará con detalle más adelante.

Tabla 1.8.- Sistemas cementantes formados a base de fosfatos de calcio, y fases que precipitan en cada caso

Componentes	Fase que precipita	Ref.
H ₃ PO ₄ -β-TCP	DCPD	Lemaitre <i>et al.</i> (63)
H ₃ PO ₄ -TTCP	DCPD, HA	(63)
MCPM-Ca(OH) ₂	DCPD, CDHA	Driessens <i>et al.</i> (64)
MCPM-TTCP	DCPD	(64)
MCPM-α-TCP	DCPD	(64)
MCPM-CIA-SWH	DCPD	(64)
MCPM-CaCO ₃	DCPD	(63)
MCPM-β-TCP	DCPD	Lemaitre <i>et al.</i> (65,63)
DCPD-TTCP	CDHA, HA	Brown <i>et al.</i> (66)
DCP-TTCP	CDHA, HA	(66)
DCPD-α-TCP	CDHA	(64)
DCP-α-TCP	CDHA	(64)
DCPD-CaCO ₃	CA*	(63)
MCPM-α-TCP-CaCO ₃	DA*	Constantz <i>et al.</i> (67)
MCPM-CaKPO ₄	ACP	(64)
MCPM-Ca ₂ NaK(PO ₄) ₂	ACP	Driessens <i>et al.</i> (68)
α-TCP	CDHA	(64)

*CA = Apatita carbonatada; DA = Dhallita

b) Aditivos de la fase sólida

Para facilitar la reacción de fraguado del cemento es común la adición en la fase en polvo del mismo, de pequeñas cantidades de materiales que actúen como gérmenes o semillas para la cristalización de la fase producto. Las semillas más utilizadas han sido polvos de PHA o CDHA.

Aunque el efecto de la adición de semillas no ha sido totalmente esclarecido, parece que la tendencia general es que se reducen los tiempos de fraguado del cemento. Este fue el comportamiento observado por Brown y Chow en el cemento formado por TTCP y DCP [60,69]. Por tanto, la adición de semillas puede ser recomendable en los cementos que tienen tiempos de fraguado excesivamente prolongados para satisfacer los requisitos clínicos. Algunos parámetros que se pueden optimizar son la cantidad de semilla añadida al cemento y su cristalinidad.

En el caso de los cementos de DCPD, la situación es la opuesta, ya que presentan un fraguado excesivamente rápido. Para retardar la reacción se han llevado a cabo adiciones de sulfato cálcico hemihidratado, sulfato cálcico dihidratado y pirofosfato cálcico [70].

1.3.3.4. Composición de la fase líquida del cemento

La función primaria de la fase líquida de un cemento es actuar como vehículo para la disolución de los reactivos y la precipitación de los productos. Como fase líquida se puede utilizar agua bidestilada, o bien soluciones acuosas de sales inorgánicas o incluso compuestos orgánicos, que pueden tener efectos acelerantes o retardadores sobre el fraguado del cemento.

El efecto acelerante de la presencia de iones fosfato en la solución ha sido puesta de manifiesto en distintas formulaciones. Brown y Chow verificaron que el empleo de una solución diluida de ácido fosfórico en lugar de agua aceleraba el fraguado del cemento formado a partir de TTCP y DCP ó DCPD [69]. Posteriormente, Driessens *et al.* demostraron la existencia de un comportamiento análogo en otras formulaciones basadas en α -TCP en las que se empleaba como fase líquida una disolución de Na_2HPO_4 ó $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que justificaron en base al efecto del ion común [71].

Para terminar, hay que señalar que la gran versatilidad y facilidad de manipulación que presentan los sistemas cementantes hace que el abanico de posibilidades en cuanto a los aditivos que se pueden incluir en su formulación con distintas finalidades sea muy amplia. En la Tabla 1.9 se enumeran a modo de ejemplo algunas de estas posibilidades, tanto respecto a la fase sólida como a la fase líquida [72]. Se incluyen aditivos inorgánicos, compuestos orgánicos e incluso moléculas bioactivas y factores de crecimiento, que pueden ser incorporadas en el cemento en orden a mejorar su bioactividad. Algunos han sido investigados, mientras que otros constituyen únicamente líneas de investigación futura.

1.3.3.5. Relación líquido/polvo

La relación líquido/polvo es un factor que influye en la plasticidad inicial de la pasta, y consecuentemente en su inyectabilidad y en los tiempos de fraguado. También la resistencia final se ve afectada por este parámetro, puesto que la porosidad del cemento fraguado está directamente relacionada con la relación líquido/polvo empleada.

Tabla 1.9.- Otros aditivos que se pueden incluir en las formulaciones de cementos de fosfatos de calcio como acelerantes, retardadores, promotores de la bioactividad o con otros objetivos [72].

Componentes	Compuestos
Sodio	NaF, Na ₂ CO ₃ , NaHCO ₃ , Na ₂ SO ₄ , ortofosfatos de Na, Na ₂ SiO ₃
Potasio	KF, K ₂ CO ₃ , K ₂ SO ₄ , ortofosfatos de K, K ₂ SiO ₃
Magnesio	MgHPO ₄ , Mg ₃ (PO ₄) ₂ .xH ₂ O, MgF ₂ , MgCO ₃ , MgO, CaMg(CO ₃) ₂ , Mg(OH) ₂ , MgSO ₄
Zinc	Zn ₃ (PO ₄) ₂ .4H ₂ O, ZnF ₂ , ZnCO ₃ , ZnSO ₄ , ZnO, Zn(OH) ₂
Calcio	CaSO ₄ , CaSO ₄ .½H ₂ O, CaSO ₄ .2H ₂ O, CaF ₂ , CaCO ₃
Biopolímeros	Proteínas, péptidos, proteoglicanos, glicosaminoglicanos, carbohidratos...
Ácidos orgánicos	Acido cítrico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido tartárico...
Acidos inorgánicos	Acido fosfórico...
Polímeros sintéticos	Acido poliláctico, ácido poliglicólico...
Antibióticos	Gentamicina ...
Factores de crecimiento	TGF-β, osteocalcina, proteínas GLA, BMP

1.3.4. Propiedades físico-químicas de los cementos de fosfatos de calcio

1.3.4.1. Tiempos de fraguado

La medida del tiempo de fraguado de un pasta de cemento es probablemente el modo más rápido de verificar si tiene lugar algún tipo de reacción de fraguado después de mezclar la fase líquida y la sólida. Es difícil hacer un resumen comparativo de los tiempos de fraguado obtenidos en las distintas formulaciones de cementos de fosfatos de calcio, ya que los procedimientos seguidos para determinarlos varían de unos autores a otros. Actualmente se cuenta con distintos procedimientos para modificar este parámetro, como la adición de semillas, la variación de la relación líquido/polvo o la utilización de soluciones acelerantes [60].

No existe un criterio general claramente establecido sobre el valor óptimo que debe tener el tiempo de fraguado para la aplicación clínica, pues las necesidades pueden variar de una aplicación a otra. En principio conviene que el cemento fragüe en un periodo de tiempo corto. Sin embargo, el cirujano debe contar con el tiempo suficiente para la preparación e implantación de la pasta de cemento. Driessens *et al.* [72] señalan como valores orientativos, siguiendo el procedimiento de medida del tiempo de fraguado de las agujas de Gillmore, un tiempo inicial de fraguado I, que indicaría el final del tiempo disponible para moldear la pasta, comprendido entre 4 y 8 minutos, y un tiempo final F, después del cual el cemento ha alcanzado un nivel de resistencia considerable, entre 10 y 15 minutos.

1.3.4.2. Comportamiento del cemento en ambiente fisiológico

Uno de los requisitos que debe cumplir un cemento diseñado para aplicaciones biomédicas es que tenga capacidad de fraguar y endurecer en las condiciones fisiológicas, que suponen, entre otras cosas, un grado muy elevado de humedad. No es suficiente que el cemento fragüe en condiciones atmosféricas, sino que debe hacerlo en contacto con la sangre y los fluidos fisiológicos, sin que la pasta sufra descohesión o desintegración.

Durante los primeros años de investigación sobre cementos de fosfatos de calcio no se prestó atención a esta propiedad. Sin embargo, recientemente diversos autores han investigado técnicas que permiten evaluarla [73], definiendo el tiempo de cohesión como el tiempo que debe transcurrir desde la mezcla entre el polvo y el líquido para poder sumergir la pasta en fluido fisiológico sin que sufra descohesión.

La consideración de este parámetro ha permitido diseñar formulaciones que son estables cuando la pasta del cemento se sumerge en una fase líquida inmediatamente después de mezclarla, resolviendo un problema de gran importancia en cuanto a la aplicabilidad del material [74-77].

1.3.4.3. Variación de volumen y liberación de calor durante el fraguado

Dos propiedades importantes en vistas a la implantación del cemento son la variación de volumen experimentada por el cemento durante la reacción de fraguado, y la posible liberación de calor. Tendrían repercusiones negativas tanto una contracción como una expansión excesiva de la pasta del cemento. En el primer caso se dificultaría la fijación y la bioactividad del mismo, y en el segundo se podría dañar la estructura ósea circundante. Por otra parte, un aumento de temperatura durante el fraguado podría producir necrosis ósea. Es bien conocido el caso del cemento óseo acrílico de PMMA, que presenta problemas tanto por la contracción de volumen como por la elevada exotermia de fraguado que experimenta.

En cuanto a los cementos a base de fosfatos de calcio, los resultados sobre estos parámetros recogidos en la literatura son claramente positivos. La contracción lineal de volumen medida para tres formulaciones distintas de cementos de fosfatos de calcio

basadas en α -TCP fue sólo del $0,1 \pm 0,05$ % [78]. El mismo resultado se obtuvo para un cemento a base de MCPM y MgO, mientras que en una formulación compuesta por TTCP y DCP se observó una expansión lineal de $0,06 \pm 0,01$ % [79]. En cualquier caso, se trata de valores muy pequeños, que no parece que puedan plantear problemas en el comportamiento *in vivo* del material.

Los estudios calorimétricos llevados a cabo en la formulación basada en TTCP y DCP o DCPD indican que, aunque la reacción de fraguado es exotérmica, el intercambio de calor producido es extremadamente pequeño [57]. Los resultados encontrados por otros autores en otras formulaciones fueron similares: no se detectó ningún incremento de temperatura apreciable en el fraguado de diversos cementos basados en α -TCP, mientras que en una formulación compuesta por MCPM y CaKPO_4 la temperatura máxima medida fue de 33°C , y en otra compuesta por MCPM y MgO se alcanzaron los 44°C [78].

1.3.4.4. Resistencia mecánica

Los parámetros que se suelen determinar para evaluar la resistencia mecánica de los cementos de fosfato de calcio son la resistencia a la compresión y la resistencia a la tracción diametral. Bermúdez et al. llevaron a cabo un estudio comparativo de estas propiedades para varias formulaciones de cementos de fosfatos de calcio [80], encontrando valores de la resistencia a la compresión hasta 60 MPa y de resistencia a la tracción diametral hasta 5 MPa. Aunque estos resultados son indicativos de los órdenes de magnitud que se pueden obtener, hay que tener en cuenta que existen muchos parámetros, aparte de la composición química, que pueden influir en el comportamiento mecánico de un cemento, como la relación líquido/polvo empleada, el tamaño de partícula del polvo, o la utilización de diversos aditivos.

Concretamente, un factor claramente determinante en las propiedades mecánicas de los cementos es su porosidad. De hecho, los valores relativamente elevados de porosidad que presentan los cementos explican que su resistencia sea muy inferior a la de las cerámicas de fosfatos de calcio [60]. En la literatura se encuentran referenciados valores de la resistencia a la compresión para la hidroxiapatita sinterizada de hasta 917 MPa [35]. Sin embargo, Williams demostró que en las cerámicas de hidroxiapatita se producía una disminución exponencial de la resistencia a la compresión al aumentar la porosidad, en el rango comprendido entre el 8% y el 70% [81]. Aoki [82] señala como valores típicos de resistencia a la compresión para cerámicas de hidroxiapatita obtenidas a 1150°C , con aproximadamente un 20% de porosidad, 308 ± 46 MPa, mientras que a 1300°C se consigue reducir la porosidad a un 4% y la resistencia a la compresión aumenta a 509 ± 57 MPa, valores que concuerdan con el modelo postulado por Williams. En un estudio llevado a cabo por Martin y Brown [83] se muestra que la resistencia a la compresión que se obtiene para un cemento de fosfato de calcio basado en TTCP y DCP cumple la misma relación logarítmica entre la porosidad y la resistencia a la compresión señalada por Williams y Aoki. Esto implica que el método de obtención de la hidroxiapatita monolítica a baja temperatura a través de una reacción cementante no produce por sí mismo un comportamiento mecánico distinto, sino que se obtienen

propiedades mecánicas análogas a las que tendría una cerámica de hidroxiapatita con una porosidad equivalente.

Por otra parte, en un estudio llevado a cabo por Ishikawa y Asaoka a partir de un cemento de TTCP y DCP se demostró que existe una relación exponencial entre la resistencia a la tracción diametral y la porosidad del cemento [84]. El valor de la resistencia a la tracción diametral obtenido extrapolando el caso en que la porosidad fuera igual a cero fue de 103 MPa. Sin embargo, el valor obtenido para el cemento está en torno a los 10 MPa.

La misma naturaleza de los cementos de fosfatos de calcio hace imposible una mejora sustancial de su comportamiento mecánico, al estar éste tan estrechamente relacionado con la porosidad. Aunque un procedimiento para reducir la porosidad sería disminuir la relación líquido/polvo empleada, la necesidad de obtener una pasta trabajable señala un límite en esta reducción. Por otra parte, la preparación del cemento a altas presiones, además de que obstaculiza la aplicabilidad del material, no consigue reducir la porosidad por debajo del 26-28% [83,84], lo que supone un incremento de resistencia poco apreciable. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la porosidad, que tiene consecuencias negativas en cuanto a las propiedades mecánicas, puede ser un factor positivo en cuanto al comportamiento biológico del material.

Con el fin de mejorar la resistencia mecánica del cemento algunos autores han sugerido la incorporación de una matriz polimérica. Sin embargo, aunque se consigue de esta forma una mejora en el comportamiento mecánico, se perjudica el carácter bioactivo de estos materiales [85,86]. Otros autores defienden un enfoque distinto frente a este problema señalando que, más que en intentar mejorar su comportamiento mecánico, parece que la optimización de las formulaciones de cementos de fosfatos de calcio puede estar en la aceleración de su capacidad de ser reemplazado por el hueso, de forma que sus propiedades mecánicas sean sustituidas por las del tejido vivo en un corto intervalo de tiempo [84].

1.3.5. Propiedades biológicas

La biocompatibilidad de los fosfatos de calcio está ampliamente documentada por la larga experiencia que existe en el campo de las cerámicas de fosfatos de calcio [26,27,38]. En cuanto a los cementos de fosfatos de calcio, se han llevado a cabo estudios del comportamiento *in vivo* de varias formulaciones, algunas de las cuales se detallarán a continuación. En todos los casos los resultados muestran que son perfectamente biocompatibles, sin provocar ningún tipo de reacción tóxica ni inflamación local, ni encapsulación por tejido fibroso, observándose la formación de hueso nuevo en aposición con el implante.

Respecto a la posible reabsorción de los cementos de fosfatos de calcio, es necesario distinguir dos tipos de bio-reabsorción [72]. Un material puede ser reabsorbido debido a que no es estable en los fluidos orgánicos, sin implicación de la actividad celular. Se habla entonces de bioreabsorción pasiva, para diferenciarla de la mediada por actividad celular. Un ejemplo de un material que sufre reabsorción pasiva es el sulfato cálcico.

Teniendo en cuenta su solubilidad en ambientes cercanos a la neutralidad [3], es de esperar que los cementos que dan como producto DCPD también experimenten reabsorción pasiva al ser implantados. Sin embargo, los cementos que dan como producto CDHA es de esperar que experimenten reabsorción activa, mediada por la acción de los osteoclastos. En cuanto a los cementos de PHA, no es de esperar que sean reabsorbibles, de acuerdo con el comportamiento observado en los gránulos de hidroxiapatita, que son osteointegrados en la estructura ósea, pero no reabsorbidos [87, 88].

a) Cemento basado en TTCP y DCPD o DCP.

Al ser la primera formulación desarrollada, también es la que cuenta con más experimentación relativa a su comportamiento biológico. Se mencionan a continuación alguno de los resultados obtenidos.

Se llevaron a cabo estudios de implantación de discos del cemento de TTCP y DCPD previamente fraguados en el cráneo de gatos, sin observarse toxicidad ni infección [89]. Se observó una reabsorción de los discos en proporción a su macroporosidad. Se formaron focos de hueso nuevo en la interfaz cráneo-implante. Según los autores, la sustitución de los implantes por tejido óseo tuvo lugar por una combinación de los mecanismos de reabsorción y osteoconducción. El mismo tipo de respuesta, con la formación de hueso nuevo alrededor de los implantes fue observado tras utilizar el cemento de TTCP y DCP en el tratamiento endodóntico de dientes en monos [90] y tras implantarlo en bolsas formadas quirúrgicamente en la mandíbula inferior de perros [91].

b) Cemento basado en β -TCP y MCPM

La biocompatibilidad y bioresorción de este cemento, que tras la reacción de fraguado contiene DCPD y β -TCP, fue ensayada implantando el material en cavidades perforadas en la metafisis de huesos largos en perros [92]. Se comprobó que el cemento endurecía bien *in situ*, adaptándose a la geometría de las cavidades. Después de 7 meses el DCP se había reabsorbido completamente, encontrándose sólo las partículas más grandes de β -TCP rodeadas por hueso nuevo.

c) Cemento basado en α -TCP, MCPM y CaCO_3

El cemento fue implantado en la diáfisis del fémur de conejos [67]. Tras 2 semanas de implantación se observó la presencia de osteoclastos y osteoblastos en la interfaz del implante y el hueso, indicando que éste estaba siendo sustituido por hueso nuevo. Se implantó también el material en la metafisis de la tibia de perros [67], observándose que después de 16 semanas el grado de transformación del cemento en hueso neoformado era muy elevado, especialmente en la zona de hueso cortical. Actualmente se están llevando a cabo experimentos clínicos humanos con esta formulación, que está ya en el mercado.

d) Cemento basado en α -TCP

El comportamiento *in vivo* de este material fue evaluado mediante la implantación del cemento en cavidades realizadas quirúrgicamente en la tibia de cabras [93]. El estudio histológico reveló que la presencia del cemento estimula el crecimiento de hueso, comparado con cavidades control vacías. Se observó reabsorción y remodelación de las partículas del cemento. Los mismos mecanismos se identificaron después de 5 meses de implantación del cemento en la tibia de conejos, detectándose que grandes porciones del material habían sido reabsorbidas y reemplazadas por tejido óseo [94].

1.3.6. Aplicaciones

Gracias a su excelente biocompatibilidad y al efecto promotor de la formación de hueso que ponen de manifiesto los estudios sobre su comportamiento *in vivo* en diversos modelos animales, los cementos de fosfatos de calcio son materiales muy prometedores en el campo de la sustitución y regeneración de hueso.

Brown y Chow propusieron las siguientes aplicaciones [66,69] para este tipo de materiales:

A) En el campo de la ortopedia:

- (a) sustitución de hueso perdido por trauma o cirugía
- (b) cemento adhesivo para cirugía ortopédica
- (c) promoción de crecimiento de hueso a su alrededor

B) En el campo de la odontología y la cirugía maxilofacial:

- (a) base o revestimiento para proteger la pulpa
- (b) material protector de la pulpa expuesta
- (c) promotor de la remineralización en casos de afección periodontal
- (d) material de obturación temporal
- (e) material reconstructor de las crestas alveolares en pacientes edentados
- (f) material de obturación endodóntica de canales radiculares
- (g) cementación de pines de retención
- (h) obturación de bolsas después de extracciones dentarias
- (i) cemento para fijación de implantes dentales
- (j) cemento adhesivo
- (k) material de remineralización y de-sensibilización de raíces dentales expuestas

Algunas de las formulaciones desarrolladas han sido utilizadas con éxito en modelos animales para craneoplastias [95] y cirugía maxilofacial [96], así como para la fijación de tornillos [97] y de clavos intramedulares [98]. Otras aplicaciones de estos cementos están siendo diseñadas, en los campos de la fijación de prótesis articulares [99] y de liberación controlada de fármacos [100-102].

REFERENCIAS

1. M.J. Yaszemski, R.G. Payne, W.C. Hayes, R. Langer y A.G. Mikos, "Evolution of bone transplantation: molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone", *Biomaterials* **17** (1996) 175-185.
2. S.C. Cowin, S.C., W.C. Van Buskirk y R.B. Ashman, "Properties of bone", en "Handbook of Bioengineering", R. Skalak y S. Chien (Eds.), McGraw-Hill, USA (1987) pp. 2.1-2.27.
3. F.C.M. Driessens, R.M.H. Verbeeck, "Biominerals", CRC Press, Boca Raton, Florida(1990).
4. J.A. Buckwalter, R.L. Cruess, en: C.A. Rockwood, D.P. Green y R.W. Bucholz (Eds.), "Fractures in Adults" (3ª ed.), J.B. Lippincott, Philadelphia (1991), 181-222.
5. H. Burchardt, "Biology of bone transplantation", *Orthop. Clin. North. Am.* **18** (1987), 187-196.
6. S.C. Cowin, "The mechanical properties of cortical bone tissue", en: Cowin S.C. (Ed.), "Bone mechanics", CRC Press, Boca Raton, Florida (1991), 98-127.
7. W.C. Hayes, en: V.C. Mow y W.C. Hayes (Eds.), "Basic Orthopaedic Biomechanics", Raven Press, Nueva York (1991), 93-142.
8. L. Feenstra y K. de Groot, "Medical uses of calcium phosphate ceramics", en K. de Groot (Ed.), "Bioceramics of Calcium Phosphate" CRC Press, Boca Raton, Florida, USA (1983), 131-141.
9. P. Eisenberger, D. Rekow et al., "Biomaterials and medical implant science: Presentand Future perspectives", Report of a National Institutes of Health Workshop, U.S.A., 16-17 Octubre 1995. Un resumen puede encontrarse en *J. Biomed. Mater. Res.* **32** (1996) 143-147.
10. S. Miyamoto y K. Takaoka, "Bone induction and bone repair by composites of bone morphogenetic protein and biodegradable synthetic polymers", *Ann. Chir. Gynaecol.* **82** (1993), 69-75.
11. R.C. Thomson, M.J. Yazemski, J.M. Powers, A.G. Mikos, "Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone", *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.* **7** (1995), 23-38.
12. R.C. Thomson, M.C. Wake, M.J. Yaszemski, A.G. Mikos, "Biodegradable polymerscaffolds to regenerate organs", en N.A. Peppas y R.S. Langer (Eds.), *Advances in Polymer Science* **122** (1995) 245-274.

13. L.S. Nichter, M. Yazdi, K. Kosari, R. Sridjaja, E. Ebramzadeh, M.E. Nimni, "Demineralized bone matrix/polydioxanone composite as a substitute for bone graft: a comparative study in rats", *J. Craniofac. Surg.* **3** (1992), 63-69.
14. T.N. Gerhart, A.A. Renshaw, R.L. Miller, R.J. Noecker, W.C. Hayes, "In vivo histologic and biomechanical characterization of a biodegradable particulate composite bone cement", *J. Biomed. Mater. Res.* **23** (1989), 1-16.
15. E. Solheim, E.M. Pinholt, G. Bang, E. Sudmann, "Regeneration of calvarial defects by a composite of bioerodible polyorthoester and demineralized bone in rats", *J. Neurosurg.* **76** (1992), 275-279.
16. E. Mathiowitz, C. Amato, R. Langer, "Polyanhydride microspheres: 3. Morphology and characterization of systems made by solvent removal", *Polymer* **31** (1990), 547-555.
17. F.F. Nielsen, T. Karring, S. Gogolewski, "Biodegradable guide for bone regeneration: polyurethane membranes tested in rabbit radius defects", *Acta Orthop. Scand.* **63** (1992), 66-69.
18. R.C. Thomson, M.J. Yaszemski, J.M. Powers *et al.*, en: A.G. Mikos, R.M. Murphy, H. Bernstein, N.A. Peppas (Eds.), "Biomaterials for Drug and Cell Delivery", Materials Research Society, Pittsburg (1994), 33-40.
19. C.P. Desilets, L.J. Marden, A.L. Patterson, J.O. Hollinger, "Development of synthetic bone-repair materials for craniofacial reconstruction", *J. Craniofac. Surg.* **1** (1990), 150-153.
20. T.J. Gao, T.S. Lindholm, A. Marttinen, T. Puolakka, "Bone inductive potential and dose-dependent response of bovine bone morphogenetic protein combined with type IV collagen carrier", *Ann. Chir. Gynaecol.* **82** (1993) 77-85.
21. Y. Yamazaki, S. Oida, Y. Akimoto, S. Shioda, "Response of the mouse femoral muscle to an implant of a composite of bone morphogenetic protein and plaster of Paris", *Clin. Orthop. Rel. Res.* **234** (1988), 240-249.
22. K. Takaoka, H. Nakahara, H. Yoshikawa, K. Masuhara, T. Tsuda, K. Ono, "Ectopic bone induction on and in porous hydroxyapatite combined with collagen and bone morphogenetic protein" *Clin. Orthop. Rel. Res.* **234** (1988), 250-254.
23. S.L. Isaugh, M.J. Yaszemski, R. Bizios, A.G. Mikos, "Osteoblast function on synthetic biodegradable polymers", *J. Biomed. Mater. Res.* **28** (1994), 1445-1453.
24. C.T. Laurencin, M.E. Norman, H.M. Elgandy, et al., "Use of polyphosphazenes for skeletal tissue regeneration", *J. Biomed. Mater. Res.* **27** (1993), 963-973.

25. K. Iyoda, T. Miura, H. Nogami, "Repair of bone defect with cultured chondrocytes bound to hydroxyapatite", *Clin. Orthop. Rel. Res.* **288** (1993), 287-293.
26. A. Ravaglioli y A. Krajewski, "Bioceramica e Corpo Humano", Faenza Editrice, Faenza (1984).
27. L.L. Hench, "Bioceramics: from concept to clinic", *J. Am. Ceram. Soc.* **74** (1991), 1487-1510.
28. L.L. Hench, R.J. Splinter, W.C. Allen y T.K. Greenlee Jr., "Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials", *J. Biomed. Mater. Res.* **2** (1972) 117-141.
29. H. Bromer, E. Pfeil y H.H. Kas, Patente alemana 2, 326, 100 (1973).
30. U.M. Gross y V. Strunz, "The anchoring of Glass-ceramics of different solubility to the femur of the rat", *J. Biomed. Mater. Res.* **14** (1980), 607.
31. T. Kokubo, S. Ito, S. Sakka y T. Yamamuro, "Formation of a high-strength bioactive glass-ceramic in the system MgO-CaO-SiO₂-P₂O₅", *J. Mater. Sci.* **21** (1986) 536.
32. W. Bonfield, "Present problems, future solutions", en J. Wilson, L.L. Hench y D. Greenspan, "Bioceramics", vol. 8, Oxford 1995, 375-380.
33. T.D. Driskell, C.R. Hassler y L.R. McCoy, "Calcium phosphate resorbable ceramics: A potential alternative to bone grafting", *J. Dent. Res.* **52** (1973), 123.
34. S.R. Levitt, P.H. Crayton, E.A. Monroe, R.A. Condrate, "Forming method for apatite prosthesis", *J. Biomed. Mater. Res.* **3** (1969) 683.
35. M. Jarcho, C.H. Bolen, M.B. Thomas, J. Bobick, J.F. Kay, R.H. Doremus, "Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form", *J. Mater. Sci.* **11** (1976), 2027-2035.
36. H. Aoki, K. Kato, M. Ebihara, y M. Inoue, "Studies on the application of apatite to dental materials", *J. Dent. Eng. (Japan)* **17** (1976), 200.
37. H.W. Denissen, K. de Groot, P. Kakkes, A. van den Hooff, y R.J. Klopper, "Animal and human studies of sintered hydroxyapatite as a material for tooth root implants", First World Biomat. Congr. (Baden, Austria), 1980, abstract 3.8.1.
38. M. Jarcho, "Calcium Phosphate Ceramics as Hard Tissue Prosthetics", *Clin. Orthop. Rel. Res.* **157** (1981), 259-278.
39. L. Yubao, C.P.A.T. Klein, J. De Wijn, S. Van de Meer, K. De Groot, "Shape change and phase transition of needle-like non-stoichiometric apatite crystals", *J. Mat. Sci. Mat. Med.* **5** (1994) 263-268.

40. R.M. Blitz y E.D. Pellegrino, *J. Dent. Res.* **62** (1983), 1190.
41. E.E. Berry, "The structure and composition of some calcium-deficient apatites", *J. Inorg. nucl. Chem.* **29** (1967), 317-327.
42. K. de Groot, C.P.A.T. Klein, J.G.C. Wolke, J. de Blicck-Hogervorst, "Chemistry of calcium phosphate bioceramics", en T. Yamamuro, L.L. Hench y J. Wilson (Eds.), "Handbook of Bioactive ceramics, vol. II Calcium phosphate and hydroxylapatite ceramics", CRC Press, Boca Raton, Florida (1990), 3-15.
43. J.J. Klawitter y S.F. Hulbert, "Application of porous ceramics for the attachment of load bearing orthopedic applications", *J. Biomed. Mater. Res. Symp.* **2** (1971), 161.
44. W.E. Brown y L.C. Chow, "A new calcium phosphate setting cement", *J. Dent. Res.* **62** (1983), 672.
45. F.M. Lea, "The Chemistry of cement and concrete", 3ª edición, Edward Arnold Publishers Ltd., Londres (1973).
46. H.F.W. Taylor. "Introducción" en "La química de los cementos". H.F.W. Taylor (ed.).vol.I, Ediciones Urmo, Bilbao (1967).
47. T.C.Powers. "Estructura física de la pasta de cemento Portland", en "La química de los cementos", H.F.W Taylor (ed), Ediciones Urmo, Bilbao (1967), pp. 444-472.
48. J.M. Coulson y J.F. Richardson, "Ingeniería Química", Tomo II, Ed. Reverté, Barcelona 1981.
49. Carman, P.C., "Flow of Gases Through Porous Media", Academic Press, Nueva York (1956).
50. T.C.Powers, "Mechanisms of shrinkage and reversible creep of hardened cement paste", Proc. Int. Conf. Structure of Concrete, London 1965, Concrete Association London 1969, 319-344.
51. Bye, G.C., "Portland cement. Composition, production and properties", Pergamon Press, Oxford 1983, 125-127.
52. R.F. Feldman y P.J. Sereda, "A model for hydrated Portland cement from sorption, length change and mechanical properties", *Materiaux et constructions* 1 (6) 509 (1968).
53. W. Czernin, *Zem. Bet.* **16** (1959) 18.
54. Brunauer S., *Am. Scient.* **50** (1), 210 (1962).

55. Le Chatelier, H. Tesis 1887: "Recherches experimentales sur la Constitution des Mortiers hydrauliques", 2ª ed., Dunod, Paris (1904).
56. E.E. Segalova, E.A. Amelina y P.A. Rebinder, *Kolloid. Zh.* **25**, 229 (1963).
57. P.W. Brown y M. Fulmer, "Kinetics of hydroxyapatite formation at low temperature", *J. Am. Ceram. Soc.* **74** (1991), 934-940.
58. N.S. Mandel, "The structural basis of crystal induced membranolysis", *Arthritis Reum.* **19** (1976) 439-447.
59. I.N. Levine, "Fisicoquímica", 3ª Edición, McGraw-Hill, Madrid (1981).
60. L.C. Chow, "Development of self-setting calcium phosphate cements", *J. Ceram. Soc. Japan, Int. Ed.*, **99** (1992) 927-936.
61. L.C. Chow, S. Takagi, P.D. Costantino, C.D. Friedman, "Self setting calcium phosphate cements", *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **179** (1991) 3-24.
62. G Vereecke and J Lemaitre. "Calculation of the solubility diagrams in the system $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ ". *J. Cryst. Growth* **104** (1990) 820-832.
63. J. Lemaitre, "Injectable calcium phosphate hydraulic cements: new developments and potential applications", *Innov. Tech. Biol. Med.* **16** (1995) 109-120.
64. F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, O. Bermudez, J.A. Planell, M.P. Ginebra y E. Fernández. "Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **5** (1994) 164-170.
65. J. Lemaitre, A. Mirtchi y A. Mortier, " Calcium phosphate cements for medical use: state of the art and perspectives of development", *Sil. Ind. Ceram. Sci. Technol.* **52** (1987), 141-146.
66. W.E. Brown and L.C. Chow, "Dental restorative cement pastes", *US Patent* 4, 518, 430, May 21, 1985.
67. B.R. Constantz, I.C. Ison, M.T. Fulmer, R.D. Poser, S.T. Smith, M. VanWagoner, J. Ross, S.A. Goldstein, J.B. Jupiter, D.I. Rosenthal, "Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone", *Science* **267** (1995), 1796-1799.
68. F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, E. Fernández, M.P. Ginebra, J.A. Planell, R.M.H. Verbeeck, E.A.P. De Maeyer, G. Berger, "Amorphous calcium phosphate cements", Fifth World Biomaterials Congress, May 29-June 2, 1996, Toronto, Canada, p. 346.
69. W.E. Brown and L.C. Chow, "A new calcium phosphate water-setting cement", en: P.W. Brown (Ed) *Cements research progress*, Am. Ceram. Soc., Westerville, Ohio, 1986, pp. 351-379.

70. A.A. Mirtchi, J. Lemaitre and E. Munting, "Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of the β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements", *Biomaterials* **10** (1989) 634-638.
71. E. Fernández, M. G. Boltong, M.P. Ginebra, O. Bermúdez, F.C.M. Driessens, and J.A. Planell, "Common Ion effect on some Calcium Phosphate Cements", *Clinical materials* **16** (1994) 99-103.
72. F.C.M. Driessens, J.A. Planell, y F.J. Gil, "Calcium phosphate bone cements", en: D.L. Wise, D.J. Trantolo, D.I. Altobelli, M.J. Yaszewski, J.D. Gresser y E.R. Schwartz, "Encyclopedic Handbook of biomaterials and bioengineering, Part B: Applications", Ed. Marcel Dekker, NY, USA (1995), 855-877.
73. E. Fernández, M.G. Boltong, M.P. Ginebra, F.C.M. Driessens, O. Bermúdez and J.A. Planell, "Development of a method to measure the period of swelling of calcium phosphate cements", *J. Mater. Sci. Letters* **15** (1996), 1004-1005.
74. M.P. Ginebra, E. Fernández, M.G. Boltong, O. Bermúdez, J.A. Planell and F.C.M. Driessens, "Compliance of an apatitic calcium phosphate with the short-term clinical requirements in bone surgery, orthopaedics and dentistry", *Clinical Materials* **17** (1994) 99-104.
75. K. Ishikawa, Y. Miyamoto, M. Kon, M. Nagayama, K. Asaoka, "Non-decay type, fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate", *Biomaterials* **16** (1995) 527-532.
76. Y. Miyamoto, K. Ishikawa, K. Fukao, M. Sawada, M. Nagayama, M. Kon, K. Asaoka, "In vivo setting behavior of fast-setting calcium phosphate cement", *Biomaterials* **16** (1995) 855-860.
77. M. Takechi, Y. Miyamoto, K. Ishikawa, M. Yuasa, M. Nagayama, M. Kon, K. Asaoka, "Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement using chitosan", *J. Mater. Sci. Mater. med.* **7** (1996), 315-322.
78. E. Fernández, M.P. Ginebra, O. Bermúdez, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens and J.A. Planell, "Dimensional and thermal behaviour of calcium phosphate cements during setting compared to PMMA bone cements", *J. Mater. Sci. Letters* **14** (1995), 4-5.
79. Y. Takezawa, Y. Doi, S. Shibata, N. Wakamatsu, H. Kamemica, T. Goto, M. Ijima, Y. Moriwaki, K. Uno, F. Kubo and Y. Haeuchi, "Self-setting apatite cement II. Hydroxyapatite as setting accelerator", *J. Japan. Soc. Dent. Mater. Devices* **6** (1987), 426-431.
80. O. Bermudez, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens and J.A. Planell, "Compressive strength and diametral tensile strength of some calcium orthophosphate cements: a pilot study", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4** (1993) 389-392.

81. D. Williams (Ed.) en: "Concise encyclopedia of medical and dental materials", Pergamon, Oxford (1990).
82. H. Aoki, en "Science and medical applications of hydroxyapatite", Takayama Press System Center Co. (1991).
83. R.I. Martin, P.W. Brown, "Mechanical properties of hydroxyapatite formed at physiological temperature", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **6** (1995), 138-143.
84. K. Ishikawa, K. Asaoka, "Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement", *J. Biomed. Mater. Res.* **29** (1995), 1537-1543.
85. K. Miyazaki, T. Horibe, J.M. Anntonucci, S. Takagi, L.C. Chow, "Polymeric calcium phosphate cements: analysis of reaction products and properties", *Dent. Mater.* **9** (1993) 41-45.
86. K. Miyazaki, T. Horibe, J.M. Anntonucci, S. Takagi, L.C. Chow, "Polymeric calcium phosphate cements: Setting reaction modifiers", *Dent. Mater.* **9** (1993) 46-50.
87. C.P.A.T. Klein, A.A. Driessen, K. de Groot and A. van den Hooff, "Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue", *J. Biomed. Mater. Res.* **17** (1983) 769-784.
88. M. Winter, P. Griss, K. de Groot, H. Tagai, G. Heimke, H.J.A. van Dijk and K. Sawai, "Comparative histocompatibility testing of seven calcium phosphate ceramic", *Biomaterials* **2** (1981), 159-160.
89. P.D. Constantino, C.D. Friedman, K. Jones, L.C. Chow, H.J. Polner y G.A. Sisson, "Hydroxyapatite cement I. Basic chemistry and histologic properties", *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **117** (1991), 379-384.
90. Y.C. Hong, J.T. Wang, C.Y. Hong, W.E. Brown and L.C. Chow, "The periapical tissue reactions to a calcium phosphate cement in the teeth of monkeys", *J. Biomed. Mat. Res.* **25** (1991) 485-498.
91. A. Sugawara, K. Kusama, S. Nishimura, M. Nishiyama, M. Ohashi, I. Moro, L.C. Chow and S. Takagi, "Biocompatibility and osteoconductivity of calcium phosphate cement", *J. Dent. Res.* **69** (1990), 312.
92. E. Munting, A.A. Mirtchi and J. Lemaitre, "Bone repair of defects filled with a phosphocalcic hydraulic cement: an in vivo study", *J. Mater. Sci. Mat. Med.* **4** (1993), 337-344.
93. J.A. Jansen, J.E. De Ruijter, H.G. Schaeken, J.P.C.M. Van der Waerden, J.A. Planell y F.C.M. Driessens, "Evaluation of tricalciumphosphate/hydroxyapatite

- cement for tooth replacement: an experimental animal study”, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **6** (1995), 653-657.
94. M. Vasconcelos, A. Alfonso, R. Branco, J.A. Planell, F.C.M. Driessens, J. Cavalheiro, “Histological evaluation of two bioactive cements”, Proceedings of the 5th World Biomaterials Congress, Toronto (1996), 61.
 95. P.D. Costantino, C.F. Friedman, K. Jones, L.C. Chow, H.J. Pelzer, G.A. Sisson, “Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty”, *Plast. Reconstr. Surg.* **90** (1992), 174-185.
 96. M.L. Shindo, P.D. Costantino, C.D. Friedman, L.C. Chow, “Facial skeletal augmentation using hydroxyapatite cement”, *Act. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **119** (1993), 185-190.
 97. M. Bohner, J. Lemaitre, J. Cordey, S. Gogolewski, T.A. Ring y S.M. Perren, “Potential use of biodegradable bone cement in bone surgery: Holding strength of screws in reinforced osteoporotic bone”, *Orthopaedic Trans.* **16** (1992), 51.
 98. R.D. Coutts, S.A. Hacker, B.R. Constantz, J.M. Kerina y V. Nguyen, “The evaluation of a bioresorbable cement for the temporary fixation of intramedullary rods”, Proc. 10th Eur. Conf. Biomater, Sept 8-11 1993, Davos, Switzerland (1993), 24.
 99. F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, E. Fernández, M.P. Ginebra, y J.A. Planell, “A new concept for the fixation of metal endoprostheses in bone”, Proceedings of the 3rd Meeting on Ceramics, Cells and Tissues, Faenza (Italia), Mayo 1996.
 100. M. Otsuka, Y. Matsuda, Y. Suwa, J.L. Fox, y W.I. Higuchi, “A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement. 2. Physicochemical properties and drug release rate of the cement-containing indomethacin”, *J. Pharmaceut. Sci.* **83** (1994), 611-615.
 101. M. Otsuka, Y. Matsuda, Y. Suwa, J.L. Fox, y W.I. Higuchi, “A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement. 3. Physicochemical properties and drug release rate of bovine insulin and bovine albumin”, *J. Pharmaceut. Sci.* **83** (1994), 255-258.
 102. M. Otsuka, Y. Matsuda, Y. Suwa, J.L. Fox, y W.I. Higuchi, “A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement. 4. Effect of the mixing solution volume on the drug-release rate of heterogeneous aspirin-loaded cement”, *J. Pharmaceut. Sci.* **83** (1994), 259-263.

Capítulo 2

MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL

2.1. MATERIALES: PREPARACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS DEL CEMENTO

2.1.1. Obtención de las materias primas

En general, cualquier cemento está formado por dos fases, una sólida en forma de polvo y otra líquida, que al ser mezcladas forman una pasta que endurece con el paso del tiempo. En este apartado se van a describir los componentes que forman la fase sólida y la fase líquida del cemento que es objeto de estudio.

2.1.1.1. Fase sólida

a) Fosfato tricálcico α

En un trabajo previo [1] se determinaron los posibles fosfatos de calcio o combinaciones de los mismos que podían utilizarse como componentes de la fase sólida de un cemento,

es decir, que al ser mezclados con agua a temperatura ambiente tenían la capacidad de fraguar, dando lugar a un cuerpo sólido. Entre ellos, se observó que una de las formulaciones más prometedoras para su aplicación como biomaterial era la que utilizaba como único componente de fase sólida el fosfato tricálcico α (α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, α -TCP). En este estudio se ha optimizado este cemento y se han caracterizado y evaluado sus propiedades.

El fosfato tricálcico es una fase que aparece en el diagrama de equilibrio del sistema $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$, como se ilustra en la Figura 2.1. Tiene una relación molar $\text{Ca/P} = 1.5$, y se obtiene a alta temperatura.

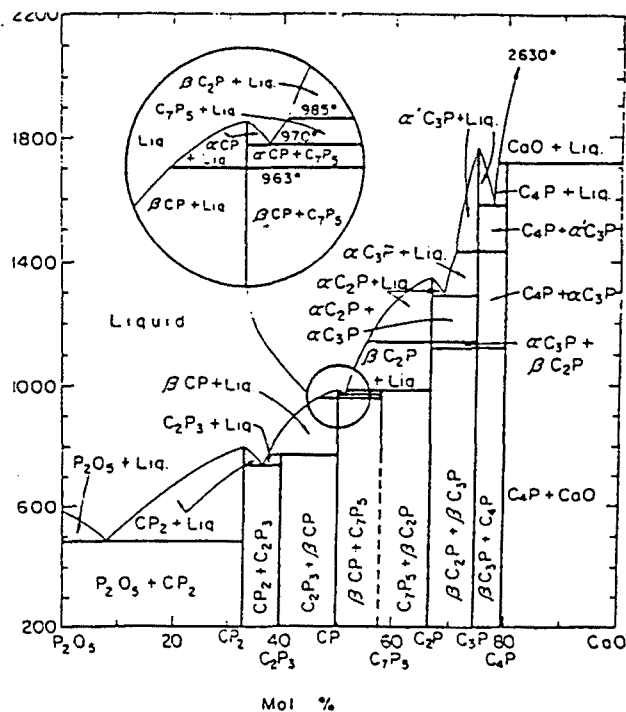
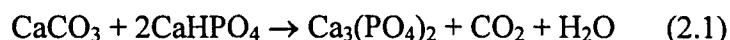


Figura 2.1.- Diagrama de fases del sistema $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$. C = CaO; P = P_2O_5 cuando no hay agua presente. El fosfato tricálcico se corresponde por tanto con el símbolo C_3P [1].

Como se observa en el diagrama de fases, se puede formar a partir del líquido o bien a través de reacciones de estado sólido. Se presenta en dos formas cristalográficas distintas, en función de la temperatura: la fase α , estable por encima de los 1180°C tiene una estructura monoclinica, mientras que la fase β , estable por debajo de 1180°C tiene una estructura hexagonal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la transformación $\alpha \leftrightarrow \beta$ depende fuertemente de la presión parcial de vapor de agua [2]. Además, la presencia de algunas impurezas también puede modificar la temperatura a la que se produce esta transformación. Por ejemplo, pequeñas cantidades de alúmina, óxido de hierro o óxido de magnesio estabilizan la fase β incluso por encima de los 1250°C . Por el contrario, el óxido de bario estabiliza la fase α , disminuyendo la temperatura de inversión de fases [3].

La preparación del fosfato tricálcico se llevó a cabo mediante reacción en estado sólido, partiendo de productos obtenidos comercialmente. Se partía de una mezcla estequiométrica de carbonato cálcico (CaCO_3 , Merck, ref. n°2076) y monetita (CaHPO_4 , Merck, ref. n° 2144), según la reacción:



Después de homogeneizar la mezcla de los reactivos en un recipiente de plástico, se colocaba el polvo sobre una lámina de platino-rodio 10%, la cual se colocaba a su vez sobre una naveta de alúmina y se introducía en un horno tubular Carbolite con capacidad hasta 1500 °C, abierto a la atmósfera por los dos extremos. Se programó una rampa de calentamiento desde temperatura ambiente hasta 1300°C, para asegurar que nos encontráramos en el campo de estabilidad de la fase α . La velocidad de calentamiento fue de 20°C/min, lo suficientemente lenta para evitar posibles problemas de una liberación rápida de agua o dióxido de carbono. El material se mantenía a 1300°C durante 15 horas, un tiempo suficiente para asegurar una transformación completa de los reactivos. A continuación era necesario llevar a cabo un temple, con el fin de retener la estructura cristalina monoclinica correspondiente a la fase α a temperatura ambiente, evitando la transformación a su forma alotrópica β . El temple se llevaba a cabo en aire.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que, al ser el α -TCP una fase metaestable, puede producirse la transformación $\alpha \rightarrow \beta$ en toda o en parte de la muestra si el temple no es lo suficientemente rápido. De hecho, el material obtenido mediante el proceso descrito estaba formado mayoritariamente por α -TCP, pero contenía cierto nivel de impurezas de β -TCP.

El control de la composición de fases del TCP obtenido se llevó a cabo mediante difracción de rayos X. La determinación del contenido de fase β en el α -TCP empleado será objeto de un apartado de este mismo estudio.

Una vez obtenido el α -TCP, se procedía al molido como se describe en el apartado 2.1.2.

b) Materiales añadidos como semilla

Al polvo de α -TCP se le añadía un pequeño porcentaje en peso de hidroxiapatita o, en algunos casos, otro fosfato de calcio, con la idea de que actuara como nucleador o semilla de la fase producto. Los estudios de optimización del cemento se llevaron a cabo con hidroxiapatita precipitada (PHA, Merck ref. n° 2143), determinándose la influencia que ejercía la cantidad de nucleador sobre las características del cemento. Los estudios sobre la cinética de reacción, sobre el efecto del tamaño de partícula del polvo del cemento y sobre el efecto de la temperatura se realizaron también utilizando como semilla este material.

Por otra parte, se intentaron mejorar las propiedades del cemento utilizando otros materiales como semilla, tanto otros tipos de hidroxiapatita como diferentes fosfatos de calcio, como puede verse en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1.- Productos utilizados como semilla.

MATERIAL	CÓDIGO	OBTENCIÓN
Hidroxiapatita precipitada	PHA	Merck ⁽¹⁾ ref. nº 2143
Hidroxiapatita precipitada	PHA-M	Cristalización controlada
Hidroxiapatita precipitada	PHA-H	Molido del cemento H una vez fraguado ⁽²⁾
Hidroxiapatita sinterizada	SHA	Sinterización a 1100°C y enfriamiento en horno
Nanoapatita	NA	Tratamiento hidrotérmico a 140°C
Hidroxiapatita pirolítica	PYR	Pirólisis de un aerosol a distintas temperaturas (350, 500 y 750°C)
Hidrógenofosfato de calcio (CaHPO ₄ , Monetita)	DCP	Merck ref. nº 2144
Hidrógenofosfato de calcio dihidratado (CaHPO ₄ .2H ₂ O, Brushita)	DCPD	Merck ref. nº 2146
Dihidrógenofosfato de calcio monohidratado, Ca(H ₂ PO ₄) ₂ .H ₂ O	MCPM	Panreac ⁽³⁾ ref. nº 141225

(1) E. Merck, Darmstadt, Alemania

(2) El cemento objeto de este estudio se ha codificado como cemento H

(3) Montplet y Esteban S.A., Barcelona, España

Los procesos de obtención de estos productos se describen con más detalle en el Capítulo 6, dedicado a estudiar el papel que juegan los materiales semilla en las propiedades del cemento.

c) Otros aditivos

Otro aspecto que se investigó fue el efecto de algunos iones presentes en los fluidos fisiológicos sobre las propiedades del cemento, y la posibilidad de mejorar estas propiedades utilizando ciertos compuestos como aditivos. En la Tabla 2.2 se recogen los compuestos que con este objetivo se adicionaron en distintas proporciones en la fase en polvo del cemento.

Tabla 2.2.- Compuestos cuyos iones están presentes en los fluidos fisiológicos, que se utilizaron como aditivos en la fase en polvo del cemento.

MATERIAL	FÓRMULA	OBTENCIÓN
Hidrógenocarbonato de sodio	NaHCO ₃	Cinfa 960583.EPF
Carbonato de sodio	Na ₂ CO ₃	Merck 6392
Carbonato de calcio	CaCO ₃	Merck 2076
Carbonato de potasio	K ₂ CO ₃	Merck 4924
Oxido de Magnesio	MgO	Merck 5867
Hidrógenofosfato de Magnesio trihidratado	MgHPO ₄ .3H ₂ O	Merck 5872
Pirofosfato de sodio	Na ₄ P ₂ O ₇ ,	Sinterización a 900°C de Na ₂ HPO ₄ (Merck 6586)
Pirofosfato de Calcio	Ca ₂ P ₂ O ₇	Sinterización a 900°C de CaHPO ₄
Pirofosfato de Magnesio	Mg ₂ P ₂ O ₇	Sinterización a 900°C de MgHPO ₄ .3H ₂ O

Se estudió también la influencia sobre las propiedades del cemento de la mayor o menor contaminación del α -TCP con su forma alotrópica β -TCP, así como las consecuencias que podían tener ciertas desviaciones de la estequiometría en la preparación del α -TCP. Para ellos se llevaron a cabo ensayos con distintas adiciones de los materiales recogidos en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3.- Materiales que se utilizaron como aditivos de la fase en polvo para investigar el efecto de distintas variaciones en la composición del α -TCP usado como reactivo del cemento.

MATERIAL	FÓRMULA	REACTIVOS	OBTENCIÓN
Fosfato tricálcico β (β -TCP)	β - Ca ₃ (PO ₄) ₂	CaHPO ₄ , CaCO ₃	Sinterización a 1100°C y enfriamiento en horno
Hidroxiapatita sinterizada (SHA)	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) _{2-2x} O _x	CaHPO ₄ , CaCO ₃	Sinterización a 1100°C y enfriamiento en horno
Pirofosfato de Calcio (CPP)	Ca ₂ P ₂ O ₇	CaHPO ₄	Sinterización a 900°C y enfriamiento en horno

Otras modificaciones que se introdujeron en la formulación del cemento trataron de mejorar sus propiedades mediante la adición de algunas sustancias orgánicas, que se pueden ver en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4.- *Substancias orgánicas utilizadas como aditivos de la fase en polvo del cemento.*

SUBSTANCIA	ABREVIACIÓN	OBTENCIÓN
Agar	AG	Merck 1615
Acido alginico	AL	Sigma A-7003
Caseína alcalina soluble	CA	Merck 2241
Polypep	PP	Sigma P-5115
Polivinilpirrolidona	PV	Merck 7443
Dodecilsulfato de sodio	SD	Merck 12012
Cloruro de Hexadeciltrimetilamonio	HAC	Merck 814087

2.1.1.2. Fase líquida

La fase líquida del cemento consistía en agua bidestilada o en soluciones acuosas de sales inorgánicas que actuaban como acelerantes o retardadores de la reacción de fraguado. La solución más utilizada fue la de Na_2HPO_4 al 2.5% en peso, aunque también se utilizó con otras concentraciones. En la Tabla 2.5 se puede ver una lista de los aditivos empleados en la fase líquida del cemento en distintas etapas de este estudio.

Tabla 2.5.- *Substancias empleadas como aditivos en la fase líquida del cemento*

SUBSTANCIA	FÓRMULA	OBTENCIÓN
Hidrógenofosfato de sodio	Na_2HPO_4	Merck 6586
Carbonato de sodio	Na_2CO_3	Merck 6392

2.1.1.3. Relación líquido/polvo

Para los estudios de optimización y para estudiar la influencia de la cantidad relativa de fase líquida y fase sólida presentes en el cemento la relación líquido/polvo se varió entre 0,32 y 0,38. Posteriormente, la mayoría de ensayos se llevaron a cabo con una relación L/P = 0.32.

2.1.1.4. Preparación del fluido fisiológico

Con el fin de simular las condiciones fisiológicas de humedad, temperatura y composición química, como norma general una vez preparadas las muestras de cemento se introducían en solución de Ringer a 37°C.

Sin embargo, se ensayaron también los efectos de otras soluciones que contenían otros iones presentes en la sangre y otros fluidos fisiológicos. Concretamente, se preparó una solución que simulaba el fluido corporal, que contenía las sustancias inorgánicas presentes en los fluidos fisiológicos, con sus respectivas concentraciones. También se preparó una solución que simulaba el plasma sanguíneo, en el que, además de los compuestos inorgánicos se encuentran otras sustancias, como péptidos, polisacáridos, compuestos con superficie activa (grandes iones con carga positiva o negativa), sustancias que modifican la viscosidad del fluido, etc. En la Tabla 2.6 se recoge la composición química de las distintas soluciones ensayadas.

Tabla 2.6.- Soluciones empleadas para simular el efecto de los fluidos fisiológicos sobre el cemento.

SOLUCIÓN	COMPOSICIÓN QUÍMICA
Solución de Ringer	0,9% NaCl (en peso)
Fluido corporal simulado (SBF) [4]	0,105 M NaCl 0,035 M NaHCO ₃ 0,002 M MgSO ₄ .7H ₂ O 0,004 M K ₂ CO ₃
Plasma simulado (SPF) [5]	<u>Compuestos inorgánicos principales:</u> 0,105 M NaCl 0,024 M NaHCO ₃ 0,015 M Na ₂ CO ₃ <u>Péptidos:</u> 0,1% Gelatina 0,1% Caseína alcalina soluble 0,1% Polypep <u>Polisacáridos:</u> 0,1% Agar 0,1% Ácido alginico <u>Compuestos con superficie activa:</u> 0,1% Dodecilsulfato de sodio (-) 0,1% Cloruro de Hexadeciltrimetilamonio (+) <u>Control de viscosidad:</u> 0,1% Glutardialdehido 0,1% Polivinilpirrolidona

2.1.2. Procesado del cemento: molido de la fase en polvo

El molido del polvo del cemento se llevó a cabo en un molino de bolas de tipo centrífugo Pulverisette 6, FRITSCH GmbH, con recipiente y bolas de ágata (99.9% SiO₂). La capacidad del recipiente era de 500 ml, pudiéndose llenar sólo en 2/3 del volumen incluidas las bolas, para hacer efectiva la acción del molido.

Los parámetros que se pueden variar en un protocolo de molido son tres:

a) El tiempo de molido

b) La velocidad de rotación del molino.

En el equipo empleado la velocidad de rotación del molino podía variarse mediante un selector de velocidades en una escala de 1 a 10. El valor mínimo (velocidad 1) correspondía aproximadamente a 160 rpm y el valor máximo (velocidad 10) correspondía a 700 rpm (aprox.). El incremento entre dos velocidades consecutivas era de 60 rpm.

c) El número y tamaño de bolas.

Se contaba con ocho bolas de ágata, de dos diámetros distintos: 30 y 10 mm.

En general se considera que el parámetro que afecta más significativamente al afinamiento del polvo es el tiempo de molido. Sin embargo, también la velocidad es un parámetro importante: la fragmentación de las partículas es más efectiva a velocidades altas de molido. En cuanto al tamaño y número de bolas, si se parte de un material con fragmentos grandes es aconsejable moler en una primera fase con bolas de tamaño grande para desmenuzar estos fragmentos, y en una segunda etapa moler con bolas pequeñas para afinar ulteriormente el polvo. Cuanto mayor sea el número de bolas menor será el tiempo de molido necesario, y más estrecha la distribución de tamaño de partícula.

El molido puede ser empleado también para homogeneizar mezclas de polvos distintos, de manera que el efecto sobre el tamaño de partícula sea negligible. En estos casos, es necesario utilizar velocidades bajas durante tiempos cortos.

El protocolo seguido para afinar el polvo de α -TCP consistió en mantener constante el número y tamaño de bolas empleado: se molió siempre el α -TCP en dos etapas, la primera con cuatro bolas de 30 mm de diámetro y la segunda con con cuatro bolas de 10 mm de diámetro. Para modificar el tamaño de partícula resultante se variaron los tiempos y las velocidades de molido. Para tener resultados reproducibles se mantuvo constante la masa de polvo molido en cada remesa (para el α -TCP eran 40 g).

En este trabajo la rutina de molido empleada se indica mediante un código formado por tres cifras: la primera corresponde a la velocidad empleada, la segunda al tiempo de molido con las bolas grandes y la tercera al tiempo de molido con las bolas pequeñas. Cuando se omite el tercer número significa que se ha llevado a cabo un único molido con todas las bolas (grandes y pequeñas). Los tiempos de molido se indican en minutos. Así, 8-30-30 indica un molido a velocidad 8 durante 30 minutos con las bolas grandes y 30 minutos con las bolas pequeñas.

Para homogeneizar la mezcla del α -TCP con la semilla o con otros aditivos se molió el polvo en remesas de 20 g durante 7 minutos a velocidad 4 con todas las bolas (el código correspondiente sería 4-7).

2.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN DEL CEMENTO

2.2.1. Aplicación de las técnicas a las distintas etapas de reacción

La caracterización de un cemento implica en primer lugar caracterizar los materiales empleados como reactivos, que se emplean en forma de polvo, en segundo lugar determinar las características del proceso de fraguado y endurecimiento, durante el cual el material se estudia en forma de una pasta más o menos viscosa cuyas propiedades químicas y físicas evolucionan a medida que avanza la reacción, y por último caracterizar las propiedades del producto sólido resultante de la reacción. Algunas técnicas experimentales han sido empleadas en todas las etapas de la reacción. En cambio, otras técnicas se han aplicado de forma específica a alguna de las etapas. A continuación se enumeran los métodos empleados para la caracterización de cada una de las tres etapas señaladas. En apartados posteriores se desarrollarán de manera sistemática siguiendo una clasificación no según la fase de evolución del cemento en que se han aplicado sino según el tipo de información que proporciona la técnica en sí.

2.2.1.1. Caracterización del polvo de partida

El polvo de partida se caracterizó en primer lugar desde un punto de vista químico, mediante técnicas de análisis químico elemental y de difracción de rayos X y espectroscopía infrarroja para determinar las fases presentes. Se llevaron a cabo también estudios granulométricos para determinar la distribución de tamaño de partícula. La superficie específica de reacción se investigó por el método de adsorción de gases. La morfología del polvo se caracterizó mediante microscopía electrónica de barrido.

2.2.1.2. Caracterización del proceso de reacción

Entre las técnicas específicas adecuadas para el estudio del proceso de hidratación del cemento cabría señalar la medida de los tiempos de fraguado y del tiempo de desintegración, la medida del pH y la determinación de la evolución de las propiedades mecánicas, así como las medidas calorimétricas realizadas en el Capítulo 9 de este trabajo.

Se aplicaron también las técnicas de difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja y microscopía electrónica de barrido para caracterizar las fases presentes y la microestructura formada en distintas etapas de la reacción. Para ello fue necesario contar con un procedimiento que permitiera detener la reacción en curso, en etapas intermedias. Se emplearon dos técnicas distintas con este objetivo: la congelación y liofilización de las muestras y el temple en acetona, que se describen a continuación.

a) Congelación y liofilización de las muestras

Un procedimiento que permite parar la reacción en curso en el cemento es la congelación del agua que contiene. La congelación se llevó a cabo templando las muestras en Nitrógeno líquido ($T = -196\text{ }^{\circ}\text{C}$) transcurrido el tiempo de reacción deseado. Para asegurar una completa congelación del agua que contienen las muestras, y por tanto la paralización total de la reacción de fraguado del cemento es necesario optimizar el tiempo de congelación aplicado.

Una vez congelada, es necesario extraer el agua de las muestras, ya que los estudios de difracción de rayos X, espectrometría infrarroja y microscopía electrónica de barrido se llevan a cabo a temperatura ambiente. Para ello se liofilizan las muestras, con el objetivo de conseguir eliminar totalmente el agua y evitar que la reacción pudiera progresar posteriormente. La liofilización consiste en la sublimación del hielo que se ha formado en las muestras. En este trabajo el proceso se realizó en un liofilizador ALPHA 1-4 con controlador LDC-1, Martin CHRIST GmbH. También el tiempo de liofilización fue optimizado para asegurar una extracción total del agua.

Las probetas se prepararon mezclando el polvo y el líquido en un mortero de vidrio durante 1 minuto. A continuación, se llenaron unos moldes cilíndricos de Teflon de 10 mm de diámetro por 5 mm de altura. Después de 15 minutos se desmoldeaban las probetas, que se introducían en solución de Ringer a 37°C durante el tiempo que se deseaba que avanzara la reacción. Transcurrido este tiempo se sacaban de la solución salina y, se introducían en un vaso de precipitados, que se sumergía en nitrógeno líquido contenido en un vaso Dewar, como se muestra en la Figura 2.2.



Figura 2.2.- Congelación de las muestras de cemento en nitrógeno líquido.

Transcurrido el tiempo de congelación necesario se acoplaba inmediatamente el mismo vaso en el liofilizador, para proceder a la extracción del hielo de las muestras, como se aprecia en la Figura 2.3.

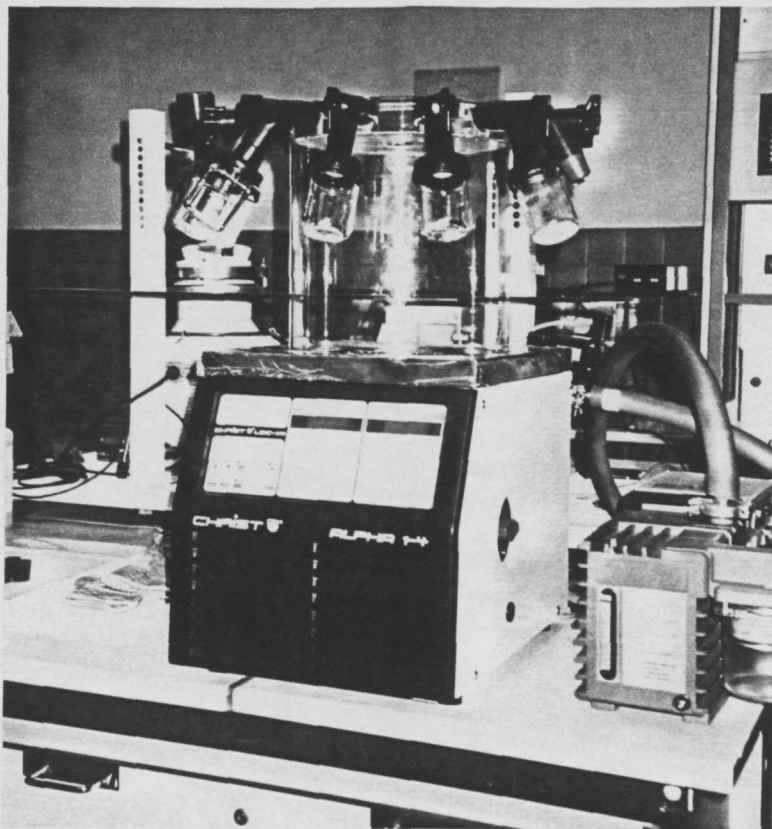


Figura 2.3.- Liofilización de las muestras de cemento.

Este método se utilizó para llevar a cabo la caracterización de la reacción de hidrólisis del cemento, desarrollada en el Capítulo 4.

Para la optimización de los procesos de congelación y liofilización se prepararon cuatro series de probetas, y transcurridos 30 minutos desde la mezcla del polvo y el líquido se procedió a detener la reacción siguiendo distintos protocolos. Se combinaron dos tiempos de congelación (15 y 60 minutos) y dos tiempos de liofilización (1 y 5 horas) para establecer cuál era el método más efectivo.

Como se describe con detalle en el apartado 4.2.3.1, se llegó a la conclusión de que para detener la reacción era suficiente congelar las muestras durante 15 minutos. Sin embargo, para eliminar el agua y evitar que la reacción siguiera progresando posteriormente, fue necesario un mínimo de 5 horas de liofilización. Para asegurar que se cumplía este mínimo se tomaron como condiciones de trabajo un tiempo de congelación de 15 minutos y un tiempo de liofilización de 15 horas.

b) Temple de las muestras en acetona

Otro procedimiento para detener la reacción de fraguado del cemento consiste en extraer el agua que contiene la muestra mediante un temple en acetona. Transcurrido el tiempo deseado desde la mezcla del polvo y el líquido se sumerge la muestra en acetona durante un mínimo de 2 horas. A continuación se secan las muestras.

Este método se utilizó en el estudio sobre la influencia del tamaño de partícula del polvo del cemento en sus propiedades, y también en el apartado que investiga el efecto de la utilización de semillas y de una solución acelerante de la reacción.

2.2.1.3. Caracterización del producto final

En cuanto a la caracterización del cemento endurecido, el producto final de la reacción se caracterizó desde un punto de vista químico, mediante técnicas de análisis químico elemental, así como por difracción de rayos X y espectroscopía infrarroja, con el fin de determinar las fases presentes. Además, cabría destacar la importancia de la caracterización microestructural y mecánica del cuerpo sólido que se obtiene tras el fraguado y endurecimiento de la pasta.

2.2.2. Caracterización química

2.2.2.1. Análisis químico [6]

El contenido en calcio se determinó mediante valoración complexiométrica con ácido etilendiamintetracético.

El contenido total de fósforo se determinó espectrofotométricamente como el de ortofosfato después de hidrólisis de la muestra en una solución ácida a 95°C. La cantidad de pirofosfatos se determinó en base del contenido en ortofosfatos antes y después de la hidrólisis. Este contenido se expresa como un porcentaje del contenido total de fósforo: $\% \text{ Pir} = (\%P_{\text{total}} - \%P_{\text{antes de la hidrólisis}}) \cdot 100 / (\%P_{\text{total}})$.

El contenido en carbonato se determinó por cromatografía de gases del dióxido de carbono formado a partir de una solución acuosa acidificada de la muestra.

Los errores relativos en las cantidades de Ca, P y CO₃ fueron de 0,2, 0,2 y 2% respectivamente.

Los contenidos en elementos traza en el α -TCP y en el polvo inicial del cemento se determinaron usando ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) utilizando una técnica de inyección de flujo. Se determinaron las cantidades de Pb, Hg, Cd y Pt. La presencia de Silicio no pudo ser determinada.