

Cemento de fosfato de calcio macroporoso Quickset de Arthrex

Departamento de investigación y desarrollo de Arthrex

Introducción

Los rellenos, o sustitutos para defectos óseos sintéticos suelen utilizarse como auxiliares para modular la curación del hueso cuando el proceso de curación normal se ve afectado de algún modo. Han estado en uso durante varios años en el ámbito ortopédico general, y se está experimentando un auge en procedimientos mínimamente invasivos de la medicina del deporte y la cirugía artroscópica. Sin embargo, existen varios tipos de sustitutos óseos con diferentes composiciones y características de manipulación. Aquí se identificarán los distintos tipos de sustitutos óseos y se debatirán las ventajas de Quickset de Arthrex, un nuevo sustituto óseo sintético, con respecto a otros productos en el mercado.

¿Qué es un sustituto óseo?

Los sustitutos óseos son osteoconductivos, dado que proveen un andamiaje para el crecimiento de hueso nuevo. El estándar de referencia para el injerto de hueso es el tejido autoinjerto tomado directamente del paciente^{1,2}. No obstante, su extirpación puede provocar mayor dolor e incomodidad para el paciente, y la cantidad de autoinjerto es limitada^{3,4}. El tejido para aloinjerto de un donante también es una opción, pero según el tipo utilizado, éste puede carecer de las propiedades osteoconductivas o la fuerza mecánica adecuadas. Los aloplastos, o sustitutos óseos sintéticos, se fabrican empleando procesos químicos. El material brinda soporte para la formación de hueso nuevo y el material, con el tiempo, se reabsorbe y solo permanece el hueso nuevo. Los aloplastos consisten en polímeros, cerámica y materiales compuestos. No obstante, la cerámica es el principal componente de los aloplastos, ya que se trata del sustituto óseo más similar al mineral óseo. La Tabla 1 contiene una lista de sustitutos óseos sintéticos y sus características.

El sulfato de calcio (CS) se ha utilizado durante muchos años en odontología y ortopedia para rellenar defectos óseos. El problema principal con los materiales basados en sulfato de calcio es la degradación rápida *in vivo* por medio de la hidrólisis, que es más rápida que otros materiales cerámicos que se degradan a través de procesos con mediación celular. *Esto puede llevar al drenaje de heridas serosas, lo que no parece resolverse hasta que el CS se reabsorbe por completo o debe ser eliminado*⁵.

El grupo más grande de sustitutos óseos cerámicos es el fosfato de calcio (FC), que incluye fosfato tricálcico (FTC); hidroxiapatita (HA); fosfato de calcio bifásico (FCB), una combinación de FTC y HA; y cemento de fosfato de calcio (CFC), que es un polvo de ortofosfato de calcio mezclado con un componente líquido que se convierte en una pasta endurecida *in vivo*. Estos materiales tienen sus ventajas y desventajas, tales como facilidad de uso, formas disponibles (polvos, bloques, etc.), tiempo de degradación y soporte para formación de hueso nuevo⁶. El HA y el FTC se han utilizado durante muchos años, pero el FCB y el CFC recientemente han ganado mucha más atención en usos clínicos.

El último grupo de sustitutos óseos cerámicos es el vidrio bioactivo. Este grupo está compuesto por cerámica, usualmente FC, que contiene silicio y otros modificadores que suelen encontrarse en el vidrio. El vidrio bioactivo soporta la formación de hueso mediante la conversión controlada en un material tipo HA. Cuanto más dióxido de silicio, o sílice, hay en el vidrio, más difícil resulta que el vidrio se convierta en cerámica dentro del cuerpo. Se desconoce si el sílice no convertido puede tener efectos negativos a largo plazo en los seres humanos⁷. Sin embargo, un estudio realizado en un modelo de columna vertebral bovina ha demostrado que los sustitutos óseos que contienen sílice provocan una reacción inflamatoria⁸. Asimismo, se ha descrito que los productos de la degradación iónica del vidrio bioactivo potencialmente podrían modificar el pH del tejido circundante^{7,9}, lo cual podría resultar en una formación de tejido deficiente. En el cultivo celular, las partículas de sílice de estos tipos de cerámica se asientan en vacuolas, o compartimientos, dentro de las células¹⁰. Se puede argumentar que las células tratan de degradar estas partículas de sílice, pero no son capaces de hacerlo. Por lo tanto, las células mueven las partículas dentro de estas vacuolas, que luego se almacenan dentro de las células.

Tabla 1

Substitutos óseos sintéticos	Características
Sulfato de calcio (SC)	Tiempo de reabsorción muy rápido (4 a 12 semanas).
Fosfato tricálcico (FTC)	Tiempo de reabsorción más rápido que el HA (6 a 18 meses).
Hidroxiapatita (HA)	Estructura mineral más similar al hueso; tiempo de reabsorción lento: puede permanecer en el cuerpo durante muchos años.
Fosfato de calcio bifásico (FCB)	Combinación de HA y FTC; mezcla más común de 60HA/40 FTC; reabsorción más rápida con más FTC; reabsorción más lenta con más HA.
Cemento de fosfato cerámico (CFC)	Polvos de ortofosfato de calcio con componente líquido; inyectable; ciertos polímeros contribuyen a la humectabilidad y macroporosidad.
Vidrio bioactivo (VB)	Las células no metabolizan el silicio.

Características del Quickset de Arthrex

En cualquier aplicación ortopédica, el sustituto óseo ideal se degrada en un tiempo razonable, soporta la formación de hueso nuevo, es fácilmente inyectable y se puede utilizar en un entorno basado en fluido. Los CFC, y más específicamente, el Quickset de Arthrex, poseen las características precedentes.

Composición:

La fase pulverulenta del Quickset de Arthrex consiste en tres polvos de ortofosfato de calcio diferentes: α -TCP, fosfato dicálcico anhidro (FDC) y apatita deficiente en calcio (ADC). La fase pulverulenta también contiene un polímero polisacárido biocompatible. Este polímero mejora la viscosidad, cohesividad y macroporosidad del Quickset de Arthrex cuando se combinan los polvos con el fosfato de sodio líquido. Después de la mezcla de las fases pulverulenta y líquida, comienza el proceso de cristalización, lo que produce una pasta inyectable que se endurece *in vivo* en 24 horas. El *producto final* que se forma a partir del cemento es ADC, el cual se asemeja mucho a la fase mineral del hueso.

Los competidores en este mercado utilizan polvos de ortofosfato de calcio similares como su material de base pero los marcadores tales como la relación de polvos, el componente líquido, el material que induce porosidad y el producto final varían. Estos elementos tienen un papel importante en las características de los CFC tales como capacidad de inyección, determinación de tiempos, resistencia y porosidad. Los CFC de la competencia están enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2

Producto	Composición
Quickset (Arthrex/Graftys)	α -TCP; fosfato dicálcico anhidro (FDC); apatita deficiente en calcio (ADC); hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC); fosfato de sodio líquido
Norian SRS (Synthes)	α -TCP; Calcita; fosfato monocálcico monohidratado (MCPM); fosfato de sodio líquido
Pro-Dense (Wright Medical)	Mezcla de SC y FC; No hay información sobre el componente líquido.
HydroSet (Stryker)	Dihidrato de fosfato de dicálcico (DCPD); fosfato tetracálcico (TTCP); citrato de trisodio; fosfato de sodio y polivinilpirrolidona (PVP) líquida
Callos Inject (Acumed)	Polvo de ortofosfato de calcio; silicato de sodio líquido

Preparación del Quickset de Arthrex:

- Dentro de una jeringa autocontenida, se empuja el fosfato de sodio líquido hacia el polvo de ortofosfato de calcio-polímero polisacárido y se mezcla durante dos minutos. Una mezcla de mayor o menor duración podría comprometer el proceso de cristalización y las propiedades adhesivas.
- Después de mezclar, se recomienda inyectar el CFC en el defecto dentro de un plazo de dos minutos. Antes de implantar el CFC debe haber una fijación inicial rígida. El cemento debe dejarse intacto después de la inyección, de modo de no comprometer el proceso de cristalización. Luego se pueden insertar tornillos y otros elementos en el cemento durante el resto del procedimiento. Se debe tener en cuenta que el cemento no tiene por objeto la fijación principal. El cemento no se debe usar como punto de fijación para una fijación rígida con tornillos o elementos adicionales.
- El tiempo de fijación inicial marca el tiempo que tarda el cemento en perder fluidez con menor capacidad para manipular su estructura. Sin embargo, el cemento no se endurece por completo durante estos ocho minutos iniciales sino que, en cambio, se endurece después de las primeras 24 horas *in vivo*. Esta característica beneficiosa impide que el cemento se fracture al impartir fijación adicional en el biomaterial implantado. El proceso de fijación y cristalización no es exotérmico, por lo que no elevará la temperatura del tejido circundante.

Porosidad y resistencia mecánica:

La porosidad en el CFC es una característica muy importante que afecta la función biológica. Los microporos, mesoporos y macroporos en los sustitutos óseos cerámicos son necesarios para que las células se adhieran al material, se desplacen dentro de él y lo reabsorban mientras generan hueso nuevo; esto se ha documentado bien en la literatura¹¹⁻¹³. La porosidad general del Quickset de Arthrex es 70%. Muchos poros miden menos de 10 μm de diámetro y los demás miden más de 100 μm . Los poros pequeños brindan interconectividad y permiten que los nutrientes pasen fácilmente a través de diferentes ubicaciones dentro del cemento. Los poros grandes permiten que los osteoclastos entren en las diferentes secciones del defecto y comiencen el proceso de reabsorción del implante. Esto lleva a la vascularización y a la entrada y diferenciación de osteoblastos, lo que conduce a la posterior formación de hueso nuevo mineralizado.

La porosidad y la composición también tienen un papel importante en la resistencia de los CFC⁶. El Quickset de Arthrex alcanza una resistencia a la compresión de 24 MPa después de la fijación; en comparación, el hueso esponjoso tiene una resistencia a la compresión de 10 a 15 MPa. Una porosidad en disminución, específicamente la macroporosidad, puede generar un aumento de la resistencia; sin embargo, puede tener efectos negativos en la reabsorción del implante y en la formación de hueso. Por ejemplo, Norian SRS tiene una resistencia a la compresión de aproximadamente 50 MPa. No obstante, casi toda la porosidad es microporosidad sin mucha macroporosidad, lo que genera cantidades mínimas de formación de hueso dentro del defecto^{14, 15}. De hecho, con la excepción del Quickset, todos los cementos óseos reabsorbibles enumerados en la Tabla 2 carecen de macroporosidad inicial, lo cual puede impedir la formación de hueso nuevo dentro del implante. Una vez curado totalmente, el Quickset de Arthrex tiene un porcentaje de macroporosidad significativo.

Estudios preclínicos

El Quickset de Arthrex se probó *in vivo* en numerosos modelos animales diferentes. Se perforaron defectos cilíndricos (6 mm de diámetro x 10 mm de profundidad) en el cóndilo femoral lateral distal de conejos blancos de Nueva Zelanda con madurez esquelética en la unión de la epífisis y la metáfisis. Los defectos se rellenaron con Quickset de Arthrex y los animales se sacrificaron a las cuatro semanas. Las muestras se analizaron utilizando microscopía por barrido de electrones retrodispersados (BSEM) e histología con tincura de Movat. La Figura 1a muestra una imagen de BSEM del defecto Quickset a 4 semanas. Los poros dentro del material son evidentes en este punto temprano (punta de flecha) mientras se desarrolla hueso nuevo (flecha) alrededor del material y dentro de él. La Figura 1b muestra el osteoide nuevo (rojo), al igual que el hueso nuevo mineralizado (verde amarillento) contra el cemento (blanco azulino), sin una reacción inflamatoria severa. En la Figura 1c se muestra una imagen de BSEM de Norian SRS de otro estudio a las 12 semanas. Incluso con el producto Norian en estudio a un plazo que es tres veces más prolongado que el de Quickset (12 semanas vs. cuatro semanas, respectivamente), prácticamente no hay porosidad dentro del cemento, y solo se observa cierta formación de hueso nuevo alrededor del cemento, pero no mucho dentro de él.

Figura 1a

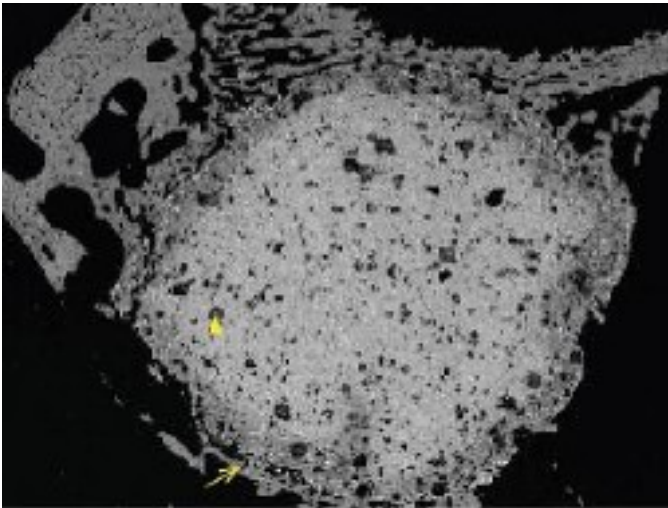


Figura 1b

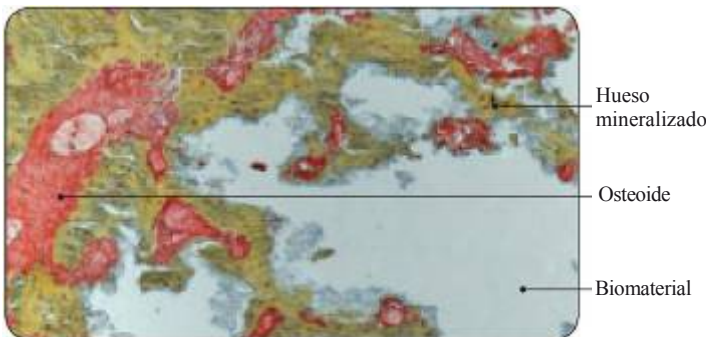
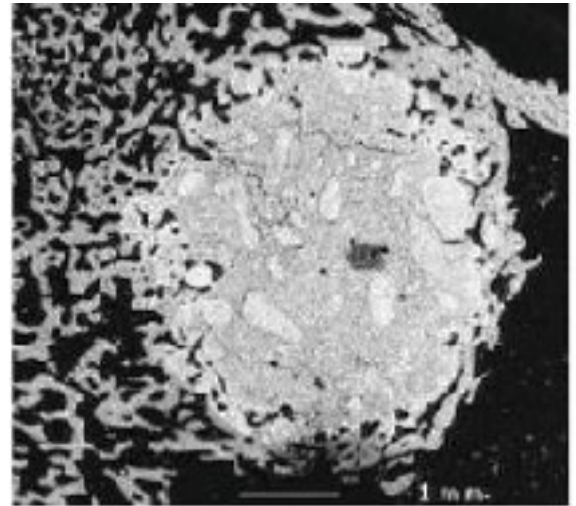


Figura 1c



También se implantaron defectos cilíndricos (9 mm de diámetro x 20 mm de longitud) en ovejas durante 6 meses. La Figura 2a muestra una imagen de BSEM del implante Quickset después del procesamiento de la muestra. Una vez más, se forma hueso nuevo alrededor de la periferia del cemento y dentro de él. Se debe observar que después de los 6 meses de implantación, se conserva la porosidad dentro del cemento, lo que ayuda a promover el crecimiento óseo continuo. En la Figura 2b se muestra una histología del pentacrómico de Movat. Se yuxtaponen al cemento laminillas de hueso nuevo y osteoide. Estos dos estudios en animales brindan pruebas que demuestran que el Quickset de Arthrex genera hueso nuevo dentro del cemento y alrededor de él.

Figura 2a

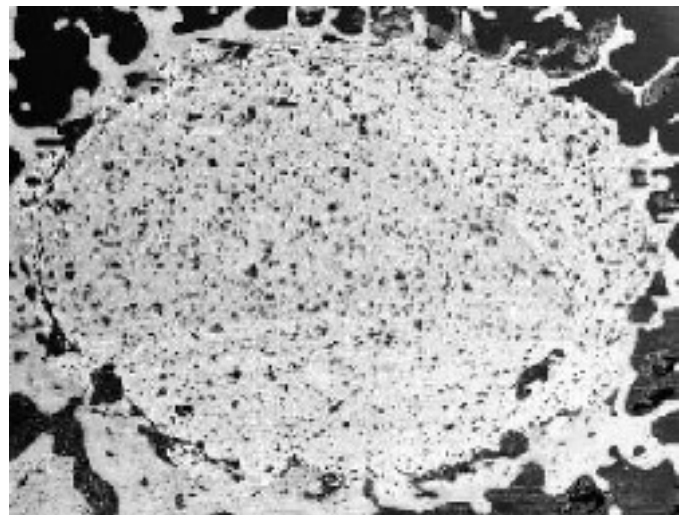
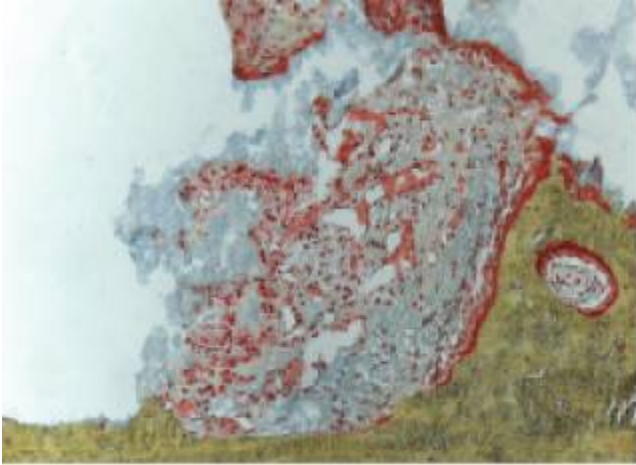


Figura 2b



Estudios de casos clínicos

Un metaanálisis reciente de ensayos randomizados publicados en el *Journal of Bone and Joint Surgery* demostró que los CFC, en comparación con el autoinjerto, disminuyen la incidencia de la pérdida de reducción de fracturas (reducción del 68%), y también disminuyen el dolor en el sitio de la fractura comparado con los controles tratados sin injerto (reducción del 56%)¹⁶. Sobre la base de estos resultados, existen datos sustanciales que demuestran que el CFC juega un papel significativo en la cirugía ortopédica. Asimismo, esto ayuda a demostrar la importancia potencial del Quickset de Arthrex cuando se utiliza en un entorno clínico. Para analizar esto en forma más detallada, el Dr. Sebastien Parratte del Ste. Marguerite University Hospital de Marsella, Francia, realizó un estudio de caso clínico utilizando Quickset en un sitio de fractura de la meseta tibial. La Figura 3a muestra la lectura prequirúrgica de la lesión y la Figura 3b muestra la radiografía inmediatamente posterior a la cirugía donde se inyectó Quickset (flecha amarilla). Después de cuatro meses, se retiraron los alambres y un tornillo a fin de comenzar con una pronta movilización. En este momento, se tomó una biopsia del sitio de la fractura donde se utilizó el Quickset con el objeto de analizar la incorporación de tejido en el injerto. Los análisis histológicos de las Figuras 3c (ampliación: 10 veces) y 3d (ampliación: 20 veces) muestran una osteointegración buena de Quickset. El cemento está en contacto directo con la trabécula del hueso nuevo sin una interfaz fibrosa. La histología también logró resaltar la red de entretejido que se desarrolla a medida que el biomaterial se reabsorbe y se generan laminillas óseas mineralizadas. Se hallaron células osteoblásticas (cuboides) a lo largo de los bordes osteoides (rojo) que atravesaban el proceso de mineralización (marrón amarillento); se aislaron células osteoclasticas (células con núcleos múltiples) representativas del proceso de reabsorción a lo largo de los bordes del cemento (blanco azulino) y se establecieron numerosos vasos sanguíneos dentro del implante. A los ocho meses, se tomaron radiografías de seguimiento y se comprobó la curación de la fractura y una buena osteointegración de Quickset (Figura 3e, flecha amarilla). A los 20 meses, se retiraron el resto de los elementos y se realizó otra biopsia

desde el sitio de inyección (Figura 3f). Hubo muy buena osteointegración con permanencia de solo una pequeña cantidad de cemento (blanco azulino), y estuvo en contacto directo con laminillas de hueso mineralizado nuevo (marrón amarillento). Además, hubo recolonización del área afectada con médula ósea, con ausencia de tejido fibroso no deseado. La radiografía de seguimiento a los 22 meses confirma la formación de hueso nuevo (Figura 3g).

Figura 3a



Figura 3b



Figura 3c

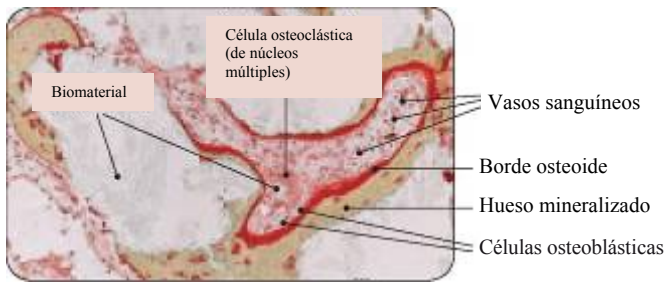


Figura 3d

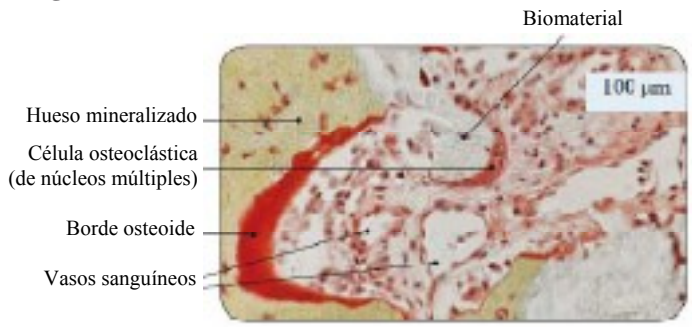


Figura 3e

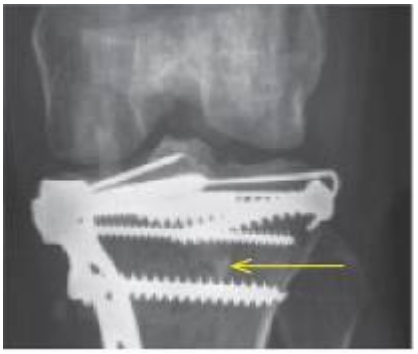


Figura 3f

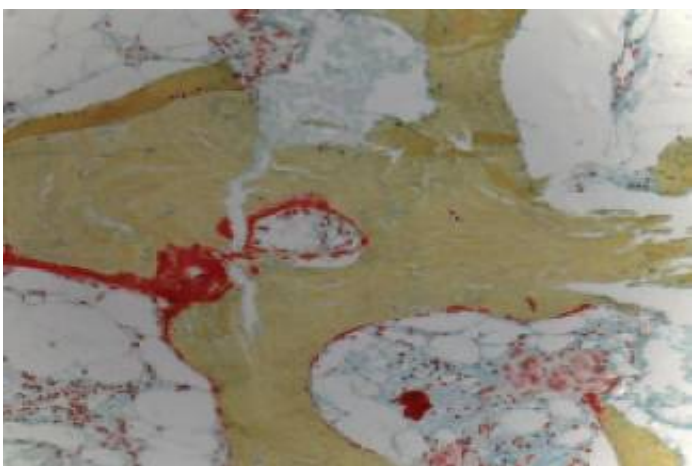


Figura 3g



Otro caso clínico realizado por el Dr. Parratte ilustra el uso del Quickset en una fractura del húmero proximal. La Figura 4a muestra la radiografía de la fractura inmediatamente posterior a la cirugía con el Quickset inyectado (flecha amarilla). Las Figuras 4b y 4c muestran el sitio 1 mes y 2 meses después de la cirugía, respectivamente. El Quickset está bien integrado en el húmero (flechas amarillas) y parece estar sosteniendo formación de hueso nuevo.

Figura 4a

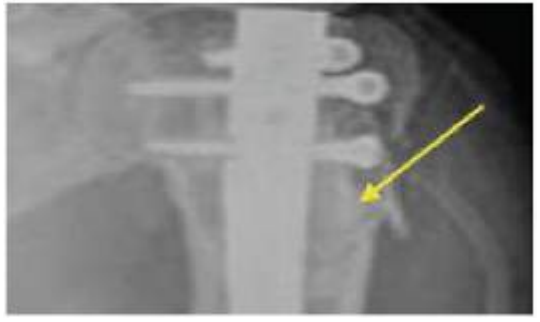


Figura 4b

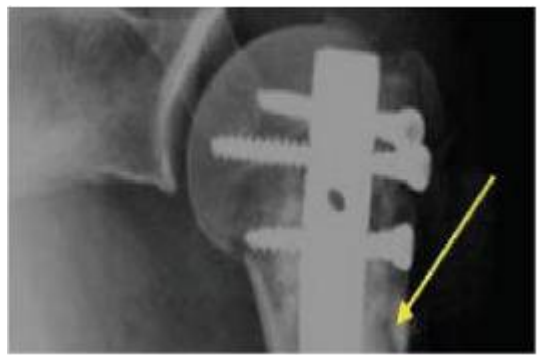
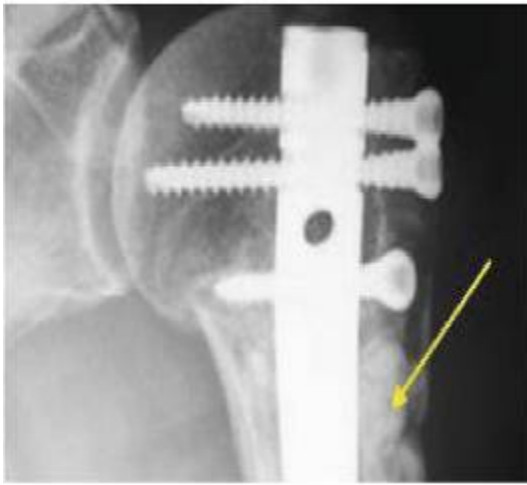


Figura 4c



Conclusión

El Quickset de Arthrex es un CFC macroporoso inyectable que se ha investigado mucho y se ha aceptado bien en Europa antes de que se lo autorizara en Estados Unidos y en otros territorios. Brinda un equilibrio de porosidad y resistencia, lo que lo convierte en un CFC óptimo para incorporar en una amplia serie de procedimientos ortopédicos. Considere la posibilidad de utilizar este producto ya sea para defectos óseos creados quirúrgicamente o para defectos óseos creados por lesiones traumáticas en los huesos en las extremidades y la pelvis. El Quickset, a su vez, podrá rellenar la cavidad ósea, brindar un andamio de entretejido, reabsorberse naturalmente y será reemplazado por hueso durante el proceso de curación.

Referencias

1. Rawashdeh MA. "Morbidity of iliac crest donor site following open bone harvesting in cleft lip and palate patients." *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37(3): 223-7.
2. Rawashdeh MA, Telfah H. "Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity." *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(8): 665-70.
3. De Long WG Jr, Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W, Sanders R, Watson T. "Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis." *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(3): 649-58.
4. Gardiner A, Weitzel PP. "Bone graft substitutes in sports medicine." *Sports Med Arthrosc* 2007; 15(3): 158-66.
5. Beuerlein MJ, McKee MD. "Calcium sulfates: what is the evidence?" *J Orthop Trauma* 2010; 24(Suppl 1): S46-51.

6. Larsson S. "Calcium phosphates: what is the evidence?" *J Orthop Trauma* 2010; 24(Suppl 1):S41-5.
7. Rahaman MN, Day DE, Bal BS, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, Tomsia AP. "Bioactive glass in tissue engineering." *Acta Biomater* 2011; 7(6): 2355-73.
8. Kobayashi H, Turner AS, Seim HB 3rd, Kawamoto T, Bauer TW. "Evaluation of a silica-containing bone graft substitute in a vertebral defect model." *J Biomed Mater Res A* 2010; 92(2): 596-603.
9. Huang W, Day DE, Kittiratanapiboon K, Rahaman MN. "Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (45S5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solutions." *J Mater Sci Mater Med* 2006; 17(7): 583-96.
10. Valerio P, Pereira MM, Goes AM, Leite MF. "The effect of ionic products from bioactive glass dissolution on osteoblast proliferation and collagen production." *Biomaterials* 2004; 25(15): 2941-8.
11. Bignon A, Chouteau J, Chevalier J, Fantozzi G, Carret JP, Chavassieux P, Boivin G, Melin M, Hartmann D. "Effect of micro- and macroporosity of bone substitutes on their mechanical properties and cellular response." *J Mater Sci Mater Med* 2003; 14(12): 1089-97.
12. Hing KA, Annaz B, Saeed S, Revell PA, Buckland T. "Microporosity enhances bioactivity of synthetic bone graft substitutes." *J Mater Sci Mater Med* 2005; 16(5): 467-75.
13. Gauthier O, Bouler JM, Aguado E, Pilet P, Daculsi G. "Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth." *Biomaterials* 1998; 19(1-3): 133-9.
14. Gisepe A, Wieling R, Bohner M, Matter S, Schneider E, Rahn B. "Resorption patterns of calcium-phosphate cements in bone." *J Biomed Mater Res A* 2003; 66(3): 532-40.
15. Van Lieshout EM, Van Kralingen GH, El-Massoudi Y, Weinans H, Patka P. "Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery." *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 34.
16. Bajammal SS, Zlowodzki M, Lelwica A, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Buckley R, Leighton R, Russell TA, Larsson S, Bhandari M. "The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials." *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(6): 1186-96.