

Biomateriales poliméricos flexibles para fusiones vertebrales

Víctor Primo Capella^{1,2}, Irene Lara Sáez², Carolina Ávila Carrasco^{2,1}, Celia Montaner Murgui², Myriam Lebourg⁴, Joaquín Rodenas Rochina⁴, Nerea Garagorri Ganchegui⁵, Magdalena Bresó Peris³, Carlos Atienza Vicente^{2,1}

¹ GRUPO DE TECNOLOGÍA SANITARIA DEL IBV, CIBER DE BIOINGENIERÍA, BIOMATERIALES Y NANOMEDICINA (CIBER-BBN)

² INSTITUTO DE BIOMECÁNICA DE VALENCIA

³ TEQUIR, S.L.

⁴ CENTRO DE BIOMATERIALES E INGENIERÍA TISULAR. UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

⁵ CORPORACIÓN TECNOLÓGICA TECNALIA

En el marco del proyecto CENIT INTELIMPLANT, el consorcio formado por la empresa de implantes TEQUIR S.L., el Instituto de Biomecánica (IBV) y otros centros de investigación de ámbito regional y nacional han llevado a cabo el desarrollo, caracterización y evaluación de un nuevo biomaterial polimérico flexible de aplicación, entre otras, en fusiones vertebrales y en el tratamiento de defectos óseos.

Polymeric and flexible biomaterials for spinal fusion

In the framework of the CENIT INTELIMPLANT, the consortium composed by TEQUIR, S.L., the Instituto de Biomecánica (IBV) and other regional and national research groups have carried out the development, characterization and evaluation of a novel polymeric and flexible biomaterial for different applications such as spinal fusion and bone defects treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde la aprobación del uso de cajas intervertebrales de fusión por la FDA en 1996, el uso de cajas intervertebrales de PEEK o Titanio se ha convertido en prioritario en las intervenciones de fusión intervertebral.

Uno de los grandes problemas de las intervenciones quirúrgicas para la columna vertebral es conseguir una buena artrodesis de la zona a tratar, ya que existe un porcentaje significativo de casos en los que no se produce la osteointegración y la fusión entre estas unidades vertebrales funcionales. En la actualidad se está trabajando en distintos biomateriales para mejorar las tasas de fusión y reducir al máximo el postoperatorio. Todo ello debe redundar en una reducción de los costes hospitalarios y en una mejor calidad de vida de los pacientes. La estrategia más reciente para conseguir fusiones vertebrales que obtengan mayores porcentajes de éxito en las intervenciones, es utilizar nuevos biomateriales (hidroxiapatita, PLLA, etc.) para la construcción de éstas, o incluso la utilización de modernos desarrollos de "scaffolds" porosos que posibiliten el crecimiento y diferenciación de los osteoblastos de forma mucho más sencilla a partir de distintos tipos de biomateriales. Gracias a estos nuevos materiales es posible la fabricación de "tiras de fusión intervertebral" que se ubican en el lateral de las vértebras y que consiguen mejoras en los índices de fusión.

La empresa TEQUIR, S.L. es una de las empresas líderes nacionales en fabricación y distribución de productos e implantes destinados a Cirugía Ortopédica y Traumatológica. Con una dilatada experiencia en investigación y desarrollo a nivel nacional e internacional, se hizo eco de la necesidad de investigar en nuevos biomateriales que mejoraran los ya existentes en el campo de las fusiones vertebrales. Gracias a su colaboración con el Instituto de Biomecánica (IBV) se planteó el presente proyecto, cuyo objetivo fue el desarrollo y caracterización de una nueva espuma polimérica, de origen 100% sintético, que permitiera mejorar y promover el crecimiento de tejido óseo en los procesos de fusión de unidades vertebrales funcionales. Otra ventaja del desarrollo de este tipo de biomateriales es su posible uso en otras aplicaciones, entre la que destaca el relleno de defectos óseos.

DESARROLLO

El proyecto de desarrollo y caracterización del nuevo biomaterial se dividió en tres fases ejecutadas por los tres centros con tareas técnicas

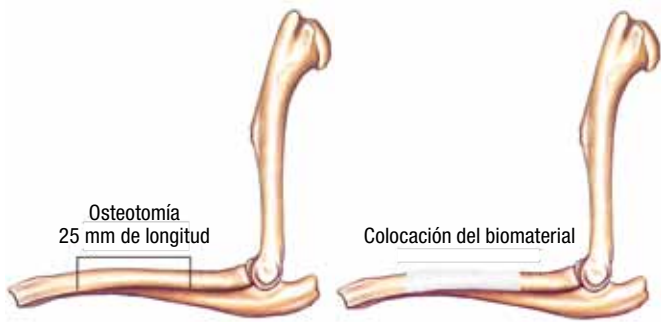


Figura 1. Modelo experimental de defecto de tamaño crítico en radio de conejo.



Figura 2. Reconstrucciones 3D de una muestra por cada uno de los grupos de estudio.

en el proyecto, bajo el estrecho control y supervisión de la empresa líder del proyecto, TEQUIR, S.L. Estas fases fueron:

I. Definición de especificaciones

En las fases iniciales del proyecto se llevó a cabo la definición de especificaciones que debía cumplir la espuma polimérica teniendo en cuenta sus futuras aplicaciones. Para ello, a partir de datos bibliográficos, se definieron aspectos como la resistencia del material por parte de todos los centros y la empresa líder.

II. Desarrollo y caracterización físico-química de diferentes biomateriales basados en la misma tecnología de fabricación, pero de composición y tratamiento superficial diferentes. Tarea realizada por el Grupo de Biomateriales e Ingeniería Tisular de la Universitat Politècnica de València. El resultado de esta fase fue la obtención de 15 biomateriales que combinaban diferentes composiciones con tres tratamientos osteoinductivos distintos.

III. Evaluación Biomecánica

Evaluación celular *in vitro* de estos desarrollos iniciales con el objetivo de seleccionar los tres desarrollos que presentaran, *a priori*, las mejores características biológicas de supervivencia, adhesión y crecimiento celular. La Corporación Tecnológica TECNALIA fue encargada de realizar esta tarea. Los 15 biomateriales resultantes de la primera fase fueron sometidos en la segunda fase a ensayos *in vitro* de adhesión y crecimiento celular tomando como referencia un biomaterial comercial con el objetivo de seleccionar aquellos que ofrecieran un comportamiento celular equiparable al de este biomaterial control. El resultado final fue la selección de tres biomateriales a los que se les realizó ensayos de biocompatibilidad.

Evaluación *in vivo*. Para los tres biomateriales seleccionados en la fase anterior del proyecto el IBV se llevó a cabo la evaluación de la tasa de regeneración de tejido óseo obtenida en un modelo experimental *in vivo* en conejo.

El modelo experimental seleccionado fue el defecto de tamaño crítico en radio de conejo Nueva Zelanda. Este modelo consistió en la generación de un defecto de 25 mm de longitud en radio de conejo mediante resección ósea con sierra oscilante (Figura 1). Posteriormente, los defectos fueron tratados con los biomateriales a evaluar y analizados tras los periodos de experimentación establecidos mediante el **análisis densitométrico** a partir de imágenes de micro-TAC y la evaluación **biomecánica** de las muestras obtenidas.

Con el objetivo de establecer un punto de referencia válido con el que contrastar los resultados obtenidos en las fases *in vitro* e *in vivo*, se seleccionó un biomaterial control comercial de amplio uso en el tratamiento de defectos óseos y en fusiones vertebrales.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados del **análisis densitométrico** a partir de imágenes de micro-TAC y la evaluación **biomecánica** de las muestras obtenidas.

Análisis densitométrico

A partir de imágenes de micro-TAC se llevó a cabo la obtención de las reconstrucciones 3D de las muestras, así como la cuantificación del volumen de tejido óseo regenerado y su densidad mineral media.

En la figura 2 se muestran las reconstrucciones 3D de una muestra representativa de cada uno de los grupos de estudio. En líneas generales se observa una fusión exitosa entre los extremos de los defectos para todos los biomateriales desarrollados y, lo que es más importante, no se observan diferencias aparentes en el grado de fusión obtenido con estos biomateriales en comparación con el control comercial.

En cuanto al estudio densitométrico del volumen de tejido regenerado en el defecto y su densidad media, éste se dividió en dos partes:

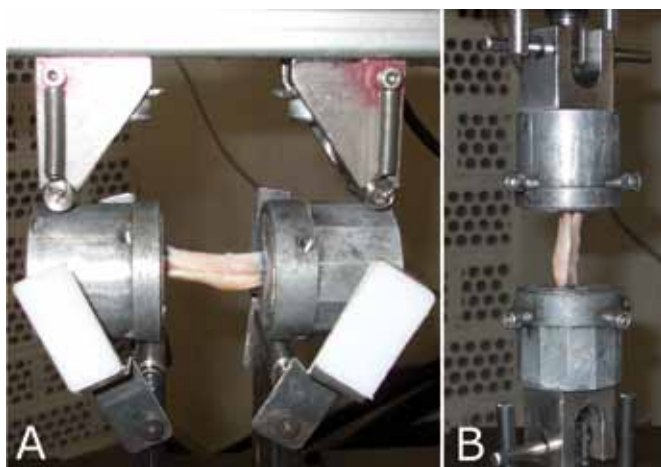


Figura 3. Ensayos biomecánicos de las muestras con el defecto regenerado.
A) Montaje del ensayo de flexión a cuatro puntos (no destructivo).
B) Montaje del ensayo de torsión (destructivo).

- **La comparación entre biomateriales.** En esta parte del estudio densitométrico se compararon el grado y la calidad de la regeneración de tejido óseo obtenido con el uso de los tres biomateriales para cada uno de los periodos y no se puede decir que la fusión y la regeneración de tejido óseo alcanzada con los tres nuevos biomateriales desarrollados es tan buena como la del biomaterial control en cuestión de volumen y densidad mineral del tejido.
- **Comparación entre periodos.** En esta segunda parte se compararon el grado y la calidad de la regeneración de tejido óseo obtenida en los dos periodos de tiempo y para cada uno de los biomateriales considerados individualmente, encontrando que todos los biomateriales desarrollados siguen el mismo patrón de regeneración que el control a nivel de regeneración con el tiempo.

Evaluación biomecánica

Tras la finalización del estudio densitométrico, se procedió al análisis biomecánico de las muestras. La evaluación biomecánica consistió en la realización de ensayos de flexión a cuatro puntos (no destructivos) y ensayos de torsión destructivos (Figura 3).

Del mismo modo que en el caso anterior, el estudio densitométrico se dividió de nuevo en dos partes: por un lado la comparación de los valores obtenidos para las variables mecánicas de las muestras tratadas con los biomateriales de estudio para cada uno de los periodos y, por el otro, la comparación entre periodos de los resultados obtenidos para cada uno de los materiales.

- **Comparación entre biomateriales.** El análisis estadístico de los datos no reveló diferencias significativas para ninguna de las variables mecánicas, ni de flexión ni de torsión, para las muestras obtenidas con el uso de los tres biomateriales ni con el biomaterial control en cada uno de los dos periodos de estudio.
- **Comparación entre periodos.** En esta segunda parte se compararon los valores medios obtenidos para las variables mecánicas en los dos periodos de tiempo y para cada uno

de los biomateriales considerados individualmente. En este caso tampoco se encontraron diferencias en las propiedades mecánicas de los tejidos regenerados entre periodos para cada uno de los materiales.

CONCLUSIONES

Tras los estudios realizados de densitometría, reconstrucción 3D y ensayos mecánicos, no se encontraron grandes diferencias en las características del tejido óseo neoformado obtenido en el proceso de reparación del defecto generado, ni entre biomateriales empleados, ni entre los periodos de evolución ensayados (8 y 16 semanas).

El comportamiento de todos los biomateriales ensayados, incluido el control, es muy similar, tanto a corto como a largo plazo, y en todos los casos hay una recuperación prácticamente total de la resistencia mecánica del hueso en comparación con el tejido sano. El hecho de que los nuevos biomateriales desarrollados en el proyecto consigan una regeneración del tejido óseo en defecto de tamaño crítico comparable a la del material control, es un resultado muy positivo e indica que cualquiera de los tratamientos podría ser utilizado en la aplicación clínica de fusiones vertebrales, entre otras.

Como consecuencia del proyecto CENIT, la empresa cuenta con un nuevo biomaterial que en un futuro cercano podrá llegar al mercado, aumentando la competitividad de la misma.

El IBV ha desarrollado un nuevo procedimiento validado para la evaluación de biomateriales, que incorporará a la cartera de servicios que ofrece a las empresas del sector, consistente en la realización de análisis densitométricos de las muestras óseas como medio alternativo o complementario a los actualmente disponibles para evaluar nuevos biomateriales. ●

AGRADECIMIENTOS

El proyecto CENIT INTELIMPLANT (Biomateriales Avanzados para una Nueva Generación de Implantes) liderado por BTI (Biotechnology Institute, S.L.) fue uno de los 16 proyectos aprobados por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) en la tercera convocatoria del programa CENIT, que se inscribe en la iniciativa del gobierno español INGENIO 2010.