



Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.



Posgrado en Materiales Poliméricos

**PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE
CEMENTOS ÓSEOS ACRÍLICOS PARA
VERTEBROPLASTÍA PERCUTÁNEA
Y CIFOPLASTÍA**

Tesis que presenta

OLGA GUADALUPE CISNEROS PINEDA

En opción al título de

MAESTRO EN MATERIALES POLIMÉRICOS

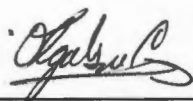
Mérida, Yucatán, México
Abril, 2008



DECLARACIÓN DE PROPIEDAD

Declaro que la información contenida en la sección de materiales y métodos experimentales, los resultados y discusión de este documento proviene de las actividades de experimentación realizadas durante el período que se me asignó, para desarrollar mi trabajo de tesis, en las Unidades y Laboratorios del Centro de Investigación Científica de Yucatán, A. C., y que dicha información le pertenece en términos de la Ley de la Propiedad Industrial, por lo que no me reservo ningún derecho sobre ello.

Mérida, Yucatán, México a Abril del 2008



Olga Guadalupe Cisneros Pineda

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. José Manuel Cervantes Uc, por brindarme sus conocimientos, su tiempo y consejos durante de mi estancia en el CICY.

Al M. en C. Wilberth Herrera Kao, por sus enseñanzas y su amistad que me brindó desde el inicio de mi trabajo.

A mis tutores, Dr. Juan V. Cauich Rodríguez y Dr. Cristian Carrera Figueiras por su orientación y apoyo en el desarrollo de esta tesis.

A los doctores Manuel Aguilar y Alejandro Ávila por su valiosa colaboración es la revisión de este trabajo.

A mis amigos y compañeros del centro que me brindaron su amistad y conocimientos, los cuales, me ayudaron a crecer tanto profesional como personalmente.

Al proyecto con clave 49024-Y financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), denominado "Preparación y caracterización de cementos óseos con propiedades mejoradas para vertebroplastia y cifoplastia, dirigido por el Dr. José M. Cervantes-Uc por el apoyo otorgado durante el desarrollo experimental del proyecto.

Al CONACYT por el apoyo económico otorgado mediante una beca académica (número de registro 199864), durante mis estudios de Posgrado. Asimismo, agradezco el apoyo económico proporcionado a través del proyecto C02-43175, dirigido por el Dr. Juan V. Cauich Rodríguez

¡¡ Gracias!!

DEDICATORIAS

A Dios por haberme permitido cumplir dos sueños, el realizarme como mujer y alcanzar una meta más en lo profesional.

A mis padres, Luis y Eva, por su amor, cuidados, consejos y apoyo desinteresado a lo largo de mi vida, porque me han impulsado a seguir luchando y a ser mejor persona cada día. Papá y mamá: son y serán lo mejor de mi vida.

A mis hermanos, Luis y Eva, porque han estado en todo momento conmigo y su gran cariño. Los quiero muchísimo.

A mi esposo, Manuel, por ser y estar en mi vida. Te amo corazón...

A mi sobrina por alegrarme la vida, te quiero mucho Evita.

ÍNDICE

	PÁGINA
INDICE DE FIGURAS	iii
INDICE DE TABLAS.....	vii
RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO 1.....	5
1. Aspectos teóricos	5
1.1. Vertebroplastía Percutánea.....	6
1.2. Cifoplastía	7
1.3. Comparación entre la VPP y la CP	9
1.4. Cementos óseos	10
1.4.1. Composición química	11
1.4.2. Reacción de Polimerización	13
1.4.3. Proceso de polimerización de los cementos óseos	16
1.4.4. Variables que afectan las propiedades de los cementos.....	17
1.4.5. Ventajas y desventajas del uso de los cementos óseos.....	19
1.5. Antecedentes	20
Objetivos	23
General.....	23
Específicos	23
Justificación.....	24
Hipótesis	26
CAPITULO 2.....	27
2. MATERIALES Y METODOS.....	27
2.1. Diseño Experimental	27

2.2. Materiales.....	31
2.3. Preparación de los cementos óseos	33
2.4. Caracterización de Cementos Óseos.....	33
2.4.1. Pruebas de Curado.....	33
2.4.2. Propiedades Mecánicas	35
2.4.3. Ángulo de contacto en agua.....	36
2.4.4. Temperatura de transición vítrea	37
2.4.5. Monómero Residual.....	37
CAPITULO 3.....	38
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
3.1. Cementos óseos preparados con 1% de PBO.....	38
3.1.1. Pruebas de Curado.....	38
3.1.2. Propiedades mecánicas	45
3.1.3. Ángulo de contacto en agua.....	55
3.1.4. Temperatura de transición vítrea (T_g)	58
3.1.5. Monómero Residual.....	60
3.2. Cementos óseos con 2% peróxido de benzoilo (PBO).....	63
3.2.1. Pruebas de Curado.....	63
3.2.2. Propiedades mecánicas	69
3.2.4. Temperatura de transición vítrea (T_g)	80
3.2.5. Monómero residual.....	82
CONCLUSIONES	83
RECOMENDACIONES PARA TRABAJO FUTURO.....	85
REFERENCIAS.....	86
APENDICE 1.....	91
APENDICE 2.....	94

INDICE DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1.1. Representación esquemática de una VPP.....	7
Figura 1.2. Representación esquemática de una CP.	8
Figura 1.3. Punción unilateral para la VPP (a) y, punción bilateral para la CP (b).....	10
Figura 1.4. Estructuras químicas de los principales componentes de la fase sólida.	12
Figura 1.5. Estructuras químicas de los principales componentes de la fase líquida.	12
Figura 1.6. Reacciones de iniciación de la polimerización; (a) Obtención de radicales libres, (b) formación de un centro activo monomérico.....	14
Figura 1.7. Reacción de propagación de la polimerización.	15
Figura 1.8. Reacción de terminación de la polimerización debido a la reacción entre dos cadenas activas.	16
Figura 1.9. Diagrama tiempo-temperatura de la cinética de polimerización de un cemento óseo.....	17
Figura 1.10. Efecto de la variación de la razón polvo-líquido en los parámetros de curado del cemento.....	18
Figura 2.1. Distribución de experimentos.	28
Figura 2.2. Gráficos de (a) superficie de respuesta y (b) superficie de contorno.	31
Figura 2.3. Estructuras químicas de los monómeros utilizados; a) MDEAE; b) MDMAE; c) ADEAE.....	32
Figura 2.4. Equipo utilizado para la medición de exotermas de reacción (a) y, molde de teflón (b).	34
Figura 2.5. Ensayo a la compresión de una muestra de cemento.....	35
Figura 2.6. Ensayo a la flexión en cuatro puntos de una muestra de cemento.....	36

Figura 2.7. Equipo utilizado para la medición del ángulo de contacto y, ángulo de contacto formado entre el agua y una muestra de cemento (b).....	36
Figura 3.1. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c)	40
a 23°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c)ADEAE.	40
Figura 3.2. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 23°C con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.	42
Figura 3.3. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c).....	44
Figura 3.4. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas.....	46
Figura 3.5. Superficies de respuesta y de contorno del módulo elástico a compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.	48
Figura 3.6. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a la compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.	50
Figura 3.7. Superficies de respuesta y de contorno del módulo elástico a la	53
Figura 3.8. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a la flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.	54
Figura 3.9. Superficies de respuesta y de contorno del ángulo de contacto en agua de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.	57
Figura 3.10. Superficies de respuesta y de contorno de la T_g de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.	59

Figura 3.11. Superficies de repuesta y de contorno del contenido de monómero residual (M. R.) de los cementos con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	62
Figura 3.12. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c) a 23°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c)ADEAE.....	65
Figura 3.13. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 23°C con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	66
Figura 3.14. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c) a 37°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c)ADEAE.....	68
Figura 3.15. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 37°C con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	70
Figura 3.16. Superficies de respuesta y de contorno del módulo elástico a compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	72
Figura 3.17. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	73
Figura 3.18. Superficies de respuesta y de contorno de los módulos a flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	75
Figura 3.19. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a la flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	77
Figura 3.20. Superficies de respuesta y de contorno del ángulo de contacto en agua de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.....	79

Figura 3.21. Superficies de respuesta y de contorno de la T_g de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE. 81

INDICE DE TABLAS

	PÁGINA
Tabla 1.1. Composición típica de un cemento óseo comercial.	11
Tabla 1.2. Cementos óseos acrílicos comerciales disponibles para VPP y CP.	13
Tabla 2.1. Intervalo de estudio de las variables independientes.	28
Tabla 2.2. Equivalencias entre los niveles de las variables codificadas y sin codificar.	29
Tabla 2.3. Niveles de las variables codificadas para las formulaciones de cemento.	29
Tabla 2.4. Composición de las formulaciones experimentales de cementos óseos según el diseño central compuesto.	30
Tabla 3.1. Resultados de las pruebas de curado de los cementos óseos con 1% de PBO.	39
Tabla 3.2. Resultados de las pruebas a compresión.	47
Tabla 3.3. Resultados de las pruebas a.	52
Tabla 3.4. Resultados de las pruebas de ángulo de.	56
Tabla 3.5. Resultados de la T_g de los cementos óseos preparados con 1% de PBO.	58
Tabla 3.6. Resultados del contenido de monómero residual (MMA) en los cementos óseos preparados con 1% de PBO.	61
Tabla 3.7. Resultados de las pruebas de curado de los cementos óseos con 2% de PBO.	64
Tabla 3.8. Resultados de las pruebas a compresión de los cementos óseos preparados con 2% de PBO.	71
Tabla 3.9. Resultados de las pruebas a flexión en cementos óseos con 2% de PBO.	74
Tabla 3.10. Resultados de la propiedad superficial analizada con comonómeros y 2% de PBO, ángulos de contacto (θ).	78

Tabla 3.11. Resultados de la T_g de los cementos óseos preparados con 2% de PBO.....	80
Tabla A1.1. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 23°C.	91
Tabla A1.2. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 37°C.	91
Tabla A1.3. Polinomios obtenidos para las pruebas de compresión. Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.	92
Tabla A1.4. Polinomios obtenidos para las pruebas de flexión. Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.	92
Tabla A1.5. Polinomios obtenidos para las pruebas de ángulos de contacto (θ).....	93
Tabla A1.6. Polinomios obtenidos para las pruebas de temperatura de transición vítrea (T_g)	93
Tabla A1.7. Polinomios obtenidos para el monómero residual (M.R.).....	93
Tabla A2.1. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 23°C.	94
Tabla A2.2. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 37°C.	94
Tabla A2.3. Polinomios obtenidos para las pruebas de compresión. Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.	95
Tabla A2.4. Polinomios obtenidos para las pruebas de flexión. Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.	95
Tabla A2.5. Polinomios obtenidos para las pruebas de ángulos de contacto (θ).....	96
Tabla A2.6. Polinomios obtenidos para las pruebas de temperatura de transición vítrea (T_g)	96

RESUMEN

En este trabajo se prepararon cementos óseos experimentales para Vertebroplastía Percutánea (VPP) y/o Cifoplastía (CP), y se caracterizaron mediante pruebas de curado, mecánicas, fisicoquímicas y de superficie. En la preparación de los cementos se utilizó metacrilato de metilo como monómero de base y monómeros con grupos amino (alcalinos) como el metacrilato de dietilamino etilo (MDEAE), metacrilato de dimetilamino etilo (DMAE) y acrilato de dietilamino etilo (ADEAE) como co-monómeros; como agente de contraste se utilizó sulfato de bario. Con el propósito de evaluar la influencia de cada uno de los co-monómeros, así como del contenido de sulfato de bario, sobre las propiedades de los cementos, se utilizó la metodología de superficies de respuesta (RSM, por sus siglas en inglés). En general, se encontró que los tiempos de curado aumentaron y las temperaturas máximas disminuyeron con el uso del MDEAE y del ADEAE; los cementos preparados con DMAE exhibieron el comportamiento opuesto. También se observó que las propiedades mecánicas (compresión y flexión) de los cementos preparados con monómeros con grupos amino disminuyeron al aumentar el contenido de éstos. En contraste, el sulfato de bario no tuvo un efecto significativo sobre las propiedades de los cementos. Finalmente, se observó que con un incremento en la concentración de peróxido de benzoilo se obtuvieron cementos no aptos para VPP debido a que los tiempos de curado se redujeron considerablemente y las temperaturas presentaron un incremento, además de obtener cementos más hidrófobos.

ABSTRACT

In this work, experimental bone cements for Percutaneous Vertebroplasty (PVP) and/or Cifoplasty (CP) were prepared and characterized in terms of curing, mechanical, physicochemical and surface properties. Cements were prepared with methyl methacrylate (MMA) as the base monomer and either diethyl aminoethyl methacrylate (DEAEM), dimethyl aminoethyl methacrylate (DMAEM) or diethyl aminoethyl acrylate (ADEAE) as co-monomers; barium sulfate was used as radiopaque agent. In order to investigate the influence of barium sulfate and co-monomers concentrations on the properties of bone cements, the Response Surface methodology (RSM) was used. In general, it was found that the curing times increased and the maximum temperature decreased by the use of MDEAE or ADEAE in the cement formulations. In contrast, cements prepared with MDMAE exhibited the opposite behavior. It was also observed that the incorporation of monomers containing amine groups in the cement formulations reduces the mechanical properties (flexural and compressive properties). Barium sulfate seems does not affect significantly the properties of cements. Finally, it was also noted that an increase in the concentration of benzoyl peroxide leads to cement formulations inappropriate for VPP; these formulations exhibited a faster setting times, a higher maximum temperatures and a higher contact angles than those obtained for cements with 1 % PBO.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existen millones de personas a nivel mundial que padecen osteoporosis o adelgazamiento en los huesos, lo que las predispone a tener fracturas óseas de varios tipos, de entre las que destacan las fracturas de los huesos de la columna denominadas fracturas vertebrales.

La Vertebroplastía Percutánea (VPP) y la Cifoplastía (CP) son procedimientos quirúrgicos de mínima invasión cuyo uso se ha incrementado para tratar el dolor agudo o persistente ocasionado por las fracturas vertebrales. Ambas técnicas utilizan materiales acrílicos denominados cementos óseos, los cuales están hechos principalmente de poli(metacrilato de metilo), PMMA, en polvo y de un monómero líquido, igualmente acrílico, que se polimeriza *in situ* durante la intervención quirúrgica. Estas formulaciones, a pesar de ser usadas clínicamente, presentan algunos inconvenientes durante su utilización en VPP y CP, tales como la alta viscosidad del cemento, tiempos de curado cortos, una exoterma de reacción alta, una pobre radiopacidad y una baja biocompatibilidad. Estudios previos señalaron que una manera de mejorar tanto los problemas de curado de estos materiales como los de biocompatibilidad, es mediante el uso de monómero acrílicos o metacrílicos con grupos amino en su estructura. Asimismo, se ha propuesto incorporar cantidades adicionales del agente de contraste a las formulaciones de cemento para resolver el problema de radiopacidad.

Este trabajo tiene como finalidad preparar y caracterizar cementos óseos experimentales para VPP y/o CP utilizando monómeros acrílicos o metacrílicos, con grupos amino en su estructura, y cantidades adicionales del agente de contraste. Se pretende evaluar la influencia que ambos agregados tienen sobre las propiedades de los cementos de manera simultánea, (generalmente sólo se evalúa uno a la vez). Lo anterior se realizará mediante la utilización de la metodología denominada superficies respuesta, la cual utiliza un diseño de experimentos. Los monómeros propuestos son metacrilato de dietilamino etilo

(MDEAE), metacrilato de dimetilamino etilo (MDMAE) y acrilato de dietilamino etilo (ADEAE); como agente de contraste se utilizará sulfato de bario (BaSO_4). La incorporación de estos compuestos como co-monómeros podría tener ciertas ventajas, como por ejemplo: tiempos de curado más largos, disminuir las temperaturas máximas obtenidas durante la polimerización y mejorar la biocompatibilidad, entre otros. También se realizará la caracterización de los cementos experimentales variando la cantidad de iniciador (1 y 2% de peróxido de benzoilo, PBO) para observar la influencia de la concentración de este compuesto sobre las propiedades del material.

Toda la información obtenida durante de este trabajo ha sido plasmada en tres capítulos. En el capítulo 1 se definen algunos términos necesarios para entender el contenido del mismo y se presentan algunas generalidades a cerca de los cementos óseos; también se mencionan los antecedentes de este trabajo (estado del arte), los objetivos y la justificación del mismo. En el capítulo 2 se describen las técnicas y/o metodologías empleadas en este trabajo, incluyendo una breve descripción del diseño de experimentos utilizado, y en el capítulo 3 se presentan los resultados obtenidos así como la discusión de los mismos. Finalmente, se presentan las conclusiones generales del trabajo, algunas recomendaciones para trabajos futuros y las referencias utilizadas.

CAPÍTULO 1

1. Aspectos teóricos

A nivel mundial, existen millones de personas que padecen osteoporosis, lo cual las predispone a tener fracturas óseas de diferentes tipos, entre ellas las de los huesos de la columna vertebral. En este último caso, la reducción de la masa ósea produce una disminución de la unión entre las trabéculas verticales de las vértebras lo cual disminuye su capacidad para soportar el peso y predispone al hueso vertebral a una fractura. Cuando este hecho se produce, las vértebras se compriman hacia delante produciendo no sólo un dolor significativo sino también una disminución de la altura de la columna vertebral. Debido a lo anterior, la mayoría de las personas con múltiples fracturas presentan una espalda deformada más curva de lo normal conocida con el nombre de "cifosis".

Aunque la osteoporosis es la principal causa de fracturas de este tipo en personas que se encuentran entre 60 y 80 años de vida y, las probabilidades de padecer dichas fracturas aumentan día a día al incrementarse la expectativa de vida en la población¹, existen otras causas que pueden ocasionar este tipo de lesiones como los traumatismos y el cáncer^[1,-3].

En algunos casos, las fracturas vertebrales osteoporóticas constituyen un hallazgo radiológico casual, mientras que en otros se manifiesta con dolor y éste impide el movimiento. Cuando las fracturas se presentan como un episodio clínico agudo se puede tomar reposo, analgésicos y, en algunos casos el uso de corsé; de esta forma se pueden controlar los síntomas en al menos dos tercios de los pacientes. Cuando el tratamiento médico es insuficiente, en un plazo de cuatro a seis semanas, se plantea un tratamiento mediante la punción del cuerpo vertebral fracturado y la inyección de un material acrílico (cemento) con un control radiológico preciso determinado vertebroplastía percutánea o cifoplastia^[4].

La Vertebroplastía Percutánea (VPP) y la Cifoplastía (CP) son procedimientos quirúrgicos de mínima invasión cuyo uso se ha incrementado para tratar el dolor agudo o persistente ocasionado por las fracturas vertebrales por compresión ^[4]. El empleo de estas técnicas se lleva a cabo en las siguientes situaciones:

- a) Cuando existe un control deficiente del dolor, aún con tratamiento médico.
- b) Cuando existe una contraindicación para el tratamiento antiálgico, ya sea por intolerancia o por complicaciones secundarias.
- c) Cuando sea especialmente desaconsejable mantener la inmovilización.

1.1. Vertebroplastía Percutánea

La Vertebroplastía Percutánea (VPP) fue introducida en Francia en 1987 por Galibert y Deramond; aunque fue hasta 1993 cuando se realizó el primer procedimiento de este tipo en los Estados Unidos de América ^[4]. Como se mencionó anteriormente, la VPP es una técnica radiológica intervencionista de mínima invasión que consiste en inyectar bajo presión un material acrílico (cemento óseo) en el cuerpo vertebral, a través de una aguja para biopsia de hueso; de esta manera, el cemento penetra en el hueso y llena la cavidad trabecular ^[2]. La polimerización *in situ* del material acrílico estabiliza de esta forma el hueso debilitado por la osteoporosis ^[5].

El propósito primordial de la VPP es eliminar o reducir el dolor, estabilizar el cuerpo vertebral, darle mayor resistencia a la compresión y evitar el colapso de la vértebra; asimismo permite la movilización temprana de los pacientes y mejorar su calidad de vida ^[2].

En la figura 1.1 se muestra la representación de una VPP. La figura 1.1a presenta una vértebra fracturada; en la figura 1.1b se puede ver la introducción de una cánula en la vértebra; la figura 1.1c muestra la inyección de cemento óseo y, en la figura 1.1d se observa una vértebra restaurada con cemento óseo.

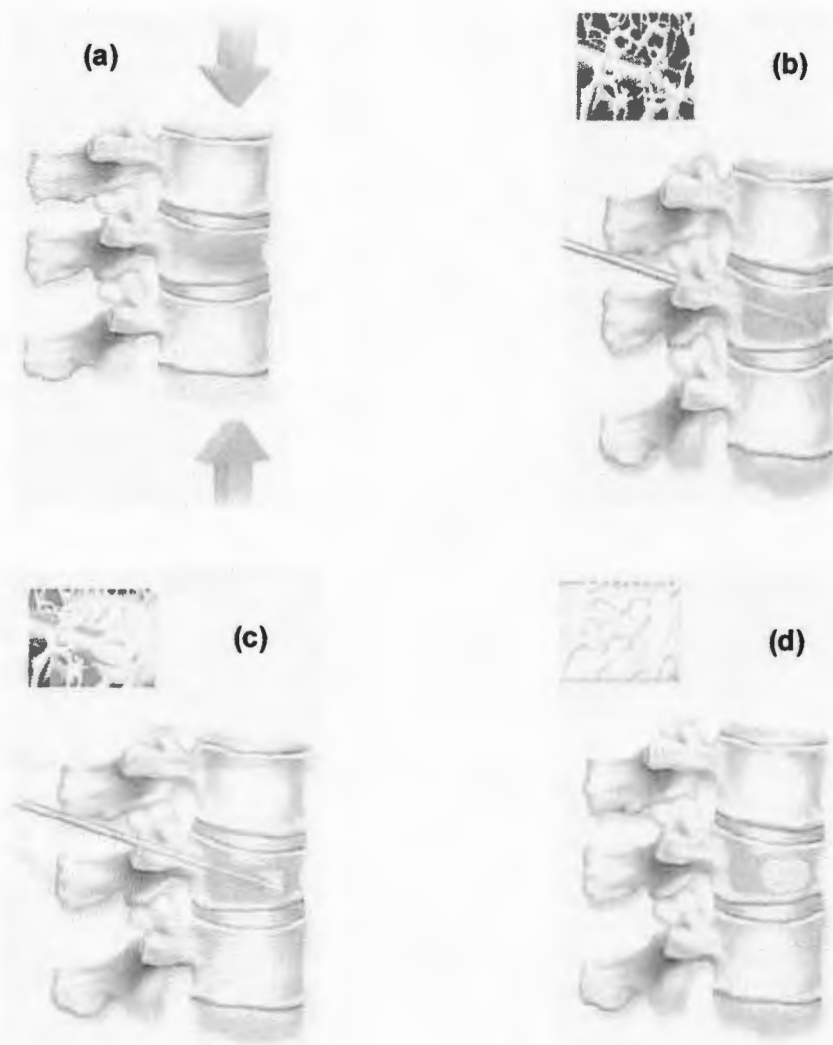


Figura 1.1. Representación esquemática de una VPP.

1.2. Cifoplastía

La Cifoplastía (CP) fue concebida por el médico ortopedista, Dr. Reiley, a principios de la década de 90's, aunque no fue aceptada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos hasta 1998 ^[6]. Esta técnica requiere punción bilateral con dirección muy precisa, con la

cual se realiza un túnel en el interior del cuerpo vertebral por el que se introducen sendos balones conectados a una jeringa de presión con control manométrico; al ser inflados, se recupera la altura del cuerpo vertebral y se crea una cavidad. Posteriormente, se extraen los balones y se rellenan las cavidades con un material acrílico (cemento óseo).

Esta técnica se ha desarrollado con el objetivo de corregir la cifosis secundaria ocasionada por las fracturas vertebrales y, las complicaciones cardio-respiratorias consiguientes. La CP es una técnica más compleja, permite una mayor recuperación de la altura del cuerpo vertebral fracturado y tiene un índice de fugas de cemento muy inferior a la VPP ^[4,7].

La figura 1.2 muestra la representación de una CP. De manera análoga al caso anterior, en la figura 1.2a se muestra una vértebra fracturada; en la figura 1.2b se aprecia la introducción de una cánula en la vértebra, en cuyo extremo se aprecia el balón sin inflar; en las figuras 1.2c y 1.2d se muestra la recuperación de la altura vertebral original a través del inflado del balón; en la figura 1.2e se observa la inyección del cemento óseo y, finalmente la figura 1.2f muestra la vértebra restaurada con cemento óseo.

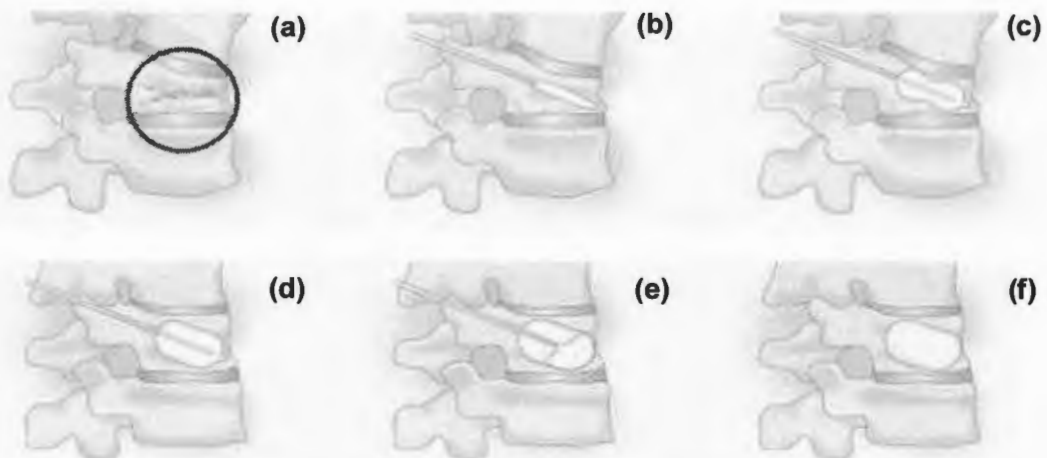


Figura 1.2. Representación esquemática de una CP.

1.3. Comparación entre la VPP y la CP

Como ya se mencionó anteriormente, la VPP y la CP son técnicas con las que se consigue la estabilización de la fractura, siendo éste el mecanismo principal de su efecto analgésico. Los resultados clínicos avalan dicho efecto ya que el 90% de los pacientes presentan una supresión del dolor, sólo un 5% no experimentan mejoría y únicamente el 1% empeoran después de la cirugía ^[4].

Ambas técnicas poseen características comunes; por ejemplo, para realizar una operación de vertebroplastía percutánea usualmente toma de 30 a 60 minutos en un solo nivel de la columna vertebral, y de ser necesario, se pueden realizar varios niveles en una sola sesión. La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría significativa del dolor en las primeras 48 horas después de haberse realizado el procedimiento, siendo capaces de dejar la medicación analgésica ^[8]. El procedimiento para una Cifoplastía también dura de 30 a 45 minutos por cada vértebra fracturada y, como en el caso anterior, se pueden realizar varios niveles a la vez; el paciente puede ser dado de alta el mismo día de la operación, y ambas cirugías puede realizarse con anestesia general o local ^[1].

A pesar de lo anterior, cada técnica posee características particulares que las hacen diferentes entre sí. La VPP es una técnica más simple y económica que la CP, ya que únicamente requiere de punción unilateral (ver figura 1.3); sin embargo, existen reportes en donde se le ha vinculado con situaciones como migración del cemento (con la CP el riesgo de fugas de cemento disminuye), complicaciones como: fractura de costilla o vértebra, reacción alérgica al cemento, hemorragia o lesión vascular, hipotensión trans-quirúrgica, fiebre transitoria, empeoramiento del dolor, embolismo pulmonar e inclusive la muerte ^[8].

La CP es una cirugía más compleja y costosa que la VPP pues requiere una punción bilateral con dirección muy precisa (Ver figura 1.3). Además con ésta técnica se puede restablecer en gran parte la pérdida de estatura ocasionada por la fractura vertebral, e incluso se ha logrado enderezar totalmente la espalda. Sin embargo, la CP sólo se utiliza en vértebras fracturadas y no es recomendable su

uso en otras partes de la anatomía que son propensas a deformarse, como el tejido blando, articulaciones o discos ^[9].

Algunos defensores del uso de la vertebroplastia han señalado que existen reportes de una pérdida considerable en la reducción de la altura restablecida después de desinflar y eliminar los globos de la vértebra (aunque los balones se pueden inflar las veces que sean necesarias para que la vértebra alcance su altura original ^[11]; asimismo, señalan que con la VPP también se recupera una parte de la altura vertebral ^[10].

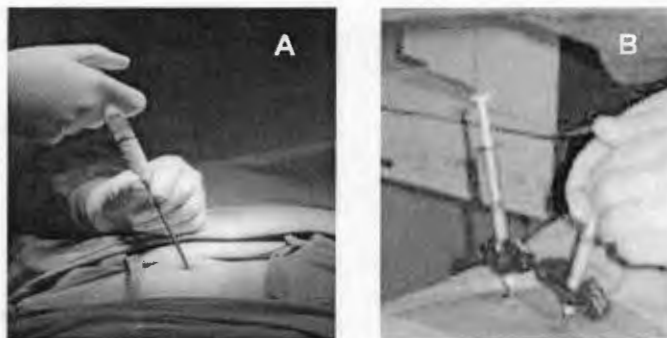


Figura 1.3. Punción unilateral para la VPP (a) y, punción bilateral para la CP (b).

La recuperación en este tipo de operaciones depende en gran parte del trabajo de cirugía y de la naturaleza del cemento óseo utilizado en las técnicas ya descritas anteriormente.

1.4. Cementos óseos

Los cementos óseos han sido utilizados en ortopedia para la fijación de prótesis articulares como la de la cadera y la rodilla, así como en la restauración de fracturas vertebrales ^[11].

1.4.1. Composición química

Los cementos óseos que existen actualmente en el mercado están hechos principalmente de poli(metacrilato de metilo), PMMA, en polvo y de un monómero líquido, igualmente acrílico, que se polimeriza *in situ* durante la intervención quirúrgica. Una formulación típica posee dos componentes: uno en polvo (sólido) y el otro líquido, generalmente en una razón polvo/líquido de dos ^[12].

En general, cerca del 90% del componente sólido está constituido por partículas de PMMA; el resto está conformado por peróxido de benzoilo (PBO), el cual actúa como iniciador de la polimerización, y agentes de contraste (radiopacos), como el sulfato de bario ($BaSO_4$) u óxido de zirconio (ver tabla 1.1) ^[11]. La figura 1.4 muestra las estructuras químicas de los compuestos que constituyen el componente sólido.

El componente líquido consta de tres compuestos básicos: el monómero denominado metacrilato de metilo (MMA), un activador como la N,N-dimetil-*p*-toluidina (DMPT) y la hidroquinona que actúa como inhibidor de la polimerización del MMA durante su almacenamiento ^[11]. La figura 1.5 muestra las estructuras químicas de los compuestos que constituyen el componente líquido.

Tabla 1.1. Composición típica de un cemento óseo comercial.

Componente líquido (20 mL)	Monómero MMA	97.5% v/v
	DMPT	2.5% v/v
	Hidroquinona	25 ppm
Componente sólido (40 g)	PMMA	88% p/p
	$BaSO_4$	10% p/p
	PBO	2% p/p

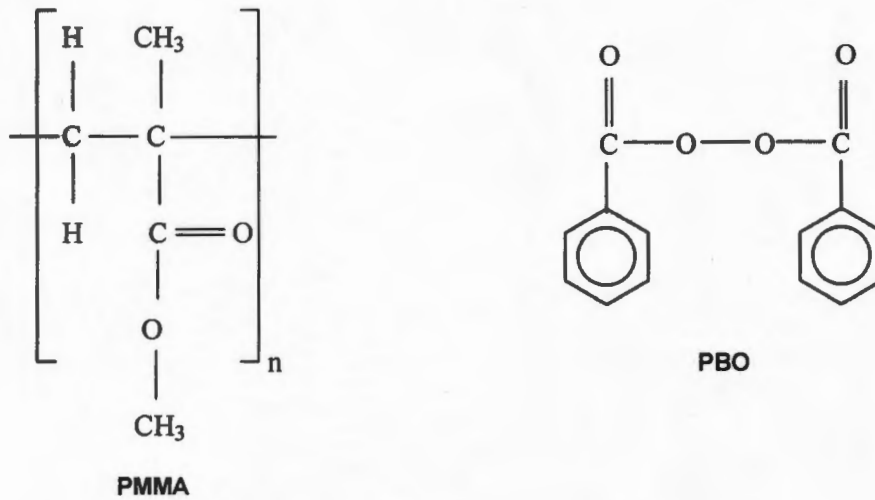


Figura 1.4. Estructuras químicas de los principales componentes de la fase sólida.

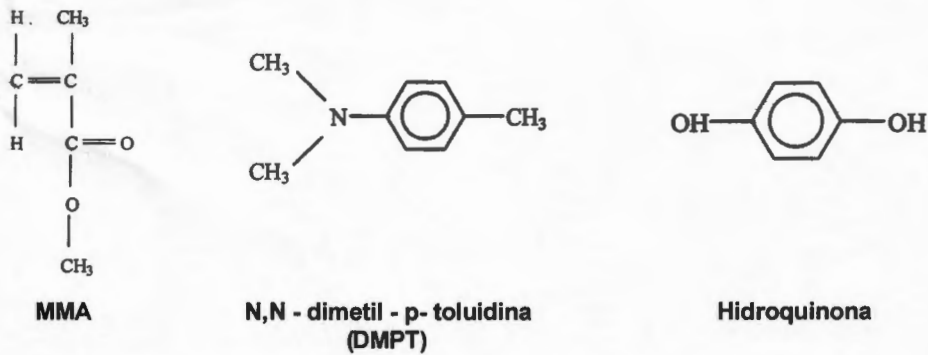


Figura 1.5. Estructuras químicas de los principales componentes de la fase líquida.

En la tabla 1.2 se muestran algunos de los cementos óseos acrílicos comerciales que se utilizan para VPP y CP ^[15].

Tabla 1.2. Cementos óseos acrílicos comerciales disponibles para VPP y CP.

Cemento	Composición*	Fabricante
CMW™ ³	10% p/p BaSO ₄ + 1 g de W en polvo	CMW-DePuy, Reino Unido.
Codman Cranioplastic®	5-6 g BaSO ₄ + 1 g de W en polvo	CMW-DePuy
KyphX® HV-R™	30% p/p BaSO ₄ , aprobado por la FDA para su uso en CP	Kyphon, Inc., Sunnyvale, CA, Estados Unidos
Osteopal® V	33% p/p ZrO ₂	Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Alemania Heraeus Kulzer
Palacos® E	15% p/p ZrO ₂ + 10mL de colorante	
Surgical Simplex® P	20% p/p BaSO ₄ + 1-2 g Ta polvo	Stryker-Howmedica-Osteonics Advanced Biomaterial
Symphony™ VR Radiopaque	Aprobado por la FDA para uso en VPP o CP	Systems, Inc., Chatham, NJ, Estados Unidos

*Los otros constituyentes de los cementos son los típicos para cementos acrílicos (ver Tabla 1.1.).

1.4.2. Reacción de Polimerización

La reacción de polimerización inicia a partir del mezclado de ambos componentes (sólido y líquido), generalmente en una proporción 2:1. Una vez iniciada la polimerización, la reacción libera una cantidad considerable de calor (58-67 kJ/mol) y, por lo tanto, la temperatura de la mezcla aumenta considerablemente ^[11]. Las etapas principales de la polimerización son: iniciación, propagación y terminación.

La polimerización inicia por medio de radicales libres originados por la reacción entre el PBO y la amina terciaria (DMPT) a través de una reacción de oxido-reducción. Una vez formado el radical libre, éste reacciona con una unidad

monomérica para formar un centro activo tal y como se muestra en la figura 1.6 [11].

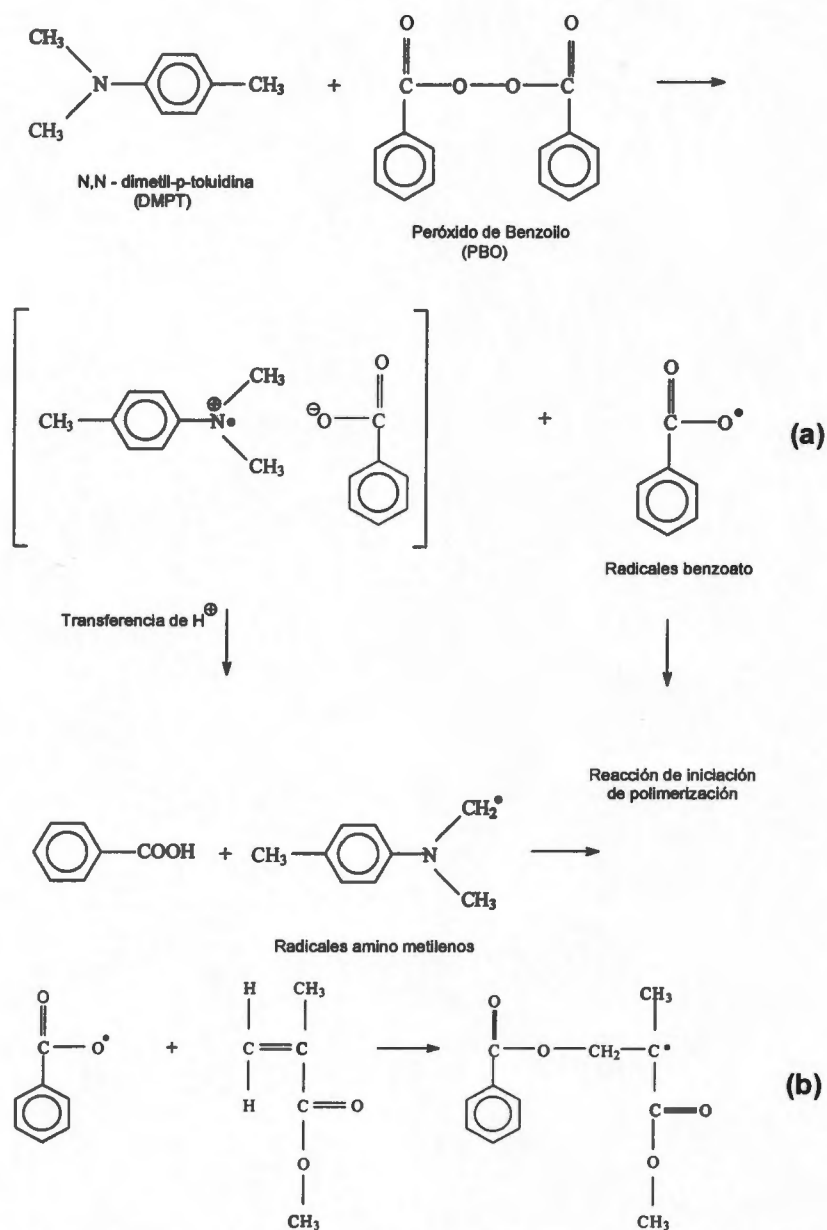


Figura 1.6. Reacciones de iniciación de la polimerización; (a) Obtención de radicales libres, (b) formación de un centro activo monomérico.

La segunda etapa de la reacción de polimerización es la propagación. En ella se lleva a cabo la adición de unidades monoméricas al centro activo, obteniéndose así una cadena (ver figura 1.7). Este proceso se lleva a cabo en una fracción de segundo ^[11].

La tercera y última etapa de la polimerización es la terminación; ésta se presenta cuando se dejan de producir radicales libres activos. La terminación se puede dar por:

1. Combinación del radical libre de la cadena con el radical primario formando un enlace simple ^[11].
2. Interacción de dos extremos de cadenas activas formando también un enlace simple ^[13] y por desproporción.
3. Transferencia del centro activo a otra molécula; por ejemplo, solvente, iniciador o monómero ^[13].

El tipo de terminación más frecuente es la reacción entre dos cadenas activas ^[13], como se muestra en la figura 1.8.

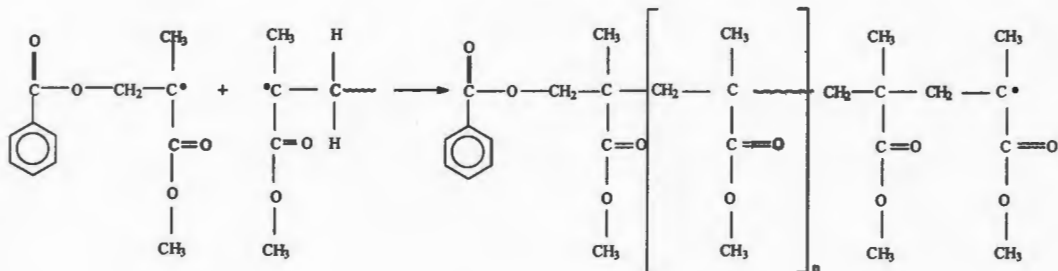


Figura 1.7. Reacción de propagación de la polimerización.

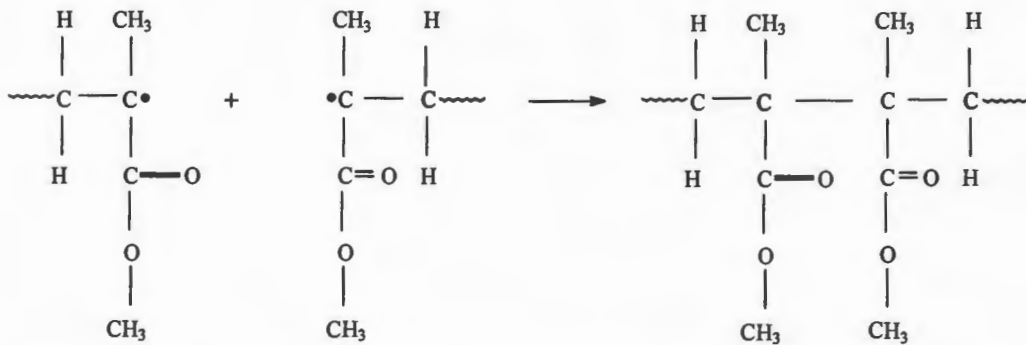


Figura 1.8. Reacción de terminación de la polimerización debido a la reacción entre dos cadenas activas.

1.4.3. Proceso de polimerización de los cementos óseos

El proceso de polimerización de los cementos óseos puede dividirse en tres etapas básicas ^[14]:

1. Tiempo de mezclado. Es aquella etapa en donde se mezclan los componentes sólido y líquido de la formulación del cemento y, en la que el cemento es un fluido de baja viscosidad.
2. Tiempo de moldeo. En esta etapa el cemento es una pasta moldeable y, es el tiempo en el que el cirujano puede aplicar el cemento dentro de la columna vertebral. El cemento no debe adherirse a los guantes del cirujano ni tener una alta viscosidad, esta etapa dura de tres a siete minutos aproximadamente, después de haber sido mezclado.
3. Tiempo de endurecimiento. Es el tiempo en el que el cirujano debe esperar para que el cemento esté completamente curado (endurecido) y su duración es de 20 minutos aproximadamente.

La figura 1.9 presenta un diagrama de tiempo-temperatura del proceso de polimerización del cemento óseo.

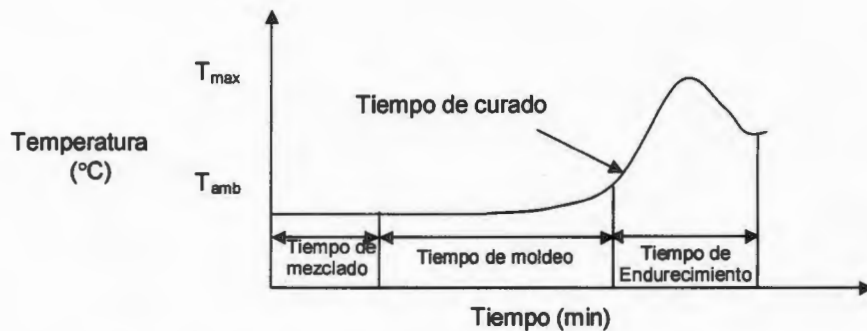


Figura 1.9. Diagrama tiempo-temperatura de la cinética de polimerización de un cemento óseo.

1.4.4. Variables que afectan las propiedades de los cementos

Durante la preparación de los cementos óseos se deben controlar algunas variables ya que éstas influyen de manera importante en las propiedades del material curado; entre éstas se puede mencionar las siguientes:

1. Temperatura ambiente. Este factor es importante porque la reacción de polimerización depende de la temperatura del lugar en donde se realice la mezcla. En este sentido se ha observado que cuando la temperatura ambiente se incrementa, el tiempo de curado y el tiempo de moldeo disminuyen ^[14]; asimismo, se ha encontrado que también influye la temperatura que poseen los componentes sólido y líquido durante el tiempo de manipulación del cemento óseo ^[13].
2. Razón polvo-líquido. La variación en la razón del componente en polvo y el líquido tiene un efecto en el tiempo de curado y en la temperatura máxima que se alcanza durante la reacción. Se ha observado que cuando el valor de la razón polvo/líquido aumenta, el tiempo de curado disminuye y el grado de conversión aumenta; mientras que cuando la razón polvo/líquido

disminuye, es decir, cuando existe un aumento en el componente líquido, tanto la temperatura obtenida durante el proceso de polimerización como el tiempo de curado aumentan (ver figura 1.10). Otro factor que se altera al cambiar dicha razón es la viscosidad del cemento óseo [14].

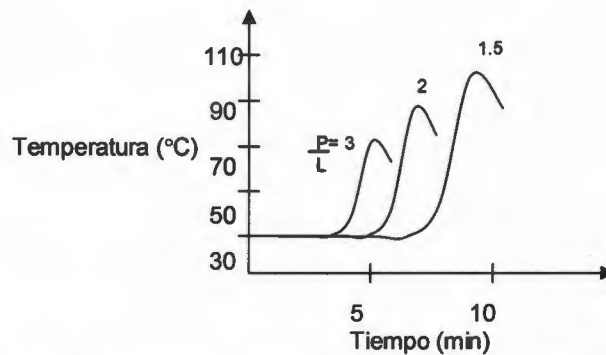


Figura 1.10. Efecto de la variación de la razón polvo-líquido en los parámetros de curado del cemento.

3. Velocidad de mezclado de los componentes del cemento. La velocidad de mezclado de los componentes del cemento también afecta el tiempo de curado; por ejemplo, cuando la velocidad de mezclado es alta, el tiempo de curado disminuye. Además, un aumento en la velocidad de mezclado lleva consigo una mayor pérdida de monómero debido a la volatilización del mismo e introduce una cantidad considerable de aire en la mezcla, lo que hace que la porosidad del cemento se incremente.
4. Tiempo de colocación del cemento óseo. Otro parámetro importante es el tiempo en el que se coloca el cemento óseo al paciente, ya que la viscosidad va aumentando conforme pasa el tiempo y, por lo tanto, se puede dificultar la inyección de la pasta en el cuerpo vertebral.

1.4.5. Ventajas y desventajas del uso de los cementos óseos

El empleo de cementos óseos en una VPP o una CP lleva asociado ventajas y desventajas. Entre las ventajas que presentan se encuentran: un a colocación rápida del cemento óseo; un período de tiempo corto (de dos a tres días después de la intervención) para que el paciente comience de nuevo sus actividades; su no biodegradabilidad y una mejora en la biomecánica de la columna reduciendo el riesgo de nuevas fracturas ^[13,14,16].

Entre las desventajas de las formulaciones de cementos óseos para su utilización en VPP y CP se encuentran la alta viscosidad, su alta exoterma de reacción, su pobre radiopacidad y su baja biocompatibilidad.

La alta viscosidad del cemento ocasiona que la presión requerida para inyectar éste dentro del cuerpo vertebral sea a menudo excesiva, resultando incluso en que el cirujano pueda ser incapaz de forzar el cemento a través de la cánula. Como resultado de lo anterior, la inyección se interrumpirá en las primeras etapas del procedimiento sin el suficiente llenado de la vértebra ^[5]. El motivo por el que la presión para inyectar el cemento se ve incrementada, obedece al hecho de que el cemento comienza a polimerizar con una rapidez considerable inmediatamente después de que son mezclados los componentes líquido y sólido; una consecuencia de la rápida polimerización, en la cual hay un gran incremento de la viscosidad del cemento, es que el tiempo de manipulación del cemento es muy corto (de sólo unos pocos minutos) lo cual conduce a un aumento de la probabilidad de que el cirujano pierda un tiempo crucial en la que la viscosidad del cemento es ideal para la inyección ^[5].

Asimismo, se ha observado que durante el transcurso de la polimerización de los cementos se lleva a cabo un proceso de autoaceleración en donde la temperatura se incrementa rápidamente. Lo anterior ocasiona que aumente la probabilidad de un daño térmico a los tejidos circundantes (necrosis térmica del hueso) y por lo tanto ha recibido mucha atención. En este sentido, existen reportes de trabajos llevados a cabo para estudiar el efecto de algunas variables sobre las

propiedades de curado de los cementos óseos, en especial en lo referente al tiempo de curado y la temperatura máxima alcanzada. Entre las variables más importantes se encuentran la técnica de cementación y la temperatura ambiente, aunque también se han estudiado variables intrínsecas como el volumen de cemento implantado, el intervalo de tiempo transcurrido entre el comienzo de la polimerización y la implantación del cemento en la cavidad ósea, la variación del iniciador y del activador, etc. ^[11]

Por último, se debe mencionar que tanto el problema de la radiopacidad como el de la biocompatibilidad debe ser resuelto por lo siguiente: en el primer caso, para poder tener un mejor control de la intervención quirúrgica, así como para evitar problemas adicionales como la migración del cemento hacia fuera de la vértebra; mientras que en el segundo para que el cemento no permanezca como un material inerte dentro del organismo, sino que se incorpore al mismo.

1.5. Antecedentes (Estado del arte).

Con la idea de superar las desventajas mencionadas en el apartado anterior, se han llevado a cabo algunas acciones, aunque el problema está lejos de haber sido resuelto en su totalidad. Por ejemplo, una forma de resolver el problema de la viscosidad inadecuada, así como de los tiempos de curado relativamente cortos de las formulaciones de cementos comerciales, es mediante la modificación de la razón polvo-líquido de las formulaciones. Lo anterior, aunque disminuye la viscosidad del cemento e incrementa el tiempo de curado, lleva consigo una disminución en las propiedades mecánicas e incrementa el riesgo de toxicidad del mismo ^[17-20]. Con el mismo fin se ha reportado el uso de aditivos en la fase líquida como el ácido láctico, el glicerol, el ácido cítrico o polímeros solubles ^[20], aunque la inclusión de esta clase de materiales modifica también de manera negativa las características mecánicas de los cementos.

Una forma indirecta de resolver el problema de la elevada viscosidad de los cementos para VPP y/o CP es mediante el uso de diversos equipos comerciales que emplean dispositivos mecánicos para ejercer la presión requerida durante la inyección del cemento, ya que la presión manual es insuficiente. Entre estos dispositivos se pueden mencionar las pistolas de presión y algunos mecanismos de tomillo que se conectan directamente a la aguja, o bien a través de un tubo conector corto (un tubo largo presentaría una resistencia importante al flujo del material favoreciendo su solidificación) [2]. Algunos dispositivos comerciales son los sugeridos por Parallax Medical, Inc., Striker Instrument, Cook Inc., etc. [2] y los diseñados por Al-Assin *et al.* [21]. A pesar de lo anterior, el empleo de estos dispositivos incorpora riesgos adicionales como la posibilidad de que el componente líquido se pueda separar del componente sólido al someter a las formulaciones a presiones excesivas [19]. También se ha sugerido soluciones como la utilización de jeringas de mayor capacidad, o bien, diseños de nuevas cánulas con un diámetro interno más grande en la sección proximal [19]. Finalmente, Chavali *et al.*, reportan haber incrementado hasta 2 horas el tiempo de inyección de los cementos óseos, colocando la pasta de cemento en un baño de hielo con cloruro de sodio (el tiempo de inyección normal para VPP es de 4 a 15 minutos) Sin embargo, el control de la viscosidad del sistema no resulta muy adecuado con esta técnica [22].

Como ya se mencionó anteriormente otro de los grandes retos a superar en el uso de los cementos óseos para VPP o CP es su pobre radiopacidad. En este sentido, se ha propuesto la incorporación de cantidades adicionales de los agentes radiopacos convencionales como el sulfato de bario u óxido de zirconio, así como la inclusión de otros agentes radiopacos como el titanato de bario o de estroncio [23]; lo anterior ha sido realizado a pesar de que se corre el riesgo de disminuir sus propiedades mecánicas. Asimismo, se ha propuesto la incorporación de monómeros metacrílicos con átomos de yodo en su estructura [24], que puedan proporcionar las características radiopacas necesarias sin afectar sus propiedades mecánicas.

Para contrarrestar los problemas de biocompatibilidad (pobre adhesión del cemento al hueso), se han incorporado a las formulaciones de cemento partículas bioactivas como los biovidrios y la hidroxiapatita, entre otros ^[12]; incluso ya se está comercializando un nuevo cemento óseo para su uso en VPP denominado Orthocomp ®, el cual está compuesto de diglicidil éter dimetacrilato de bisfenol A (BIS-GMA), dimetacrilato etoxi de bisfenol (BIS-EMA), reforzado con partículas bioactivas. En el mismo sentido, Zhao *et al.* ^[25] han reportado el desarrollo de nuevas formulaciones de cementos inyectables con hidroxiapatita conteniendo estroncio y BIS-GMA ^[7]. Por último, también se ha reportado, aunque sea a nivel experimental, la inclusión de partículas de fosfato tricálcico beta (β -TCP) y compuestos derivados del eugenol para superar este problema ^[26, 27].

Por otra parte, en trabajos previos se utilizaron monómeros acrílicos o metacrílicos con grupos amino en la formulación de los cementos óseos, con la idea de mejorar la adhesión de osteoblastos sobre la superficie del cemento, ya que ha sido demostrado que la adhesión celular se incrementa en superficies parcialmente hidrófilas con cargas positivas ^[12]. La incorporación de estos compuestos no es nueva, de hecho, existen reportes en donde esta clase de materiales habían sido incorporados a las formulaciones de cementos óseos, pero como activadores de menor toxicidad ^[25]. El uso de este tipo de compuestos como monómeros alternativos o co-monómeros es limitado, aunque se pueden citar los trabajos de Islas-Blancas *et al.* ^[28] y Canul-Chuil *et al.* ^[29] quienes reportaron el uso del metacrilato de dietilamino etilo (MDEAE). También se ha reportado el uso del metacrilato de dietilamino benzilo y el metacrilato de etil toluidino etilo, como co-monómeros en la formulación de cementos, los cuales podrían no sólo mejorar la adhesión de osteoblastos sobre la superficie del cemento (incremento de la biocompatibilidad) sino que también pueden activar la polimerización de este tipo de materiales con tiempos de curado más largos ^[12].

Objetivos

General

Preparar y caracterizar cementos óseos acrílicos para VPP y CP utilizando monómeros con grupos amino.

Específicos

- Preparar cementos óseos para VPP y CP utilizando diferentes monómeros con grupos amino.
- Evaluar la influencia del contenido del sulfato de bario y del co-monómero sobre las propiedades de los cementos.
- Caracterizar fisicoquímica y mecánicamente los cementos preparados.
- Comparar las propiedades finales de los cementos óseos preparados con 1 y 2% de PBO.

Justificación

En los Estados Unidos de América cerca de 20 millones de personas padecen osteoporosis o poseen adelgazamiento de los huesos, lo que las predispone a tener fracturas óseas de varios tipos, entre ellas las de la columna. El adelgazamiento de los huesos puede ocurrir en cualquier momento de la vida, pero es más común en las personas de edad avanzada. Se ha estimado que la osteoporosis está relacionada con 1.3 millones de fracturas de todo tipo y que tiene un costo anual aproximado de 13.8 billones de dólares ^[1, 30].

Las fracturas vertebrales representan la lesión esquelética más frecuente en individuos con osteoporosis y éstas tienden a aparecer más pronto que otras fracturas en la historia natural de este padecimiento ^[4]. El riesgo de padecer una fractura por compresión del cuerpo vertebral es del 16% para mujeres y un 5% en hombres. Además de las cifras anteriores, Gladius Lewis ^[15] reporta que en la Unión Europea se presentan cerca de 440,000 casos de fracturas vertebrales al año, mientras que en los Estados Unidos, el número es de 700,000 aproximadamente y, se espera que dichas cifras aumenten cuatro veces más durante los próximos 50 años a nivel mundial ^[8]. El costo asociado con las estadísticas de las fracturas vertebrales en Europa y Estados Unidos es de 440 y 750 millones de dólares, respectivamente. Según Franck ^[1] en Europa la tasa de incidencia de fracturas vertebrales por compresión es de 117 por cada 100,000 personas, con un costo asociado de 340 millones de Euros. Por su parte, Watts reportó que en el año de 1996 en los Estados Unidos de América, se presentaron cerca de 120,000 admisiones hospitalarias con un costo de 1.5 billones de dólares ^[30].

Desafortunadamente, en México no existen reportes formales de la Secretaría de Salud referentes al número de intervenciones de este tipo (VPP o CP) que se realizan cada año, aunque sí existen datos aislados. Por ejemplo, el Dr. Roque Ferreyro publicó en Anales de Radiología que entre 1999 y 2002 se realizaron en el American British Cowdray Medical Center (Hospital ABC) de la

Ciudad de México, 55 vertebroplastías en 35 pacientes, de los cuales el 70% mostraron buenos resultados ^[3]. Además, se tienen reportes de que en los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del Estado de Sinaloa, México, se realizaron 30 VPP's a pacientes de aproximadamente 75 años de edad, entre el 2002 y 2004, mostrando un alivio significativo en el dolor en la mayoría de los pacientes (aproximadamente del 80%) ^[34].

Con el panorama antes mencionado resulta de sumo interés trabajar para resolver el problema de las formulaciones de cementos óseos para VPP y CP, ya que todas las formulaciones comerciales tienen que ser importadas del extranjero. Asimismo, el entender el efecto que tiene el incorporar co-monómeros con grupos amino y cantidades adicionales de agentes de contraste sobre las propiedades de los cementos generados nos permitirá no sólo incrementar el conocimiento en el área sino también dar los primeros pasos para obtener cementos óseos de fabricación nacional con propiedades mejoradas a las formulaciones ya existentes.

Hipótesis

La incorporación de monómeros con grupos amino a las formulaciones de cementos acrílicos permitirá obtener materiales con mejores propiedades (tiempos de curado largos, buenas propiedades mecánicas, baja viscosidad y mayor biocompatibilidad) que los productos comerciales.

CAPITULO 2

2. MATERIALES Y METODOS

2.1. Diseño Experimental

Con el propósito de determinar la influencia de dos de los componentes de las formulaciones de cementos acrílicos (sulfato de bario y co-monómero) sobre las propiedades de éstos, se utilizó un diseño experimental "central compuesto"^[32]. Este diseño se compone de 11 combinaciones experimentales distribuidas de la siguiente manera (ver figura 2.1):

- a) 4 combinaciones componen el diseño factorial 2^2 , con el cual se puede obtener el efecto de los dos factores o variables independientes.
- b) 4 combinaciones más para obtener el diseño central compuesto, denominado combinación "estrella", con el cual se puede determinar si existe interacción entre las dos variables independientes
- c) 3 repeticiones en el centro para poder estimar el error experimental.

Las variables independientes elegidas, como se mencionó anteriormente, fueron el porcentaje en peso del sulfato de bario y el porcentaje en peso del co-monómero. Las variables dependientes o de respuesta fueron los resultados de las pruebas de caracterización de los cementos óseos, como son: las pruebas de curado, propiedades superficiales, térmicas y mecánicas. Los intervalos de estudio propuestos para cada variable (ver tabla 2.1) fueron elegidos con base en la experiencia previa y mediante una revisión bibliográfica^[12,15,17,33-36].

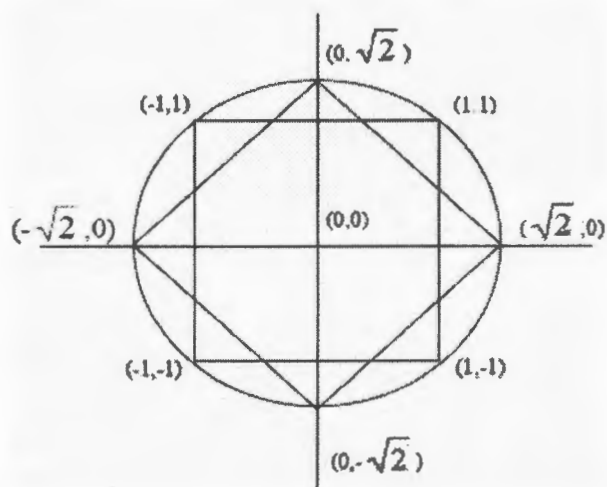


Figura 2.1. Distribución de experimentos.

Tabla 2.1. Intervalo de estudio de las variables independientes.

<i>Variable</i>	<i>Intervalo</i>
BaSO ₄	0 - 30 (%)
Co-monómero	0 - 20 (%)

Para poder determinar la composición de las formulaciones experimentales fue necesario decodificar ambas variables, esto con el fin de facilitar la construcción del diseño experimental y hacer más exacta la estimación de los coeficientes del modelo ^[32]. Los valores de las variables sin codificar (ver tabla 2.2) fueron obtenidos a partir de la siguiente ecuación:

$$X_c = \frac{X_{sc} - X_0}{\Delta}$$

Donde:

X_c = variable codificada.

X_{sc} = variable sin codificar.

X_0 = valor central.

Δ = distancia entre el valor central y el valor mínimo o máximo.

Tabla 2.2. Equivalencias entre los niveles de las variables codificadas y sin codificar.

<i>Nivel</i>	<i>BaSO₄ (%)</i>	<i>Co-monómero (%)</i>
$-\sqrt{2}$	0.0	0.0
-1	4.4	2.9
0	15.0	10.0
1	25.6	17.1
$\sqrt{2}$	30.0	20.0

La tabla 2.3 muestra la composición que deberían de tener las formulaciones de cementos óseos expresados en función de las variables codificadas, según el diseño central compuesto.

Tabla 2.3. Niveles de las variables codificadas para las formulaciones de cemento.

<i>Experimento (#)</i>	<i>BaSO₄</i>	<i>Co-monómero</i>
1	0	0
2	-1	-1
3	1	-1
4	-1	1
5	1	1
6	0	0
7	$-\sqrt{2}$	0
8	$\sqrt{2}$	0
9	0	$-\sqrt{2}$
10	0	$\sqrt{2}$
11	0	0

Con base en lo anterior, la composición de las formulaciones de cementos que se utilizaron en este trabajo se muestra en la tabla 2.4.

Tabla 2.4. Composición de las formulaciones experimentales de cementos óseos según el diseño central compuesto.

Experimento (#)	Componente Sólido		Componente Líquido	
	BaSO ₄ (%)	Nictone (%)	Co-monómero (%)	MMA (%)
1	15.0	83.0	10.0	87.5
2	4.4	93.6	2.9	94.6
3	25.6	72.4	2.9	94.6
4	4.4	93.6	17.1	80.4
5	25.6	72.4	17.1	80.4
6	15.0	83.0	10.0	87.5
7	0.0	98.0	10.0	87.5
8	30.0	68.0	10.0	87.5
9	15.0	83.0	0.0	97.5
10	15.0	83.0	20.0	77.5
11	15.0	83.0	10.0	87.5

Los experimentos se realizaron con 1 ó 2% de PBO en el componente sólido y, para el componente líquido el porcentaje de DMPT utilizado en ambos casos fue de 2.5%

Debido a que los resultados obtenidos (respuestas) están en función de las variables independientes; es decir, $Y = f(X_1, X_2)$, entonces, es factible utilizar un modelo polinomial de segundo orden para representar los resultados en función de éstas, el cual está dado por:

$$Y = A + BX_1 + CX_2 + DX_1^2 + EX_2^2 + FX_1X_2$$

Donde Y es la variable de respuesta (resultados de las pruebas de curado, análisis térmico, ángulo de contacto y pruebas mecánicas), X_1 y X_2 son las variables independientes (contenido de sulfato de bario y porcentaje de co-monómero, respectivamente) y las consonantes (A, B, C, D, E y F) son los coeficientes del modelo.

Para poder determinar, tanto los coeficientes del modelo como el coeficiente de correlación, se realizó un análisis de regresión múltiple de los

resultados experimentales por el método de mínimos cuadrados. Para lo anterior, se utilizó un paquete estadístico comercial denominado Statgraphics Plus, versión 4.1.

Una manera de representar los resultados obtenidos es mediante una gráfica tridimensional denominada superficie de respuesta, en donde los resultados generados (eje Z) son expresados en función de las dos variables independientes (ejes X y Y), tal y como se muestra en la figura 2.2a. Otra alternativa para visualizar los resultados es mediante el gráfico de superficies de contorno, el cual dibuja líneas o franjas de respuesta constante en el plano X,Y correspondiéndole a cada una de ellas una altura particular de la superficie de respuesta, tal y como se muestra en la figura 2.2b.

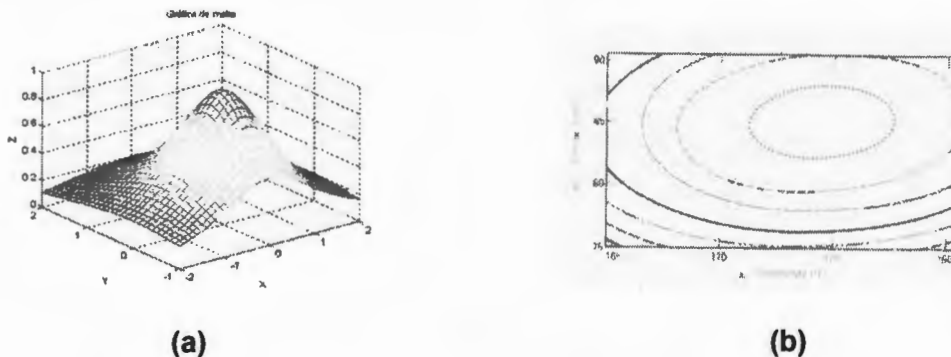


Figura 2.2. Gráficos de (a) superficie de respuesta y (b) superficie de contorno.

2.2. Materiales

Los materiales utilizados en este trabajo fueron:

1. Perlas de poli(metacrilato de metilo), Nictone crosslinked (transparente rápido) de la empresa Manufacturera Dental Continental.
2. Sulfato de bario, 99% de pureza, marca Aldrich.

3. Peróxido de benzoilo, (PBO), 97 % de pureza, marca Aldrich.
4. Metacrilato de metilo (MMA), 99 % de pureza, marca Aldrich.
5. Metacrilato del 2-(dimetilamino etilo), (DMAE), 99 % de pureza, marca Aldrich.
6. Metacrilato del 2-(dietilamino etilo), (DEAE), 98 % de pureza, marca Aldrich.
7. Acrilato del 2-(dietilamino etilo), (DEAA), 98 % de pureza, marca Aldrich.
8. N, N-dimetil *p*-toluidina, (DMPT), 99 % de pureza, marca Aldrich.

Conviene señalar que la denominación del PMMA, "Nictone crosslinked", se refiere solamente al nombre comercial de este producto y no debe ser interpretado como un polímero entrecruzado.

Los estructuras químicas de los monómeros con grupos amino utilizados en este trabajo se presentan en la figura 2.3.

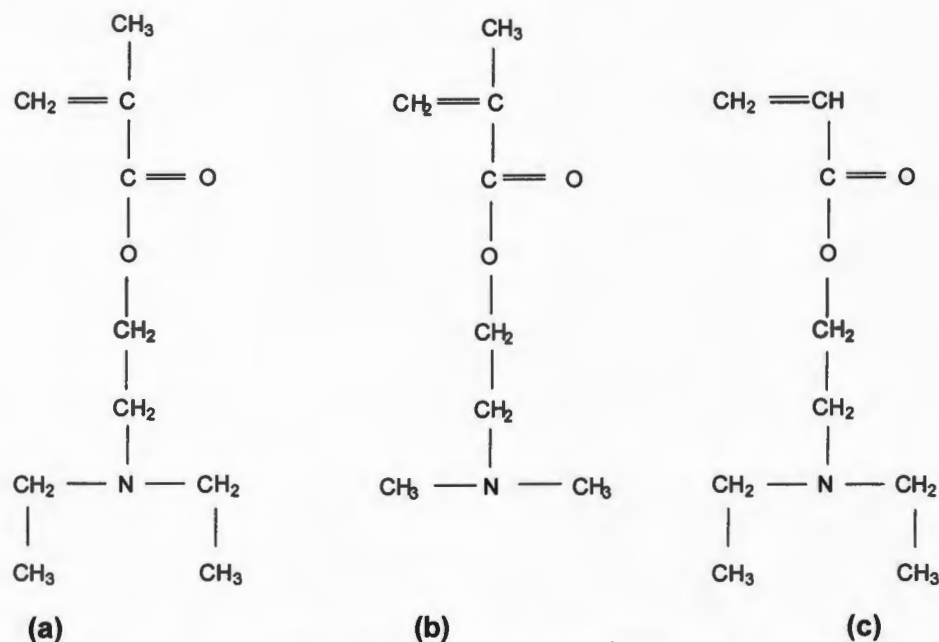


Figura 2.3. Estructuras químicas de los monómeros utilizados;
a) MDEAE; b) DMAE; c) ADEAE.

2.3. Preparación de los cementos óseos

Para preparar los cementos óseos se mezclaron manualmente la fase sólida y la fase líquida de cada formulación en una proporción de 2:1. La fase sólida estuvo constituida de PMMA como polímero base (Nictone), 1 ó 2% p/p de peróxido de benzoilo (PBO) y sulfato de bario como agente de contraste, en la proporción que indicaba el diseño de experimentos. El componente líquido estuvo formado de MMA como monómero base, dimetil *p*-toluidina (DMPT) al 2.5% p/p como activador y un co-monómero con grupo amino cuya concentración fue determinada por el diseño experimental ^[12].

2.4. Caracterización de Cementos Óseos

2.4.1. Pruebas de Curado

Estas pruebas se realizaron introduciendo las mezclas de cemento en un molde de teflón con un diámetro de 10 mm y una altura de 15 mm, tal y como se ha reportado en la literatura ^[34]. El molde fue colocado previamente en un baño de temperatura controlada a dos valores diferentes: 23 y 37°C. El primer valor de temperatura fue elegido tomando en cuenta la norma ISO 5833 ^[37], mientras que el segundo fue seleccionada debido a que es la temperatura promedio del cuerpo humano ^[12]. El equipo utilizado se muestra en la figura 2.4.

Los componentes del cemento fueron mezclados durante 30 segundos y luego vertidos en el molde de teflón. La temperatura fue registrada cada 15 segundos durante los primeros 16 minutos y, posteriormente cada minuto hasta el término de la prueba (25 minutos en total).



Figura 2.4. Equipo utilizado para la medición de exotermas de reacción (a) y, molde de teflón (b).

La temperatura máxima alcanzada fue tomada del registro anterior, mientras que para obtener el tiempo de curado se realizó lo siguiente:

- a) Se calculó la temperatura de curado (T_c) a partir de la siguiente ecuación:

$$T_c = \frac{T_{min} + T_{max}}{2}$$

Donde:

- T_c = temperatura de curado.
- T_{min} = temperatura mínima registrada
- T_{max} = temperatura máxima alcanzada

- b) El tiempo de curado se obtuvo interpolando en el eje X del gráfico generado (tiempo vs temperatura), la T_c calculada en el paso previo.

2.4.2. Propiedades Mecánicas

Las propiedades mecánicas calculadas en este trabajo fueron las estipuladas en la norma ISO 5833 ^[37] de cementos óseos acrílicos, la cual señala que esta clase de materiales deben ser caracterizados mecánicamente a compresión y flexión.

a) Compresión

Para realizar esta prueba se utilizó una máquina de pruebas universales Shimadzu AG-1, con una celda de carga de 5 kN y una velocidad de cabezal de 20 mm/min. Las probetas analizadas fueron cilindros de 6 mm de diámetro y 12 mm de altura. Las probetas fueron almacenadas durante una semana, a 25°C, antes de realizar los ensayos ^[12,37].



Figura 2.5. Ensayo a la compresión de una muestra de cemento.

b) Flexión

La prueba de flexión en cuatro puntos se llevó a cabo en una máquina de pruebas universales Shimadzu AG-1. Se ensayaron probetas de 75 mm de largo, 10 mm de ancho y 3 mm de espesor, a una velocidad de cabezal de 5 mm/min. Para lo anterior se utilizó una celda de carga de 5 kN. Al igual que en el caso anterior, las probetas fueron almacenadas durante una semana, a temperatura ambiente, antes de realizar los ensayos ^[12,37].

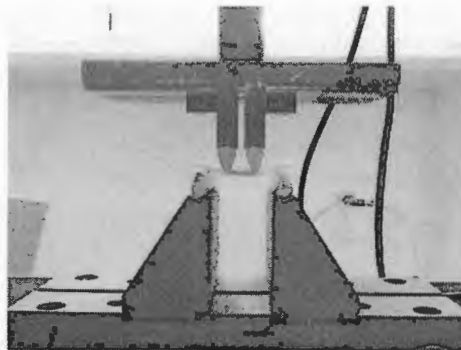


Figura 2.6. Ensayo a la flexión en cuatro puntos de una muestra de cemento.

2.4.3. Ángulo de contacto en agua

Para determinar el ángulo de contacto formado entre el agua y la superficie de las muestras de cemento, se depositó una gota de agua destilada sobre la superficie de una placa de este material en un medidor de ángulo de contacto marca Can-Plus Micro X6 110V Tantec. Se realizaron 3 mediciones para cada formulación de cemento y se reportó el promedio.

En la figura 2.7 se muestra el equipo utilizado durante la determinación de ángulo de contacto de una muestra.

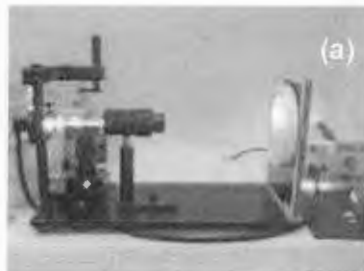


Figura 2.7. Equipo utilizado para la medición del ángulo de contacto y, ángulo de contacto formado entre el agua y una muestra de cemento (b).

2.4.4. Temperatura de transición vítrea

Esta prueba se realizó colocando las muestras de cemento (10 mg aprox.) en charolas de aluminio, las cuales fueron calentadas desde 20 hasta 180°C a una velocidad de 10°C/min. en un Calorímetro Diferencial de Barrido marca Perkin Elmer, modelo DSC-7. La T_g fue calculada en el punto medio de la transición de la muestra del cemento óseo durante la segunda corrida.

2.4.5. Monómero Residual

Para esta prueba, los cementos fueron disueltos en cloroformo deuterado y el monómero residual de MMA fue calculado mediante la integración de las señales de los protones metoxilo del MMA y del PMMA, utilizando la siguiente ecuación:

$$M.R.(%) = \frac{A_{MMA}}{A_{MMA} + A_{PMMA}} * 100$$

Donde:

M.R. (%): es el porcentaje de monómero residual

A_{MMA} : área de la señal de los protones metoxilo del MMA ($\delta=3.7$ ppm)

A_{PMMA} : área de la señal de los protones metoxilo del PMMA ($\delta=3.5$ ppm)

Para lo anterior, se utilizó un equipo de Resonancia Magnética Nuclear Bruker de 400 MHz. El cálculo de este parámetro se realizó a muestras que habían sido almacenadas una semana a temperatura ambiente ^[12].

CAPITULO 3

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo serán presentados en dos secciones principales; en la primera se muestran aquellos derivados de la caracterización de los cementos preparados con 1% de peróxido de benzoilo (PBO) utilizando los 3 monómeros con grupos amino (MDEAE, MDMAE y ADEAE) y, en la segunda, aquellos generados por los cementos con 2% de PBO.

3.1. Cementos óseos preparados con 1% de PBO.

3.1.1. Pruebas de Curado

Como se mencionó en la parte experimental, los parámetros de interés obtenidos de esta prueba fueron la temperatura máxima alcanzada durante el proceso de polimerización del cemento (T_{max}) y el tiempo de curado (t_c).

En la tabla 3.1 se presentan los resultados de los tiempos de curado y las temperaturas máximas, obtenidos de las formulaciones preparadas tanto a 23°C como a 37°C. La figura 3.1 muestra las superficies de respuesta generadas a partir de los tiempos de curado (t_c), obtenidos a 23°C, de los cementos que contienen los diferentes monómeros con grupos amino (MDEAE, MDMAE y ADEAE). Como se puede ver, los cementos preparados con el MDEAE y el ADEAE (figuras 3.1a y 3.1c, respectivamente) presentaron un comportamiento similar: los tiempos de curado aumentaron tanto al incrementarse el porcentaje del BaSO₄ como del co-monómero, aunque los valores alcanzados por los cementos con MDEAE fueron ligeramente mayores que los logrados con ADEAE. De esta forma, los tiempos de curado más largos se obtuvieron con los mayores porcentajes de ambos.

Tabla 3.1. Resultados de las pruebas de curado de los cementos óseos con 1% de PBO.

Experimento (#)	Tiempo de curado (min)			Temperatura máxima (°C)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE	MDEAE	MDMAE	ADEAE
<i>Experimentos a 23°C</i>						
1	8.83	0.12	3.68	37.56	27.05	44.54
2	3.26	3.17	2.57	51.42	30.77	52.07
3	4.23	5.01	3.43	47.25	43.08	51.98
4	7.33	0.05	4.41	35.36	27.69	40.43
5	8.35	0.05	5.45	34.73	29.51	36.69
6	6.18	0.14	4.17	44.51	29.84	44.59
7	3.76	2.21	3.40	47.76	30.50	47.06
8	6.86	2.29	5.45	41.74	29.94	42.46
9	3.01	2.96	3.07	53.07	54.46	53.14
10	6.23	0.05	7.15	36.90	30.94	33.14
11	5.45	0.14	4.31	46.59	29.24	43.00
<i>Experimentos a 37°C</i>						
1	3.40	0.23	2.99	76.13	45.54	52.91
2	2.27	2.18	2.07	80.78	84.88	59.48
3	2.78	2.48	2.27	41.28	58.34	57.56
4	3.49	0.13	3.49	58.99	38.12	42.75
5	3.30	0.34	5.02	54.27	34.91	42.21
6	3.30	1.15	2.35	75.89	44.53	54.06
7	4.00	1.37	2.27	76.44	45.89	56.82
8	2.38	0.13	3.3	66.96	36.40	46.15
9	2.27	2.07	2.18	83.01	92.43	60.58
10	4.26	0.13	3.09	54.64	37.89	46.10
11	3.19	0.64	2.38	79.38	44.11	53.54

En contraste, cuando los cementos contienen MDMAE, figura 3.1b, el t_c disminuyó al aumentar el porcentaje de co-monómero, en tanto que el sulfato de bario presentó un comportamiento parabólico, siendo el t_c ligeramente mayor a contenidos altos del agente de contraste.

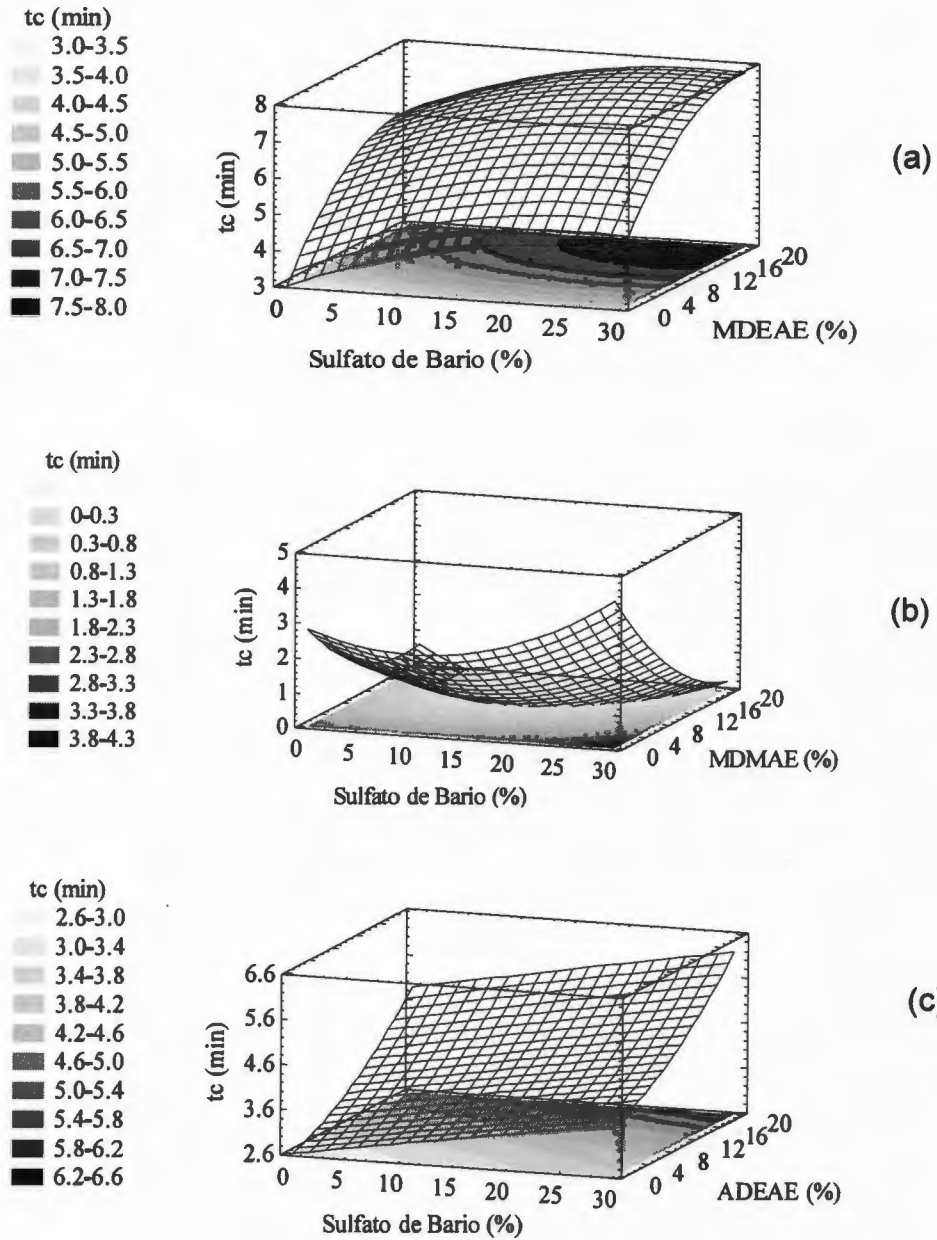


Figura 3.1. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c) a 23°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

García-Carrodegua *et al.* ^[18] reportaron un incremento en el tiempo de curado al aumentar el porcentaje de los agentes de contraste que ellos utilizaron (titanato de bario y de estroncio). Asimismo, se ha reportado que los tiempos de curado se incrementan al aumentar la concentración de co-monómeros con grupos amino ^[13]. Lo anterior fue atribuido a un aumento en el tiempo de difusión de los co-monómeros hacia dentro de la fase sólida de la formulación del cemento.

La figura 3.2 muestra las superficies de respuesta de las temperaturas máximas (T_{max}) obtenidas durante la polimerización de los cementos óseos a 23°C. En ella se pueden observar que en todos los casos la T_{max} disminuyó al aumentar el contenido de co-monómero mientras que el comportamiento del sulfato de bario varió dependiendo del co-monómero. En este sentido se puede mencionar que cuando se utiliza MDEAE, la T_{max} disminuyó al aumentar el contenido de sulfato (ver figura 3.2a), mientras que en los otros casos se presentan conductas más complejas. Por ejemplo, en los cementos preparados con MDMAE (ver figura 3.2b), la temperatura máxima exhibió dos conductas diferentes que están en función de la cantidad de co-monómero; a bajos porcentajes de MDMAE, un aumento en la cantidad de sulfato de bario hace que se incremente la temperatura, mientras que cuando el porcentaje de co-monómero es alto, el contenido del agente de contraste parece no influir en esta propiedad. En contraste, los cementos preparados con ADEAE exhibieron el fenómeno contrario al reportado para el MDMAE (ver figura 3.2c).

Se ha reportado que la temperatura máxima alcanzada durante la polimerización de los cementos disminuye al aumentar la concentración de monómeros con grupos amino como el metacrilato de dietil amino etilo (MDEAE), el metacrilato dietil amino benzilo (MDEAB) y el metacrilato de etil toluidin etilo (METE) ^[13], con base en esto se puede decir que los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con lo reportado previamente.

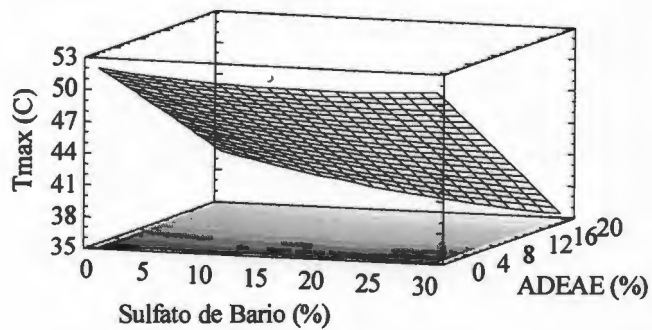
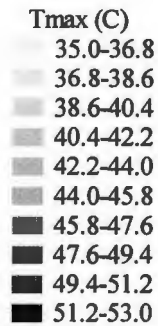
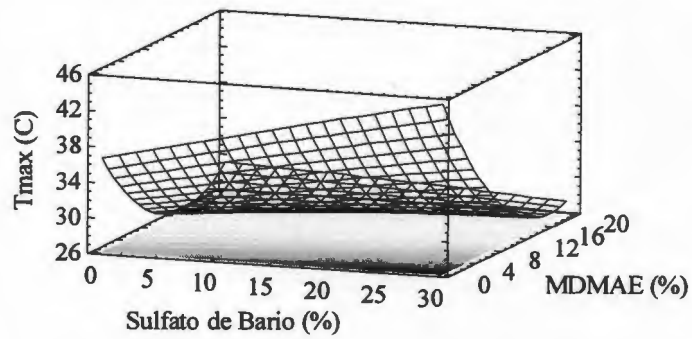
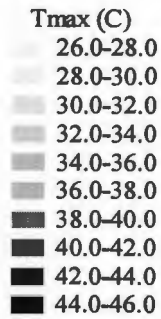
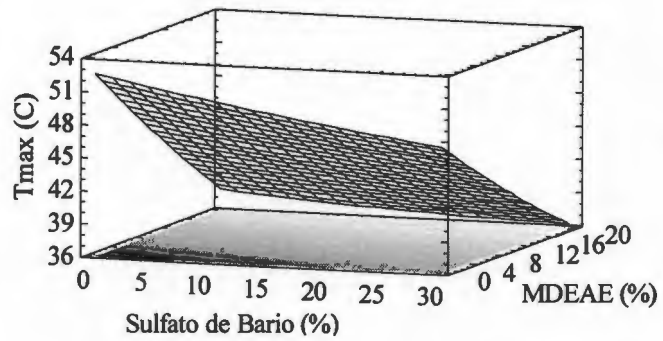
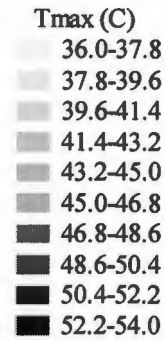


Figura 3.2. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 23°C con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

Una manera de explicar el hecho de que la T_{\max} disminuye al aumentar la concentración de monómeros con grupos amino es tomar en cuenta que la T_{\max} depende de la cantidad de calor producido como consecuencia de la reacción de la polimerización del monómero y, que ésta a su vez, depende de la fracción en peso de todos los monómeros presentes en la fase líquida de la formulación del cemento. Cuando se incorporan monómeros de mayor peso molecular en la formulación se utiliza una cantidad de cemento (y de monómero) menor que si se usara sólo MMA para llenar el molde de curado que posee un volumen constante ^[13]. Así, se puede decir que el calor excesivo que se libera en la polimerización del MMA puede reducirse mediante el reemplazo parcial de éste por uno de mayor peso molecular ^[12]. Además de lo anterior, hay que considerar otros parámetros involucrados durante el proceso de polimerización como son las razones de reactividad y el calor de polimerización de los monómeros, las constantes de propagación y terminación, etc.

Conviene señalar que, en todos los casos, los cementos preparados con los monómeros con grupos amino exhibieron temperaturas máximas que rondan los 50°C, aún en los casos más extremos. Lo anterior representa 40°C menos que lo permitido por el estándar ISO 5833 ^[37] que señala como T_{\max} permitida 90°C y, reduce de manera drástica la posibilidad de que exista necrosis térmica durante el uso clínico de estas formulaciones.

La figura 3.3 muestra las superficies de respuesta de los tiempos de curado (t_c) obtenidos a 37°C. Como se puede apreciar, los resultados muestran una reducción considerable en los t_c para todos los casos, en comparación con aquellos obtenidos a 23°C, siendo ésta de alrededor del 50%. Lo anterior ha sido reportado con anterioridad por Vázquez *et al.* ^[33] quienes estudiaron el curado de cementos experimentales a diferentes temperaturas (25, 30 y 37°C).

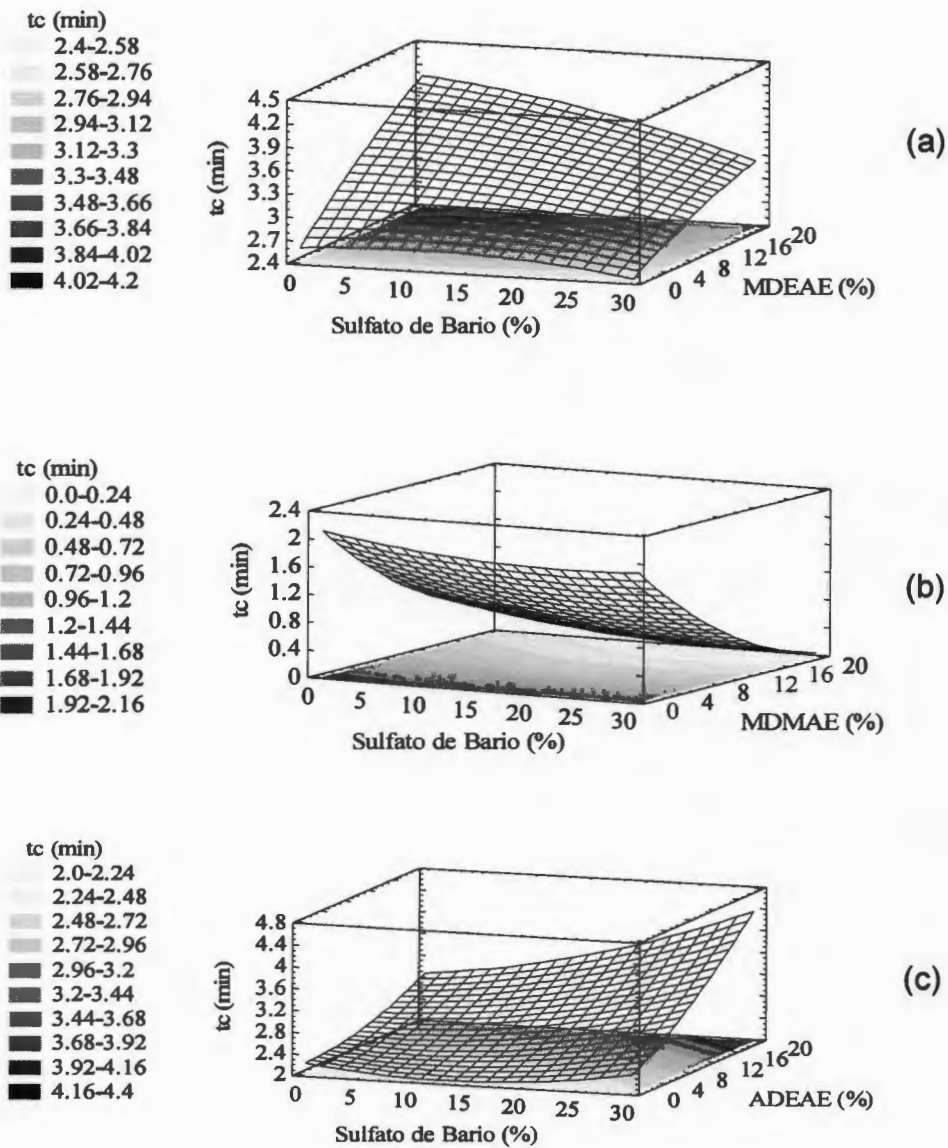


Figura 3.3. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c) a 37°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

En general se puede decir que las tendencias obtenidas en los tiempos de curado a esta temperatura son similares a aquellas obtenidas a 23°C, aunque no iguales. Así, se puede decir que el t_c aumentó al incrementarse el contenido de MDEAE y ADEAE en la formulación del cemento, mientras que con el MDMAE se observó el fenómeno contrario. En contraste, el contenido de sulfato parece no influir en esta propiedad cuando el contenido de co-monómero en el cemento es pequeño, mientras que cuando este último se incrementa se presentan dos casos; en el primero, el t_c disminuyó al aumentar el contenido del agente de contraste y en el segundo ocurrió lo contrario. El primer comportamiento fue exhibido por aquellos cementos preparados con metacrilatos (MDEAE y MDMAE) mientras que el segundo sólo fue presentado por el acrilato (ADEAE).

La figura 3.4 presenta las superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas alcanzadas (T_{max}) durante el proceso de polimerización de los cementos a 37°C. Se puede observar que en todos los casos, la T_{max} disminuyó al aumentar el porcentaje de sulfato y de co-monómero independientemente de la naturaleza de este último. Asimismo, se observó que las T_{max} alcanzadas en las pruebas a esta temperatura fueron mayores que las obtenidas a 23°C, aunque en ningún caso superaron el mínimo establecido en el estándar respectivo. Esta tendencia concuerda con lo reportado por Vázquez *et al.* [33].

3.1.2. Propiedades mecánicas

3.1.2.1. Pruebas a compresión

La tabla 3.2 presenta los resultados obtenidos de las pruebas a la compresión realizadas a las formulaciones de cementos óseos experimentales con 1% de PBO.

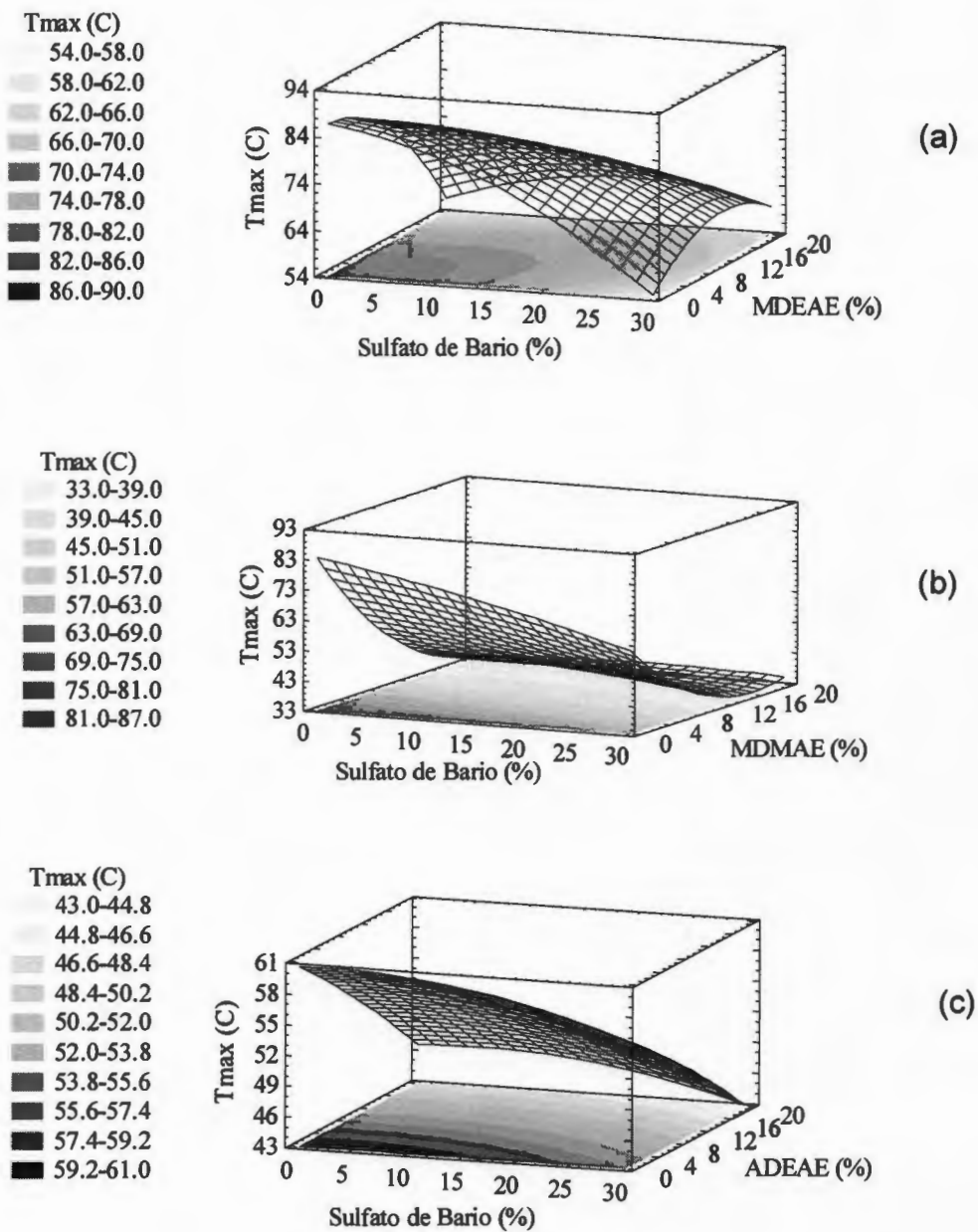


Figura 3.4. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 37°C con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

Tabla 3.2. Resultados de las pruebas a compresión de los cementos óseos con 1% de PBO.

Experimento (#)	Módulo Elástico (MPa)			Resistencia Máxima (MPa)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	1195.1	108.1	1070.5	65.6	5.9	58.0
2	1631.8	1216.1	1598.7	100.4	82.9	94.7
3	1706.6	1359.0	1805.0	92.5	64.6	93.3
4	980.4	60.3	772.9	44.6	3.7	33.0
5	545.3	18.5	179.9	22.9	3.1	10.2
6	1271.7	149.7	1095.5	65.6	6.8	64.6
7	1454.5	219.2	1289.2	81.9	8.9	79.6
8	1158.4	78.5	898.5	57.1	4.2	41.3
9	1595.8	1505.3	1546.1	97.9	91.1	102.5
10	331.3	34.6	182.2	16.0	2.6	7.7
11	1112.7	155.6	1120.1	70.2	6.7	64.6

En la figura 3.5 se muestran los módulos a la compresión obtenidos de los cementos preparados experimentalmente. Se puede observar que con los 3 comonomeros utilizados, el módulo elástico disminuyó al aumentar el porcentaje de éstos, especialmente cuando se utilizó MDMAE (ver figura 3.5b). En este caso se obtuvo un valor de sólo 18.5 MPa para la formulación 5 que contiene 17.1% de comonomero y 25.6 % de sulfato de bario. La tendencia de los módulos fue similar a los reportados en trabajos anteriores, ya que esta propiedad disminuye al incrementarse la cantidad de co-monómeros con grupos amino como el MDEAE, MDEAB y METE). Esta conducta es debida a que el material (cemento) se vuelve menos rígido porque el copolímero generado entre el MMA y los monómeros con grupos amino poseen, en general, una T_g menor que los cementos manufacturados únicamente con MMA^[13].

En contraste, el BaSO₄ parece no influir de manera significativa en el módulo, excepto cuando el ADEAE supera el 8% aprox., o bien el MDEAE sobrepasa un 10%, en donde un aumento en el agente de contraste también disminuye el módulo.

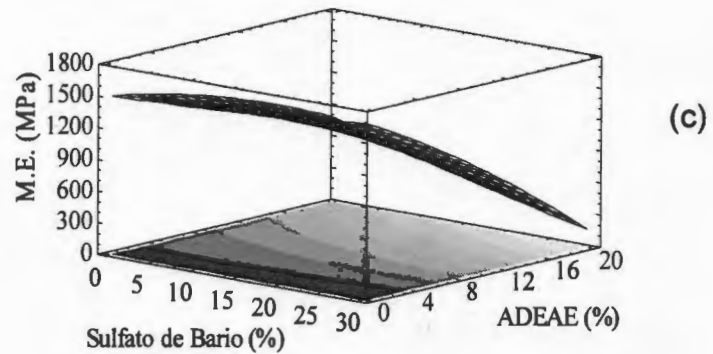
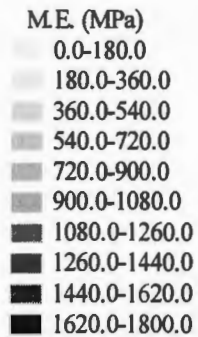
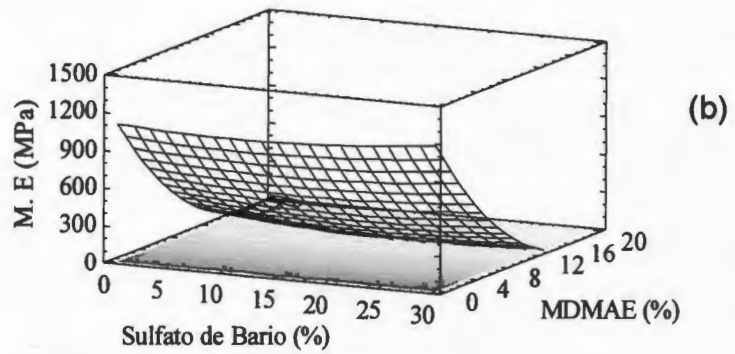
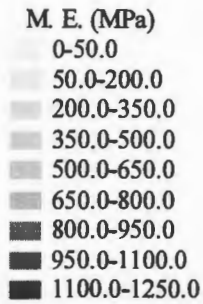
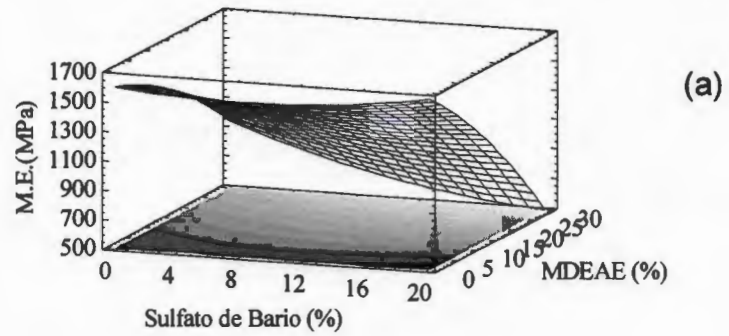
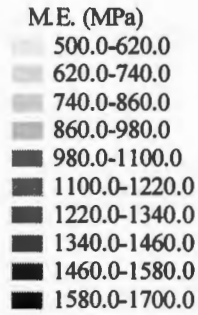


Figura 3.5. Superficies de respuesta y de contorno del módulo elástico a compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.

El hecho de que el sulfato de bario no muestre una sola tendencia para todos los sistemas como los co-monómeros no es raro. Por ejemplo, García-Carrodegua^[18] reportó que a porcentajes mayores del 30% de los agentes de contraste que ellos utilizaron (titanato de bario y titanato de estroncio), el módulo a la compresión presenta un incremento significativo al aumentar el agente de contraste; sin embargo, por debajo de este valor (30%) no presentaba variación significativa.

Además, Canul-Chuil *et al.*^[29] encontraron que el módulo a la compresión no presenta una variación significativa al aumentar la concentración de un compuesto inorgánico, mientras que Islas-Blancas *et al.*^[28] se pronunciaron por el fenómeno contrario al agregar un compuesto inorgánico entre 0 y 20% a las formulaciones de los cementos.

En la figura 3.6 se presentan los gráficos de la resistencia máxima a la compresión obtenidas en los cementos óseos estudiados. Se puede ver que en todos los casos la resistencia disminuyó al aumentar el porcentaje del co-monómero. De la misma manera, en todos los sistemas se presentó una ligera disminución en la resistencia al aumentar el porcentaje del agente de contraste.

Se ha reportado que al aumentar la concentración de monómeros con grupos amino (como el MDEAE, MDEAB y METE) en los cementos óseos, la resistencia mecánica disminuye debido a problemas de miscibilidad entre el PMMA (nictone) y el copolímero generado por el MMA y cada uno de los co-monómeros. Esta idea fue propuesta a partir del análisis de las superficies de fractura por Microscopía Electrónica de Barrido^[13]. Además, también se tienen reportes que señalan un decremento en la resistencia a compresión cuando se le adiciona un agente inorgánico a las formulaciones de cementos^[38].

Es importante mencionar que los cementos que cumplieron con el valor mínimo de 70 MPa, que establece la norma ISO 5833^[37], fueron los que contenían MDEAE y ADEAE en su formulación. En el primer caso se puede incorporar hasta un 12 %, mientras que en el segundo hasta un 10%, en todo el intervalo de concentraciones de sulfato de bario. El MDMAE generó cementos que, en su

mayoría, no cumplieron con los requisitos establecidos en el estándar respectivo (ver tabla 3.2).

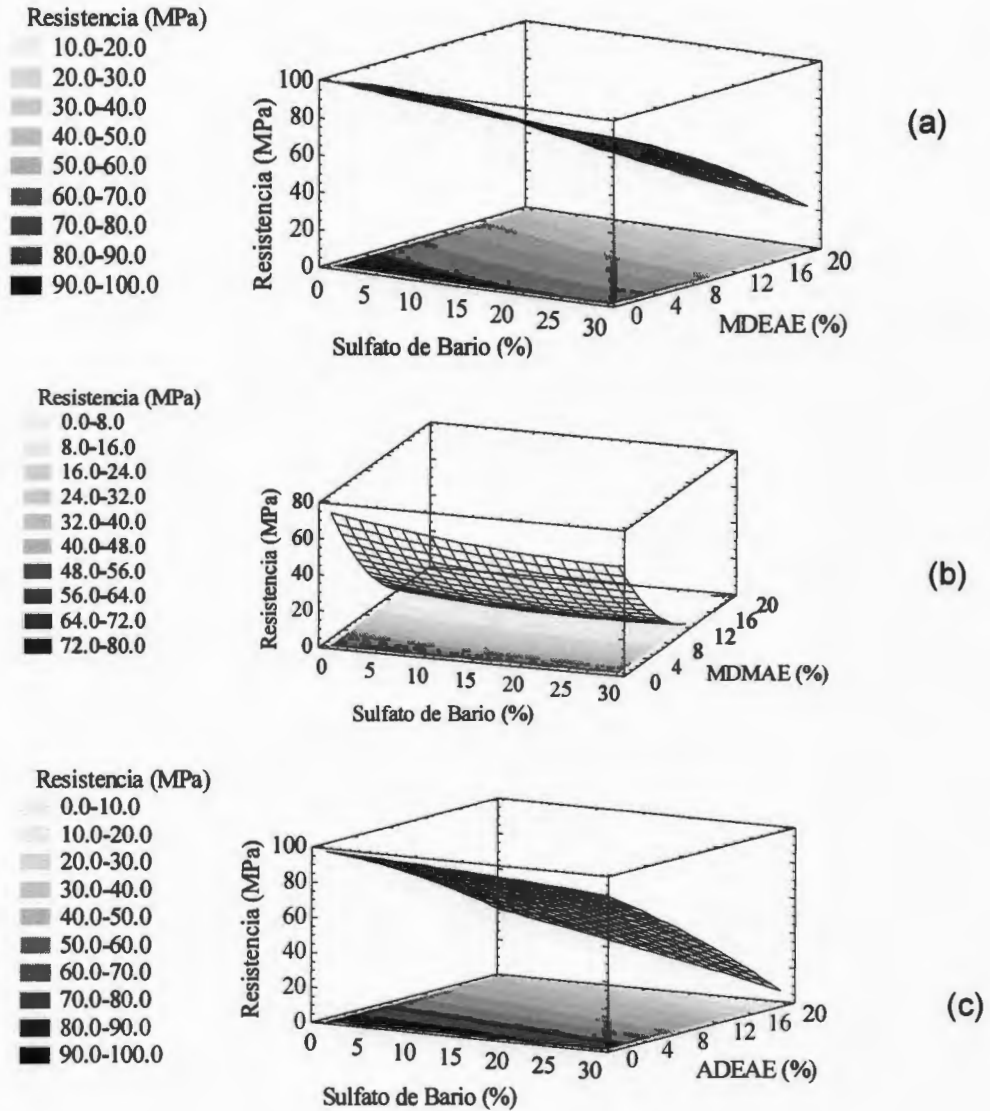


Figura 3.6. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a la compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

A pesar de lo anterior, es importante mencionar que Jasper *et al.* ^{23]} encontró que varias formulaciones comerciales de cementos utilizados para VPP no cumplen con el estándar respectivo. Por ejemplo: Cranioplastic[®], con porcentajes de sulfato que van del 10 al 30 % en peso, reportó valores de resistencia a la compresión entre 49.9 y 61.2 MPa; Osteobond[®] (66.6 y 72.4 MPa); Simplex[®] (61.8 - 72.9 MPa); Chemfix[®] (70.6 MPa) y Fijos[®] (56.9 MPa). Tal vez, el hecho de que los valores de la resistencia a compresión de estas formulaciones comerciales se encuentren por debajo de lo estipulado en el estándar respectivo, no es de gran trascendencia ya que durante su aplicación *in vivo*, estos materiales no estarán sometidos a esfuerzos como los que se presentan en una artroplastía.

Conviene señalar que el estándar que establece que los cementos óseos deben de poseer una resistencia mínima a la compresión de 70 MPa, es sobre cementos óseos en general, y no existe una norma específica para formulaciones utilizables en vertebroplastía percutánea o cifoplastía. Los resultados reportados por Jasper *et al.* ^[23] son de suma importancia ya que no se pudieron caracterizar cementos comerciales para VPP con propósitos comparativos durante el desarrollo de este trabajo.

3.1.2.2. Pruebas a flexión

La tabla 3.3 exhibe los resultados obtenidos en las pruebas a la flexión realizadas a los cementos óseos experimentales mientras que las figuras 3.7 y 3.8 muestran las superficies de respuesta y de contorno obtenidos a partir de éstos para el módulo y la resistencia, respectivamente.

Como se puede ver en la figura 3.7, un incremento en la concentración del co-monomero produjo una reducción en el módulo a la flexión para los tres sistemas estudiados; al mismo tiempo se ve que el sulfato de bario parece no tener un efecto considerable en esta propiedad y sólo en casos aislados se ve una ligera influencia de éste. En las formulaciones que contienen el MDMAE se observó un ligero incremento en el módulo al aumentar la cantidad del agente de

contraste cuando el porcentaje de co-monómero era bajo. La misma tendencia se observó en algunos cementos preparados con MDEAE pero cuando el porcentaje de co-monómero fue alto.

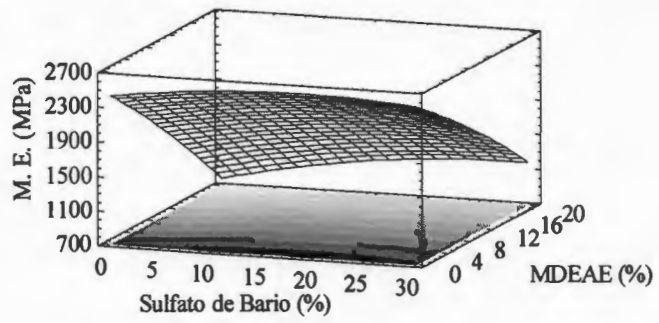
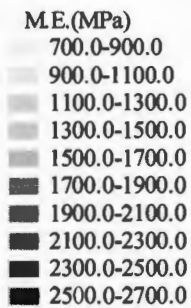
Tabla 3.3. Resultados de las pruebas a flexión de los cementos óseos con 1% de PBO.

Experimento (#)	Módulo Elástico (MPa)			Resistencia Máxima (MPa)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	1938.0	262.9	1864.5	36.6	3.8	44.9
2	2509.7	2408.3	2564.4	44.2	57.7	56.8
3	2402.2	3890.3	2869.4	38.0	76.1	51.5
4	990.1	21.3	549.5	32.9	1.4	20.4
5	756.9	15.11	528.8	7.6	0.9	3.3
6	1812.1	237.3	1879.9	38.7	3.9	49.4
7	1301.9	697.9	2100.9	40.3	4.4	65.1
8	1962.4	155.6	1488.2	32.9	4.1	34.9
9	2862.5	2790.5	2868.2	40.9	51.7	55.5
10	606.2	19.6	337.4	24.7	1.6	3.3
11	1960.5	218.9	1934.8	40.8	3.3	51.1

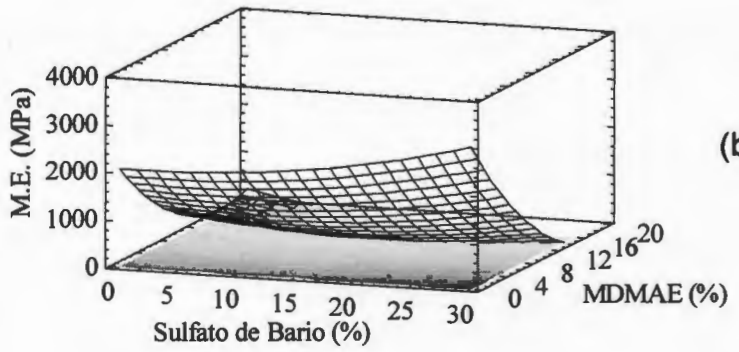
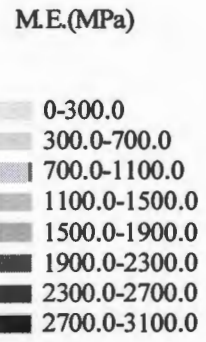
También se puede observar que los cementos preparados con MDMAE exhibieron la reducción más severa en el módulo a la flexión de estos materiales, llegando incluso a valores menores de 16 MPa.

Los resultados anteriores coinciden con los obtenidos en compresión en donde se observó que los cementos se volvían menos rígidos al incorporárseles monómeros con grupos amino en su estructura. Además, Montemartini *et al.* ^[40] prepararon cementos óseos con un compuesto inorgánico y observaron que el módulo a flexión de los cementos permanecía constante en un intervalo del 0 al 10% del compuesto inorgánico.

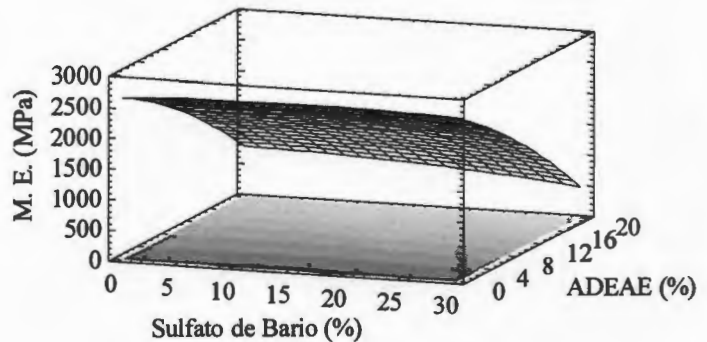
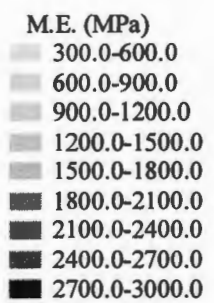
El módulo a flexión mínimo estipulado en el estándar respectivo es de 1800 MPa. Con base en lo anterior, sólo las formulaciones que posean hasta el 8% de MDEAE ó ADEAE, y hasta el 4% de MDMAE cumplen con lo señalado en el estándar.



(a)

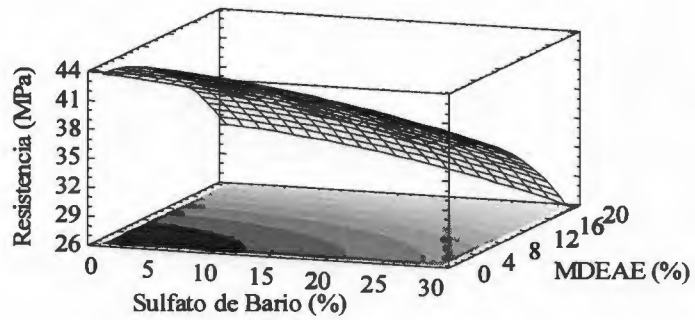
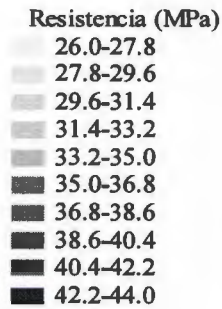


(b)

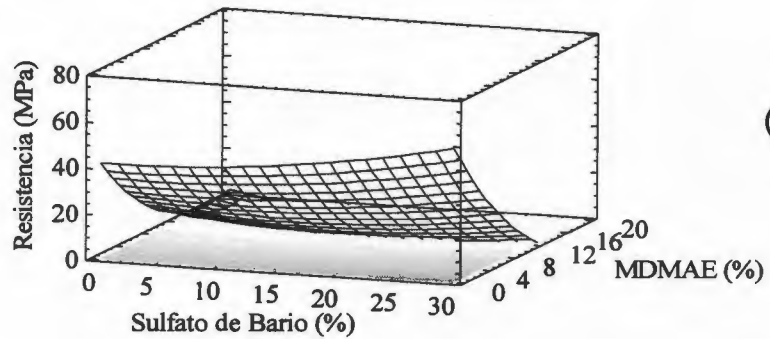
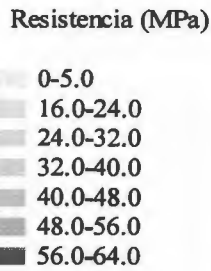


(c)

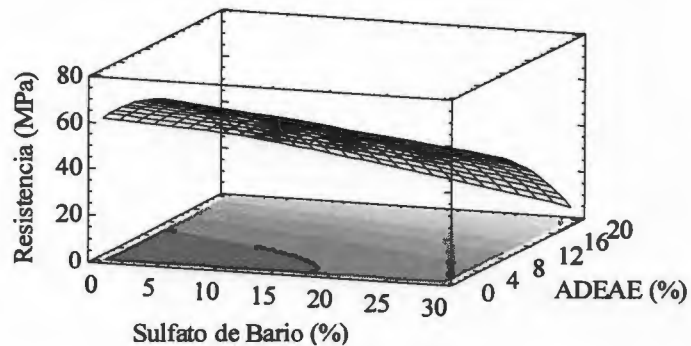
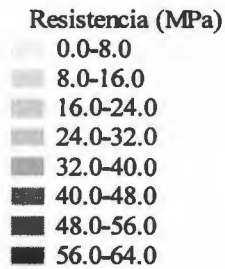
Figura 3.7. Superficies de respuesta y de contorno del módulo elástico a la flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.8. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a la flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

En la figura 3.8 se pueden observar que el comportamiento de la resistencia a la flexión para los cementos preparados con MDEAE y ADEAE fue similar; en ellos se observó que un incremento, tanto en la cantidad de co-monómero como del agente de contraste produjo una reducción de la resistencia. Aunque los cementos preparados con MDMAE también mostraron que la resistencia máxima disminuía al aumentar la concentración de co-monómero, el comportamiento de sulfato fue diferente a los dos monómeros mencionados previamente. En este último se observó que a bajos porcentajes de MDMAE, la resistencia se incrementó ligeramente al aumentar el agente de contraste, mientras que cuando el contenido de co-monómero se incrementaba, el sulfato dejó de influir en esta propiedad.

La resistencia mínima a flexión que deben de tener los cementos óseos, según el estándar respectivo es de 50 MPa^[35]. Así, se tiene que los cementos preparados con el MDEAE no cumplieron con lo establecido en el estándar (ver tabla 3.3), mientras que los preparados con el MDMAE cumple con este parámetro a cantidades bajas de co-monómero (2% máximo) y cantidades altas de sulfato (25 - 30%). Los cementos preparados con ADEAE son los que mejores resistencia a la flexión presentaron ya que ellos cumplen con el estándar en todo el intervalo del agente de contraste estudiado y hasta 6% de co-monómero.

Canul-Chuil *et al.* reportaron haber obtenido resistencias a flexión menores a 50 MPa al aumentar la concentración de agentes inorgánicos^[29].

3.1.3. Ángulo de contacto en agua

La tabla 3.4 muestra los ángulos de contacto (θ) obtenidos entre los cementos experimentales y una gota de agua, asumiendo la misma rugosidad para todas las muestras. La figura 3.9 muestra las superficies de contacto y de contorno generados a partir de los resultados anteriores.

Tabla 3.4. Resultados de las pruebas de ángulo de contacto en agua de los cementos óseos con 1% de PBO.

Experimento (#)	Ángulos de Contacto en agua (θ)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	78.7	56.7	65.7
2	72.3	69.3	68.3
3	69.0	69.0	69.3
4	61.3	55.3	56.7
5	61.0	51.0	51.7
6	70.0	58.3	66.3
7	66.7	62.0	67.7
8	70.0	60.7	70.7
9	70.0	76.7	74.0
10	58.7	52.7	53.0
11	65.0	58.0	66.0

Como se puede observar, todos los co-monómeros presentan un comportamiento similar: un incremento en la concentración de éstos propicia una disminución en el ángulo de contacto, en todo el intervalo de concentraciones de sulfato. Lo anterior significa que la superficie del cemento se vuelve más hidrófila. Esta conducta era esperada, ya que existen reportes en la literatura en donde se señala que al utilizar monómeros con grupos amino como el MDEAE, se pueden generar materiales parcialmente hidrófilos ^[13]. En contraste, el agente de contraste parece no influir de manera contundente en esta propiedad, aunque se puede observar que, en algunos casos, existe interacción entre las dos variables independientes ya que existen concentraciones en donde se maximiza el carácter hidrófobo de los cementos.

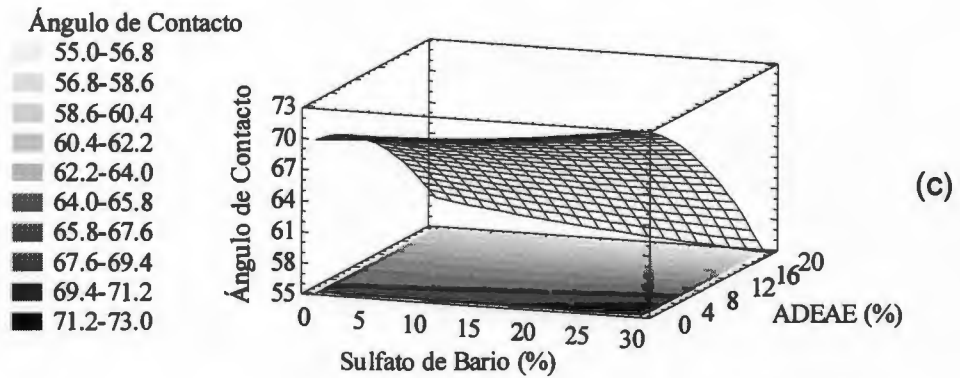
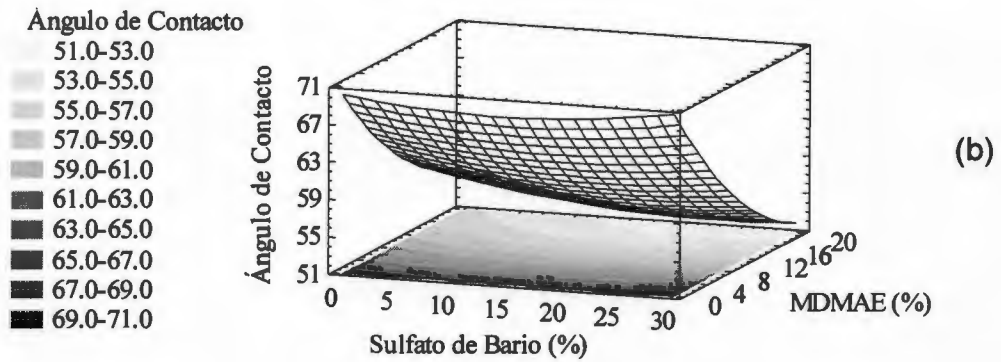
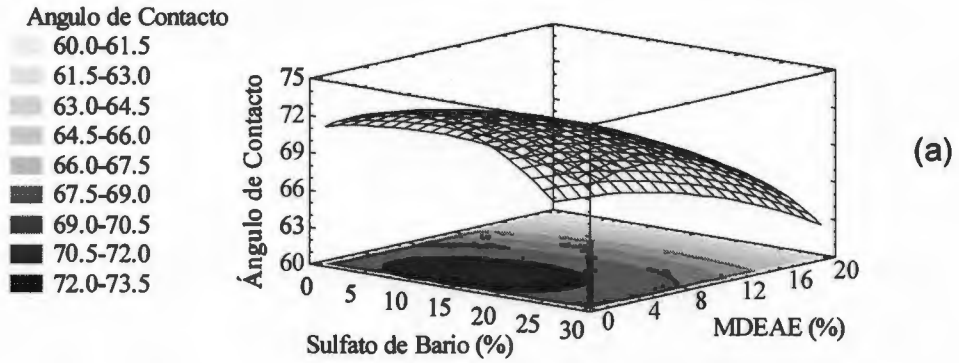


Figura 3.9. Superficies de respuesta y de contorno del ángulo de contacto en agua de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

3.1.4. Temperatura de transición vítrea (T_g)

La tabla 3.5 muestra los resultados de la temperatura de transición vítrea (T_g) obtenidos de las formulaciones de cementos óseos preparados con 1% de peróxido de benzoilo y la figura 3.10 las superficies de respuesta y de contorno generados a partir de los resultados anteriores.

Tabla 3.5. Resultados de la T_g de los cementos óseos preparados con 1% de PBO.

Experimento (#)	Temperatura de Transición Vítrea (T_g)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	60	50	57
2	78	75	70
3	82	57	74
4	60	55	50
5	60	86	53
6	76	49	56
7	76	55	61
8	61	50	61
9	80	79	77
10	59	99	45
11	61	49	56

Como se puede apreciar, cada sistema generó un comportamiento diferente. Por ejemplo, la incorporación del MDEAE a las formulaciones disminuyó el valor de la T_g del cemento, siendo este comportamiento más evidente a valores altos de sulfato de bario (ver figura 3.10a). Además, cuando la concentración del co-monómero fue baja, se pudo observar un ligero incremento en la T_g del material cuando el contenido del agente de contraste aumentaba, mientras que a altos porcentajes se produjo el efecto contrario.

En la figura 3.10b se presenta el comportamiento de la T_g de los cementos preparados con MDMAE. Como se puede ver, a porcentajes de co-monómero bajos, un aumento en la concentración de sulfato genera una disminución de la T_g del material, mientras que cuando el contenido de monómero es alto se produce el fenómeno contrario. Además se observa que a bajos porcentajes del agente de

contraste, la T_g de los cementos presentan un mínimo cerca del 5% de co-monómero, en tanto que cuando el porcentaje de sulfato es alto, la T_g de los cementos aumenta al incrementarse el contenido de co-monómero.

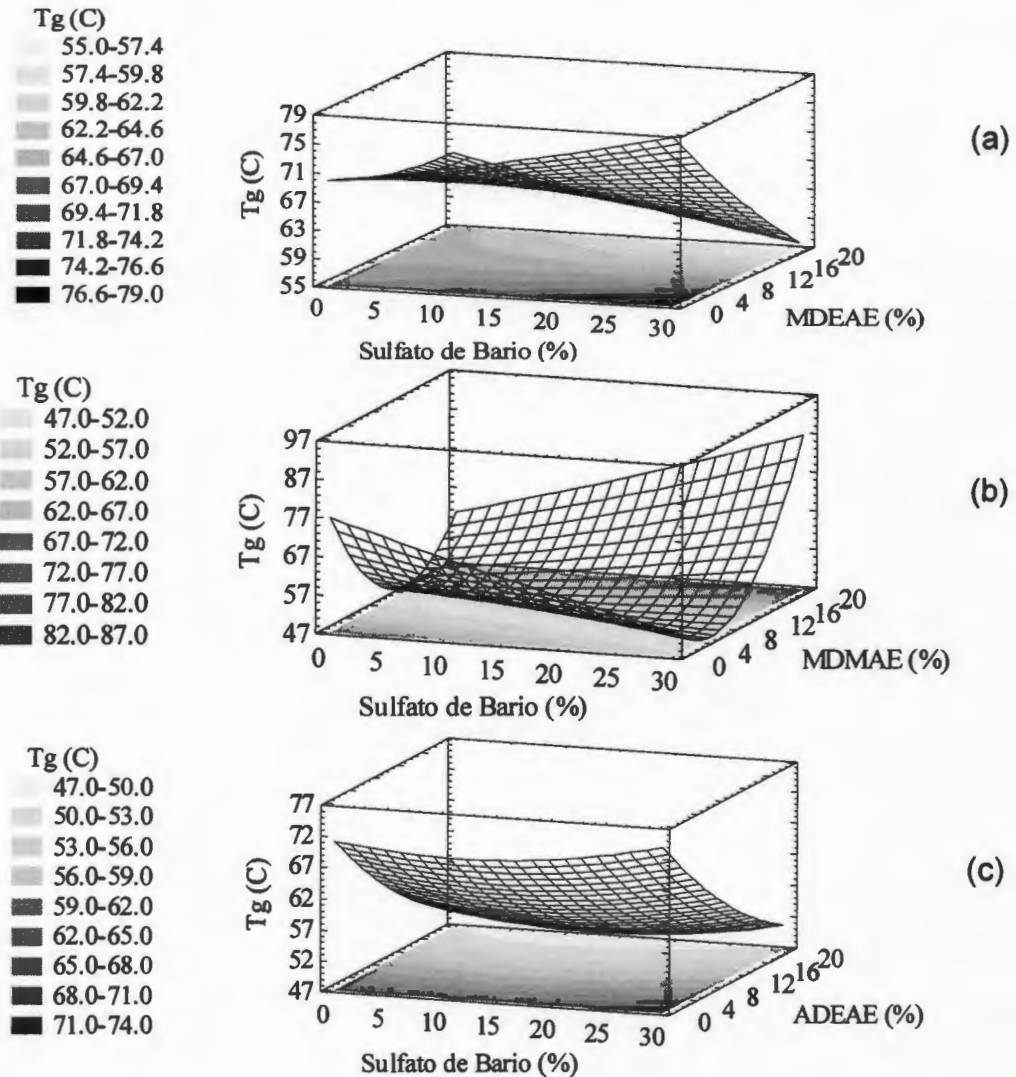


Figura 3.10. Superficies de respuesta y de contorno de la T_g de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

Finalmente, cuando se utiliza ADEAE en las formulaciones del cemento, se puede observar un comportamiento similar al primer caso, ya que, al aumentar el contenido de co-monómero la temperatura de transición vítrea disminuye; aunque en este caso el contenido de sulfato de bario parece no influir de manera determinante en esta propiedad.

Se ha reportado que al utilizar monómeros con grupos amino, como el MDEAE y MDEAB, en las formulaciones de los cementos óseos disminuye la T_g del material resultante ^[13,28]. Conviene señalar que el decremento en la T_g del cemento es debido a que las T_g de los homopolímeros que podrían ser generados a partir de éstos monómeros son bajas; por ejemplo la T_g del PMDEAE es 20°C. En contraste, también se tienen reportes en donde el uso de monómeros con grupos amino aumentan la T_g del cemento, tal y como sucedió al utilizar MDMAE. Además de lo anterior, se debe tomar en cuenta la presencia de monómero residual (ver sección 3.1.5.), ya que éste tiende a plastificar al cemento y por ende a disminuir la T_g del material. En este sentido conviene señalar que las tendencias obtenidas en la T_g de los cementos se correlacionan muy bien con los resultados de monómero residual: menor T_g a mayor contenido de monómero residual.

Por otra parte, se puede ver que los cementos experimentales del presente trabajo tuvieron una mayor flexibilidad y tenacidad puesto que presentaron T_g 's inferiores a las de los cementos comerciales cuya temperatura de transición vítrea es 100°C, exceptuando algunas formulaciones en las que se utilizó el co-monómero MDMAE.

3.1.5. Monómero Residual

La tabla 3.6 muestra los resultados del contenido de monómero residual (MMA residual) obtenidas de los cementos óseos preparados con los tres co-monómeros con grupos amino y la figura 3.11 muestra las superficies de respuesta generadas a partir de éstos valores. Como se puede observar en la figura 3.11a un aumento en el contenido de co-monómero ocasionó un incremento

en el porcentaje de MMA residual. Asimismo, se puede observar que cuando el porcentaje de co-monómero fue pequeño, el contenido del agente de contraste no influyó en este parámetro, mientras que, cuando el porcentaje de co-monómero fue alto, existió un ligero aumento en este valor al incrementarse el contenido del agente de contraste, obteniéndose de esta manera los valores máximos de MMA residual (cerca del 5%). Se ha reportado ^[13, 28] que al incrementar el contenido de co-monómero en las formulaciones de cementos óseos experimentales se presenta un aumento en el valor de MMA residual.

Tabla 3.6. Resultados del contenido de monómero residual (MMA) en los cementos óseos preparados con 1% de PBO.

Experimento (#)	MMA residual (M.R.)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	2.72	11.55	3.84
2	2.25	3.14	2.91
3	2.25	2.67	2.91
4	4.21	4.76	5.66
5	4.94	3.14	0.99
6	3.75	5.10	3.84
7	3.29	8.92	3.84
8	4.31	4.43	4.76
9	0.92	1.26	1.96
10	4.67	3.99	1.96
11	3.24	8.33	3.84

En la figura 3.11b se puede ver que conforme se aumentó el contenido de BaSO₄, el porcentaje de MMA residual disminuyó mientras que cuando el contenido de co-monómero se incrementó, también lo hizo el contenido de MMA residual. También se pudo observar que, en general, los valores de MMA residual para este monómero fueron elevados en relación que lo reportado para cementos comerciales (2% aprox.) ya que alcanzaron valores que oscilan alrededor del 10%, lo cual no sería muy conveniente en una formulación real.

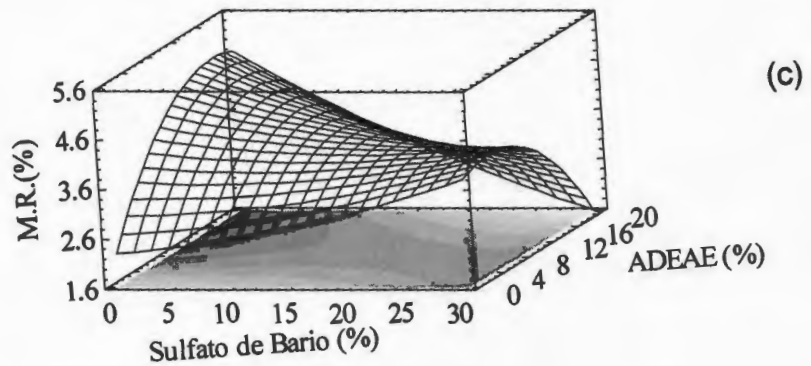
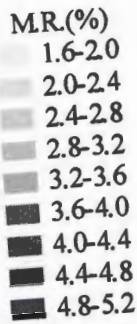
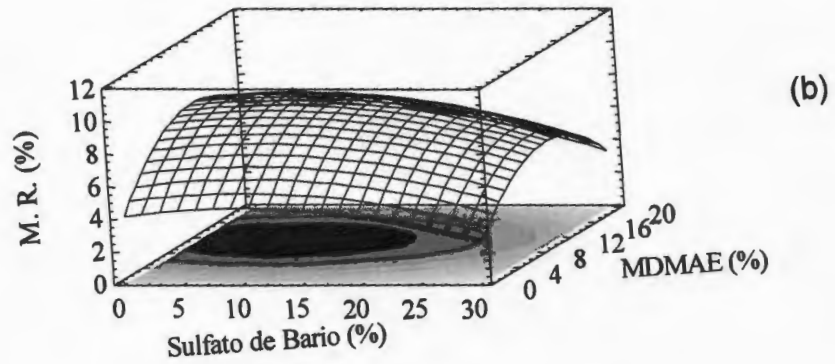
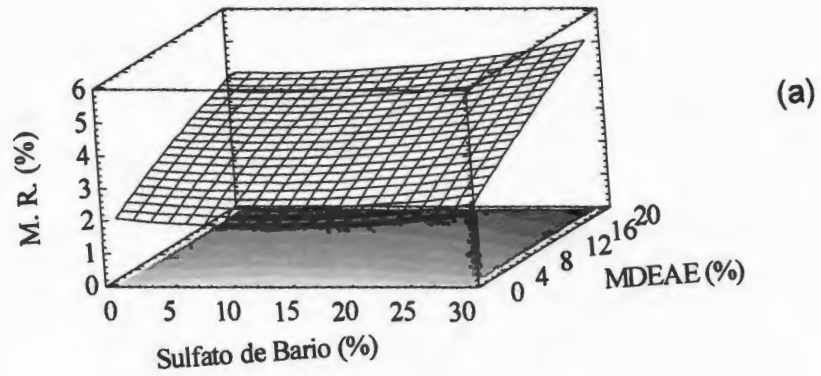
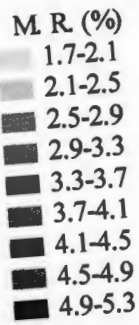


Figura 3.11. Superficies de repuesta y de contorno del contenido de monómero residual (M. R.) de los cementos con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

El comportamiento del ADEAE fue similar al obtenido para el MDMAE aunque los valores, en general, fueron 50% menores más pequeños para el ADEAE en comparación con el MDMAE.

García Carrodegas ^[18] reportaron que al incrementar el contenido del agente de contraste (titanato de bario) el monómero residual disminuyó. Conviene señalar que el monómero residual puede reducirse incrementando la razón activador/peróxido (DMPT/PBO).

3.2. Cementos óseos con 2% peróxido de benzoilo (PBO)

A continuación se presentan los resultados obtenidos para las pruebas de caracterización realizadas a las formulaciones de los cementos óseos que contienen 2% de PBO.

3.2.1. Pruebas de Curado

Como en el caso anterior, los parámetros reportados son la temperatura máxima (T_{max}) y el tiempo de curado (t_c) alcanzados durante el proceso de polimerización de los 3 monómeros con grupos amino.

En la tabla 3.7 se presentan los resultados de los tiempos de curado y las temperaturas máximas obtenidos en las formulaciones de cemento experimentales preparadas tanto a 23 como 37°C, mientras que la figura 3.12 presenta las superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado de los cementos óseos a 23°C. En los tres casos se puede observar que los tiempos de curado obtenidos fueron menores a los alcanzados en los cementos preparados con 1 % de PBO a la misma temperatura. Lo anterior puede ser explicado si se considera que la rapidez de polimerización del MMA está influenciada por la razón entre el iniciador y el activador (PBO/DMPT), que en este caso aumenta de 0.4 a 0.8 ^[39,41]. De hecho, la modificación de la razón PBO/DMPT es uno de los mecanismos

utilizados para modificar los tiempos de curado de los cementos para vertebroplastía, aunque suele repercutir negativamente en sus propiedades mecánicas. Además, se puede apreciar que los cementos preparados con MDEAE y ADEAE exhibieron una tendencia similar entre sí (ver figuras 3.12a y 3.12b): a bajos contenidos de sulfato, el t_c aumentó al incrementarse el contenido de co-monomero, mientras que cuando el contenido del agente de contraste fue alto se observó el fenómeno contrario. En cambio, en la figura 3.12c se puede observar el tiempo de curado disminuyó al aumentar el la cantidad de co-monomero (MDMAE) en tanto que el sulfato de bario parece no influir en esta propiedad.

Tabla 3.7. Resultados de las pruebas de curado de los cementos óseos con 2% de PBO.

Experimento (#)	Tiempo de curado (min)			Temperatura máxima (°C)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE	MDEAE	MDMAE	ADEAE
<i>Experimentos a 23°C</i>						
1	3.17	0.13	4.14	44.94	29.39	41.14
2	1.37	3.09	1.85	55.67	48.19	53.48
3	2.00	3.81	2.71	56.81	47.26	52.39
4	3.22	0.13	3.48	36.31	27.4	41.79
5	0.13	0.13	0.13	30.70	29.75	32.68
6	3.30	0.13	2.38	36.61	30.30	47.56
7	3.32	0.13	3.19	45.83	32.92	47.74
8	2.06	0.13	5.44	30.56	28.52	28.48
9	2.07	2.27	3.51	51.43	55.23	41.85
10	1.71	0.04	0.14	31.96	29.96	25.81
11	3.76	0.13	3.93	43.60	29.69	45.71
<i>Experimentos a 37°C</i>						
1	1.37	1.54	2.15	75.40	81.80	88.10
2	2.18	1.56	2.27	84.00	81.90	79.10
3	3.09	0.13	2.52	61.50	37.60	65.30
4	1.79	0.13	1.33	58.70	38.70	43.50
5	2.38	0.84	2.67	71.70	43.40	57.40
6	2.46	0.13	2.58	72.10	40.20	57.80
7	1.37	1.97	1.26	75.40	88.90	67.10
8	2.35	0.13	1.26	66.50	38.70	51.00
9	2.18	0.17	2.99	72.30	43.20	66.20
10	2.18	0.34	2.27	73.90	39.40	65.90
11	2.38	0.23	2.18	68.70	45.70	75.30

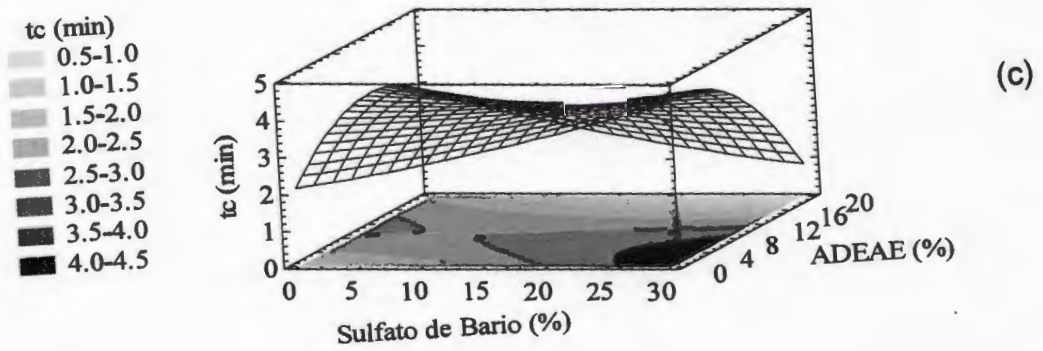
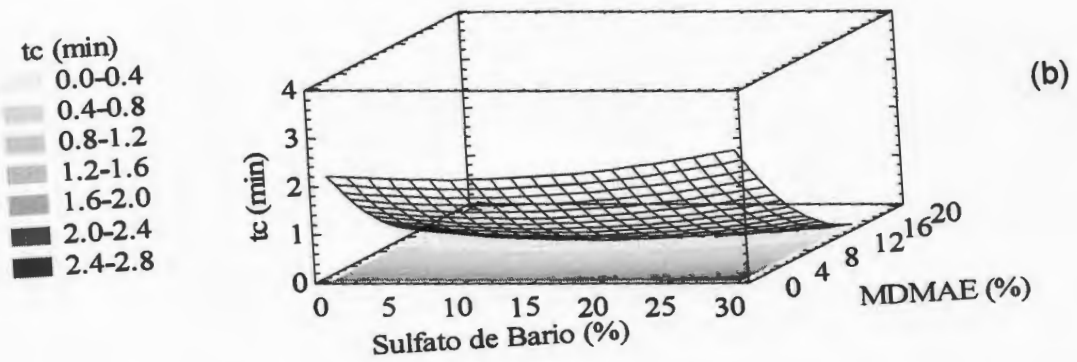
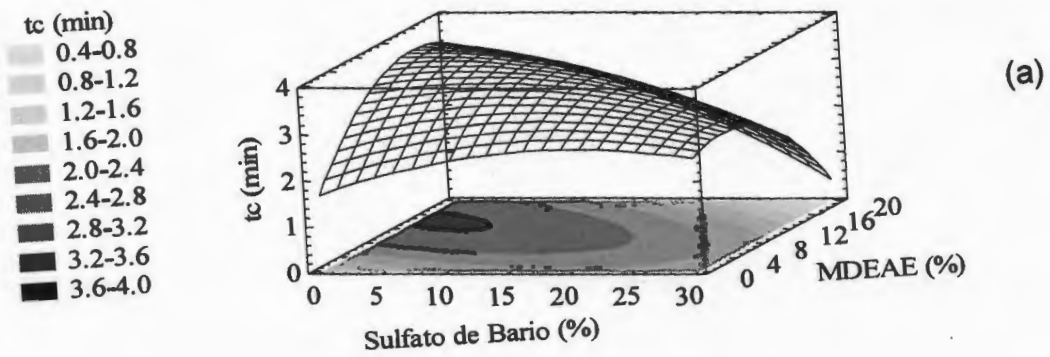


Figura 3.12. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c) a 23°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.

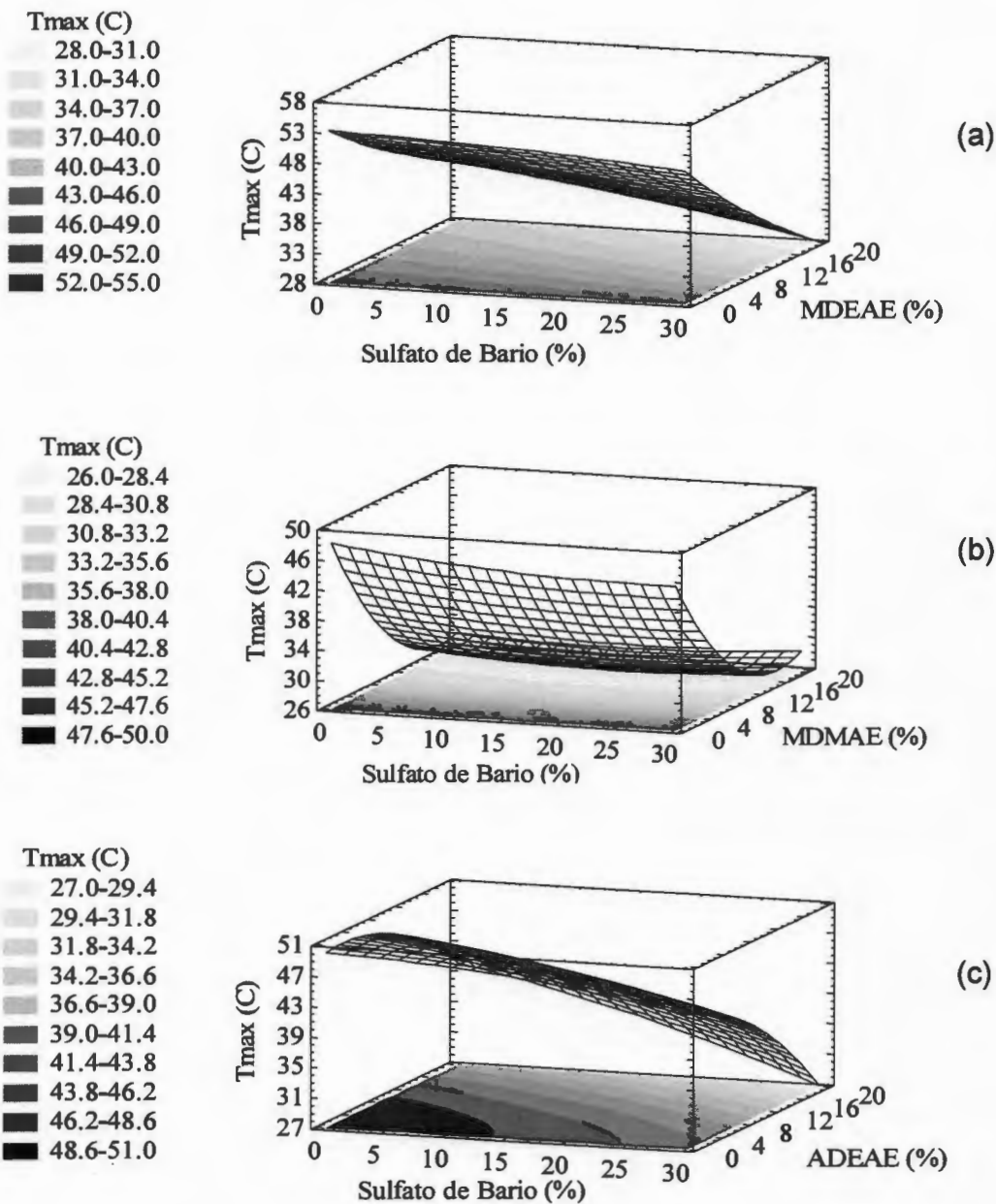


Figura 3.13. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 23°C con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

La figura 3.13 muestra las superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas obtenidas en los cementos óseos analizados a 23°C. Se puede observar que los tres co-monómeros estudiados presentaron el mismo comportamiento, es decir, la T_{max} disminuyó al aumentar los porcentajes tanto del co-monómero como del agente de contraste. Este fenómeno concuerda con lo obtenido en los cementos óseos preparados con 1% de PBO. Asimismo, conviene destacar que las T_{max} obtenidas para los tres co-monómeros con el 2% de PBO fueron muy similares a las obtenidas con el 1%.

La figura 3.14 muestra las superficies de respuesta de los tiempos de curado (t_c) obtenidos a 37°C de los cementos óseos experimentales. En la figura 3.14a se puede observar que los mayores t_c se obtuvieron cuando se emplearon los mayores porcentajes del MDEAE y porcentajes bajos de $BaSO_4$. Además, se puede apreciar que cuando el porcentaje de co-monómero fue bajo, el tiempo de curado tiende a aumentar al incrementarse el contenido de $BaSO_4$, mientras que cuando este parámetro fue alto se observó el fenómeno contrario.

Las formulaciones preparadas con MDMAE mostraron una conducta diferente a la exhibida por el MDEAE. En ella se observa (ver figura 3.14b) que el tiempo de curado disminuyó conforme se incrementaba el porcentaje de MDMAE. Asimismo, se puede notar que en este sistema el contenido de sulfato parece no afectar esta propiedad.

Las formulaciones de cemento preparadas con ADEAE muestran un comportamiento diferente a los exhibidos por los dos monómeros anteriores. La figura 3.14c muestra que los mayores tiempos de curado se obtuvieron con porcentajes bajos de $BaSO_4$ y un 10 % de ADEAE aproximadamente; con porcentajes mayores de ambos agregados se obtuvieron los menores tiempos de curado. De nuevo, el porcentaje de sulfato de bario no parece afectar en gran medida esta propiedad.

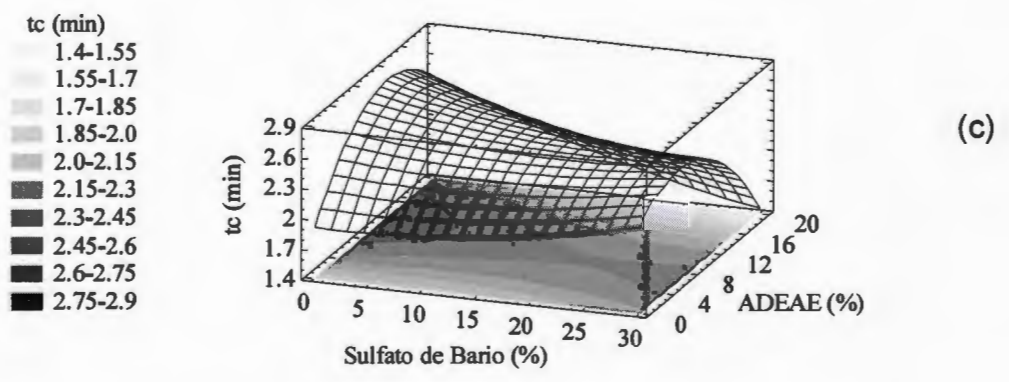
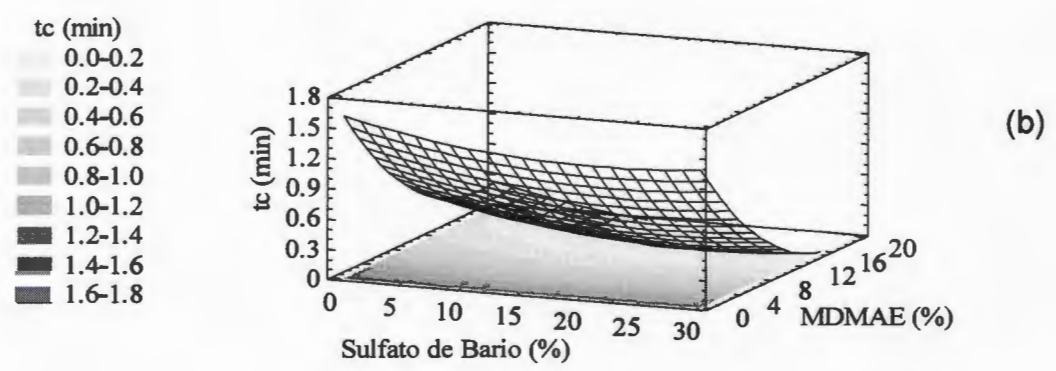
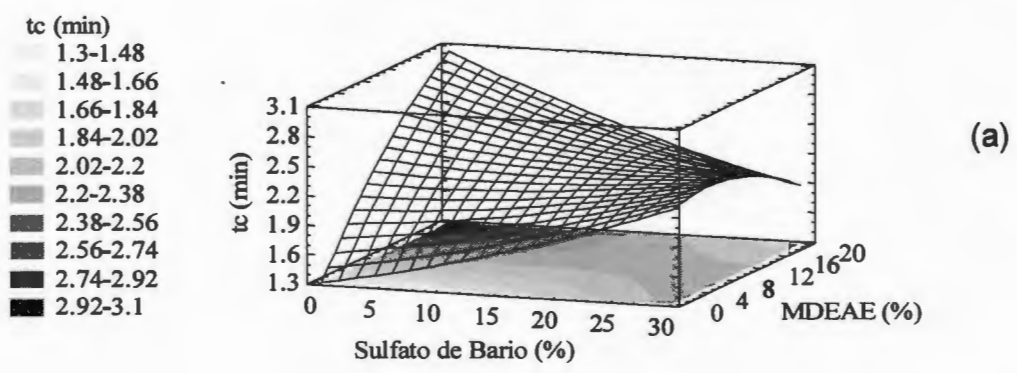


Figura 3.14. Superficies de repuesta y de contorno de los tiempos de curado (t_c) a 37°C de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

La figura 3.15 presenta las superficies de respuesta de las temperaturas máximas (T_{max}) alcanzadas durante el proceso de polimerización a 37°C de los cementos. Como se puede notar, en todos los sistemas la T_{max} disminuyó al aumentar el porcentaje de co-monómero, independientemente de la naturaleza de éste. Asimismo, el porcentaje de sulfato de bario pareció no influir en este parámetro, excepto en las formulaciones preparadas con MDEAE en dónde a bajos porcentajes de co-monómero se observó un ligero incremento en la T_{max} , cuando el contenido de $BaSO_4$ aumentaba. De nuevo, los cementos preparados con 2% de PBO y curados a 37°C exhibieron t_c menores y T_{max} mayores que aquellos curados a 23°C.

Asimismo si se comparan los resultados obtenidos en las pruebas de curado de los cementos preparados con 1 y 2% de PBO, se puede observar que al utilizar MDEAE y 2% de peróxido, los tiempos de curado en las muestras fueron menores que aquellos datos obtenidos con el 1%; en contraste, los valores de T_{max} tienden, en general, a permanecer sin cambio. En este sentido, existen varios reportes ^[39,40,42] que señalan que un aumento en la cantidad de PBO conduce a una disminución del tiempo de curado del cemento (conducta obtenida en este trabajo), aunque Bowen *et al.* ^[41] señala que si la cantidad de peróxido agregada es muy grande, se producirá el fenómeno contrario. Los mismos reportes sugieren que la T_{max} también se incrementa al aumentar el porcentaje de peróxido, aunque esa tendencia no fue obtenida en todos los sistemas estudiados.

3.2.2. Propiedades mecánicas

3.2.2.1. Compresión

La tabla 3.8 presenta los resultados obtenidos de las pruebas a compresión realizadas a las formulaciones experimentales con 2% de PBO.

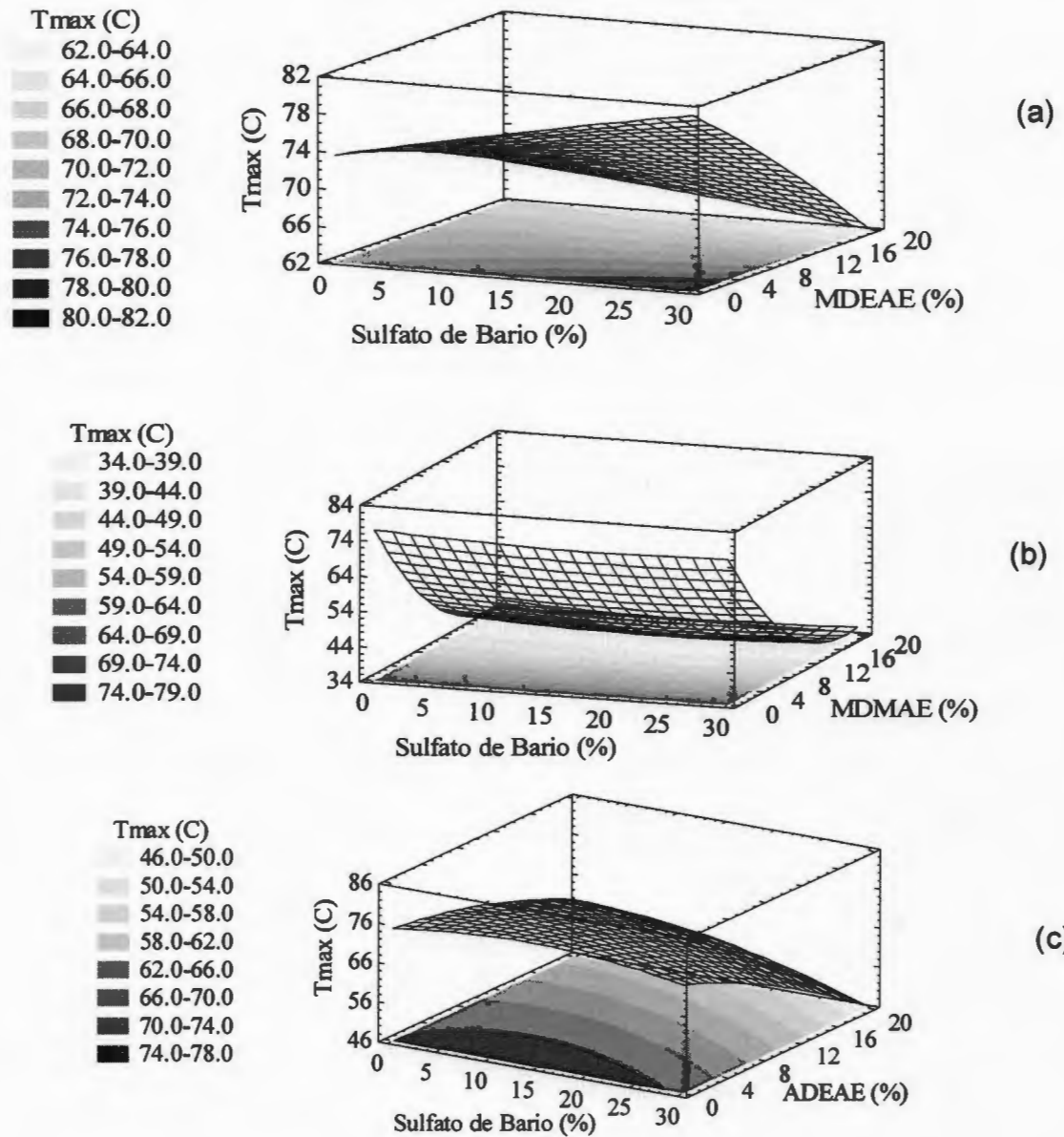


Figura 3.15. Superficies de respuesta y de contorno de las temperaturas máximas de curado (T_{max}) a 37°C con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

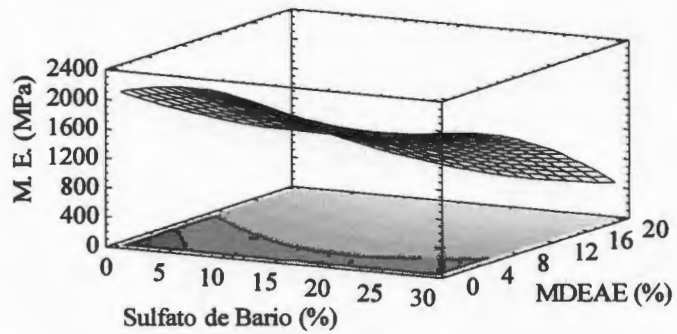
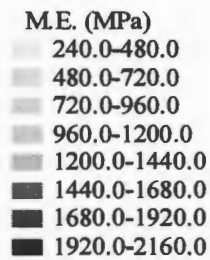
Tabla 3.8. Resultados de las pruebas a compresión de los cementos óseos preparados con 2% de PBO.

Experimento (#)	Módulo Elástico (MPa)			Resistencia Máxima (MPa)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	1402.1	98.4	1029.9	69.4	6.0	54.2
2	2195.5	1819.7	1693.5	108.9	99.3	102.2
3	1901.7	1723.3	1951.1	102.7	91.4	89.6
4	901.5	68.3	461.9	42.2	8.9	22.2
5	336.5	14.7	104.3	5.0	10.2	7.2
6	1409.8	144.7	1107.6	77.8	7.1	58.2
7	1932.9	365.6	1570.2	88.5	15.1	84.3
8	1704.8	1134.4	370.7	96.8	50.7	19.2
9	1778.6	1853.9	1895.6	109.4	110.3	97.5
10	129.4	11.8	23.1	2.4	3.9	5.5
11	1287.3	147.8	1142.6	72.7	8.3	66.8

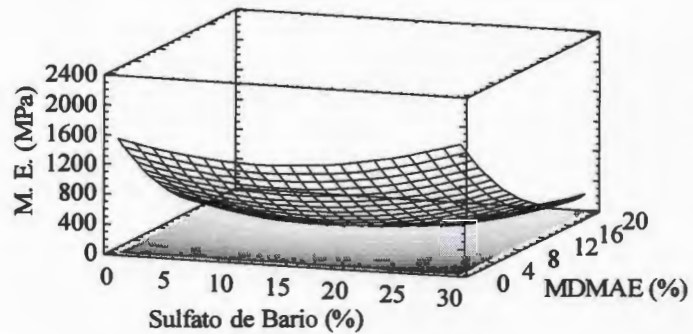
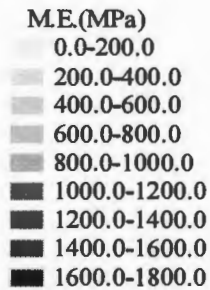
La figura 3.16 muestra los módulos a compresión obtenidos de los cementos para los tres co-monómeros utilizados. Como se puede ver, en todos los casos el módulo elástico disminuyó al aumentar el porcentaje de co-monómero, mientras que el porcentaje de BaSO₄ pareció no influir en este parámetro de manera considerable.

La figura 3.17 muestra las resistencias máximas a compresión obtenidas en los cementos óseos preparados con 2% de PBO. En ella se puede observar que, en todos los casos, un aumento en el porcentaje de co-monómero disminuyó la resistencia mecánica. También se puede observar que el contenido del agente de contraste pareció no influir en esta propiedad, excepto en las formulaciones que contenían MDMAE, donde se puede notar que un aumento en el contenido del BaSO₄, también disminuye esta propiedad.

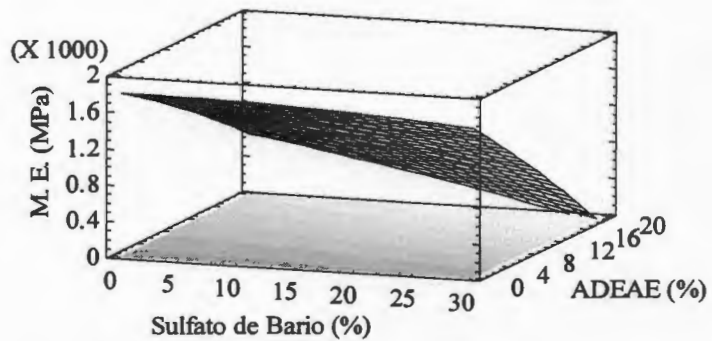
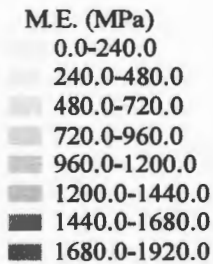
Con base en los resultados obtenidos en esta sección, se puede decir que para cumplir con la resistencia mínima a compresión, establecida en el estándar respectivo (70 MPa), no se deben de preparar cementos con altos contenidos de co-monómero.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.16. Superficies de respuesta y de contorno del módulo elástico a compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

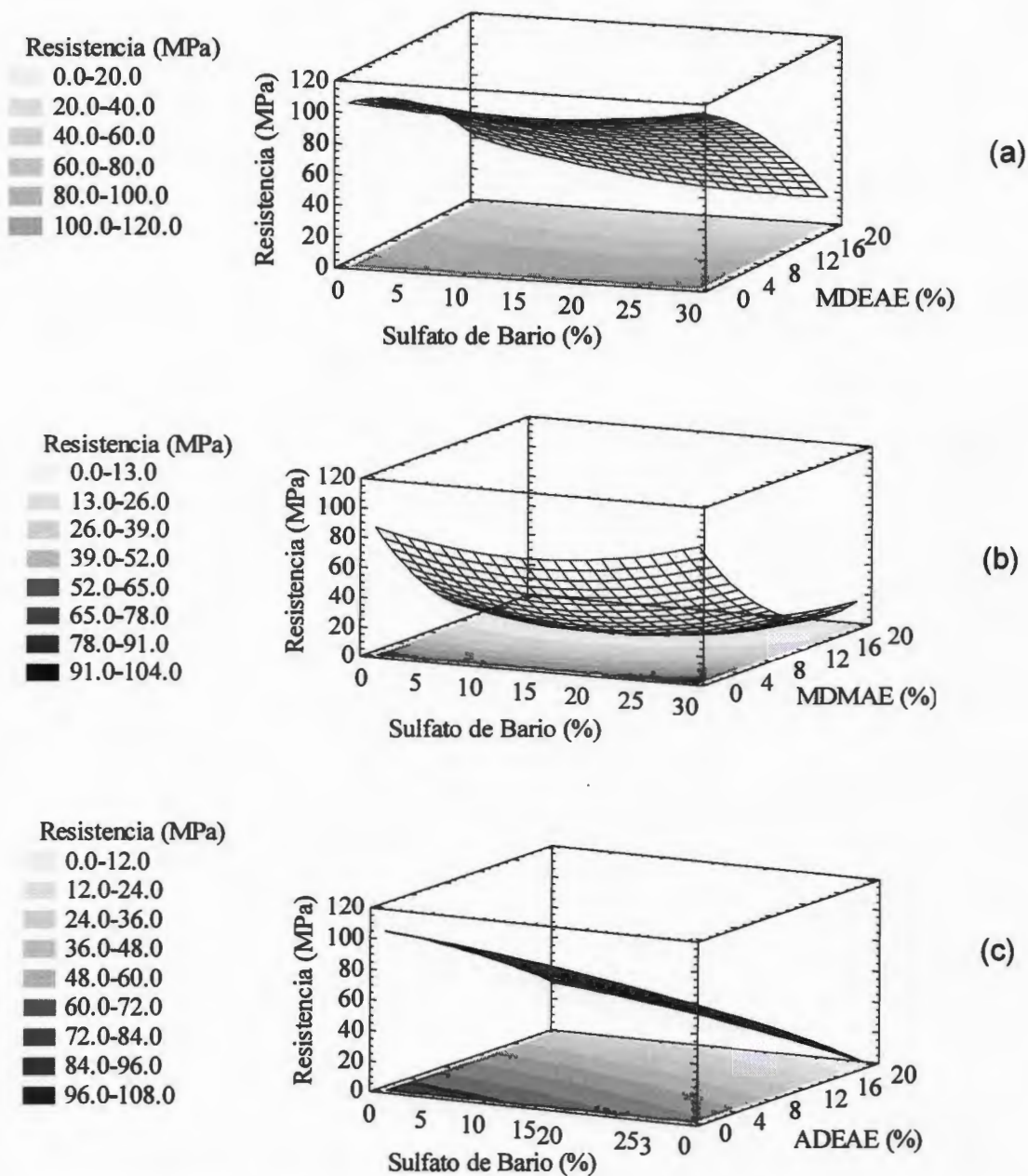


Figura 3.17. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a compresión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDEAE y; c) ADEAE.

3.2.2.2. Flexión

La tabla 3.9 muestra los resultados obtenidos de las pruebas a flexión realizadas a las formulaciones de cementos óseos con 2% de iniciador (PBO) y las figuras 3.18 y 3.19 presentan las superficies de respuesta y de contorno generados a partir de los resultados de la tabla anterior para los tres comonomeros.

Tabla 3.9. Resultados de las pruebas a flexión en cementos óseos con 2% de PBO.

Experimento (#)	Módulo Elástico (MPa)			Resistencia Máxima (MPa)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	1561.3	789.6	1426.3	30.4	4.4	36.1
2	2188.8	2165.1	2505.4	40.8	50.7	60.1
3	2905.3	2151.8	2374.9	43.8	36.1	45.9
4	605.8	142.7	240.6	23.1	1.7	3.2
5	65.1	53.1	52.1	2.1	3.9	1.9
6	1388.3	691.8	1410.9	31.3	4.2	37.1
7	2011.0	1498.1	1623.9	51.3	5.4	54.7
8	1104.3	142.7	165.7	25.5	2.4	10.5
9	2515.1	3246.2	2755.0	39.4	55.9	50.6
10	15.3	9.7	14.2	3.7	2.7	1.9
11	1359.3	805.0	1419.5	31.2	3.5	36.7

En general, se puede observar que un incremento en el contenido de comonomero produce una disminución del módulo a la flexión en todos los casos (ver figura 3.18). Asimismo, se puede observar que un incremento en la cantidad del agente de contraste produce el mismo efecto en la rigidez del material, es decir, un aumento en el porcentaje de sulfato produce una disminución en el módulo, excepto en las formulaciones que poseen bajo contenido de MDEAE, en donde el contenido de BaSO₄ pareció no influir en este parámetro (ver figura 3.18a).

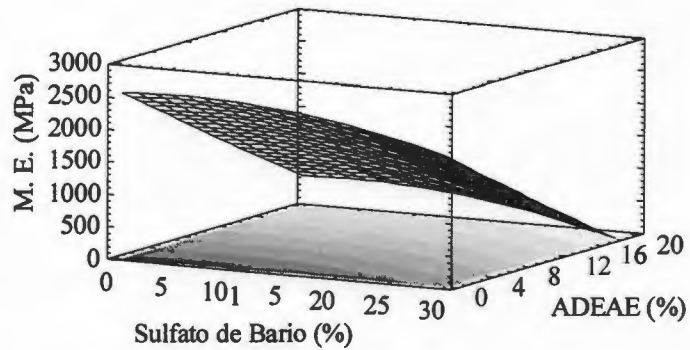
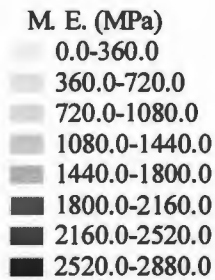
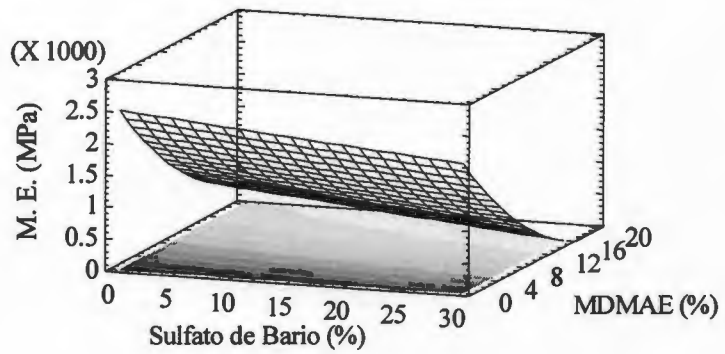
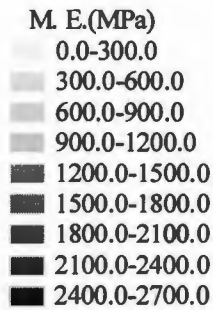
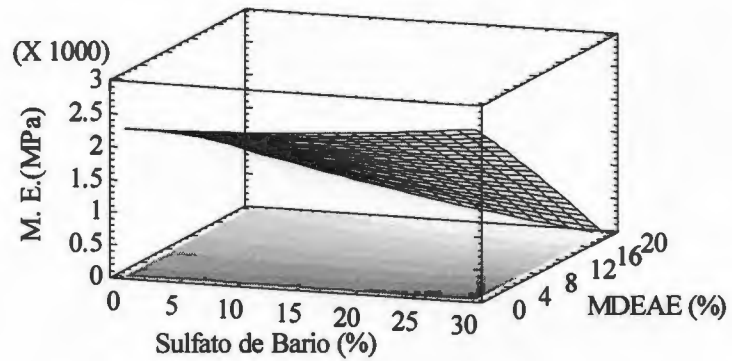
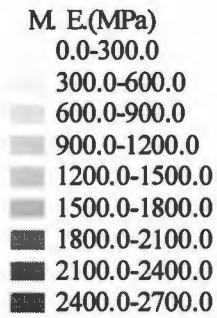


Figura 3.18. Superficies de respuesta y de contorno de los módulos a flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

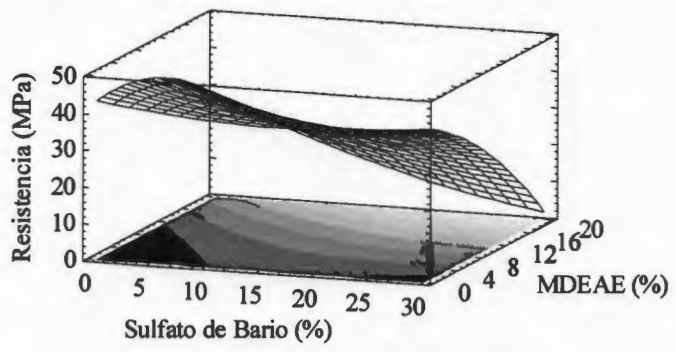
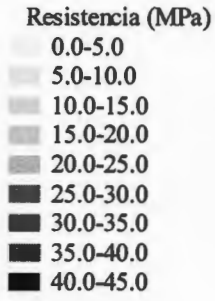
Además, se puede mencionar que para cumplir con el módulo a flexión mínimo para cementos óseos establecido en el estándar respectivo (1800 MPa), se deben de preparar cementos por porcentajes de hasta 5% de co-monomero, aproximadamente y un contenido de sulfato de bario máximo (30%).

En la figura 3.19 se observan las resistencias a flexión obtenidas de los cementos óseos experimentales. En general se puede observar que la resistencia máxima disminuyó cuando se incrementó la concentración tanto de los co-monomeros como del agente de contraste.

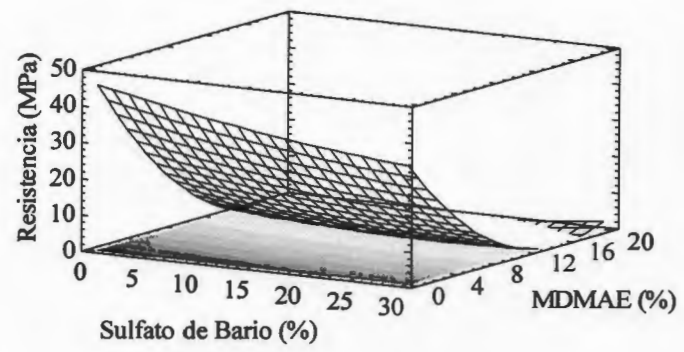
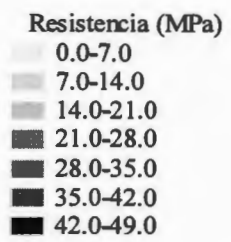
La resistencia mínima a flexión que deben de poseer los cementos óseos, según el estándar respectivo, es de 50 MPa ^[37]. Así, se puede decir que ninguna formulación que contenga MDEAE ó MDMAE cumplirá con este requerimiento, aunque las formulaciones que contengan ADEAE hasta en un 8% y sulfato de bario hasta un 20% si cumplirán con lo establecido en la norma.

En general, si se comparan los resultados de las pruebas a compresión de los cementos con 1 y 2% de PBO, se puede mencionar que los cementos preparados con este último valor mostraron valores de módulo mayores y resistencias similares que aquellos preparados con 1%. En contraste, en las pruebas a flexión se observó el fenómeno contrario, es decir, módulo similar y resistencias menores. Lo anterior confirma que si se modifica la razón PBO/DMPT las propiedades mecánicas cambian.

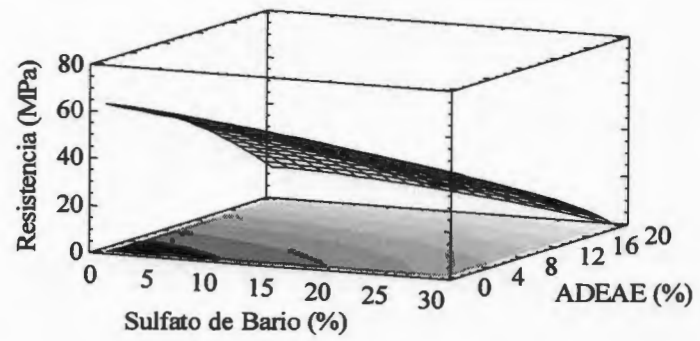
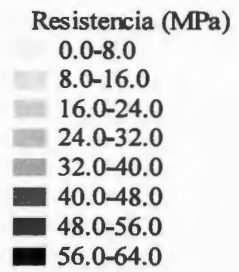
Ginebra *et al.* ^[42], y Vázquez *et al.* ^[39] señalan haber obtenido un aumento en el valor del módulo y de la resistencia a compresión al incrementar la cantidad de PBO en la formulación del cemento; sin embargo, Vázquez ^[39] indica que en realidad existe una cantidad óptima de peróxido de benzoilo que debe ser usado en los cementos. Si este valor es superado, entonces las propiedades tenderán a presentar la conducta opuesta.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.19. Superficies de respuesta y de contorno de la resistencia a la flexión de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

3.2.3. Ángulo de contacto en agua

La tabla 3.10 muestra los ángulos de contacto (θ) formados entre una gota de agua destilada y la superficie de los cementos, asumiendo la misma rugosidad para todas las muestras. La figura 3.20 muestra las superficies de contacto y de contomo para los tres co-monómeros estudiados en los cementos experimentales con 2% de iniciador (PBO).

Tabla 3.10. Resultados de la propiedad superficial analizada con co-monómeros y 2% de PBO, ángulos de contacto (θ).

Experimento (#)	Ángulos de Contacto en agua (θ)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	72.2	54.3	61.3
2	60.7	67.3	69.3
3	68.0	56.7	70.0
4	64.7	52.3	65.7
5	75.3	46.7	61.0
6	76.0	55.0	61.0
7	61.7	57.7	60.3
8	76.3	58.7	65.7
9	73.7	71.3	72.0
10	62.7	46.3	69.7
11	72.0	52.7	62.3

Como se puede observar, cada co-monómero genera un comportamiento diferente, el cual a su vez es distinto al obtenido en los cementos preparados con 1% de peróxido. En la figura 3.20a se observa que a bajas concentraciones de BaSO₄ y de MDEAE se obtuvieron los cementos con mayores características hidrófilas (menores ángulos de contacto) y, conforme se incrementaban los porcentajes de sulfato y co-monómero, los cementos se vuelven hidrófobos, es decir (aumentaba el ángulo de contacto) aunque hay formulaciones que maximizan este parámetro (las formulaciones con altos porcentajes de BaSO₄ y 10 % de MDEAE aproximadamente). En contraste, los cementos preparados con

MDMAE (ver figura 3.20b) mostraron la conducta contraria a la exhibida para el MDEAE.

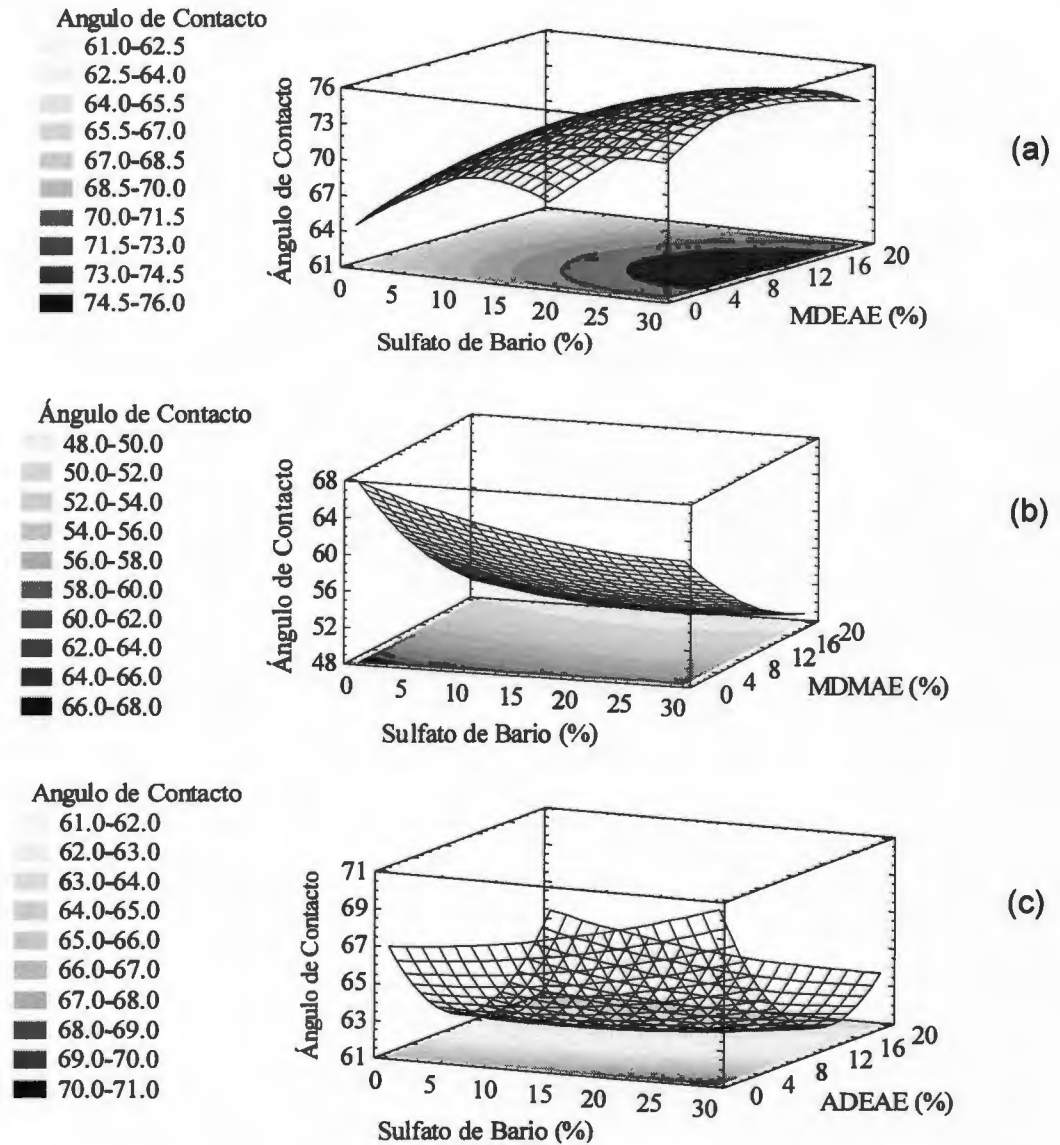


Figura 3.20. Superficies de respuesta y de contorno del ángulo de contacto en agua de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

Finalmente, los cementos preparados con ADEAE (ver figura 3.20c) muestran que conforme se incrementó el porcentaje de monómero la superficie se volvía más hidrófila; pero si la concentración de este monómero aumentaba por encima del 15% la superficie se volvía de nuevo hidrófoba. Se ha reportado que el grado de protonación del grupo amino del co-monómero (ADEAE) es el responsable de este cambio de comportamiento ^[13]. Asimismo, en este último sistema el contenido de sulfato parece no influir en el ángulo formado.

3.2.4. Temperatura de transición vítrea (T_g)

La tabla 3.11 muestra los valores de T_g obtenidos de los cementos preparados para los tres co-monómeros estudiados y en la figura 3.21 las superficies de respuesta y de contorno obtenidas de los resultados anteriores.

Tabla 3.11. Resultados de la T_g de los cementos óseos preparados con 2% de PBO.

Experimento (#)	Temperatura de transición vítrea (T_g)		
	MDEAE	MDMAE	ADEAE
1	59	43	66
2	83	75	79
3	79	63	83
4	58	46	80
5	66	43	64
6	58	47	62
7	67	49	63
8	66	46	61
9	81	80	82
10	59	44	64
11	58	45	66

Se puede observar que al utilizar tanto el MDEAE como el MDMAE (ver figuras 3.21a y b) la T_g disminuyó al aumentar la concentración de dichos co-

monómeros, mientras que el sulfato de bario parece no afectar de manera significativa esta propiedad.

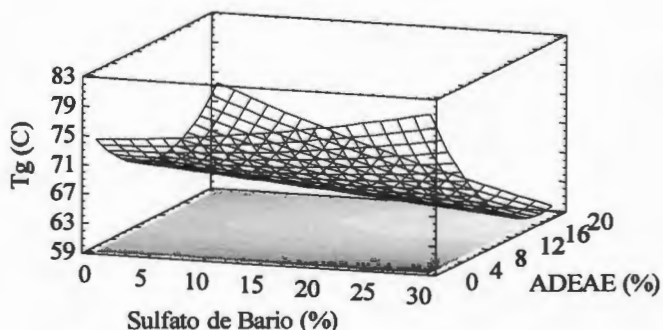
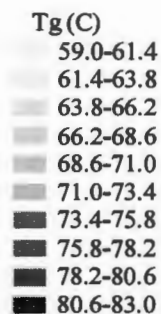
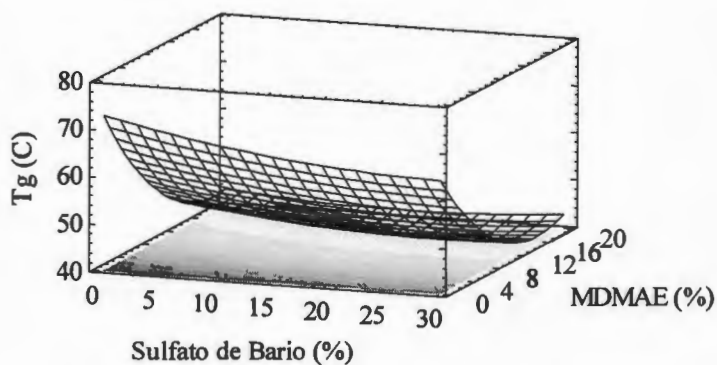
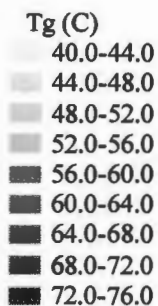
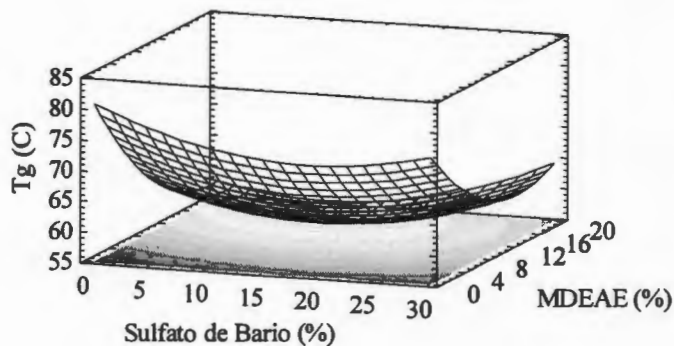
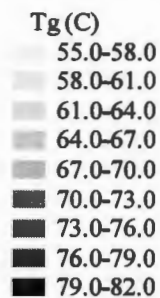


Figura 3.21. Superficies de respuesta y de contorno de la T_g de los cementos preparados con: a) MDEAE; b) MDMAE y; c) ADEAE.

Por último, los cementos preparados con ADEAE presentaron un comportamiento diferente a los dos anteriores; cuando el contenido de ADEAE es bajo, la T_g aumenta al incrementarse el contenido de sulfato, mientras que cuando es alto sucede lo contrario. Además, se puede notar que a bajos contenidos de sulfato existe una zona que minimiza la T_g de los cementos; en contraste, cuando el contenido de sulfato aumenta, la T_g disminuye conforme se incrementa el contenido de comonomero. De hecho, es en esta última zona en donde se obtienen los menores valores de T_g .

3.2.5. Monómero residual.

Aunque se ha señalado en la literatura que un aumento en la concentración del PBO en las formulaciones de cementos óseos conduce a una disminución en el valor del monómero residual (MMA residual) ^[12, 42], la determinación de este parámetro no se realizó para los cementos preparados con 2% de PBO ya que los tiempos de curado obtenidos con este sistema no fueron apropiados para VPP y/o CP.

Como información adicional, en los apéndices 1 y 2 se muestran los polinomios obtenidos para todas y cada una de las pruebas de caracterización de los cementos preparados con 1 y 2 % de peróxido de benzoilo, respectivamente. Estas ecuaciones sirven para poder preparar una formulación de cemento óseo con propiedades físico-químicas y mecánicas específicas, dentro de los intervalos estudiados, o bien estimar una determinada propiedad si son proporcionados los contenidos de ambos agregados.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir lo siguiente:

- Se prepararon y caracterizaron cementos óseos utilizando tres monómeros con diferentes grupos amino y sulfato de bario como agente de contraste; se observó que algunas de las formulaciones podrían ser empleadas en VPP y/o CP.
- Los cementos preparados con monómeros con grupos amino mostraron un incremento en los tiempos de curado y una reducción en las temperaturas máximas alcanzadas durante la polimerización, excepto aquellos preparados con MDMAE. Lo anterior es, sin duda, benéfico para su aplicación en una VPP o CP.
- En todos los casos, los cementos preparados con los co-monómeros con grupos amino presentaron T_{max} cercanas a los 50°C, aún en los casos más extremos. Estos valores son muy inferiores a la permitida en la norma ISO 5833 ($T_{max}= 90^{\circ}C$), por lo que se reduce la posibilidad de que exista necrosis térmica durante el uso clínico de estos materiales.
- Un aumento en la concentración de PBO en la formulación del cemento óseo genera una reducción en los tiempos de curado lo que ocasiona que éstos no sean adecuados para VPP o CP.
- La incorporación de este tipo de co-monómeros produce, en la mayoría de los casos, una reducción tanto en el módulo como en la resistencia a flexión y compresión. A pesar de lo anterior, los cementos preparados con MDEAE y ADEAE cumplen con la resistencia mínima a compresión establecida en la norma (70 MPa). Caso contrario ocurre con el MDMAE, cuyos cementos no cumplen, en su mayoría, con este requisito. Sin embargo, se ha reportado que varias formulaciones comerciales de cementos utilizados para VPP (Cranioplastic[®], Osteobond[®], Simplex[®] y Fixos[®]) tampoco cumplen con ello.

En lo referente a flexión, se recomienda usar cantidades de co-monómero que rondan el 6% para cumplir con el estándar (50 MPa).

- La incorporación de monómeros con grupos amino genera cementos con un mayor carácter hidrófilo, aunque sólo bajo ciertas condiciones.
- El sulfato de bario, en el intervalo de estudio (0 – 30 %), parece no influir de manera determinante en la mayoría de las propiedades de los cementos, aunque en varios casos se puede observar que existe una interacción entre éste y la otra variable independiente.

RECOMENDACIONES PARA TRABAJO FUTURO

A pesar de que los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que algunas formulaciones pueden ser utilizadas en VPP y/o CP, se recomienda realizar estudios complementarios sobre los siguientes aspectos:

- Pruebas reológicas, con el propósito de determinar tanto la cantidad de material inyectado como la viscosidad de la pasta del cemento.
- Pruebas radiológicas para determinar las características radiopacas de las formulaciones preparadas en este estudio.
- Evaluar las propiedades de los cementos al estar en contacto con un fluido corporal, simulado.
- Comparar los resultados obtenidos con aquellos generados por cementos comerciales.
- Realizar pruebas de citotoxicidad y genotoxicidad.

REFERENCIAS

1. H. Franck, B.M. Boszczyk, M. Bierschneider, H. Jaksche, Interdisciplinary approach to balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures, *Eur. Spine. J. I (Suppl. 2)*, 12, S163- S167, 2003.
2. M. Márquez Miranda, R. Ferreyro Irigoyen, Sistema biomédico para vertebroplastia, *Rev. Mex. Ing. Biomed.* 25, 104-108, 2004.
3. R. Ferreyro Irigoyen, R. Rojas Jasso, G. M. L. Escobar, O. R. García, E. M. Mireles, P. Salgado Lujambio, J. Sánchez Cortazar, Vertebroplastia Percutánea: criterios de selección. *Anal. de Reol. Méx*, 1, 497-506, 2002.
4. <http://departamentos.unican.es/med&psiq/MI/Capitulo%2031.pdf>, octubre 2007.
5. G. Baroud, C. Matsushita, M. Samara, L. Beckman, T. Steffen, Influence of oscillatory mixing on the injectability of three acrylic and two calcium-phosphate bone cements for vertebroplasty, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl Biomater*, 68B, 105-111, 2004.
6. J. Hillmeier, P.J. Meeder, G. Nöldge, C. Kasperk, Minimally invasive reduction and internal stabilization of osteoporotic vertebral body fractures (balloon kyphoplasty), *Eur. J. Traum*, 31, 280-290, 2005.
7. S. Priya-Suresh, R.W. Whitehouse, Vertebroplasty and kyphoplasty, *J. British Menop. Soc*, 11, 28-32, 2005.
8. M.A. Mendoza-Romo, J.M. Escalante-Pulido, R. Martínez-Zúñiga, M.C. Ramírez- Arriola, Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Determinación por densitometría periférica, *Rev. Méd. IMSS*, 41, 193-202, 2003.
9. Conociendo Clfoplastía. International Myeloma Foundation. California (2005) S5-19.
10. Verlaan Jorrit-Jan, F. Cumhur Oner, W. J. A. Dhert. Anterior Spinal column augmentation with injectable bone cements. *Biomaterials* 27 (2006) 290-301.

11. L. H. Chan Chan, Estudio sobre las propiedades térmicas de cementos óseos para aplicaciones ortopédicas, Tesis de Licenciatura, UADY, México, 2001, Capítulos 2 y 5.
12. J.M. Cervantes-Uc, Estudio de la relación estructura-propiedades en cementos óseos acrílicos preparados con monómeros alifáticos y aromáticos, Tesis de Doctorado, UAM-Iztapalapa, México, 2005, Capítulos 1, 3 y 4.
13. M. E. Islas Blancas, Estudio de las propiedades mecánicas de cementos óseos bioactivos, Tesis de Licenciatura, UNAM, México, 2001, Capítulos 1 y 2.
14. R. A. Santos Magaña, Implementación de un sistema de monitoreo del fraguado de cementos óseos para su uso ortopédico, Tesis de Licenciatura, UADY, México, 2002, Capítulos 1 y 2.
15. G. Lewis, Injectable Bone Cements for Use in Vertebroplasty and Kyphoplasty: State-of-the-Art Review, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater*, 76B, 456-468, 2005.
16. <http://entomomedico.net/noticias/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=2291>
17. J.A. Méndez, M. Fernández, A. González-Corchón, M. Salvado, F. Collía, J.A. Pedro, B.L. Levenfeld, A. López-Bravo, B. Vázquez, J. San Román, Injectable self-curing bioactive acrylic-glass composites charged with specific anti-inflammatory/analgesic agent, *Biomaterials* 25, 2381-2392, 2004.
18. R. García Carrodegua, B. Vázquez Lasa, J. San Román del Barrio, Injectable acrylic bone cements for vertebroplasty with improved properties, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl Biomater*, 68B, 94-104, 2004.
19. G. B. Aroud, T. Steffen, A new cannula to ease cement injection during vertebroplasty, *Eur. Spine J*, 14, 474-479, 2005.

20. U. Gbureck, J.E. Barralet, K. Spatz, L.M. Grover, R. Thull, Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement, *Biomaterials* 25, 2187-2195, 2004.
21. I. Al-Assir, A. Pérez-Higueras, J. Floerensa, A. Muñoz, E. Cuesta, Percutaneous vertebroplasty: A special syringe for cement injection. Technical note, *Amer. J. Neuro*, 21, 159-161, 2000.
22. R. Chavali, R. Resijek, S.K. Knight, I.S. Choi, Extending polymerization time of polymethacrylate cement in percutaneous vertebroplasty with ice bath cooling. Technical note, *Amer. J. Neuro*, 24, 545-546, 2003.
23. L.E. Jasper, H. Deramod, J.M. Mathis, Belkoff, Material properties of various cements for use with vertebroplasty, *J. Mater. Sci: Mater. Med*, 13, 1-5, 2002.
24. C.S.J. Van Hooy-Corstjen, T.L.B. Slots, L.H. Koole, Bone cement with increased contrast for vertebroplasty, *Proceed. 19th Europ. Conference of Biomaterials*, Italia, T271, 2005.
25. F. Zhao, W.W. Lu, K.D.K. Luk, K.M.C. Cheung, C.T. Wong, J.C.Y. Leong, K.D. Yao, Surface treatment of injectable strontium-containing bioactive bone cement for vertebroplasty, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl Biomater*, 69B, 79-86, 2004.
26. K. Goto, S. Shizato, S. Fujibayashi, K. Kawanabe, R. Kowalski, T. Nakamura, Development of a new composite bone cement as a bone substitute for vertebroplasty, *Proceed. 19th Europ. Conference Biomater*, Italia, T267-P63, 2005.
27. R. L. Parra J. Fernández M. Vázquez B. Deb S. DiSilvio L. López-Bravo A. San Román J. Polymeric acrylic systems as cements and carriers of eugenol derivatives: properties and biocompatibility. *Proceedings of 19th Europ. Conference of Biomater.*. Sorrento, Italia. T267, 2005.
28. M.E. Islas-Blancas, J.M. Cervantes-Uc, R. Vargas-Coronado, J.V. Cauch-Rodríguez, R. Vera-Graziano, A. Martínez-Richa, Characterization of bone

- cements prepared with functionalized methacrylates and hydroxyapatite, *J.Biomater Sci: Polym Ed*, 12, 893-910, 2001.
29. A. Canul-Chuil, R. Vargas-Coronado, J.V. Cauich-Rodríguez, A. Martínez-Richa, E. Fernández, S.N. Nazhat, Comparative study of bone cements prepared with Esther HA or α -TCP and functionalized methacrylates, *J Biomed Mater Res Part B App Biomater*, 64B, 27-37, 2003.
 30. N.B. Watts, S.T. Harris, H.K. Genant, Treatment of Painful Osteoporotic Vertebral Fractures with Percutaneous Vertebroplasty or Kyphoplasty, *Osteoporos Int.*, 12, 429-437, 2001.
 31. S. Cervín Serrano, A. B. Irineo Cabrales, P. Flores Flores, I. Osuna. Ramírez. Vertebroplastía: Tratamiento del dolor por fractura vertebral compresiva osteoporótica. *Acta Ortopédica Mexicana* 19, 143-151, 2005.
 32. J. M. Cervantes Uc, Obtención de un material compuesto estructural utilizando el proceso de extrusión, Tesis de Licenciatura, UADY, México, 1993, Capítulo 2.
 33. B. Vázquez, , C. Elvira, B. Levenfeld, B. Pascual, I. Gofí, M. Gurruchaga, M.P. Ginebra, F.X. Gil, J.A. Planell, P.A. Liso, M. Rebuerta, J. San Román, Application of tertiary amines with reduced toxicity to the curing process of acrylic bone cements, *J Biomed Mater Res* 34, 129-136, 1997.
 34. J.M. Cervantes-Uc, H. Vázquez-Torres, J. Cauich-Rodríguez, B. Vázquez-Lasa, J. San Román del Barrio, Comparative study on properties of acrylic bone cements prepared with either aliphatic or aromatic functionalized methacrylates, *Biomaterials* 26, 4063-4072, 2005.
 35. E. Larraz, C. Elvira, J. San Román. Design and Properties of Novel Self-Curing Acrylic Formulations for Application in Intervertebral Disks Restoration. *Biomacromolecules*. 6, 2058-2066, 2005.
 36. M.B. Stephen, J.M.M., H. Deramond, L.E. Jasper, An Ex Vivo Biomechanical Evaluation of a Hydroxyapatite Cement for Use with Kyphoplasty, *Amer J Neuroradiol*, 22, 1212-1216, 2001.

37. Internacional Standard ISO 5833, Implant for surgery-acrylic resin cements, Switzerland, 1992.
38. G.M. Brauer, D.R. Steinberger, J.W. Stansbury, Dependence of curing time, peak temperature and mechanical properties on the composition of bone cements, *J Biomed Mater Res*, 20, 839-852, 1986.
39. B. Vazquez, J. San Roman, S. Deb, W. Bonfield, Application of long chain amine activator in convencional acrylic bone cement, *J. Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 43, 131-139, 1998.
40. P. Montemartini, T. Cuadrado, P. Frontini, Fracture evaluation of acrylic bone cements modified with hydroxyapatite: influence of the storage conditions, *J Mat Sci: Mat Med*, 10, 309-317, 1999.
41. R.L. Bowen, H. Argentar, A method for determining the optimum peroxide-to-amine ratio for self-curing resins, *J Appl Polym Sci*, 17, 2213-2222, 1973.
42. M.P. Ginebra, F.X. Gil, J.A. Planell, B. Pascual, I. Gofí, M. Gurruchaga, B. Levenfeld, B. Vázquez, J. San Román, Relationship between the morphology of PMMA particles and properties of acrylic bone cements. *J Mater Med*, 7, 375-379, 1996

APENDICE 1

Las tablas que se presentan a continuación muestran las ecuaciones de los polinomios obtenidos para cada prueba de caracterización realizada a los cementos con el 1 % de PBO.

Tabla A1.1. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 23°C.

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$t_c = 3.00152 + (0.125367)X_1 + (0.336672)X_2 - (0.00243611)X_1^2 + (0.0000833333)X_1X_2 - (0.00893123)X_2^2$ $T_{max} = 52.5089 - (0.204919)X_1 - (0.807555)X_2 + (0.00116574)X_1^2 + (0.0059)X_1X_2 + (0.00379783)X_2^2$
MDMAE	$t_c = 2.79403 - (0.100585)X_1 - (0.253233)X_2 + (0.00491759)X_1^2 - (0.00306667)X_1X_2 + (0.00733957)X_2^2$ $T_{max} = 36.5605 + (0.308567)X_1 - (1.57578)X_2 - (0.000752784)X_1^2 - (0.0174833)X_1X_2 + (0.0607063)X_2^2$
ADEAE	$t_c = 2.60761 + (0.0389652)X_1 + (0.0503333)X_2 - (0.000065745)X_1^2 + (0.0003)X_1X_2 + (0.00327708)X_2^2$ $T_{max} = 51.9025 - (0.117823)X_1 - (0.57572)X_2 + (0.00308427)X_1^2 - (0.00608333)X_1X_2 - (0.00116046)X_2^2$

Tabla A1.2. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 37°C.

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$t_c = 2.59584 + (0.0112693)X_1 + (0.0909703)X_2 - (0.000534261)X_1^2 - (0.00116667)X_1X_2 - (0.000827086)X_2^2$ $T_{max} = 86.5598 - (0.316584)X_1 - (0.0785562)X_2 - (0.0247768)X_1^2 + (0.0579667)X_1X_2 - (0.0701231)X_2^2$
MDMAE	$t_c = 2.1034 - (0.0258913)X_1 - (0.144961)X_2 + (0.000567593)X_1^2 - (0.00015)X_1X_2 + (0.00302708)X_2^2$ $T_{max} = 83.2515 - (0.540146)X_1 - (4.5136)X_2 - (0.00694815)X_1^2 + (0.0388833)X_1X_2 + (0.104442)X_2^2$
ADEAE	$t_c = 2.2133 - (0.0264725)X_1 + (0.00366968)X_2 + (0.0010287)X_1^2 + (0.00221667)X_1X_2 + (0.00156461)X_2^2$ $T_{max} = 60.5647 + (0.0290584)X_1 - (0.579513)X_2 - (0.00661019)X_1^2 + (0.0023)X_1X_2 - (0.00559803)X_2^2$

**Tabla A1.3. Polinomios obtenidos para las pruebas de compresión.
Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.**

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	M. E. = $1244.77 - (3.83578)X_1 - (19.4495)X_2 + (0.486029)X_1^2 - (0.171915)X_1X_2 + (0.14177)X_2^2$ Resistencia = $98.9652 - (0.5307)X_1 - (1.74962)X_2 + (0.00738213)X_1^2 - (0.0230112)X_1X_2 - (0.0460276)X_2^2$
MDMAE	M. E. = $1099.49 - (5.27565)X_1 - (126.001)X_2 + (0.251313)X_1^2 - (0.307957)X_1X_2 + (3.67089)X_2^2$ Resistencia = $73.4753 - (0.90766)X_1 - (8.4037)X_2 + (0.0133322)X_1^2 + (0.0295201)X_1X_2 + (0.231902)X_2^2$
ADEAE	M. E. = $1499.09 + (1.92474)X_1 - (17.1485)X_2 + (0.119056)X_1^2 - (1.33231)X_1X_2 - (0.880612)X_2^2$ Resistencia = $97.0671 - (0.166493)X_1 - (2.21624)X_2 - (0.00433701)X_1^2 - (0.0356882)X_1X_2 - (0.0366595)X_2^2$

**Tabla A1.4. Polinomios obtenidos para las pruebas de flexión.
Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.**

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	M. E. = $2418.01 + (18.3978)X_1 - (69.4878)X_2 - (0.501093)X_1^2 + (0.525399)X_1X_2 - (0.616467)X_2^2$ Resistencia = $43.6239 - (0.0662668)X_1 - (0.010559)X_2 - (0.00405778)X_1^2 - (0.00072716)X_1X_2 - (0.0278154)X_2^2$
MDMAE	M. E. = $2061.99 - (3.88306)X_1 - (239.785)X_2 + (1.15355)X_1^2 - (2.48288)X_1X_2 + (7.46701)X_2^2$ Resistencia = $41.8053 - (0.0183835)X_1 - (5.01666)X_2 + (0.0189608)X_1^2 - (0.0494186)X_1X_2 + (0.154637)X_2^2$
ADEAE	M. E. = $2646.53 + (9.50061)X_1 - (58.4776)X_2 - (0.29749)X_1^2 - (0.542747)X_1X_2 - (1.62824)X_2^2$ Resistencia = $61.3104 - (0.226238)X_1 + (0.554741)X_2 - (0.00395737)X_1^2 - (0.0197333)X_1X_2 - (0.111905)X_2^2$

Tabla A1.5. Polinomios obtenidos para las pruebas de ángulos de contacto (θ).

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$\theta = 70.144 - (0.171146)X_1 - (1.33272)X_2 + (0.00611019)X_1^2 - (0.00666667)X_1X_2 + (0.0304229)X_2^2$
MDMAE	$\theta = 61.2894 + (0.213856)X_1 - (0.109727)X_2 - (0.00724446)X_1^2 - (0.0089)X_1X_2 + (0.01785)X_2^2$
ADEAE	$\theta = 69.7645 + (0.0518551)X_1 - (0.0959794)X_2 + (0.00167223)X_1^2 - (0.01)X_1X_2 - (0.0245876)X_2^2$

Tabla A1.6. Polinomios obtenidos para las pruebas de temperatura de transición vítrea (T_g)

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$T_g = 69.7879 + (0.220006)X_1 - (0.433253)X_2 + (0.00250093)X_1^2 - (0.0309167)X_1X_2 + (0.010827)X_2^2$
MDMAE	$T_g = 76.6146 - (1.34498)X_1 - (3.07257)X_2 + (0.0089313)X_1^2 + (0.0820333)X_1X_2 + (0.0851806)X_2^2$
ADEAE	$T_g = 70.9961 - (0.260505)X_1 - (1.56656)X_2 + (0.0115509)X_1^2 - (0.00255)X_1X_2 + (0.0254396)X_2^2$

Tabla A1.7. Polinomios obtenidos para el monómero residual (M.R.)

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$M. R. = 2.00751 - (0.0347149)X_1 + (0.146072)X_2 + (0.00132778)X_1^2 + (0.00133333)X_1X_2 - (0.0019625)X_2^2$
MDMAE	$M. R. = 4.06238 + (0.0996959)X_1 + (0.734427)X_2 - (0.0050287)X_1^2 - (0.00191667)X_1X_2 - (0.0315646)X_2^2$
ADEAE	$M. R. = 4.06238 + (0.0996959)X_1 + (0.734427)X_2 - (0.0050287)X_1^2 - (0.00191667)X_1X_2 - (0.0315646)X_2^2$

APENDICE 2

Las tablas que se presentan a continuación muestran las ecuaciones de los polinomios obtenidos para cada prueba de caracterización realizada a los cementos con el 2 % de PBO.

Tabla A2.1. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 23°C.

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$t_c = 1.65138 + (0.0949841)X_1 + (0.268886)X_2 - (0.00227778)X_1^2 - (0.0062)X_1X_2 - (0.00912502)X_2^2$ $T_{max} = 53.105 - (0.0341811)X_1 - (0.988016)X_2 - (0.00235092)X_1^2 - (0.01125)X_1X_2 + (0.0122103)X_2^2$
MDMAE	$t_c = 2.17046 - (0.02025)X_1 - (0.264296)X_2 + (0.001275)X_1^2 - (0.0012)X_1X_2 + (0.00799375)X_2^2$ $T_{max} = 48.0787 - (0.206215)X_1 - (2.36226)X_2 + (0.00371759)X_1^2 + (0.00546667)X_1X_2 + (0.0677396)X_2^2$
ADEAE	$t_c = 2.13174 + (0.0547386)X_1 + (0.25101)X_2 + (0.000706485)X_1^2 - (0.00701667)X_1X_2 - (0.0108604)X_2^2$ $T_{max} = 49.9627 - (0.0359265)X_1 + (0.166034)X_2 - (0.00474627)X_1^2 - (0.0133667)X_1X_2 - (0.0320792)X_2^2$

Tabla A2.2. Polinomios obtenidos para los tiempos de curado (t_c) y temperaturas máximas (T_{max}) obtenidos a 37°C.

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	$t_c = 1.30387 + (0.0215539)X_1 + (0.126991)X_2 + (0.000349074)X_1^2 - (0.00351667)X_1X_2 - (0.00201458)X_2^2$ $T_{max} = 73.4901 + (0.276103)X_1 - (0.217745)X_2 - (0.00110186)X_1^2 - (0.019)X_1X_2 - (0.00722933)X_2^2$
MDMAE	$t_c = 1.60203 - (0.0272841)X_1 - (0.153152)X_2 + (0.000647222)X_1^2 - (0.0000333333)X_1X_2 + (0.00428125)X_2^2$ $T_{max} = 76.8649 - (0.219934)X_1 - (4.46825)X_2 + (0.00585185)X_1^2 + (0.00166667)X_1X_2 + 0.123167X_2^2$
ADEAE	$t_c = 1.89893 - (0.001623)X_1 + (0.141583)X_2 + (0.000445372)X_1^2 - (0.00218333)X_1X_2 - (0.00579793)X_2^2$ $T_{max} = 74.3879 + (0.374436)X_1 - (0.220025)X_2 - (0.0137685)X_1^2 - (0.0213333)X_1X_2 - (0.0237293)X_2^2$

**Tabla A2.3. Polinomios obtenidos para las pruebas de compresión.
Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.**

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	<p>M. E. = 2088.92 - (33.7358)X_1 - (14.2384)X_2 + (0.947041)X_1^2 - (0.45205)X_1X_2 - (2.19377)X_2^2</p> <p>Resistencia = 115.142 - (1.84367)X_1 - (7.25683)X_2 + (0.0313082)X_1^2 + (0.1797)X_1X_2 + (0.243719)X_2^2</p>
MDMAE	<p>M. E. = 1525.61 - (36.3832)X_1 - (160.388)X_2 + (1.44943)X_1^2 + (0.0711167)X_1X_2 + (4.17534)X_2^2</p> <p>Resistencia = 85.8115 - (1.75415)X_1 - (9.62513)X_2 + (0.0655176)X_1^2 + (0.0153667)X_1X_2 + (0.26849)X_2^2</p>
ADEAE	<p>M. E. = 1795.35 + (0.551795)X_1 - (47.1842)X_2 - (0.175592)X_1^2 - (1.02543)X_1X_2 - (0.45074)X_2^2</p> <p>Resistencia = 104.376 - (0.545858)X_1 - (2.95616)X_2 - (0.0136972)X_1^2 - (0.00401667)X_1X_2 - (0.0320192)X_2^2</p>

**Tabla A2.4. Polinomios obtenidos para las pruebas de flexión.
Módulo elástico (M.E.) y Resistencia máxima.**

<i>Co-monómero</i>	<i>Ecuación</i>
MDEAE	<p>M. E. = 1953.2 - (7.78422)X_1 - (106.22)X_2 + (0.94659)X_1^2 - (2.14243)X_1X_2 + (3.12784)X_2^2</p> <p>Resistencia = 35.0916 - (0.0468507)X_1 - (1.37904)X_2 + (0.0130407)X_1^2 - (0.0455667)X_1X_2 + (0.0509915)X_2^2</p>
MDMAE	<p>M. E. = 2176.86 + (22.7069)X_1 - (201.0)X_2 - (0.864179)X_1^2 - (0.199412)X_1X_2 + (4.79025)X_2^2</p> <p>Resistencia = 45.693 - (0.625068)X_1 - (5.22895)X_2 + (0.00686303)X_1^2 + (0.0279449)X_1X_2 + (0.14267)X_2^2</p>
ADEAE	<p>M. E. = 2557.59 + (10.9472)X_1 - (108.6)X_2 - (0.994085)X_1^2 - (0.0967)X_1X_2 + (0.212578)X_2^2</p> <p>Resistencia = 62.7731 - (0.542984)X_1 - (1.32436)X_2 - (0.0107211)X_1^2 + (0.0214992)X_1X_2 - (0.0558916)X_2^2</p>

Tabla A2.5. Polinomios obtenidos para las pruebas de ángulos de contacto (θ).

Co-monómero	Ecuación
MDEAE	$\theta = 64.3968 + (0.607103)X_1 + (0.456795)X_2 - (0.0113305)X_1^2 + (0.00555)X_1X_2 - (0.0296437)X_2^2$
MDMAE	$\theta = 67.7826 - (0.393882)X_1 - (1.22494)X_2 + (0.00621112)X_1^2 + (0.00833333)X_1X_2 + (0.017275)X_2^2$
ADEAE	$\theta = 66.9241 + (0.0360718)X_1 - (0.97323)X_2 + (0.00275091)X_1^2 - (0.0089)X_1X_2 + (0.0453646)X_2^2$

Tabla A2.6. Polinomios obtenidos para las pruebas de temperatura de transición vítrea (T_g)

Co-monómero	Ecuación
MDEAE	$T_g = 80.6957 - (0.80868)X_1 - (2.45026)X_2 + (0.0213509)X_1^2 + (0.0194)X_1X_2 + (0.0653646)X_2^2$
MDMAE	$T_g = 72.6601 - (0.523131)X_1 - (3.2774)X_2 + (0.0075537)X_1^2 + (0.0138833)X_1X_2 + (0.0912209)X_2^2$
ADEAE	$T_g = 74.3551 + (0.0907165)X_1 - (1.32346)X_2 + (0.00399167)X_1^2 - (0.0336333)X_1X_2 + (0.0647564)X_2^2$

Donde X_1 y X_2 son las variables independientes:

X_1 = contenido de sulfato de bario
 X_2 = porcentaje de co- monómero