



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: BIOMATERIALES CERÁMICOS PARA
REGENERACIÓN ÓSEA.**

Autor: Carlos Huélamo Moruno

Fecha: 12-6-20

Tutor: Enrique López Cabarcos

1. Resumen.....	2
2. Objetivos.....	2
3. Materiales y métodos.....	2
4. Introducción.....	2
4.1. Tejido Oseo.....	3
4.2. Biomateriales.....	5
5. Biomateriales cerámicos para regeneración ósea.....	7
5.1. Síntesis de biomateriales cerámicos.....	8
5.2. Propiedades de los biomateriales cerámicos.....	8
5.3. Clasificación de biomateriales cerámicos.....	9
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	20

1. Resumen

Los biomateriales cerámicos para regeneración ósea han sido siempre un campo de estudio en constante evolución. Desde los primeros implantes inertes de alúmina se ha intentado trabajar con cerámicos cada vez más biocompatibles y bioactivos mediante el descubrimiento de nuevos biomateriales o la modificación de los usados tradicionalmente.

En este trabajo se va a exponer de una forma concisa la fisiología ósea para así entender los procesos de formación del hueso. Una vez asentada esta base, se hará un resumen de los diferentes biomateriales a día de hoy en el mercado, centrándonos especialmente en los biomateriales cerámicos para la regeneración ósea, explicando cada uno de ellos, desde los primeros usados en el mercado hasta los últimos avances en ingeniería tisular.

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es estudiar los diferentes tipos de biomateriales cerámicos usados actualmente para la regeneración del tejido óseo, así como sus características principales, sus usos en el mercado actual y las perspectivas futuras que se tienen con este tipo de materiales.

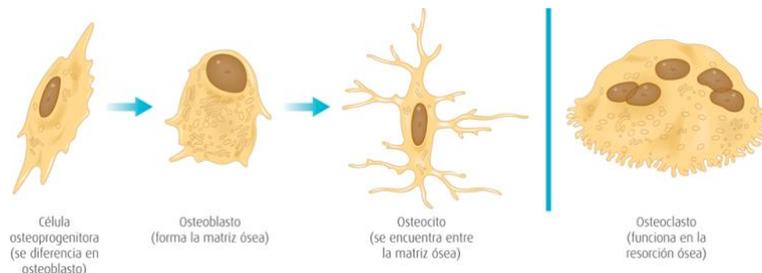
3. Materiales y metodos

Para cumplir con el objetivo de este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando fuentes en línea como PubMed, Google Académico (Google Scholar), Elsevier. En ellos se ha buscado artículos y trabajos de relevancia en el tema a tratar. Asimismo, se han utilizado libros relacionados con los biomateriales y otros relacionados con la anatomía ósea de gran relevancia para el tema que nos atañe.

4. Introducción

4.1. TEJIDO OSEO

El hueso esta compuesto aproximadamente por 30% de matriz organica, 60% de mineral y 10% de agua (1).



Diferentes componentes celulares del hueso siguiendo el linaje osteogénico.

4.1.1. COMPONENTES CELULARES

Siguiendo el linaje osteogénico; nos vamos a encontrar una secuencia con diferentes tipos de células: I) Célula madre mesenquimal, II) célula osteoprogenitora, III) osteoblasto, IV) osteocito, V) osteoclasto.

- **Célula madre mesenquimal**

Son células localizadas en la médula ósea roja las cuales no están diferenciadas pudiendo dar lugar a cinco estirpes celulares diferentes: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos. Actualmente se sabe que la diferenciación a la estirpe osteoblástica está controlada por diferentes tipos de genes, siendo esenciales factores de transcripción como CBFA 1 (también llamado RUNX 2) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). De esta manera la célula madre se diferenciará en una **célula osteoprogenitora**, la cual se ubica en la superficie del hueso tanto en la capa del periostio como del endostio. Estas células serán planas y con un núcleo ovoide. La célula osteoprogenitora se diferenciará a osteoblasto mediante la acción de factores de transcripción (1).

- **Osteoblasto**

Los osteoblastos se pueden definir como células diferenciadas, grandes (30µm), no migratorias y poliédricas. Las principales funciones de los osteoblastos son: 1.- la secreción de **colágeno tipo I** y de **osteoides** (parte orgánica sin mineralizar de la matriz ósea), lo cual contribuye a la síntesis de la matriz ósea, 2.- también se encargan de dirigir la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, 3.- contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a que secretan unas vesículas que contienen fosfatasa alcalina, 4.- median la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos, 5.- sintetizan factores de crecimiento. Los osteoblastos pueden tomar diferentes caminos. Una parte de los osteoblastos sufren apoptosis, otra se puede transformar en células de revestimiento óseo, cumpliendo funciones de mantenimiento y soporte nutricional, así como ayudando a regular el paso de iones calcio y fosfato del hueso al torrente sanguíneo. Entre un 10% y un 20% de los osteoblastos quedan confinados en el hueso nuevo desarrollando prolongaciones en forma de estrella, transformándose a osteocitos, que son las células óseas intrínsecas.

- **Osteocito**

Los osteocitos son las células maduras del hueso, son mucho más pequeñas que los osteoblastos y con una forma estrellada. Se encuentran en espacios delimitados llamados lagunas osteocíticas. Estas células se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos, que están llenos de fluido óseo extracelular. Gracias a estos conductos, se produce una comunicación química, eléctrica y de líquidos entre los osteocitos situados en la densa matriz

ósea. Los osteocitos son células metabólicamente activas, es decir, cuando perciben una fuerza mecánica secretan metaloproteinasas de la matriz, sustancias que degradan hueso ayudando así a la regulación de calcio y fosfato en la sangre. A este proceso se le llama remodelado osteocítico (1).

- **Osteoclastos**

Son células grandes (100µm), multinucleadas, cuya función principal será la reabsorción ósea. Los osteoclastos derivan de células madre hematopoyéticas medulares denominados “Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos” (1). Los osteoclastos tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, zona donde tendrá lugar la reabsorción, y una zona clara, rica en integrinas, que sirve como anclaje a la matriz. Los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber, adheriéndose gracias a integrinas y generando un medio ácido a nivel del borde en cepillo, originando así la reabsorción del hueso. En la regulación de la osteoclastogénesis destacamos 3 moléculas clave: OPG (osteoprotegerina), RANKL (ligando situado en superficie de osteoblastos y preosteoblastos) y RANK (receptor del anterior situado en la membrana de osteoclastos). La interacción entre RANKL y su receptor RANK activa la diferenciación osteoclástica, así como la reabsorción. Al mismo tiempo, cuando se une OPG y RANKL se inhibe la diferenciación osteoclástica, disminuyendo de esta manera la reabsorción ósea (1).

4.1.2. MATRIZ EXTRACELULAR

- **Parte Orgánica (25%):** 1.- Colágeno tipo I (90%): es sintetizado por los osteoblastos como procolágeno, convirtiéndose en colágeno maduro cuando se segrega al medio extracelular gracias a la acción de peptidasas. No tiene gran afinidad por el calcio, por lo que son otras las proteínas implicadas en el depósito mineral. 2.- Proteínas no colágenas (10%): sirven para la formación directa de fibras, mineralización del hueso, regulación de la unión de las células del hueso a su matriz y reabsorción ósea. Podemos destacar a los proteoglicanos, proteínas con ácido gamma-carboxi-glutámico, glicoproteínas, proteínas procedentes del plasma y factores de crecimiento (1).

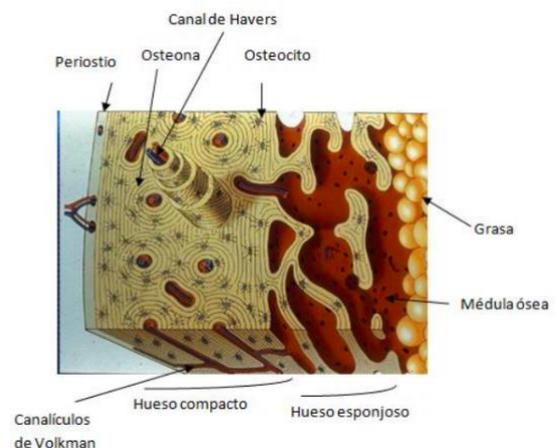
- **Parte Inorgánica (65%):** esta fase inorgánica constituye la fase mineral. Está formada por calcio, fosfato y carbonato en forma de pequeños cristales de hidroxiapatita $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. En menor proporción hay magnesio, sodio, potasio y flúor.

- **Agua (5-10%)**

4.1.3. TIPOS DE TEJIDO OSEO

- **Hueso compacto o cortical**

El hueso cortical está estructurado en conductos de Havers por donde pasan capilares, vénulas y arteriolas para darle nutrición al tejido, así como el paquete nervioso. Estos conductos están recubiertos por unas laminillas en disposición concéntrica, dejando unas lagunas donde se sitúan los osteocitos. Los canales de Volkmann son un segundo sistema de canales que penetran en el hueso. De esta manera, los canales de Volkmann comunican los vasos de los canales de Havers con los vasos del endostio y del periostio.



Tipos de hueso en función de su estructura.

- **Hueso esponjoso o trabecular**

El hueso esponjoso está constituido por laminillas óseas en forma de red. Éstas delimitan cavidades areolares, en cuyo interior se encuentra la médula ósea roja, encargada de la formación de las células sanguíneas que participan en el mantenimiento y la organización del hueso y son el reservorio que mantiene la homeostasis mineral del organismo. Los vasos sanguíneos quedan fuera de las laminillas encontrándose siempre a una distancia de los osteocitos menor a 0,2 mm.

4.2. BIOMATERIALES PARA LA SUSTITUCIÓN ÓSEA

Los biomateriales son aquellos materiales que pueden ser implantados en organismos vivos. Podemos definirlos como: “cualquier sustancia o combinación de sustancias diseñadas para interaccionar con componentes de sistemas biológicos vivos en el curso de cualquier procedimiento diagnóstico, o terapéutico en medicina humana o veterinaria” (7). Estos biomateriales, se pueden fabricar con materiales naturales o artificiales y para implantarlos deben ser biológicamente compatibles con el cuerpo humano. El objetivo principal del uso de los biomateriales será salvar vidas, mejorar calidad de vida, reducir el sufrimiento e incluso aumentar años de vida. Actualmente, más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis, siendo necesaria la coordinación de expertos en muy diversos campos, para según la función que se exija al biomaterial.

4.2.1. REQUISITOS DE LOS BIOMATERIALES

- **Biocompatibilidad:** La definición oficial de biocompatibilidad, consensuada en la Conferencia celebrada en Chester de la European Society for Biomaterials de 1987 (3), se definió biocompatibilidad como la capacidad de un material de ser utilizado en una aplicación específica, con una respuesta adecuada del tejido receptor. Más tarde, la normativa ISO 10993-1, amplió la definición, detallando una serie de ensayos *in vitro* que deben superar los biomateriales para ser considerados biocompatibles. La norma es útil sobre todo para detectar posibles daños irreversibles sobre los tejidos, o sobre el organismo, producidos por el uso de una muestra de material. Para que se considere biocompatible, tras una cirugía en la que se introduce un implante, se debe producir una secuencia de reacciones: herida, hematoma, inflamación aguda, inflamación crónica y tejido granuloso (4). Si el material es biocompatible, finalmente se formará una cápsula fibrótica que lo rodea. Sin embargo, si el material no es biocompatible, será rechazado desencadenando una reacción al cuerpo extraño en la cual estará implicada la acción de monocitos y de macrófagos. Para determinar la biocompatibilidad de un material, se llevan a cabo dos tipos de ensayos: 1) - *In vitro*: es el primer ensayo que se lleva a cabo para probar que un material es biocompatible. 2) - *In vivo*: tras implantar el material, la respuesta obtenida debe ser una respuesta inflamatoria mínima. Pasado un mes, se tiene que desarrollar la cápsula fibrótica que rodea al implante. La complejidad del medio *in vivo*, con múltiples tipos celulares, conlleva que en ocasiones se produzcan reacciones a cuerpo extraño frente a materiales que no han sido rechazados *in vitro*.

- **Propiedades mecánicas:** El biomaterial implantado tiene que tener unas propiedades mecánicas similares a las del hueso donde vaya a ser implantado. Entre estas propiedades, se encuentra la resistencia a la tracción, resistencia a la compresión, módulo de Young. En la *tabla 1* se muestra las principales propiedades mecánicas del tejido óseo:

Tabla 1: Propiedades mecánicas del hueso

	Resistencia a Tracción (MPa)	Resistencia a compresión (MPa)	Módulo de Young (GPa)
Hueso cortical transversal	51-56	106-133	6-13
Hueso cortical longitudinal	78-150	167-213	14,5-34,3
Hueso trabecular	8	50	0,05-0,4

- **Esterilizabilidad:** Una vía indirecta de toxicidad provocada por los implantes es que pueden ser transmisores de microorganismos patógenos. Es por ello por lo que el material debe ser capaz de soportar la esterilización por procesos como rayos gamma, gas o autoclave y no debe tener interacción, ni debe de afectarse, por ninguno de estos procesos (5).

- **Biodegradación:** Es la capacidad del organismo para descomponer un implante. El biomaterial puede sufrir hidrólisis, reducción de peso molecular, ruptura de sus enlaces y reducción de la rigidez, dando paso así a la regeneración ósea, mientras se produce la degradación del implante.

- **Funcionalidad:** La funcionalidad de un biomaterial depende de su capacidad de adaptarse o conseguir la forma adecuada para desempeñar una función particular.

- **Manufacturabilidad:** Durante el proceso de fabricación, no se pueden ver alteradas las propiedades funcionales del biomaterial.

4.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMATERIALES

- **Metales:** Se utilizan en implantes gracias a su tolerancia por parte del organismo y su buena resistencia a la corrosión, especialmente en un medio fisiológico. Sin embargo, a pesar de sus mejores propiedades mecánicas respecto a otros biomateriales, no interaccionan con el hueso de una manera significativa, a diferencia de otros materiales como por ejemplo los fosfatos cálcicos. Entre los principales metales utilizados en implantes, encontramos el acero inoxidable, aleaciones de cromo-cobalto, titanio o aleaciones de titanio.

Tabla 2: Propiedades mecánicas de los biomateriales metálicos

	Resistencia a tracción (MPa)	Resistencia a compresión (MPa)	Modulo de Young (GPa)
Acero inoxidable	480-1000	170-300	20-100
Titanio y aleaciones	900-1200	450-1850	45-65
CoCr y aleaciones	400-1900	480-600	120-160

- **Polímeros:** Estos materiales son ampliamente utilizados en la clínica. Su éxito se debe a sus propiedades cercanas a los tejidos vivos, a la variedad de compuestos y a la posibilidad de fabricarlos de maneras distintas. Pueden ser tanto naturales como sintéticos, bioestables o biodegradables. En la actualidad, son los biomateriales más usados en implantes e ingeniería de tejidos. Se usan principalmente como armazones embebidos en células madre o en factores de crecimiento para generar hueso o bien junto a cerámicas como sustitutivos óseos. Los principales polímeros son la silicona, poli-metil-metacrilato (PMMA), poli-láctico y poli-

etileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE). Las principales propiedades mecánicas expuestas en la *tabla 3* son:

Tabla 3: Propiedades mecánicas de los biomateriales poliméricos

	Resistencia a tracción (MPa)	Resistencia a compresión (MPa)	Modulo de Young (GPa)
PMMA	20-50	20	0,6-2,2
UHMWPE	35-80	80	2,2-4,8

- **Cerámicas:** Son químicamente inertes y estables. Proporcionan una buena osteointegración y biocompatibilidad. Son los materiales más similares al hueso, haciendo así que, al ser implantados, después de un tiempo, el organismo no llega a distinguir el implante del hueso. En cuanto a las principales propiedades mecánicas en la *tabla 4*:

Tabla 4: Propiedades mecánicas de los biomateriales cerámicos

	Resistencia a tracción (MPa)	Resistencia a compresión (MPa)	Modulo de Young (GPa)
Alúmina	280-600	4500	360
Circonia	800-1500	2000	220
Vidrio cerámico	220	1100	120
Hidroxiapatita	120	350-400	80-110

- **Composites:** Sus propiedades son muy variadas según los elementos que los constituyan. Pueden ser implantes metálicos con capas de cerámica, o polímeros reforzados con cerámicas.

5. Biomateriales cerámicos para regeneración ósea

Las cerámicas con aplicaciones médicas tienen un interesante campo de investigación y desarrollo en la obtención de biomateriales para la fabricación y o fijación de implantes. Se trata de materiales constituidos por compuestos inorgánicos no metálicos, consolidados en estado sólido mediante tratamientos térmicos a altas temperaturas. Pueden presentar enlaces iónicos, covalentes o una mezcla de ambos. Los materiales cerámicos, los podemos dividir en amorfos o cristalinos. Los cerámicos amorfos son denominados también vidrios. Por ejemplo, el óxido de sílice enfriado rápidamente. De esta manera, los átomos no tienen tiempo para organizarse, formando una estructura amorfa. Por otro lado, en los cerámicos cristalinos, los átomos están organizados en una estructura tridimensional. Podemos dividirlos a su vez en: 1.-*Monocristalino* (formados por un solo cristal), 2.-*Policristalino* (formados por

varios cristales). Ejemplo: óxido de sílice enfriado lentamente. Así, los átomos tendrán tiempo para organizar una estructura cristalina tridimensional.

5.1. SINTESIS GENERAL DE BIOMATERIALES CERAMICOS

Normalmente tenemos tres pasos (15):

1- Producción y síntesis de polvos cerámicos: Los materiales cerámicos poseen un alto punto de fusión y casi nula deformación térmica hasta altas temperaturas. Estos factores hacen que la fusión de los cerámicos para trabajarlos como líquidos sea inviable. Es por ello por lo que se le da forma de polvo para su manejo más fácil. La síntesis de este polvo cerámico puede ser por molienda de los minerales o por reacción química de precipitación, hidrólisis, reacciones sol gel. De esta manera obtendremos polvos cerámicos. Para que se puedan llevar a cabo operaciones posteriores como sinterizado, el tamaño de polvo tiene que oscilar entre 10 μm hasta 400 μm , siendo 100 μm un tamaño habitual.

2- Conformado: El objetivo de este proceso es conseguir la forma, la densidad requerida y el contacto suficiente entre partículas para que se dé el sinterizado en la operación posterior. En ocasiones se añaden aglutinantes para conseguir mayor resistencia al conformado. También se pueden añadir lubricantes a la mezcla para facilitar el desplazamiento del polvo. Tanto los aglutinantes como los lubricantes se eliminarán a continuación en el horno.

3- Tratamiento térmico en dos fases: 1.-Primera fase: secado y eliminación de aglutinantes y lubricantes. 2.-Segunda fase: proceso de sinterización. En la sinterización, los polvos compactados se someten a un proceso de altas temperaturas, siendo éstas del orden de 70%-80% de la temperatura de fusión. De este modo, se produce la coalescencia o unión de las partículas transformando el polvo compactado en un cerámico denso y coherente. Este cerámico presenta porosidades implicando que las propiedades mecánicas no sean tan buenas como las esperadas. Aumentando el tiempo de sinterización podemos aumentar el tamaño de grano y disminuir la porosidad teniendo mejores propiedades mecánicas.

5.2. PROPIEDADES GENERALES DE LOS BIOMATERIALES CERÁMICOS

1- Altos valores de dureza.

La dureza valora la resistencia de los materiales a penetración, lo que es fundamental para disminuir el desgaste, y en particular la abrasión. La gran dureza de estos materiales se debe a sus fuertes enlaces covalentes y es una de sus principales características.

2- Modulo elástico elevado (rígidos)

La cerámica muestra más rigidez que el hueso y hasta que los metales. Esta gran rigidez evita la deformación bajo carga, lo que permite mantener una geometría muy precisa.

3- Fragilidad.

Este carácter frágil se da principalmente por defectos estructurales, así como presencia de grietas superficiales, poros, inclusiones y granos de gran tamaño. En los poros se concentran grandes esfuerzos y cuando estos esfuerzos alcanzan cierto valor crítico, se forma una grieta y se propaga hasta que ocurre la fractura.

4- Baja conductividad térmica (aislantes)

Los fuertes enlaces iónicos y covalentes hacen que estos materiales tengan una baja conductividad térmica, siendo así buenos aislantes térmicos. Esto es debido a que no poseen electrones libres. Por lo tanto, el transporte de calor solo se podrá dar por variaciones en la red.

5- Baja conductividad eléctrica (aislante)

La unión iónica y covalente en materiales cerámicos restringe la movilidad de los iones y de los electrones y esto determina que estos materiales sean buenos aislantes eléctricos

6- Alta resistencia al ataque químico

Estos materiales destacan por su inalterabilidad química, así como por su resistencia a la oxidación y a la corrosión. Esta característica las hace prácticamente inertes y, por lo tanto, biocompatibles.

7- Mayor resistencia a temperaturas elevadas.

Esta característica hace que sean usados como materiales refractarios.

5.3. CLASIFICACIÓN DE BIOMATERIALES CERÁMICOS

Tipos de cerámicos desde el punto de vista de interacción material- organismo:

1- Bioinertes: éstos no reaccionan con el medio al ser implantados. Tienen una alta estabilidad *in vivo* y presentan buenas propiedades mecánicas. Como ejemplo están la alúmina y la zirconia

2- Bioactivos: reaccionan con los fluidos fisiológicos y promueven una unión directa con el tejido óseo. El único material capaz de unirse directamente al hueso es la hidroxiapatita (HA), que es un compuesto similar a la fase del hueso. El resto de biocerámicos bioactivos se unen al hueso a través de la formación previa de una capa de HA sobre su superficie. Las propiedades mecánicas son peores que en las bioinertes. Como ejemplo, encontramos los vidrios o las vitrocerámicas. Dentro de este grupo podemos distinguir las cerámicas **biodegradables:** se disuelven y se degradan, en el medio gradualmente siendo sustituidas por tejido que las rodea. el problema de este tipo de materiales reside en su resistencia, la cual disminuye a medida que se va reabsorbiendo el propio material. Pertenecen a este grupo los fosfatos cálcicos como el fosfato tricálcico (TCP) o el fosfato tetracálcico.

5.3.1. BIOMATERIALES CERÁMICOS BIOINERTES

En la década de los 70, comenzaron a detectarse fracasos en los biomateriales utilizados para implantes hasta el momento como el acero, las aleaciones de cobalto o el poli-metil-metacrilato. Debido a esto, y en busca de una buena osteointegración, se empezó a trabajar con las cerámicas. Inicialmente, el interés se centró en las cerámicas biológicamente inertes como la alúmina y la zirconia debido a sus excelentes características como la resistencia a la corrosión, alta resistencia mecánica y bajos coeficientes de fricción y desgaste. Aunque la principal característica de estas cerámicas es su baja reactividad química haciéndolas biocompatibles.

ALÚMINA (AL₂O₃)

Fue la primera cerámica usada en clínica. La alúmina la podemos obtener de fuentes naturales como en el rubí o zafiro. Sin embargo, destaca la producción de alúmina a partir de la bauxita, la cual se digiere en sosa caustica utilizando el proceso Bayer (6) para producir hidróxido de aluminio. Este es privado de agua por calcinación en hornos rotatorios, obteniéndose óxido de aluminio. Al obtener este material, viene con impurezas de óxido de silicio, óxido de sodio u óxido ferroso. Es importante saber que, para aplicaciones biomédicas, estas impurezas tendrán que estar por debajo del 0,1%.

En cuanto a la fabricación de una cerámica densa de alúmina; primero tendremos polvos de alúmina que tendrán que ser sometidos a un proceso de compactación y moldeo por prensado isostático. Una vez obtenida la alúmina compactada, comienza el proceso de sinterización a una temperatura de 1600°C a 1800°C. De esta manera, se obtiene una alúmina densa y policristalina.

El uso de este tipo de cerámica inerte como material útil en articulaciones protésicas ha ganado interés como alternativa al par metal-polietileno, debido principalmente a una serie de propiedades:

- En primer lugar, las cerámicas bioinertes aventajan a metales y polímeros en su **capacidad para adsorber agua en su superficie**. Esta propiedad se debe a su estructura iónica, haciendo que sean los biomateriales más hidrófilos y, por lo tanto, los que presentan una mejor lubricación de las articulaciones, superando a metales o polímeros (11). Esta característica hace que los sistemas cerámica contra cerámica sean los que menor desgaste presentan.

- Otra propiedad importante es su **dureza**, presenta una resistencia al rayado de 30 a 40 veces superior que la de las aleaciones de metales.

- La cerámica muestra una **gran rigidez**. Esta característica permite mantener una geometría muy precisa del implante. Sin embargo, una gran rigidez conlleva la desventaja de una baja capacidad de deformación y absorción de impactos. Por lo tanto, las superficies de fricción en implantes del par cerámica-cerámica debe ser muy precisa para minimizar tensiones locales.

- Otras características que destacan son su alta **resistencia a la corrosión**.

- También presentan una espectacular **resistencia al desgaste**, característica a destacar. El desgaste de los biomateriales implantados y la subsiguiente reacción biológica a las partículas producidas en ese desgaste (osteólisis) son las complicaciones más frecuentes y temibles a largo plazo de estas artroplastias. Los biomateriales inertes como la alúmina destacan por un desgaste muy bajo, disminuyendo por lo tanto el riesgo a osteólisis.

- Por otra parte, estas cerámicas presentan inconvenientes como su **elevada fragilidad**. Se han realizado varios estudios en los que se pone de relieve el riesgo de fractura en los implantes de pares de alúmina, pero de estos se concluye que la mayoría utilizó una mala calidad de materiales o un diseño inadecuado del implante en su fabricación. Por lo tanto, este problema de fragilidad se puede mejorar notablemente con controles de calidad de materiales, controles en procesos de fabricación, en diseños y en acabados.

Su aplicación pionera en cirugía ortopédica fue en las cabezas femorales de las prótesis de cadera y en cúpulas acetabulares. Durante los últimos años de aplicación de esta cerámica, más de 5 millones de cabezas femorales y más de 500.000 acetábulos de este material han sido implantados en todo el mundo. Se debe tener en cuenta que el uso de la alúmina hasta ahora ha estado restringido a implantes de cadera con requerimientos mecánicos en cierta medida, moderados, ya que la alúmina no es lo suficientemente resistente. Debido a este problema, se empezó a trabajar con pares alúmina-polietileno; combinación que consiste en

utilizar alúmina para la cabeza de la articulación de la cadera, mientras que el componente acetabular este hecho de polietileno (8).



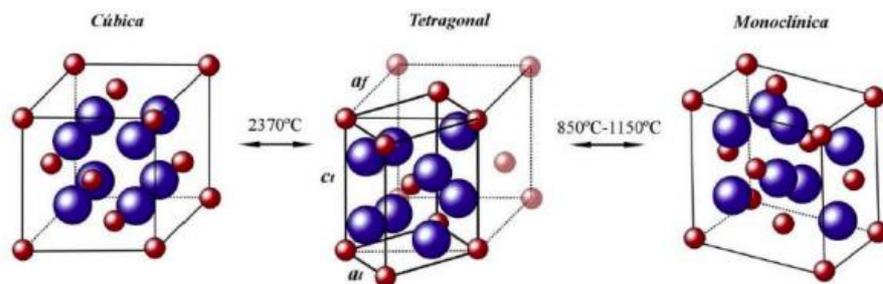
Tipos de prótesis de cadera en cuanto a la cabeza femoral y el componente acetabular, distinguiendo de izquierda a derecha: por metal-polietileno, cerámica-polietileno, cerámica-cerámica.

Las prótesis de Al_2O_3 utilizadas en cadera tienen una vida útil promedio de 10 años; por lo tanto, las exigencias crecientes de la cirugía médica han llevado a la búsqueda de un cerámico estructural que posea una resistencia y tenacidad a la fractura superior a la de la alúmina. De esta manera surgió la zirconia.

ZIRCONIA (ZrO_2)

La principal fuente es el zircón ($ZrSiO_4$), que es un mineral de silicato de zirconio muy abundante. El interés del uso de las cerámicas de zirconia como biomaterial radica en su alta estabilidad química, su excelente resistencia mecánica y a su elevada tenacidad a la fractura, así como al valor del módulo de Young, del mismo orden de magnitud que las aleaciones de acero inoxidable (8). Esta cerámica se caracteriza por ser un material polimorfo existiendo tres fases cristalinas:

- *Fase monoclinica:* Es una fase estable a temperaturas inferiores a $1150^{\circ}C$. La zirconia pura es monoclinica a temperatura ambiente (9).
- *Fase tetragonal:* es una fase estable a temperaturas comprendidas entre $1150^{\circ}C$ y $2370^{\circ}C$.
- *Fase cúbica:* es una fase estable a temperaturas comprendidas entre $2310^{\circ}C$ y su punto de fusión es cercano a $2680^{\circ}C$.



Estructuras cristalinas de la zirconia.

El gran desarrollo industrial de la zirconia se produjo en el descubrimiento de aleaciones de sistemas cristalinos de zirconia estabilizados con óxidos. De esta manera, se mejoraron ciertas propiedades mecánicas. Podemos diferenciar:

- **Zirconia parcialmente estabilizada (PSZ):** se consigue añadiendo entre un 10 y un 8 % de óxido de magnesio (MgO) en su estructura. Está formada por una mezcla de fase cúbica con precipitados micrométricos de fase tetragonal en su interior (10). Comparando sus propiedades respecto a la alúmina anteriormente mencionada, vemos que la tenacidad a la fractura de esta zirconia tiene un valor aumentado en más del doble.

- **Zirconia totalmente tetragonal (TZP):** se consiguen añadiendo aproximadamente un 3% de óxido de Itrio ($ZrO_2-Y_2O_3$). Consiste en una única fase constituida por policristales de zirconia tetragonal con tamaños de grano muy pequeños (0,1-1 μ m). Este material ha dado problemas de envejecimiento ocasionados por la transformación acelerada de su fase tetragonal a monoclinica en ambientes acuosos, a lo que se conoce como degradación hidrotérmica. Esto induce la formación de microgrietas, que puede derivar en la rotura del material (8). Este problema ha provocado la aparición de numerosos estudios dirigidos a intentar evitar este proceso.

A pesar de las excelentes propiedades de la alúmina y la zirconia, un material compuesto por estas dos cerámicas puede mejorar ciertas propiedades como la tenacidad o la inestabilidad hidrotérmica. Podemos encontrar dos tipos de compositos (10):

- **una matriz de zirconia reforzada con partículas de alúmina (ATZ):** la alúmina actúa como restricción de las partículas de zirconia, reteniendo la fase tetragonal de la zirconia en un estado metaestable. De esta manera se reduce la degradación hidrotérmica de la zirconia.

- **una matriz de alúmina reforzada con partículas de zirconia (ZTA):** La zirconia tetragonal, en pequeñas proporciones, actúa como refuerzo de las propiedades mecánicas de la alúmina.

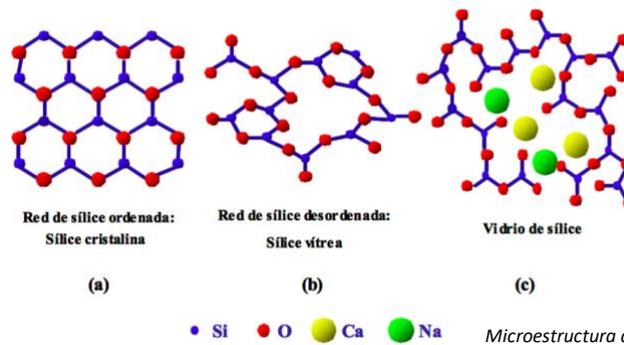
Un campo de aplicación muy usado con estos biomateriales es el de la odontología. En los últimos años la zirconia ha sido objeto de estudio para mejorar implantes dentales anteriormente usados, como, por ejemplo, el titanio. Desde 1908, el titanio ha sido el biomaterial de confianza para la rehabilitación y reconstrucción oral. Sin embargo, el desarrollo de reacciones alérgicas indeseables, la sensibilización celular o el tono gris estético han ido aumentando la demanda de otro tipo de materiales mas estéticos y biocompatibles. Las variantes de zirconia, como la zirconia reforzada con alúmina, han demostrado tener unas excelentes características para implantes dentales. Muchos estudios in vitro e in vivo han demostrado que los implantes de zirconia son una alternativa prometedora al titanio con una respuesta superior de los tejidos blandos, biocompatibilidad y estética con osteointegración comparable. Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios clínicos sobre implantes de zirconia son a corto plazo, se necesita una evidencia sustancial a largo plazo para que los implantes de zirconia puedan reemplazar completamente el titanio para la rehabilitación protésicas. Se necesitan mas estudios que analicen las técnicas para prevenir el envejecimiento, mejorando las características de la superficie, la estructura y la osteointegración del implante de zirconio (11).

5.3.2. BIOMATERIALES CERÁMICOS BIOACTIVOS.

VIDRIOS Y VITROCERÁMICAS BIOACTIVAS

- *Estructura principal de los vidrios bioactivos*

Dentro de los materiales cerámicos, en el extremo opuesto desde el punto de vista estructural a las cerámicas propiamente dichas (sólidos cristalinos) se encuentran los vidrios (sólidos amorfos). Los vidrios son materiales de carácter amorfo que contienen un elemento con un estado de oxidación elevado, capaz de formar una red tridimensional infinita. Éste recibe el nombre de formador de red, siendo el silicio el más común. La presencia de cationes como Na^+ , K^+ y Ca^{2+} causa una discontinuidad en la red del vidrio a través de la ruptura de algunos enlaces siloxano (Si-O-Si) originando oxígenos no enlazantes permitiendo que el fundido solidifique con un mayor grado de desorden.



Microestructura de los biovidrios

- *Primeros vidrios bioactivos*

En 1969, L. Hench y sus colaboradores desarrollaron el primer vidrio bioactivo; el *Bioglass*[®] ($\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$). Lo que se vio al implantar este material, es que quedaba muy unido al hueso, formando una capa activa al ponerse en contacto con fluidos biológicos, en contraposición a otros materiales que sufrían deslizamientos. A partir de aquí se empezó a hablar de la bioactividad de los materiales. A parte de esta composición de biovidrio, se empezaron a estudiar diferentes composiciones de vidrios. Atendiendo al diagrama de bioactividad, distinguimos diferentes tipos de vidrios variando las concentraciones de SiO_2 , Na_2O y CaO , pero manteniendo una concentración constante de P_2O_5 del 6%. Podemos obtener una región A, donde todos los vidrios serán bioactivos y más o menos se unirán al hueso al cabo de 30 días. En la región B, las composiciones nos darán vidrios bioinertes, estos no se unirán al hueso y es habitual que se forme una cápsula fibrosa alrededor de este implante. En la zona C, serían los cerámicos bioabsorbibles y la D son materiales que no forman vidrios.

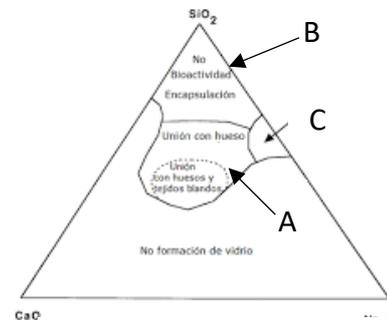
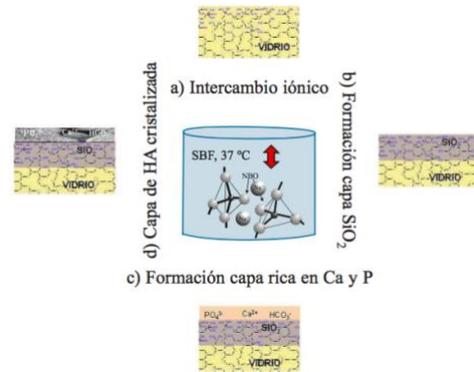


Diagrama de bioactividad de vidrios.

Para explicar el comportamiento bioactivo de los vidrios, se propuso un mecanismo constituido por las siguientes etapas: 1). Intercambio iónico entre el fluido (H o H₃O⁺) y la matriz vítrea (Na²⁺, Ca²⁺ ...) y disolución de la red vítrea. 2). Formación de la capa rica en SiO₂ en la superficie del vidrio, 3). Migración de los grupos Ca²⁺ y PO₄³⁻ a la superficie a través de la capa rica en SiO₂, 4). Formación de una capa rica en CaO-P₂O₅ en la superficie del vidrio a través de la incorporación de calcio y fósforo de la solución y posterior cristalización de la película amorfa de CaO-P₂O₅ en la superficie del vidrio con la incorporación de aniones OH⁻, CO₃²⁻ o F⁻ de la disolución para formar una capa de hidroxiapatita, semejante al encontrado en la fracción mineral del hueso. Una vez formada esta capa, se produce la acción de los macrófagos y adsorción de células madre las cuales se diferencian a osteoblastos. De esta manera se sintetiza una matriz que se mineralizará formando una nueva matriz ósea. Por lo tanto, en todo este proceso se forma una íntima unión entre el material y el nuevo hueso.



Etapas de formación de capa de hidroxiapatita en la superficie de los biovidrios

- *Síntesis de biovidrios activos*

- **MECANISMO DE FUSIÓN:** Durante las décadas de los 70 y los 80, los vidrios bioactivos se obtenían exclusivamente por el método de fusión y enfriamiento rápido, dando lugar a materiales con superficie específica y porosidad muy pequeñas. Para intentar resolver estos problemas, la investigación en estos vidrios que se sintetizan por mecanismos de fusión ha tomado dos direcciones: reforzar las propiedades mecánicas sin perder bioactividad y estudiar la influencia de la composición en su bioactividad. En este sentido, se ha llegado a establecer los requisitos composicionales para que sean bioactivos los vidrios sinterizados por fusión (7):

- Menos del 59% en moles de SiO₂.
- Entre 14 y 30 % moles de óxidos alcalinos como Na₂O.
- Entre el 14 y el 30% en moles de óxidos alcalinotérreos como CaO o MgO.

- **MÉTODO SOL-GEL:** este método químico alternativo permite la producción de vidrios bioactivos de elevada pureza y homogeneidad, a temperatura ambiente. La posibilidad de producción de vidrio a temperatura ambiente permite la introducción en la matriz vítrea de elementos como impurezas orgánicas, las cuales dan como resultado vidrios con propiedades deseadas (12).

Las principales diferencias entre los vidrios obtenidos por ambos métodos las encontramos tanto en su porosidad como en su superficie específica. Mientras que los vidrios por métodos sol-gel tienen una porosidad inherente, los vidrios obtenidos por procesos de fusión resultan ser mas densos. Esta porosidad da lugar a una mejor respuesta celular, ya que se imita la estructura del hueso humano, simulando de una manera mas cercana el entorno fisiológico. Además, esta red interconectada de poros, duplican el área superficial de los vidrios por sol-gel, lo que permite que se forme antes la capa de hidroxiapatita. La técnica sol gel también ha permitido ampliar el rango de bioactividad incluyendo vidrios con un muy elevado contenido en SiO₂ incluso por encima del 90% (12).

- *Vitrocerámicas frente a biovidrios*

El desarrollo de las vitrocerámicas se inició en los años 60. Son cerámicas policristalinas obtenidas por cristalización controlada de vidrios, donde coexisten fases amorfas y cristalinas. Para obtener estas vitrocerámicas, partimos de los vidrios a los que sometemos a un proceso térmico de cristalización, donde vamos a controlar la temperatura de nucleación y de crecimiento para obtener finalmente la vitrocerámica. Estas vitrocerámicas poseen excelentes propiedades térmicas y mecánicas en comparación con las cerámicas. La principal función de la síntesis de vitrocerámicas es la de mejorar las pobres propiedades mecánicas de los vidrios, pero sin que el tratamiento térmico o la adición de óxidos, afecte a la bioactividad de estos (7). Podemos diferenciar dos vitrocerámicas: 1). *Ceravital*®:(SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅-MgO-K₂O) constituida por los mismos óxidos que el *Bioglass*® pero añadiéndole óxido de magnesio y óxido de potasio los cuales regulan la solubilidad del material. Tiene propiedades mecánicas superiores al *Bioglass*. 2). *Cerabone*®: Es una vitrocerámica de apatita/wollastonita. Tiene cristales de oxifluorapatita, que es un preparado a partir de hueso bovino con cristales de wollastonita, embebidas en una matriz vítrea. Sus propiedades mecánicas aumentan con respecto al *Bioglass*® y *Ceravital*® (15).

- *Nuevos estudios para biovidrios*

-INTRODUCCIÓN DE MODIFICADORES EN BIOVIDRIOS: La introducción de la técnica de síntesis sol-gel abrió la investigación de nuevos tipos de biomateriales ya que muchos posibles modificadores pueden ser introducidos en un material sintetizado por esta vía. Un ejemplo, es el estudio de incorporación de metales para dotar a estos biovidrios de propiedades antibacterianas. Este estudio se lleva a cabo debido a la incidencia de infecciones centradas en biomateriales, siendo éstas la causa más común de fallo de un biomaterial. La adhesión y posterior crecimiento superficial de bacterias en implantes causan la formación de un biofilm, incrustando a la bacteria infecciosa, y ofreciéndole protección contra el sistema inmune del huésped y tratamiento antimicrobiano. Se ha reportado que nanopartículas de plata y cobre poseen una gran acción antimicrobiana contra *E.coli*, *B.subtilis* y *S. aureus* y estudios recientes muestran que vidrios bioactivos con incorporación de cobre, presentan propiedades antiinflamatorias. Al mismo tiempo, el material demostró ser compatible in-vitro, ya que luego de ser sumergido en SBF (fluido corporal simulado) presentó un desarrollo de capa de hidroxiapatita (13).

-NITRIBIOGLASSES: Otro estudio en camino con un futuro prometedor en el uso de sustitutos de hueso o como andamiajes para ingeniería tisular son los NITRIBIOGLASSES. Estos biovidrios bioactivos tienen una porosidad interconectada y una superficie nitrada con grupos -NH₂ y -NH=. Muestran una buena actividad biológica, alta tasa de degradación y alto grado de conversión a hidroxiapatita después de inmersión en SBF. La elevada proliferación y diferenciación celular observada en estudios in vitro en células osteoblasticas cultivadas en estos materiales, puede ser debida a los grupos -NH₂ en la superficie. Esto puede promover una mejor interacción con las proteínas de la superficie celular y el medio de cultivo. Una de las principales aplicaciones que podrían tener estos Nitribioglasses sería en cirugía reconstructiva de malformaciones congénitas en niños, ya que en pacientes pediátricos no pueden usarse prótesis metálicas y los actuales sustitutos de hueso son deficientes (14).

FOSFATOS CÁLCICOS

Estos fosfatos cálcicos se caracterizan por ser solubles o parcialmente solubles en medio fisiológico. Esta solubilidad depende de la temperatura, del medio y de la relación cálcico/fósforo. A medida que disminuimos esta relación, aumenta la bioabsorción porque cada vez son fosfatos cálcicos más solubles. Llega un punto en que la disolución puede ser demasiado rápida para implantarlos como es el caso de una relación entre 0,5 o 1. Entre 1.5 y 1.7 promueven la formación del hueso siendo las más utilizadas el fosfato tricálcico (TCP) y la hidroxiapatita (HA)(7).

Nombre	Abreviatura	Fórmula	Ca/P
Fosfato tetracálcico	TetCP	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2,0
Hidroxiapatita	OHAp	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67
Fosfato de calcio amorfo	ACP	$\text{Ca}_{10-x}\text{H}_{2x}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	
Fosfato tricálcico (α , β , γ)	TCP	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50
Fosfato octacálcico	OCP	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,33
Fosfato dicálcico dihidrato (brusita)	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Fosfato dicálcico anhidro (monetita)	DCPA	CaHPO_4	1,0
Pirofosfato de calcio (α , β , γ)	CPP	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	1,0
Pirofosfato de calcio dihidrato	CPPD	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Fosfato heptacálcico	HCP	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})_2$	0,7
Fosfato tetracálcico diácido	TDHP	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$	0,67
Fosfato de calcio monohidrato	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,5
Metafosfato de calcio (α , β , γ)	CMP	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	0,5

Tipos de fosfatos cálcicos atendiendo a su proporción Ca/P

- *Hidroxiapatita: estructura, síntesis y aplicaciones*

Paralelamente a los avances en el campo de los vidrios y vitrocerámicas anteriormente mencionadas, se desarrolló la investigación en el ámbito de las cerámicas de fosfatos cálcico. En un primer momento la atención se centró especialmente en compuestos tales como hidroxiapatita y fosfato tricálcico β (TCP- β) La hidroxiapatita, es el componente principal de la fase natural del tejido óseo. El TCP- β no es un componente natural del tejido óseo, sin embargo, es más reabsorbible. Tanto en el caso de HA como en el β -TCP, se observó que se formaba un enlace directo entre el implante y el tejido óseo, confirmándose así el carácter bioactivo de estas cerámicas. Este enlace se manifestaba en que era imposible separar el implante del hueso circundante sin romper el implante o el hueso.

Centrándonos más en la HA, entre sus principales propiedades se encuentran una alta estabilidad a temperatura y pH fisiológico y unas excelentes propiedades de biocompatibilidad, osteoconductividad y osteointegración. En un primer momento, estudios comparativos in vitro e in vivo pusieron de manifiesto que la bioactividad de la hidroxiapatita cerámica era menor que la de algunos biovidrios como el *Bioglass*®. Esto se vio que era debido a las diferencias existentes entre el mineral óseo y la HA sinterizada utilizada hasta el momento en los implantes. Las apatitas biológicas a diferencia de la hidroxiapatita sintetizada son compuestos no estequiométricos, es decir, cristalinos, deficientes de calcio y con presencia de carbonatos en su estructura (sustitución de grupos $(\text{PO}_4)^{3-}$ por grupos $(\text{CO}_3)^{2-}$), por lo que estas apatitas biológicas son llamadas carbonato apatitas. Con el fin de asemejar las HA a la apatita biológica se realizaron diferentes estudios de síntesis. Hoy en día se sabe que es posible obtener apatitas de baja cristalinidad, deficientes en calcio y carbonatadas,

asemejándose más a las apatitas biológicas y por lo tanto aumentando su bioactividad. Sin embargo, este proceso es costoso, residiendo su mayor dificultad en controlar la cantidad de carbonatos y su correcta ubicación (7). Otra posible modificación en la estructura de la hidroxiapatita es el reemplazo de grupos OH- por aniones fluoruro. Esta sustitución hace que los aniones estén más cerca de los iones Ca^{2+} , ayudando de esta manera a estabilizar aún más la estructura haciéndola menos soluble. Además, esta composición química con aniones fluoruro se asemeja más al esmalte dental, permitiendo su uso en aplicaciones ortodónticas (15). En cuanto a los procesos de obtención, podemos referirnos a dos tipos de hidroxiapatitas:

- **HIDROXIAPATITA DENSA:** El método más usado para su síntesis consiste en el prensado de los polvos y posterior sinterizado a unas temperaturas de 1300°C. Actualmente, el método de HIP (*hot isostatic pressing*) ha cobrado una mayor importancia, ya que se puede obtener una hidroxiapatita densa a una menor temperatura (unos 900°C). El uso de unas menores temperaturas es importante ya que previene de la formación de otros fosfatos de calcio como el fosfato tricálcico o el fosfato tetracálcico, que son más solubles que la HA por lo que es deseable la menor cantidad de estos compuestos para mantener más estable el material (15).

- **HIDROXIAPATITA POROSA:** La HA porosa presenta la ventaja de que permite el crecimiento de tejido entre sus poros, promoviendo la fijación biológica del implante. El tamaño mínimo de poro necesario es de 100 μm . Este tipo de cerámicas porosas se pueden sintetizar mediante procesos de sinterización en los cuales se adicionan sustancias orgánicas como el naftaleno que, al volatilizarse, provoca la formación de poros (15). Otros materiales que se han usado para la obtención de este tipo de cerámicas fueron los exoesqueletos coralinos.

- *Fosfatos tricálcicos*

Los fosfatos tricálcicos presentan ciertas ventajas en el campo biomédico. El TCP puede acelerar el proceso de recuperación del hueso roto e incorporación al nuevo tejido óseo. La bioactividad y la biocompatibilidad del TCP están estrechamente relacionadas con su composición química de su superficie, la cual tienen una gran importancia en la adsorción de proteínas in vivo, la adhesión celular y la respuesta del huésped. Hay dos tipos principales de polimorfos de TCP: formas de baja temperatura β -TCP y formas de alta temperatura α -TCP. El β -TCP es una forma estable a temperatura ambiente y se transforma a unos 1125°C en α -TCP, que puede retenerse durante enfriamiento a temperatura ambiente (16). A pesar de tener una composición química igual, α -TCP y β -TCP difieren en su estructura, densidad y solubilidad, lo cual determina sus propiedades biológicas y sus aplicaciones clínicas. Una de las principales diferencias es que α -TCP es ligeramente más flexible que β -TCP, lo que probablemente se deba a la distribución de enlaces fósforo-oxígeno más fuerte en el β -TCP (17). Ambos fosfatos cálcicos tienen utilidad en aplicaciones ortodónticas, cirugía maxilofacial y ortopédica. Sin embargo, la forma β -TCP es usada principalmente como componente de biocerámicas mono y bifásicas tanto densas como porosas y compositos, mientras que α -TCP es el componente principal del polvo de varios cementos óseos. Actualmente, α -TCP está teniendo un creciente interés como material de implante óseo ya que se ha demostrado que es un material más bioabsorbible que otras biocerámicas como β -TCP o HA, las cuales son más utilizadas actualmente en la práctica clínica. Esta propiedad hace que α -TCP sea un material

ideal para el implante, capaz de ser reemplazado por hueso nuevo más rápido que los otros materiales disponibles en el mercado hoy en día. Además, su uso se puede extender como vehículo biodegradable para liberación controlada de fármacos, macromoléculas o células, teniendo un gran interés en la ingeniería de tejidos (18).



A la izquierda se puede ver el aspecto BTCP antes de su uso en cirugía. A la derecha, el BTCP al ser implantado en el seno maxilar

Diferentes estudios se dedican a buscar un biomaterial que se asemeje en mayor medida al hueso. Uno de los estudios está basado en la sustitución de iones calcio en los fosfatos de calcio por cationes de gran importancia biológica como bien pueden ser el magnesio, estroncio o el zinc. El magnesio, está involucrado en procesos de proliferación y diferenciación celular, siendo muy interesante la sustitución con éste ión (10).

- *Principales limitaciones de cerámicas de fosfatos de calcio y aplicaciones actuales*

Las principales limitaciones de estas cerámicas de fosfatos de calcio derivan en sus propiedades mecánicas. Como la mayoría de las cerámicas, son bastante frágiles, tienen una baja resistencia al impacto y resistencias a la tracción relativamente pequeñas. En la práctica clínica, esto limita su aplicación a situaciones en las que el implante no está sometido a cargas elevadas, exceptuando el caso de que se empleen en recubrimientos de implantes metálicos.

Actualmente, los fosfatos de calcio son utilizados en diferentes aplicaciones: 1)- como pequeños implantes de cerámica densa como, por ejemplo, en el oído medio, 2)- como implantes porosos para relleno de cavidades óseas, 3)- en forma de polvo o gránulos, también para rellenar defectos, 4)- como recubrimientos de implantes metálicos en el caso de prótesis articulares. En este caso, la resistencia a la fractura de los metales se combinaría con la capacidad bioactiva de las cerámicas, 5)- como componente bioactivo formando composites.

AVANCES EN BIOMATERIALES PARA REGENERACIÓN ÓSEA: INGENIERÍA DE TEJIDOS

La ingeniería de tejidos consiste en tres elementos:

1) **Soportes o andamios (*scaffolds*):** deben ser biomateriales compatibles y porosos para así proporcionar un entorno estable para albergar las células y permitir un crecimiento del tejido. Entre los biomateriales mas utilizados en la producción de *scaffolds* destacan los fosfatos cálcicos anteriormente mencionados. La hidroxiapatita biológica ha sido utilizada durante muchos años como materiales estándar para la formación de estos andamiajes, como por ejemplo la hidroxiapatita procedente de hueso bovino. Sin embargo, debido a algunos problemas presentados en los pacientes, en los últimos años se ha estudiado el uso de otros materiales como la cuerna de ciervo ya que es la única parte del cuerpo en mamíferos que

posee la capacidad de regenerarse totalmente y con la tasa más rápida de crecimiento de tejido (17). Este material tiene una composición de hidroxiapatita muy similar a la del cuerpo humano, sin embargo, se necesita ampliar el estudio y analizar la influencia de diferentes factores como son la temperatura en la respuesta biológica. Las últimas investigaciones apuntan a que el vidrio bioactivo tiene un enorme potencial para la fabricación de estos andamiajes presentando una buena biocompatibilidad y propiedades mecánicas y un carácter osteoconductor, osteoinductor y biodegradable promovido mediante el control de su composición química.

2) **Generación de señales:** podríamos definir las como factores ambientales generados externamente que activan mecanismos *in vivo* de la regeneración tisular, induciendo a las células a crear tejidos. En cuanto a las señales biológicas, se ha utilizado el rhBMP-2, un potente factor de crecimiento osteogénico. Sin embargo, últimamente parece que este factor está asociado a un riesgo de neoplasias malignas. Otra fuente utilizada es el plasma rico en plaquetas (PRP). Otro tipo de señales serían las señales mecánicas como la rigidez, rugosidad y porosidad de los propios andamios o incluso las señales eléctricas y químicas.

3) **Células.** Las células son importantes ya que influyen en la capacidad de osteoconducción y osteoinducción de los andamios. El tipo de célula más utilizado es la célula madre mesenquimal (MSC). Estas células suelen ser extraídas del aspirado de la médula ósea.

6. CONCLUSIONES

Durante muchos años, los materiales cerámicos han sido utilizados como implantes óseos debido a sus buenas propiedades de biocompatibilidad, así como por su baja reactividad o bioactividad (en el caso de los vidrios y fosfatos cálcicos). Sin embargo, sus pobres propiedades mecánicas como la elevada fragilidad y módulo elástico, han hecho que su uso se limite a un campo muy reducido, en implantes que no soporten mucha carga o siendo utilizados como recubrimientos de materiales metálicos. El avance de la investigación en biomateriales mecánicos desde bioinertes (alúmina y zirconia), bioactivos (vidrios e hidroxiapatita) y bioabsorbibles (fosfatos bicálcicos) ha perseguido el objetivo de desarrollar biomateriales lo más parecidos posible al hueso, incluso permitiendo el crecimiento de nuevo hueso *in situ*. De ahí que la ingeniería tisular haya adquirido tanta importancia en la búsqueda de nuevos materiales que combinen características para así mejorar las propiedades de estos. Los últimos avances en implantes apuestan por la unión de tres elementos: un andamiaje o *scaffold* que sirva como soporte para poder adherirse al hueso o incluso reemplazarlo teniendo los vidrios bioactivos y los fosfatos cálcicos una gran importancia para el desarrollo de estos *scaffolds*, factores de crecimiento generados externamente que activen mecanismos de regeneración tisular *in vivo* y células que influyan en la capacidad de osteoconducción y osteoinducción de los andamios.

7. BIBLIOGRAFIA

(1). Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, M.A., Canto Pingarrón, M., Blanco Jerez, L. Bases Fisiológicas de la Regeneración Ósea I. Histología y Fisiología del Tejido Óseo, 2005, 47-51.

(2). Young, M.F. Bone Matrix Proteins: More Than Markers . Calcified Tissue International, 72(1), 2003, 2-4. <https://doi.org/10.1007/s00223-002-1017-6>

- (3). Willians, D.F. Definitions in Biomaterials Proceeding of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials. Chester, Progress en Biomedical Engineereing. Elsevier, 1987.
- (4). Anderson, J.M. Biological Responses to Materials. Annual Review of Materials Research, 31, 2001, 81-110.
- (5). Pino Mínguez, J., Gelabert González, M. Biomateriales en Cirugía Ortopédica y Traumatología, una Continua Evolución hacia la Ingeniería Tisular. Real Academia de Medicina de Galicia, 2019.
- (6). Rodríguez-Páez, J.E., Villaquirán, C., Cobo, J. Estudio de la Formación de los Complejos Intermedios Durante la Síntesis de Alúmina. Materials Research, 4, 2001, 255-264.
- (7) Pérez Rojo, B. Biomateriales: aplicación a cirugía ortopédica y traumatológica. Universidad Carlos III, 2018 <https://core.ac.uk/download/pdf/29402164.pdf>
- (8) Duque Morán, J.F., Navarro Navarro, R., Navarro García, R., Ruíz Caballero, J.A. Tribología y Materiales en Pares Friccionales Cerámica-Cerámica: Prótesis de Cadera. 10(28), 2012, 34-43.
- (9) Hannink, R.H.J., Kelly, P.M., Muddle, B.C.N. Transformation Toughening in Zirconia Containing Ceramics. Journal of the American Ceramic Society, 83(3), 2000, 461-487.
- (10) Calambás Pulgarín, H.L. Materiales Compuestos de Alúmina-Zirconia Para Aplicaciones Biomédicas. Universidad Nacional de La Plata, 2014.
- (11) Sivaraman, K., Chopra, A., Narayan, A., Balakrishnan, D. Is Zirconia a Viable Alternative to Titanium for Oral Implant? A Critical Review. Journal of Prosthodontic Research, Vol. 62, 2018, 121-133.
- (12) Aguilar, H., Serra, J., Gonzalez, P. Los Vidrios Bioactivos en el Mundo de los Biomateriales. An Quím, 107(3), 2011, 237-242.
- (13) Perez Gonzalez, A.J. Síntesis De Biovidrios Por La Técnica Sol-Gel con Incorporación de Metales y Estudio de sus Propiedades Antibacteriales. Universidad de Chile, 2012, 7-18.
- (14) Carrasoso Arranz, M. Nuevos Nitribioglasses: Biovidrios y Andamiajes Bioactivos para Aplicaciones de Regeneración Ósea e Ingeniería Tisular. CSIC. <https://www.csic.es/sites/default/files/folleto-mc-070-2015-11-04.pdf>
- (15) Barry Carter, C., Grant Norton, M. Ceramic Materials: Science and Engineering. Ediciones Springer, 2007, 635-651
- (16) Carrodegas, R.G., De Aza, S. α -Tricalcium Phosphate: Synthesis, Properties and Biomedical Applications. Acta Biomaterialia, 7(10), 2011, 3536-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.019>
- (17) Liang, L., Rulis, P., Ching, W.Y. Mechanical Properties, Electronic Structure and Bonding of α - and β -Tricalcium Phosphates with Surface Characterization. Acta Biomaterialia, 6(9), 2010, 3763-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.03.033>
- (18) Suvorova, E., Arkharova, N.A., Buffat, P.A. Transmission Electron Microscopy of Ca Oxide Nano- and Microcrystals in α -Tricalcium Phosphate Prepared by Sintering of β -Tricalcium Phosphate. Micron, 40(5-6), 2009, 563-70.
- (19) Alkhraisat, M.H., Cabrejos-Azama, J., Rodríguez, C.R., Jerez, L.B., Lopez Cabarcos, E. Magnesium Substitution in Brushite Cements. Mater, 33(1), 2013, 475-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2012.09.017>

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.