



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
“BIOMATERIALES CERÁMICOS Y
POLIMÉRICOS PARA REGENERACIÓN ÓSEA.”**

Autor: Enrique Ricardo Graf de la Cierva

Tutor: Enrique López Cabarcos

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE.

1. Resumen.....	3
2. Objetivos.....	3
3. Metodología.....	3
4. Introducción y antecedentes.....	3
5. Estructura del hueso	4
5.1. Hueso cortical o compacto.....	5
5.2. Hueso esponjoso o trabecular.....	6
5.3. Componente celular del hueso.....	6
5.4. Matriz extracelular.....	7
6. Regeneración ósea.....	8
6.1. Fases del remodelado óseo.....	9
7. Biomateriales para regeneración ósea.....	10
7.1. Biomateriales o injertos cerámicos.....	12
7.1.1. Fosfatos cálcicos.....	12
7.1.2. Hidroxiapatita.....	12
7.1.3. Cemento de fosfato cálcico.....	13

7.1.4. Cerámicas bioactivas.....	14
7.1.5. Óxido de aluminio.....	14
7.2. Biomateriales poliméricos.....	15
7.2.1. HTR.....	16
7.2.2. Polímeros reabsorbibles.....	17
7.2.2.1. Ácido poliglicólico.....	17
7.2.2.2. Ácido poliláctico.....	17
7.2.2.3. Ácido poliláctico-poliglicólico.....	18
7.2.2.4. Polietilenglicol.....	19
7.2.2.5 Polietileno de ultra alto peso molecular.....	19
8. Conclusiones.....	21
9. Bibliografía.....	21

1. Resumen.

Los biomateriales para regeneración ósea son un campo de estudio en constante crecimiento debido al descubrimiento de nuevos materiales biocompatibles y a la modificación de los tradicionalmente usados.

En este trabajo se ha expuesto de forma concisa la fisiología del hueso y todos los procesos referentes a ella relevantes y necesarios para comprender el porqué del uso de estos biomateriales empleados en regeneración ósea, posteriormente desarrollados.

2. Objetivos.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica del estado actual de los biomateriales de tipo cerámico y polimérico para la regeneración del tejido óseo, haciendo especial incapié en el hueso como tejido, su estructura e importancia funcional y metabólica.

3. Metodología.

Para el correcto desarrollo del trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en artículos científicos de diferentes universidades e información procedente de textos científicos y tesis doctorales, esta ha sido complementada con búsquedas en bases de datos como *PubMed* y *ScienceDirect*.

4. Introducción y antecedentes.

El objetivo principal de las primeras generaciones de materiales biocompatibles fue el de desarrollar un material tolerable por el cuerpo con propiedades mecánicas suficientes para soportar las sobrecargas fisiológicas. La desventaja de estos biomateriales es su eficacia limitada a largo plazo.

Actualmente, en medicina se emplea como sustituto óseo por defecto el denominado injerto autólogo, el cual presenta algunos problemas, como la insuficiente cantidad de injerto, pérdida sanguínea, un costo adicional y riesgo de morbilidad postquirúrgica significativa en la zona donante provocada por infección, dolor, hemorragia, debilidad muscular y lesión neurológica.

Otra opción serían los injertos procedentes de bancos de hueso, no obstante, el éxito de esta alternativa está limitado debido a que hay riesgo de transmisión de patologías (1).

Esta serie de hechos fue decisiva para iniciar la investigación y desarrollo de una nueva generación de materiales biocompatibles y, a diferencia de los anteriores, esta vez bioactivos (en lugar de inertes).

El desarrollo de esta segunda generación de materiales con actividad sobre tejidos vivos depende de que la reacción implante-tejido sea controlada de manera fisiológicamente normal por los procesos celulares, posibilitando así el diseño de un biomaterial específico para una aplicación terapéutica concreta (1).

De los sustitutos óseos sintéticos más empleados destacan las cerámicas de fosfatos cálcicos como la hidroxiapatita o el fosfato cálcico- β que son biocompatibles y bioactivas. Lamentablemente tienen desventajas ya que solo están disponibles en forma de bloques prefabricados (tamaños limitados) o granulados (pueden migrar y provocar complicaciones).

Se encuentran también los polímeros biorreabsorbibles. Estos sistemas poliméricos son capaces de degradarse en componentes de menor peso molecular incluidos normalmente en vías metabólicas, o eliminados al menos a través de las vías naturales del organismo. El concepto de bioabsorbible hace referencia a la eliminación del lugar de implantación sin degradación previa de macromoléculas, como el caso de la lenta disolución de implantes hidrosolubles en los fluidos corporales.

Para entender el porqué del uso de los materiales mencionados y de cómo estos permiten la regeneración ósea *per se*, es necesario conocer las características del tejido óseo como biomaterial, estructura y procesos que la modifican.

5. Estructura del hueso.

El hueso es el principal componente del esqueleto que permite la acción mecánica de la musculatura, alberga la médula ósea hematopoyética y protege órganos vitales. Su matriz orgánica sirve además de reservorio de calcio y fósforo.

La variación en la estructura y los componentes del hueso da lugar a distintos tipos de hueso que se diferencian por sus características mecánicas y funcionales. Histológicamente, el hueso

es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado, duro y elástico estructurado en laminillas de matriz osteoide mineralizada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso.

5.1. Hueso cortical o compacto.

El hueso cortical se estructura en conductos de Havers por donde pasa el paquete Nervios o vascular para darle nutrición al tejido. Estos conductos están recubiertos de laminillas en disposición concéntrica, dejando unas lagunas u osteoplastos donde se sitúan los osteocitos. Los canales de Havers están conectados con el interior y exterior del hueso mediante los canales de Volkmann (1).

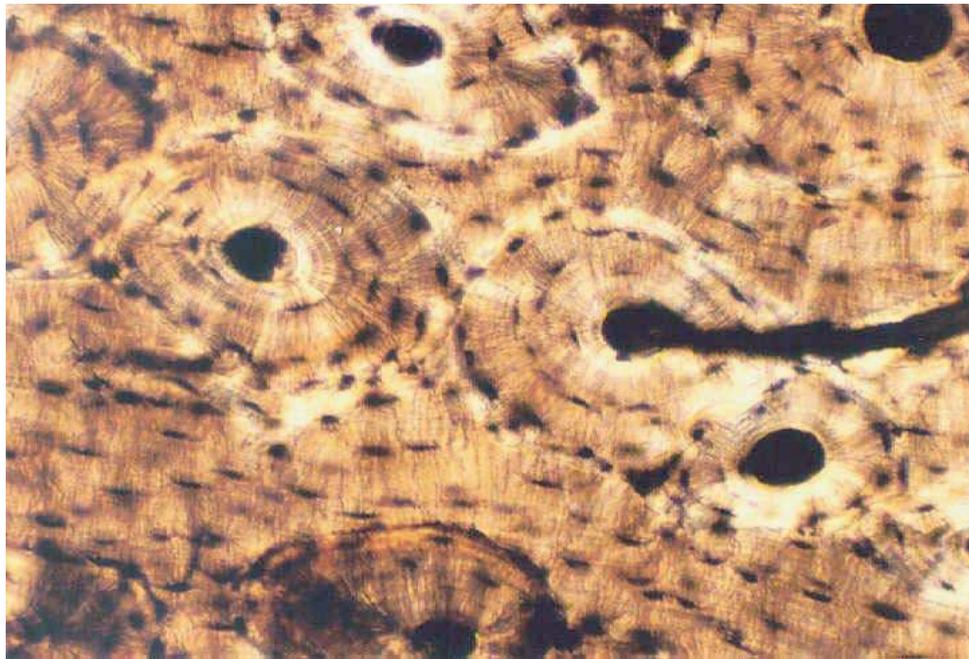


Figura 1. Canales de Havers (redondeados) y Volkmann (alargado)

5.2. Hueso esponjoso o trabecular.

El hueso esponjoso está constituido por laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades en cuyo interior se encuentra la médula ósea. Ambos tipos de hueso contienen células diferenciadas (elementos celulares), matriz orgánica y fase mineral (matriz extracelular)

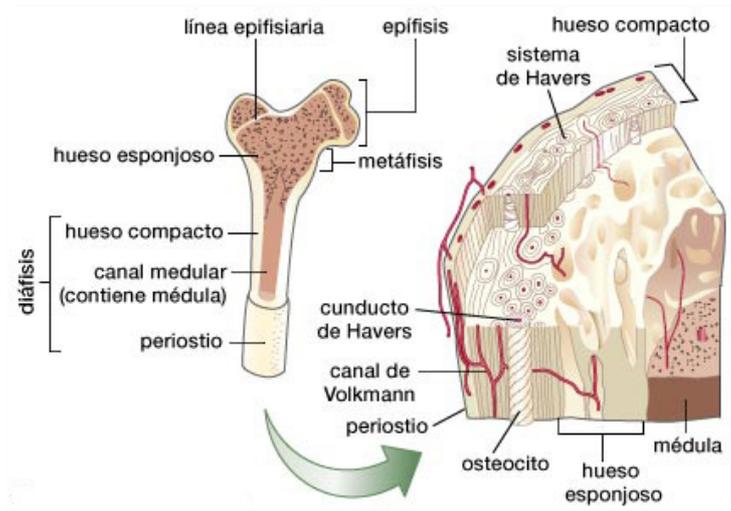


Figura 2. Estructura del hueso.

5.3 Componente celular del hueso.

El tejido óseo alberga varios tipos de células, alojadas dentro del propio tejido óseo o en el estroma de la médula ósea, el cual es rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas. Estas células, según sea el mecanismo de señalización molecular específico, pueden dar a luz a cinco líneas celulares: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos.

Pero de las muchas células asociadas al hueso nos centraremos en tres tipos por su especial relevancia en nuestro tema tratado: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Son los encargados de sintetizar, mantener y reabsorber el hueso respectivamente, están muy especializadas y generalmente no proliferan.

Hay células no tan diferenciadas, pero de la misma línea celular que mantienen la población celular mediante su proliferación y diferenciación. Estas se conocen como las células troncales y en la formación ósea se denominan células osteogénicas. Las células osteogénicas

se originan en la rama o línea celular de las células mesenquimales de la médula ósea y existen en el endostio y el periostio (2).

Las rutas de señalización bioquímicas estimuladas por la reparación de una fractura aumentan la población local de estas células. La vascularización del tejido es determinante en la diferenciación de las células osteogénicas hacia condroblastos (productoras de cartílago) u osteoblastos (3).

En zonas de alta vascularización, las células osteogénicas se diferencian en osteoblastos responsables de la formación ósea a su alrededor. Cuando un osteoblasto se ve envuelto por matriz extracelular mineralizada, se diferencia a osteocito, que nutre y mantiene el hueso local, y participa activamente en la regulación de su remodelado.

Por el contrario, en zonas de baja vascularización -como el caso de una fractura reciente- las células osteogénicas se diferencian en condroblastos los cuales producen cartílago y cuando el cartílago producido rodea un condroblasto, la célula se diferencia en condrocito, que mantiene la matriz colágena hasta su reemplazamiento por tejido óseo (2). Los osteoclastos se derivan de monocitos que se originan en las células hematopoyéticas. Los monocitos por la influencia de citoquinas migran al sitio de la resorción ósea y se fusionan con otros monocitos o con un macrófago multinucleado diferenciándose en osteoclastos especializados (4). Dichas células se responsabilizan de la reabsorción ósea.

5.3. Matriz extracelular.

La matriz o sustancia osteoide, se conforma principalmente por colágeno tipo I (90%). La porción restante está representada por colágeno tipo III y proteínas no colágenas (Proteoglicanos, proteínas con ácido γ -carboxi-glutámico, glicoproteínas, proteínas procedentes del plasma, factores de crecimiento), cuya expresión se encuentra marcada durante la osteogénesis, crecimiento y diferenciación celular.

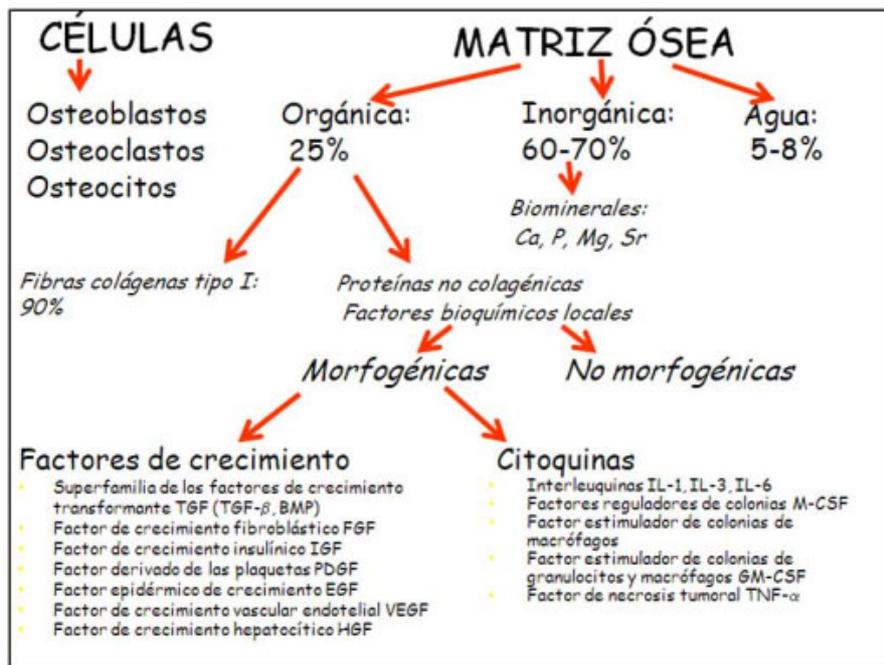


Figura 3. Esquema de los principales componentes del hueso.

La fase mineral del hueso está constituida principalmente por cristales de hidroxapatita (fosfato tricálcico), carbonato cálcico y otras sales minerales que se depositan por cristalización en el entramado formado por las fibras de colágeno, luego por acción de la fosfatasa alcalina se induce el proceso de mineralización (5).

6. Regeneración Ósea.

En el ser humano la capacidad regenerativa de los tejidos es limitada, lo que indica que existen situaciones bajo las cuales se deben idear soluciones terapéuticas, que promuevan la regeneración cuyo producto sea un tejido anatómico y funcionalmente idéntico al anterior. El uso de biomateriales reabsorbibles como andamios o *scaffolds*, ha sido el pilar fundamental de las prácticas regenerativas contempladas en la ingeniería de tejidos (6).

Los daños o lesiones óseas se recuperan mediante las etapas del proceso de cicatrización del hueso intramembranoso, es decir, se forma hueso sobre las membranas del tejido conectivo fibroso, iniciando en él mesénquima sin pasar por una etapa cartilaginosa.

Todo ello resulta en tejido óseo idéntico que no se puede distinguir del tejido original y está controlado por una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, citoquinas y hormonas.

En este proceso será fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización. Se trata de un constante proceso de remodelación ósea que sucede durante toda la vida.

Microscópicamente, el remodelado óseo se da en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas Unidades Básicas Multicelulares. En el esqueleto humano existen 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años, permitiendo la homeostasis del metabolismo fosfocálcico (7).

Como solución frente un daño que rompe la continuidad del tejido óseo, se implanta un biomaterial que debe actuar como estímulo biológico para la especialización celular propia del tejido óseo; es decir se logra la osteoinducción.

En este proceso, el biomaterial proporciona un andamio o *scaffold* en el que se depositan las células progenitoras y donde tiene lugar toda la bioquímica necesaria para el crecimiento del hueso y mineralización de la matriz.

En la osteogénesis, la deposición de nuevo hueso por parte de estas células osteogénicas se da después de la osteoconducción, y generalmente es un proceso en el que solo participa el organismo y no tiene tanto protagonismo el biomaterial. Sin embargo, hay biomateriales que histológicamente han demostrado estimular la osteogénesis, tal como es el caso del plasma rico en plaquetas. Existen dos tipos de osteogénesis: osteogénesis a distancia y osteogénesis de contacto. En la primera, el tejido óseo se forma desde la superficie del hueso circundante; en la segunda, la formación de tejido óseo se produce desde la superficie del implante (6).

En la osificación es imprescindible el correcto rol de las células, la matriz extracelular y los vasos sanguíneos.

6.1. Fases del remodelado óseo.

La lesión del tejido blando local y el periostio resulta en la formación de hematoma. Lo que supone una alteración del suministro sanguíneo.

Dicha alteración en el suministro sanguíneo impide que lleguen a los osteocitos los nutrientes necesarios para satisfacer la demanda, provocando su muerte. Muerte celular que resulta en necrosis local del hueso alrededor de la fractura.

Todo ello se traduce en liberación de factores quimiotácticos y como consecuencia el reclutamiento de macrófagos y fibroblastos que limpiarán la zona de tejido necrosado y formarán una matriz extracelular. También se reclutan células mesenquimales de la médula ósea y el periostio que proliferan y diferencian en células osteogénicas.

Por tanto, se consigue el aumento en espesor del periostio y la generación de los collares externos del callo de fractura. Las células progenitoras cerca del hueso no dañado tienen un suministro alto de oxígeno diferenciándose en osteoblastos que producen el osteoide que calcifica rápidamente a hueso. Las progenitoras que carecen del oxígeno necesario se diferencian en cambio en condroblastos y producen cartílago. Paralelamente se induce la angiogénesis. Una vez formado ya el cartílago y estabilizada la fractura, osteoclastos y células progenitoras invaden el callo cartilaginoso después de la formación capilar. De esta manera el cartílago queda reemplazado por hueso trabecular nuevo (8,9).

El tejido óseo trabecular formado se remodela en hueso lamelar y el proceso finaliza con la formación de médula ósea rellenando los intersticios del hueso esponjoso. La reparación de hueso compacto ocurre mediante el relleno de los espacios entre las trabéculas con capas sucesivas de tejido óseo desarrollando nuevos conductos de Havers y estableciendo un flujo sanguíneo normal.

7. Biomateriales para regeneración ósea

Atendiendo a su origen, los injertos pueden clasificarse como: autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos e injertos sintéticos (1). Estos injertos sintéticos que se emplean en regeneración ósea deben ser capaces de:

- 1- Unirse químicamente al hueso sin formar tejido fibroso (osteointegración)
- 2- Apoyar y favorecer el crecimiento de tejido óseo en la superficie insertada (osteoconducción)
- 3- Inducir la diferenciación de células pluripotenciales hacia osteoblastos (osteoinducción)
- 4- Permitir la formación que los osteoblastos inducidos formen tejido óseo nuevo (Osteogénesis)

La elección de un determinado tipo de material sintético dependerá en gran medida de sus características en relación con el tejido donde será implantado. Dichas características son las siguientes:

- Biocompatibilidad o integración adecuada al tejido sin presentar efectos tóxicos de ningún tipo, o causar reacciones de hipersensibilidad.
- Biodegradabilidad: Debe permitir su hidrólisis, reducción del peso molecular, ruptura de sus enlaces y reducción de la rigidez del andamio o *scaffold*, dando paso a la regeneración ósea mientras se produce la degradación del andamio.
- Porosidad: Fundamental para la difusión de nutrientes y gases y la eliminación de desechos metabólicos producto de la actividad celular, debido a las características metabólicas del tejido óseo. Los poros tienen que estar abiertos al exterior e interconectados. El tamaño óptimo varía entre 200-900 μm .
- Propiedades mecánicas similares al tejido óseo que dependerán de la configuración del andamio, distribución de los poros, espesor de las interconexiones, rigidez del material, la elasticidad, absorción de líquidos y sustancias del medio, estabilidad dimensional y la tasa de degradación química del andamio.
- Modificable, reproducible y esterilizable: para obtener distintas configuraciones en atención al tipo y tamaño del defecto óseo. Debe permitir la incorporación o el contenido de aditivos o agentes activos.

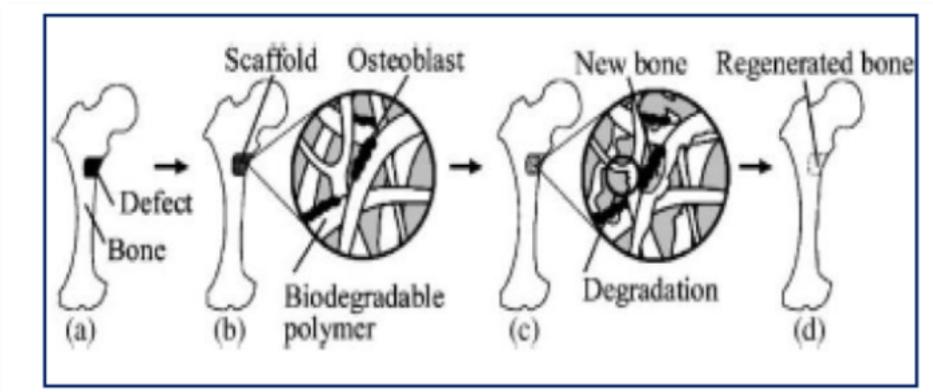


Figura 4. Esquema de la función mecánica del andamio biodegradable hasta la regeneración ósea.

7.1 Biomateriales o injertos cerámicos

El término de cerámico hace referencia a la constitución de estos biomateriales, fundamentalmente están compuestos por productos inorgánicos no metálicos (silicatos), óxidos metálicos, carburos e hidruros (11).

7.1.1. Fosfatos cálcicos

La familia de los fosfatos cálcicos, como injertos óseos, tiene las propiedades de osteointegrantes y osteoconductoras ideales. La osteointegración se debe a la precipitación de iones de calcio y fosfato derivados del material y el hueso, y a la formación de una capa de apatita. Como sustitutos óseos tienen una buena biocompatibilidad y carecen de toxicidad y actividad antigénica.

El fosfato tricálcico beta (β -TCP) es uno de los primeros compuestos de fosfato cálcico utilizados como sustitutos óseos. Está disponible en formas porosas, sólidas, como granulado y bloques. El β -TCP poroso tiene fuerza de compresión y de tensión similares a las del hueso esponjoso. En cambio, es débil frente a las fuerzas de tensión y cizalla pero es más resistente a la fuerza de compresión. Su uso normal es en granulado. Se emplea sobre todo en cirugía odontológica (dientes cerámicos).

Cuando es reabsorbido es reemplazado por hueso anatómico y funcionalmente similar al hueso original, obteniéndose un tejido óseo completamente regenerado.

7.1.2. Hidroxiapatita

Es el biomaterial cerámico más usado. Es un fosfato de calcio cristalino ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Este compuesto, de tipo cerámico, es el componente mineral principal de los huesos en mamíferos y constituye entre el 60% y el 70 % del peso del tejido óseo. Dependiendo de su fuente puede presentar una estructura muy similar al tejido óseo, lo que provee características de osteoconductoras permitiendo que el tejido conectivo del hueso que le rodea penetre y realice un proceso de osificación del material. La hidroxiapatita puede ser cerámica o no y ambos tipos se dan en bloques, formas porosas y sólidas. La de tipo cerámico resiste más la reabsorción in vivo que la de tipo no cerámico. El hecho de ser cerámica se refiere a que los cristales de hidroxiapatita se han sometido a tratamiento térmico entre 800-1400 C° para formar una estructura enormemente cristalina (11-12).

Dependiendo de su estado, se emplean para recubrimiento de injertos metálicos y relleno de defectos óseos.

Una variación de esta es la hidroxiapatita coralina con mejores propiedades de interconectividad y un tamaño de poro consistente.

7.1.3. Cemento de fosfato cálcico

Los cementos óseos de fosfatos de calcio, son bioactivos osteoconductores y reabsorbibles.

Están compuestos por una fase sólida en forma de polvo y una fase acuosa que mezclados en una relación apropiada originan una pasta que fragua a temperatura corporal, son usados mayoritariamente como relleno óseo durante la fijación de implantes metálicos para evitar movimientos entre la prótesis y el hueso. La fase sólida es fosfato tricálcico en su fase alfa ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), que al mezclarse con una fase acuosa se transforma en hidroxiapatita y al fraguar toma forma de estructura porosa permitiendo por tanto la vascularización y ayuda en la regeneración ósea.

La activación de las funciones de los osteoblastos y osteoclastos sustituirán al material gradualmente por tejido óseo nuevo. Esta enorme biocompatibilidad de los cementos cálcicos permite su uso en amplio rango de aplicaciones quirúrgicas.



Figura 5. Célula ósea creciendo sobre un *scaffold* de cemento de fosfato cálcico.

7.1.4. Cerámicas bioactivas

Están compuestas por óxido de sodio, óxido de calcio, pentóxido de fósforo y dióxido de silicio. Biológicamente, los vidrios bioactivos poseen las propiedades de osteointegración y osteoconducción. Al contactar con un medio acuoso fisiológico, los iones de calcio y fosfato presentes en el gel precipitan en cristales de hidroxiapatita y forman un fuerte enlace químico con el hueso. El término bioactivo hace referencia a su unión directa con el hueso, sin formación de tejido conectivo o fibroso con el medio.

La conectividad de la red de sílice se debe a la composición y el método de síntesis del vidrio. Un alto contenido de silicio resulta en una red altamente conectada que contiene una gran proporción de puentes de oxígeno y una baja capacidad de disolución y bioactividad menor. Dicha conectividad puede ser disminuida mediante la adición de modificadores de red (como el Na y el Ca).

Estudios recientes han demostrado que vidrios bioactivos parcialmente reabsorbibles y sus productos iónicos de disolución mejoran los procesos de osteogénesis mediante la regulación de procesos metabólicos que tienen lugar en el tejido óseo (1).

Las cerámicas bioactivas se han creado por modificación de los vidrios bioactivos (1). Estas presentan propiedades mecánicas superiores, pero cuentan con el inconveniente de su facilidad para romperse cuando se someten a carga cíclica. Las cerámicas bioactivas se han utilizado como injertos vertebrales en el tratamiento de tumores y fracturas por ruptura de las vértebras.

Para mejorar la resistencia a la fractura de las cerámicas bioactivas se han empleado métodos como la incorporación de zirconio en los compuestos mencionados, aumentando su resistencia a las fuerzas de flexión y la tenacidad, dotando a estos materiales de una mayor elasticidad que el hueso compacto.

7.1.5. Óxido de aluminio

Este material pertenece a la categoría de los biomateriales bioactivos. Las cerámicas de alumina no presentan buenas características de osteointegración debido a la carencia de

intercambio iónico con el hueso. La aplicación de carga mecánica produce el contacto íntimo de la cerámica con el hueso confiriendo una alta estabilidad mecánica. Las biocerámicas de aluminio son muy duras, rígidas y más resistentes a la flexión que otras cerámicas convencionales como la hidroxiapatita. Se emplean principalmente en osteotomías y para incrementar el volumen del injerto óseo. Como hemos citado, su baja osteointegración hace que su uso en cirugía ortopédica sea muy limitado (1).

Composición	Tipo	Origen	Aplicaciones clínicas	Propiedades
Fosfatos de calcio Ej.: hidroxiapatita, fosfato tricalcico, fosfato de octacalcio	Cerámico	Sintético	Regeneración ósea, de sitios sin carga mecánica, relleno de defectos óseos (cementos, gránulos, recubrimientos)	Adhesión de tejido óseo (bioactividad), biodegradable, tasa de degradación variable
Fosfatos de calcio base silicio (biovidrios)	Vidrios cerámicos	Sintético	Regeneración ósea, de sitios sin carga mecánica, relleno de defectos óseos (gránulos, recubrimientos)	Adhesión de tejido óseo (bioactividad), biodegradable
Alumina (óxido de aluminio)	Cerámico	Sintético	Reemplazo de articulaciones (rodilla, hombro)	Alta resistencia a la tensión, resistencia a la fatiga, sin adhesión de tejido óseo, alta resistencia a la fatiga, baja fricción

Figura 6. Tabla resumen de los principales materiales cerámicos empleados en regeneración ósea y sus aplicaciones (13).

7.2. Biomateriales poliméricos

Los polímeros reabsorbibles utilizados en la fabricación de estos implantes han de tener las siguientes características:

- a) Proporcionar resistencia y rigidez inicial, que se pierde a medida que avanza el proceso de reparación.

- b) Deben ser totalmente reabsorbibles, y los subproductos derivados de su degradación, preferentemente por hidrólisis, no deben ser tóxicos, teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos.
- c) Los monómeros deben ser hidrosolubles y su eliminación debe llevarse a cabo por vía renal y pulmonar.
- d) Permitir su esterilización sin pérdida de las propiedades anteriores (10).

7.2.1 HTR

Es un polímero no reabsorbible, combina polimetilmetacrilato con polihidroxil-etilmetacrilato. Es un biopolímero fuerte, microporoso, hidrófilo, biocompatible y radiopaco.

Posee buenas propiedades osteoconductoras y osteogénicas ya que promueve la regeneración del hueso al humedecerse con la médula ósea sangrante. Actúa sobre las células pluripotenciales de la médula para su diferenciación en osteoblastos y posterior formación de hueso, favoreciendo el desarrollo trabecular de hueso neoformado en forma de red intergranular. A pesar de sus buenas propiedades osteogénicas, no disminuye el tiempo de cicatrización.

En un estudio publicado por Martínez-González y cols. se evalúa el comportamiento histológico presentado por este material en la reparación de defectos óseos creados en las extremidades posteriores de doce conejos encontrando resultados similares en el proceso reparativo entre el grupo control donde no existía ningún material implantado y el grupo correspondiente al polímero HTR (13).

Características del HTR
1. Compatibilidad biológica
2. Microporoso
3. Carga superficial de -10mv
4. Estimula el crecimiento del hueso
5. Se maneja con instrumentos metálicos
6. Sirve de vehículo a otras sustancias
7. Radiopaco
8. Hidrofilico
9. Maleable en los tres primeros minutos
10. Promueve la adhesión biológica de fibroblastos orales
11. Adhiere al implante metálico y al hueso

Figura 7. Propiedades del HTR

7.2.2. Polímeros reabsorbibles

7.2.2.1. Ácido poliglicólico

Es el poliéster alifático lineal más simple. Se empleó para desarrollar la primera sutura sintética totalmente absorbible y fue comercializado como Dexon®.

Se sintetiza el monómero mediante un proceso de dimerización del ácido glicólico, produciendo un material de elevado peso molecular con un porcentaje de 1-3% de monómero residual. Su ventaja fundamental es su elevada cristalinidad (40-55%) lo que le permite alcanzar una temperatura de fusión de 230°C.

Las fibras obtenidas a partir de este material tienen una elevada resistencia y rigidez, esto último dificulta su uso para suturas, por lo que es habitual encontrarlo mezclado con otros monómeros (14).

7.2.2.2. Ácido poliláctico

Se obtiene por polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico del ácido láctico.

El homopolímero derivado del monómero natural L-láctico (L-PLA) presenta un elevado grado de cristalinidad (37%). El material tiene alta tensión y baja elongación. El polímero es muy adecuado para aplicaciones que tienen que soportar una carga como son las suturas y fijaciones ortopédicas (14).

Se ha empleado en forma de membrana (Atrisorb[®], Epi-Guide[®]) para la regeneración ósea guiada.

7.2.2.3. Ácido poliláctico-poliglicólico

Debido a sus propiedades biológicas y mecánicas los polímeros de ácido poliláctico o los copolímeros, tienen desde hace varios años aplicaciones terapéuticas muy diversas que dan testimonio de su biocompatibilidad y de sus propiedades reabsorbibles, así como de su ausencia de toxicidad. Entre estas aplicaciones cabe destacar su empleo como material de sutura absorbible, en forma de miniplacas y tornillos para la osteosíntesis, en forma de materiales termoplásticos en cirugía orbitaria, en forma de microesferas que permiten modificar ciertos parámetros cinéticos y la biodistribución de moléculas farmacológicas, como exfoliante en dermatología y en forma de membranas para la regeneración tisular guiada en periodoncia (14).

En lo que a la aplicación en el campo de la periodoncia se refiere destacamos la membrana reabsorbible sintética de polímero líquido Atrisorb[®] (Atrix Lab., Fort Collins, CO) compuesta por un polímero de ácido láctico disuelto en N-metil-2-pirrolidona. Este material tiene una consistencia de solución, que al contacto con el agua u otras soluciones adquiere consistencia rígida lo que le permite una buena adaptación al defecto periodontal. El polímero se irá eliminando mediante hidrólisis con una tasa de reabsorción controlada para favorecer la regeneración.

Otras membranas biodegradables de interés son:

- Vicryl[®] Realizada a base de ácido poliláctico y poliglicólico en proporción 9:1, de fácil colocación y resistente al desgarro. Se ha comprobado que provoca cierta reacción inflamatoria tisular durante su disolución y además se colapsa fácilmente dentro del defecto. A las seis semanas su reabsorción es completa.
- Membranas realizadas a partir de polímeros de ácido poliláctico y poliglicólico. Estas conservan la forma una vez modelada, pero son muy rígidas y pueden producir inflamación una vez implantadas.

Estudios sobre este material han demostrado que se le pueden atribuir las siguientes características:

Pequeña masa y gran superficie responsables de un tiempo de reabsorción total del polímero comprendido entre 3-4 meses a 6-8 meses. Según la proporción en la que se encuentren los dos polímeros en el copolímero podremos obtener una degradación más o menos rápida.

- Permeable a las células óseas.
- Al ser sintético, no hay posibilidad de patologías cruzadas.
- Gran ductilidad.
- Biotolerable y biocompatible ya que es reabsorbido y biodegradado a través del ciclo de Krebs.
- Fácilmente manejable.
- Permite una consolidación más rápida del tejido óseo neoforado sin fenómenos de inflamación tisular a corto o largo plazo.

7.2.2.4. Polietilenglicol

El polietilenglicol (PEG) $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$ es un poliéter ampliamente empleado en industria. En regeneración ósea se emplea normalmente en forma de membrana.

Traumann MembraGel es una membrana sintética reabsorbible, compuesta por dos moléculas multifuncionales de polietilenglicol (PEG). Se aplica en forma líquida, convirtiéndose en un hidrogel en unos segundos mediante una reacción de reticulación.

7.2.2.5. Polietileno de ultra alto peso molecular

Este tipo de polietileno se ha utilizado durante tres décadas como material de interposición en prótesis totales de cadera y de rodilla. Las mayores expectativas de vida, los accidentes, la práctica deportiva y la obesidad, obligan a extender su vida operativa. Se trabaja en mejorar polietileno mediante cambios en su microestructura o en su superficie.

Por ello se irradia el material con radiación gamma o haces de electrones que reticulan las cadenas poliméricas con lo que se mejora el desgaste. La estabilidad oxidativa después de la irradiación, necesaria para evitar la fragilización del material, se consigue mediante procesos

térmicos que afectan a las propiedades mecánicas, así como la incorporación de antioxidantes como la vitamina E que atrapan a los posibles radicales generados (13).

Se recubre este material con una capa de carbono (DLC) que disminuye la fricción y retrasa la aparición de partículas originadas por desgaste, con lo cual disminuye la incidencia en la osteolisis.

Entre sus propiedades principales destacan:

- Buen desempeño a bajas temperaturas y resistencia química y mecánica muy elevadas.
- No absorbe humedad y no produce reacciones tóxicas de ningún tipo.
- Su aspecto ceroso proporciona excelente lubricidad (autolubricado)
- Gran resistencia al impacto y al desgaste por abrasión.

Poliésteres como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona y poliuretano.	Polímero	Sintético	Fijación degradable de hueso, hilo de sutura, relleno de defectos óseos, regeneración tejido blando y liberación controlada de fármacos	La tasa de degradación y las propiedades mecánicas se pueden controlar variando su peso molecular
Poliétileno de ultra alto peso molecular	Polímero	Sintético	Componente de prótesis articulares en la zona de movimiento relativo (junta)	Capacidad de lubricación
Tereftalato de polietileno	Polímero	Sintético	Cemento y relleno de defectos óseos.	La tasa de degradación y las propiedades mecánicas se pueden controlar variando su peso molecular. Bioactivo
Poliétilenglicol	Polímero	Sintético	Excipiente en fármacos y alimentos. Reparación de tejidos duros y blandos	Gel acuoso inyectable y degradable

Figura 8. Principales biomateriales poliméricos empleados en regeneración ósea y aplicaciones (13).

8. Conclusiones

Según lo expuesto, podemos concluir que el hueso es una combinación natural de materiales cerámicos y poliméricos, por lo tanto, tiene sentido dirigir los próximos estudios hacia el desarrollo de nuevos materiales que combinen las características de ambos tipos para la fabricación de estos andamios o *scaffolds*.

Esto permitirá, entre otras cosas, que se solapen las ventajas de diferentes materiales consiguiendo así una sinergia que enmascare los inconvenientes de cada uno por separado.

Los polímeros no presentan la suficiente resistencia y bioactividad, mientras que los vidrios bioactivos (cerámicas) tienen una baja tenacidad de fractura, fragilidad y poca flexibilidad cuando son usados de manera aislada. El uso de biocerámicas como material de refuerzo en los *composites* poliméricos permite solventar este problema, o al menos reducirlo.

9. Bibliografía

Referencias:

- (1) Mohammad Hamdan Ali Alkhraisat “Bioactividad de cementos de fosfatos cálcicos sustituidos con estroncio y su aplicación en regeneración ósea”.
- (2) Salama R, Burwell R, Dickson I. “Recombined grafts of bone and marrow. The beneficial effect upon osteogenesis of impregnating xenograft (heterograft) bone with autologous red marrow. J Bone Joint Surg”. 1973; 55(2): 402-17.
- (3) Jovanovic S, Schenk R, Orsini M, Kenney E. “Supracrestal bone formation around dental implants: an experimental dog study. Int J oral Maxillofac implants”. 1995; 10(1): 23-31.
- (4) Shenk R, Buser D, Hardwick W, Dahlin C. “Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. Int J oral Maxillofac implants”. 1994; 9(1): 13-29.

(5) Canalis E, Economides A, Gaggero E. "Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton". *Endocr Rev.* 2003.

(6) Suarez, Dubraska. (2012). "PRINCIPIOS BÁSICOS EN REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA".

(7) Vanden L. "Rigenerazione ossea guidata con membrane riassorbibili". *Dent Cadmos.* 2000; (4): 37-55.

(8) Fernández I, Alobera M, del Canto M, Blanco L. "Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; [consulta el 12 noviembre de 2011]; 11(1): 47-51.

(9) 21. Davies J, Hosseini M. "Histodynamics of endosseous wound healing". En: Davies JE. *Bone Engineering.* Toronto: Em Squared Inc; 2000: p. 1-14.

(10) Gil Albarova J, Garrido Lahiguera R, Gil Albarova R, Melgosa Gil M "Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia génica en Cirugía Ortopédica y Traumatología". *Mapfre Medicina,* 2003; 14: 51-65.

(11) Groot KD. "Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials*". 1980;1,2:34-41.

(12) Christel PAT, Klein JMA, Blicek-Hogemrst JGC, Groot KD. "Studies of the solubility of different calcium phosphate ceramic particles in vitro". *Biomaterials.* 1990;10,4:223-28.

(13) Ikada DE. "Challenges in tissue engineering. En *Journal of The Royal Society Interface*". 01/11/2006;3(10):589-601.

(14) María Marín Ruiz, "Estudio histológico e histomorfométrico de la respuesta ósea frente a un biomaterial sintético compuesto por ácido poliláctico-poliglicólico en un modelo de experimentación animal". 2005.