

E.T.S. D'ENGINYERIA INDUSTRIAL DE BARCELONA

Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica de la UPC

**OBTENCIÓN Y
CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS
CEMENTOS ÓSEOS DE FOSFATOS
DE CALCIO EN EL SISTEMA
 CaHPO_4 — α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$**

Autor: Enrique Fernández Aguado
Directores: Francisco Javier Gil Mur
Ferdinand C.M. Driessens

Noviembre 1996

Capítulo 1

CEMENTOS ÓSEOS DE FOSFATOS DE CALCIO

RESUMEN

Los cementos de fosfatos de calcio (CFC) han acaparado un elevado interés en la última década ya que permiten disponer de unos materiales que son totalmente biocompatibles, permiten rellenar totalmente una cavidad ósea (a voluntad) y endurecen como un cemento en el lugar de aplicación. Estas propiedades son muy deseables en un amplio abanico de aplicaciones quirúrgicas. Los procesos de fraguado y endurecimiento en estos materiales están controlados por reacciones químicas de disolución y precipitación, a temperatura ambiente o corporal, que implican transformaciones de fase de los compuestos de fosfatos de calcio.

El objetivo de este capítulo es aglutinar toda la información termodinámica y cinética disponible sobre los CFC para poder discutir los efectos que ciertas variables tienen sobre las propiedades del cemento. Para ello se hace una discusión de la química de los fosfatos de calcio dirigida a entender cómo la termodinámica de estos sistemas ha influido en la elaboración de las distintas formulaciones de CFC que han sido y son objeto de estudio en nuestros días. Con este enfoque se realiza una revisión bibliográfica crítica de toda la información que de una manera u otra puede tener interés para nuestro estudio.

La conclusión que se alcanza es que son necesarios estudios cinéticos de los distintos sistemas de fosfatos de calcio que se acerquen a la situación real de fraguado y endurecimiento del cemento que va a ser utilizado en implantación. Un mejor conocimiento de la cinética del sistema junto con una aproximación estadística para optimizar las propiedades del cemento es posible que permita obtener nuevos CFC con mejores propiedades de fraguado y endurecimiento.

1.1.- INTRODUCCIÓN.

Un implante quirúrgico se ha definido ⁽¹⁾, de forma general, como un objeto hecho a partir de materiales no vivos que es introducido en el cuerpo humano con la intención de permanecer en su interior durante un cierto periodo de tiempo con el fin de cumplir una función específica. Desde el punto de vista de la función, los implantes se utilizan para:

- (a) Sustituir una parte dañada, enferma o desgastada de la anatomía, por ejemplo, las sustituciones totales de articulaciones.
- (b) Simular una parte ausente de la anatomía, tales como prótesis faciales o mamarias (el término prótesis se utiliza para describir todos aquellos implantes que corresponden a estas dos categorías).
- (c) Ayudar en el proceso de curación de un tejido, incluyendo las placas para fracturas óseas, los injertos temporales para el tratamiento de quemaduras y los adhesivos quirúrgicos.
- (d) Corregir alguna deformidad ya sea congénita, traumática o patológica, como por ejemplo las placas espinales.
- (e) Rectificar el modo de operación de un determinado órgano, tales como marcapasos o cristalinus oculares.

Esta primera clasificación es bastante general y puede concretarse, desde el punto de vista de si un determinado implante funciona correctamente, si se tienen en cuenta las características del material del implante y su forma de uso. Básicamente, las propiedades de un material se clasifican en tres tipos:

- (1) Propiedades mecánicas.
- (2) Propiedades físicas.
- (3) Propiedades químicas (o ambientales).

Las dos primeras incluyen aquellas propiedades que controlan las características funcionales activas de la mayoría de los implantes. Por ejemplo, las propiedades de resistencia mecánica a rotura y rigidez hacen que el acero inoxidable esté indicado para la fabricación de placas de osteosíntesis; la resistividad eléctrica de una resina de epoxi hace que este material sea útil en la encapsulación de marcapasos; la transparencia del polimetilmetacrilato cumple con las necesidades de las prótesis en Oftalmología; la vida a fatiga del polipropileno molecularmente orientado indica que este material es apto en sustituciones articulares, y así sucesivamente. Las propiedades químicas del material, manifestadas a través de las reacciones entre el material y el ambiente que le rodea en el cuerpo, controlan la habilidad del implante para mantener su funcionalidad a lo largo del periodo de utilización y son, quizás, más importantes en muchos aspectos que las dos primeras. La selección de un material, basada sobre las propiedades indicadas por la aplicación y por las características de ese material, determina la idoneidad funcional del implante.

En 1996 se celebró en Toronto (Canadá) el quinto congreso mundial de biomateriales (*5th World Biomaterials Congress*). Sobre un total de 1000 comunicaciones y pósters admitidos a programa aproximadamente un 32% se dedicaban al aspecto del material con el que estaba hecho el biomaterial ⁽²⁾.

La Figura 1.1. muestra en qué tipo de materiales y en qué porcentajes se distribuye el 32% de los trabajos clasificados según el factor *Material*. En general, es difícil separar los materiales según sean polímeros y compuestos, metales y aleaciones o bien cerámicas y vidrios, debido a que los materiales de hoy en día no suelen ser monolíticos. A modo de ejemplo, una prótesis de cadera de Ti-6Al-4V (aleación) puede llevar incorporado un recubrimiento de polimetilmetacrilato (polímero) o bien polimetilmetacrilato con una segunda fase de hidroxiapatita (compuesto de polímero y cerámica) o bien simplemente un recubrimiento de hidroxiapatita (cerámica), entre otros.

La clasificación de la Figura 1.1. se ha llevado a cabo considerando como tipo de material aquél sobre el que específicamente se realizaba el estudio. Es de notar el elevado porcentaje de trabajos, un 56%, realizados sobre materiales de tipo polimérico debido a la gran versatilidad de este tipo de materiales. El 22% de trabajos sobre metales y aleaciones se ha de leer desde el punto de vista de que la investigación en metales biocompatibles, así como el desarrollo de aplicaciones, está en la actualidad muy avanzada.

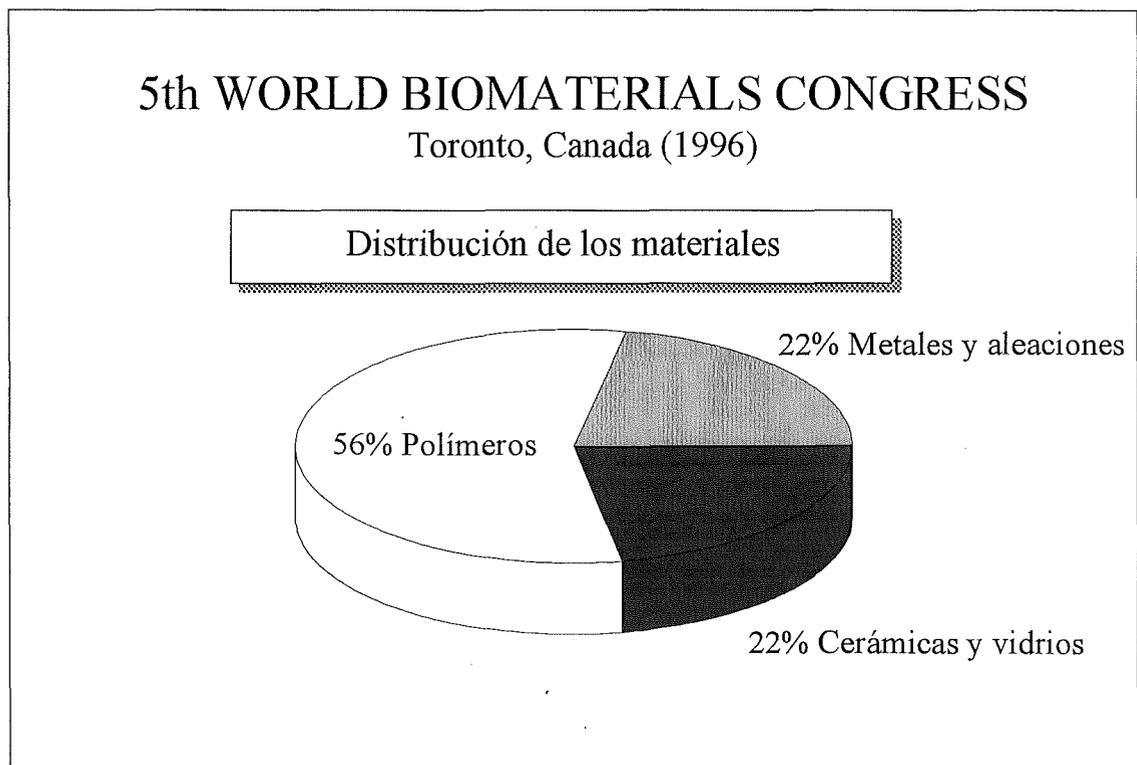


Figura 1.1. Distribución del tipo de material utilizado según datos extraídos del *5th World Biomaterials Congress*.

La Figura 1.2. detalla cómo se distribuye el 22% restante de trabajos, agrupados según el capítulo de cerámicas y vidrios. Este es el grupo que nos interesa y con el cual está relacionado el contenido de esta Tesis Doctoral. Más en concreto, de todo este capítulo sólo nos interesa el porcentaje de trabajos dedicados a fosfatos de calcio, que es de un 55%, frente al 45% restante que aglutina los trabajos dedicados a biovidrios (un 25%) y a otras cerámicas bioactivas o inertes (un 20%). Dentro de este 55%, como se detalla en la Figura 1.3., el 75% de los trabajos estaban relacionados con técnicas de sinterización a alta temperatura y el fosfato de calcio por excelencia era la hidroxiapatita; sólo un 25% de los trabajos investigaban la posibilidad de obtener fosfatos de calcio, más o menos solubles que la hidroxiapatita, mediante técnicas de disolución y precipitación a modo de un material de tipo cemento.

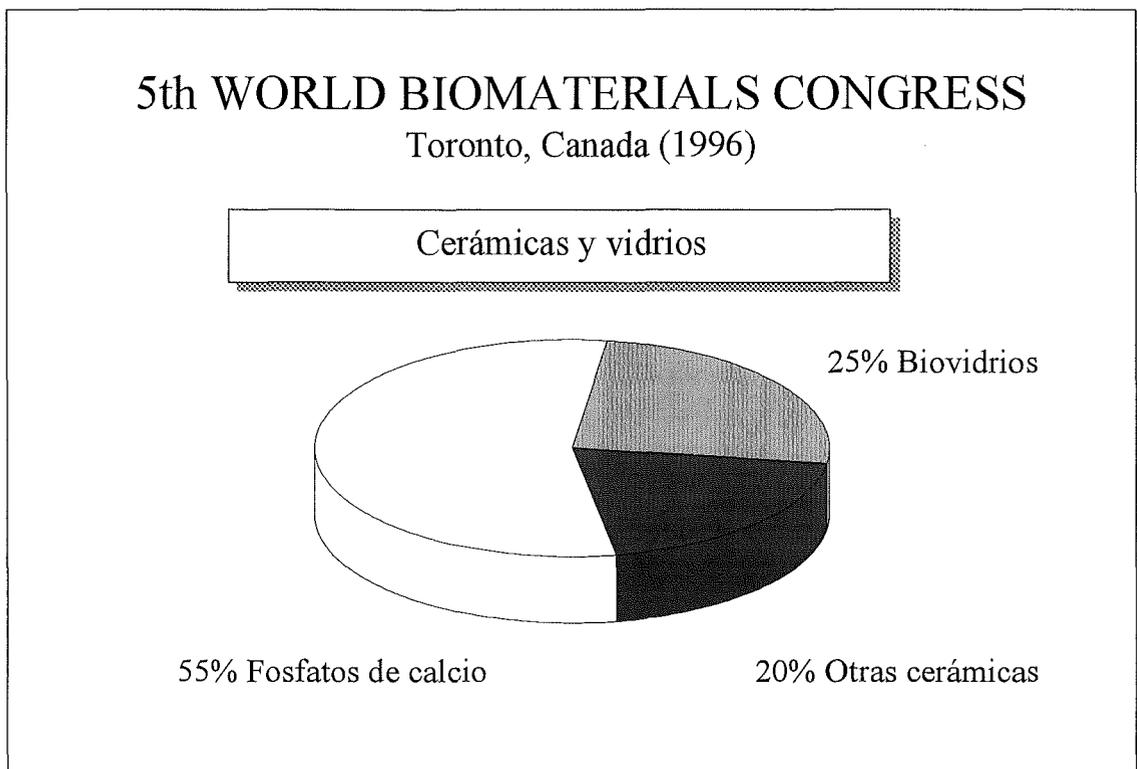


Figura 1.2. Porcentaje de trabajos sobre Fosfatos de calcio dentro del grupo de Cerámicas y vidrios según datos extraídos del 5th World Biomaterials Congress.

La bioactividad (capacidad de formar un enlace químico con los tejidos circundantes) de los fosfatos de calcio, y más concretamente de las cerámicas de hidroxiapatita, despertó un enorme interés, en la década de los 70, hacia este tipo de materiales en aplicaciones relacionadas con los tejidos duros. La Traumatología, la Cirugía plástica y la Odontología intentan dar solución a problemas relacionados con los tejidos óseos. Enfermedades como la osteoartritis, la artrosis, la osteoporosis, el osteosarcoma, la caries, las grandes pérdidas de masa ósea causadas por vía traumática llevan asociados problemas de sustitución, de relleno, de fijación, de osteointegración y de biocompatibilidad difíciles de resolver. Hoy en día se dispone de información abundante sobre las propiedades fisicoquímicas y biológicas de estos materiales^(3,4). Algunas de estas propiedades se comentan a continuación para ilustrar alguna de las ventajas biológicas intrínsecas de los fosfatos de calcio.

Las cerámicas de fosfatos de calcio, como por ejemplo la hidroxiapatita (HA) o el fosfato tricálcico beta (β -TCP), pretenden dar solución al relleno de una cavidad y a su futura colonización por nuevo tejido óseo. Las cerámicas de HA y de β -TCP son biocompatibles y osteoconductoras, es decir, son toleradas por el organismo y, en el caso de que sean porosas, aportan una estructura abierta de poros interconectados sobre la que se facilita la aposición de nuevo tejido óseo por los osteoblastos. Desde un punto de vista cristalino, la HA es más semejante a la hidroxiapatita natural de los tejidos óseos que el β -TCP y, por lo tanto, representa un mejor material estructural para el crecimiento óseo. Por contra, la velocidad de reabsorción de la HA es extremadamente lenta comparada con el β -TCP y, por lo tanto, el hueso neoformado a través de la red porosa de la HA no puede experimentar la carga mecánica que necesita para remodelarse (Ley de Wolff) en tanto en cuanto la HA permanezca resistente. Otras cerámicas de fosfatos de calcio poseen solubilidades mayores que la capacidad regenerativa del tejido óseo y en este sentido tampoco son aptas para rellenar una cavidad que quiere ser colonizada y sustituida gradualmente por nuevo tejido óseo. Otros problemas asociados a este tipo de sustitutos óseos residen en la imposibilidad de obtenerlos en la forma y tamaño necesarios según la aplicación clínica en el momento de la intervención y, por lo tanto, se disponen en formas prefabricadas para ser utilizados como gránulos o bloques, con el consiguiente problema de desplazamiento dentro y lejos de la cavidad⁽³⁾.

Ante estas perspectivas surgió, en la década de los 80, la idea de un nuevo sustitutivo óseo: los cementos de fosfatos de calcio. Un biomaterial que incorporara en sí mismo las ventajas de los fosfatos de calcio y además pudiera utilizarse como un cemento. Las ventajas son enormes ya que el cirujano dispone de las propiedades de moldeabilidad, inyectabilidad y de adaptación completa a la cavidad que le proporciona el material, *in situ*, en el lugar de operación. Asimismo, el tejido óseo implantado se ve beneficiado inicialmente por las propias características de fraguado del material que aporta, en un tiempo clínicamente aceptable, la resistencia mecánica necesaria para que la recuperación funcional del tejido pueda iniciarse en un tiempo menor. A mediano plazo las ventajas pueden ser mayores, ya que los cementos de fosfatos de calcio tienen la propiedad de activar las funciones osteoclásticas y osteoblásticas propias de un proceso de regeneración ósea con la ventaja añadida de que estas funciones actúan sobre el mismo material transformándolo con el tiempo en una estructura organizada característica de un hueso neoformado. La excelente biocompatibilidad de los cementos de fosfatos de calcio hace que sean potencialmente útiles en una gran variedad de aplicaciones quirúrgicas.

Es interesante comentar a este nivel que, aunque sobre el total general de las comunicaciones presentadas en el *5th World Biomaterials Congress* el grupo catalogado como fosfatos de calcio sólo representa un 4%, el factor de acoplamiento de los fosfatos de calcio hacia estudios con otros materiales debe ser muy elevado (no se ha determinado) ya que como se ha comprobado la hidroxiapatita como fase mineral está presente en estudios sobre materiales metálicos con recubrimientos y sobre materiales compuestos de matriz polimérica o cerámica como segunda fase para mejorar su bioactividad.

Desde el punto de vista de materiales de tipo cemento basados en fosfatos de calcio, el porcentaje sobre el total de las comunicaciones es todavía más pequeño, un 1%, aunque no por este valor deja de tener su importancia, ya que como ya se ha comentado la filosofía de este tipo de materiales hace de ellos materiales idóneos para muchas aplicaciones quirúrgicas.

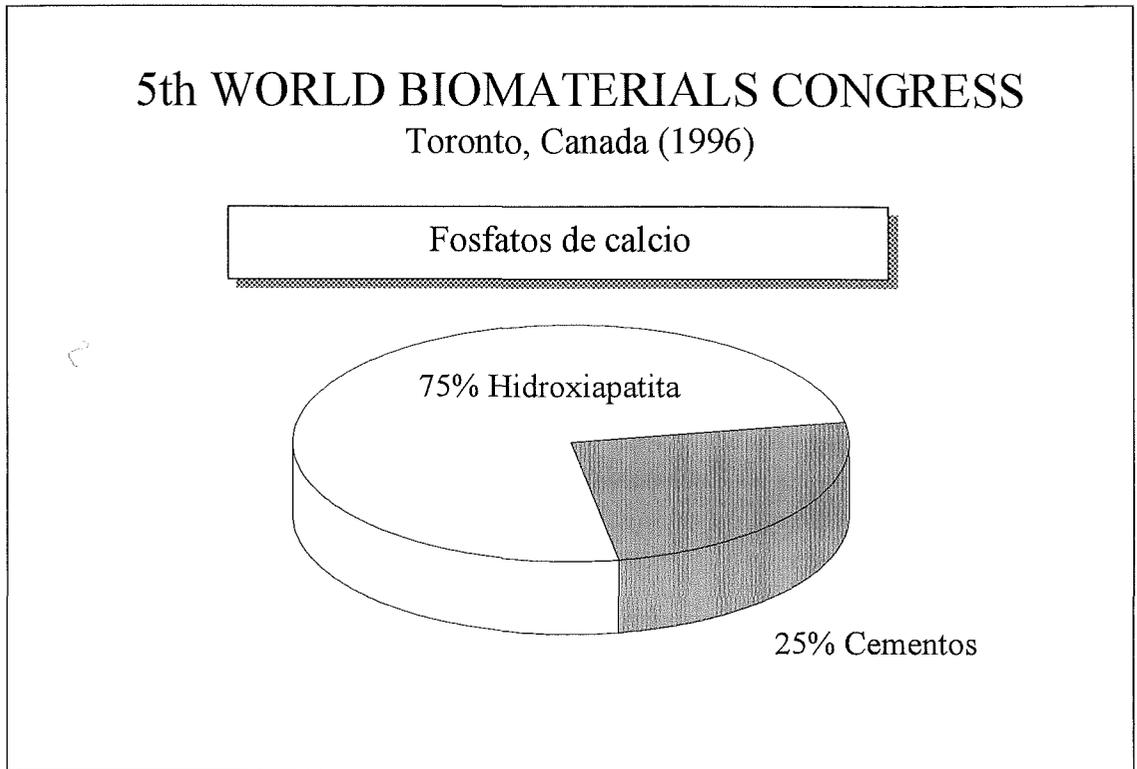


Figura 1.3. Distribución de los fosfatos de calcio según el proceso de fabricación según datos obtenidos del 5th World Biomaterials Congress.

El objetivo de esta Tesis Doctoral consiste en desarrollar y caracterizar física y químicamente nuevas formulaciones de cementos de fosfatos de calcio con mejores propiedades de fraguado y endurecimiento, haciendo hincapié en la termodinámica y la cinética de los procesos que ocurren durante las reacciones de fraguado.

En este punto es conveniente repasar algunos conceptos de disolución y precipitación ya que estos mecanismos son los que controlan la química del fraguado de los cementos de fosfatos de calcio. Estos conceptos permitirán entender el origen de las distintas formulaciones de fosfatos de calcio que están siendo investigadas en la actualidad y el esfuerzo que los distintos grupos de investigación ponen por mejorar las propiedades de fraguado de los mismos.

Para un desarrollo de los conceptos de química aplicado a los procesos de disolución y precipitación de fosfatos de calcio existe bibliografía especializada ^(3,4). Para un desarrollo general exhaustivo de los conceptos de química básica que regulan los procesos de disolución y precipitación en soluciones acuosas se pueden consultar diferentes libros ^(5,6).

1.2.- CONCEPTOS BÁSICOS DE QUÍMICA DE SOLUCIONES.

En este apartado se han extraído de la bibliografía ⁽³⁻⁶⁾ solamente aquellos conceptos de química de soluciones que, a modo de herramientas de trabajo o plantillas, son utilizadas de una forma continua a la hora de apoyar o explicar los efectos termodinámicos, o indirectamente cinéticos, que ocurren durante los procesos de disolución y precipitación en soluciones de fosfatos de calcio.

En sistemas fuertemente sobresaturados o alejados del equilibrio, como por ejemplo los cementos de fosfatos de calcio, la aplicación de estos conceptos de carácter general, desarrollados a partir de consideraciones sobre soluciones diluidas o ligeramente sobresaturadas, permiten obtener conclusiones termodinámicas importantes que permiten explicar aspectos termodinámicos y cinéticos característicos de los procesos de fraguado y de endurecimiento en un material de tipo cemento.

1.2.1.- PRINCIPIO DEL PRODUCTO DE SOLUBILIDAD PARA COMPUESTOS MINERALES.

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

El *producto termodinámico de solubilidad* describe el estado de equilibrio entre un compuesto mineral y la fase acuosa. La reacción que gobierna este equilibrio para un compuesto simple AX se representa como:



donde los símbolos (s) y (ac) hacen referencia a los estados sólido y acuoso respectivamente.

El cambio en la energía libre de Gibbs para la reacción mostrada en la Ec. (1.1) viene dado por:

$$\frac{\Delta G}{RT} = \frac{\mu_{A,ac}^{\circ} + \mu_{X,ac}^{\circ} - \mu_{AX,s}}{RT} + \ln I_p^{AX} \quad (1.2)$$

donde μ° representa la energía libre de Gibbs molar en condiciones estándar (también llamado potencial químico estándar) de las especies iónicas en solución y $\mu_{AX,s}$ la energía libre de Gibbs del compuesto sólido. R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta y I_p^{AX} el producto de actividad iónico del compuesto AX.

El *producto de actividad iónico* del compuesto AX en la solución se define como:

$$I_p^{AX} = (A^{n+}) \cdot (X^{n-}) \quad (1.3)$$

siendo (A^{n+}) y (X^{n-}) la actividad molar del catión y del anión respectivamente.

En el equilibrio $\Delta G = 0$ y la Ec. (1.2) se reduce a:

$$\frac{\mu_{A,ac}^{\circ} + \mu_{X,ac}^{\circ} - \mu_{AX,s}}{RT} = -\text{Ln } I_p^{AX} \equiv -\text{Ln } K_{sp}^{AX} \quad (1.4)$$

Debido a que $\mu_{AX,s}$ es constante para un sólido puro de composición fija y μ_i° son fijos por definición a una temperatura y presión determinada, la cantidad de la izquierda de la igualdad de la Ec. (1.4) es una constante.

Por lo tanto, la Ec. (1.4) indica que el producto de actividad iónico para el compuesto AX en una solución acuosa saturada también debe ser constante. A este valor constante se le llama *producto de solubilidad termodinámico*, o simplemente *producto de solubilidad* K_{sp}^{AX} del compuesto AX.

Combinando las Ecs. (1.2) y (1.4) se obtiene la siguiente expresión general:

$$\frac{\Delta G}{RT} = \text{Ln } \frac{I_p^{AX}}{K_{sp}^{AX}} = \text{Ln } S \quad (1.5)$$

donde S se define como el *grado de saturación termodinámica*.

Cuando $S = 1$ la solución acuosa está saturada respecto al compuesto AX. Para $S < 1$ la solución acuosa está *infrasaturada* y la $\Delta G < 0$. Por tanto, la reacción de la Ec. (1.1) tenderá a desplazarse hacia la derecha y el sólido se disolverá. Para $S > 1$ la solución acuosa estará *sobresaturada* y $\Delta G > 0$. Por lo tanto, la reacción de la Ec. (1.1) tenderá a desplazarse hacia la izquierda y habrá precipitación o crecimiento del compuesto AX.

Para un compuesto con una composición general $A_a B_b C_c X_k Y_l Z_m$ el producto de actividad iónica vendrá dado por:

$$I_p = (A)^a (B)^b (C)^c (X)^k (Y)^l (Z)^m \quad (1.6)$$

y se aplican los mismos principios. Para una revisión más detallada y completa se puede revisar la bibliografía seleccionada ⁽³⁻⁷⁾.

1.2.2.- DIAGRAMAS DE SOLUBILIDAD PARA UN COMPUESTO MINERAL.

La solubilidad de un compuesto mineral de fórmula química AX en una solución acuosa del sistema $A(OH)_n-H_nX-H_2O$ suele describirse adecuadamente en función de las concentraciones analíticas de los iones A^{n+} y X^{n-} . Sin embargo, cuando se trata de una base $A(OH)_n$ y de un ácido H_nX débil es necesario utilizar el pH como una tercera variable para una descripción completa de la solubilidad y del comportamiento de solubilidad del compuesto AX.

Cualquier representación gráfica entre estas variables recibe el nombre de *diagrama de solubilidad*. Un caso hipotético está representado en la Figura 1.4. para un compuesto mineral AX, donde H_nX es un ácido poliprótico débil. En esta figura se representa el logaritmo de la concentración del ion A, $\log [A]$, en función del pH de la solución.

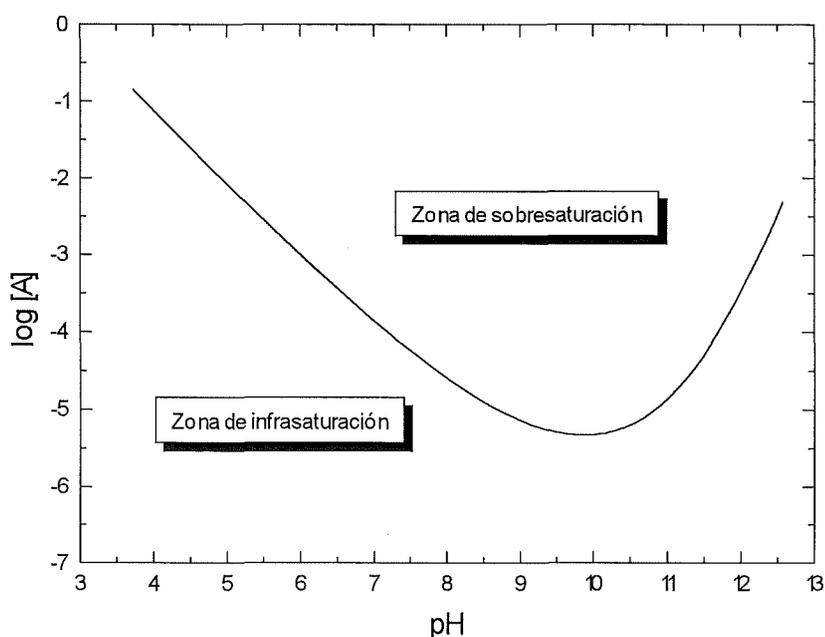


Figura 1.4. Diagrama de solubilidad para un compuesto hipotético AX en el sistema $A(OH)_n-H_nX-H_2O$, donde H_nX es un ácido débil.

Cuando existe equilibrio entre una solución y un exceso de soluto se dice que la solución está saturada. Por lo tanto, una solución saturada es la que está en equilibrio con un exceso de soluto, o la que estaría si hubiese dicho exceso. Fuera del equilibrio (*Línea de saturación o isoterma de solubilidad*) la solución puede estar infra o sobresaturada. En el primer caso el sólido tiende a disolverse (*Zona de infrasaturación*) y en el segundo a precipitar hasta conseguir el equilibrio (*Zona de sobresaturación*).

1.2.3.- POSICIÓN RELATIVA DE VARIAS ISOTERMAS. PUNTOS SINGULARES.

Cuando sobre un mismo diagrama de solubilidad se representan varias isotermas de varios compuestos minerales quedan determinadas sus solubilidades relativas. Un compuesto cuya isoterma cae por debajo de la de otro a un pH dado es menos soluble (más estable) que el otro. El punto de intersección de dos isotermas se conoce con el nombre de *punto singular* y define un estado de equilibrio metaestable. En una solución saturada con respecto a los dos compuestos ambos estarán en equilibrio con la solución en el punto singular. Esto significa que ninguno podrá precipitar de la solución. Sin embargo, sí podrá precipitar otro compuesto cuya isoterma esté por debajo del punto singular de los otros dos. En la Figura 1.5. se representa la posición relativa de las isotermas de dos compuestos minerales hipotéticos en el sistema $A(OH)_n-H_nX-H_2O$, donde H_nX es un ácido débil.

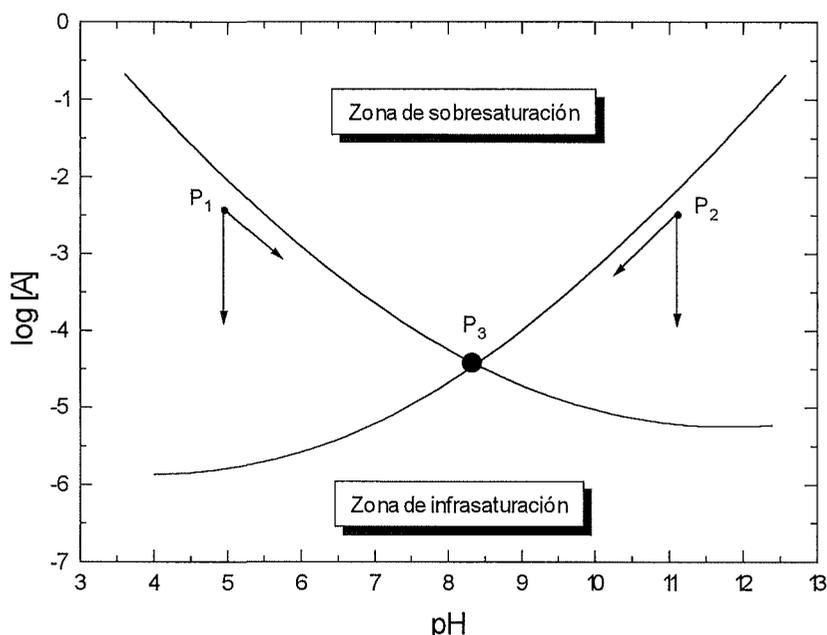


Figura 1.5. Posición relativa de las isotermas de dos compuestos hipotéticos en el sistema $A(OH)_n-H_nX-H_2O$, donde H_nX es un ácido débil.

Los puntos singulares predicen el comportamiento de varios compuestos en una solución. Por ejemplo, si dos compuestos se encuentran en exceso en una solución más ácida (P_1) que la del punto singular (P_3), el compuesto más básico se disuelve y provoca que el más ácido precipite ya que en este lugar la solución está sobresaturada respecto del compuesto más ácido. Este proceso continúa hasta que el pH y la composición son devueltos al punto singular, en donde ambos están en equilibrio con la solución y ninguno precipita. Por otra parte, si la composición inicial de la mezcla se encuentra en una solución más básica (P_2) que la del punto singular, el compuesto más ácido se disuelve y provoca que el más básico precipite ya que ahora en este lugar la solución está sobresaturada respecto del compuesto más básico. Sigue el mismo razonamiento anterior hasta que se alcanza nuevamente el punto singular. A esta propiedad de los puntos singulares en los diagramas de solubilidad se la conoce con el nombre de *efecto de atracción de los puntos singulares* ⁽⁸⁾.

1.3.- QUÍMICA DE SOLUCIONES EN EL CASO DE FOSFATOS DE CALCIO.

Teniendo en cuenta la regla de las fases de Gibbs, un sistema ternario con dos fases, una solución y una sal sólida, en equilibrio a una temperatura y presión determinadas tiene un único grado de libertad. La figura geométrica que se define es una línea que cuando se representa en un diagrama de fases se llama *isoterma de solubilidad*. Una línea de este tipo fija las composiciones de todas las soluciones saturadas respecto de esa sal.

La isoterma de solubilidad de una sal de fosfato de calcio puede calcularse teniendo en cuenta la constante del producto de solubilidad, las constantes de disociación del ácido fosfórico (H_3PO_4) y del hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), las constantes de estabilidad de los diferentes complejos formados, y un modelo apropiado para calcular los coeficientes de actividad de las distintas especies químicas involucradas ⁽⁴⁾. En muchos casos es necesario utilizar complejos sistemas de cálculo por ordenador para tener en cuenta todas las posibles interacciones y poder obtener resultados y conclusiones ⁽⁸⁻¹¹⁾.

En este apartado se van a mostrar algunos de los diagramas de solubilidad calculados para el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ y se van a ir desarrollando algunas conclusiones importantes, desde el punto de vista termodinámico, relacionadas con la obtención de posibles mezclas de fases de fosfatos de calcio que pueden hidrolizarse y dar lugar a una reacción de fraguado que derive hacia un material de tipo cemento.

1.3.1.- CONSTANTE DEL PRODUCTO DE SOLUBILIDAD PARA LAS SALES DE FOSFATOS DE CALCIO.

Las sales de ortofosfato se distinguen de los metafosfatos y pirofosfatos en que tienen el grupo PO_4^{3-} frente a los grupos PO_3^- y $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ respectivamente. Por principio sólo nos interesarán las sales de ortofosfato ya que los iones piro y metafosfato se hidrolizan en los fluidos corporales y se sabe que altas concentraciones de estos iones pueden dar lugar a calcificaciones extraóseas ⁽¹²⁾.

Teniendo en cuenta que el interés de los fosfatos de calcio, en solución a temperatura ambiente o corporal, se encuentra en la posibilidad de obtener materiales biocompatibles que fraguan como un cemento, se comprende fácilmente el interés que para esta aplicación sólo tienen las sales de ortofosfato. Por lo tanto, para abreviar, el prefijo orto será eliminado en adelante.

En la Tabla 1.1. se recogen los valores del producto de solubilidad de los principales fosfatos de calcio a 25 y 37 °C. Los fosfatos de calcio están listados en orden creciente de la relación calcio a fósforo molar, Ca/P. Este orden también coincide con el aumento de la basicidad de las sales ^(7,13).

TABLA 1.1.
Constantes del producto de solubilidad para distintos compuestos de fosfatos de calcio a 25 y 37 °C

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

1.3.2.- DIAGRAMAS DE SOLUBILIDAD DE LOS FOSFATOS DE CALCIO.

En la Figura 1.6. y Figura 1.7. se representan dos versiones de los diagramas de solubilidad que caracterizan el sistema ternario Ca(OH)₂-H₃PO₄-H₂O a 37 °C ⁽⁷⁾. En la Figura 1.6. se muestran las isoterms de solubilidad calculadas a 37 °C para distintas soluciones saturadas en equilibrio con distintas sales de fosfatos de calcio, en una representación del logaritmo de la concentración de iones calcio, log [Ca], de la solución saturada en función del pH. La Figura 1.7. es análoga y muestra el logaritmo de la concentración de iones fósforo, log [P], frente al pH para las mismas soluciones saturadas.

Las isoterms de solubilidad se han calculado para siete sales de fosfatos de calcio: fosfato tetracálcico (TTCP), fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), fosfato dicálcico anhidro (DCP), fosfato octacálcico (OCP), fosfato tricálcico alfa (α-TCP), fosfato tricálcico beta (β-TCP) y hidroxiapatita (HA). En los cálculos se han tenido en cuenta los valores de las constantes del producto de solubilidad de la Tabla 1.1.

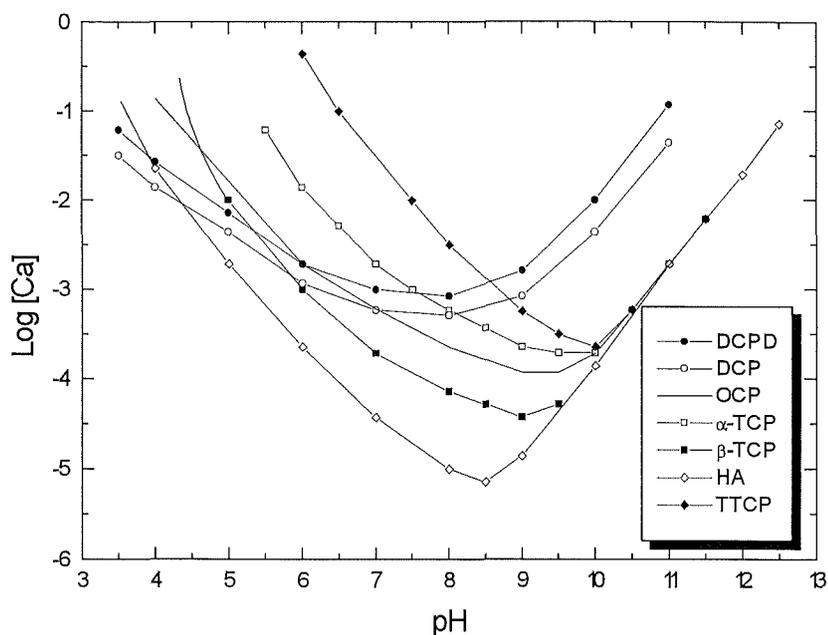


Figura 1.6. Isothermas de solubilidad de soluciones en equilibrio con distintas sales de fosfatos de calcio en el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 37°C en una representación del $\log [\text{Ca}]$ frente al pH.

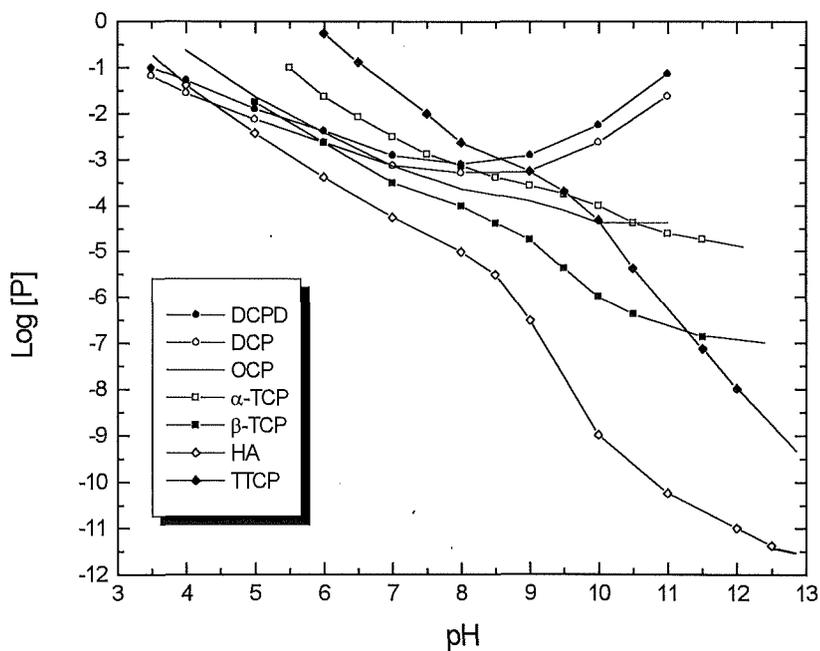


Figura 1.7. Isothermas de solubilidad de las soluciones anteriores en una representación del $\log [P]$ frente al pH.

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

El valor de la pendiente de la isoterma nos da idea del aumento de la solubilidad de la sal a medida que el pH decrece. Por este motivo la pendiente de la isoterma se suele tomar como una medida de la basicidad de la sal, ya que para un mismo decremento en el valor del pH la solubilidad de una sal básica será mayor que la de una sal ácida. Según este criterio, las sales de DCPD y DCP son sales ácidas frente a las sales de OCP, α -TCP, β -TCP, HA y TTCP ya que tienen pendientes negativas más pequeñas.

En las regiones alcalinas de los diagramas de solubilidad la concentración de calcio, $[\text{Ca}]$, aumenta al incrementar el pH (ver Figura 1.6.) pero, con la excepción del DCPD y el DCP, la concentración de fósforo, $[\text{P}]$, disminuye al aumentar el pH (ver Figura 1.7.). Las razones que explican el comportamiento de las isotermas en una representación $\log [\text{P}]$ frente al pH también se han relacionado con la basicidad del compuesto ⁽⁷⁾.

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

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

Según la termodinámica de estos sistemas se piensa que las estabildades relativas entre las distintas sales serán la fuerza motriz de las posibles reacciones químicas que ocurran en materiales de tipo cemento basados en fosfatos de calcio.

Los diagramas que se han mostrado en las Figuras 1.6. y 1.7. son válidos sólo para el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 37 °C. Esto quiere decir que las composiciones que se describen en estos diagramas se han obtenido equilibrando una determinada sal en una solución acuosa sólo de ácido fosfórico (H_3PO_4) o de hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) y no en una solución que contenga otro tipo de compuestos diferentes a los del sistema ternario que se está considerando, tales como ácido clorhídrico (HCl) o hidróxido de sodio (NaOH) ⁽⁷⁾, o bien, hidróxido de potasio (KOH), ácido nítrico (HNO_3) o dióxido de carbono (CO_2) ⁽⁸⁾.

A continuación se van a detallar algunos efectos que sobre los diagramas de solubilidad, y por lo tanto sobre la estabilidad relativa de las distintas sales y su reactividad, tienen algunos factores tales como la relación entre las concentraciones de calcio a fósforo ($[\text{Ca}]/[\text{P}]$), la temperatura (T) o el efecto de la formación de iones carbonato (CO_3^-), que pueden ser de interés a la hora de obtener conclusiones acerca del comportamiento de fraguado de un material de tipo cemento basado en fosfatos de calcio.

1.3.2.1.- EFECTO DE LA RELACIÓN [Ca]/[P].

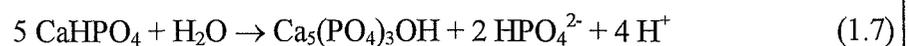
A partir de las Figuras 1.6. y 1.7. es fácil observar que la relación entre las concentraciones de calcio y fósforo en la solución, [Ca]/[P], varía a lo largo de la isoterma de solubilidad de cada compuesto. Esto es así debido a que el pH de la solución en el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ se va ajustando mediante la adición de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ó H_3PO_4 .

En la Figura 1.8. se muestra la variación del $\text{Log}[\text{Ca}]/[\text{P}]$ (eje de ordenadas de la derecha) frente al pH (eje de abcisas) para las isotermas (en una representación $\text{Log}[\text{Ca}]$ vs. pH) de la hidroxiapatita (HA) y del DCP⁽⁸⁾. A partir de esta representación se puede observar que para $\text{pH} < 8$ la relación [Ca]/[P] es la misma para la HA y para el DCP y que no es muy sensible frente a las variaciones del pH. Este comportamiento se observa generalmente en este sistema a valores bajos del pH y altas concentraciones de electrolitos⁽¹⁴⁾. En el intervalo $3 < \text{pH} < 6$ se observa que la relación [Ca]/[P] es cercana a 0.5 ($[\text{Ca}]/[\text{P}] \approx 0.5$).

Algunos cálculos realizados por ordenador⁽⁸⁾ sugieren que este comportamiento es el resultado de satisfacer la condición de electroneutralidad por la solución, en la cual los iones calcio y fosfato se encuentran preferentemente como Ca^{2+} , $\text{CaH}_2\text{PO}_4^+$ y H_2PO_4^- . Para un valor de $\text{pH} = 8$ la relación [Ca]/[P] es cercana a 1 ($[\text{Ca}]/[\text{P}] \approx 1$) tanto para la HA como para el DCP siendo cada vez más diferentes para las dos fases a valores más altos del pH. Mientras que para el DCP la relación [Ca]/[P] de la solución aumenta ligeramente por encima de 1 en contacto con esta fase, para la HA los valores que se alcanzan son considerablemente más elevados ($[\text{Ca}]/[\text{P}] \approx 220$ para $\text{pH} = 9.5$ y $[\text{Ca}]/[\text{P}] \approx 13500$ para $\text{pH} = 10$).

Nuevamente, estos resultados son una consecuencia de las enormes cantidades de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ que se necesitan para ajustar el pH y de los valores tan bajos de la concentración de fósforo [P] encontrados en la solución, debido a la baja disolución de la HA en las mismas condiciones. Según esta figura, la HA y el DCP sólo coexistirán en equilibrio en este sistema a un $\text{pH} = 4.5$ donde la solución tendrá una relación $[\text{Ca}]/[\text{P}] \approx 0.5$.

Las diferencias encontradas entre la relación calcio a fósforo de la solución ($[\text{Ca}]/[\text{P}]$) y las correspondientes relaciones atómicas de la HA ($\text{Ca}/\text{P} = 1.67$) y del DCP ($\text{Ca}/\text{P} = 1$) pueden entenderse al considerar la precipitación de una fase de HA en una suspensión acuosa metaestable saturada respecto del DCP. Este estado se corresponde en la Figura 1.8. con un valor de $\text{pH} = 8.2$ y un valor de la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}] = 1$. Este proceso de precipitación puede quedar reflejado mediante la siguiente reacción química:



Según esta reacción, los protones liberados durante la precipitación de la fase de HA disminuirían el pH de la suspensión y al mismo tiempo el exceso de iones hidrogenofosfato disueltos disminuiría la relación [Ca]/[P] de la solución por debajo de 1.

Esta evolución espontánea de un estado metaestable de la solución hacia la intersección de dos isotermas de solubilidad se llama *efecto de atracción de los puntos singulares*^(4,7,8,14), como ya se ha comentado.

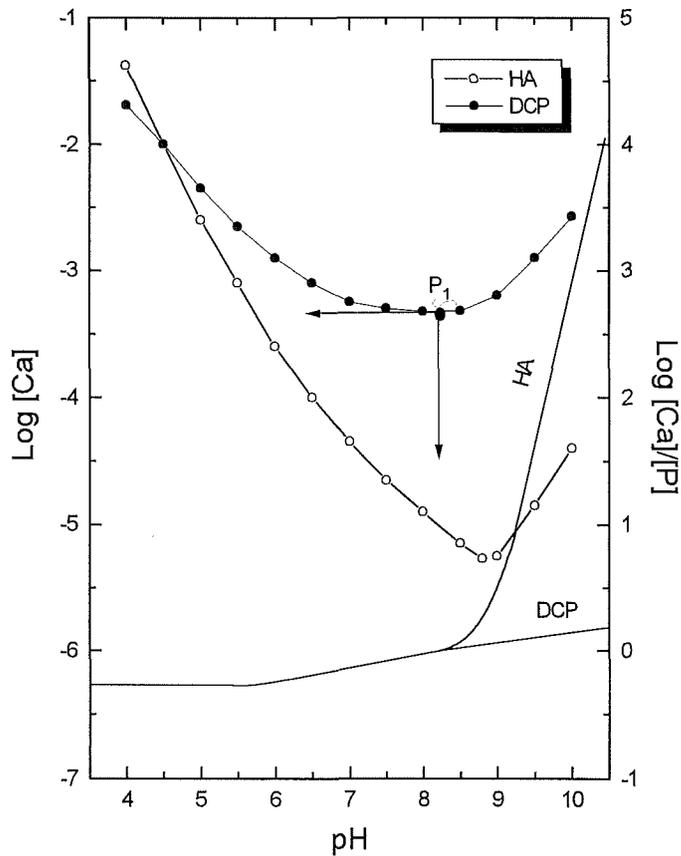


Figura 1.8. Evolución de la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}]$ de la solución a lo largo de las isotermas de solubilidad de la HA y del DCP en el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 25 °C. El punto P_1 representa un estado de equilibrio metaestable del DCP en agua ($\text{pH}=8.2$; $[\text{Ca}]/[\text{P}]=1$).

Para analizar cómo influye la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}]$ de la solución sobre las isotermas de solubilidad hay que analizar el comportamiento de las isotermas en sistemas más complejos que el sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ tales como $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-MX-H}_2\text{O}$, donde MX es un electrolito que se añade al sistema para hacerlo electroneuro y cuyos iones M^+ y X^- no afectan a la fase sólida. Asimismo, es conveniente que los iones M^+ y X^- no formen complejos con las diferentes especies de iones calcio y fosfato ⁽⁴⁾.

La Figura 1.9. muestra el efecto de la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}]$ de la solución, en una representación del $\text{Log}[\text{Ca}]$ vs. pH, sobre las isotermas de solubilidad de la HA y del DCP (a una presión parcial de CO_2 de $p(\text{CO}_2) = 10^{-30}$ atm) y de la calcita (CaCO_3 ; a una presión parcial de $p(\text{CO}_2) = 10^{-3.52}$ atm) en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ a 25 °C ⁽⁸⁾.

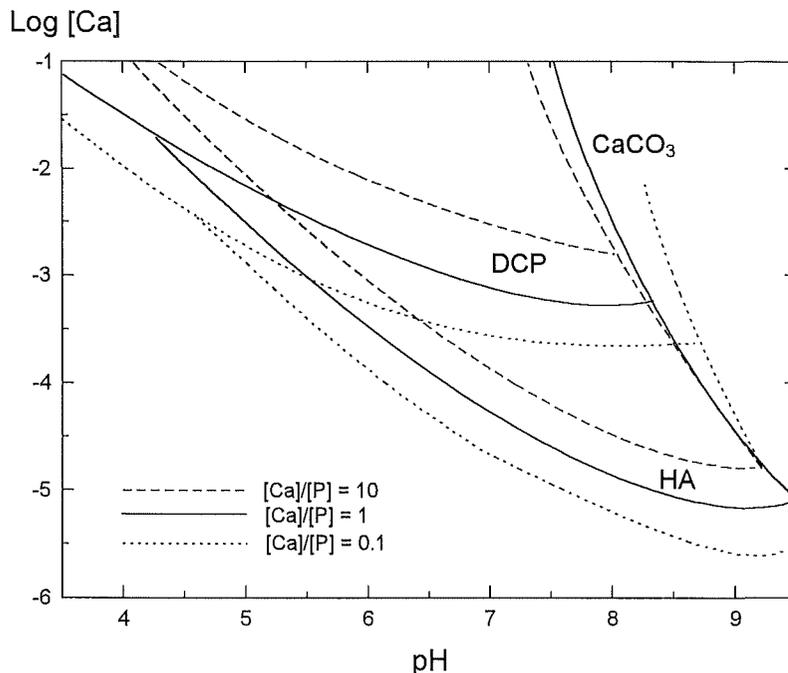


Figura 1.9. Isotermas de solubilidad de la HA y el DCP ($p(\text{CO}_2)=10^{-30}$ atm) y el CaCO_3 ($p(\text{CO}_2)=10^{-3.52}$ atm) a diferentes relaciones $[\text{Ca}]/[\text{P}]$, en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH--HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ ($T=25$ °C).

A partir de esta gráfica se puede observar que al aumentar la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}]$ de la solución aumenta la concentración de iones calcio $[\text{Ca}]$ en solución de los distintos fosfatos de calcio a un valor de pH constante. El efecto inverso sobre la concentración de fósforo $[\text{P}]$ también es cierto, como se ha podido comprobar mediante cálculos por ordenador ⁽⁸⁾ y como quedaría reflejado en una representación del $\text{Log}[\text{P}]$ vs. pH .

El aumento en la concentración de calcio $[\text{Ca}]$ está relacionado con un mecanismo de balance de las cargas negativas aportadas por los iones NO_3^- para satisfacer la electroneutralidad de la solución. Por lo tanto, un incremento en la concentración de calcio $[\text{Ca}]$ está relacionado con una disminución de la concentración de fósforo $[\text{P}]$ en la solución, necesaria para satisfacer la constante del producto de solubilidad K_{sp} de la sal considerada ⁽⁷⁾. Análogamente un incremento en la solución de la concentración de fósforo $[\text{P}]$ está relacionado con un mecanismo de balance de cargas entre los iones H_2PO_4^- y K^+ . Por lo tanto, en este caso, el incremento de $[\text{P}]$ lleva asociado una disminución de $[\text{Ca}]$ para satisfacer la constante del producto de solubilidad de la sal considerada.

Los razonamientos anteriores indican en un diagrama de solubilidad $\text{Log}[\text{Ca}]\text{-pH}$ que la cantidad que se necesita para saturar la unidad de volumen de una solución con un determinado fosfato de calcio es tanto más pequeña cuanto menor es la diferencia entre la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}]$ de la solución y la relación atómica Ca/P del fosfato utilizado. A esta propiedad se la conoce con el nombre de *efecto del ion común* sobre la solubilidad de las sales ⁽⁸⁾.

Este efecto es de suma importancia en la fabricación y obtención de materiales basados en fosfatos de calcio que fraguan y endurecen según una reacción de tipo cemento ya que ciertos aditivos en la fase líquida pueden actuar como aceleradores o retardadores de la reacción de fraguado según el efecto del ion común.

Sobre la Figura 1.9. cabe destacar la tendencia que los puntos singulares tienen de desplazarse hacia valores de pH más bajos a medida que aumenta la relación $[Ca]/[P]$ de la solución. Asimismo, la solubilidad del $CaCO_3$ parece aumentar a medida que disminuye la relación $[Ca]/[P]$ de la solución como resultado de una mayor fracción de iones calcio disueltos formando iones complejos de calcio-fosfato^(4,7,8).

1.3.2.2.- EFECTO DE LA TEMPERATURA.

La Figura 1.10.⁽⁸⁾ muestra el efecto que tiene un aumento en la temperatura sobre las isoterms de solubilidad de la HA, el DCP y el $CaCO_3$ en el sistema $Ca(OH)_2-H_3PO_4-KOH-HNO_3-CO_2-H_2O$ para una relación $[Ca]/[P] = 1$ y una presión parcial de CO_2 de $p(CO_2) = 10^{-30}$ atm para la HA y el DCP y de $p(CO_2) = 10^{-3.52}$ atm para el $CaCO_3$.

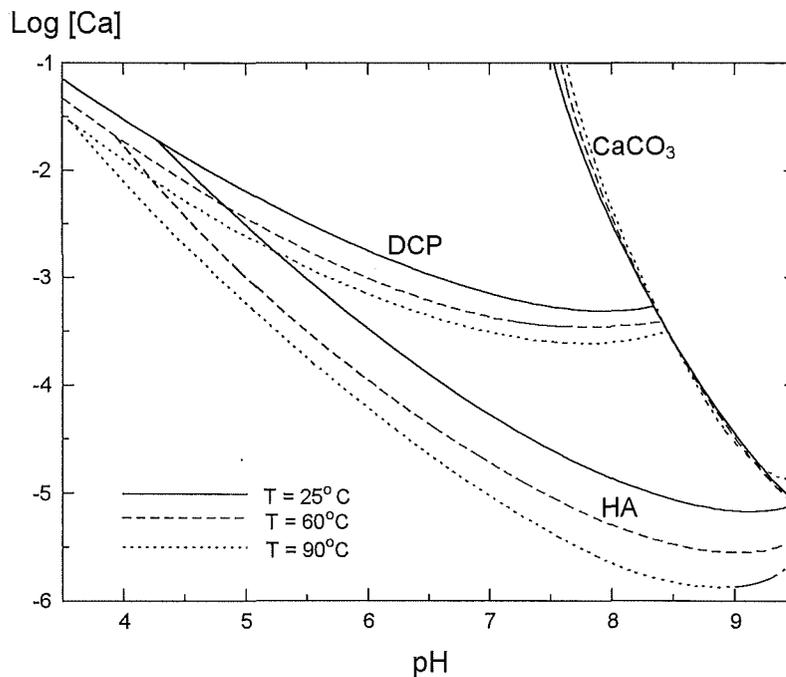


Figura 1.10. Influencia de la temperatura sobre las isoterms de solubilidad de la HA y el DCP ($p(CO_2) = 10^{-30}$ atm) y el $CaCO_3$ ($p(CO_2) = 10^{-3.52}$ atm) en el sistema $Ca(OH)_2-H_3PO_4-KOH-HNO_3-CO_2-H_2O$ ($[Ca]/[P] = 1$).

Las variaciones de temperatura afectan marcadamente a las solubilidades del DCP y de la HA pero prácticamente su influencia es nula para la solubilidad del CaCO_3 . La solubilidad de la HA decrece, a un valor de $\text{pH} = 7$, en un factor de 2.6 para un incremento de temperatura desde 25 a 60 °C o en un factor de 5.9 para un incremento desde 25 a 90 °C, mientras que la solubilidad del DCP disminuye en un factor de 1.7 o de 2.5 respectivamente en las mismas condiciones. El efecto es mucho más importante a valores de pH bajos. Por lo tanto, el punto singular entre la HA y el DCP se desplaza hacia valores de pH más bajos debido a la mayor sensibilidad de la HA frente a los cambios de temperatura, comparada con el DCP.

Desde el punto de vista de la aplicación clínica de los cementos de fosfatos de calcio la temperatura que nos interesa es la temperatura corporal (≈ 37 °C). Sin embargo, como la influencia de la temperatura sobre las curvas de solubilidad, y por lo tanto sobre la posición de los puntos singulares, en el intervalo $25 < T < 37$ °C es pequeña, a la hora de prever el comportamiento termodinámico de una determinada mezcla de fosfatos de calcio en un cemento, pueden utilizarse las curvas de solubilidad a 25 °C cuando no se disponen a 37 °C.

1.3.2.3. - EFECTO DE LA FORMACIÓN DE IONES CARBONATO.

La Figura 1.11. ⁽⁸⁾ muestra un ejemplo de la considerable influencia que sobre la solubilidad de los fosfatos de calcio tiene la formación de iones CO_3^{2-} . En esta figura se discute la influencia de la presión parcial de CO_2 , $p(\text{CO}_2)$, sobre las isotermas de solubilidad de la HA, del DCPD y del CaCO_3 en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$, que es de particular interés en el estudio de cementos de fosfatos de calcio que contienen CaCO_3 . En estos cementos se puede obtener una mayor $p(\text{CO}_2)$ comparada con la que existe en condiciones atmosféricas normales, mediante la disolución de CaCO_3 en un volumen determinado.

En esta figura se puede observar que las solubilidades de la HA y del DCPD en equilibrio con la solución aumentan de forma considerable por encima de un valor del pH que es tanto más pequeño cuanto mayor es la $p(\text{CO}_2)$. Los puntos mínimos de las curvas resultantes (círculos negros) se corresponden con el valor del pH del agua pura saturada con las respectivas fases (HA y DCPD) a las referidas presiones parciales. El incremento de la solubilidad está relacionado con la formación de iones complejos calcio-carbonato, que resulta en un aumento importante de la relación $[\text{Ca}]/[\text{P}]$ de la solución ^(4,8).

Así pues, el efecto principal del CO_2 consiste en aumentar la solubilidad de los fosfatos de calcio a valores altos del pH hasta un punto (señalados en la Figura 1.11. mediante líneas verticales punteadas) en el que el CaCO_3 se convierte en la fase menos soluble, reduciendo por lo tanto el intervalo del pH o dominio de estabilidad de los fosfatos de calcio. Una vez alcanzado este punto, cualquier adición de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ no podrá aumentar el pH de la solución ya que la tendencia será a reaccionar con el CO_2 formando más CaCO_3 . Por otra parte la adición de ácido fosfórico a una suspensión de CaCO_3 actuará en la dirección de aumentar la solubilidad como consecuencia no sólo de la disminución del pH resultante sino por la tendencia adicional a formar iones complejos calcio-fosfato. Otro de los efectos de aumentar la presión parcial de CO_2 consiste en la disminución de las diferencias entre las solubilidades de los distintos fosfatos de calcio. Para ambos efectos se habla de *reducción del campo de estabilidad de las apatitas* ^(3,4).

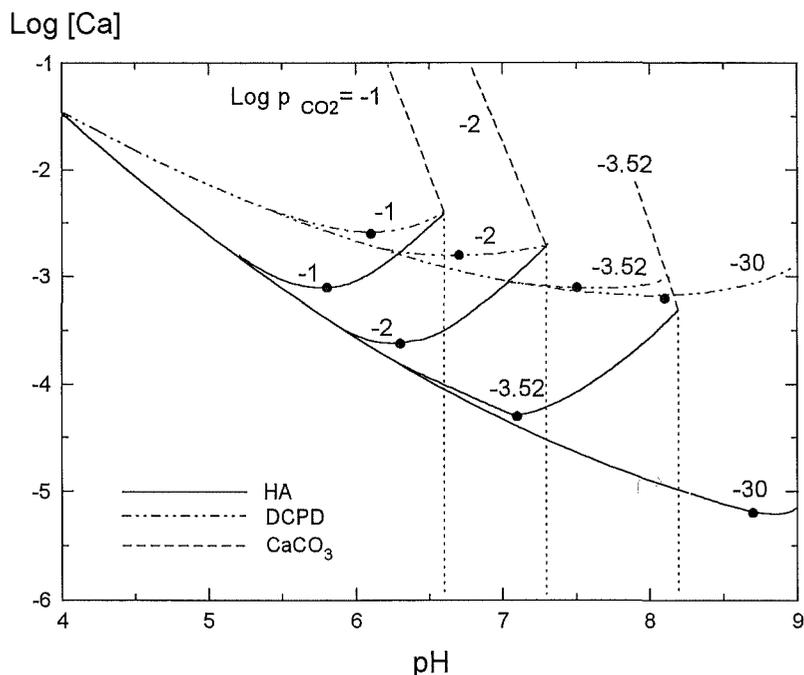


Figura 1.11. Influencia de la presión parcial de CO_2 sobre las isotermas de solubilidad de la HA, el DCPD y el CaCO_3 en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ a 25°C . Las condiciones de equilibrio en agua pura se muestran mediante líneas verticales punteadas para el CaCO_3 y con un (●) para la HA y el DCPD.

Por lo tanto, a la hora de diseñar un material de tipo cemento basado en fosfatos de calcio es crítico, para poder prever el comportamiento termodinámico futuro de la mezcla, tener en cuenta el valor de la presión parcial de CO_2 de la solución que va a estar en contacto con las distintas fases minerales. Esto es así ya que el comportamiento termodinámico que se deriva en un proceso de disolución-precipitación de fosfatos de calcio en una solución acuosa libre de CO_2 ($p(\text{CO}_2) = 10^{-30}$ atm) queda totalmente afectado cuando el análisis del proceso se realiza en una solución cuya presión parcial de CO_2 es similar a la que se encuentra en los fluidos corporales ($0.0165 < p(\text{CO}_2) < 0.065$ atm)^(4,8,15). Sin embargo, el efecto de $p(\text{CO}_2)$ sobre la posición de los puntos singulares parece ser mínimo⁽¹⁵⁾ y desde este punto de vista puede no tomarse en consideración.

1.3.3.- PUNTOS SINGULARES ENTRE PARES DE FOSFATOS DE CALCIO.

La Tabla 1.2. recoge todos los posibles puntos singulares que pueden ocurrir en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 37°C a las presiones parciales de CO_2 de $p(\text{CO}_2)=10^{-30}$ atm⁽⁷⁾ (ver Fig. 1.6. y Fig. 1.7.) y $p(\text{CO}_2) = 0.0164$ atm⁽¹⁵⁾ junto a los valores del pH de equilibrio. Teniendo en cuenta el efecto de la presión parcial de CO_2 sobre la posición de las isotermas de solubilidad y la reducción del campo de estabilidad de la apatita, se espera que para una $p(\text{CO}_2) = 0.0164$ atm (condición fisiológica) los valores de pH de los puntos singulares sean los mismos siempre y cuando el pH sea menor que 7 ($\text{pH} < 7$)⁽¹⁵⁾.

En la Tabla 1.2. también se representan estos valores. Como puede verse, las diferencias en los valores son pequeñas excepto para el TTCP. Sin embargo, esta diferencia se explica si se tiene en cuenta la gran variabilidad de valores encontrados para la constante de solubilidad de este compuesto, debido a la gran reactividad del TTCP con agua, como ya se reflejó en la Tabla 1.1.

TABLA 1.2.
Pares de fosfatos de calcio del sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ a 37°C cuyas isoterms de solubilidad determinan un punto singular ^(7,15)

Pares de fosfatos	Descripción química	pH	pH
		($p=10^{-30}$ atm)	($p=0.0164$ atm)
TTCP-MCPM	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	6.5	5.3
TTCP-DCPD	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} - \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	8.5	6.5
TTCP-DCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} - \text{CaHPO}_4$	8.8	6.8
TTCP- α -TCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} - \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	9.5	*
TTCP-OCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} - \text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	10.0	*
TTCP- β -TCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} - \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	11.3	*
α -TCP-MCPM	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	5.5	5.5
α -TCP-DCPD	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	7.8	*
α -TCP-DCP	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaHPO}_4$	8.2	*
β -TCP-MCPM	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	4.4	4.4
β -TCP-DCPD	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	5.4	5.7
β -TCP-DCP	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaHPO}_4$	6.0	6.0
OCP- β -TCP	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	4.7	4.7
OCP-DCPD	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.2	6.2
OCP-DCP	$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH} - \text{CaHPO}_4$	6.9	*
HA-MCPM	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3.5	3.3
HA-DCPD	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 - \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3.8	3.1
HA-DCP	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 - \text{CaHPO}_4$	4.3	4.3
MCPM-DCP	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{CaHPO}_4$	2.7	2.7
MCPM-DCPD	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3.2	3.5

* No se encuentra en la literatura revisada

El estudio *in vitro* de la termodinámica de estos sistemas en condiciones lo más cercanas a las fisiológicas ($T = 37^\circ\text{C}$ y $p(\text{CO}_2) = 0.0164$ atm) puede aportar algún conocimiento sobre el comportamiento *in vivo* de un determinado sistema de fosfatos de calcio, al menos durante los estadios iniciales de las reacciones de fraguado. Sin embargo, el comportamiento *in vivo* a largo plazo, durante los procesos de endurecimiento y/o reabsorción, de un cemento en contacto con los fluidos corporales a duras penas puede predecirse ⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, algunos estudios indican que la tasa de bioreabsorción para diferentes sistemas está relacionada con la solubilidad relativa de los fosfatos de calcio que lo componen ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Por lo tanto, desde el punto de vista de la elaboración de posibles formulaciones cementantes de fosfatos de calcio la Tabla 1.2. aporta un enorme abanico de posibilidades. Fruto de ello ha sido la cantidad creciente de patentes ⁽²¹⁻³¹⁾ que se han ido generando en la última década, movidas en parte por el interés que para ciertas aplicaciones clínicas tienen este tipo de materiales.

En los apartados siguientes se presenta una revisión de los datos de la literatura clasificados, en primer lugar, por el tipo de producto o fosfato de calcio formado durante las reacciones de fraguado y, dentro de cada categoría de producto, por el tipo de sales de fosfatos de calcio presentes en la mezcla. Teniendo en cuenta que la información contenida en las patentes tiene carácter general y no es definitiva, sólo se ha tomado en consideración la información encontrada en la literatura científica.

1.4.- FORMACIÓN DE PRECIPITADOS DURANTE LAS REACCIONES DE FRAGUADO DE LOS CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

Antes de empezar a clasificar las diferentes combinaciones estudiadas de pares de fosfatos de calcio, según el tipo de fase cristalina que se forma durante el fraguado, es conveniente hacer una serie de aclaraciones respecto de la estabilidad de los fosfatos de calcio en solución.

1.4.1.- ESTABILIDAD DE LOS FOSFATOS DE CALCIO EN SOLUCIÓN.

El comportamiento estable o inestable de un fosfato de calcio en una solución está directamente relacionado con los mecanismos de formación del mismo. Hay fosfatos de calcio que pueden obtenerse por precipitación a partir de una solución sobresaturada de fosfatos de calcio a una cierta temperatura. Sin embargo, otros fosfatos sólo pueden obtenerse por reacción en estado sólido a alta temperatura. Por lo tanto, el grado de estabilidad de los fosfatos de calcio en una solución acuosa no sólo dependerá de la posición relativa de sus isoterms de solubilidad sino también de la estabilidad térmica de los mismos.

1.4.1.1.- FOSFATOS DE CALCIO OBTENIDOS POR PRECIPITACIÓN.

En el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ sólo se pueden obtener por precipitación un número limitado de fosfatos de calcio en forma de sólidos cristalinos discretos con estequiometría, propiedades físicas y termodinámicas bien definidas ⁽⁴⁾. Normalmente, se centra la atención sobre el MCPM, el DCPD, el OCP y la hidroxiapatita precipitada (PHA) ya que sus constantes de solubilidad están bien establecidas (ver Tabla 1.1.).

Conviene mencionar que el DCP raramente se obtiene por precipitación a partir de soluciones acuosas ⁽⁴⁾. Suele obtenerse por calentamiento del DCPD a temperaturas entre 120 y 170 °C. Asimismo, los procesos de hidratación del DCP suelen ser efectivos a temperaturas mayores de 50 °C ^(32,33). Por lo tanto, las conclusiones que se puedan derivar del análisis de los puntos singulares de algún fosfato de calcio con el DCP a temperatura ambiente o corporal deben ser muy cuidadosas.

Aunque menos conocidos que los fosfatos mencionados, existen otros fosfatos de calcio obtenidos por precipitación que tienen un papel importante en el comportamiento de la solución del sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$.

Estudios de precipitación a partir de soluciones de fosfatos de calcio sobresaturadas, ligeramente ácidas o neutras, conducen a la formación de un primer precipitado sólido cristalino de estequiometría $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$. Este compuesto también tiene propiedades físicas y termodinámicas distintas y se conoce con el nombre de hidroxiapatita deficiente en calcio (CDHA). La constante de solubilidad de este compuesto no se conoce con exactitud aunque algunas estimaciones dan como valor $\text{Log } K_{\text{sp}} = -85.1$ ⁽⁴⁾. Por lo tanto, tampoco se conoce la posición de la isoterma de solubilidad y no pueden obtenerse conclusiones seguras sobre el comportamiento termodinámico de los otros fosfatos de calcio frente a la CDHA.

También se ha observado que pueden transcurrir varios días hasta que se forme este primer precipitado cristalino a partir del precipitado original que es amorfo a la difracción de Rayos-X. Este precipitado amorfo se conoce con el nombre de fosfato de calcio amorfo (ACP) ^(4,34).

La Tabla 1.3. resume los sólidos cristalinos que se obtienen por precipitación a temperatura ambiente o corporal ⁽³⁾ así como los intervalos de pH de estabilidad ^(35,36). Estos son los productos de reacción de fraguado que nos interesan ya que no hay que olvidar que los cementos de fosfatos de calcio van a ser utilizados como materiales de implantación principalmente a la temperatura corporal ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$).

TABLA 1.3.
Compuestos cristalinos encontrados a temperatura ambiente o corporal y rango de estabilidad de pH en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$

Ca/P	Fórmula	Compuesto	pH
0.5	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	MCPM	0.0 - 2.0
1	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	DCPD	2.0 - 6.0
1.33	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	OCP	5.5 - 7.0
1.5	$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$	CDHA	6.5 - 8.5
1.67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	PHA	9.5 - 12

1.4.1.2.- FOSFATOS DE CALCIO OBTENIDOS POR SINTERIZACIÓN.

Al igual que los fosfatos de calcio de la Tabla 1.3. sólo pueden obtenerse por precipitación de soluciones acuosas, existen otra serie de fosfatos de calcio que sólo pueden obtenerse por técnicas de sinterización a alta temperatura ($T > 1000\text{ }^{\circ}\text{C}$).

En la Tabla 1.4. se da una lista de los ortofosfatos que pueden ser preparados por reacción en estado sólido a alta temperatura ^(3,37). Son fosfatos que pertenecen al sistema ternario $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ y de los cuales se conoce su isoterma de solubilidad ⁽⁷⁾, de ahí el interés por utilizarlos solos o en combinación con otros fosfatos de calcio que permitan obtener materiales cementantes (ver Figura 1.6.).

TABLA 1.4.
Fosfatos de calcio que pueden ser preparados por reacción en estado sólido a alta temperatura y que sólo contienen elementos biocompatibles

Ca/P	Compuesto	Fórmula	Abreviatura
1.5	α -Tricalcio fosfato	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	α -TCP
1.5	β -Tricalcio fosfato	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	β -TCP
1.67	Hidroxiapatita sinterizada	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	SHA
2.0	Tetracalcio fosfato	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	TTCP

Los detalles concretos de fabricación de estas fases así como los intervalos de temperatura de estabilidad han sido ampliamente desarrollados en la literatura ^(3,4,37,38) y no es el objeto de esta disertación detallarlos aquí.

1.4.1.3.- POSICIÓN RELATIVA DE DOS ISOTERMAS.

Al comentar la Figura 1.5. (ver pág. 10) decíamos:

... si dos compuestos que tienen un punto singular (P_3) se encuentran en exceso en una solución más ácida (P_1) que la del punto singular, el compuesto más básico se disuelve y provoca que el más ácido precipite ya que en este lugar la solución está sobresaturada respecto del compuesto más ácido...

... si la composición inicial de la mezcla se encuentra en una solución más básica (P_2) que la del punto singular, el compuesto más ácido se disuelve y provoca que el más básico precipite ya que ahora en este lugar la solución está sobresaturada respecto del compuesto más básico...

Ahora estamos en condiciones de ver que este tipo de conclusiones generales puede llevar a equívoco ^(13,39) cuando, sobre un mismo diagrama de solubilidad, se representan las isotermas de compuestos minerales obtenidos por precipitación, junto con las isotermas de compuestos obtenidos por reacción en estado sólido a alta temperatura, como es el caso de los diagramas de los fosfatos de calcio (ver Figura 1.6.).

De hecho, desde el punto de vista de la estabilidad termodinámica de los distintos fosfatos de calcio, las únicas fases cristalinas que se pueden formar a temperatura ambiente o corporal como producto de las reacciones de fraguado de los sistemas reflejados en la Tabla 1.2. son PHA, CDHA, OCP y DCPD. En ningún caso se podrá formar como producto intermedio de ninguna reacción de fraguado TTCP, α -TCP, β -TCP o incluso DCP, ya que el DCP se obtiene por precipitación a temperaturas mayores.

1.4.2.- SISTEMAS QUE FORMAN PHA o CDHA.

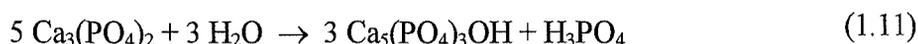
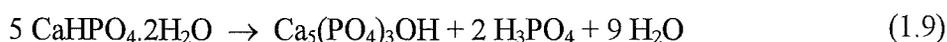
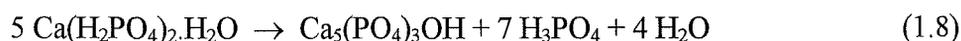
Las reacciones de fraguado que conducen a la formación de PHA o CDHA se pueden clasificar en tres grupos atendiendo al número y tipo de fosfatos de calcio que entran en la mezcla. En un primer grupo se encuentran aquellos fosfatos de calcio que por sí solos pueden dar lugar a un proceso de hidrólisis con formación de PHA o CDHA como producto de la reacción. En un segundo grupo se encuentran aquellos sistemas formados por pares de fosfatos de calcio donde uno de ellos es el TTCP, que de hecho es el único que presenta una relación $\text{Ca/P} > 1.67$. En un tercer grupo se encuentran aquellos sistemas formados por pares de fosfatos de calcio cuya relación Ca/P es menor que la de la hidroxiapatita ($\text{Ca/P} < 1.67$).

1.4.2.1. - HIDRÓLISIS DE UNA SAL SIMPLE DE FOSFATO DE CALCIO.

Como ya se ha visto, la PHA es la fase menos soluble a $\text{pH} > 4.2$. Por lo tanto, cualquier otro fosfato de calcio que se encuentre en suspensión en una solución acuosa en este rango de pH tenderá a disolverse y a reprecipitar como PHA. Esta reacción de hidrólisis puede dar lugar a la formación de un cemento si se produce rápidamente y en una extensión considerable.

La termodinámica del sistema ternario $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$, en ausencia de otros ácidos o bases, indica que los procesos de formación de PHA a partir de la hidrólisis de un único fosfato de calcio son cinéticamente muy lentos debido a una disminución del grado de sobresaturación, con la progresión de la reacción, entre las isotermas del fosfato de calcio considerado y la PHA.

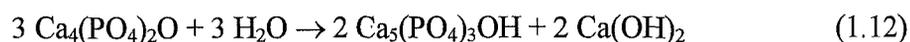
Todas las sales de fosfatos de calcio, salvo el TTCP, tienen una relación Ca/P menor que la de la PHA. Por lo tanto, durante la reacción de hidrólisis se liberará H_3PO_4 a la solución:



La disminución del grado de sobresaturación puede analizarse tomando como ejemplo el caso del DCPD de la Ec. (1.9). Mientras el DCPD se encuentre en exceso, la composición de la solución debería permanecer sobre la isoterma de solubilidad del DCPD a medida que procede la reacción. Sin embargo, la acumulación de H_3PO_4 moverá el pH de la solución hacia valores más bajos (ver Figura 1.6.) y se disminuirá el grado de sobresaturación respecto de la PHA, ya que ambas isotermas estarán cada vez menos separadas.

Finalmente, la reacción se parará cuando la composición de la solución alcance el punto de corte de ambas isotermas, ya que en este punto singular la solución estará saturada respecto de las dos sales.

En el caso del TTCP, la hidrólisis de esta sal produce $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como subproducto:



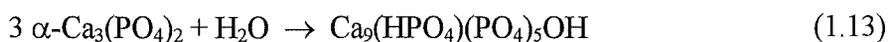
Por lo tanto, al aumentar el pH la solución se hará menos sobresaturada respecto de la PHA. Sin embargo, según Xie et al. ⁽⁴⁰⁾, desde el punto de vista de la biocompatibilidad de los cementos de fosfatos de calcio, un pH elevado debido a la presencia de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ no implica problemas de citotoxicidad.

Así pues, las reacciones cementantes mostradas por las Ecs. 1.8-1.12 no parecen apropiadas, desde el punto de vista de un cemento para aplicaciones clínicas, ya que a medida que progresan las reacciones de fraguado éstas se hacen más lentas.

Para llevar la reacción de hidrólisis hasta la totalidad de la consumición de la sal original sería necesario utilizar algún mecanismo que permitiera eliminar los subproductos de la reacción, tanto de H_3PO_4 como de $Ca(OH)_2$. Sin embargo, la utilización de $Ca(OH)_2$ o $NaOH$ en las Ecs. (1.8-1.11) para neutralizar el H_3PO_4 causa problemas adicionales debido al elevado pH inicial en el que transcurren las reacciones. En aplicaciones clínicas los valores elevados del pH no son adecuados debido a que son causa de citotoxicidad y muerte celular ⁽⁴¹⁾.

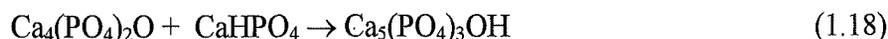
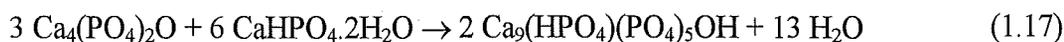
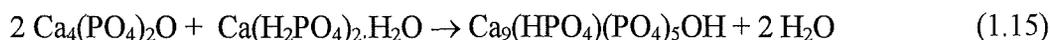
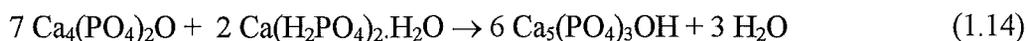
El único sistema formado por un solo componente que sí da lugar a un cemento fue elaborado originalmente por Monma et al. ^(42,43) que demostraron que la conversión de α -TCP en CDHA podía tener lugar en soluciones con pH de 7.5 o mayores. Sin embargo, la velocidad de la reacción fue muy lenta, del orden de un 5 % en una hora.

Recientemente ⁽⁴⁴⁻⁵¹⁾, se han obtenido mejoras importantes en las propiedades y en la velocidad de reacción de un cemento basado en α -TCP que forma CDHA como producto de la reacción de fraguado. La reacción de fraguado estaría representada por la Ec. (1.13).



1.4.2.2.- MEZCLAS DE TTCP CON OTRO FOSFATO DE CALCIO.

El TTCP es el único fosfato de calcio que tiene una relación Ca/P mayor que la de la HA. Por lo tanto, el TTCP puede combinarse con uno o más fosfatos de calcio (de menor relación Ca/P) para formular mezclas con la estequiometría de la PHA o de la CDHA sin que se formen subproductos ácidos o básicos. Desde un punto de vista teórico, cualquier fosfato de calcio que sea más ácido que la HA puede reaccionar directamente con el TTCP para formar PHA o CDHA según las siguientes reacciones:



Las combinaciones TTCP + OCP, TTCP + α -TCP y TTCP + β -TCP representadas por las Ecs. (1.20-1.22) poseen puntos singulares muy cercanos a la isoterma de solubilidad de la PHA. Por lo tanto, tienen un grado de sobresaturación muy bajo y las reacciones de fraguado son tan lentas que estos sistemas no son aptos para la fabricación de materiales de tipo cemento ⁽⁷⁾.

Sólo las mezclas formadas por pares TTCP + MCPM, TTCP + DCPD y TTCP + DCP ofrecen combinaciones adecuadas desde el punto de vista de las propiedades de fraguado y de endurecimiento del cemento que se forma.

La combinación TTCP + MCPM no suele producir reacciones de un solo paso como las reflejadas en las Ecs. (1.14) y (1.15). Parece ser que durante el proceso de fraguado la formación de DCPD, como producto intermedio de la reacción, está favorecida cinéticamente ^(52,53). A pesar de todo el producto final de la reacción de fraguado sigue siendo PHA o CDHA según la estequiometría del sistema.

Las combinaciones TTCP + DCPD y TTCP + DCP han sido las más estudiadas ^(13,39,40,52-63). Ofrecen la posibilidad de obtener un material de tipo cemento que fragua y endurece con el tiempo a temperatura ambiente o corporal en un margen de pH entorno al neutro. La no citotoxicidad es una propiedad fundamental para este tipo de materiales en aplicaciones biomédicas.

Los resultados más importantes obtenidos de la investigación del sistema TTCP + DCPD o DCP indican que, además de los factores termodinámicos, son muy importantes los factores cinéticos que controlan tanto a las fases que se están disolviendo como a la nueva fase de PHA que se está formando ^(52,53,58-68), especialmente en un sistema de tipo cemento en el cual el factor tiempo es limitado ⁽⁵⁸⁾. Estas conclusiones son extrapolables a cualquier otro sistema de fosfatos de calcio que puedan formar un cemento.

Por este motivo, mientras no se conozcan los mecanismos cinéticos que controlan los procesos de fraguado y de endurecimiento de cada uno de los sistemas, las conclusiones termodinámicas que se puedan extraer a partir del análisis de los diagramas de solubilidad y estabilidad relativa de los distintos fosfatos deben tomarse en primera aproximación pero casi nunca como una explicación veraz de lo que realmente está ocurriendo.

1.4.2.3.- FOSFATOS DE CALCIO CON Ca/P < 1.67.

También es posible formar PHA a partir de mezclas de fosfatos de calcio con una relación Ca/P menor que la de la PHA si en lugar de TTCP se utiliza una fuente adicional de iones calcio tal como CaCO₃ o Ca(OH)₂ por ejemplo.

Uno de los sistemas estudiados está formado por mezclas de β -TCP + DCPD + CaCO₃ ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Según estos estudios, los cristales de PHA que se forman inicialmente de la reacción entre el DCPD y el CaCO₃ actúan como puentes de unión entre las partículas del β -TCP. Una vez se ha consumido el DCPD de la mezcla, la formación de PHA pasa a ser controlada por la reacción entre el β -TCP y el CaCO₃ restante. Sin embargo, esta última reacción parece actuar en detrimento de las propiedades mecánicas del cemento fraguado.

La proporción relativa de los reactivos sólidos en una mezcla de dos fosfatos de calcio es otro de los parámetros que más se han estudiado respecto de la posible formación de OCP como producto principal de los procesos de hidrólisis. A este respecto se han estudiado los sistemas formados por mezclas de α -TCP + DCPD⁽⁸⁰⁾, MCPM + CaO⁽⁸¹⁾, α -TCP + MCPM⁽⁸²⁾, α -TCP + DCP⁽⁸³⁻⁸⁵⁾, TTCP + DCPD⁽⁸⁴⁾, TTCP + DCP⁽⁵⁷⁾, TTCP + MCPM⁽⁸⁴⁾ y MCPM + CaKPO₄⁽⁸⁴⁾.

Los resultados de la variación de los tiempos de fraguado y/o de la resistencia a la compresión con la relación Ca/P, donde la relación Ca/P es un indicativo de la proporción relativa de los componentes en la mezcla, indicaban la existencia de un mínimo en los tiempos de fraguado^(80,81,83,84) y un máximo en la resistencia a la compresión^(80,81,83) de los cementos, a medida que la relación Ca/P del intervalo analizado se aproximaba a la relación Ca/P del OCP.

La mayoría de investigadores⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾ justifican, por este método indirecto, la presencia de OCP como producto de la reacción de fraguado en la mezcla cuya proporción estequiométrica entre los reactivos cumple que la relación Ca/P = 1.33. Algunos investigadores⁽⁸²⁾ extrapolan estos resultados y justifican como condiciones suficientes para obtener cementos de OCP que los reactivos principales se ajusten estequiométricamente a la relación Ca/P del OCP, en cuyo caso el OCP estaría favorecido como producto final de la reacción de fraguado, y que existan razones termodinámicas para que esto pueda ocurrir, tal como que el punto singular de las dos isotermas de los reactivos principales del cemento se encuentre situado por encima de la isoterma de solubilidad del OCP. Algunos investigadores⁽⁸⁰⁾ van más allá y justifican sus resultados utilizando como condición suficiente que existan razones termodinámicas, como las aducidas, para que la formación de OCP pueda ocurrir. En el sistema α -TCP + DCPD⁽⁸⁰⁾ se justifica de este modo que el único producto de la reacción de fraguado en todo el intervalo de relación Ca/P estudiado ($1.20 < \text{Ca/P} < 1.47$) era OCP. Todos los investigadores⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾ utilizan técnicas de difracción de Rayos-X (DRX) y/o espectroscopia de infrarrojos (IR) para demostrar experimentalmente la presencia de OCP como fase real del fraguado. Sin embargo, en ningún caso estas técnicas confirmaron su presencia y, por lo tanto, estos resultados quedan en entredicho.

Todo parece indicar que no es posible obtener cementos de fosfatos de calcio de OCP simplemente basándose en consideraciones estequiométricas o termodinámicas. Si se tiene en cuenta la enorme cantidad de condiciones experimentales que se han de cumplir para que se forme OCP como fase precursora⁽⁷⁶⁾ y el poco rendimiento que tienen estas reacciones a 37 °C⁽⁷⁹⁾, parece todavía más difícil poder obtener cementos de OCP donde ésta fase sea disponible en grandes cantidades.

Algunos investigadores^(57,85) se han interesado por los aspectos cinéticos de las reacciones de fraguado y los han estudiado en los sistemas TTCP + DCP⁽⁵⁷⁾ y α -TCP + DCP⁽⁸⁵⁾. En ambos estudios se congeló la reacción de fraguado a distintos intervalos de tiempo y se analizaron los reactivos y los productos presentes en la mezcla. El sistema TTCP + DCP se había ajustado a una relación Ca/P = 1.67 y aunque la fase favorecida como producto final de la reacción de fraguado era PHA, existían razones termodinámicas para que se detectara OCP como producto intermedio de la reacción de fraguado. El sistema α -TCP + DCP (ver Capítulo 3) se había ajustado a una relación Ca/P = 1.33 y además de las razones termodinámicas existían razones estequiométricas para suponer que la fase final favorecida de la reacción de fraguado era OCP. Sin embargo, en ambos estudios no se detectó por DRX

^(57,85) ni por IR ⁽⁸⁵⁾ la presencia de este compuesto, ni como fase precursora ni como fase final de la reacción de fraguado, para ningún tiempo de estudio de la reacción. A pesar de todos estos resultados, contrarios a la fácil formación de OCP, algunos autores ⁽⁵⁷⁾ continúan justificando la posible presencia de esta fase basándose en consideraciones sobre la morfología de los cristales ⁽⁷⁶⁾ observada por microscopía electrónica de barrido. Sin embargo, también en este caso, se han observado en el sistema α -TCP + DCP ⁽⁸⁵⁾, donde claramente se demostraba que los mecanismos cinéticos de las reacciones de fraguado no involucraban la presencia de OCP, formaciones cristalinas muy similares a las descritas para el sistema TTCP + DCP ⁽⁵⁷⁾. Por lo tanto, las observaciones sobre la microestructura en ningún caso deberían tomarse exclusivamente para demostrar la presencia de esta fase cristalina.

1.4.4.- SISTEMAS QUE FORMAN DCPD.

En el intervalo de pH entre 2 y 4.5 las fases más estables son el DCPD y el DCP. Sin embargo, cuando un fosfato de calcio más básico que éstos se coloca en una solución ácida a temperatura ambiente o corporal, la fase que suele precipitar es DCPD.

Los diagramas de solubilidad de las Figs. 1.6-1.7 indican que el DCPD es más estable que el α -TCP para pH aproximadamente menores que 7. Estas conclusiones termodinámicas concuerdan con los resultados de Monma et al. ⁽⁴³⁾ que informó de un proceso de hidratación del α -TCP a 37 °C donde para valores de pH menores de 5.5 la fase mayoritaria obtenida por precipitación fue DCPD.

En condiciones de gran acidez, pH < 2, la fase más estable es el MCPM. En el intervalo de pH entre 2 y 4.5 su disolución en agua da lugar a la precipitación de DCPD como fase más estable. También en este caso los resultados de Mirtchi et al. ^(86,87) confirman las conclusiones termodinámicas. Según estos autores, en un cemento formado por una mezcla de β -TCP + MCPM la fase resultante de las reacciones de fraguado era DCPD.

A este tipo de cementos, donde el producto de la reacción de fraguado es DCPD, se les han descrito una serie de desventajas en aplicaciones clínicas, tales como ⁽⁸⁴⁾: (1) una elevada acidez durante el fraguado, que probablemente implicaría procesos inflamatorios de los tejidos vivos bajo implantación; o (2) una pérdida gradual de la resistencia mecánica debido a la transformación gradual del DCPD en PHA bajo implantación.

1.5.- APROXIMACIÓN TECNOLÓGICA A LA COMPOSICIÓN Y PREPARACIÓN DE CEMENTOS ÓSEOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

Un cemento de fosfato de calcio puede ser definido como una combinación de un polvo o una mezcla de polvos con agua o una solución acuosa que fragua durante la mezcla, a temperatura ambiente o corporal, debido a la formación de al menos un fosfato de calcio y que endurece con el tiempo al sumergirse en agua o en una solución de Ringer.

La Figura 1.12. muestra un proceso de fabricación de cementos de fosfatos de calcio (CFC), donde x_p , x_l y x_e denotan un conjunto de variables que actúan sobre la fase en polvo, la fase líquida o las condiciones de envejecimiento de la pasta, respectivamente. La variable x_p^1 controla la fluidez de la pasta y se define como relación Líquido/Polvo $\equiv L/P$. Al igual que otros sistemas, un CFC está formado por una fase sólida en forma de polvo y una fase líquida que al mezclarse forman una pasta plástica. Esta pasta pierde sus características viscoelásticas durante el fraguado y endurece con el tiempo hasta llegar a saturación. Por lo tanto, en la vida de un cemento se pueden definir tres periodos: (1) un periodo inicial o de fraguado; (2) un periodo de endurecimiento; y (3) un periodo de envejecimiento.

El periodo de fraguado (transición Pasta plástica \rightarrow Pasta espesa) se caracteriza mediante las funciones T_c , I y F que denotan el tiempo de cohesión de la pasta bajo inmersión en una solución acuosa, así como los tiempos inicial y final de fraguado, respectivamente. El periodo de endurecimiento (transición Pasta espesa \rightarrow Masa sólida) comprende el fraguado total de la pasta de cemento a una masa sólida endurecida y suele caracterizarse a través de propiedades mecánicas de la pasta tales como la resistencia a la compresión.

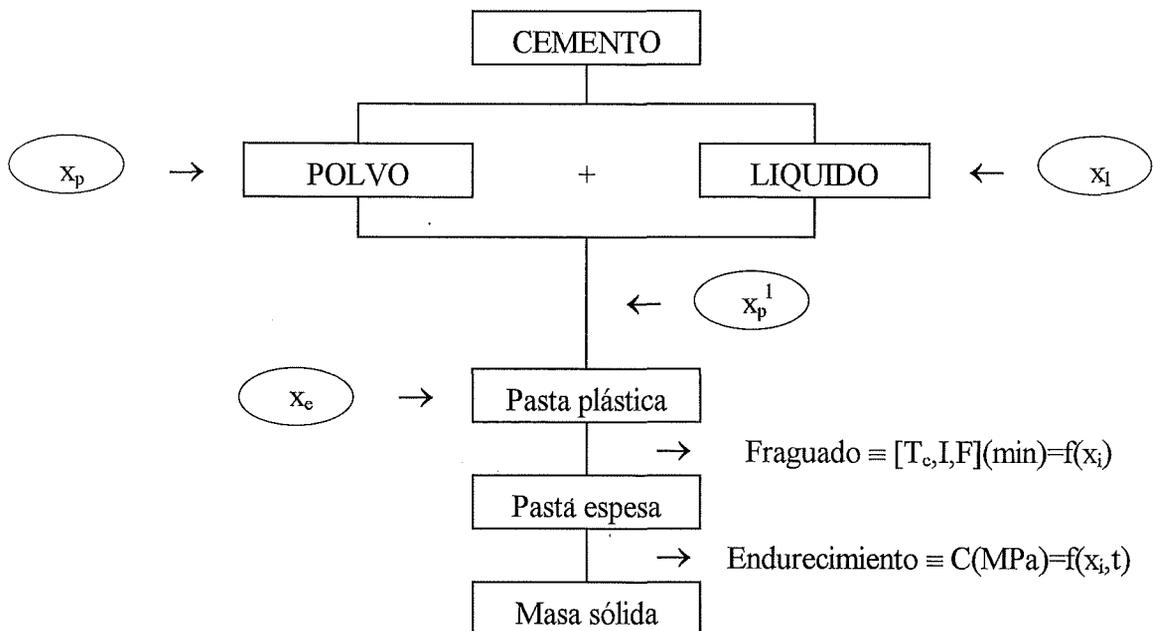


Figura 1.12. Diagrama de bloques para el comportamiento de un material de tipo cemento.

Desde un punto de vista tecnológico, el aspecto más importante a resaltar es que cualquier respuesta del material que se quiera estudiar puede verse como una función de transferencia del sistema. Por lo tanto, esta función de transferencia dependerá de todas las variables involucradas en el proceso de fabricación del cemento. Así pues, es posible optimizar las propiedades de un CFC utilizando herramientas de análisis estadístico y diseño de experimentos.

Sin embargo, raramente ^(88,89) se han utilizado técnicas de análisis estadístico y de diseño de experimentos para optimizar las propiedades *in vitro* de un determinado cemento o, al menos, no se ha informado sobre ello. Normalmente, se han seguido criterios termodinámicos para definir las posibles composiciones y a partir de aquí se han derivado ensayos de prueba y error ⁽⁸⁴⁾.

En los siguientes apartados se revisan algunos datos concretos sobre las composiciones de los distintos cementos de fosfatos de calcio así como de sus propiedades.

1.5.1.- FASE SÓLIDA.

En general, la composición de la fase sólida viene fijada por el tipo de reacción de fraguado que se pretende conseguir. Por ejemplo, si se pretende que la reacción de fraguado sea la mostrada en la Ec. (1.18), entonces la fase sólida estará formada por una mezcla equimolar de TTCP y DCP. En general, la mayoría de los fosfatos de calcio están disponibles comercialmente. También existen métodos ampliamente descritos en la literatura para obtener aquellos fosfatos no disponibles, como por ejemplo α -TCP ⁽⁴³⁾, TTCP ⁽⁵⁸⁾ o β -TCP ⁽⁸⁶⁾.

En principio, aparte de los fosfatos de calcio ya mencionados en las Tablas 1.3. y 1.4., cualquier ortofosfato de calcio que contenga elementos biocompatibles como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- sería apto como posible componente sólido de un cemento de fosfato de calcio ^(4,67,90,91). En la Tabla 1.5. se resumen algunos de los posibles productos que pueden formarse por precipitación de soluciones acuosas, a temperatura ambiente o corporal, como consecuencia de las reacciones de fraguado entre compuestos solubles que contengan los iones anteriores.

TABLA 1.5.
Otros fosfatos de calcio que pueden formarse por precipitación de soluciones acuosas a temperatura ambiente o corporal

Ca/P	Precipitado	Fórmula
1.28	Magnesio whitlockita	$\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$
1.8	Potasio-apatita carbonatada	$\text{Ca}_9\text{K}(\text{PO}_4)_5(\text{CO}_3)_2$
1.89	Sodio-apatita carbonatada	$\text{Ca}_{8.5}\text{Na}_{1.5}(\text{PO}_4)_{4.5}(\text{CO}_3)_{2.5}$
2.0	Hidroxiapatita fuertemente carbonatada	$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_{4.5}(\text{CO}_3)_{1.5}(\text{OH})_{1.5}$

En 1996 se celebró en Toronto (Canadá) el quinto congreso mundial de biomateriales (*5th World Biomaterials Congress*). Sobre un total de 1000 comunicaciones y pósters admitidos a programa aproximadamente un 32% se dedicaban al aspecto del material con el que estaba hecho el biomaterial ⁽²⁾.

La Figura 1.1. muestra en qué tipo de materiales y en qué porcentajes se distribuye el 32% de los trabajos clasificados según el factor *Material*. En general, es difícil separar los materiales según sean polímeros y compuestos, metales y aleaciones o bien cerámicas y vidrios, debido a que los materiales de hoy en día no suelen ser monolíticos. A modo de ejemplo, una prótesis de cadera de Ti-6Al-4V (aleación) puede llevar incorporado un recubrimiento de polimetilmetacrilato (polímero) o bien polimetilmetacrilato con una segunda fase de hidroxiapatita (compuesto de polímero y cerámica) o bien simplemente un recubrimiento de hidroxiapatita (cerámica), entre otros.

La clasificación de la Figura 1.1. se ha llevado a cabo considerando como tipo de material aquél sobre el que específicamente se realizaba el estudio. Es de notar el elevado porcentaje de trabajos, un 56%, realizados sobre materiales de tipo polimérico debido a la gran versatilidad de este tipo de materiales. El 22% de trabajos sobre metales y aleaciones se ha de leer desde el punto de vista de que la investigación en metales biocompatibles, así como el desarrollo de aplicaciones, está en la actualidad muy avanzada.

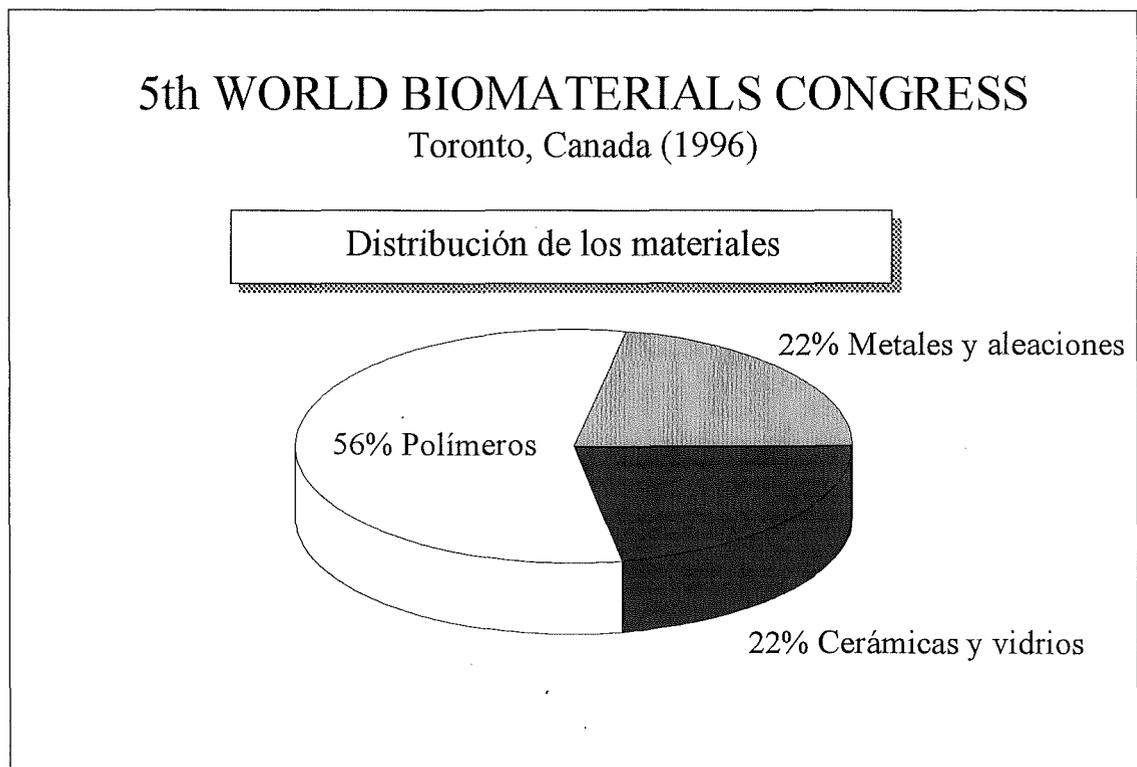


Figura 1.1. Distribución del tipo de material utilizado según datos extraídos del *5th World Biomaterials Congress*.

En la Tabla 1.6. se da una lista de otros posibles ortofosfatos que sólo contienen elementos biocompatibles y que pueden ser preparados por reacción en estado sólido a alta temperatura. Aunque todos estos compuestos son aptos como componentes sólidos para la preparación de cementos de fosfato de calcio, no se conocen sus solubilidades relativas.

Por lo tanto, *a priori* no pueden obtenerse conclusiones sobre el comportamiento termodinámico de varios compuestos en solución. Sólo se conoce que las solubilidades relativas de las apatitas se ordenan según: solubilidad (FA) < solubilidad (SHA) < solubilidad (CA) ^(3,4).

En principio, se puede suponer que la utilización de FA o SHA como ingredientes activos en el polvo de los cementos de fosfato de calcio no será factible debido a su baja solubilidad ⁽⁴⁾. Sin embargo, esto no quiere decir que no puedan utilizarse como aditivos para favorecer la nucleación y acelerar los procesos de fraguado ^(55,92,93).

TABLA 1.6.
Otros fosfatos de calcio que pueden ser preparados por reacción en estado sólido a alta temperatura y que sólo contienen elementos biocompatibles

Ca/P	Compuesto	Fórmula	Abreviatura
0.5	Fosfato cálcico de zinc	$\text{CaZn}_2(\text{PO}_4)_2$	CZP
0.67	Fosfato cálcico de magnesio	$\text{Ca}_4\text{Mg}_5(\text{PO}_4)_6$	CMP
1.0	Renanita	CaNaPO_4	RH
1.0	Fosfato cálcico de potasio	CaKPO_4	CPP
1.0	Fosfato cálcico de sodio y potasio	$\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$	CSPP
1.33	Tricalcio fosfato con contenido de magnesio	$\text{Ca}_8\text{Mg}(\text{PO}_4)_6$	MTCP
1.42	Sodio whitlockita	$\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$	SWH
1.67	Hidroxiapatita sinterizada	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	SHA
1.67	Fluoroapatita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	FA
1.67	Cloroapatita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$	CA
2.0	Espudiosita	$\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$	SP

Debido a que las reacciones de fraguado implican procesos de disolución y precipitación hay que considerar que uno de los factores que más puede influir en las propiedades de fraguado, y por lo tanto en las propiedades finales del cemento, será el tamaño de las partículas de los componentes sólidos. Esto es así debido a que cuanto mayor es la superficie específica de reacción de las partículas más rápidos son los procesos de disolución y cabe por tanto esperar que el cemento fragüe en un tiempo más corto.

Esto ha sido confirmado en un cemento de TTCP + DCP al controlar el tamaño de partícula del TTCP ⁽³⁹⁾ y a través del efecto del tiempo de molido sobre el tiempo de fraguado para varios cementos de fosfato de calcio con contenidos de magnesio ⁽⁹¹⁾.

Por tanto, normalmente los componentes sólidos de un cemento se trituran separadamente mediante técnicas de molido hasta conseguir tamaños de partícula adecuados a las velocidades relativas de disolución de cada componente ⁽³⁹⁾.

Takezawa et al. ⁽⁵⁵⁾ encontraron un efecto acelerador de la reacción de fraguado en un cemento de TTCP + DCPD cuando variaban el tamaño de las partículas de PHA que añadían a la mezcla como material semilla. Para una cantidad de PHA constante encontraron que la reacción de precipitación era más rápida cuanto menor era el tamaño de las partículas semilla. Este efecto se debe en parte al mayor número de núcleos sobre los que puede empezar a precipitar la PHA. La disminución de la energía de nucleación facilitó el proceso de precipitación y los tiempos de fraguado disminuyeron.

1.5.2.- FASE LÍQUIDA.

A pesar de que en las reacciones descritas por las Ecs. (1.8-1.22) el agua interviene como producto o como reactivo de las reacciones de fraguado, su papel principal es aportar un medio adecuado que permita la disolución de los reactivos y la precipitación de los productos.

En algunos casos se ha observado que la utilización de soluciones diluidas de ácido fosfórico ^(13,39,54) o de sales de fosfato ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ permitían obtener cementos de fraguado más rápido. Algunos de estos datos se comentan en los apartados 1.5.3.4. y 1.5.3.5.

Para aplicaciones que requieren tiempos de trabajo mayores se han utilizado líquidos no acuosos pero miscibles en agua tales como glicerina ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾. Sin embargo, debido a que las reacciones de fraguado progresan lentamente en este tipo de líquidos, el cemento conserva sus propiedades viscoelásticas durante mucho tiempo y sólo empieza a fraguar cuando se permite que una parte importante de agua se difunda en la pasta.

1.5.3.- ADITIVOS PARA MEJORAR LAS PROPIEDADES DE LOS CEMENTOS DE FOSFATO DE CALCIO.

La posibilidad de adicionar ciertos compuestos en pequeñas cantidades a la composición principal de un determinado cemento de fosfato de calcio permite disponer de una interesante vía para modificar el comportamiento en servicio de un determinado cemento.

En la Tabla 1.7. se resume una lista de los posibles ingredientes que pueden adicionarse a un cemento para modificar sus propiedades de fraguado y de endurecimiento o bien como promotores de la bioactividad del cemento bajo implantación ⁽⁹³⁾. En función de cómo modifiquen las propiedades de fraguado se clasifican como aceleradores o retardadores de la reacción de fraguado.

TABLA 1.7.
Aceleradores, retardadores, promotores bioactivos o simplemente aditivos
para mejorar las propiedades de los cementos de fosfatos de calcio

Elemento	Compuesto
Sodio	NaF, NaCl, Na ₂ CO ₃ , NaHCO ₃ , Na ₂ SO ₄ , Na ₂ SiO ₃ , ortofosfatos de Na
Potasio	KF, K ₂ CO ₃ , K ₂ SO ₄ , KCl, K ₂ SiO ₃ , ortofosfatos de K
Magnesio	MgHPO ₄ , Mg ₃ (PO ₄) ₂ ·4H ₂ O, MgF ₂ , MgCO ₃ , MgO, CaMg(CO ₃) ₂ , Mg(OH) ₂
Zinc	Zn ₃ (PO ₄) ₂ ·4H ₂ O, ZnF ₂ , ZnCO ₃ , ZnSO ₄ , ZnO, Zn(OH) ₂ , ZnCl ₂
Calcio	Ca ₅ (PO ₄) ₃ OH, CaSO ₄ , CaSO ₄ ·½H ₂ O, CaSO ₄ ·2H ₂ O, CaF ₂ , CaCO ₃ , CaCl ₂
Biopolímeros	Proteínas, péptidos, proteoglicanos, glicosaminoglicanos, carbohidratos...
Ácidos orgánicos	Ácidos: cítrico, malónico, pirúvico, tartárico...
Ácidos inorgánicos	Ácido fosfórico...
Polímeros sintéticos	Ácidos: poliláctico, poliglicólico...
Factores de crecimiento	BMP, TGF-β, osteocalcina...

En los siguientes apartados se detallan algunos resultados sobre los aditivos más utilizados.

1.5.3.1.- HIDROXIAPATITA.

Dentro de los aditivos estudiados, la hidroxiapatita está ampliamente difundida como acelerador de la reacción de fraguado. Se han utilizado tanto hidroxiapatitas precipitadas (PHA; Ca_{10-x}(HPO₄)_x(PO₄)_{6-x}(OH)_{2-x}) como hidroxiapatitas sinterizadas o oxihidroxiapatitas (SHA o OHA; Ca₁₀(PO₄)₆(OH)_{2-2x}O_x)^(39,40,69,81-84,90-93). Debido a que las propiedades de fraguado y de endurecimiento de un cemento se pueden ver afectadas por un gran número de factores adicionales, no es posible obtener conclusiones definitivas sobre los efectos de la adición de hidroxiapatita bajo diferentes condiciones experimentales.

En un cemento de TTCP + DCPD la adición de un 40% en peso de PHA redujo los tiempos de fraguado y aumentó la resistencia a la compresión^(54,55). El estudio del efecto de la cristalinidad de la PHA sobre las propiedades de fraguado de este mismo cemento demostró que cuanto mayor era la cristalinidad de la PHA más baja era la resistencia a la compresión del cemento.

En un cemento de β-TCP + DCPD + CaCO₃⁽⁶⁹⁾ la adición de un 9% en peso de PHA produjo una disminución importante de los tiempos de fraguado. Sin embargo, para conseguir una mejora adicional de las propiedades mecánicas se tuvo que utilizar como fase líquida una solución saturada de DCPD y PHA.

Para una mezcla de MCPM + CaO⁽⁸¹⁾, ajustada a una relación Ca/P = 1.35, se obtuvo un máximo en una representación de la resistencia a la compresión y diametral a la tracción frente al contenido en peso de PHA, en el intervalo 0 < PHA(%) < 35. En este cemento los investigadores no informaron del efecto de la adición de PHA sobre los tiempos de fraguado.

En una mezcla de α -TCP + DCP, ajustada a una relación Ca/P = 1.36, estos mismos autores⁽⁸³⁾ informan que la adición de PHA estabiliza los tiempos de fraguado a partir de un contenido en peso de PHA(%) = 3. Sin embargo, la resistencia a la compresión disminuye de forma gradual con el contenido de PHA.

1.5.3.2.- SOLUCIONES DE COMPUESTOS DE FLÚOR.

La adición de compuestos de flúor se ha realizado tanto a través de la fase sólida como de la fase líquida del cemento^(13,40,54,56,57,70,94). Básicamente, se ha utilizado en cementos donde el producto de la reacción de fraguado era PHA o CDHA debido al efecto estabilizador del flúor sobre la fase apatítica⁽⁶¹⁾.

En el sistema TTCP + DCPD la adición de CaF_2 en la fase sólida resultó en un incremento de la velocidad de la reacción de fraguado⁽⁴⁰⁾. De todos los aditivos estudiados, el CaF_2 resultó ser el más adecuado para acelerar el proceso de hidrólisis del TTCP.

La adición de NaF a la fase líquida también ha sido ampliamente utilizada^(40,54,57,70,94) con el mismo fin de acelerar los procesos de fraguado de los cementos de PHA.

Para un cemento de PHA formado por una mezcla equimolar de TTCP + DCPD la adición de un 1% o un 2% de NaF aceleró la reacción de fraguado mediante un mecanismo de sustitución de los iones OH^- de la hidroxiapatita por iones F^- , que resultó en un incremento de los valores del pH en función del tiempo⁽⁵⁴⁾.

También se ha estudiado⁽⁷⁰⁾ el efecto de la naturaleza del compuesto de flúor y de la concentración de iones F^- sobre el comportamiento de un cemento formado por una mezcla de β -TCP + DCPD + CaCO_3 donde el producto de la reacción de fraguado era PHA. El intervalo de concentraciones de iones F^- estudiado varió desde 0.01M hasta 0.25M. Se trabajó con distintas soluciones de NaF, NH_4F y HF. El efecto mayor sobre la aceleración de las reacciones de fraguado se obtuvo para la solución de NaF, probablemente debido al carácter más ácido de los compuestos de NH_4F y HF, que disminuyen el pH de la solución y como consecuencia aumentan la solubilidad de la hidroxiapatita. El efecto de aceleración está relacionado con un mecanismo de formación de Fluorapatita (FA) similar al que ocurre en un cemento de TTCP + DCPD⁽⁵⁴⁾, que involucra en los estadios iniciales de la reacción a la PHA que se forma como producto de la reacción entre el DCPD y el CaCO_3 . Parece ser que esta FA actúa como semilla para el posterior crecimiento de cristales de apatita, aumentando la velocidad de la reacción. Para la solución de NaF el mayor incremento en la resistencia diametral a la tracción se obtuvo a un valor de la concentración de 0.1M para muestras envejecidas a 37 °C y 100% de humedad relativa a partir del segundo día.

Para un mezcla de DCP + TTCP en relación molar 2:1, donde el producto de la reacción de fraguado era CDHA, se ha observado⁽⁶¹⁾ que el efecto de una solución 0.1M de NaF se traducía en un proceso de formación de un compuesto sólido de CaF_2 que involucraba una mayor disolución del DCP.

1.5.3.3.- SOLUCIONES DE COMPUESTOS DE CLORO.

El interés por estudiar el comportamiento de fraguado de un cemento de fosfato de calcio en soluciones que contengan iones Cl^- reside en que este tipo de cementos tienen que estar diseñados para fraguar en contacto con fluidos biológicos. Los estudios realizados sobre el efecto de las soluciones de cloro en las reacciones de fraguado indican que el efecto acelerador, retardador o inhibidor de una determinada reacción de fraguado está más relacionado con el tipo de catión utilizado que no con el grupo aniónico que lo contenga.

La cinética de fraguado y la microestructura de un cemento de DCP + TTCP, donde el producto de la reacción de fraguado era CDHA, se ha investigado ⁽⁵⁹⁾ en presencia de soluciones de NaCl en el intervalo de concentraciones de $0.01\text{M} < \text{NaCl} < 1\text{M}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$. La formación de CDHA se aceleró para la solución 1M de NaCl y la microestructura mostró formación de agujas muy bien definidas, indicando que altas concentraciones de NaCl pueden promover la formación de hidroxiapatita con este tipo de morfología. También se ha investigado, para este mismo cemento ⁽⁶⁰⁾, el efecto inhibidor que la presencia de iones Mg^{2+} tiene sobre la formación de hidroxiapatita ⁽⁴⁾ mediante la adición de MgCl_2 en la solución acuosa. Se observó que las soluciones de MgCl_2 , aún teniendo un insignificante efecto sobre el pH de la solución, tenían un efecto mayor sobre la cinética de la hidroxiapatita formada a una relación molar de DCP:TTCP = 2:1. Concentraciones tan bajas como 0.06M de una sal de MgCl_2 retardaban fuertemente la formación de CDHA.

Se han obtenido resultados similares al estudiar el efecto de distintas sales de magnesio, tales como MgCl_2 o $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Mg}$, sobre la hidratación del α -TCP a $40\text{ }^\circ\text{C}$ ⁽⁴³⁾. La adición de soluciones 0.2M de estos compuestos inhibía totalmente la hidratación del α -TCP. Sin embargo, la adición de soluciones 0.2M de CaCl_2 u otras sales de calcio tenían un efecto retardador de la reacción, mientras que la adición de soluciones 0.5M de NaCl u otras sales de sodio así como la adición de soluciones 0.5M de NH_4Cl u otras sales de amonio tenían un efecto acelerador.

1.5.3.4.- SOLUCIONES DE COMPUESTOS ÁCIDOS.

Se ha utilizado frecuentemente una solución diluida de ácido fosfórico como fase líquida de un cemento en mezclas de TTCP + DCPD o DCP ^(13,39,40,55-60,63,89). La utilización de una solución diluida de H_3PO_4 (0.2% en peso) en lugar de agua permite una rápida disolución de los componentes sólidos del cemento para alcanzar la composición del punto singular, donde ambas fases se encuentran en equilibrio con la solución ⁽¹³⁾.

El efecto de la adición de H_3PO_4 sobre los tiempos de fraguado y los productos de reacción se investigó en un cemento de TTCP + DCPD en relación molar 1:1 ⁽⁴⁰⁾. Para reducir los tiempos de fraguado de este cemento se tenía que controlar el proceso de hidrólisis del TTCP. A $37\text{ }^\circ\text{C}$ el TTCP se convertía parcialmente en PHA para concentraciones de H_3PO_4 del orden del 5% en peso. Una solución diluida del 10% en peso dio tiempos de fraguado clínicamente aceptables y una conversión total en hidroxiapatita. Sin embargo, a concentraciones mayores (20% en peso) el producto de la reacción de hidrólisis era DCP.

La utilización de ácidos orgánicos también ha sido investigada. Tenhuisen et al. ⁽⁶²⁾ estudiaron el efecto de la adición de ácido acético y ácido cítrico en una mezcla de DCP + TTCP en relación molar DCP:TTCP = 2:1 donde el producto de la reacción de fraguado era CDHA. El ácido acético mostró un efecto acelerador de la reacción debido al incremento de las solubilidades de los reactivos del cemento a valores bajos del pH. El ácido cítrico mostró un efecto retardador, debido a la capacidad que esta molécula tiene de formar complejos y de absorberse en la superficie de los cristales de apatita que se están formando.

Oonishi ^(97,98) estudió el comportamiento *in vivo* de un cemento formado por α -TCP como reactivo sólido más una solución de ácido cítrico al 45% en peso. Preparó el cemento a una relación L/P = 0.7 ml/g y obtuvo valores de la resistencia a la compresión, después de envejecer las muestras en una solución salina durante 1 día, entre 80 y 100 MPa. Aunque estos valores son similares a los obtenidos para los cementos clásicos de polimetilmetacrilato (PMMA), los valores encontrados al cabo de una semana de envejecimiento eran muy superiores (130 MPa) a los de los cementos de PMMA. El análisis de la reacción de fraguado demostró que el principal producto de la reacción era DCPD. Aunque Oonishi no aporta datos sobre el efecto acelerador o retardador del ácido cítrico sobre la reacción, queda claro que el efecto sobre las propiedades mecánicas del cemento fue positivo.

1.5.3.5.- OTROS ADITIVOS PARA LA FASE SÓLIDA O LÍQUIDA.

Como ya se vio a través de la Tabla 1.7., hay muchas posibilidades de utilizar ciertos aditivos, solos o combinados, tanto en la fase sólida como en la fase líquida con el objetivo de acelerar o retardar las reacciones de fraguado o mejorar las propiedades mecánicas del cemento. En la Tabla 1.8. se resumen algunos de estos aditivos que han sido utilizados en la literatura científica ^(40,43-46,48,87-89,99-103)

TABLA 1.8.
Aditivos para la fase sólida o para la fase líquida de cementos de fosfatos de calcio que han sido utilizados en la literatura científica

Aditivos para la fase sólida	Referencia
MgO, MgHPO ₄ ·3H ₂ O, Na ₄ P ₂ O ₇ , Mg ₂ P ₂ O ₇ , Ca ₂ P ₂ O ₇	48
CaSO ₄ ·½H ₂ O, CaSO ₄ ·2H ₂ O, Ca ₂ P ₂ O ₇ , CaCO ₃	87,99
Aditivos para la fase líquida	Referencia
Na ₂ (SiO ₃)	40
(CH ₃ COO) ₂ Ca, (CH ₃ COO) ₂ Mg	43
NaHCO ₃ , Na ₂ CO ₃ , K ₂ CO ₃ , Na ₂ HPO ₄	44-46, 48, 103
NaH ₂ PO ₄ , H ₂ SO ₄ , Na ₄ P ₂ O ₇	88
C ₃ H ₅ (OH) ₂ PO ₄ Na ₂	89
Diversos compuestos orgánicos	100-102

Es importante comentar algunos resultados que se han obtenido en relación al efecto del ion común, que muchas sales tienen, sobre el comportamiento de solubilidad de los fosfatos de calcio. En especial son interesantes los resultados encontrados para las sales de Na_2HPO_4 y $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Driessens et al. ⁽⁴⁴⁾ y Ginebra et al. ^(45,46) realizaron experimentos para determinar el efecto del ion común en una formulación de un cemento de fosfato de calcio, formado por α -TCP como reactivo principal más una pequeña cantidad de semillas de PHA, donde el producto de la reacción de fraguado era CDHA. Utilizaron disoluciones diluidas de Na_2HPO_4 y $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y observaron una disminución importante de los tiempos de fraguado.

Fernández et al. ⁽¹⁰³⁾ demostraron que muchas formulaciones de fosfatos de calcio poseían este efecto del ion común al utilizar soluciones acuosas con contenidos de iones calcio (CaCl_2) o de iones fosfato (Na_2HPO_4 o $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Sin embargo, el efecto de disminución de los tiempos de fraguado llevaba relacionado un efecto de disminución de la resistencia a la compresión de los cementos.

Por lo tanto, desde el punto de vista del diseño de nuevos cementos de fosfatos de calcio, hay que obtener un compromiso entre lo que son tiempos de fraguado y resistencia mecánica aceptables para una aplicación clínica determinada.

1.6.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

En los siguientes apartados se revisa la bibliografía en relación a las propiedades físicas y químicas que los cementos de fosfatos de calcio desarrollan durante los procesos de fraguado y de endurecimiento.

Aunque los datos disponibles se clasifican según una serie de respuestas experimentales hay que remarcar, como ya se indicó al comentar la Figura 1.12., que todas las respuestas o medidas experimentales que se obtengan del sistema dependerán de todas las variables tecnológicas que se hayan utilizado para modificar las propiedades del cemento.

Por lo tanto, todas las respuestas o funciones de transferencia del sistema estarán correlacionadas entre sí. Por este motivo, es imposible extraer la información de una determinada función de transferencia, por ejemplo el pH del sistema, sin establecer conexiones con otras funciones de transferencia, como por ejemplo los tiempos de fraguado o la resistencia a la compresión.

1.6.1.- VARIACIÓN DEL pH DURANTE EL FRAGUADO.

El pH de un cemento es el factor principal que controla las concentraciones de calcio y de fósforo en la solución. Por lo tanto, el pH tiene una incidencia fundamental en las velocidades de las reacciones de fraguado del cemento.

Algunos de los parámetros tecnológicos utilizados en la literatura que afectan a la variación del pH durante el fraguado han sido: la composición química de los constituyentes principales del cemento ^(39,54,55,60,61,62,81-84,103), la proporción relativa de los reactivos en la mezcla ^(60,80), el tamaño de partícula relativo de los componentes principales del cemento ⁽³⁹⁾, el tipo de material semilla utilizado y la proporción relativa ^(54,55,81), el tamaño de partícula del material semilla ^(54,55), el uso de aceleradores o retardadores en la fase líquida y su concentración relativa ^(54,55,58,61,62,103), la relación líquido/polvo ^(54,55) y la temperatura ^(42,58,62).

El efecto de la composición química de los reactivos sobre la variación del pH se debe a que las concentraciones de calcio y de fósforo en solución dependen de la constante del producto de solubilidad de cada fosfato y de su estado de saturación.

Hay que recordar que a 37 °C la constante del producto de solubilidad nos da el orden de acidez o basicidad de cada fosfato en solución acuosa. Por lo tanto, el efecto de la proporción relativa de dos fosfatos en una mezcla sobre la variación del pH con el tiempo se debe al efecto de compensación entre un fosfato ácido y un fosfato básico.

Uno de los resultados a considerar es el efecto de la relación L/P sobre la variación del pH. Doi et al. ⁽⁵⁴⁾ demostraron para un cemento de TTCP + DCPD en relación molar 1:1 que el pH medido con el tiempo era más básico cuanto menor era la relación L/P.

Este efecto de la concentración conviene tenerlo en cuenta a la hora de medir el pH real de la pasta del cemento ya que los análisis obtenidos a partir de soluciones diluidas pueden dar resultados alejados de la realidad. Conocer el pH de la pasta de cemento es importante ya que, desde el punto de vista de un material que va a ser implantado, cuanto más se aleje el pH del valor neutro más problemas de biocompatibilidad y citotoxicidad tendremos.

En la Tabla 1.9. se resumen algunos datos sobre los intervalos de pH medidos en algunas formulaciones de fosfatos de calcio durante el proceso de fraguado de los mismos a 37 °C. Se informa del valor del pH inicial (antes de reacción o justo al iniciarse la reacción), del valor máximo alcanzado (máximo absoluto o relativo) y del valor final (en saturación o no) obtenido en el intervalo de tiempo estudiado. También se informa de la relación Ca/P de la mezcla de reactivos y de la relación L/P a la que fueron realizados los experimentos.

Son datos orientativos de distintos autores difícilmente comparables entre sí por la diversidad de condiciones experimentales y porque además los electrolitos empleados en las soluciones líquidas suelen ser diferentes.

El estudio de la variación del pH con el tiempo suele aportar datos suplementarios sobre qué fases están controlando el fraguado y en qué periodo de tiempo. Estos datos se pueden contrastar con el análisis termodinámico de los diagramas de solubilidad y además se pueden confirmar con estudios de la cinética de la reacción de fraguado, basados en el control de las distintas fases presentes en la mezcla con el tiempo, mediante difracción de Rayos-X o técnicas de calorimetría ^(51,57,59-64,85).

TABLA 1.9.
Variación del pH durante el fraguado de distintas formulaciones de fosfatos de calcio analizadas en la literatura

Reactivos	Ca/P	L/P (ml/g)	pH _i - pH _{máx} - pH _f	Tiempo (h)	Ref.
TTCP + DCP	1.67	*	7.0 - 10.4 - 9.0	0 < t < 24	39
TTCP + DCP	1.67	*	7.0 - 9.5 - 7.5	0 < t < 24	39
TTCP + DCP	1.67	*	7.0 - 8.5 - 7.5	0 < t < 24	39
TTCP + DCP	1.67	200	10.5 - ... - 11.3	0 < t < 168	60
TTCP + DCP	1.57	200	10.1 - ... - 8.0	0 < t < 168	60
TTCP + DCP	1.54	200	10.2 - ... - 9.0	0 < t < 168	60
TTCP + DCP	1.50	200	9.5 - ... - 7.0	0 < t < 168	60
TTCP + DCP	1.50	200	7.4 - 9.8 - 8.6	0 < t < 1008	61
TTCP + DCP	1.50	200	9.8 - ... - 11.4	0 < t < 1008	61
TTCP + DCP	1.50	200	7.0 - 10.4 - 9.3	0 < t < 1008	61
TTCP + DCP	1.50	5	7.0 - 8.4 - 5.4	0 < t < 50	62
TTCP + DCP	1.50	5	7.0 - 7.8 - 5.0	0 < t < 20	62
TTCP + DCP	1.50	*	8.5 - 10.7 - 9.5	0 < t < 24	84

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 1.9.
Variación del pH durante el fraguado de distintas formulaciones de fosfatos de calcio analizadas en la literatura

Reactivos	Ca/P	L/P (ml/g)	pH _i - pH _{máx} - pH _f	Tiempo (h)	Ref.
TTCP + DCPD	1.67	5	6.40 - 7.05 - 7.80	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	7.5	6.40 - 7.05 - 7.70	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	10	6.40 - 7.00 - 7.50	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	5	6.40 - 6.95 - 7.60	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	7.5	6.40 - 6.85 - 7.40	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	10	6.40 - 6.75 - 7.00	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	5	7.00 - ... - 8.70	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	7.5	7.00 - ... - 8.35	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	10	7.00 - 7.60 - 7.60	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	5	7.00 - ... - 9.00	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	7.5	7.00 - 8.35 - 8.40	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	10	7.00 - 7.80 - 7.75	0 < t < 0.5	54
TTCP + DCPD	1.67	10	5.90 - 6.90 - 7.20	0 < t < 2	55
TTCP + DCPD	1.67	10	5.90 - 6.80 - 7.15	0 < t < 2	55
TTCP + DCPD	1.67	10	5.90 - 6.75 - 7.05	0 < t < 2	55
TTCP + DCPD	1.67	5	6.8 - 9.2 - 7.7	0 < t < 168	56
TTCP + DCPD	1.67	5	6.8 - 8.8 - 8.6	0 < t < 168	56
TTCP + DCPD	1.67	5	5.3 - ... - 8.6	0 < t < 168	56
TTCP + DCPD	1.33	*	6.5 - 7.7 - 7.3	0 < t < 24	84
α-TCP	1.50	*	7.0 - 8.1 - 7.9	0 < t < 3	45
α-TCP	1.50	*	8.4 - 8.3 - 8.7	0 < t < 3	45
α-TCP	1.50	*	6.7 - 7.6 - 7.3	0 < t < 3	45
α-TCP	1.50	50	7.8 - 10.2 - 9	0 < t < 7	80
α-TCP	1.50	*	7.0 - 9.3 - 6.9	0 < t < 20	82
α-TCP	1.50	*	6.5 - 8.0 - 7.3	0 < t < 24	84
α-TCP + DCP	1.36	*	7 - 9 - 8	0 < t < 32	83
α-TCP + DCP	1.33	*	7.0 - 8.0 - 7.5	0 < t < 3	45
α-TCP + DCP	1.33	*	7.8 - ... - 7.7	0 < t < 3	45
α-TCP + DCP	1.33	*	6.7 - 7.6 - 7.3	0 < t < 3	45
α-TCP + DCP	1.33	*	6.5 - 7.6 - 7.1	0 < t < 24	84

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 1.9.
Variación del pH durante el fraguado de distintas formulaciones de fosfatos de calcio analizadas en la literatura

Reactivos	Ca/P	L/P (ml/g)	pH _i - pH _{máx} - pH _f	Tiempo (h)	Ref.
α-TCP + DCPD	1.45	50	7.8 - 6.5 - 7.5	0 < t < 7	80
α-TCP + DCPD	1.40	50	7.8 - 6.3 - 6.5	0 < t < 7	80
α-TCP + DCPD	1.33	50	7.8 - ... - 5.5	0 < t < 7	80
MCPM + CaO	1.50	*	7.0 - 11.2 - 7.5	0 < t < 20	82
MCPM + CaO	1.35	*	4.5 - ... - 7.5	0 < t < 4	81
MCPM + CaO	1.33	*	4.0 - 10.8 - 8.4	0 < t < 3	45
MCPM + CaO	1.33	*	4.0 - 10.9 - 8.2	0 < t < 3	45
MCPM + TTCP	1.33	*	6.5 - ... - 7.2	0 < t < 24	84
MCPM + TTCP	1.00	*	5.2 - ... - 4.7	0 < t < 24	84
MCPM + α-TCP	1.33	*	6.5 - 7.0 - 6.9	0 < t < 24	84
MCPM + α-TCP	1.33	*	6.5 - 7.0 - 6.9	0 < t < 20	82
MCPM + β-TCP	1.00	*	3.9 - ... - 4.5	0 < t < 24	84

* No se informa de la relación L/P utilizada

1.6.2.- TIEMPOS CARACTERÍSTICOS DEL FRAGUADO.

La etapa inicial del fraguado de un cemento se suele caracterizar por una pérdida de las propiedades viscoelásticas del cemento a través de lo que se ha definido como *Transición pasta plástica* → *pasta espesa* ⁽⁴¹⁾ (ver Figura 1.12.). Este periodo se caracteriza a través de tres parámetros: el tiempo de cohesión de la pasta, el tiempo inicial de fraguado y el tiempo final de fraguado.

El tiempo de cohesión de la pasta bajo inmersión se ha definido ⁽¹⁰⁴⁾ como el tiempo mínimo a partir del cual una pasta de cemento de fosfato de calcio puede sumergirse en una solución salina a 37 °C sin que se desintegre. Desde el punto de vista de un cemento de fosfato de calcio diseñado para aplicaciones clínicas, éste debería ser el primer parámetro respecto del cual iniciar el diseño del material.

Recientemente, Ishikawa et al. ⁽¹⁰⁰⁾ y Takechi et al. ⁽¹⁰²⁾ desarrollaron algunas modificaciones sobre un cemento de TTCP + DCP ⁽¹³⁾ que al sumergirse en suero fisiológico, inmediatamente después de la formación de la pasta de cemento, adolecía de rápida desintegración y pérdida total de las propiedades.

Fernández et al. ⁽¹⁰⁴⁾ hicieron notar la importancia del tiempo de cohesión y propusieron algunas técnicas para poder medirlo. Según estos autores una inspección visual con control de tiempo parece ser suficiente. Desde el punto de vista del cirujano, el método por inspección visual sería el más sencillo y asequible.

Los tiempos inicial (I) y final (F) de fraguado también se definen de forma operativa. Sin embargo, aunque no existen normas específicas para los cementos de fosfatos de calcio, se suelen utilizar las normas para la medida de los tiempos de fraguado de cementos convencionales o de cementos dentales (ver Capítulo 2).

Básicamente, las normas establecidas (ASTM C191-92; ASTM C266-89) miden el tiempo que transcurre desde que se inicia la mezcla de las fases sólida y líquida hasta que la pasta de cemento es capaz de soportar una determinada presión estática, ejercida por una cierta aguja, sin que visualmente se observe marca apreciable sobre la superficie del cemento.

La ventaja de la norma ASTM C266-89 (aguja de Gillmore) es que da dos medidas de tiempo. En algunos casos ⁽⁹³⁾ I se ha relacionado con el tiempo que tiene el cirujano para moldear la pasta de cemento sin que se produzca un serio daño a su estructura, mientras que F se ha relacionado con el tiempo que el cirujano ha de esperar hasta cerrar una herida o hasta ejercer cierta presión sobre la misma sin causar daño serio sobre la microestructura del cemento.

Desde el punto de vista de la validez de un determinado cemento de fosfato de calcio en una aplicación clínica, algunos investigadores ⁽⁴⁶⁾ han definido ciertos intervalos para los tiempos de fraguado: $4 < I < 8$ minutos para el tiempo inicial y $10 < F < 15$ minutos para el tiempo final de fraguado. Aunque no hay consenso en la literatura, estos intervalos pueden ser un buen punto de partida para el diseño de futuros cementos óseos de fosfatos de calcio.

En la Tabla 1.10. se resumen algunos datos sobre las normas y tipos de agujas utilizadas en los distintos cementos de fosfatos de calcio. También se recogen algunos datos sobre alguna otra técnica menos utilizada.

TABLA 1.10.
Normas y tipos de agujas utilizadas para medir los tiempos de fraguado en distintas formulaciones de cementos de fosfatos de calcio

Reactivos	Ca/P	Norma /Tipo de aguja	Ref.
TTCP + DCP	1.67	ADAS 9 / Vicat (m = 454 g, Ø = 0.11 mm)	13
TTCP + DCP	1.67	ASTM C191-92 / Vicat	55
TTCP + DCP	1.67	ISO 1566 / Vicat (m = 400 g, Ø = 1 mm)	100-102
TTCP + DCP	1.67	JIS T 6604 / Vicat	80
TTCP + DCP	1.50	ASTM C266-89 / Gillmore	84
α-TCP	1.50	ASTM C266-89 / Gillmore	44-46
α-TCP + DCPD	1.33	JIS T 6604 / Vicat	80
α-TCP + DCP	1.33	ASTM C266-89 / Gillmore	83
α-TCP + MCPM	1.33	ASTM C266-89 / Gillmore	82
MCPM + β-TCP	1.0	m = 60 g, Ø = 1.8 mm	69,87
MCPM + CaO	1.35	ASTM C266-89 / Gillmore	81
TTCP + β-TCP + MCPM	1.67	ASTM C191-92 / Vicat	89

No hay que olvidar que la medida de los tiempos de fraguado dependerá de todos los factores involucrados en el desarrollo de una determinada formulación de cemento. En primer lugar dependerá de la relación L/P de la mezcla y la correlación será directa ^(45,81) de tal forma que al aumentar la relación L/P aumentarán los tiempos de fraguado y viceversa. También se han descrito correlaciones inversas para el contenido de material semilla ^(82,83), para la cantidad de acelerador añadido en la fase líquida ^(44,45) y para la temperatura ⁽⁴⁸⁾ de tal forma que al incrementar en una cierta cantidad estos factores los tiempos de fraguado disminúan.

También cabe esperar dependencia con el tamaño de partícula de los reactivos, tamaño de partícula y cristalinidad de las semillas, proporción relativa entre los reactivos principales de la mezcla, humedad relativa del aire, entre otros.

Sin embargo, todavía no se han publicado datos al respecto que expliquen las posibles correlaciones y tampoco se han estudiado los factores de acoplamiento que puede haber entre varias variables y el signo con el que entran en la función de transferencia del tiempo de fraguado.

Lo que sí parece quedar claro de la revisión de la bibliografía y de la experiencia acumulada en el campo de la fabricación de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio es la observación de que cementos de fraguado lento producen cementos con mejores propiedades mecánicas, mientras que cementos de fraguado rápido producen materiales menos resistentes.

Al parecer la relación entre tiempos de fraguado y resistencia a la compresión es directa, de tal forma que al diseñar materiales con tiempos de fraguado elevados se obtienen materiales de elevada resistencia, mientras que al diseñar materiales de fraguado rápido se obtienen, para la misma formulación química y en las mismas condiciones, materiales de resistencia a la compresión menor. Sin embargo, la relación exacta entre tiempo de fraguado y resistencia a la compresión no se conoce.

1.6.3.- RESISTENCIA A COMPRESIÓN Y RESISTENCIA DIAMETRAL A TRACCIÓN.

Para describir la calidad mecánica de los cementos de fosfato de calcio habitualmente se han realizado ensayos de resistencia a la compresión y de resistencia diametral a la tracción debido a su sencillez. En la Tabla 1.11. se resumen algunos datos encontrados en la literatura. Son sólo datos orientativos ya que en muchos casos los autores no informan sobre la totalidad de las condiciones de procesado del cemento.

TABLA 1.11.

Valores de la resistencia a compresión C(MPa) y de la resistencia diametral a tracción encontrados en la literatura para varios cementos de fosfatos de calcio

Reactivos sólidos	C (MPa)	T (MPa)	Referencia
TTCP + DCP	36.0 ± 0.3	*	57
TTCP + DCP	*	1 - 10	100-102
TTCP + DCPD	5 - 10	*	80
TTCP + DCPD	10 - 40	*	54,55
α-TCP	90 - 120	*	98
α-TCP	15 - 60	*	44-46,48,82,103
α-TCP + DCP	5 - 30	*	83,92,103
α-TCP + DCPD	15 - 25	*	80
α-TCP + TTCP + DCPD	95 ± 14	*	105
MCPM + α-TCP + CaCO ₃	~ 55	~ 2	74
MCPM + CaKPO ₄	2 - 7	*	90
MCPM + CaO	0 - 7	*	81
α-TCP + MCPM + CaO	5 - 15	*	82,92
DCPD + CaCO ₃	*	0 - 2	32
β-TCP + MCPM	*	0 - 3	41,86,87
β-TCP + DCPD + CaCO ₃	*	0 - 3	69-71

* No se informa

Debido a la falta de estandarización, es habitual encontrar ensayos realizados sobre probetas de dimensiones diferentes. Sin embargo, la mayoría de los autores han adoptado las dimensiones utilizadas en la norma ISO para los cementos dentales y para los cementos óseos acrílicos: cilindros con un diámetro de 6 mm y una altura de 12 mm. En cuanto a la velocidad entre mordazas con la cual se realiza el ensayo de compresión, es habitual encontrar una velocidad de 1 mm min^{-1} aunque no siempre se informa sobre ello. A veces se informa sobre un par de valores (resistencia, tiempo) correspondientes a algún punto de la curva de endurecimiento Resistencia-Tiempo pero no se informa sobre si este par de valores corresponden a saturación.

También en muchos casos no se aclaran las condiciones de envejecimiento a las que ha estado sometido el cemento antes de realizarse el ensayo. Desde el punto de vista de la utilización de estos materiales en aplicaciones clínicas, se piensa que sería conveniente un procedimiento estándar que consista en controlar la variación de la resistencia a la compresión con el tiempo en condiciones de envejecimiento de 37°C en una solución de Ringer ^(44,45,48,81-83,90,103).

Desde el punto de vista del diseño tecnológico de un cemento de fosfato de calcio, cabe esperar que la resistencia a la compresión, o cualquier otra propiedad mecánica que se mida, considerada como función de transferencia del sistema experimental, dependa de todas las variables tecnológicas utilizadas para desarrollar ese material, ya sea directa o indirectamente.

Por lo tanto, desde un punto de vista general, la resistencia a la compresión dependerá de la composición química del cemento, de la proporción relativa de los reactivos en la mezcla, del tamaño de partícula de los reactivos y de su distribución en la mezcla, de los aditivos añadidos a la fase sólida o a la fase líquida ya sean aceleradores o retardadores, de la relación líquido/polvo del cemento y de las condiciones de envejecimiento ya sean temperatura o humedad relativa. Algunas de estas relaciones han podido observarse experimentalmente.

1.6.3.1.- EFECTO DE LA PROPORCIÓN RELATIVA DE LOS REACTIVOS.

El efecto de la proporción relativa de los reactivos de un cemento suele estar relacionado con un máximo sobre la resistencia a la compresión ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Para un cemento formado por MCPM + CaO ⁽⁸¹⁾ se obtenían valores mayores de resistencia a la compresión en el intervalo de la relación Ca/P de la mezcla de $1.25 < \text{Ca/P} < 1.45$. Para un cemento formado por α -TCP + DCP ⁽⁸³⁾ el máximo se encontró para una relación Ca/P = 1.36 y los investigadores dedujeron que se trataba de un cemento cuyo producto de fraguado era OCP. Para una mezcla formada por α -TCP + MCPM + CaO ⁽⁸²⁾ el valor máximo de la resistencia a la compresión se encontró para una relación Ca/P = 1.50.

1.6.3.2.- EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

En un cemento de TTCP + DCP se observaron variaciones en la resistencia a la compresión desde 0 hasta 51 MPa solamente modificando el tamaño de partícula de los reactivos en la mezcla ⁽³⁹⁾. Según este estudio el tamaño de partícula tiene un efecto directo sobre el valor mínimo de la relación L/P necesaria para la mezcla, de tal forma que al minimizar L/P disminuye la porosidad de los cementos y por tanto la resistencia mecánica se incrementa.

Además, el tamaño de partícula en este cemento tiene un efecto directo sobre la química de las reacciones de fraguado ya que permite controlar el pH y por lo tanto influir sobre la velocidad de la reacción y sobre la resistencia del cemento. En otro estudio sobre este cemento ⁽⁵⁵⁾ se observaron variaciones en la resistencia a la compresión al modificar la cristalinidad y el tamaño de las partículas de PHA que se añadían como material semilla. La resistencia a compresión alcanzada con un grano pequeño de PHA era mayor (42 MPa) que la obtenida cuando se añadían cristales de semilla más largos (10 MPa).

1.6.3.3.- EFECTO DE LOS ADITIVOS.

El porcentaje de semilla o la cantidad de aditivos añadidos a la fase sólida o a la fase líquida del cemento también tienen un marcado efecto sobre las propiedades mecánicas. La literatura a este respecto es muy abundante ^(15,32,41,43,54,69-71,80,87,100-102) y sólo comentaremos algunos resultados. Aunque son resultados aislados hay que entenderlos en el sentido de que fraguado y endurecimiento están íntimamente relacionados y no se debería leer el efecto de un aditivo sobre el endurecimiento de un cemento sin leer el efecto sobre el fraguado.

En un cemento de MCPM + CaO ⁽⁸¹⁾ la adición de una semilla de hidroxiapatita (PHA) hasta valores de un 8% en peso influyó en un incremento gradual de la resistencia a la compresión y de la resistencia diametral a la tracción. Adiciones superiores a este valor eran totalmente perjudiciales. Sin embargo, para un cemento de α -TCP + DCP ⁽⁸³⁾ la adición de PHA hasta un 12% en peso disminuyó gradualmente la resistencia a la compresión. En un cemento de α -TCP + MCPM + CaO ⁽⁸²⁾ la adición de β -TCP hasta un 12% dio un comportamiento similar al anterior.

Al parecer, el porcentaje y tipo de semilla, podría estar actuando como un regulador del pH de la solución que puede estar modificando los intervalos de acidez y basicidad de los reactivos de la mezcla.

También se ha observado que la adición de aceleradores ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Na_2HPO_4) a la fase líquida de cementos formados por α -TCP o α -TCP + DCP aumenta los valores iniciales de la resistencia a la compresión ⁽¹⁰³⁾. Sin embargo, el efecto sobre el valor de la resistencia en saturación fue negativo, llegando en muchos casos a reducciones de hasta un 50% en las propiedades mecánicas. Recientemente, Ginebra et al. ⁽⁴⁸⁾ mejoraron la resistencia a la compresión de un cemento de α -TCP al añadir a la fase líquida con un contenido de un 4% de Na_2HPO_4 hasta un 1% de Na_2CO_3 .

1.6.3.4.- EFECTO DE LA RELACIÓN LÍQUIDO/POLVO.

Desde un punto de vista teórico, cuanto mayor es la relación L/P del cemento tanto menor es su resistencia mecánica. Esto es así debido a que cuanto mayor es la relación L/P mayor es la porosidad de los cementos y por tanto menor su resistencia mecánica. Por lo tanto, si disminuimos la relación L/P hasta el mínimo valor que nos permita obtener pastas trabajables, disminuiríamos la porosidad resultante y como consecuencia mejoraremos la resistencia mecánica. Ya se ha comentado en el apartado 1.6.3.2. el efecto que el tamaño de partícula puede tener a la hora de fijar este valor mínimo.

Se ha estudiado el efecto de la relación L/P sobre la resistencia a la compresión y sobre la resistencia diametral a la tracción en un cemento de MCPM + CaO preparado a una relación Ca/P = 1.35 ⁽⁸¹⁾. Se encontró un valor máximo en los valores de las resistencias para una relación L/P = 0.53 ml/g. Al parecer, el valor máximo se alcanza en un valor en la dirección de proporciones L/P bajas, más allá del cual la mojabilidad de la pasta por el líquido se vuelve insuficiente y la pasta de cemento se vuelve inhomogénea.

Para un cemento formado por una mezcla de MCPM + β -TCP + TTCP en una relación Ca/P = 1.67 se obtuvo, utilizando técnicas de análisis estadístico, un intervalo óptimo de relaciones L/P ($0.4 < L/P(\text{ml/g}) < 0.45$) en el cual se obtenían buenas propiedades mecánicas ⁽⁸⁹⁾.

1.6.3.5.- EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ENVEJECIMIENTO.

Es importante analizar el efecto sobre las propiedades mecánicas de la estabilidad química de los cementos de fosfatos de calcio bajo condiciones de envejecimiento. A este respecto es importante considerar las condiciones de envejecimiento a 37 °C y en una solución de Ringer, ya que es la forma más sencilla de simular las condiciones fisiológicas a las que va a estar sometido uno de estos cementos bajo implantación en aplicaciones clínicas.

Desde un punto de vista termodinámico, los cementos cuyo producto de la reacción de fraguado sea DCPD se desintegrarán debido a la inestabilidad del DCPD en soluciones neutras y a la tendencia natural a hidrolizarse ⁽⁶⁹⁾.

Para una mezcla de α -TCP + DCP a una relación Ca/P = 1.36, donde el producto de la reacción de fraguado se suponía era OCP, no se observó ningún cambio en la resistencia a la compresión hasta un periodo de observación de 90 días. Desde un punto de vista termodinámico, cabía esperar que el OCP se transformara en CDHA en una solución acuosa neutra ⁽⁴⁾. Sin embargo, no se detectó ningún cambio en la curva Resistencia-Tiempo en todo el periodo de tiempo. Estos resultados estarían de acuerdo con la observación reciente de Fernández et al. ⁽⁸⁵⁾ según la cual el producto de la reacción de fraguado de este cemento es directamente CDHA. Por lo tanto, debido a la baja solubilidad de la PHA y a su estabilidad relativa en comparación con otros fosfatos de calcio, se espera que los cementos de PHA, y por extensión los cementos de CDHA, mantengan su resistencia indefinidamente durante su almacenamiento en soluciones acuosas casi neutras a 37 °C ⁽⁴⁾.

1.6.4.- VARIACIÓN TÉRMICA Y DIMENSIONAL DURANTE EL FRAGUADO.

Es importante comentar algunos datos sobre el comportamiento exotérmico o endotérmico que puede desarrollarse durante las reacciones de fraguado de los cementos de fosfatos de calcio, ya que la rápida liberación de grandes cantidades de energía puede ocasionar daño celular y necrosis ósea en los tejidos circundantes.

En la Tabla 1.12. se recogen algunos datos ⁽¹⁵⁾ sobre la energía libre de Gibbs (ΔG^0) y la entalpía de reacción (ΔH^0) observadas durante el fraguado de varios cementos de fosfatos de calcio. Desde un punto de vista termodinámico todas las reacciones son posibles ($\Delta G^0 < 0$).

En general, la mayoría de las reacciones de fraguado son exotérmicas en cuyo caso cuanto mayor sea ΔH^0 , en valor absoluto, mayor será la cantidad de calor liberada durante el fraguado. La única reacción de fraguado endotérmica es la que implica formación de PHA a partir de una mezcla de DCPD + CaCO_3 debido a las enormes cantidades de H_2O líquida y CO_2 gas liberadas.

TABLA 1.12.
Energía libre de Gibbs (ΔG^0) y Entalpía de reacción (ΔH^0) para algunas reacciones de fraguado de cementos de fosfatos de calcio (37 °C, 1 atm)

Reacciones de fraguado	ΔG^0 (cal/g)	ΔH^0 (cal/g)
$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 2 \text{H}_2\text{O}$	-31.12	—
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + 7 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-6.60	-35.31
$7 \text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + 2 \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow 6 \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 3 \text{H}_2\text{O}$	-39.71	—
$2 \text{CaCO}_3 + 3 \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 7 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{CO}_2$	-21.86	32.77
$\text{CaCO}_3 + 3 \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + \text{CO}_2$	-11.80	-3.56
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_3\text{PO}_4 + 6 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 3 \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-10.56	-66.77
$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + 2 \text{H}_3\text{PO}_4 + 7 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-55.75	—

Si se compara con los resultados encontrados para la reacción de polimerización de un cemento de PMMA ($\Delta H^0 = -137 \text{ cal/g}$)⁽¹⁵⁾ se observa que la reacción más exotérmica de los cementos de fosfatos de calcio de la Tabla 1.12. es menos de la mitad de aquélla.

También es importante conocer el cambio dimensional que tienen los cementos de fosfatos de calcio durante el fraguado porque para ciertas aplicaciones, tales como fijación de prótesis, no son permisibles excesivos encogimientos. Una de las causas de aflojamiento de las prótesis cementadas con polimetilmetacrilato (PMMA) está relacionada con el encogimiento que sufre el cemento de PMMA durante el fraguado⁽¹⁾.

El cambio dimensional de un cemento de TTCP + DCP (relación molar TTCP:DCP = 1:1) se ha estudiado después de ser almacenado en saliva artificial a 37 °C durante varios intervalos de tiempo⁽⁵⁵⁾. Se observa un comportamiento lineal en las dos primeras horas de fraguado hasta un valor del porcentaje de expansión lineal del 0.06%. Variando el tamaño de semilla se encontró que el porcentaje de expansión en saturación era mayor (0.075%) para las semillas de tamaño pequeño frente al menor valor de expansión (0.06%) para las semillas mayores. Sin embargo, estos autores no obtienen ninguna conclusión al respecto.

En algún estudio se han analizado los cambios dimensionales de varios cementos de fosfatos de calcio durante el fraguado de los mismos en una solución de Ringer a 37 °C y se han comparado con algunos cementos comerciales de PMMA⁽¹⁰⁵⁾. En este estudio se encontró que a las 24 horas de envejecimiento se obtenían valores más pequeños del porcentaje de expansión lineal para los cementos de fosfatos de calcio (< 0.2%) que para los cementos comerciales de PMMA (1%).

fase líquida ⁽⁶⁰⁾, la adición de sales de flúor a la fase líquida ⁽⁶¹⁾ y la adición de ácidos orgánicos a la fase líquida ⁽⁶²⁾.

También se han realizado algunos estudios en los sistemas formados por mezclas de β -TCP + MCPM ^(41,86,87), β -TCP + DCPD + CaCO₃ ^(69,70), α -TCP ^(49,79,105), α -TCP + DCPD ⁽⁸⁰⁾, α -TCP + DCP ⁽¹⁰⁵⁾ y α -TCP + TTCP + DCPD ⁽¹⁰⁶⁾.

La conclusión a la que se llega, después de analizar toda esta bibliografía, es que las estructuras más compactas y cerradas con cristales más pequeños parecen dar mejores propiedades mecánicas que las estructuras menos compactas o abiertas de cristales mayores. Sin embargo, es muy difícil obtener conclusiones claras observando solamente la microestructura de un cemento. A pesar de todo, cuando este análisis se realiza como complemento a otros datos experimentales, la información que se extrae es muy valiosa.

1.6.6.- TRABAJABILIDAD, MOLDEABILIDAD E INYECTABILIDAD.

Desde el punto de vista clínico, uno de los atractivos de las formulaciones de cementos de fosfatos de calcio reside en la posibilidad que ofrecen de ser trabajados y moldeados durante la intervención quirúrgica o dental. Asimismo, la no toxicidad de este tipo de materiales durante su manejo, tanto para el cirujano o dentista como para el paciente, hace de estos materiales una alternativa seria a los cementos clásicos de PMMA para ciertas aplicaciones.

En lo que se refiere al modo de trabajar estos materiales, la experiencia muestra que la pasta de cemento se prepara fácilmente en un mortero con una maja y una espátula. La experiencia clínica con cementos dentales o cementos de PMMA enseña que el tiempo necesario para preparar una pasta de cemento homogénea y consistente no debería ser de más de un minuto. Asimismo, el tiempo inicial de fraguado no debería ser menor de 4 minutos. Esto tiene en cuenta un periodo de 3 minutos después de la mezcla para poder transferir la pasta de cemento a la zona de intervención quirúrgica y poder darle la forma deseada. La colocación del cemento puede ser hecha a mano o con jeringuilla. En el caso de transferencia por jeringuilla, se considera que un tiempo inicial de fraguado de 8 minutos puede ser suficiente. Después de la inserción y el moldeado del material, es deseable que el cemento llegue a su tiempo final de fraguado lo antes posible. La experiencia clínica enseña que este tiempo no debería ser superior a 15 minutos. Después de este tiempo la herida podría cerrarse, aplicando presiones mínimas sobre el cemento, sin dañar seriamente su estructura.

En cuanto a la trabajabilidad del cemento no hay datos en la literatura, como propiedad física medible, debido a la falta de estandarización que existe en los cementos de fosfatos de calcio. La mayoría de investigadores utilizan criterios visuales y por tanto subjetivos. Algo parecido sucede con la propiedad de inyectabilidad. La mayoría de investigadores diseñan el material para que sea inyectable a través de una determinada jeringuilla. A este respecto no se han hecho estudios sobre la viscosidad de los cementos de fosfatos de calcio. Estos estudios son importantes para poder diseñar una jeringuilla que permita máxima transferencia del material.

Lemaitre et al. ⁽⁸⁸⁾, por ejemplo, realizaron un ensayo comparativo de inyectabilidad para un cemento de MCPM + β -TCP modificado con distintos polímeros mediante la extrusión de las mezclas a través de una jeringuilla de polietileno de 5 ml directamente en 10 ml de agua. No aportan más datos. Los criterios de selección fueron visuales.

1.7.- PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

Desde el punto de vista de la biocompatibilidad de los cementos de fosfatos de calcio, es necesario establecer cuales son las respuestas tisulares y celulares a este tipo de materiales. En general se sabe que los fosfatos de calcio implantados en tejido óseo o dental no producen efectos sistémicos ⁽³⁾.

1.7.1.- REACCIONES CELULARES A LOS CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

El cemento de TTCP + DCP en relación molar 1:1 ha sido ampliamente investigado *in vitro* e *in vivo* ⁽¹⁰⁷⁾. En este estudio se realizaron ensayos *in vitro* de hemólisis de glóbulos rojos de sangre humana, de toxicidad aguda oral en ratones, de eficiencia de clonaje de fibroblastos en ratones, así como el test de mutagenicidad de Ames. Los ensayos *in vivo* incluyeron implantación subcutánea de implantes preformados de cemento en cobayos e implantación en tibia de rata. Las ratas fueron sacrificadas semanalmente en un periodo de siete semanas y el hueso tibial fue explantado para su evaluación radiográfica e histológica. Se encontró que el cemento no era tóxico ni mutagénico. Los implantes fueron bien tolerados por los animales y no produjeron reacción tisular negativa. Después de siete semanas los implantes en la tibia no habían sido reabsorbidos y se encontraban firmemente anclados en los orificios de implantación.

En otro estudio se estudió la biocompatibilidad de este mismo cemento mediante implantación subcutánea en ratas Donryu ⁽¹⁰⁸⁾. Los animales se sacrificaron al cabo de 1 mes. Se encontraron reacciones ligeramente inflamatorias en los tejidos que rodeaban el área de implantación de los cementos. Algunas partículas del material estaban cubiertas por un tejido conectivo muy delgado con un número pequeño de células plasmáticas y linfocitos. Sin embargo, se observaron células gigantes de reacción a cuerpo extraño en el tejido conectivo adyacente a las partículas. A pesar de todo, se encontró un comportamiento similar alrededor de las cerámicas de hidroxiapatita utilizadas como control. Según estos investigadores, la biocompatibilidad de estos cementos de fosfatos de calcio, para una misma aplicación, es mejor que la de muchos otros materiales.

Se han realizado estudios de citotoxicidad con fibroblastos en 5 cementos de fosfatos de calcio y 1 cemento de fosfato de magnesio ⁽¹⁰⁹⁾. En este estudio se midió el pH durante y después del fraguado del cemento y se encontró que aquellos cementos que habían mantenido su pH fuera del intervalo $6 < \text{pH} < 9$ eran citotóxicos. Según estos investigadores, un cemento de fosfato de calcio para aplicaciones en biomateriales debería mantenerse en este intervalo de pH y por lo tanto deberían dar como producto de la reacción de fraguado OCP o CDHA.

También se han realizado estudios sobre la respuesta osteoclástica en dos cementos, uno formado por α -TCP y otro formado por una mezcla de α -TCP + DCP ⁽¹¹⁰⁾. Según estos investigadores, ambos cementos fueron claramente reabsorbidos por los osteoclastos.

1.7.2.- REACCIONES DEL TEJIDO ÓSEO A LOS CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

Al estudiar el comportamiento de un cemento de fosfato de calcio bajo implantación, es necesario distinguir entre dos mecanismos de bio-reabsorción: (a) cuando un material es reabsorbido sin actividad celular, simplemente porque no es estable en los fluidos orgánicos, se habla de bioreabsorción pasiva; (b) cuando para reabsorber un material implantado es necesaria una actividad celular se habla de bioreabsorción activa. El yeso, por ejemplo, es un material que adolece de bioreabsorción pasiva.

Teniendo en cuenta la solubilidad de los fosfatos de calcio en soluciones quasi-neutras ⁽⁴⁾ cabría esperar que los cementos de DCPD experimenten bioreabsorción pasiva mientras que para la bioreabsorción de los cementos de PHA o CDHA sería necesaria una actividad celular osteoclástica. A pesar de todo, no está claro que los cementos de PHA puedan reabsorberse ya que, por comparación, los implantes de gránulos de hidroxiapatita se integran pero no se reabsorben en la estructura ósea ⁽¹¹¹⁻¹¹⁵⁾.

La bioreabsorción de un cemento de TTCP, implantado bilateralmente en los cóndilos femorales de conejos, se ha estudiado hasta un periodo de 12 semanas ⁽¹¹⁶⁾. En este estudio se observó crecimiento de tejido óseo nuevo desde el tejido óseo circundante hasta la periferia del cemento de TTCP. Con el tiempo el TTCP fue substituido gradualmente por tejido óseo nuevo que fue evolucionando a una estructura trabecular típica del hueso esponjoso. Ni a las 6 ni a las 12 semanas se encontró infiltración celular típica de procesos inflamatorios.

También se ha estudiado la bioreabsorción de un cemento de TTCP y una mezcla de TTCP + DCPD, en un periodo comprendido entre 4 y 12 semanas, bajo implantación mandibular en ratas ⁽⁴⁰⁾. Para el cemento de TTCP se observó formación de tejido óseo nuevo en la interfaz hueso-cemento. Para el cemento de TTCP + DCPD se encontró una buena respuesta osteoconductiva cuando el cemento se había mezclado con una solución saturada de Ca(OH)_2 . Sin embargo, cuando se utilizaba una solución de H_3PO_4 se formaba tejido conectivo entre el implante y el hueso. Según estos autores, un elevado valor del pH debido a la basicidad del TTCP o del Ca(OH)_2 parece estimular la formación de tejido óseo.

La respuesta histológica de un cemento de TTCP + DCP, en relación molar 1:1, se ha evaluado mediante la implantación de discos de 1 mm de grosor de cemento previamente fraguado durante 12 horas en un ambiente húmedo ⁽¹¹⁷⁾. Como modelo animal se escogió el gato y como zona de implantación la cabeza. Se realizaron tres grupos de 12 discos de cemento modificados con distintas macroporosidades para estudiar la relación entre la bioreabsorción del material y la superficie específica del implante. Los discos se implantaron subcutánea e intramuscularmente, justo por encima del periosteo del cráneo y directamente sobre su superficie por debajo del periosteo. Los animales fueron sacrificados a los 3, 6 y 9 meses después de la operación. Los discos se reabsorbieron en proporción a su porosidad, excepto en el caso de implantación subperiosteal. En este grupo se observó formación de hueso nuevo en la interfaz cráneo-implante, con sustitución variable de la superficie profunda de estos implantes por hueso. Según estos autores, el reemplazo de los implantes por hueso ocurre por la combinación de los mecanismos de bioreabsorción activa y de osteoconducción. A esta combinación de propiedades se le ha bautizado recientemente como osteotransductividad ⁽¹⁰⁵⁾.

El cemento de TTCP + DCP se ha aplicado para la reconstrucción del seno frontal de la cabeza en un modelo animal de gato ⁽¹¹⁸⁾. Los animales se sacrificaron a los 18 meses. No se observaron reacciones adversas, ni infecciones ni extrusiones del implante. El contorno anatómico normal de la región frontal que cubría los implantes de cemento se mantuvo en todos los animales. Los análisis histológicos mostraron reemplazo progresivo del implante por hueso joven sin pérdida de volumen del implante. Según estos investigadores, este tipo de cemento podría utilizarse para aplicaciones de cirugía craneofacial en humanos. También se ha utilizado este cemento en un modelo animal de gato, con los mismos resultados, en un estudio sobre la reconstrucción de la zona parietal ⁽³⁹⁾.

Análogamente, se ha investigado la posibilidad de utilizar cementos de TTCP + DCPD y TTCP + DCP en relación molar 1:1 como material de relleno y sellado del canal de la raíz en aplicaciones dentales. Los modelos animales de estudio han sido monos ⁽⁹⁵⁾ y perros ⁽⁹⁶⁾. En el primer caso se observaron reacciones tisulares adversas mínimas al cabo de un mes y formación de tejido óseo alrededor de los implantes. En el segundo caso se observó una adaptación uniforme y completa a la totalidad de la cavidad y al cabo de dos meses se constataron reacciones tisulares adversas mínimas.

También se ha estudiado la bioreabsorción de un cemento de DCPD al implantarlo en fémures de conejos ⁽¹¹⁹⁾. Este estudio confirma que el cemento de DCPD experimenta reabsorción pasiva. Sin embargo, la disolución del DCPD fue tan rápida que el fluido óseo extracelular se sobresaturó de apatita mineral ósea. Después de 8 semanas la relación Ca/P de los residuos del implante era Ca/P = 1.61.

Se ha realizado un estudio sobre la interfaz hueso-cemento para una mezcla de TTCP + DCPD y para un cemento formado por α -TCP ⁽⁹⁸⁾. Como modelo animal se utilizó el conejo y como lugar de implantación el cóndilo femoral. Los animales fueron sacrificados en 1, 2, 3, 6, 12 y 24 semanas. Para el cemento de TTCP + DCPD se encontró sustitución por tejido óseo nuevo desde la superficie de contacto del implante hasta una profundidad de 20-30 μm en 1 semana, de 700-1000 μm en 3 semanas y hasta cerca del centro del cemento a las 6 semanas. Según este investigador, este tipo de cemento puede utilizarse de forma efectiva para llenar los espacios que aparecen entre el hueso y una prótesis no cementada colocada a presión porque el cemento será reemplazado por tejido óseo en un determinado periodo de tiempo después de la intervención. Para un cemento de α -TCP mezclado con una solución de ácido cítrico y ácido malónico se observó una unión parcial al hueso después de 1 semana. Sin embargo, la transformación del α -TCP en hidroxiapatita fue muy lenta (500 μm en tres semanas y 1000 μm en seis meses) desde la superficie de contacto. A pesar de todo, al cabo de seis meses el área de unión con el hueso era razonable. Cuando el cemento de α -TCP se mezcló sólo con ácido cítrico, se observó infiltración celular a las dos semanas. Sin embargo, la inflamación desapareció gradualmente entre las 4 y las 6 semanas y el crecimiento óseo aumentó de forma gradual en este mismo periodo. En un ensayo a 3 años se observó que el cemento en contacto con el hueso sólo se había transformado en hidroxiapatita en una profundidad de 50-100 μm .

Se ha estudiado la biocompatibilidad y la bioreabsorción de un cemento de β -TCP + MCPM modificado con sulfato cálcico hemidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$; CSH) ⁽⁹⁹⁾. Como modelo animal se escogió el perro y como lugar de implantación la metafisis femoral. Observaciones realizadas al cabo de un día de la intervención confirmaron una perfecta adaptación a la

cavidad y un correcto endurecimiento *in situ* de la pasta de cemento. Para evaluar las estructuras óseas en su evolución con el tiempo se realizaron observaciones por microscopía electrónica de barrido, microradiografía e histología para diferentes intervalos de tiempo de explantación. Estas investigaciones mostraron que el cemento se reabsorbe de forma activa aunque lentamente. Al cabo de 7 meses se pudo observar que la cavidad había sido restablecida por un patrón óseo estructural que recordaba la estructura original ósea antes de implantación. Según estos investigadores, este cemento es perfectamente biocompatible, reabsorbible y osteoconductor a pesar de su carácter ácido.

También se ha estudiado el efecto de la adición de CaCO_3 sobre el comportamiento *in vivo* de un cemento de PHA ⁽¹²⁰⁾. Como modelo animal se escogió el conejo y como lugar de implantación el fémur. A pesar de que el CaCO_3 se reabsorbe pasivamente, se encontró un efecto de activación de la biodegradación frente al cemento de PHA sin aditivo utilizado como control. Al parecer la adición de CaCO_3 contribuyó a aumentar la macroporosidad de este cemento.

Se ha realizado un estudio con un cemento de TTCP + H_3PO_4 modificado con CaCO_3 en un modelo animal de perro en una aplicación dinámicamente cargada de un componente femoral ⁽¹²¹⁾. No se observó ninguna membrana fibrosa en las interfaces cemento-implante ni hueso-cemento, a pesar de que en la interfaz cemento-implante se observaron vacíos de entre 20-34 μm . En la interfaz hueso-cemento se observó remodelación del cemento hacia una estructura esponjosa. Sin embargo, estos investigadores no informan de la velocidad de reabsorción del cemento.

1.8.- APLICACIONES DE LOS CEMENTOS DE FOSFATOS DE CALCIO.

Brown et al. ^(13,21) propusieron una amplia lista de aplicaciones en ortopedia, en odontología y en cirugía oral para este tipo de materiales. Algunas aplicaciones quirúrgicas ya se han descrito en el apartado anterior. La Tabla 1.14. resume el estado de experimentación en que se encuentran algunas de estas aplicaciones según se deduce de la bibliografía consultada ⁽³⁶⁾.

Tabla 1.14.
Aplicaciones clínicas de los cementos de fosfatos de calcio

Médico	Aplicación	E*	C**
Traumatólogo	Fracturas		+
Ortopédico	Fijación de endoprótesis metálicas	+	
	Fijación de tornillos óseos	+	
	Relleno de tumores y quistes óseos		+
Cirujano Plástico	Corrección del mentón		+
	Corrección de defectos craneofaciales		+
Parodontólogo	Relleno de bolsas periodontales		+
Implantólogo oral	Fijación de implantes orales	+	
Dentista protésico	Relleno de cavidades alveolares	+	
	Aumento de las crestas alveolares	+	

* E = fase experimental en animales

**C = fase clínica en pacientes

Recientemente, la compañía *Norian Corporation* recomendaba, mediante una campaña publicitaria realizada a través de todos los medios de comunicación, la utilización de su cemento (*Norian SRSTM-Skeletal Repair System*) en aplicaciones de fracturas óseas de muñeca (fracturas de tipo *Colle*).

1.9.- CONCLUSIONES FINALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.

Los cementos de fosfatos de calcio son materiales formados por una combinación de una mezcla sólida de fosfatos de calcio y una solución acuosa. A pesar de la sencillez de la idea, todas las propiedades de los cementos de fosfatos de calcio tales como los tiempos de fraguado, la resistencia a compresión y diametral a tracción, la porosidad, la solubilidad, la velocidad de reabsorción *in vivo*, etc., están afectadas por un gran número de parámetros tecnológicos. Por este motivo, desde el punto de vista del desarrollo tecnológico de un determinado cemento óseo de fosfato de calcio, cada vez es más importante la aplicación de técnicas estadísticas que, en función de los compromisos previamente definidos para las propiedades de fraguado y de endurecimiento del cemento, permitan acotar los intervalos de variación de los parámetros de forma que la finalidad clínica del material pueda cumplirse. Por lo tanto, todavía pueden mejorarse las propiedades en servicio de este tipo de materiales.

Un mejor control de las características químicas y microestructurales de los polvos del cemento puede mejorar las propiedades iniciales de fraguado y contribuir a una mejor resistencia mecánica final. La incorporación de polímeros biodegradables en las formulaciones de cemento pueden mejorar las propiedades reológicas y la trabajabilidad de las pastas de cemento, contribuyendo a mejorar la técnica quirúrgica hacia procedimientos cada vez menos invasivos. Mediante la optimización de la reabsorción y de la osteoconducción de los cementos de fosfatos de calcio, a través de modificaciones microestructurales y con la incorporación de factores de crecimiento óseo, se espera que el proceso de curación ósea pueda ser acelerado. En este sentido, se está produciendo un giro en la investigación hacia sistemas cementantes de características amorfas y por lo tanto con una velocidad de reabsorción *in vivo* más rápida que la de los actuales sistemas.