



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVAS ESTRATEGIAS BASADAS EN BIOMATERIALES PARA EL
TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA PSEUDOARTROSIS**

Autor: Evelina Andreea Piciorang

Fecha: Junio 2019

Tutor: Antonio Jesús Salinas Sánchez

Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	3
2.1 Definición.....	3
2.2 Incidencia y prevalencia.....	3
2.3 Pseudoartrosis.....	4
2.4 Estructura del hueso.....	4
2.5 Composición del hueso.....	6
2.6 Mecanismo formación/destrucción del hueso.....	6
3. Objetivos.....	7
4. Material y Métodos.....	7
5. Resultados.....	8
5.1 Diagnóstico y evaluación:.....	8
5.2 Biomateriales.....	9
5.2.2 Primera generación.....	10
5.2.2.1 Materiales metálicos.....	10
5.2.2.2 Materiales cerámicos.....	11
5.2.2.3 Polímeros.....	12
5.2.3 Segunda generación.....	13
5.2.3.1 Materiales metálicos.....	14
5.2.3.2 Biocerámicas.....	14
1.Fosfatos de calcio.....	15
2.Hidroxiapatita.....	16
3.Vidrios bioactivos.....	16
5.2.3.3 Polímeros.....	17
5.2.4 Tercera generación.....	17
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	19

1. Resumen

Los biomateriales se utilizan actualmente para tratar afecciones óseas como son la osteoporosis y pseudoartrosis. Como primera elección los clínicos utilizan autoimplantes para tratar estas patologías, pero existen ciertas limitaciones como son la necesidad de una segunda intervención quirúrgica o la cantidad del implante limitada, que abren paso al uso de los biomateriales que son más baratos y se pueden utilizar en las cantidades necesarias. Los biomateriales para implantes se pueden clasificar en tres generaciones que tienen diferentes características y que se van a describir en este proyecto. Específicamente, se describirá su empleo en dos casos en los cuales la curación es especialmente complicada como son la osteoporosis, que es una causa de numerosas fracturas por lo que su tratamiento es de gran importancia para hacer frente a esta extendida patología, y la pseudoartrosis cuyo tratamiento actual con biomateriales está también en pleno desarrollo.

2. Introducción y antecedentes

2.1 Definición

La osteoporosis según la OMS está definida como: “La pérdida progresiva de masa ósea y un deterioro de la calidad del hueso, lo que conlleva a la rotura y adelgazamiento de la estructura trabecular del hueso y a una mayor fragilidad ósea”.(1). Se produce un desequilibrio en la homeostasia del hueso, ya que hay un aumento en la resorción y/o disminución en la formación del hueso lo que conduce a un déficit de la densidad ósea (cantidad) como una alteración en la microarquitectura (calidad) del hueso o bien ambos factores. Se pueden distinguir dos tipos de osteoporosis, la densiométrica cuando la medida de la densidad mineral ósea (DMO) es igual o está por debajo de -2.5 desviaciones estándares o la osteoporosis establecida cuando además del criterio anterior ya se ha producido la fractura por fragilidad. (2)

2.2 Incidencia y prevalencia

La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente. A causa del envejecimiento de la población la incidencia de fracturas osteoporóticas están aumentando en todo el mundo. Según criterios de la OMS, la prevalencia de la osteoporosis densiométrica es del 26% en mujeres mayores de 50 años y en varones del mismo rango de un 4.8%.(2) Mientras que en la osteoporosis establecida la prevalencia de

fractura por fragilidad es del 21.4% en mujeres mayores de 65 años siendo la misma cifra en varones mayores de 60 años. El principal determinante del riesgo de presentar la osteoporosis es la pérdida de masa ósea, desde la niñez hasta la tercera década aumenta esta masa y va disminuyendo progresivamente a continuación. La probabilidad de desarrollar osteoporosis está determinada por el pico de masa ósea, la magnitud y duración de la pérdida ósea después de haber obtenido la masa ósea máxima. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad son: edad, es el factor de riesgo más importante (en mujeres de >65 años y en varones de > 70 años), historia personal de fractura previa por traumatismo de bajo impacto, antecedentes familiares de baja DMO, sexo, bajo peso (IMC<20 Kg/m²), genéticos, alteraciones médicas, factores nutricionales, estilos de vida, enfermedades no endocrinológicas y tratamiento con glucocorticoides.(GC)(2) Es de importante relevancia conocer la etiología de la osteoporosis para poder establecer las estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas a cada paciente.

2.3 Pseudoartrosis

La pseudoartrosis es una falsa consolidación que se produce en las fracturas cuando los fragmentos óseos no se unen y quedan sueltos permanentemente. En esta patología el organismo percibe a los fragmentos del hueso como si se tratara de huesos separados sin intención de fusionarlos. La pseudoartrosis puede ser causa de una inadecuada curación después de una fractura o bien por un fallo en el desarrollo.

2.4 Estructura del hueso

El hueso es un tejido conectivo que consiste esencialmente en una matriz extracelular mineralizada y células especializadas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. El principal componente orgánico de la matriz es el colágeno tipo I, que supone alrededor del 90%; y el 10% restante lo componen una serie de proteínas no estructurales de menor tamaño, entre las que se encuentran la osteocalcina, la osteonectina, algunas fosfoproteínas, factores de crecimiento y proteínas séricas. La fase inorgánica está compuesta por minúsculos cristales de un mineral de carácter alcalino, la hidroxapatita. Estos cristales se incrustan entre las fibras de colágeno para formar un material que reúne las características adecuadas de rigidez, flexibilidad y resistencia. El esqueleto está compuesto por hueso cortical, una capa externa compacta y densa, y hueso trabecular. La estructura y composición del hueso varía en las distintas zonas del cuerpo, dependiendo de su requerimiento funcional, y es afectado por la osteoporosis en forma diferente. (3)

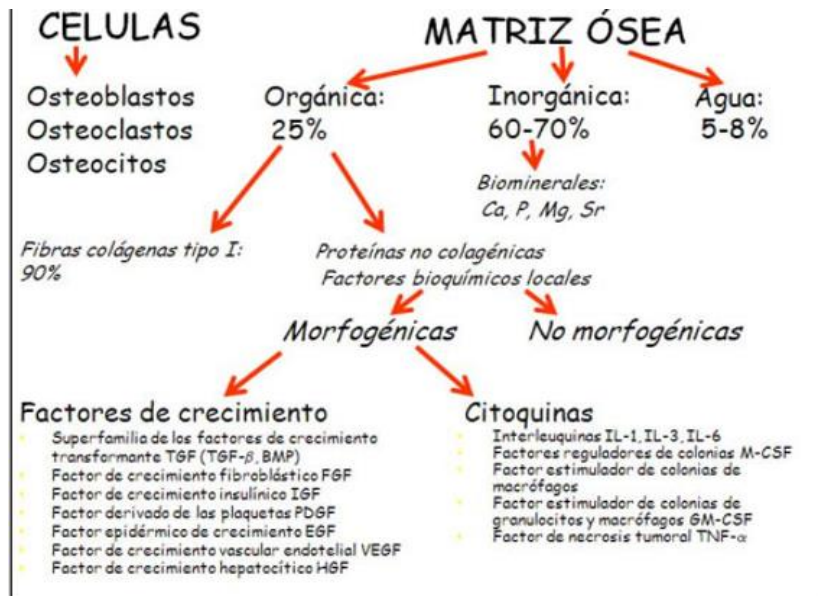


Figura 1- Composición del hueso, Adaptada de Ref. [3]

Hueso cortical o compacto: constituye el 80%. Posee una estructura con conductos (Havers) o canales que discurren en paralelo a lo largo del mismo. En este se ubican las lagunas con los osteocitos (osteoblasto) y se encuentran en la superficie externa. Predomina en el esqueleto apendicular y es adecuado para resistir la flexión, la torsión y el cizallamiento. (3)

Hueso esponjoso o trabecular: parte interna de los huesos largos, epífisis y metáfisis de los largos carece de conductos de Havers, posee cavidades irregulares ocupadas por la médula ósea. Proporciona soporte y es el más activo metabólicamente (4)

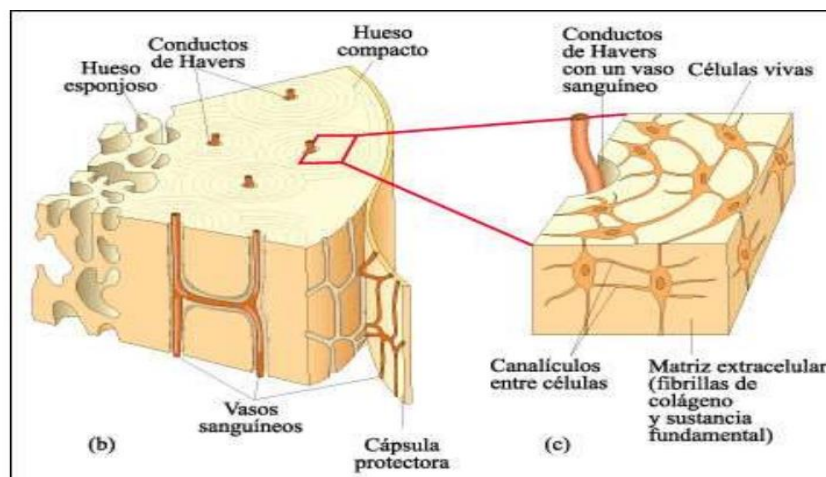


Figura 2. Estructura del hueso Adaptada de ref. (5)

2.5 Composición del hueso

El tejido óseo está constituido por material inorgánico, orgánico y por elementos celulares.

-Osteoblastos, las células formadoras de hueso, trabajan en grupos para segregar, y después mineralizar, paquetes de matriz ósea. Derivan de progenitores mesenquimales presentes en la médula ósea y expresa receptores para muchas hormonas, incluyendo la parathormona (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D, las hormonas sexuales y los glucocorticoides. (3)

-Osteocitos: son osteoblastos inactivos atrapados en el hueso formado. Son células maduras localizadas en el seno de la matriz ósea en el interior de las lagunas. Se encargan del mantenimiento de la matriz ósea.

-Osteoclastos: son los encargados de la destrucción del hueso. Son células grandes, móviles, multinucleadas, que reabsorben las superficies óseas formando unas lagunas y surcos de bordes festoneados. Actúan segregando hidrogeniones que disuelven la fase mineral de la matriz y enzimas proteolíticas, como la catepsina K, que degradan el colágeno.

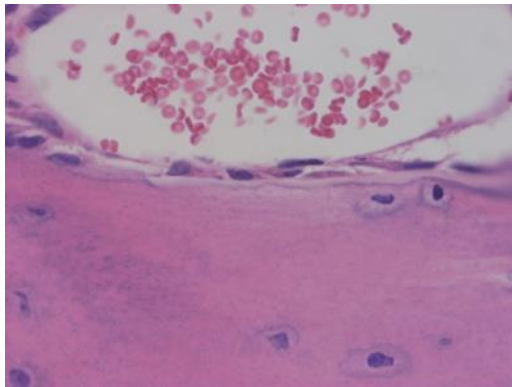


Figura 2-Osteoblastos en reposo (6)

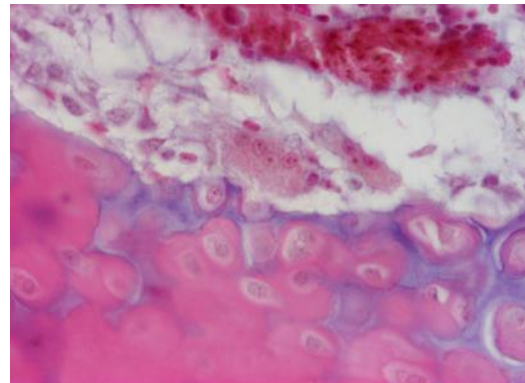


Figura 3- Osteoclastos (6)

Durante la vida adulta, el esqueleto experimenta un proceso continuo de reparación y renovación. Ese remodelado del hueso se lleva a cabo en las superficies del mismo.

2.6 Mecanismo formación/destrucción del hueso

La matriz mineralizada es reabsorbida por los osteoclastos y después sustituida por capas concéntricas o laminillas de hueso nuevo formadas por la acción de grupos de osteoclastos. Esta secuencia de fenómenos está estrechamente coordinada, en el tiempo y el espacio. En circunstancias normales, en los individuos jóvenes el remodelado mantiene la masa esquelética total prácticamente invariable, sin

embargo, con el envejecimiento, la menopausia o algunas enfermedades, se altera el balance de manera que la resorción predomina sobre la formación y se produce una pérdida neta de hueso que conduce a la **osteoporosis**. Ello puede deberse a que la actividad osteoclástica aumenta o a una disminución de la actividad osteoblástica. El hueso trabecular, es especialmente sensible a alteraciones de balance óseo, dado su rápido *turnover*. El Turnover óseo es el volumen de hueso preexistente, que es recambiado por hueso nuevo, por unidad de tiempo.

El hueso sufre una serie de procesos con el objetivo de conseguir una renovación o remodelación ósea. Estos procesos son: - reabsorción de una cantidad determinada de hueso que la realizan los osteoclastos, - formación de hueso nuevo realizado por los osteoblastos. Estos procesos se producen en la superficie ósea y para que se realicen es necesario el estímulo de la unidad de modelado óseo. (BMU)

El hueso que se forma rápidamente durante el crecimiento, o en los lugares de reparación de las fracturas, está constituido por fibras de colágeno de orientación errática, una matriz rápidamente mineralizada y osteocitos distribuidos irregularmente. Es el llamado “hueso fibroso” (woven bone) (3)

3. Objetivos

En este trabajo se pretende:

1. Recopilar los métodos empleados en el diagnóstico de la osteoporosis
2. Conocer las características que debe reunir un biomaterial ideal
3. Establecer la evolución y las diferencias entre los biomateriales
4. Con ayuda del conocimiento de la evolución en el campo de los biomateriales permitir un diseño y desarrollo de dispositivos innovadores para mejorar las soluciones a los problemas clínicos ortopédicos.

4. Material y Métodos

Este trabajo es bibliográfico, la información aquí presente procede de páginas web, bases de datos científicas como PubMed, ScienceDirect, revistas científicas como Elsevier, y libros de la biblioteca de Farmacia-Universidad Complutense de Madrid. Los artículos en castellano e inglés han sido traducidos para obtener una información inteligible y precisa. No he establecido criterios de búsqueda en cuanto al tiempo de publicación ya que los artículos encontrados, han proporcionado la información necesaria para poder llevar a cabo el trabajo.

5. Resultados

La osteoporosis conlleva un dolor crónico una limitación y dependencia funcional, social, desórdenes psicológicos, una reducción de la salud mental y una marginación. Todo esto lleva a la búsqueda de materiales y tratamientos que puedan mejorar la calidad de vida de estas personas. Para ello lo primero hay que saber diagnosticar casos de osteoporosis ya que la prevalencia en personas mayores de 65 años es del 10% y en mayores de 80 años del 30%.

5.1 Diagnóstico y evaluación:

La densidad mineral ósea (DMO) es un factor de predicción de fractura por lo que se mide tiene utilidad en el diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas. (Figura 4) La densitometría solo mide la cantidad de hueso, esto es insuficiente para explicar la resistencia ósea, lo que conlleva a que una importante proporción de fracturas se produce en persona con baja masa ósea. (2)

La **absorción de rayos X** de doble energía (DXA) es la principal técnica actual para la medición de la masa ósea. Se han elaborado fórmulas/algoritmos que ayuden a los pacientes a reconocer posibles casos de osteoporosis en el futuro. Se conoce como **FRAX** y permite al médico calcular el riesgo absoluto de fractura en diez años para un paciente.(7).Un método se basa en el cálculo de la de la densidad mineral y el volumen trabecular utilizando para ello escáneres de tomografía computarizada cuantificada (QCT) pero su uso en general es limitado en la población. Estas técnicas tienen límites ya que no capturan la calidad del material. Una nueva técnica se basa en el estudio de marcadores bioquímicos que muestran la tasa de renovación de las células y predice el riesgo futuro de fractura. Por último sufrir un trauma de baja energía es la última demostración de osteoporosis y constituye un marcador en el diagnóstico. (8)

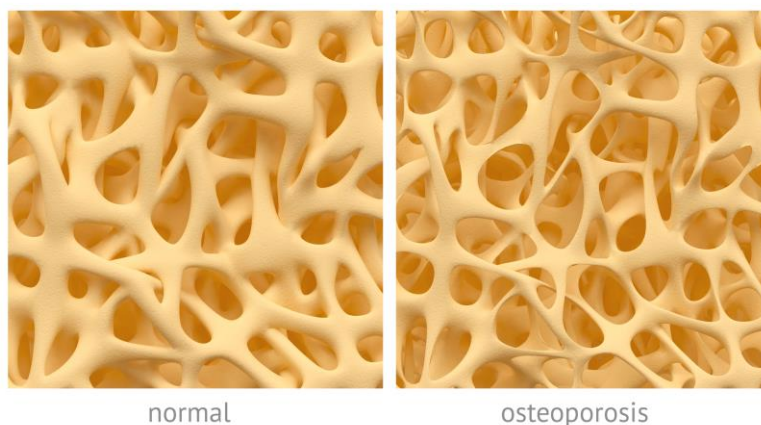


Figura (4) – Hueso normal y hueso con osteoporosis (18)

5.2 Biomateriales

Los biomateriales son aquellas estructuras que están en contacto con el organismo durante un tiempo, con el objetivo de conseguir una acción específica en el organismo para reemplazar total o parcialmente los tejidos dañados. (9) En el diseño de ingeniería, la selección de un material para una aplicación depende de las características del material junto con los requisitos de la aplicación. En concreto los requisitos de los biomateriales tienen que ser biocompatibles, que presenten propiedades mecánicas, físicas, químicas adecuadas, que no generen reacciones adversas. Pero en los últimos años se han introducido nuevos requisitos, que sean bioactivos y presenten osteoinducción, estos se han introducido gradualmente para el diseño de dispositivos implantables. En el estudio de la evolución en el campo de los biomateriales se pueden diferenciar tres generaciones: materiales bioinertes (primera generación), materiales bioactivos y biodegradables (segunda generación), materiales diseñados para estimular respuestas celulares específicas a nivel molecular (tercera generación). Estas tres generaciones representan una evolución en los requerimientos y propiedades de los materiales. (10) Los materiales de primera generación se siguen utilizando, mientras que los de tercera generación se utilizan con otros fines y aplicaciones de tratamientos, pero no están pensados para sustituir a los materiales de generaciones inferiores.

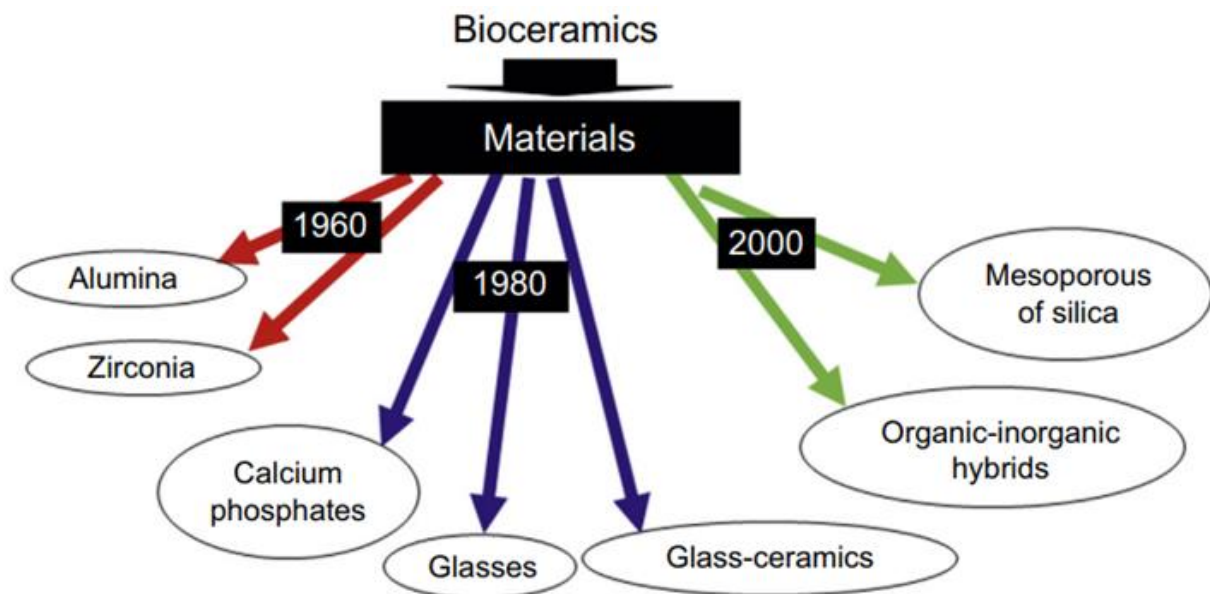


Figura Adaptada de: Biomateriales aquí y ahora (12)

5.2.2 Biomateriales de primera generación

5.2.2.1 Materiales metálicos

Los primeros materiales metálicos utilizados con éxito durante el siglo XX en aplicaciones ortopédicas fueron el **acero inoxidable y las aleaciones de cromo-cobalto**. Las aleaciones de **NiTi** apareció en los años 1960 y parecían abrir a una nueva gama de aplicaciones, por su comportamiento mecánico pero el efecto alergénico del Ni ha complicado su uso. Los materiales de acero inoxidable son resistentes a muchos agentes corrosivos, y esto se debe a su elevado contenido en cromo lo que le posibilita la capacidad de formación de una capa de óxido como recubrimiento que es fuertemente adherente, autocurable, y resistente a la corrosión de Cr_2O_3 . Dentro de los tipos de aceros inoxidables el que más se emplea es el acero inoxidable austenítico, y para que sea estable a temperatura ambiente debe contener una cierta cantidad de elementos estabilizadores de Ni o Mn. El acero inoxidable más utilizado en aplicaciones clínicas es el AISI 316L, que contiene 0,03% en peso de C, 17-20 % en peso de Cr, 12-14 % en peso de Ni, 2-3 % en peso de Mo y pequeñas cantidades de nitrógeno, manganeso, fósforo, silicio y azufre.(10) El acero inoxidable se utiliza en dispositivos temporales traumatológicos como placas de fractura, tornillos y clavos de cadera por su coste relativamente bajo, disponibilidad y fácil procesamiento. Su uso en prótesis ortopédicas está restringido ya que otras aleaciones metálicas como las aleaciones a base de Ti y Co-Cr exhiben propiedades mecánicas y de corrosión superiores. Actualmente se utiliza un nuevo acero inoxidable austenítico con alto contenido en Cr. (11) El Ni estabiliza la fase austenítica e induce un aumento tanto de la resistencia a la corrosión como de las propiedades mecánicas, este se considera un ejemplo de nuevos materiales con un rendimiento mejorado y que pertenece a la primera generación. La resistencia al desgaste es muy baja, por lo que se dejó de practicar metal sobre metal en articulaciones de cadera debido a la alta fricción y al gran número de partículas que desprendía lo que llevó a una disminución de esta práctica. Por este motivo se introdujo la aleación de Co-Cr-Mo en prótesis de cadera. Las aleaciones de Co-Cr exhiben una excelente resistencia a la corrosión junto con una buena resistencia al desgaste. En cuanto a sus propiedades mecánicas estos materiales tienen presentan resistencia a la fatiga, tienen un orden de magnitud superior al del hueso y un módulo elástico alto parecido al del acero inoxidable. Dentro de las aleaciones de Co-Cr utilizadas se incluyen las aleaciones forjadas y fundidas, las primeras tienen un 33-37% de peso de Ni se utilizan ampliamente con fines ortopédicos. Por otro lado el Ti y sus aleaciones se caracterizan por un módulo elástico moderado, una buena resistencia a la corrosión, mayor biocompatibilidad y una baja densidad, se integran firmemente al hueso, sin embargo tienen un inconveniente y es una baja osteointegración, lo que conduce a una osteointegración más lenta. Esta

propiedad mejora el comportamiento a largo plazo de los dispositivos implantados, disminuyendo los riesgos de aflojamiento y fallo. El Ti comercialmente puro (CP Ti), grado 4 (ASTM F67) y Ti6Al4V (ASTM F136) son las aleaciones de Ti más utilizadas en ortopedia. Se han realizado estudios en el que se emplean recubrimientos de calcio con el objetivo de mejorar la osteointegración. (11)

5.2.2.2 Materiales cerámicos

El estudio de las biocerámicas de primera generación comenzó en los años 60, cuando el objetivo era una reactividad lo más baja posible. Dentro de los biomateriales cerámicos de primera generación se encuentran: la alúmina, la zirconia, (Al_2O_3 , ZnO), diversas formas de carbono como la forma isotrópica de baja temperatura (LTI), carbono pirolítico, carbono vidriosos (ULTI) y fibras de carbono y varias cerámicas porosas son las más utilizadas. Se utilizan para las mismas aplicaciones: en implantes de cadera, prótesis de rodilla, como tornillos para los huesos mientras que los carbonos se usan como recubrimientos de válvulas cardíacas y en implantes ortopédicos. Estos son ampliamente utilizados como biomateriales debido a su alta resistencia, excelente resistencia a la corrosión y al desgaste, estabilidad, no toxicidad y biocompatibilidad in vivo. Estos materiales tienen una gama limitada de formulaciones, y la microestructura depende en gran medida del proceso de fabricación aplicado. En función de la temperatura máxima, la duración de los pasos térmicos, pureza del polvo, tamaño y distribución de los granos y porosidad tienen un efecto claro y directo tanto sobre las propiedades mecánicas como biológicas. Al principio los materiales cerámicos se utilizaron para las copas acetabulares, exhibiendo tasas de desgaste y resistencia a la corrosión, buena biocompatibilidad y alta resistencia. Pero se vio que tenían baja resistencia a la fractura. Por lo que se han realizado importantes esfuerzos para mejorar la calidad del material modificando por tanto los procesos de producción y los requisitos de diseño. La alúmina se ha utilizado durante muchos años por sus bajos coeficientes de fricción y desgaste. El problema que genera en pacientes con osteoporosis y artritis reumatoide aparecen problemas de apantallamiento por estrés, debido a un módulo elástico muy alto en comparación con el hueso esponjoso. Actualmente se utiliza una combinación que consiste en utilizar la alúmina para la cabeza de la articulación de la cadera, mientras que el componente acetabular está hecho de polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE) (10) En segundo lugar está la zirconia caracterizado por su elevada resistencia y dureza, posee propiedades mecánicas y el desgaste es mínimo excelentes por lo que es apto para uso médico, es utilizado en implantes de cadera. Se han desarrollado cerámicas altamente porosas para promover el crecimiento óseo y para inducir la

estabilización de la prótesis, pero son los requisitos mecánicos los que determinarán el comportamiento poroso.

En los cementos la base consiste en cambiar la composición para obtener diferentes propiedades como una viscosidad constante.

Estudios han demostrado que el uso de las biocerámicas como cerámicas de fosfato de calcio y SiO_2 que se basan en materiales mesoporosos han sido propuestos como potenciales matrices para cargar medicamentos antiosteoporóticos cuando son usados para llenar los huecos en fracturas o para el aumento del hueso. Por otro lado la combinación de terapia celular con medicamentos de liberación local tiene una gran importancia por las grandes oportunidades que ofrecen. Los problemas biológicos o tecnológicos asociados a las células o a los materiales son importantes. (10) Estos incluyen una viabilidad de las células limitada, las propiedades mecánicas de los materiales desde que son implantados hasta que son sustituidos por el hueso regenerado y la integración biológica en el sitio del hueso en el que son implantados.

5.2.2.3 Polímeros

Los diferentes biomateriales poliméricos se caracterizan por sus largas cadenas obtenidas por repetición de moléculas unidas por enlaces covalentes. Estas cadenas tienen un peso molecular alto, sufren plegamientos y entrecruzamientos que colaboran en su estabilidad.

Entre los polímeros utilizados como biomateriales se encuentran poliolefinas (polietileno, polipropileno), poliamidas (nylon), acrílicos (PMMA), fluorocarbonados (PTFE), gomas (silicona) termoplásticos de gran resistencia y biodegradables (poliláctico). Por el contrario, el ácido poliláctico (PLA) es un polímero biocompatible y biodegradable que se utiliza para vendajes debido a sus amplias técnicas de procesamiento, durabilidad mecánica y elasticidad.

Sin embargo, el PLA tiene algunas limitaciones técnicas, tales como una dureza deficiente, una velocidad de degradación baja una mala interacción celular y la alta hidrofobicidad, lo que limita su capacidad de absorción de agua.

Recientemente, se ha demostrado la viabilidad de introducir partículas de Mg dentro de una matriz de PLA. En cuanto al polímero puro, el Mg mejora su comportamiento mecánico, en particular la resistencia a la fluencia y el módulo de compresión. (17)

Al igual que en los materiales cerámicos su aplicación depende de sus propiedades mecánicas, pero también térmicas, eléctricas y químicas con el objetivo de obtener el mejor rendimiento del material en una determinada aplicación in vivo, tras su manufactura, esterilización y conservación.

Cemento acrílico: se considera un elemento de unión usado en la clínica para conseguir unión del implante protésico al hueso. (12)

El cemento óseo acrílico desarrollado por Charnley en 1960 como elemento de unión es el más empleado en la clínica para conseguir la unión de un implante protésico al hueso. Sus funciones son: 1- Asegurar la fijación del implante al hueso. 2- Transmitir las cargas que debe soportar la prótesis. 3- Conseguir un bloqueo mecánico en los intersticios óseos. 4- Compensar las imperfecciones asociadas a la técnica quirúrgica.

Las desventajas de este cemento acrílico son:

1- liberación de partículas se conoce como la “enfermedad del cemento” aunque actualmente estos diseños no se usan. Posteriormente se comprobó que cualquier implante no sólo el cemento puede liberar partículas de desgaste por lo que la llamaron “enfermedad de las partículas”.

2- Su biocompatibilidad es reducida.

Este cemento está constituido por una fase en polvo compuesta por PMMA, un iniciador para catalizar el proceso de polimerización y un radiopacificador (BaSO_4 o ZrO_2) y por una fase líquida formada por un monómero de MMA, un reactivo acelerador y estabilizador. Estos cementos se han utilizado en vertebroplastia y cifoplastia,

El PE y concretamente el UHMWPE es altamente utilizado como revestimiento de las copas acetabulares en las artroplastias totales de cadera por su alta resistencia a la abrasión, baja fricción, alta resistencia al impacto, excelente tenacidad y baja densidad, facilidad de fabricación, biocompatibilidad y bioestabilidad hacen de él un candidato ideal. Pero como todos tiene inconvenientes como los son el desgaste y la producción de residuos que producen efectos indeseables, como lesiones granulomatosas, osteólisis y reabsorción ósea. Para superar estos problemas, se han diseñado nuevas técnicas de procesamiento y esterilización que reduzcan las fracciones de las cadenas de bajo peso molecular, la orientación y compactación de las cadenas de polímeros y la modificación y endurecimiento de la superficie que continúan en estudio. Junto a los polímeros se han utilizado las fibras de carbono principalmente para reforzar polímeros. Se han estudiado para diferentes aplicaciones como el reemplazo total de cadera y la fijación interna. Su principal problema es la liberación de residuos de carbono en los tejidos circundantes. (10)

5.2.3 Biomateriales de segunda generación

Se empezaron a investigar entre los años 1980-2000 y se definió como la capacidad de los materiales bioactivos para interactuar con el entorno biológico, para mejorar la respuesta biológica y la unión tejido/superficie y en el caso de los bioabsorbibles para sufrir una degradación progresiva mientras los nuevos tejidos se regeneran. Estos materiales bioactivos son vidrios bioactivos, cerámicas, vitrocerámicas y compuestos. El fundamento de su funcionalidad consiste en la modificación de las

superficies con proteínas adsorbidas y polímeros y biomoléculas ancladas que promueven ciertas respuestas celulares dependiendo de la aplicación final. (10)

Estos materiales son biodegradable-reabsorbibles. Se disuelven después de un tiempo específico. Ejemplos son fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, HA, apatita de hidroxicarbonato y vidrios.

5.2.3.1 Materiales metálicos

Los metales no son bioactivos per se. Para obtener los metales bioactivos se lleva a cabo:

1- Recubrimiento de la superficie del implante con una cerámica bioactiva (HA y BGs-bioglass). En este caso se puede llevar a cabo una deposición electroforética, pulverización con plasma, o radiofrecuencia o rayos iónicos, la ablación con láser o la presión isostática caliente. Pero estos métodos no producen enlaces covalentes con el sustrato. Sin embargo el recubrimiento de HA por deposición en spray de plasma es el método más utilizado para aplicaciones clínicas. La HA en estado de plasma (superior a 1000°C) se proyecta contra una superficie metálica de material más fría, al enfriarse se crea una interacción mecánica entre la cerámica y el sustrato. Los problemas que presenta es que es difícil controlar la composición final de la cerámica, cristalinidad del revestimiento, heterogeneidad entre el sustrato y el revestimiento y tensiones residuales en el revestimiento cerámico. Estos factores pueden producir un fallo del recubrimiento durante la vida útil del implante

2- El segundo método consiste en modificar químicamente la superficie del material para obtener la deposición de una cerámica bioactiva in vivo (sobre superficies metálicas) o para inducir la adhesión de proteínas y células y otras interacciones tejido/material.

Estos métodos han sido desarrollados principalmente para las aleaciones CP Ti y Ti. El primer método consiste en un tratamiento termoquímico desarrollado por Kokubo et al. (1996), que consiste en grabar la superficie del material con una solución acuosa de NaOH, seguido de un tratamiento térmico a 600°C. Esto da como resultado una fina capa de titanato capaz de formar una densa capa de apatito similar a un hueso cuando se coloca en un medio fisiológico.

5.2.3.2 Biocerámicas

Estas biocerámicas se unen al hueso por reactividad de su superficie. Dentro de este grupo se incluyen fosfatos de calcio, vidrios y vitrocerámicas que se están empleando para la regeneración y reconstrucción del hueso. Las similitudes entre la fase mineral ósea y sus características estructurales y superficiales son

responsables de sus buenas propiedades bioactivas, permitiendo por lo tanto la unión al hueso sin la mediación de una interfaz de tejido conectivo fibroso. No solo el tamaño de los poros, sino también la distribución de los mismos puede jugar un papel fundamental en la regeneración ósea, la angiogénesis y la degradación de los implantes. Los poros pequeños permiten que los andamiajes se acumulen y reabsorban los andamiajes, mientras que los poros más grandes fomentan la invasión de nuevos vasos y el crecimiento del tejido óseo. Actualmente los sistemas inorgánicos más importantes en combinación con los polímeros son considerados como adecuados para inducir la osteogénesis y la angiogénesis, que son las dos funciones requeridas para la regeneración del tejido (8)

1. Fosfatos de calcio

El componente mineral del hueso es el fosfato cálcico. Un número de cerámicas de fosfato de calcio sintético están en el mercado como material de sustitución ósea, con hidroxiapatita, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ HAP), y b-fosfato tricálcico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (beta TCP) y combinaciones de ellos (fosfato de calcio bifásico (BCP)) siendo los más destacados. Las cerámicas de fosfato cálcico se obtienen a través de procesos de cocción o calentado a temperaturas muy altas. (13) Están disponibles en diferentes morfologías (típicamente como bloques sólidos o porosos o como gránulos con diferentes tamaños de partículas) y con diferentes orígenes (totalmente sintéticos o derivado de fuentes biológicas como el hueso animal o el químico). En general son aceptados por el cuerpo, pero como cerámicas son frágiles por naturaleza y por lo tanto no pueden soportar el desafío mecánico. Con el tiempo, el hueso recién formado crece sobre y dentro de las cerámicas de fosfato de calcio y finalmente conduce a una osteointegración estable. Existen bastantes intentos, a partir de mezclas bifásicas de fosfatos de calcio, sintetizar el componente mineral del hueso. Así se han preparado sustitutivos óseo basados en mezclas entre HA y B-fosfato tricálcico que evolucionan a carbonapatita, y sufre una progresiva disolución en el cuerpo humano, facilitando la formación de nuevo hueso y aportando iones calcio y fosfato. Estos nuevos biomateriales pueden ser utilizados en ortopedia y traumatología, como elemento matriz para rellenar defectos y regenerar el tejido óseo. Las ventajas de estas composiciones bifásicas de fosfatos B tricálcicos y los polvos nanoestructurados son una mejora en las características físicas como la porosidad abierta, el área superficial de los granos y la microporosidad y la solubilidad de los biomateriales. (14) Tanto la HA como el fosfato tricálcico han demostrado una marcada osteointegración y osteoconducción radiológica e histológica en múltiples estudios en humanos y animales.

Durante el procesamiento como en el medio donde se utilizaran es importante el control de la temperatura y la presencia de agua, la relación Ca/P, pH y solubilidad

hay que tenerla en cuenta ya que cuanto menor sea la relación Ca/P, el nivel de pH disminuirá (mayor acidez) y la solubilidad aumentará.

Estudios recientes han demostrado que la modificación de la superficie con fosfatos de calcio, incluyendo la HA y B-TCP han dado una osteointegración inicial satisfactoria debida a la alta similitud química con la parte inorgánica de los hueso. Los compuestos modificados con recubrimientos de CaP muestran una mejor viabilidad celular, adhesión y diferenciación de las células MG-63 en comparación con los comercializados de titanio puro. Además el CaPs también puede estimular nuevos huesos por formación y regulación la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) (3)

2. Hidroxiapatita

La HA tiene una composición teórica de Ca 39.68% y P 18.45%, la razón molar de Ca/P es de 1.67. Su estabilidad es mayor en comparación con otras cerámicas. La estructura cristalina de la HA puede soportar sustituciones iónicas cambiando su estructura, cristalinidad, solubilidad y estabilidad térmica teniendo diferentes aplicaciones ortopédicas. Los materiales de HA son osteoconductivos, y los vidrios bioactivos son osteoconductivos y osteoproducidos. Ninguna de las dos son osteoinductores ya que no llevan en su estructura BMP y otros factores que sólo están en el hueso. Los biomateriales osteoproducidos favorecen la formación de la matriz ósea por las células ósea y también aumentan la tasa de proliferación de células progenitoras pero no inducen a las células precursoras a osteogénicas. (13) Entre los inconvenientes de la HA caben destacar carencia de buenas propiedades mecánicas, fundamentalmente posee una baja tenacidad a la fractura, por lo que sus aplicaciones en el campo de la ortopedia son muy limitadas. Se utilizan combinando las propiedades mecánicas de los metales y aleaciones con la excelente biocompatibilidad y bioactividad de la OHAp. (12)

3. Vidrios bioactivos

Los vidrios bioactivos son sólidos amorfos con desorden estructural. En 1971 Hench definió el término de bioactivo, como composiciones de vidrios que se enlazan al hueso. Los vidrios bioactivos tienen una elevada reactividad en medio fluido biológicos y permite el intercambio de iones de la superficie del vidrio con los fluidos. Durante los años 1970-1980 los biovidrios se obtienen por fusión y enfriamiento rápido con el fin de mejorar las propiedades mecánicas y estudiar la relación entre la composición y la bioactividad. El biovidrio modelo es el 45S5 Biovidrio que contiene como componentes mayoritarios 45% SiO₂, 24.5 % CaO, 24.5 % Na₂O y 6 % P₂O₅ y estas mezclas hacen que la superficie sea más reactiva en medio acuoso.

5.2.3.3 Polímeros

Esta segunda generación se caracterizó por el desarrollo de biomateriales reabsorbibles que presentaban una degradación química controlada y la reabsorción de las cadenas de polímeros. Polímeros biodegradables de origen sintético y natural como el poliglicólico (PGA), poliláctico (PLA), polidioxanona (PDS), poli (caprolactona) (PCL), polihidroxitirato (PHB), ácido hialurónico y otros hidrogeles fueron objeto de estudios exhaustivos durante este período. En las últimas décadas, estos materiales se han utilizado en muchas aplicaciones ortopédicas como la sustitución ósea, la reparación de fracturas óseas (incluida la fijación de ligamentos), el cartílago, el menisco y el disco intervertebral. Se encuentran como suturas, varillas, tornillos, alfileres y placas. Cuando desde un punto de vista mecánico se puede utilizar un dispositivo polimérico en lugar de uno metálico, el uso de implantes biorreabsorbibles tiene varias ventajas sobre el uso de los metálicos tradicionales. Los implantes biodegradables reducen el efecto de protección contra el estrés, eliminan las cirugías posteriores que puedan ser necesarias para retirar el implante metálico y permiten la obtención de imágenes diagnósticas postoperatorias, evitando los artefactos de metales. Muchos compuestos macromoleculares son bioabsorbibles, pero sólo unos pocos tienen las propiedades requeridas para los dispositivos internos de fijación ósea. El PLA, el PGA y el PDS han sido los más utilizados para tales fines. La resistencia mecánica de los implantes poliméricos bioabsorbibles ha sido mejorada mediante el proceso de auto-refuerzo. Este enfoque consiste en reforzar la matriz polimérica con fibras orientadas o fibrillas del mismo material.

La biodegradabilidad se origina principalmente por hidrólisis de la espina dorsal de la cadena de polímeros y, en menor medida, por la actividad enzimática. Los tiempos de degradación dependen de múltiples factores como la cristalinidad del polímero, el peso molecular, la historia térmica, la porosidad, la concentración de monómeros, la geometría y la ubicación del implante. En un ambiente acuoso, el agua penetra la mayor parte de la muestra de polímero y ataca preferentemente los enlaces químicos de la fase amorfa, acortando las cadenas de polímeros (10).

5.2.4 Biomateriales de tercera generación

Son las matrices de moléculas biológicamente activas, que además de ser bioactivas y reabsorbibles son capaces de estimular respuestas celulares específicas a nivel molecular (10). Los criterios específicos para que un biomaterial sea utilizado como "scaffold" o matriz son los siguientes: que tenga una estructura similar al hueso, tenga la posibilidad de liberar células, tenga una excelente conductibilidad, buena biodegradabilidad, también tenga buenas propiedades

mecánicas, que en su estructura el 50% del volumen sea poroso, siendo los más grandes de 100-500 micras y microporos de 10-50 micras que favorecen la unión de proteínas y células al implante. La porosidad de estas matrices se puede conseguir añadiendo a los polvos de vidrio polietileno, partículas de almidón que desaparecerán y dejarán su hueco con el tratamiento térmico. (13)

Dentro de la tercera generación encontramos los biovidrios que en función de su composición química, pueden ser reabsorbidos y sus subproductos de degradación pueden estimular las vías osteogénicas en las células madre mesenquimales (CMM) presente en el lugar de la fractura. Los motivos de su uso se basan en el aumento de la expresión de los osteogenes y la secreción del VEGF. Un estudio reciente ha demostrado la eficacia de los vidrios bioactivos, al introducir vitrocerámica bioactiva (Biosilicato) junto a injertos óseos autógenos. Los resultados fueron satisfactorios obteniendo una superficie ósea que no mostró una diferencia en la composición del hueso. (16) Las composiciones típicas a base de silicatos como 45S5 (45% SiO₂, 24.5 % CaO, 24.5 % Na₂O 6.0 % P₂O₅). Se caracterizan por una alta bioactividad de la superficie que permite una fuerte adhesión al tejido óseo, lo que también produce efectos estimulantes en la osteogénesis y la angiogénesis.

Otros estudios demuestran que la incorporación de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) o de proteínas angiogénicas como VEGF estimulan el crecimiento óseo ya que son compuestos osteogénicos, el inconveniente de este método es que son costosas. Otro enfoque es una terapia génica local, consiste en la liberación de ADN que puede inducir la producción de la proteína codificada después de su absorción por las células (se conoce como transfección). Para lograr este objetivo se necesitan portadores adecuados, ya que los ácidos nucleicos por sí solos no pueden penetrar en la pared celular. Además están sujetos a una rápida biodegradación por nucleasas en el organismo. Actualmente se discuten la posibilidad de la existencia de dos tipos de portadores de ácidos nucleicos: virus y nanopartículas. Estas pueden ser absorbidas por las células, junto con su carga de ADN. Los sistemas de transporte viral tienen la ventaja de una transfección muy alta pero siguen habiendo preocupaciones sobre los posibles efectos secundarios. Las nanopartículas tienen una eficiencia más baja que los virus, pero tienen la ventaja de que pueden ser controlados más fácilmente debido a su naturaleza no biológica. Otra ventaja de la entrega local de los genes es la facilidad de producir ADN en una escala de miligramos y la acción a largo plazo. En principio, todo tipo de células alrededor de este tipo de implantes liberadores de ADN pueden absorber y comenzar a producir ADN. (15) Las prótesis de BMP y VEGF pueden ser producidas y entregadas in vivo para inducir el crecimiento óseo y la vascularización. Recientemente se ha demostrado que es posible inducir la producción de BMP-7 y VEGF-A a partir de una pasta de nanopartículas de fosfato cálcico funcionales al ADN. Podemos confirmar que las nanopartículas no solo se han discutido como agentes portadores sino que también pueden utilizarse para aumentar la resistencia mecánica después de incrustarse en una matriz polimérica. Otra opción dentro del marco de la terapia

génica es el silenciamiento de genes seleccionados mediante la administración de ARN de interferencia pequeña (siRNA). Se han probado con éxito reducir los genes inflamatorios o de la osteopontina y la osteocalcina en los osteoblastos. La transfección por nanopartículas es siempre temporal, es decir, después de unas semanas o meses se interrumpe, normalmente después de la curación completa del hueso.

6. Conclusiones

El diseño de biomateriales ha avanzado con pasos grandes en las últimas décadas y tiene un impacto tremendo para futuras aplicaciones clínicas. El crecimiento de este campo depende del desarrollo de nuevos materiales y de la mejora de las técnicas de procesamiento de andamios. Actualmente los estudios se centran en abordar la topografía biomimética de la superficie para influir en el comportamiento celular, la entrega controlada de señales bioactivas para estimular la regeneración, la vascularización de la construcción ósea, la arquitectura zonal del cartílago articular y la integración de la interfaz osteocondral. Se ha llegado a utilizar terapia génica, se han producido mejoras en la osteointegración del biomaterial al hueso gracias al fosfato de calcio. Por otro lado, el descubrimiento de los vidrios bioactivos ha supuesto el inicio de una nueva era en la producción de materiales innovadores compatibles con el cuerpo humano, dando así respuesta a las crecientes demandas médicas debido a los mayores estándares de calidad de vida y cambio en las tendencias demográficas.

En conclusión podemos afirmar que los recientes avances en el campo de los biomateriales sugieren un futuro prometedor para su aplicación en la ingeniería de tejidos óseos y cartilagosos. En cuanto al tratamiento de la pseudoartrosis se buscan biomateriales comunes al tratamiento de la osteoporosis que favorezcan la osteogénesis.

7. Bibliografía

(1) Carbonell A.C, Martín Jiménez J.A, Valdés Llorca C. [Internet]. Atención Primaria de Calidad Guía de Buena Práctica Clínica en OSTEOPOROSIS. 2ª Edición Actualizada. Madrid: International Marketing & Communication; 2008. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_osteoporosis_edicion2.pdf

(2) Gallo Vallejo F.J, Giner Ruíz V, León V.F, Mas. G.X, Medina A.M, Nieto P.E, Pérez M.A, Vargas N.F. Osteoporosis Manejo: Prevención, diagnóstico y tratamiento.

Barcelona. Semyc Ediciones. 2014 Disponible en: https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro_Osteoporosis14_Def.pdf

(3) José A. Riancho Moral, González J.M. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Jarpyo. Madrid.(2004) Capítulo 1 (1-6)

(4) Sede Web [Internet]. Sociedad Española de nefrología.2019. Disponible en: https://www.senefro.org/modules.php?name=atlas&d_op=seeitem&iditem=20&idsection=3&idsubsection=

(5) Imagen disponible en: <https://es.slideshare.net/cheoelperron/estructura-del-tejido-oseo>

(6) Las células del tejido óseo Disponible en: <https://veterinaria.ucm.es/las-celulas-del-tejido-oseo>

(7) Marián Carretero. *Novedades en el tratamiento de la osteoporosis*. Elsevier. (noviembre 2002) Vol.21. Núm. 10 (11).

(8) D.Arcos, A.R.Boccaccini, M.bohner, A. Díez-Pérez, M. Epple, E.Gómez-Barrena, L.Rodríguez-Mañas, M.Vallet-Regí. *The relevance of biomaterials to the prevention and tratment of osteoporosis*. Elsevier. (2014).Madrid. (1793-1805) ;(1795).

(9) Julia Lucas Aparicio. *Un composite nuevo de fosfato cálcico-silicato para regeneración ósea: caracterización y comportamiento*. Universidad Complutense.Madrid.2014

(10) M Navarro, A Michiardi, O Castaño, J.A Planell. *Biomaterials in orthopaedics*. Elsevier..2008.2-20

(11) Vallet-Regi M, Salinas AJ. *Bone Repair Biomaterials. Ceramics as bone repair materials*.Segunda Edición.Kidlington. (2019)146-148

(12) M.Vallet Regi, L.Munuera.*Biomateriales: aquí y ahora*. Madrid. Dykinson; 2000. (76-79)

(13) Clavel R.L.*Respuesta ósea a la vitrocerámica del sistema CaSiO3 SiO2 Ca3 (PO4)*. Estudio experimental "in vivo".Murcia.2010

(14) G.M.L.Dalmonico, D.F. Silva, P.F.Franzczak, N.H.A. Camargo, M.A.Rodríguez. *Elaboration biphasic calcium phosphate nanostructured powders*.(2015); 54(1) 37-43 [[PubMed](#)]

(15) Hench L, Polak J. *Third generation biomedical materials*. Science. 2002; 295:1014–1017. [[PubMed](#)]

(16) Matsumoto, M. A., Caviquioli, G., Bigueti, C. C., de Andrade Holgado, L., Saraiva, P. P., Rennó, A. C. M., & Kawakami, R. Y.*A novel bioactive vitroceramic presents similar biological responses as autogenous bone grafts*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* (2012). 23(6), 1447–1456.

(17) Ferrández-Montero, A., Lieblich, M., González-Carrasco, J. L., Benavente, R., Lorenzo, V., Detsch, R., Ferrari, B.*Development of biocompatible and fully bioabsorbable PLA/Mg films for tissue regeneration applications*. *Acta Biomaterialia*. (2019)

(18) Imagen obtenida de: <https://fhoemo.com/osteoporosis/>