

Tornillos de Interferencia BioComposite™

UN **GIRO SUSTANCIAL** en la reconstrucción
de LCA/LCP



Investigación y desarrollo científico

Tornillos de Interferencia BioComposite Arthrex para Reconstrucciones de LCA y LCP

Investigación y Desarrollo de Arthrex

Introducción

Arthrex ha desarrollado un nuevo tornillo de interferencia compuesto absorbible para la fijación de injertos en procedimientos de reconstrucción de LCA y LCP, combinando la característica degradación de un polímero biocompatible con la bioactividad de una cerámica. El tornillo de interferencia BioComposite es una combinación de 70% de poli(L-láctico-co-D, L-láctico) (PLDLA) y 30% de fosfato de calcio bifásico (FCB).

Composición del material

Los materiales poliméricos biodegradables, como polilácticos (PLA) y poliglicólicos (PGA) se han utilizado en aplicaciones ortopédicas desde la década de los 70, cuando la FDA aprobó los dispositivos de fijación fabricados con estos materiales. Ambos materiales se degradan fácilmente en el cuerpo humano: el PLA en ácido láctico y el PGA en ácido glicólico. El PLA es un material cristalino con un coeficiente de reabsorción lento, mientras que el PGA es amorfo y se reabsorbe mucho más rápido. Los materiales PLA y PGA pueden combinarse en diferentes proporciones para producir los polímeros poli(lácticos-co-glicólicos) (PLGA) con coeficientes de degradación variables. El PLA existe en dos formas isoméricas, L-láctico y D-láctico. El L-láctido es corriente y semi cristalino, mientras que el D-láctido es mucho menos frecuente y amorfo. Incluso la sola combinación de estos isómeros PLA también puede modificar el tiempo de degradación y la resistencia mecánica. La proporción 70:30 L:DL del material PLDLA de nuestro tornillo de interferencia BioComposite tiene como resultado la retención de 1/2 de su resistencia a la tracción después de 32 semanas y 1/2 de su resistencia al corte después de las 45 semanas in vitro [1]. Los clavos implantados de PLDLA 70:30, como los de nuestro producto, fueron totalmente reemplazados por nuevo hueso a los 36 meses in vivo en una fractura osteocondral [2], mientras que la degradación completa in vitro ocurrió a los 18 meses aproximadamente [3]. Las cajas cervicales hechas con la misma PLDLA 70:30 se degradaron completamente in vivo a los 12 meses [4], lo que podría atribuirse a la ubicación del implante en la columna vertebral en comparación con un defecto osteocondral. Los tiempos de degradación del PLDLA se ubican entre los del poli(L-láctico-co-D, láctico) (PLDA), con un tiempo de degradación de 12 a 16 meses, y los del poli(L-láctico) (PLLA), que tiene un tiempo de degradación de 36 a 60 meses [5].

Las cerámicas como la hidroxiapatita (HA) y el beta-fosfato tricálcico (β -TCP) normalmente se utilizan como material de relleno óseo debido a su excelente biocompatibilidad ósea y similitud en contenido mineral con el hueso natural. Sin embargo, como ocurre con los polímeros, estos materiales tienen problemas de reabsorción. La HA es cristalina y tiene un bajo coeficiente de reabsorción en el orden de años [6], por lo que es ideal para mantener la estructura, pero puede dar lugar a la ingestión de partículas cerámicas por los tejidos que la rodean. El β -TCP es amorfo y se reabsorbe rápidamente,

lo que no da tiempo suficiente para que el nuevo hueso reemplace el material en el sitio defectuoso. La combinación de los coeficientes de reabsorción de la HA y el β -TCP sería ideal. Se puede crear una nueva clase de materiales cerámicos, los fosfatos de calcio bifásico (BCP) [7], combinando la HA y el TCP en proporciones diferentes, lo que da como resultado un rango controlable de perfiles de reabsorción. Las fórmulas comerciales típicas de los BCP pueden contener una proporción de HA: β -TCP variable, desde 60:40 hasta 20:80. La proporción de calcio a fósforo (Ca/P) en hueso y en la HA es 1,67, lo que se considera "óptimo". El BCP deficiente en calcio tiene una relación Ca/P menor de 1,67. Esta relación es controlada por la cantidad de HA a β -TCP en el material de base después de sinterizarlo a alta temperatura para convertirlo en una mezcla de las dos cerámicas. Se ha demostrado que, el uso de HA homogénea en polvo deficiente en calcio para formar BCP, a diferencia de la combinación física y por separado de HA y β -TCP en polvo, da como resultado mayor fuerza de compresión y menor degradación in vivo [8]. La combinación física de los polvos puede crear espacios vacíos en el producto final, lo que causaría una disminución de la resistencia y un aumento en la degradación. El BCP tiene además una capacidad para facilitar la formación de hueso nuevo superior a la de HA o β -TCP solos, ya que los estudios han demostrado la formación de nuevo hueso sin capa de tejido fibroso en tiempos más cortos con BCP que con HA o β -TCP por separado [9]. La proporción bifásica 60:40 de HA: El β -TCP de nuestro tornillo de interferencia BioComposite muestra buena resistencia mecánica en un modelo de defecto segmentario en el conejo, comparado con HA pura [10] y muestra excelente biocompatibilidad sin una interfase fibrosa en un modelo de defecto en calota craneal de rata [11].

Un material osteoconductor facilita la formación de hueso, su propagación y crecimiento, y proporciona la adecuada resistencia mecánica cuando las células, los factores de crecimiento y otras señales apropiadas están presentes. Un estudio que compara los tornillos de interferencia de PLDA y PLDA- β -TCP con los de interferencia de titanio demostró que los tornillos compuestos tenían mayor resistencia a la extracción y rigidez con respecto a los tornillos metálicos [12]. La combinación de cerámicas de HA y BCP con materiales PLA-uretano también da como resultado un incremento en el módulo dinámico [13]. A medida que aumenta el contenido de BCP en los materiales PLDLA, disminuye la resistencia final a la tracción, aunque se mantiene dentro del rango de los materiales para fijación ósea [14]. Una jaula espinal de PLDLA 70:30 con partículas de BCP en una proporción de 60:40 HA: β -TCP y combinada con células madre derivadas de tejido adiposo, demostró la formación de nuevo hueso y actividad osteoclástica en el BCP después de 4 semanas [15]; esto es semejante a los resultados de los estudios en los que se usaron estos materiales por separado. Si es posible combinar las propiedades óptimas de PLDLA y BCP en una aplicación cervical, como se explica anteriormente, es posible suponer resultados similares en la reconstrucción de LCA y LCP.

Tornillos compuestos de Arthrex versus los de la competencia

La Tabla 1 muestra la composición del tornillo de interferencia BioComposite de Arthrex comparada con los tornillos compuestos de nuestros competidores. La proporción de polímero: cerámica en un material compuesto se debe optimizar para lograr resistencia mecánica y comportamiento del material. Disminuir o aumentar la cantidad de polímero y/o material cerámico puede afectar la resistencia en la interfase, convirtiendo al tornillo en quebradizo o flexible, o aumentar su reabsorción debido a la acidosis. Si la degradación del polímero se produce demasiado rápido, puede provocar una caída en el pH, lo que a su vez aumenta la actividad de los osteoclastos [16] en la reabsorción del tejido y del tornillo, debilitando la interfase.

| Fabricante | Nombre del producto | Composición del material |
|-----------------|--|---|
| Arthrex | Tornillo de interferencia BioComposite | 70% PLDLA y 30% BCP PLDLA - 70 PLLA/30 PLDA BCP - 60 HA/40 β -TCP |
| DePuy Mitek | Milagro | 70% PLGA y 30% β -TCP PLGA - 85 PLLA/15 PGA |
| DePuy Mitek | BioCryl | 70% PLLA y 30% β -TCP |
| Smith & Nephew | BioRCI-HA | 95% PLLA y 5% HA |
| ConMed Linvatec | Matrix | 75% self-reinforced (SR) 96/4 PLDA y 25% β -TCP |
| Stryker | BiOsteon | 75% PLLA y 25% HA |
| ArthroCare | BiLok | 75% PLLA y 25% β -TCP |

Tabla 1

Solubilidad controlada

Los estudios sobre las propiedades de los materiales del tornillo de interferencia BioComposite demuestran que el peso molecular (PM, Figura 1a) y la viscosidad inherente (VI, Figura 1b) disminuyen lenta y uniformemente desde la semana 0 a la 12. Sin embargo, la resistencia mecánica en ambos tiempos es equivalente.

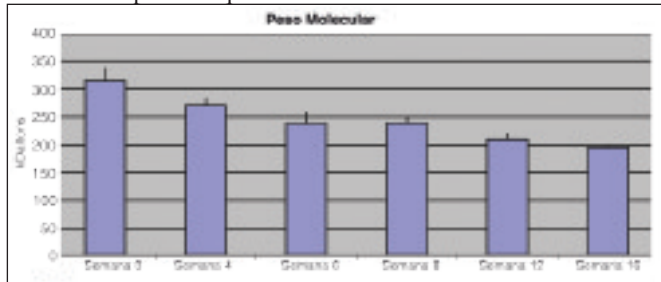


Figura 1a

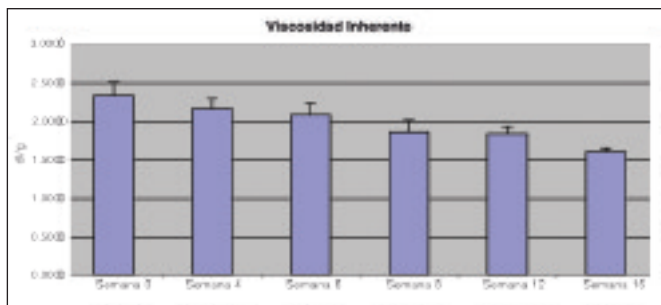


Figura 1b

El análisis óptico del tornillo de interferencia BioComposite muestra dispersión uniforme del material cerámico dentro de la estructura del tornillo (Figura 2). El colorante fluorescente verde representa el material cerámico inorgánico dentro del tornillo, desde la porción canulada central del tornillo, hasta la rosca (flechas blancas).

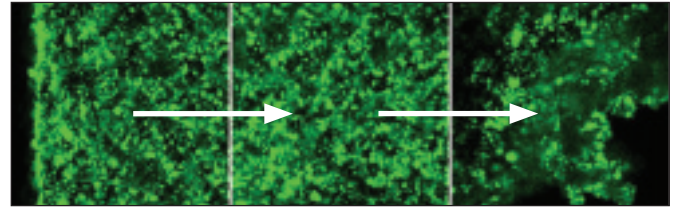


Figura 2

Pruebas mecánicas

Las pruebas demostraron que los tornillos delta BioComposite de 10 mm, usando un impulsor hexabulbar, tenían un menor desplazamiento cíclico y resisten mayores cargas hasta la falla en comparación con los tornillos Milagro (Tabla 2), con parecidos torques de inserción en ambos casos. Es importante destacar que estos tornillos no fueron probados lado a lado en la misma investigación. También es importante remarcar que el número de tornillos Milagro probados fue bajo, pero la tendencia inicial indica mayor torque de inserción para los tornillos Milagro que para los tornillos de interferencia BioComposite.

| | Milagro 10 mm (n=2) | BioComposite Delta 10 mm (n=6) |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Torque de inserción (pulg - lb) | 29 ± 11 | 28 ± 4 |
| Desplazamiento cíclico (mm) | 4.6 (n=1) | 3.5 ± 1.5 |
| Rendimiento en carga de falla (N) | 728 (n=1) | 1053 ± 378 |
| Máxima carga de falla (N) | 877 ± 8 | 1206 ± 248 |

Tabla 2

Prueba in vitro

Los estudios *in vitro* muestran cantidades similares de adherencia de osteoclastos humanos a las 24 horas (Figura 3a) y de proliferación a las 48 horas (Figura 3b) para los tornillos de interferencia BioComposite en comparación con los tornillos Milagro. Se sembraron osteoblastos humanos en todas las superficies, incluyendo poliestireno para cultivo de tejidos (PCT) como control, a una densidad de 20.000 células/cm². La adherencia después de 24 horas se determinó usando un contador Coulter, mientras que la proliferación después de 48 horas se evaluó midiendo la incorporación de timidina.

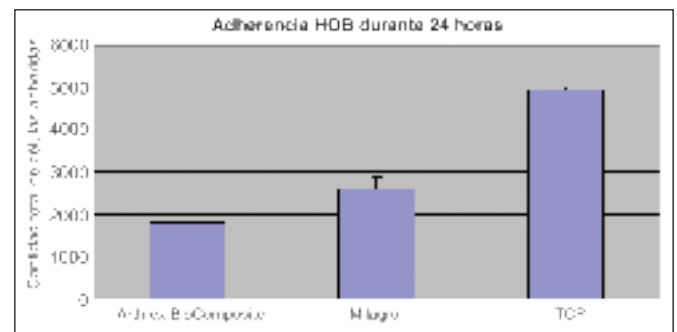


Figura 3a

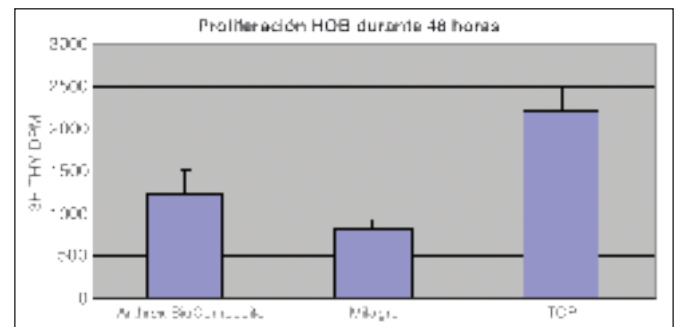


Figura 3b

Pruebas en animales - 12 semanas

Los datos de la tomografía computada (TC) indican que a las 12 semanas no hubo degradación sustancial in vivo en un modelo de reconstrucción de LCA ovino ni para el tornillo de interferencia BioComposite (Figura 4a) ni para el tornillo Milagro (Figura 4b) en un sitio de inserción tibial. La histología con hematoxilina y eosina (H y E) a las 12 semanas muestra una mínima respuesta inflamatoria para ambos, el tornillo de interferencia BioComposite (Figura 5a) y el tornillo Milagro (Figura 5b) también en un sitio de inserción tibial.

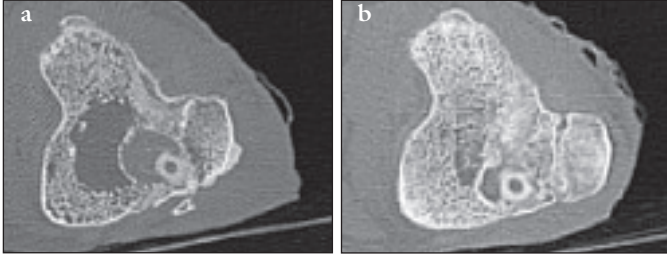


Figura 4

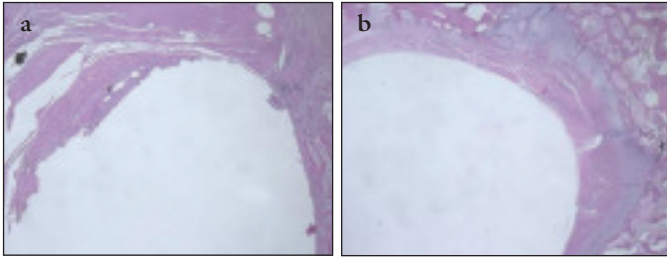


Figura 5

Pruebas en animales - 26 semanas

Los datos de la TC a las 26 semanas muestran igualmente una degradación no significativa para ambos tipos de tornillo. Sin embargo, se observa una integración ósea inicial en el sitio de inserción tibial con los tornillos de interferencia BioComposite (Figura 6a), mientras que se observa una integración de mínima a inexistente con los tornillos Milagro (Figura 6b). La histología de la interfase tendón-hueso en el sitio de inserción tibial muestra fibras de Sharpey (flechas negras) entre el tendón y el hueso usando los tornillos de interferencia BioComposite (Figura 7a), mientras que se observó contacto directo cercano sin fibras de Sharpey entre el tendón y el hueso al utilizar los tornillos Milagro (Figura 7b). Se observó nuevo hueso (flechas negras) dentro del sitio del tornillo tibial de los tornillos de interferencia BioComposite (Figura 7c). Los tornillos Milagro también tienen un mínimo de hueso nuevo dentro del sitio del tornillo tibial (Figura 7d, flecha negra). Ambos tipos de tornillo-tejido también tenían una capa de tejido fibroso en la interfase tornillo-tejido (no se ilustra).

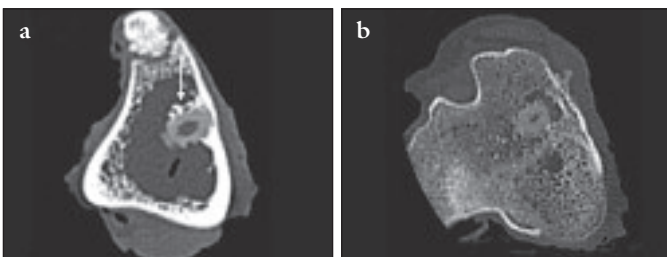


Figura 6

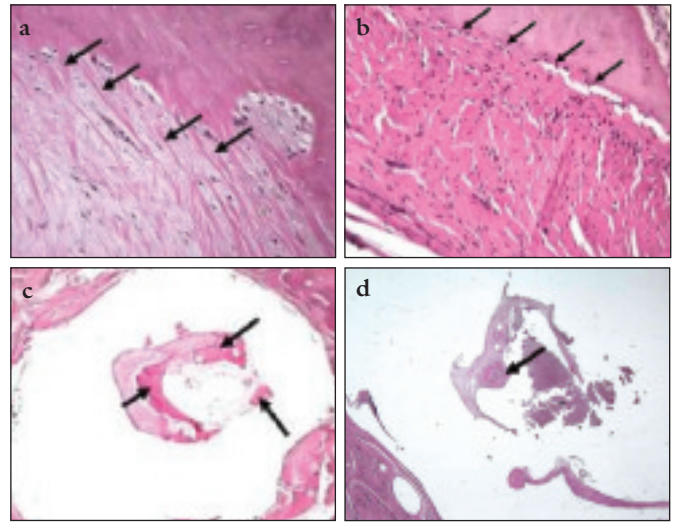


Figura 7

Pruebas en animales - 52 semanas

Datos de la TC a las 52 semanas en el sitio de inserción tibial muestran que el tornillo de interferencia BioComposite mantiene su forma y se integra bien en el hueso cortical (Figura 8a), con algo de aposición de hueso esponjoso. El tornillo Milagro (Figura 8b) comienza a perder su forma y no se integra bien con el tejido óseo que lo rodea. La histología del sitio de inserción tibial muestra que el tornillo de interferencia BioComposite tiene hueso nuevo (flecha negra) en el sitio del tornillo (Figura 9a), con un poco de tejido fibroso. El tornillo Milagro (Figura 9b) también tiene una fina capa de hueso nuevo (flecha negra) y con un poco de tejido fibroso en el sitio del tornillo. En el túnel femoral, tanto el tornillo de interferencia BioComposite (Figura 9c) como el tornillo Milagro (Figura 9d) muestran cantidades variables de tejido fibroso en la interfase entre el tornillo y el tejido.

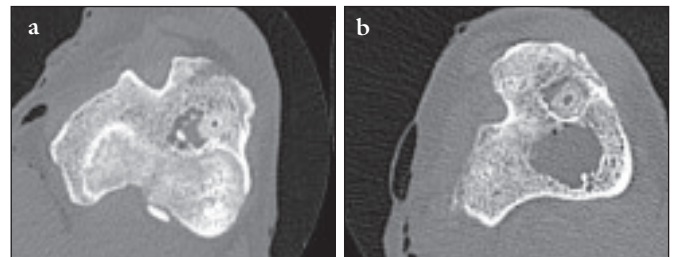


Figura 8

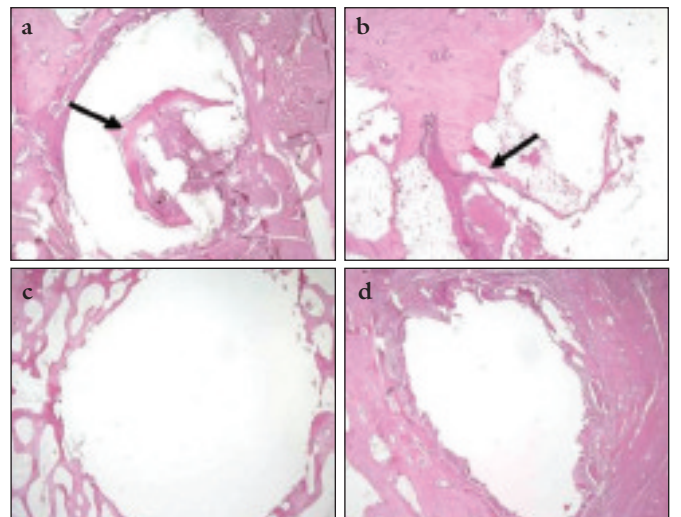


Figura 9

Pruebas en animales - 104 semanas

A este tiempo se vieron las mayores diferencias en la conducta del material durante todo el estudio. En la Figura 10a, el tornillo de interferencia BioComposite era fácilmente identificable con TC en el sitio de inserción tibial (flecha blanca), con buena aposición de hueso en la proximidad del tornillo. Esto pudo ser verificado empleando mayor resolución con TC en la interfaz (Figura 10b). En la Figura 10c, el tornillo Milagro en el sitio de inserción tibial, visualizado con TC, parece haberse degradado siendo reemplazado por tejido (flecha blanca). La Figura 10d muestra una imagen a mayor resolución con micro TC. No hay evidencia del tornillo y la mayor parte del orificio se ha llenado de tejido.

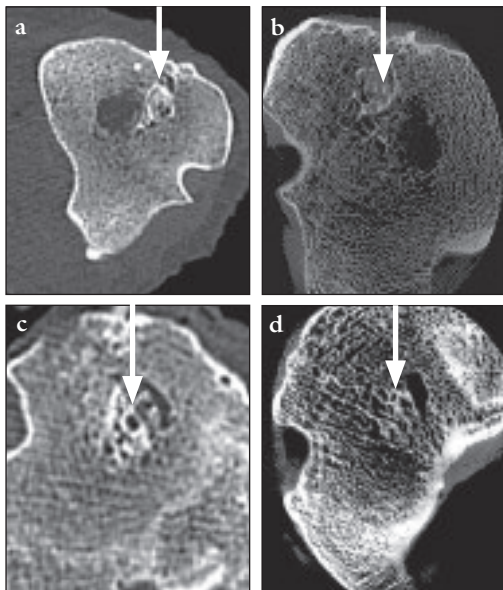


Figura 10

La Figura 11a muestra el tornillo de interferencia BioComposite en el sitio de inserción tibial. El tornillo de interferencia BioComposite siempre muestra un borde de hueso que rodea completamente el vacío del tornillo; dicho borde se ve en las imágenes de TC y micro TC. Pequeños trozos de hueso aislado y médula ósea se pueden identificar dentro del vacío dejado por el tornillo. Los espacios vacíos siempre están rodeados por hueso trabecular. Algunos espacios vacíos también estaban rodeados por tejido en proceso de formación de cartilago o hueso, indicando un comportamiento similar al del callo de fractura. Sin embargo nunca se identificó tejido inflamatorio dentro del sitio del tornillo. La histología del tornillo de interferencia BioComposite parece ser muy predecible, con nuevo hueso rodeando siempre el tornillo, sin respuesta inflamatoria negativa.

La Figura 11b muestra el tornillo de interferencia Milagro en el sitio de inserción tibial. Se observa una respuesta notablemente diferente. No se ve un espacio vacío correspondiente al tornillo. En lugar de ello, el tejido dentro del vacío del tornillo se ve de forma circular. Presumiblemente, el tornillo se degradó y fue reemplazado por tejido. Puede identificarse algo de hueso trabecular dentro del espacio del tornillo. Sin embargo, hay mucho más tejido fibroso dentro del espacio que deja el tornillo Milagro, comparado con el tornillo de interferencia BioComposite. Parte, pero no todo, de este tejido fibroso parece dirigido a diferenciarse en la formación de cartilago o hueso. La respuesta histológica del tornillo Milagro parece mostrar una respuesta inflamatoria debida a la degradación del material, sin mayor formación de nuevo hueso.

En el sitio femoral se vio una respuesta histológica parecida. La Figura 11c muestra un anillo de hueso rodeando completamente el espacio vacío del tornillo de interferencia BioComposite. Como precedentemente, se observa una gran cantidad de hueso trabecular rodeando el espacio vacío dejado por el tornillo. Algunas porciones aisladas de hueso y médula ósea también se encuentran en el espacio del tornillo. Sin embargo, no existen evidencias de una respuesta inflamatoria importante, similar a lo observado en el sitio tibial. La Figura 11d muestra porciones de hueso nuevo y una gran cantidad de tejido fibroso en el vacío dejado por el tornillo Milagro, como se observó en el sitio tibial. También aquí hay una respuesta inflamatoria importante, con tejidos diferenciándose como fibroso, cartilaginoso u óseo, y también con menos hueso de lo que se ve en el sitio tibial.

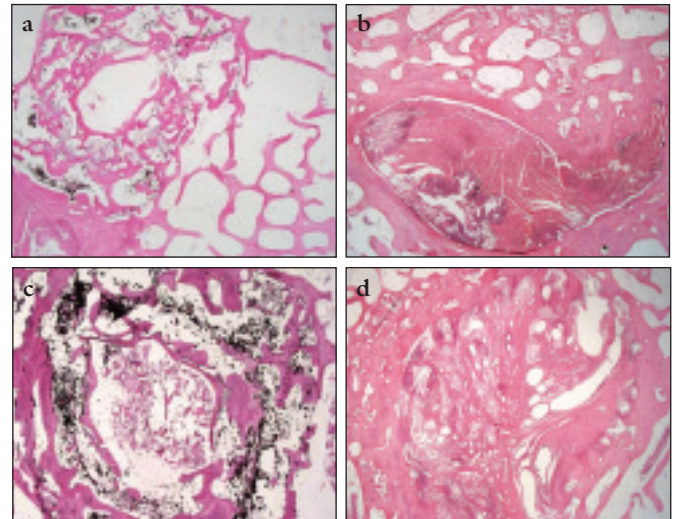


Figura 11

La degradación del tornillo de interferencia BioComposite no ha terminado a los 2 años. Se ven claramente porciones de hueso nuevo, con poca o ninguna respuesta inflamatoria. El PLDLA en el tornillo de interferencia BioComposite es parcialmente amorfo y presumiblemente se degrada en 12 a 36 meses, como se mencionó más arriba. El BCP 60:40 aún no se ha degradado completamente a las 52 semanas [17]. Por lo tanto se puede inferir que no se verá degradación a los 2 años.

Con el tornillo Milagro se produjo reabsorción total a los 2 años, con formación de algo de hueso nuevo y mucho tejido fibroso. Como se ve en la Tabla 1, la composición del PLGA amorfo en el tornillo Milagro es 85% de PLLA y 15% de PGA. Con esta combinación, el polímero toma 5-6 meses para degradarse completamente in vivo [5]. Los implantes cerámicos de β -TCP se habían degradado completamente en 86 semanas in vivo en minicerdos [18]. Por lo tanto, se puede inferir que la combinación de estos materiales llegaría a la degradación completa en algún momento entre las 24 y 86 semanas. La histología del tornillo Milagro a las 52 semanas muestra que ha comenzado a producirse alguna degradación. A las 104 semanas no subsiste ninguna evidencia del tornillo. Por lo tanto, la degradación se produjo entre las 52 y las 104 semanas. Sin embargo, el tejido de reemplazo que se genera después de la degradación del tornillo contiene mucho tejido fibroso y poco hueso.

Conclusion

Este estudio de 2 años realizado en animales demostró los perfiles de reabsorción del tornillo de interferencia BioComposite en comparación con el tornillo Milagro en un modelo de oveja, al igual que la capacidad del tornillo para sostener la formación de tejido nuevo en el túnel. El tornillo de interferencia BioComposite produjo nuevo hueso, poca o ninguna respuesta inflamatoria y algo de degradación del tornillo. El tornillo Milagro produjo nuevo hueso, como también tejido fibroso y respuesta inflamatoria. El tornillo Milagro produce tejido fibroso con poco hueso; sería preferible obtener una respuesta más predecible con el tornillo de interferencia BioComposite.

Referencias:

1. Moser y otros, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 75B: 56–63, 2005.
2. Prokop y otros, *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 75B: 304–310, 2005.
3. Ignatius y otros, *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 12:185-94, 2001.
4. Smit y otros, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17:1237–1244, 2006.
5. Middleton y Tipton, *Biomaterials*, 21: 2335-2346, 2000.
6. Itokawa y otros, *Biomaterials*, 28: 4922–4927, 2007.
7. LeGeros y otros, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14: 201-209, 2003.
8. Gauthier y otros, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 10: 199-204, 1999.
9. Daculsi y otros, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14: 195-200, 2003.
10. Balcik y otros, *Acta Biomaterialia* 3: 985–996, 2007.
11. Plachokova y otros, *Clinical Oral Implants Research*, 18: 244–251, 2007.
12. Zantop y otros, *Arthroscopy*, 22: 1204-1210, 2006.
13. Rich y otros, *Journal of Biomedical Materials Research: Applied Biomaterials*, 63: 346–353, 2002.
14. Bleach y otros, *Biomaterials*, 23: 1579–1585, 2002.
15. Helder y otros, *Tissue Engineering*, 13: 1799-1808, 2007.
16. Komarova y otros, *PNAS*, 102: 2643-2648, 2005.
17. Jensen y otros, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Appl Biomater*, 90B: 171-181, 2009.
18. Wiltfang y otros, *Journal of Biomedical Materials Research (Appl Biomater)*, 63: 115-121, 2002.

