



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**BIOMATERIALES EN EL TRATAMIENTO Y
PREVENCIÓN DE FRACTURAS
OSTEOPORÓTICAS**

Autor: Clara Ruiz Pérez

Tutor: Daniel Arcos Navarrete

Convocatoria: Febrero

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS.....	6
4. METODOLOGÍA	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
5.1. Biomateriales para el tratamiento de fracturas osteoporóticas	7
5.1.1. Andamios	8
5.1.2. Cementos	9
5.2. Biomateriales para la prevención de fracturas osteoporóticas	12
5.2.1. Nanopartículas.....	13
5.2.2. Hidrogeles.....	14
5.2.3. Cementos inyectables.....	16
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

La osteoporosis es una patología con una alta prevalencia mundial, lo que supone un grave problema de salud pública debido al envejecimiento de la población y al gasto sanitario que genera. Además, las fracturas osteoporóticas tienen un alto impacto a otros niveles como el social y psicológico. Existen diversos grupos de fármacos para compensar la pérdida de masa ósea característica de esta enfermedad y actualmente son la primera línea de tratamiento que se utiliza. Sin embargo, no consiguen evitar que se produzcan las fracturas típicas en un paciente con osteoporosis. Ante estos eventos, se suele emplear la cirugía para fijar el hueso. Los biomateriales empleados en estos elementos de fijación y prótesis son los mismos que se emplean para otros tipos de fracturas, aunque el hueso osteoporótico no tiene la misma morfología que uno sano. Por eso, hoy en día se están investigando biomateriales más específicos para este tipo de pacientes, como andamios y cementos con modificaciones en su composición clásica. Asimismo, el uso de biomateriales por técnicas no invasivas también puede ser útil en la prevención de estas fracturas. Algunas de las líneas de investigación del momento trabajan con nanopartículas, hidrogeles y cementos inyectables. Esta revisión bibliográfica profundiza en ellas y ofrece una visión global de la terapéutica (tratamiento y prevención) de fracturas osteoporóticas mediante el uso de biomateriales.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del hueso, que conducen a una mayor debilidad del mismo y a un aumento del riesgo de fracturas(1). Tiene una alta prevalencia en mujeres postmenopáusicas, de edad avanzada y de raza blanca, siendo estos los factores más relevantes (2).

El hueso es un tejido especializado del organismo, que está en constante renovación, compuesto por células, entre las que se encuentran los osteoblastos y los osteoclastos, y tejido conectivo. Los osteoblastos, mediante una señalización celular específica, generan depósitos óseos que contribuyen a la formación de hueso nuevo. En paciente osteoporótico estas células sintetizan menos colágeno tipo I(2). Por otro lado, los osteoclastos, mediante otra cadena de señalización celular, realizan un proceso llamado resorción, que consiste en la eliminación de hueso para movilizar componentes, entre ellos el calcio, que se requieran para otras funciones. En una situación fisiológica ambos procesos están en equilibrio, con lo que se

consigue la renovación ósea y el aporte de sustancias que demanda el organismo sin perjuicio para el individuo. Algunas sustancias endógenas, como los estrógenos (que inducen la diferenciación de los osteoblastos en el hueso), intervienen en estos procesos, ya sea estimulándolos o inhibiéndolos (3).

Sin embargo, en la osteoporosis se rompe este equilibrio. Los depósitos óseos que generan los osteoblastos no son suficientes porque la resorción de los osteoclastos prevalece sobre los procesos de formación. Además, las células madre mesenquimales tienen mermada su capacidad para diferenciarse en osteoblastos(2). Estas dos alteraciones causan un desequilibrio que produce una pérdida de hueso, lo que implica que la capacidad de curación o regeneración de un hueso osteoporótico es menor que la de un hueso sano.

Aunque esta enfermedad puede sufrirla toda la población, existen factores de riesgo importantes, como el ser mujer y menopáusica. En estas mujeres, las células madre mesenquimales tienen una tasa menor de crecimiento. Por ello, la osteogénesis es deficiente si se comparan con las células madre mesenquimales de una mujer premenopáusica(2). También se ha encontrado que las mujeres de raza blanca tienen más riesgo de osteoporosis por la acumulación de fracturas durante su vida (*lifetime risk*), es decir, tienen una probabilidad del 16% de sufrir una o varias fracturas vertebrales dolorosas, del 16% de fracturas de Colles (fractura distal del radio) y también, en igual porcentaje, de fracturas de cadera(3). Otro factor que influye en esta enfermedad es la edad. En pacientes con más edad se observa una reducción de estas células madre, agravando la osteoporosis(2).

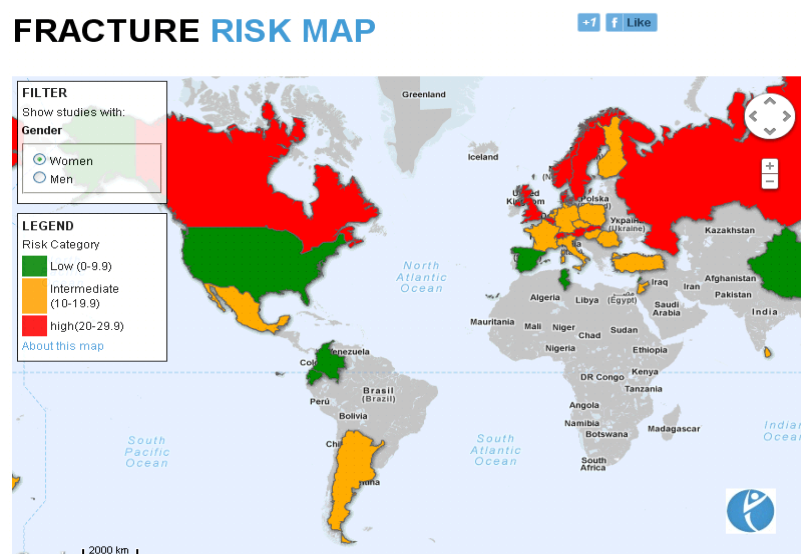


Figura 1. Riesgo de sufrir una fractura osteoporótica en distintos países (4).

La población europea, incluida la española, está envejecida, por lo que esta enfermedad tiene actualmente un gran impacto social, sanitario y económico que se prevé que sea mayor en un futuro cercano. Las fracturas llevan asociadas una pérdida de la independencia del individuo así como un grave impacto psicológico. La osteoporosis lleva asociada una gran morbilidad, pero también mortalidad. En el año 2000 se calcularon 9 millones de nuevas fracturas osteoporóticas, de las cuales 1,6 millones fueron en la cadera, 1,7 millones en el antebrazo y 1,4 millones fueron fracturas vertebrales diagnosticadas. Se estima que hay alrededor de 740.000 muertes mundiales al año asociadas con fractura de cadera. Se ha calculado un coste económico en la atención médica de estas fracturas de 20 billones de dólares en los Estados Unidos por año y de 30 billones de dólares en la Unión Europea(5).

La prevención y el tratamiento actual de la osteoporosis engloba el mantenimiento de la movilidad, intentar evitar las caídas, corregir los déficits nutricionales (especialmente los de vitamina D, calcio y proteínas), algunas pautas conductuales sobre estilo de vida, algunos métodos físicos novedosos y, según el estadio de la enfermedad en el que se encuentre el paciente, tratamiento farmacológico. Las pautas conductuales recogen la eliminación de inhibidores que impiden la formación de hueso y cambios de estilo de vida tales como limitar la exposición al tabaco, alcohol, terapias antiinflamatorias potentes y esteroides. También es importante para optimizar el rendimiento de la curación del hueso controlar algunas enfermedades como la malnutrición, diabetes, infecciones, alteraciones tiroideas y problemas hormonales. (6) Respecto a los métodos físicos, éstos engloban el uso de ultrasonidos, estimulación eléctrica directa o campos eléctricos pulsados para estimular la formación de hueso. (7)

Finalmente, al arsenal farmacológico frente a la osteoporosis incluye moduladores selectivos del receptor de estrógeno (como el raloxifeno), inhibidores de la resorción ósea (entre los que se encuentran los bisfosfonatos), agentes derivados de la hormona paratiroidea (PTH) y anticuerpos monoclonales inhibidores de RANKL (por ejemplo, denosumab). Hasta hace poco se empleó la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas pero actualmente está desaconsejada por el riesgo asociado del desarrollo de ciertos cánceres (8).

Es decir, no existe una terapia preventiva para grupos de alto riesgo y la existente (salvo la PTH) no inducen la formación de hueso. Dadas estas circunstancias, se hace necesario el desarrollo de terapias preventivas de fracturas osteoporóticas, de cuyo estudio trata este trabajo.

Además del uso de fármacos, para tratar y prevenir las fracturas osteoporóticas se pueden emplear biomateriales aunque actualmente no son la primera línea de tratamiento y están en desarrollo. En el caso de que ya exista una fractura, se emplean elementos para fijar el hueso como tornillos o placas, normalmente de acero inoxidable o aleaciones de titanio, que en su estructura pueden contener factores que induzcan el crecimiento del hueso. Sin embargo, los biomateriales que se emplean para fracturas osteoporóticas son los mismos que frente a cualquier otro tipo de fractura, varía el diseño del implante porque debido a la alta porosidad del hueso osteoporótico, este implante se afloja. Por eso, el desarrollo de biomateriales específicos para hueso osteoporótico se presenta como una estrategia de tratamiento muy prometedor que cubriría una necesidad clínica no satisfecha hasta el momento. Desde la perspectiva preventiva, actualmente se están desarrollando biomateriales que refuerzan la estructura del hueso y se aplican mediante técnicas mínimamente invasivas. Estos tratamientos siguen en fase de investigación, por lo que aún no se utilizan en clínica. En vista de los antecedentes, se espera que este tipo de técnicas puedan suponer un gran avance en la prevención de las fracturas osteoporóticas, reduciendo el número de intervenciones quirúrgicas y gastos sanitarios, además de molestias y complicaciones en el paciente.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica que permita establecer qué biomateriales se emplean en el tratamiento y prevención de fracturas osteoporóticas, así como aquellas líneas de investigación que se están desarrollando en estos campos.

La búsqueda se organizará en base a dos conceptos diferenciados como son los biomateriales e implantes que se emplean en el tratamiento actual de las fracturas osteoporóticas y las líneas investigación sobre los biomateriales que se están desarrollando para ser empleados en la prevención de las fracturas osteoporóticas.

4. METODOLOGÍA

Para poder desarrollar este objetivo, se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos obtenidos en la base de datos PubMed, especializada en investigación biomédica. La búsqueda se realizó con los siguientes términos en inglés para englobar un mayor número de resultados: “osteoporosis prevent nanoparticles”, “osteoporosis prevent injectable bone cement”, “injectable bone cement osteoporosis prevent”, “injectable bone cement osteoporosis prevent”, “injectable bone cement osteoporosis” y “bone cement

osteoporosis”. Se utilizó el operador “AND” para obtener artículos que incluyeran toda la información buscada con los términos y el caracter “*” (búsqueda truncada) al final de las palabras clave para encontrar también artículos con términos relacionados. La base del trabajo se realizó con artículos actuales de estos últimos 15 años. Sin embargo para alguna información que no se ha actualizado, se han empleado artículos más antiguos. Inicialmente, se me proporcionaron algunas revisiones bibliográficas.

Respecto a las páginas web, se buscaron desde el buscador google y siempre de fuente oficial, como organismos internacionales o páginas de prestigio.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados están estructurados en dos partes: tratamiento y prevención de fracturas osteoporóticas mediante la aplicación de biomateriales.

5.1 Biomateriales para el tratamiento de fracturas osteoporóticas

En el tratamiento de fracturas osteoporóticas se emplean elementos de fijación ósea hechos con los mismos biomateriales usados para hueso sano, pero con diseños particulares. Son injertos óseos, lo que engloba a cementos óseos, andamios y partículas que pueden llevar integrados en su estructura células, fármacos o bioderivados. Este tratamiento se realiza cuando existe un problema biológico o mecánico y se basa en tres pilares: estimular la reparación de la fractura, eliminar los inhibidores que impiden la curación del hueso y utilizar materiales de aumento y las mejoras quirúrgicas actuales en implantes. Para lograr la estimulación o inducción de crecimiento de hueso se pueden emplear técnicas sistémicas o métodos físicos, explicados anteriormente en la introducción, además de técnicas locales. Respecto a las técnicas locales, durante la cirugía, se aspira la médula ósea de la zona de la fractura y se reemplaza con geles de plaquetas y BMPs (Proteínas Morfogénicas Óseas), mejorándose de esta forma la curación del hueso y siendo más fácil la integración de los biomateriales empleados. (6)

Los materiales de aumento pueden ser de distinto tipo, teniendo cada uno sus particularidades. En este trabajo se analizan los andamios, cementos óseos y partículas. El primer caso documentado de uso de materiales de aumento tuvo lugar en 1984 cuando Deramon inyectó cemento de PMMA (Polimetilmetacrilato) en una vértebra cervical de un paciente para aliviar el dolor intravertebral que le producía un hemangioma (neoplasia de los vasos sanguíneos). (9)

5.1.1 Andamios

Los andamios son entramados de distintos biomateriales que pueden servir de soporte para células o sustancias que se implanten junto con el andamio. Se emplean para realizar injertos y sustituciones de hueso (porosidades)(2). El desarrollo de andamios sintéticos surge por la limitada cantidad de hueso que aportan los implantes autólogos(2). En los implantes autólogos se extrae hueso del propio paciente, lo más habitual de la cresta ilíaca (anterior y posterior), para reparar una fractura en otra zona. Lógicamente, no puede ser una gran cantidad, porque quedaría dañado el hueso del que se extrae el injerto. La ventaja que ofrecen los andamios sintéticos es que estabilizan la fijación al hueso y /o aceleran la curación de la fractura (2).

Existen andamios sintéticos (no provenientes de injertos óseos del propio paciente o de hueso de vaca) e injertos osteoinductivos que estimulan la diferenciación de las células madre mesenquimales a osteoblastos. Los más usados son los andamios con plasma rico en plaquetas (PRP) y con BMP. Los andamios ricos en plaquetas aumentan la capacidad de curación de defectos en segmentos femorales. Inducen la expresión de TGF- β 1 (Factor de Crecimiento Transformante Beta 1) y el factor osteoinductivo BMP-2 . En estudios con ratas modelos de osteoporosis ovariectomizadas, estos andamios promovieron la formación de hueso y suprimieron la adipogénesis en la médula ósea. Estos andamios proporcionan una superficie para que el hueso crezca y liberan de forma local sustancias fisiológicas (PRP, BMP-2 humana recombinante). También pueden incluirse microesferas de PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico) o de gelatina (colágeno), que encapsulen BMP-7 recombinante humano, que tienen una gran resistencia mecánica. (2)


Los implantes también se pueden diseñar para que liberen células madre en la zona afectada. Se fabrica una matriz de PLGA y colágeno tipo I en la que se adhieren microesferas donde van encapsuladas las células madre. De esta forma se consigue una liberación local. En ensayos con ratas, modelo de osteoporosis ovariectomizadas, este tipo de implantes mejoró la curación de defectos en huesos trabeculares respecto a los implantes que no encapsulaban las células madre. Otra variante de estos implantes sería transfectar las células madre con BMP-2. Sin embargo, para lesiones en huesos largos son más efectivos los implantes osteoinductivos que los andamios. (2)

5.1.2 Cementos

Los cementos óseos son resinas acrílicas (PMMA) o biocerámicas activas (fosfatos de calcio) para la fijación de prótesis al tejido óseo, son compuestos de solidificación espontánea y autopolimerizables. Se suelen emplear para mejorar la estabilidad del implante (cuando hay porosidad en el hueso puede que el implante no encaje correctamente) e incluso, reparar por sí solos una fractura. Este segundo uso está en investigación actualmente. (2) Las características que debe tener un material que sustituya hueso son: tener la capacidad de rellenar defectos en el hueso, ser un soporte estructural, osteoconductivos (capacidad de guiar el crecimiento), osteogénicos (síntesis de hueso nuevo a partir de células derivadas del injerto o del huésped), osteoinductivos (estimula la osteogénesis), mínima morbidez, que sean económicos y que estén disponibles de forma ilimitada (6). No hay ningún biomaterial que cumpla todos los requisitos y por eso, se eligen en función de sus características y su finalidad(6).

Tabla 1. Comparativa de distintos materiales para cementos óseos. (6) DBM = Matriz ósea desmineralizada, $Ca_3(PO_4)_2$ = Fosfato cálcico, $CaSO_4$ = Sulfato cálcico, PMMA = Polimetilmetacrilato.

	Relleno de defectos	Soporte estructural	Osteoinductivo	Osteoconductivo	Osteogénico	Baja morbidez	Bajo coste	Ilimitados
Autotrasplante de injerto óseo	Considerablemente ventajoso	Poco ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Poco ventajoso	Poco ventajoso	Poco ventajoso
Alotrasplante estructural	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	No ventajoso	Considerablemente ventajoso	Poco ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	No ventajoso
Alotrasplante no estructural	Considerablemente ventajoso	Poco ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso
DBM	Considerablemente ventajoso	No ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Poco ventajoso	Considerablemente ventajoso	No ventajoso	No ventajoso
$Ca_3(PO_4)_2$	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso
$CaSO_4$	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	No ventajoso	Considerablemente ventajoso	No ventajoso	Considerablemente ventajoso	Poco ventajoso	Considerablemente ventajoso
PMMA	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso	Considerablemente ventajoso



Considerablemente ventajoso

Poco ventajoso

No ventajoso

Para fracturas osteoporóticas es más importante que el biomaterial tenga unas buenas propiedades mecánicas a lo largo del tiempo, que remodele y que reemplace el hueso. El material más estudiado y usado es el fosfato cálcico (incluidas sus modificaciones con la inclusión de iones o polímeros(2)), aunque se han desarrollado muchos otros compuestos. Tanto los fosfatos como el resto de compuestos se explican a continuación:

- Cementsos basados en fosfato cálcico: Es el material más usado, imita la fase mineral del hueso. Estudios en animales han demostrado que es osteoinductivo y sufre una remodelación gradual pasado un tiempo, aunque este proceso parezca lento. En forma de inyectable, tiene actividad *in vivo* sin necesidad de otro proceso (por ejemplo, exotérmico) para formar apatita, que en unos pocos minutos, alcanza fuerzas compresivas más altas que un hueso. (6) Tras numerosos años de uso, se ha modificado su estructura para controlar sus propiedades (liberación de sustancias, mayor estimulación del crecimiento óseo, etc.). Algunas de estas alteraciones son:

- Con sustituciones de estroncio: Aumenta la liberación de calcio y estroncio. El estroncio tiene propiedades anabólicas y anti catabólicas, por lo que favorece el crecimiento del hueso(2).

- Silicato: Favorece la osteogénesis y la diferenciación de las células madre mesenquimales.(2)

- Híbridos de fosfato cálcico con seda: Estimula la formación de hueso y revierte su pérdida. Los andamios híbridos aumentan la formación de hueso y disminuyen su resorción respecto a los que están compuestos sólo de seda. En comparación con los cementsos formados exclusivamente por fosfato cálcico, aceleran la formación de un recubrimiento de hidroxiapatita sobre este polipéptido (la seda). Su papel es servir de soporte para la adhesión de células *in vitro*, además de promover la reparación de los tejidos *in vivo*. (2)

- β -Fosfato Tricálcico (β -TCP): Es una apatita deficiente en calcio, cuya relación Ca/P es 1,5 (la relación en una hidroxiapatita estequiométrica Ca/P es 1,67). Se absorbe en el tejido y gracias a su tamaño de poro, es osteoconductiva. Para su utilización, se sintetizan gránulos de este material y se implantan en el área de interés, por lo que no se puede considerar un cemento en su definición más pura.

- Vidrio bioactivo: Es un tipo especial de biocerámica con superficie bioactiva. Actualmente se considera el biomaterial más compatible en cuanto a regeneración ósea por su bioactividad, osteoconductividad e incluso osteoinductividad, con potenciales beneficios en la curación de la fractura, estimulación de la angiogénesis y actividad antibacteriana. Los gránulos de vidrio

bioactivo que contienen sodio, calcio y fosfato se utilizan para rellenar defectos de la epífisis. (10-13)

- Sulfato cálcico: Los cementos inyectables de este compuesto se usan para rellenar los defectos de la epífisis. (14) A pesar de que el sulfato cálcico es frágil, se han desarrollado cementos óseos de sulfato cálcico inyectables con una fuerza compresiva similar a la del hueso. Estos cementos óseos son el α y β hemidrato. La forma α proporciona más fuerza que la β debido a su diferente densidad. Aunque se trata del mismo material, son distintos productos y tienen distintas propiedades. La desventaja es que los cementos de sulfato cálcico se degradan rápidamente y es independiente de la formación de hueso. Debido a esta rápida degradación, hay riesgo de que la pérdida de fuerza del biomaterial ocurra también en un corto período de tiempo. (6)

- PMMA: El PMMA inicialmente se utilizó en odontología y más tarde, en oftalmología. Se descubrió durante la Segunda Guerra Mundial, cuando saltaban a los ojos de los pilotos de los aviones de guerra esquirlas del cristal de la cabina y no causaban inflamación. Sin embargo, hasta 1990 no tuvo aceptación, cuando fue introducido en la comunidad médica angloparlante por Jacques Dion. En esa década se usó para vertebroplastias por inyección transpedicular en el cuerpo de la vértebra y para cifoplastias por inyección tras hinchar uno o varios balones en el cuerpo de la vértebra. (15)



Figura 2. Radiografías antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento de aumento con PMMA en una fractura vertebral por el método de cifoplastia. (6)

En los años siguientes, a partir del año 2000, sus aplicaciones se amplían desde fracturas osteoporóticas vertebrales por compresión hasta metástasis espinales dolorosas, osteolisis vertebral en mieloma múltiple y fracturas en estallido traumáticas. (16, 17) No se sabe el mecanismo exacto por el que actúa el cemento de PMMA en estas indicaciones, pero se cree que aumenta la estabilidad mecánica y que las microfracturas tienen menos movimiento, proporcionando al paciente un alivio inmediato y a largo plazo del dolor. Se han realizado estudios con cementos de otros materiales y se ha visto que también son útiles para estas mismas indicaciones. Sin embargo, se cree que inyectar cemento de PMMA podría predisponer al paciente a tener una fractura en zonas adyacentes al área en el que se realizó una vertebroplastia o cifoplastia. La hipótesis ampliamente extendida en la comunidad científica, aunque no se ha llegado a ninguna conclusión, es que se desequilibran las propiedades elásticas (como el módulo de Young) entre el hueso intervenido y no intervenido. (18) Una de las ventajas del PMMA es que se endurece *in situ* cuando se inyecta, por lo que puede ser usado para mejorar la fijación de tornillos en las fracturas. (19-21)

Estos cementos también pueden ser osteoconductivos. Aumentan la estabilidad del injerto y proporcionan una superficie al hueso donde poder desarrollar nuevo tejido. Sin embargo, no mejoran el potencial de curación del hueso osteoporótico. (2)

5.2 Biomateriales para la prevención de fracturas osteoporóticas

Las medidas de prevención de fracturas osteoporóticas, en cuanto a biomateriales se refiere, consiste en implantarlos por mínima invasión en zonas de alto riesgo de fractura. Algunos de los biomateriales que se usan son nanopartículas, hidrogeles, cementos inyectables, etc.

Todos estos biomateriales están en investigación y desarrollo y aún no se aplican en clínica. Para realizar la revisión bibliográfica de esta parte del trabajo, se han seleccionado algunos artículos como ejemplos de estas líneas actuales de investigación.

5.2.1 Nanopartículas

Las nanopartículas son partículas con un tamaño inferior a 100 nm. En el campo de los biomateriales, una de las aplicaciones que tienen es la liberación de sustancias en lugares específicos.

Según un estudio llevado a cabo por Takeuchi et al, el uso de nanopartículas de PLGA con estradiol recubiertas y no recubiertas con PVA en forma inyectable incrementan la densidad ósea. La administración vía oral de estradiol tiene un gran inconveniente: el efecto de primer paso hepático que sufre el fármaco. Por este motivo, en el estudio se busca otra vía de administración (la inyección) que consiga un efecto local en el hueso y aumente la densidad ósea. Tras emplear nanopartículas en forma inyectada en ratas ovariectomizadas, las diferencias en la mineralización ósea no eran significativas. El factor que estaba afectando a la efectividad era la baja carga iónica en la superficie de las nanopartículas. Para inyectar el principio activo, se empleaba la iontoforesis, por eso estas nanopartículas deben tener una superficie cargada a pH neutro. Se prepararon dos tipos de nanopartículas de PLGA con estradiol: sin recubrimiento y con recubrimiento de PVA (Acetato de polivinilo).

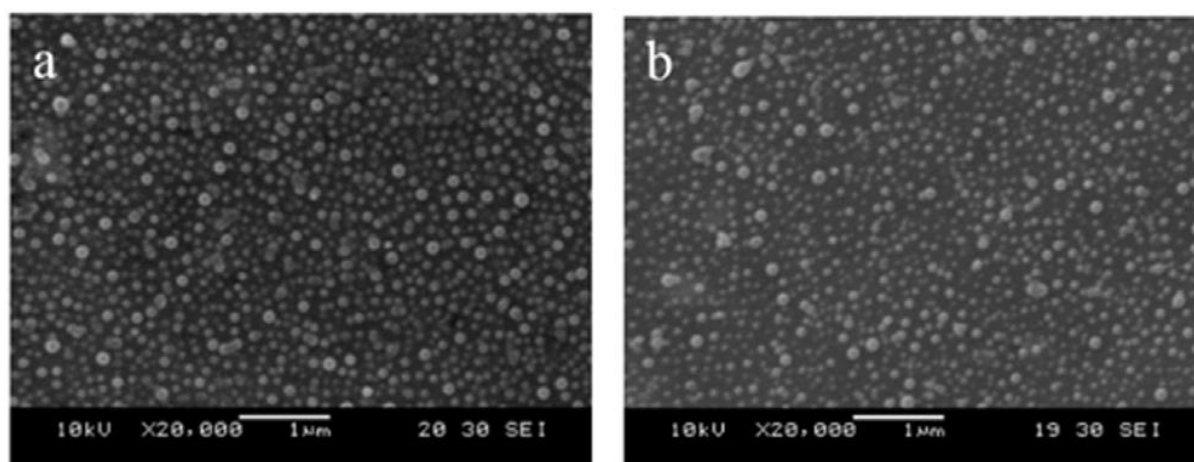


Figura 3. Morfología de las partículas sin recubrimiento (a) y con recubrimiento con PVA (b). (22)

La densidad de carga de la superficie de las partículas era 82 veces mayor en las no recubiertas respecto a las recubiertas con PVA. Las moléculas de PLGA tienen carga negativa a pH neutro porque sus grupos carboxilo terminales están ionizados y la capa de PVA probablemente sella la superficie, no dejando expuestos al medio los grupos carboxilo. Por lo tanto, las nanopartículas no recubiertas tenían una mayor densidad de carga iónica que las cubiertas con PVA debido a la disponibilidad de los grupos carboxilo para ionizarse. Además,

las partículas sin PVA son más rígidas. Respecto a la liberación total de estradiol en suero fisiológico a 32 y 37 grados y en diferentes intervalos de tiempo (2-8 horas, 2-72 horas, 4-72 horas tras la aplicación), la aplicación de nanopartículas sin recubrir una vez por semana aumentó la densidad ósea de forma muy significativa a los 60 días de tratamiento. Cuando se aplicaron dos veces por semana, el aumento de densidad ósea fue significativamente mayor a los 45 días de tratamiento. Por lo tanto, el uso de nanopartículas sin recubrir aplicadas por iontoforesis fue útil para aumentar la densidad ósea y además, alargar el intervalo de dosificación de estradiol. Se demostró que las nanopartículas sin recubrir son una buena opción para reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas. (22)

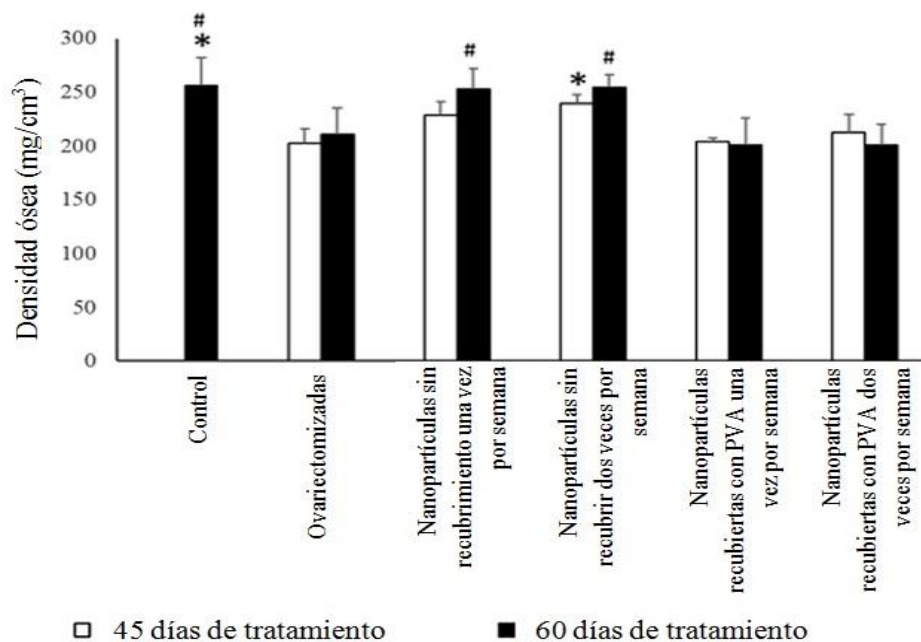


Figura 4. Densidad ósea en ratas ovariectomizadas (media \pm desviación estándar ≥ 3 , *: $P < 0.05$ comparado con ratas ovariectomizadas tras 45 días de la ovariectomía 45, #: $P < 0.05$ comparado con ratas ovariectomizadas tras 60 días de la ovariectomía, Test de Dunnett).

5.2.2 Hidrogeles

Los hidrogeles son un buen medio para vehicular fármacos, por ejemplo los bifosfonatos, que tal y como se explicó en la introducción, forman parte del arsenal farmacológico para tratar la osteoporosis. Por vía parenteral tienen efectos nefrotóxicos y vía oral, la absorción y biodisponibilidad son limitadas. Por este motivo, Nafee et al han

desarrollado un hidrogel inyectable con base de quitosano/ β -glicerofosfato. Se inyectó este hidrogel que se formaba *in situ*, cargado con alendronato (bifosfonato), en ratas. Tras 15 minutos estaba localizado en el sitio y tras una, dos y tres semanas el gel había disminuido su tamaño, demostrando su biodegradabilidad. Respecto a la respuesta inflamatoria, la primera semana sí se producían células inflamatorias y el gel aparecía encapsulado en fibroblastos. Tras este proceso de encapsulamiento ocurría otro de angiogénesis, que favorecía la absorción del principio activo. Tras 21 días, esta inflamación había disminuido en gran medida. En los geles con menos carga de quitosano/ β -glicerofosfato desacetilado la respuesta inflamatoria era más acusada. El efecto se atribuía a la presión osmótica del β -glicerofosfato. (23)

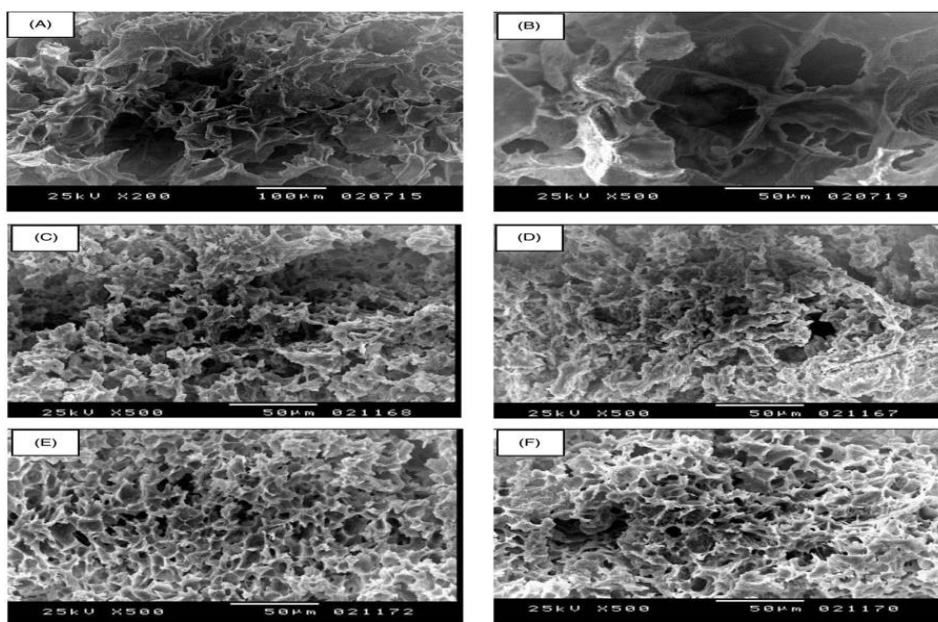


Figura 5. Imagen obtenida de un microscopio electrónico de barrido del gel sencillo incubado en PBS (tampón fosfato salino) a 37 C durante 14 y 21 días (A y B); del gel sencillo obtenido tras la disección de la rata a los 14 y 21 días, respectivamente (C y D); y del gel sencillo cargado de alendronato obtenido tras la disección de la rata a los 14 y 21 días, respectivamente (E y F). (23)

Además, el gel era biodegradable y biocompatible, aunque los geles con más carga de quitosano/ β -glicerofosfato acetilado tardaban más en degradarse. La degradación es fundamental para la liberación del fármaco, especialmente para conseguir una liberación controlada, al igual que el proceso de angiogénesis. Además los geles tienen microporos interconectados que inicialmente se rellenan con agua u otro líquido en el momento de la inyección, pudiendo actuar *in situ* como nutrientes y compensar el gasto metabólico que genera el proceso de regeneración ósea. (23)

El gel con base de quitosano es sitio específico y controla el tiempo de liberación de alendronato. El sistema depot hace que se mantengan niveles constantes de fármaco durante largos períodos de tiempo y no hay que administrar muy frecuentemente el fármaco. El hidrogel, como andamio, es una buena opción por su buena biocompatibilidad y mínima reacción inmune. (23)

5.2.3 Cementos inyectables

Los cementos óseos, además de servir para la reparación de fracturas, pueden usarse para fortalecer hueso que tenga una densidad ósea baja. Los cementos inyectables polimerizan *in situ*. Tienen una base de gel, las más frecuentes son PEG (Polietilen glicol) –PCL (policaprolactona) –PEG, ácido poli (láctico-co-glicólico) –PEG, PVA–acrilamida y alginato, o aumentada la relación líquido-polvo de mezclado. Son materiales relativamente nuevos diseñados con el objetivo de controlar la liberación de fármacos. Estos materiales se inyectan directamente en el sitio de acción, lo que aumenta la eficacia y biodisponibilidad del fármaco y permite reducir la dosis, lo que disminuye el riesgo y los efectos secundarios. El inicio de la polimerización depende del pH, la luz y las uniones catiónicas. Se presenta como una solución para inyectar de baja viscosidad, pero tras la administración y bajo ciertas condiciones fisiológicas, se forman uniones entre los componentes y el material solidifica. (24)

Estos materiales inyectables no están disponibles aún para aplicaciones ortopédicas por sus bajas fuerzas compresivas y rigidez inherentes. La mayoría de estos geles estimulan el crecimiento y la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales, favoreciendo la formación de hueso. Estos cementos pueden estar compuestos por los mismos materiales que se emplean para tratar fracturas, pero además pueden contener fármacos en su matriz u otras sustancias de interés y su composición puede tener ciertas modificaciones para mejorar su polimerización. (24)

6. CONCLUSIONES

La osteoporosis es un problema de salud con alta prevalencia a nivel mundial, y la previsión es negativa debido al progresivo envejecimiento de la población. A la vista de los estudios revisados, se puede concluir que, aunque actualmente existen biomateriales muy estudiados y bien caracterizados para tratar fracturas genéricas, no se han desarrollado de forma específica para las osteoporóticas. Sin embargo, como se ha visto a lo largo de este trabajo, existen muchas líneas de investigación abiertas que trabajan para desarrollar biomateriales que aumenten la densidad ósea y que se administren por procedimientos mínimamente invasivos para prevenir estas fracturas. Algunos estudios se centran en el campo de las nanopartículas para vehicular fármacos, permitiendo su actuación local y disminuyendo riesgos y efectos adversos. Otras investigaciones están enfocadas en hidrogeles o en cementos inyectables, que pueden liberar principios activos en localizaciones específicas. Además los geles lubrican las articulaciones y los cementos proporcionan un soporte para el crecimiento de nuevo hueso. De esta forma se aumenta la densidad ósea y se ayuda a la prevención de fracturas osteoporóticas.

Los resultados de estos estudios son prometedores, muchas de estas líneas de investigación podrían lograr resultados directos en la prevención y el tratamiento de las fracturas osteoporóticas, mejorando así la calidad de vida de un gran número de personas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es la osteoporosis? – Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis [Internet]. Aecos.es. 2017 [citado el 12 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.aecos.es/que-es-la-osteoporosis/>
2. Sterling J, Guelcher S. Biomaterial Scaffolds for Treating Osteoporotic Bone. *Current Osteoporosis Reports*. 2014;12(1):48-54.
3. Calderón A. Los estrógenos y el hueso: revisión de la evidencia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2005;48(2):79-90.
4. Mapa interactivo IOF: Riesgo de fractura | IDIM [Internet]. Idim.com.ar. 2018 [Citado el 23 de enero de 2018]. Disponible en: <http://idim.com.ar/blog/?p=682>
5. González L, Vásquez G, Molina J. Epidemiología de la osteoporosis. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2009;16(1):61-75.
6. Kammerlander C, Neuerburg C, Verlaan J, Schmoelz W, Miclau T, Larsson S. The use of augmentation techniques in osteoporotic fracture fixation. *Injury*. 2016;47:S36-S43
7. Schaden W, Fischer A, Sailer A. Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union. *Clinical Orthop Rel Res* 2001:90-4.
8. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:399-428.
9. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty], *Neuro-Chirurgie* 1987;33:166-8.
10. Day RM. Bioactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogenesis in vitro. *Tissue eng* 2005;11:768–77.
11. Virolainen P, Heikkila J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. *J Biomed Mater Res* 1997;35:9–17.
12. Heikkila JT, Kukkonen J, Aho AJ, Moisander S, Kyyronen T, Mattila K. Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study. *J Mater Sci Mater Med* 2011;22:1073–80.

13. Avances en nanofibras, biomateriales... - Nanotecnología [Internet]. Nanotecnología. 2017 [citado el 14 diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.euroresidentes.com/tecnologia/nanotecnologia/avances-en-nanofibras-biomateriales>

14. Yu B, Han K, Ma H, Zhang C, Su J, Zhao J, et al. Treatment of tibial plateau fractures with high strength injectable calcium sulphate. *Int Orthop* 2009;33:1127–33

15. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1897–904.

16. Bouza C, Lopez T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J* 2006;15:1050–67.

17. Verlaan JJ, Dhert WJ, Verbout AJ, Oner FC. Balloon vertebroplasty in combination with pedicle screw instrumentation: a novel technique to treat thoracic and lumbar burst fractures. *Spine* 2005;30:E73–9.

18. Kolb JP, Kueny RA, Puschel K, Boger A, Rueger JM, Morlock MM, et al. Does the cement stiffness affect fatigue fracture strength of vertebrae after cement augmentation in osteoporotic patients? *Eur Spine J* 2013;22:1650–6.

19. Dall'Oca C, Maluta T, Moscolo A, Lavini F, Bartolozzi P. Cement augmentation of intertrochanteric fractures stabilised with intramedullary nailing. *Injury* 2010;41:1150–5.

20. Muhr G, Tscherne H, Thomas R. Comminuted trochanteric femoral fractures in geriatric patients: the results of 231 cases treated with internal fixation and acrylic cement. *Clin Orthop Rel Res* 1979;41–4.

21. Schmalholz A. Bone cement for redislocated Colles' fracture. A prospective comparison with closed treatment. *Acta Orthop Scand* 1989;60:212–7.

22. Takeuchi I, Kobayashi S, Hida Y, Makino K. Estradiol-loaded PLGA nanoparticles for improving low bone mineral density of cancellous bone caused by osteoporosis: Application of enhanced charged nanoparticles with iontophoresis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;155:35-40.

23. Nafee N, Zewail M, Boraie N. Alendronate-loaded, biodegradable smart hydrogel: a promising injectable depot formulation for osteoporosis. *Journal of Drug Targeting*. 2017;;1-13.

24. No Y, Roohani-Esfahani S, Zreiqat H. Nanomaterials: the next step in injectable bone cements. *Nanomedicine*. 2014;9(11):1745-1764.