

RESEÑA ANALÍTICA

Cementos óseos acrílicos modificados con hidroxiapatita para implantes óseos

Mónica López Hernández y Ramón González Santos.

Laboratorio de Biomateriales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 6 de mayo de 2005. Aceptado: 10 de diciembre de 2005.

Palabras clave: cementos óseos acrílicos, *composites* PMMA-HA, implantes óseos.
Key words: acrylic bone cements, *composites* PMMA-HA, bone implants.

RESUMEN. El desarrollo dinámico, tan característico de nuestras sociedades modernas, ha provocado un aumento en la expectativa de vida del hombre. El envejecimiento progresivo de la población se ha visto acompañado por un notable incremento de las afecciones articulares degenerativas que requieren de sustitución protésica. En las últimas décadas las investigaciones en el campo de los biomateriales han estado dirigidas a la búsqueda de materiales con las características adecuadas para la restauración o sustitución del tejido óseo. Entre ellos se encuentran, los cementos óseos, los cuales se han convertido en los últimos años en biomateriales de gran utilidad como sustitutos óseos. El estudio de diferentes formulaciones químicas, de las propiedades físicas y mecánicas, el efecto de posibles aditivos, la biocompatibilidad y las propiedades biológicas de estos cementos tienen como objetivo principal la obtención de biomateriales con variadas aplicaciones en los ámbitos quirúrgicos en que se requiere la sustitución y regeneración ósea. Se revisaron los aspectos más importantes de los cementos óseos acrílicos en cuanto a sus propiedades físicas, químicas, mecánicas, así como los métodos más usados para la preparación del polímero y las formulaciones de los cementos. Se discuten también las experiencias clínicas acumuladas con diferentes tipos de cementos acrílicos, sus ventajas y limitaciones tanto en la fijación de endoprótesis articulares como en el relleno de defectos óseos y los intentos por mejorar su biocompatibilidad mediante cargas de hidroxiapatita (HA). La obtención de materiales compuestos por polimetacrilato de metilo-HA parece ser una vía factible que promete resultados prominentes para la fabricación de nuevos cementos quirúrgicos con mejores propiedades para ser usados en la cirugía reconstructiva del hueso en general.

ABSTRACT. The dynamic development so characteristic of our modern societies, has caused an increase in the expectation of man's life. The population's progressive aging has been accompanied by a remarkable increase of the degenerative articular disorders that require prosthesis substitution. In the last decades the researches in the field of biomaterials are led to the search of materials with the appropriate characteristic for the restoration or substitution of the bone tissue. Among these materials are the bone cements which have become biomaterials of great use as bone substitutes in the last years. The study of different chemical formulations, of the physical and mechanical properties, the effect of possible additive, the biocompatibility and the biological properties of these cements have as main objective the obtainment of biomaterials with different applications in the surgical environments, in which the replacement and bone regeneration are required. In this work, a revision in the most important aspects in the acrylic bone cements is carried out, as to their physical, chemical, mechanical properties as well as the most widely used methods for the preparation of the polymer and the formulations of cements. The clinical experiences accumulated with different types of acrylic cements, their advantages and limitations in the fixation of articular endoprosthesis are also discussed as in the refilling of bone defects and the attempts to improve their biocompatibility by means of hydroxyapatite (HA) loads. The obtainment of compound materials PMMA-HA seems to be a feasible road that promises prominent results for the production of new surgical cements with better properties to be used in the reconstructive surgery of the bone in general.

INTRODUCCION

Desde hace algunos años, se observa una tendencia creciente en la búsqueda y empleo de materiales para la reparación y sustitución temporal o permanente de porciones dañadas del tejido óseo. Esto es debido principalmente a los inconvenientes asociados al uso de los diferentes tipos de injertos de hueso. Entre estos materiales se encuentran los cementos óseos, los cuales son polímeros que se utilizan mayoritariamente en cirugía ortopédica con el objetivo de fijar prótesis articulares. Estos cementos se utilizan no solo como relleno entre la prótesis y el hueso sino que también proporcionan un medio para transferir cargas mecánicas. Los cementos óseos convencionales, preparados tradicionalmente con metacrilato de metilo y polimetacrilato de metilo (PMMA), exhiben un contenido elevado de monómero residual, elevados calores de reacción y un elevado porcentaje de contracción. Estas propiedades se traducen en necrosis del tejido circundante por acción química y térmica y finalmente, en un comportamiento mecánico inadecuado que conduce al aflojamiento de la prótesis.^{1,2} sin embargo, estos polímeros presentan propiedades físicas, químicas y otras de índole práctico que los hacen atractivos para estas aplicaciones. Es por ello que los estudios actuales están encaminados a crear nuevas formulaciones de cementos óseos que incluyan en su composición activadores de baja toxicidad, monómeros de bajo calor de reacción y cerámicas biocompa-

tibles para mejorar la bioactividad como es el caso de la hidroxiapatita (HA). La HA es el principal componente inorgánico del tejido óseo y uno de los biomateriales de mayor biocompatibilidad con el hueso, por lo que no provoca reacción de rechazo al ser implantado. De ahí, el gran interés despertado por esas cerámicas. Los *composites* así obtenidos presentan buenas propiedades mecánicas y logran conservar la biocompatibilidad característica de la HA.

En el presente trabajo se realiza una actualización bibliográfica sobre cementos óseos compuestos por PMMA-HA y sus posibles aplicaciones en el campo de la cirugía ortopédica como implante óseo.

ESTRUCTURA QUIMICA, PRINCIPALES PROPIEDADES FISICAS Y METODOS DE PREPARACION DEL POLIMETACRILATO DE METILO
Estructura química y principales propiedades físicas

El PMMA pertenece al grupo de las resinas acrílicas. Es un polímero amorfo, formado mediante polimerización vinílica de radicales libres a partir del monómero metacrilato de metilo (Esquema 1).

Entre sus principales propiedades físicas pueden ser citadas las siguientes: densidad de 1 190 kg/m³, fácilmente moldeable por calentamiento a 100 °C, resistencia a la tensión de 48,23 MPa, resistente a disoluciones acuosas inorgánicas, trasmite más luz que el vidrio, presenta una buena resistencia a la luz ultravioleta y alcanza una temperatura de transición vítrea de 120 °C.⁴

Preparación de los cementos óseos convencionales

Los cementos óseos acrílicos convencionales tradicionalmente se preparan en el momento de su aplicación, mezclando el componente líquido con el sólido. La fase líquida generalmente está compuesta por metacrilato de metilo como monómero base, ácido metacrílico o metacrilato de dietilaminoetilo como

co-monómeros y un activador como es el caso del *N,N*-dimetil-*p*-toluidina (DMPT). Como fase sólida se utilizan acrílicos comerciales y peróxido de benzoílo (PBO). Estos cementos presentan algunas desventajas en aplicaciones quirúrgicas como son la polimerización exotérmica, su fragilidad, la necrosis tisular que se origina debido a la elevada temperatura y a la liberación de especies de bajo peso molecular que quedan sin reaccionar y la hipotensión.⁵ El monómero y los activadores pueden provocar daños químicos que pueden afectar la interfase hueso-cemento^{6,7} y, de alguna manera, impedir los procesos osteoformativos.⁸ Es por esto que las investigaciones actuales centran su atención en la modificación de estos materiales con el objetivo de suplir estas deficiencias.

Propiedades mecánicas

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

Ensayo estático (tensión, compresión y flexión)

Este ensayo se realiza de acuerdo con lo normado,⁹ en una máquina de pruebas universales. Las muestras son preparadas en probe-

tas para tensión, compresión y flexión (Fig. 1) y ensayadas una semana después de su preparación.

Ensayo dinámico (fatiga)

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

Propiedades químico físicas

Viscosidad del cemento

Los cementos pueden ser de baja o gran viscosidad. Esta propiedad tiene una gran influencia en el proceso de mezclado de los cementos óseos acrílicos. La baja viscosidad favorece el proceso de mezcla, porque el líquido y el polvo pueden ser mezclados de forma más homogénea y las burbujas de aire pueden salir a la superficie más fácilmente. Además, permite manipular los cementos por un mayor espacio de tiempo,

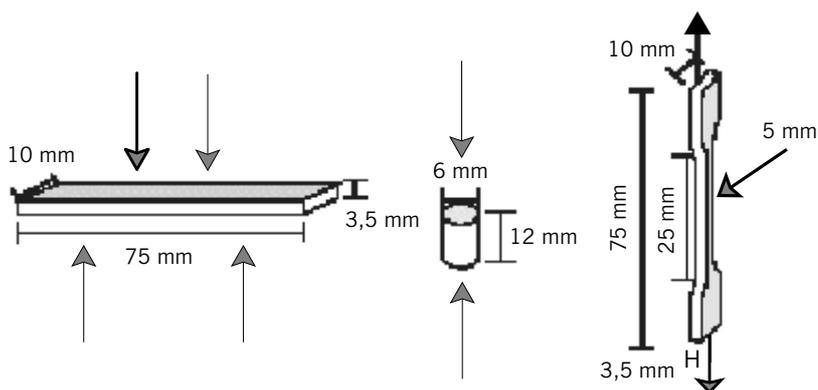
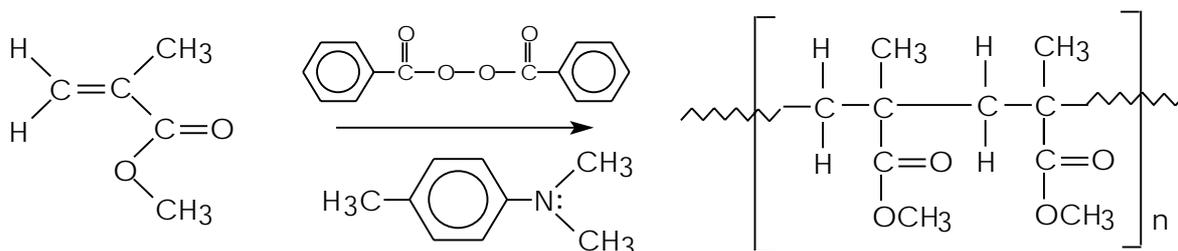


Fig. 1. Dimensiones de las probetas que se utilizan en los ensayos mecánicos: a) flexión, b) compresión y c) tensión.⁹



Esquema 1. Obtención del polimetacrilato de metilo por polimerización vinílica de radicales libres.

sin embargo, los resultados clínicos demuestran que presentan grandes fallos en cuanto a resistencia mecánica con respecto a aquellos de mayor viscosidad que tienen un bajo riesgo de revisión y aflojamiento aséptico en artroplastias totales de cadera y son considerados los estándares de oro para el tratamiento de reemplazo total de cadera y rodilla.¹¹

Resistencia mecánica

La presencia de aire en el interior del cemento disminuye su resistencia porque pueden producir microfracturas por esas zonas. El mezclado a vacío y la centrifugación durante el proceso de mezclado reducen la inclusión del aire. Ambos procedimientos han sido desarrollados para aumentar la resistencia a la fatiga del cemento, sin embargo, la segunda tiene algunos inconvenientes, pues causa separación de los componentes de la mezcla, como por ejemplo, los materiales radiopacos o antibióticos, que debido a que tienen distintos pesos moleculares son separados de la mezcla, es por esto que el procedimiento de elección más favorable es el vacío, ya que incrementa la resistencia mecánica y no tiene desventajas añadidas. La cantidad de aire incluido puede llegar hasta el 25 % si el mezclado se realiza a presión atmosférica, sin embargo, usando el sistema de vacío VCS (*vacuum connection system*) (Fig. 2) la inclusión de aire se reduce al 1 %. La eliminación del aire causa un considerable incremento de la resistencia del cemento desde 70 a 90 MPa. La resistencia a la fatiga se incrementa entre 10 y 30 MPa.¹²

Fraguado de los cementos

El fraguado de los cementos acrílicos es un proceso complejo, debido a que se utiliza en la formulación una elevada proporción de polímero y la reacción se inicia con un sistema muy viscoso. Además, es característico del fraguado de los cementos un tiempo de inducción que se debe a la presencia de oxidantes y de oxígeno ambiental, los cuales actúan como inhibidores de la reacción de polimerización debido a que capturan los radicales que se generan por la reacción de descomposición del peróxido. Este período de inducción permite al cirujano la manipulación del producto y la colocación del cemento en el sitio de implante. Posteriormente al consumirse el inhibidor, la reacción de polimerización se inicia y la velocidad de reacción se incrementa hasta llegar a un máximo y luego disminuye.¹³

RECUESTO HISTÓRICO DEL USO DEL POLIMETACRILATO DE METILO Y LA HIDROXIAPATITA EN MEDICINA

Uso del PMMA

A pesar de que el PMMA se conoce desde principios del siglo pasado, no es hasta finales de los años cuarenta que se logra su síntesis a temperatura ambiente mediante el uso de diferentes iniciadores y catalizadores mezclados con el polvo y el líquido, lo cual abrió las puertas para su uso extendido en diferentes especialidades médicas como es el caso de la Oftalmología, en la que este material se usó para la confección de lentes de contacto blandos.¹⁴ Aunque se considera que el gran impulso del PMMA en medicina comienza a partir de Sir John Charnley a finales de los años cincuenta con el desarrollo de su artroplastia de baja fricción.¹⁵ Su sistema de componentes con un implante metálico para el fémur y un componente plástico para el acetábulo, ambos fijados con PMMA perdura hasta el presente y en lo fundamental es actualmente el sistema más usado en artroplastias totales de cadera.¹⁶

En los años ochenta, se incrementa el desarrollo de los implantes cementados y la mayor parte de los trabajos reportados, se encaminan a optimizar las técnicas de cementación para obtener mejores resultados clínicos en el tiempo. Actualmente, se realizan en Norteamérica más de 150 000 implantes de cadera por año con este tipo de cemento.¹⁷ Un orden cronológico del desarrollo y uso del PMMA en el siglo pasado pudiera resumirse como sigue:

- 1902 Primera síntesis de PMMA por Otto Röhm.¹⁸
- 1936 Primera producción industrial del PMMA.¹⁹

- 1939 Estudios preclínicos en defectos craneales en animales.²⁰
- 1946 Desarrollo de un implante de cadera con PMMA (Hermanos Judet).²¹
- 1949 Se logra la polimerización del PMMA a temperatura ambiente.²²
- 1955 Comienzo de aplicaciones para el relleno de defectos en columna (Idelberger).²³
- 1959 Sir John Charnley usa cemento óseo para la fijación de implantes de cadera.²⁴
- 1980 Se incrementa el desarrollo de implantes cementados.²⁵
- 1990 Técnicas de cementación en el punto de mira de las publicaciones.²⁶
- 1997 Cerca de un millón de implantes cementados en el mundo.²⁷

Uso médico de la hidroxiapatita (HA)

La primera publicación conocida de resultados de la utilización de un compuesto de fosfato cálcico con el fin de acelerar la formación del callo óseo se atribuye a Albee y Morrison.²⁸ Estos utilizaron un producto en forma de polvo para la restauración de un defecto en el hueso.

No fue hasta principios de los setenta, que se empezó a estudiar de forma organizada y al mismo tiempo, la utilización clínica de la hidroxiapatita en forma sólida en cirugía dental, aprovechando la capacidad de osteointegración de esta sustancia para aumentar el reborde alveolar o rellenar lesiones periodontales.²⁹ En 1981, la hidroxiapatita fue introducida comercialmente, en forma de gránulos, para aplicaciones médicas en cirugía maxilofacial.³⁰ Numerosos estudios clínicos, radiológicos e histológicos demostraron la evidencia de osteointegración, así como la ausencia de reacciones adversas.



Fig. 2. Sistema VCS para el mezclado al vacío.¹²

Paralelamente, se empezaron a recubrir los implantes dentales metálicos con una capa de hidroxiapatita y se observó que presentaban ventajas importantes respecto a los no recubiertos de igual diseño y naturaleza, incluso en un ambiente hostil causado por el bajo pH de la saliva.³¹ Estas aplicaciones fueron estudiadas con especial interés por J.F. Osborn en Alemania, y sus contactos con el cirujano inglés R.J. Furlong, abrieron el camino al recubrimiento de implantes osteoarticulares con hidroxiapatita cerámica.³¹ Como fruto de este esfuerzo, en 1985 fue implantada la primera prótesis de cadera recubierta con hidroxiapatita.³²

Simultáneamente, R.G.T. Geesink, K. De Groot y Cpat Klein, desarrollaron un metódico trabajo experimental acerca de los implantes recubiertos con HA, concluyendo entre otras cosas, que estos no presentaban efectos nocivos y eran aptos para su uso en implantes articulares en humanos. En 1986 cirujanos del grupo ARTRO colocaron las primeras prótesis desarrolladas por este grupo.³³

También en Estados Unidos se llevaron a cabo estudios experimentales para determinar las supuestas ventajas de estos implantes y en 1988, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó el desarrollo de prótesis osteoarticulares recubiertas con hidroxiapatita.

La hidroxiapatita se ha propuesto también como cobertura para catéteres percutáneos con buenos resultados preliminares.³⁴

La hidroxiapatita en cirugía ortopédica

Actualmente, la utilización de HA en cirugía ortopédica se centra en dos campos. Por una parte, la cobertura de substratos metálicos para su implantación, especialmente prótesis articulares; y por otra, la utilización para el relleno de cavidades óseas o la estimulación de la osificación como sustituto del injerto óseo.

Han sido numerosas las publicaciones sobre la efectividad del recubrimiento de HA en prótesis de cadera. A corto plazo, los resultados clínicos de los vástagos recubiertos con HA han sido equiparables³⁵ y habitualmente superiores a los de prótesis no recubiertas con igual diseño.^{36,37} A mediano plazo, la supervivencia de los componentes femorales recubiertos de HA se ha demostrado que es excelente³⁷⁻⁴⁰ y se ha observado

menos movilidad del implante en los controles radiológicos sucesivos, tanto en el componente femoral^{41,42} como en el acetábulo,⁴³ cuando estos están recubiertos de HA. En estudios con seguimientos más largos 10 y 12 años,^{44,45} los índices de supervivencia de las prótesis recubiertas han sido superiores en el 97 % de los casos.

Aunque la experiencia es menor, también se ha utilizado el recubrimiento de HA en prótesis de rodilla con buenos resultados a corto plazo.⁴⁶⁻⁴⁸

Otros usos de la HA en Ortopedia han sido el recubrimiento de tornillos pediculares en cirugía de raquis,^{49,50} de tornillos de osteosíntesis^{51,52} y de clavos de fijación externa.⁵³

Por otra parte, se ha comprobado que al utilizar bloques o granulados de hidroxiapatita con estructura porosa tridimensionalmente interconectada como la Coralina® HAP-200⁵⁴ en el relleno de cavidades óseas, aquellos son invadidos por hueso normal, que ocupa los poros y canales del implante. La invasión de la HA por tejido óseo, le confiere en unos meses propiedades mecánicas similares a las del hueso en que están implantados ya sea esponjoso o cortical. En estudios clínicos en fracturas de meseta tibial, no se han encontrado diferencias significativas entre la utilización de bloques de HA Coralina® o injerto autólogo, aunque se ha observado que los bloques de HA, contrariamente al injerto autólogo, no se reabsorben completamente o manifiestan una velocidad de reabsorción mucho menor, y la arquitectura del coral queda preservada indefinidamente como un armazón en el que prolifera el hueso normal.⁵⁵⁻⁶³

Composites para cementos óseos

Las nuevas formulaciones de cementos óseos incluyen la incorporación de partículas de minerales, como es el caso de la hidroxiapatita la cual es bien conocida por ser biocompatible, osteoconductor y osteofílica.⁶⁴ Esto es debido a la similitud química de la HA con la apatita natural presente en el hueso y a la gran reactividad química de su superficie, ambas características le permiten enlazarse fuertemente al hueso (osteoconductividad). Este comportamiento hace que este material sea muy ventajoso para ser usado en *composites* para tratamiento o reemplazo de tejidos duros. Sin embargo, debido a la fragilidad de la HA y a la falta de interacción con el polímero (si no se usa un agente de

acoplamiento), el relleno puede presentar efectos destructivos sobre las propiedades mecánicas cuando se adicionan altas cargas. Por consiguiente, solo cantidades limitadas de HA pueden ser incorporadas dentro de cementos óseos de PMMA. Como la proporción que puede ser incluida —para no afectar la fortaleza mecánica o propiedades de manipulación— es pequeña, el incremento de la bioactividad (suministrado por la cerámica) es probable que no sea muy grande.

Hasta el momento se ha sintetizado un gran número de componentes que forman parte de la formulación de los cementos, así como diversos tipos de hidroxiapatitas. También se han preparado varias formulaciones de cementos y se hacen ensayos de caracterización química física y mecánica de los materiales compuestos a fin de seleccionar las composiciones que satisfacen los requerimientos que establecen las normas internacionales para este tipo de materiales.

Además se investiga el efecto del acondicionamiento de los cementos en fluidos corporales simulados y se realizan pruebas *in vitro* e *in vivo* para determinar la biocompatibilidad de estos productos experimentales y su posible uso en Ortopedia. No obstante, a pesar de los intentos y esfuerzos realizados en este campo, aún no se cuenta con *composites* PMMA-HA que cumplan con todas las exigencias técnicas y prácticas para su empleo en la cirugía reconstructiva del hueso. Por lo tanto, han comenzado a estudiarse alternativas más eficientes para lograr la mejor unión de la HA a la matriz y el desarrollo de nuevos sistemas de matrices como se mostrará más adelante.

Composites PMMA-HA

Las investigaciones actuales están encaminadas a mejorar los cementos óseos acrílicos tradicionales. Para ello se utilizan partículas de hidroxiapatita, muy biocompatibles, como relleno del cemento acrílico convencional, lo cual tiende a mejorar la biocompatibilidad del polímero y a aumentar la resistencia mecánica de la HA. Estas partículas son capaces de estimular el crecimiento óseo, por lo que el hueso puede crecer y formar un enlace químico con la hidroxiapatita presente en el cemento y lograr una interfase hueso-implante mucho más resistente y duradera.⁶⁵

Algunos investigadores han estudiado los efectos de la incorporación

de 17,5 % en peso de HA dentro del PMMA y han encontrado que además de proporcionar la mayor proliferación de células de osteoblasto humano (HBO) y expresión fenotípica, las partículas de HA expuestas sirven como soporte preferencial de células HBO y también resultan atrapadas por estas células o inducidas en ellas para producir partículas cristalinas.⁶⁶ En otro estudio,⁶⁷ también demostraron que, aunque ambos cementos óseos, convencional y *composite* fueron capaces de soportar crecimiento normal de células de osteoblasto, el cubrimiento total se logró tempranamente (7 d) en el cemento PMMA-HA, mientras el polímero estuvo todavía visible a través de la capa de células sobre el cemento liso. Pero este aumento en propiedades biológicas no repercutió en un aumento de fuerza mecánica y se plantea que un punto de balance entre los dos debe ser encontrado.

Similar comportamiento biológico fue encontrado⁶⁸ al estudiar PMMA con un 20 % en peso de HA. Después de 8 d de cultivar células de osteoblasto, la proliferación sobre el *composite* PMMA-HA fue significativamente superior que sobre PMMA y los osteoblastos mostraron un patrón conectado más claro de fibronectinas organizadas.

Otros estudios con *composites* PMMA-HA con 2, 5, 10 y 15 % de hidroxiapatita (HA), demostraron que hasta un 15 % en peso de HA pudiera adicionarse para aumentar el módulo de flexión y resistencia a la fractura. No obstante, la mejor combinación de propiedades mecánicas con facilidad de manipulación de la pasta fue obtenida con la adición de aproximadamente 3 % de la cerámica.⁶⁹

También se han realizado estudios *in vivo* con cementos óseos de PMMA (Palacos® R) modificados con una fracción en peso de HA del 14 % y la evaluación histológica correspondiente ha revelado en ellos propiedades biológicas superiores a la de los cementos comerciales en

cuanto a la formación temprana de hueso.⁷⁰ Otros autores plantean a su vez, que hasta un 12,5 % en peso de HA pudiera ser añadido a cementos óseos Simplex-P para mejorar sus propiedades mecánicas.⁷¹ Reportes de otros estudios revelan que hasta 40 % en peso de partículas de HA pudiera ser adicionado a cementos óseos de PMMA, utilizando como monómero metacrilato de n-butilo (nBMA) para aumentar la resistencia a la flexión.⁷²

Estudios realizados sobre las propiedades de los cementos óseos preparados con metacrilatos y funcionalizados con hidroxiapatita han demostrado que los cementos obtenidos a partir de la incorporación de ácido metacrílico (MAA) exhiben tiempos de curado menores de 2 min, temperaturas máximas de 90 °C y propiedades mecánicas comparables con los cementos comerciales, mientras que los cementos de metacrilato de dietilaminoetilo (DEAEMA) presentaron tiempos de curado de hasta 9,5 min, temperaturas máximas de alrededor de los 70 °C y bajas propiedades mecánicas. Estas propiedades sugieren que los cementos que contienen MAA deben ser modificados para alargar sus tiempos de curado mientras que los cementos que contienen DEAEMA deben mejorarse mecánicamente.⁷³

Asimismo, se han realizado investigaciones que demuestran que composiciones de cementos de muy baja viscosidad preparadas por la mezcla de partículas de polimetacrilato de metilo con dos pesos moleculares diferentes (Tabla 1) dieron como resultado que la adición de hidroxiapatita dentro del cemento incrementa la viscosidad, lo cual hizo más fácil la manipulación. Con esta nueva formulación, la temperatura de polimerización disminuyó de 111 a 87 °C, la fuerza de compresión se incrementó de 96 a 122 MPa (Tabla 2) y la fuerza de compresión a la fatiga fue de 77 MPa a 10⁶ ciclos.⁷⁴ En conclusión, en este trabajo⁷⁴ se ob-

servó que las formulaciones de cementos óseos acrílicos con HA presentan una elevada resistencia mecánica en comparación con los cementos óseos de referencia. Las pruebas de control *in vivo* presentaron compatibilidad biológica.

También se han realizado estudios a *composites* PMMA-HA reforzados con fibras de vidrio sin revestir como PMMA-HA-vidrio y PMMA-HA-vidrio + pHEMA revestidos por el método biomimético, estos *composites* fueron investigados mecánicamente e histomorfométricamente en un modelo *in vivo* de conejo, en el cual se observó la mejor resistencia a la fractura en el *composite* PMMA-HA-vidrio a las 12 semanas. Las buenas propiedades mecánicas e histomorfométricas obtenidas con este *composite* auguran buenos resultados en evaluaciones futuras de procesos de remodelación ósea.⁷⁵

Un amplio trabajo realizado por el grupo de Kokubo⁷⁶⁻⁸³ originó un cemento compuesto con excelentes propiedades mecánicas, osteoconductividad y propiedades adecuadas de manipulación para ser usado como material inyectable. Sin embargo, la muy elevada carga sugerida (70 % en peso) para un material ya frágil, incrementó la resistencia a la fractura y la rigidez a costa de disminuir la ductilidad, lo que pudiera no garantizar un buen funcionamiento de estos cementos. Además, se observó fatiga ósea, lo cual condujo a la resorción en el hueso que pudo ser causada por el incremento de la presión intraósea después de la implantación. En el cemento convencional de PMMA, este fenómeno no fue observado, debido probablemente a la capa de tejido blando que se forma entre él y el hueso por su falta de osteoconductividad. Una observación final debe ser hecha relativa a la falta de mediciones de propiedades mecánicas a largo plazo, principalmente, de resistencia a la fatiga.

Como se ha mostrado, la adición de relleno de HA, aunque definitiva-

Tabla 1. Composición de los cementos.⁷⁴

Muestra	Polvo			Líquido		
	PMMA		BPO (mg)	HA (g)	MMA (g)	DMPT (μ L)
	PM = 120 000	PM = 150 000				
CO	3,0	1,0	45	0,0	2,0	18
C1	3,0	1,0	45	0,5	2,0	18
C2	3,0	1,0	45	1,0	2,0	18
A0	2,0	2,0	45	0,0	2,0	18

Tabla 2. Propiedades mecánicas y térmicas de los cementos óseos.⁷⁴

Propiedades	Muestras				
	CMW	CO	C1	C2	A0
Resistencia a la compresión (MPa)	110 ± 2,3 n = 9	110 ± 2,2 n = 5	122 ± 2,8 n = 5	105 ± 7,4 n = 5	95,6 ± 9,3 n = 5
Módulos elásticos (GPa)	2,26 ± 0,04 n = 9	2,32 ± 0,05 n = 5	2,40 ± 0,20 n = 5	2,57 ± 0,30 n = 5	2,22 ± 0,10 n = 5
Temperatura máxima de curado (°C)	96 ± 0,9 n = 9	111 ± 1,2 n = 5	103 ± 1,0 n = 5	87 ± 0,9 n = 5	95 ± 0,9 n = 5

mente produce un aumento en la resistencia a la flexión y de otras propiedades mecánicas, disminuye la resistencia a la fatiga. Una alternativa para aumentar la resistencia a la fatiga de cementos óseos consiste en utilizar fibras, tales como las de titanio, lo cual ha demostrado el incremento del número de ciclos a fallos en pruebas de resistencia a la fatiga⁸⁴ y un aumento de la resistencia a la fractura en diferentes muestras ensayadas.⁸⁵ El efecto de fortalecimiento de las fibras aumentó con la disminución de la intensidad de la tensión y fue mejorado por el uso de la centrifugación, mostrando un efecto aditivo entre estos dos tratamientos. Sin embargo, la adición de fibras es incluso más limitada que la de partículas, ya que estas disminuyen severamente la facilidad de manipulación de la pasta y su biocompatibilidad.⁸⁵

Una alternativa para mejorar la interacción relleno-matriz es la adición de agentes que promueven la adhesión, los cuales también estimulan la unión del cemento al hueso y la prótesis. Con la incorporación de 4-metacrililoiloxietil anhidro,⁸⁶ se promovió la adhesión de la HA al polímero, previniendo el debilitamiento asociado con la introducción de este relleno y disminuyendo la captación de agua. Después de la implantación, el cemento normal presentó fallo adhesivo en la interfase entre este y el hueso, mientras que con el uso del cemento adhesivo hubo una fractura consistente del hueso. Otros autores⁸⁷ adicionaron éster fosfórico (otro agente promotor de la adhesión) al componente líquido de la formulación. El incremento de la resistencia probablemente se deba a los efectos de la copolimerización, ocurriendo lo mismo con el índice de afinidad.

Otra metodología para estudiar la unión HA-PMMA fue probada por otros investigadores^{88,89} quienes mostraron la habilidad de la HA para

reaccionar con grupos orgánicos isocianatos insertados a polímeros acrílicos en estas HA modificadas. Análisis termogravimétricos e infrarrojos demostraron que los polímeros se unieron químicamente a las partículas a través de los grupos de isocianato, lográndose un acercamiento conveniente para mejorar la adhesión relleno-matriz.

Aplicaciones biomédicas y resultados clínicos

Los cementos óseos acrílicos son ampliamente utilizados en Ortopedia para fijar prótesis artificiales a la estructura ósea del cuerpo humano. La técnica es habitual en el procedimiento de artroplastia total de la cadera (ATC), en la cual, el cemento permite una fijación inmediata de los componentes de la prótesis al hueso y una adecuada distribución de cargas entre ellos.

El procedimiento de reemplazo de la articulación de la cadera es muy común (Fig. 3), sobre todo, en personas de edad avanzada. El éxi-

to de este tipo de intervenciones depende de muchos factores, entre ellos: el diseño de las prótesis, los tipos de materiales y la técnica quirúrgica utilizados, pero principalmente, del método de fijación de la prótesis al hueso. Entre estos se encuentra la fijación con *cementos óseos*.

Actualmente, se están utilizando cementos de PMMA en la técnica de vertebroplastia para el tratamiento del dolor por vértebras dañadas, con la obtención resultados alentadores en casos de osteoporosis y hemangiomas y en menor magnitud, aunque igualmente interesantes en el caso de tumores malignos.

La inyección de este cemento de PMMA en cuerpos vertebrales fracturados o debilitados mejora la masa ósea, es decir, se ha observado una mejoría notable en la función mecánica, de relleno del cuerpo vertebral y aumento de su resistencia.⁹¹

Una de las principales indicaciones es en el tratamiento del dolor osteoporótico, en particular, colapsos vertebrales osteoporóticos que son

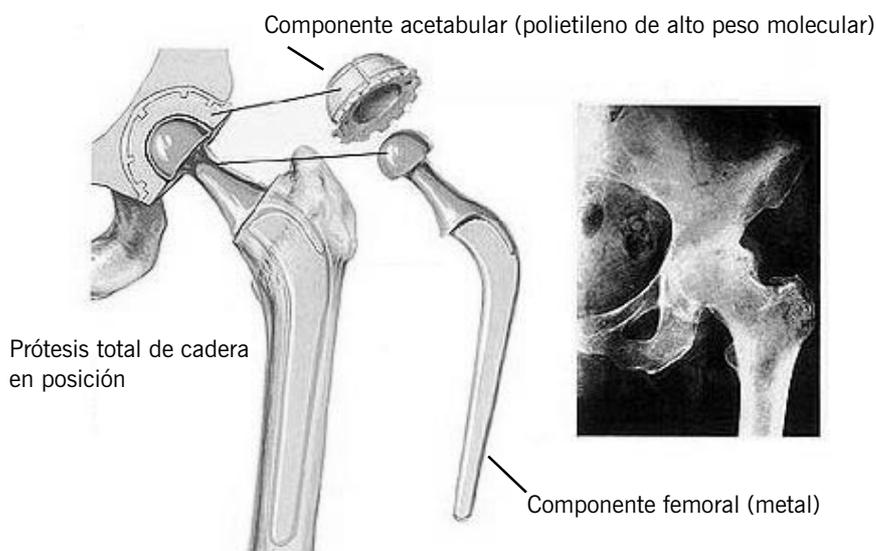


Fig. 3. Esquema de la reconstrucción de la articulación de la cadera mediante un implante artificial.⁹⁰

inestables. Una segunda aplicación es la intervención de tumores óseos benignos como hemangiomas⁹² vertebrales, patología relativamente frecuente para la que el único tratamiento es la radioterapia. La mejoría en cuanto a reducción del dolor que se consigue en ambos casos es excelente. Un tercer uso es el relleno de cavidades del hueso como secuelas de tumores malignos metastásicos, para evitar aplastamiento, controlar el dolor y la afectación de estructuras nerviosas.⁹³ Los mejores resultados conseguidos con la vertebroplastia se obtienen en osteoporosis, con evolución muy satisfactoria entre el 80 y el 90 % de los pacientes, similar a los obtenidos en hemangioma, sin embargo, desciende en los tumores malignos de un 60 a un 70 % de los casos, aunque sigue siendo un resultado muy satisfactorio.⁹³

También los cementos acrílicos tienen una gran aplicación como cementos dentales, por ejemplo las resinas con refuerzos están reemplazando tanto a los acrílicos sin relleno como a los silicatos en la odontología clínica.⁹⁴ Son superiores al acrílico sin relleno en resistencia a la abrasión, coeficiente de expansión térmica y facilidad de colocación.⁹⁵ También están desplazando al silicato por sus propiedades de mezcla consistente y su insolubilidad.⁹⁵

En el caso de los *composites* PMMA-HA se han realizado ensayos preclínicos con el objetivo de evaluar la eficacia de estos cementos en la fijación del implante usando para ello diferentes modelos animales. Un ejemplo es el estudio realizado en un modelo animal canino, en el que se practicaron implantes de cadera bilateral, uno fijado con el cemento óseo que contenía la HA experimental y el otro utilizando el PMMA estándar. Los cementos óseos de HA usados en el estudio demostraron ser biocompatibles, mostraron fraguar con una reacción exotérmica más baja que los cementos óseos convencionales y tuvieron un límite de resistencia cinco veces mayor. Para ello, se tomaron como mediciones primarias de buen éxito la aposición ósea de la interfase, una segura fijación, cicatrización general del sitio y el retorno de la función normal del animal. La interfase cemento-hueso fue estudiada histológica e histomorfométricamente y los animales fueron sacrificados a tiempos intermedios durante el experimento con el objetivo de procesar las muestras para estudios de reacción ósea siguiendo el curso de

la cicatrización. Clínicamente, los 25 perros reaccionaron bien a su artroplastia de cadera bilateral. Las pruebas de torsión revelaron que después de un mes, los implantes fijados con cemento de HA tuvieron una mayor rigidez que aquellos fijados con PMMA. Después de examinar una sección de cada fémur, la investigación reveló las fracciones más elevadas de área ósea en las interfases de hueso cortical, mientras en tejido trabecular el área ósea observada fue menor. Examinando las diferencias entre cementos, la fracción trabecular de área ósea de la interfase en los cementos de HA fueron mayores que en la interfase de los cementos PMMA a los seis meses. No se observaron otras diferencias estadísticas significativas.⁹⁶

El modelo de artroplastia de cadera bilateral canino fue valioso en la evaluación de los cementos usados para fijación de implantes. Los resultados mecánicos indicaron que el cemento con HA pudiera brindar una estabilidad comparable a aquellos de PMMA sobre los dos años de seguimiento. Histológicamente, el tejido fibroso es frecuentemente visto a lo largo de la interfase cemento-hueso de los especímenes fijados con PMMA, mientras que una buena aposición ósea es muchas veces vista a lo largo de la superficie de los cementos de HA. Finalmente, la gran aposición ósea a lo largo de *composites* de HA pudieran brindar una mayor estabilidad clínica del implante.⁹⁶

Otros investigadores han realizado estudios con cementos óseos que contienen 7 % de partículas de HA donde compararon la reacción del tejido con respecto a los cementos óseos disponibles comercialmente como el CMW1. Usaron para la prueba *in vivo* conejos albinos, a los cuales, se les implantaron ambos cementos dentro de los músculos paravertebrales. Evaluaron la reacción del tejido los días primero, tercero y séptimo post-implantación y comprobaron que los cementos que contienen 7 % de HA causaron menor inflamación en el tejido en el primer día, las células polimorfonucleares fueron menores en los cementos de HA en el tercer día y tuvieron menor respuesta inflamatoria al séptimo día de la implantación por lo que se plantea que estos cementos son más biocompatibles que los cementos óseos CMW1 y que esta formulación puede ser usada clínicamente en un futuro cercano.⁹⁷

CONCLUSIONES

Los cementos acrílicos en sus diferentes variantes y formulaciones han resultado hasta hoy día las mejores opciones para la fijación de prótesis. Su uso se encuentra extendido principalmente en la fijación de endoprótesis de cadera, rodilla y otras con resultados más o menos exitosos, sin embargo, se aprecia que aún queda un camino por recorrer en cuanto al mejoramiento de sus propiedades adhesivas, mecánicas y de biocompatibilidad que garanticen una mayor durabilidad sin aflojamiento de las prótesis. La obtención de materiales compuestos o *composites* PMMA-HA parece ser la mejor vía que promete resultados promisorios para la obtención de nuevos cementos quirúrgicos con mejores propiedades y superior biocompatibilidad que al mismo tiempo, puedan ser utilizados en la cirugía reconstructiva del hueso en general.

BIBLIOGRAFIA

1. Liso P.A., Vázquez B., Reuelta M., Hernández M.L., Rotger R. y San Román J. Analysis of the leaching and toxicity of new amine activators for the curing of acrylic bone cements and composites. **Biomaterials**, **18**, 15, 1997.
2. Saito M., Maruoka A., Mori T., Sugano N. and Hino K. Experimental studies on a new bioactive bone cement: hydroxyapatite composite resin. **Biomaterials**, **15**, 156, 1994.
3. University of Southern Mississippi. The macrogalleria: a cyberwonderland of polymer fun. [online]. <http://www.pslc.ws/macrog/index.htm>. Consultado 8/12/2004.
4. NUNC™ serving life science. Chemical structure and general properties of resins. [online]. <http://www.nunc-brand.com/page.aspx?id=1271>. Consultado 22/03/2005.
5. Trap B., Wolff P. and Jensen J.S. Acrylic bone cement. Residuals and extractability of methyl methacrylate monomers and aromatic amines. **J. Appl. Biomaterials**, **2**, 51, 1992.
6. Jensen L.N., Sturup J., Kramhoft M. and Jensen J.S. Histological evaluation of cortical bone cement to PMMA cementation. **Acta Orthop. Belgica**, **57**, 254, 1991.
7. Sturup J., Madson J., Tondevold E. and Jensen J.S. Decreased blood perfusion in canine tibial diaphysis after filling with acrylic bone cement compared with inert bone mass. **Acta Orthop. Scand.**, **61**, 143, 1990.
8. De Waal M.J., Sloof J.H. and Huiskes R. The actual status of acrylic bone cement in total hip replacement. **Acta Orthop. Belgica**, **53**, 52, 1987.
9. ISO 5833: Implants for surgery-Acrylic resin cement, International Standard Organization. 2nd edition, 2002.

10. Hendriks J.G.E., Neut D., Hazenberg J.G., Verkerke G.J., Van Horn J.R., Van der Mei H.C and Busscher H.J. The influence of cyclic loading on gentamicin release from acrylic bone cements. **Journal of Biomechanics**, **38**, 953, 2005.
11. Stone J.J., Rand J.A., Chiu E.K., Grabowski J.J. and An K.N. Cement viscosity affects the bone-cement interface in total hip arthroplasty. **J. Orthop. Res.**, **14**, 834, 1996.
12. Eveleigh R. Mixing systems and the effects of vacuum mixing on bone cement. **Br. J. Perioper. Nurs.**, **11**, 135, 2001.
13. Borzacchiello A., Ambrosio L., Nicolais L., Harper E.J., Tanner K.E. and Bonfield W. Isothermal and non isothermal polymerization of a new bone cement. **J. Mater. Sci.: Materials in Medicine**, **9**, 317, 1998.
14. Mc Mahon T.T. and Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: The impact on the cornea and ophthalmic practice. **Cornea**, **19**, 730, 2000.
15. Charnley J. Artroplastia de baja fricción en la cadera. VIII Edición., Editorial Salvat Editores, Barcelona, España, 128, 1981.
16. Harris W.H. Medical progress: total hip and total knee replacement. **N. Engl. J. Med.**, **11**, 725, 1990.
17. Amenábar P.P., Carrión M., Apablaza D. y Paulos J. Artroplastia total de rodilla en pacientes con artritis reumatoide. **Rev. Méd. Chile**, [online], **132**, 337, 2004. <http://www.scielo.cl/>. Consultado 24/03/2005.
18. Carraher C.E. Giant Molecules: Thermoplastics. InterScience, Second Edition, 133-181, 2003.
19. Di Maio F.R. The science of bone cement: a historical review. **Orthopedics**, **25**, 1399, 2002.
20. Swartz K.R. and Trost G.R. Bone Substitutes. **Advances in Spinal Stabilization**, **16**, 29, 2003.
21. Harkness J.W. Arthroplasty of hip. En: Campbell's operative orthopaedics. Canale ST (ed.). Mosby- Year Book, Inc., St. Louis, 296-471, 1998.
22. Pearson G.P., Jones D.F. and Wright V. Effect of operating theatre temperatures on the setting times of acrylic cements for use in orthopedic surgery. **Lancet**, **2**, 184, 1975.
23. Deramond H., Darrason R. and Galibert P. Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of aggressive spinal angiomas. **Rachis**, **1**, 143, 1989.
24. Charnley J. Clinical experiences with self-curing acrylic cement. En: Acrylic cement in orthopedic surgery. E & S Livingstone, Edinburgh, 33-35, 1970.
25. Maurer S.G., Baitner A.C. and Di Cesare P.E. Reconstruction of the failed femoral component and proximal femoral bone loss in revision hip surgery. **J. Am. Acad. Orthop. Surg.**, **8**, 354, 2000.
26. Wixson R.L. Do we need to vacuum mix o centrifuge cement?. **Clin. Orthop. Relat.**, **288P**, 84, 1992.
27. Smith R. Advances in Prosthetic Implants. **Orthopaedic Technology Review**, [online], **2**, 2000. <http://www.orthopedictechreview.com/issues/decjan00/pg18.htm>. Consultado 22/03/2005.
28. Albee F.H. Studies in bone growth triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. **Ann. Surg.**, **71**, 32, 1920.
29. Jaffe W. and Scott B. Current concepts review. Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses. **J. Bone Joint Surg. Am.**, **78**, 1918, 1996.
30. Manley M. Calcium phosphate biomaterials: a review of the literature en: Geesink, RGT and Manley, MT (Ed.). Hydroxyapatite coating in orthopedic surgery, New York: Raven Press, Ltd., 1-23, 1993.
31. Petit R. The use of hydroxyapatite in orthopedic surgery: a ten year review. **Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.**, **9**, 71, 1999.
32. Furlong R.J. and Osborn J.F. Fixation of hip prostheses by hydroxyapatite ceramic coatings. **J. Bone Joint Surg. Br.**, **73**, 741, 1991.
33. Geesink R.G. Experimental and clinical experience with hydroxyapatite-coated hip implants. **Orthopedics**, **12**, 1239, 1989.
34. Shin Y., Aoki H., Yoshiyama N., Akao M. and Higashikata M. Surface properties of hydroxyapatite ceramic as new percutaneous material in skin tissue. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, **3**, 219, 1992.
35. Rothman R., Hozack W., Ranawat A. and Moriarty L. Hydroxyapatite-coated femoral stems. A matched-pair analysis of coated and uncoated implants. **J. Bone Joint Surg. Am.**, **78**, 319, 1996.
36. Soballe K., Toksvig L.S., Gelineck J., Fruensgaard S., Hansen E.S., Ryd L., Lucht U. and Bunger C. Migration of hydroxyapatite coated femoral prostheses. A Roentgen Stereophotogrammetric study. **J. Bone Joint Surg. Br.**, **75**, 681, 1993.
37. Geesink R.G.T. Hydroxyapatite-coated total hip replacement: five year clinical and radiological results. En: Geesink GT and Manley MT (Ed.). Hydroxyapatite coatings in orthopedic surgery, New York, Raven Press, Ltd., 171-208, 1993.
38. D'Antonio J.A., Capello W.N. and Jaffe W.L. Hydroxyapatite-coated hip implants: A multicenter study with three year minimum follow-up. En: Geesink RG and Manley MT (Ed.). Hydroxyapatite coatings in orthopedic surgery, New York: Raven Press, Ltd., 209-226, 1993.
39. Capello W.N. Hydroxyapatite in total hip arthroplasty: five year clinical experience. **Orthopedics**, **17**, 781, 1994.
40. Geesink R.G. and Hoefnagels N.H. Six-year results of hydroxyapatite-coated total hip Replacement. **J. Bone Joint Surg. Br.**, **77**, 534, 1995.
41. McPherson E., Friedman R.J. and Dorr L.D. The APR-I experience with hydroxyapatite. En: Geesink RG and Manley MT (Ed.). Hydroxyapatite coatings in orthopedic surgery, New York: Raven Press, Ltd., 249-262, 1993.
42. Karrholm J., Malchau H., Snorrason F. and Herberts P. Micromotion of femoral stems in total hip arthroplasty. A randomized study of cemented, hydroxyapatite-coated and porous-coated stems with roentgen stereophotogrammetric analysis. **J. Bone Joint Surg. Am.**, **76**, 1692, 1994.
44. McPherson E., Dorr L.D., Gruen T. and Saberi M. Hydroxyapatite-coated proximal ingrowth femoral stems. A matched pair controls study. **Clin. Orthop.**, **315**, 330, 1995.
44. Epinette J. HA-coated hip implants: a 10 year follow-up. **Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.**, **9**, 83, 1999.
45. Vidalain J. The Corail system in acetabular revisions. **Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.**, **9**, 111, 1999.
46. Verhaar J. Early clinical results of hydroxyapatite-coated total knee replacements. En: Geesink RG and Manley MT (Ed.). Hydroxyapatite coatings in orthopedic surgery, New York, Raven Press, Ltd. 297-304, 1993.
47. Epinette J. Hydroxyapatite in knee arthroplasty. **Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.**, **9**, 115, 1999.
48. Laurent P. Total cementless knee prosthesis with hydroxyapatite coating: results with the Aliénor prosthesis after more than six years. **Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.**, **9**, 119, 1999.
49. Spivak J.M., Neuwirth M.G., Labiak J.J., Kummer F.J. and Ricci J.L. Hydroxyapatite enhancement of posterior spinal instrumentation fixation. **Spine**, **19**, 955, 1994.
50. Lapresle P. and Missenard G. Hydroxyapatite-coated diapason screws: first clinical report. **J. Spinal Disord.**, **8**, Suppl 1, S31, 1995.
51. David A., Pommer J., Eitenmuller J. und Muhr G. Der Einfluss der Hydroxiapatit-Beschichtung von AO/ASIF-Schrauben auf die Haftfestigkeit im Knochen. **Unfallchirurg**, **96**, 12, 1993.
52. Augat P., Claes L., Hanselmann K., Suger G., and Fleischmann W. Increase of stability in external fracture fixation by hydroxyapatite-coated bone screws. **J. Appl. Biomater.**, **6**, 99, 1995.
53. Caja V. and Moroni A. Hydroxyapatite coated external fixation pins: an experimental study. **Clin. Orthop.**, **325**, 269, 1996.
54. González R., Melo M.C., Pérez A. y Rodríguez A.C. Hidroxiapatita Porosa HAP-200. Principales características físico-químicas. **Química Nova**, **16**, 509, 1993.
55. Pereda O. y González R. Aplicaciones de la hidroxiapatita Coralina® HAP-200 como material de implante óseo

- en Ortopedia. **Revista Biomédica**, **14**, 22, 1994.
56. Ciénega M.A., Lira J.M., Almanza A. y Pulido H. Uso de hidroxiapatita Coralina® HAP-200, como sustituto de injerto óseo en Ortopedia. **Revista Mexicana de Ortopedia y Traumatología**, **12**, 410, 1998.
 57. Rodríguez M., León C.R., Sánchez J. y Bardoní F. Coralina®: del fondo del océano a tus manos. **Avances Médicos de Cuba**, **33**, 36, 2003.
 58. Pereda O., Valdés R. y Zayas J.D. Empleo de biomateriales en artrodesis del tobillo. **Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología**, **13**, 137, 1999.
 59. Pereda O., Escandón F. y González R. Experiencia clínica con implantes de hidroxiapatita en el tratamiento de pseudoartrosis. **Avances Traumatológicos**, **30**, 149, 2000.
 60. Pereda O., González R., Zayas J.D. y Valdés R. Bioimplantes coralinos en tumores óseos benignos. **Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología**, **9**, 75, 1995.
 61. Bardoní F., Maestre H. y González R. Coral bioimplants in Orthopaedic. **Bioceramics**, **11**, 599, 1998.
 62. Pereda O. El coral tiene la palabra. **Avances Médicos de Cuba**, **20**, 40, 1999.
 63. Pereda O. Bioimplantes coralinos en fracturas de meseta tibial. **Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología**, **13**, 132, 1999.
 64. Harper E.J. Bioactive bone cements. **Proc. Inst. Mech. Eng. Part. H.**, **212**, 113, 1998.
 65. Morejón L., Jasso C.F., Davidenko N. y Mendizábal E. Materiales poliméricos para la reconstrucción de partes del cuerpo humano. **Revista Universidad de Guadalajara**, [online], **14**, 1999. <http://www.cge.udg.mx/revistaudg/rug14/rug14.html>. Consultado 8/12/2004.
 66. Dalby M.J., Di Silvio L., Harper E.J. and Bonfield W. *In vitro* evaluation of a new polymethylmethacrylate cement reinforced with hydroxyapatite. **J. Mater. Sci.: Mater. in Medicine**, **10**, 793, 1999.
 67. Dalby M.J., Di Silvio L., Harper E.J. and Bonfield W. Initial interaction of osteoblast with the surface of a hydroxyapatite-poly(methylmethacrylate) cement. **Biomater.**, **22**, 1739, 2001.
 68. Moursi A.M., Winnard A.V., Winnard P.L., Lannutti J.J. and Seghi R.R. Enhanced osteoblast response to a polymethylmethacrylate-hydroxyapatite composite. **Biomater.**, **23**, 133, 2002.
 69. Vallo C.I., Montemartini P.E., Fanovich M.A., Porto J.M. and Cuadrado T.R. Polymethylmethacrylate-Based Bone Cement Modified with Hydroxyapatite. **J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)**, **48**, 150, 1999.
 70. Liebendorfer A., Schmitz B., Wenz R., Specht R. and Bonath K. Experimental studies on a new bone cement: Hydroxyapatite composite resin, The 21st Annual Meeting of the society for Biomaterials, March 18-22, San Francisco, CA., 335, 1995.
 71. Castaldini A. and Cavallini A. Creep behaviour of composite bone cements. Christel P, Munier A, Lee AJC, editors. Biological and biomedical performance of biomaterials, Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 525-530, 1986.
 72. Harper E.J., Behiri J.C. and Bonfield W. Flexural and fatigue properties of a bone cement based upon polymethylmethacrylate and hydroxyapatite. **J. Mater. Sci.: Mater. Med.**, **6**, 799, 1995.
 73. Cauich J.V., Vargas R., Cervantes J.M., Vera R. y Martínez A. Estudio de las propiedades de cementos óseos preparados con metacrilatos funcionalizados e hidroxiapatita. **Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica**, **22**, 54, 2001.
 74. Serbetci K., Korkusuz F. and Hasirci N. Thermal and mechanical properties of hydroxyapatite impregnated acrylic bone cements. **Polymer Testing**, **23**, 145, 2004.
 75. Giavaresi G., Branda F., Causa F., Luciani G., Fini M., Nicolai N., Rimondini L., Ambrosio L. and Giardino R. Poly (2-hydroxyethyl methacrylate) biomimetic coating to improve osseointegration of a PMMA/HA/Glass composite implant: *In vivo* mechanical and histomorphometric assessments. **Int. J. Artif. Organs**, **27**, 674, 2004.
 76. Kobayashi M., Nakamura T., Kikutani T., Kawanabe K. and Kokubo T. Effect of polymerization reaction inhibitor on mechanical properties and surface reactivity of bioactive bone cement. **J. Biomed. Mater. Res.**, **43**, 140, 1998.
 77. Shinzato S., Kobayashi M., Mousa W.F., Kamimura M., Neo M., Choju K., Kokubo T. and Nakamura T. Bioactive bone cement: effect of surface curing properties on bone-bonding strength. **J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)**, **53**, 51, 2000.
 78. Shinzato S., Kobayashi M., Mousa W.F., Kamimura M., Neo M., Kitamura Y., Kokubo T. and Nakamura T. Bioactive polymethylmethacrylate-based bone cement: comparison of glass beads, apatite- and wollastonite-containing glass-ceramic, and hydroxyapatite fillers on mechanical and biological properties. **J. Biomed. Mater. Res.**, **51**, 258, 2000.
 79. Shinzato S., Nakamura T., Kokubo T. and Kitamura Y. A new bioactive bone cement: effect of glass bead filler content on mechanical and biological properties. **J. Biomed. Mater. Res.**, **54**, 491, 2001.
 80. Shinzato S., Nakamura T., Kokubo T. and Kitamura Y. Bioactive bone cement: effect of silane treatment on mechanical properties and osteoconductivity. **J. Biomed. Mater. Res.**, **55**, 277, 2001.
 81. Shinzato S., Nakamura T., Kokubo T. and Kitamura Y. Bioactive bone cement: effect of filler size on mechanical properties and osteoconductivity. **J. Biomed. Mater. Res.**, **56**, 452, 2001.
 82. Mousa W.F., Fujita H., Ido K., Neo M., Kobayashi M., Zeineldin I.A., Matsushita M. and Nakamura T. Bone-bonding ability of bioactive bone cement under mechanical stress. **J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)**, **48**, 726, 1999.
 83. Mousa W.F., Kobayashi M., Shinzato S., Kamimura M., Neo M., Yoshihara S. and Nakamura T. Biological and mechanical properties of PMMA-based bioactive bone cements. **Biomater.**, **21**, 2137, 2000.
 84. Topoleski L.D.T., Ducheyne P. and Cuckler J.M. The effects of centrifugation and titanium fiber reinforcement on fatigue failure mechanisms in poly (methyl methacrylate) bone cement. **J. Biomed. Mater. Res.**, **29**, 299, 1995.
 85. Topoleski L.D.T., Ducheyne P. and Cuckler J.M. Flow intrusion characteristics and fracture properties of titanium-fibre-reinforced bone cement. **Biomater.**, **19**, 1569, 1998.
 86. Morita S., Furuya K., Ishihara K. and Nakabayashi N. Performance of adhesive bone cement containing hydroxyapatite particles. **Biomater.**, **19**, 1601, 1998.
 87. Shinzato S., Nakamura T., Tamura J., Kokubo T. and Kitamura Y. Bioactive bone cement: effects of phosphoric ester monomer on mechanical properties and osteoconductivity. **J. Biomed. Mater. Res.**, **56**, 571, 2001.
 88. Liu Q., de Wijn J.R. and van Blitterswijk C.A. Surface modification of nano-apatite by grafting organic polymer. v.II, Trans 5th World Biomaterials Congress, Toronto, CAN, 113, 1991.
 89. Liu Q., de Wijn J.R. and van Blitterswijk C.A. Covalent bonding of PMMA, PBMA and poly (HEMA) to hydroxyapatite particles. **J. Biomed. Mater. Res.**, **40**, 257, 1998.
 90. Hammoudi D. Orthopedic Surgery. <http://sinoomedicalassociation.org/orthopedicsurgery/orthopedicsurgery.html>. Consultado 13/04/2005.
 91. Jensen M.E., Evans A.J., Mathis J.M., Kallmes D.F., Cloft H.J. and Dio J.E. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, **18**, 1897, 1997.
 92. Ide C., Gangi A., Rimmelin A., et al. Vertebral haemangiomas with spinal cord compression: The place of preoperative percutaneous vertebroplasty with methyl methacrylate. **Neuroradiology**, **38**, 585, 1996.
 93. Cotten A., Dewatre F., Cortet B., et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: Effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl-

- methacrylate at clinical follow-up. **Radiology**, **200**, 525, 1996.
94. Pitel M. Indirect composite inlay - onlay. A material for using an indirect restorative approach. **Estht. Dent.**, **5**, 115, 1994.
95. Nodarse M. Composición y clasificación de los composites dentales. 1998 [online]. http://www.facest.sld.cu/articulos/composites_clasificacion_composicion.html. Consultado 13/04/2005.
96. Frankenburg E.P., Hoffler C.E., Shibuya T., Saito M., Lavagnino M., Nolan B., Baker J.A., Sweet K.A., Kayner D.C. and Goldstein S.A. Evaluation of hydroxyapatite/BIS-GMA bone cement for fixation of cemented hip stems. 3rd Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of the USA, Canada, Europe and Japan, 1998.
97. Serbetci K., Orhun S., Korkusuz F. and Hasirci N. *In Vivo* Biocompatibility of Hydroxyapatite Containing Bone Cement. **Arthroplasty Arthroscopic Surgery**, **13**, 259, 2002.

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Ministerio de Educación Superior
de la República de Cuba

OFERTAS DOCENTES



El Centro Nacional de Investigaciones Científicas es una institución multicéntrica y de carácter multidisciplinario perteneciente al Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba, dedicada a la investigación científica con un elevado desarrollo en las áreas de las ciencias naturales, biomédicas y tecnológicas.

Trabaja a ciclo completo, es decir, realiza investigación, desarrollo, producción y comercialización de sus resultados científicos. La formación de recursos humanos es también parte integrante de su misión.

El 53,7 % de su claustro de investigadores lo constituyen doctores en ciencias y el 23 %, maestros en ciencias en diferentes especialidades.

Está debidamente facultado por el Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba, para ejercer la actividad de pregrado, postgrado y capacitación y ha formado en actividades de postgrado a más de 25 000 profesionales del país. Ha sido una verdadera incubadora de centros científicos y cuenta en su haber con la creación de siete importantes instituciones en el curso de su desarrollo histórico.

Temas frecuentes de trabajo en las modalidades de los diferentes cursos que oferta:

- 📖 Tecnologías para la fabricación de equipos médicos de última generación.
- 📖 Tecnología láser en cirugía.
- 📖 Equipos médicos para el diagnóstico de enfermedades.
- 📖 Equipos médicos para el diagnóstico microbiológico.
- 📖 Aspectos generales sobre la ozonoterapia. Equipos médicos para ozonoterapia.
- 📖 Equipos para el tratamiento de agua y aguas residuales de las instalaciones hospitalarias y farmacéuticas.
- 📖 Gestión ambiental.
- 📖 Control de la calidad en laboratorios de ensayo.
- 📖 Bioética: un puente sobre educación y diversidad.
- 📖 Condiciones generales acerca de la metodología en la investigación científica.
- 📖 La Didáctica y sus componentes: herramienta para la formación de investigadores.

Para mayor información:

Dr. Pável Díaz González de Mendoza, Director de Capital Humano.

Teléfonos: (53) 7 208 2553; Fax: (53) 7 208 0497. Correo electrónico: pavel.diaz@cnic.edu.cu

Lic. Luis Delgado Pérez, Jefe de Departamento de Relaciones Internacionales.

Teléfono (53) 7 208 5277. Correo electrónico: rrii@cnic.edu.cu

Dra. Gisela M. Cañedo Iglesias, Jefa del Departamento de Docencia.

Teléfono (53) 7 208 5277. Correo electrónico: dpto.postgrado@cnic.edu.cu

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Avenida 25 No.15202 esquina a Calle 158, Playa, Apartados Postales 6412 y 6414, Código Postal 11600, Ciudad de La Habana, Cuba.