



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

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

Autor: Laura Armero Hernández

Fecha: Julio 2019

Tutor: Antonio Jesús Salinas Sánchez

INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS	
2.2. DEFINICIÓN DE PSEUDOARTROSIS	
2.3. TRATAMIENTO ACTUAL	
2.4. DEFINICIÓN DE BIOMATERIAL	
4. OBJETIVOS.....	7
5. MÉTODOS Y MATERIALES.....	7
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
6.1. ANDAMIOS.....	8
6.1.1. BIOPOLÍMEROS	
6.1.2. FOSFATO CÁLCICO	
6.1.3. VIDRIOS MESOPOROSO BIOACTIVOS	
6.2. CEMENTOS BASADOS EN FOSFATOS DE CALCIO.....	12
6.2.1. CEMENTOS CON ESTRUCTURA DE APATITA	
6.2.1. CEMENTOS CON ESTRUCTURA DE BRUSITA	
6.3. VIDRIOS MESOPOROSOS BIOACTIVOS.....	13
6.3.1. MICROESFERAS	
6.4. NANOMATERIALES.....	15
6.4.1. NANOMATERIALES PARA REMODELACIÓN ÓSEA	
6.4.2. NANOMATERIALES PARA REGENERACIÓN ÓSEA	
7. CONCLUSIONES.....	16
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

La osteoporosis y pseudoartrosis son patologías donde uno de los factores de riesgo más importante es la edad. En la actualidad no existe ningún tratamiento que consiga frenar el avance de la osteoporosis o asegure que durante una fractura o defecto óseo se asegure la correcta consolidación de los fragmentos y no desemboque en la pseudoartrosis.

Como consecuencia del envejecimiento de la población la aparición de estas patologías es más frecuente, provocando que un alto porcentaje de los pacientes tengan una disminución en la calidad de vida y supone para la administración pública un gasto sanitario importante.

Debido a la fragilidad y a la dificultad para soldar de nuevo una fractura en la pseudoartrosis, y la pérdida de masa ósea característica de la osteoporosis, los tratamientos actuales tienen la necesidad de fomentar la generación de hueso nuevo, surge la necesidad de que los tratamientos fomenten la osteoinducción de hueso nuevo, además de osteoconducción.

En la actualidad las nuevas terapias basadas en biomateriales combinan las propiedades y características fisicoquímicas de varios tipos de materiales para adaptarse a las características especiales de los defectos óseos y promover la regeneración y fomentar la creación de nuevo tejido óseo. Se utilizan como nuevas estrategias para rellenar y regenerar los defectos óseos: andamios, fabricados de diversos tipos de materiales, cementos inyectables, esferas fabricadas a partir de vidrios mesoporos bioactivos y nanomateriales. Su diseño tiende siempre a ser mínimamente invasivo y que no requiera de una segunda intervención para retirarlos.

Por último, debido a su diseño adaptado a promover la creación de hueso nuevo sobre su superficie e interior, su diseño puede ser fácilmente adaptable para la adhesión de células, factores de crecimiento o incluso fármacos que favorezcan el proceso de regeneración ósea directamente en la zona del defecto o fractura.

Esta revisión bibliográfica profundiza sobre cada una de ellas de manera global y expone de manera objetiva las nuevas terapias basadas en el uso de biomateriales.

2. ABSTRACT

Osteoporosis and pseudoarthrosis are pathologies where one of the most important risk factors is age. Nowadays, there is no treatment that can stop the progression of osteoporosis or ensure that during a bone fracture or defect the correct consolidation of the fragments is ensured and does not lead to pseudoarthrosis. As a consequence of the ageing of the population, the prevalence of these pathologies is more frequent, creating a high percentage of patients to have a decline in the quality of life and entails a significant health expense for the public administration.

Due to the fragility and difficulty to weld again a fracture in pseudoarthrosis, and loss of bone mass characteristic of osteoporosis, current treatments have the need to promote the generation of new bone, emerges the need for treatments to promote osteoinduction of new bone, in addition to osteoconduction. New therapies based on biomaterials now combine the physicochemical properties and characteristics of various types of materials to adapt to the special characteristics of bone defects and promote regeneration and encourage the creation of new bone tissue. The new strategies to fill and regenerate bone defects are: scaffolds, fabricated from various types of materials, injectable cement, spheres made from bioactive mesoporous glass and nanomaterials. Its design always tends to be minimally invasive and does not require a second intervention to remove them. Finally, due to the design adapted to promote the creation of new bone on its inside and surface, their design can be easily adaptable for the adhesion of cells, growth factors or even drugs that favours the process of bone regeneration directly in the

area of the defect or fracture. This bibliographic review delves into each of them in a global way and objectively exposes new therapies based on the use of biomaterials.

3. INTRODUCCION

3.1. Definición de osteoporosis:

La osteoporosis es una enfermedad esquelética, que se define como la pérdida progresiva de masa ósea y la alteración de su microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil y predispone a la aparición de fracturas (1). La causa principal de estas dos condiciones se debe a una disfunción en el remodelado óseo. Entendemos como remodelado óseo a equilibrio mantenido entre la destrucción o resorción y formación de nuevo tejido óseo a lo largo de toda su vida (2)

La unidad estructural de este proceso se compone de dos tipos de células especializadas: osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo, que se encargan de generar depósitos óseos que finalizan en la formación de hueso nuevos. Y osteoclastos, macrófagos especializados en la destrucción del hueso.

La regulación de la actividad de ambos tipos de células está estrechamente relacionada con los distintos momentos durante el proceso de remodelación. Dicho proceso puede ser dividido en tres fases:

- Destrucción ósea: otro tipo de célula, los osteocitos, detectan una parte del hueso que necesita ser remodelada, por lo que estimula la actividad estocástica sobre la superficie del hueso (3)
- Fenómeno de adhesión: una vez destruido la cantidad de hueso requerida, debe detenerse la actividad de los osteoclastos y activarse la formación de hueso nuevo gracias a la acción de los osteoblastos.
- Formación ósea: cuando se ha producido el hueso nuevo, la actividad osteoblástica debe parar. Esta inhibición se debe de nuevo a la acción de los osteocitos, pudiendo ser que en la primera fase no solo se activen los osteoclastos si no que se produzca a la vez una inhibición de osteoblastos (4)

Como hemos indicado anteriormente es la disfunción del remodelado óseo, que aparece durante la osteoporosis, la causa de tanto la pérdida del equilibrio entre la cantidad de hueso que es destruido y la cantidad que es renovado, conocido como “balance negativo”. Junto con la mayor aparición de puntos en la superficie el hueso donde se inician procesos de remodelado. (4)

El desarrollo de ambos procesos simultáneamente produce una rápida desaparición de masa ósea, ya que se pierde más hueso de que se está generando y además aumentan los puntos de pérdida a lo largo de la superficie del hueso. Es así como los huesos se vuelven más porosos, aumenta el número y el tamaño de las cavidades o celdillas que existen en su interior y se rompen con más facilidad. (1).

Aunque esta enfermedad puede sufrirla toda la población, existen factores de riesgo importantes, entre ellos uno de los más importantes es la edad, ya que durante los últimos 100 años se ha producido un cambio demográfico. La tendencia de la población mundial, y la española, es hacia al envejecimiento, debido al aumento de la esperanza de vida y el descenso de los nacimientos. La predicción para el futuro es que en 2029 la población mayor de 65 en España será mayor del 24% (6).

Sin embargo, los datos más preocupantes en cuanto a la prevalencia de la osteoporosis son su morbilidad, pero también alta 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 (7).

3.2. Definición de pseudoartrosis:

En contraposición la pseudoartrosis se define como una “articulación falsa”. Esta alteración aparece cuando tras una fractura ósea no llega a producirse de nuevo la unión entre los dos extremos de la misma, cubriéndose hueso de tejido fibrótico (8). Se considera que hay pseudoartrosis si la evolución positiva de la consolidación de la fractura no se ha producido tras seis meses después de la fractura. La aparición de pseudoartrosis se produce con mayor incidencia a nivel diafisario (3-5% de las fracturas producidas en esa localización).

Los factores de riesgo para la aparición de pseudoartrosis tras una fractura son falta de vascularización de unos de los fragmentos del hueso, inestabilidad de la fractura y lesiones consecuentes de fuertes traumatismos que dificultan el proceso de consolidación y formación del callo óseo (9).

La consolidación ósea es el proceso que lleva desde la fractura de un hueso, hasta la estabilización de ambos fragmentos, asegurando su unión y restituyendo su función. Las fases que componen este proceso son:

1. **Hematoma:** empieza justo tras la fractura. Se produce un hematoma, por un aumento del flujo de sangre desde el sistema vascular dañado, se termina por coagular y para la hemorragia.
2. **Inflamación:** A las horas, comienza una reacción de inflamación que provoca la liberación de factores de crecimiento, citoquinas, factores de crecimiento derivados de plaquetas y células inflamatorias. En esta fase comienza la limpieza del tejido necrotizado por el trauma, la diferenciación de las células mesenquimales y el coágulo es invadido por vasos y fibroblastos.
3. **Formación del callo:** se forma un callo fibrocartilaginoso. Hay osteoblastos ya formados, células cartilaginosas y fibroblastos que darán lugar al tejido trabecular.
4. **Consolidación:** comienza la síntesis de nueva matriz ósea y posterior osificación hacia tejido óseo fibroso.
5. **Remodelación:** el nuevo tejido óseo sufre varios procesos de reabsorción y deposición hasta adquirir una estructura más organizada, que corresponde con el hueso mamelar (10)

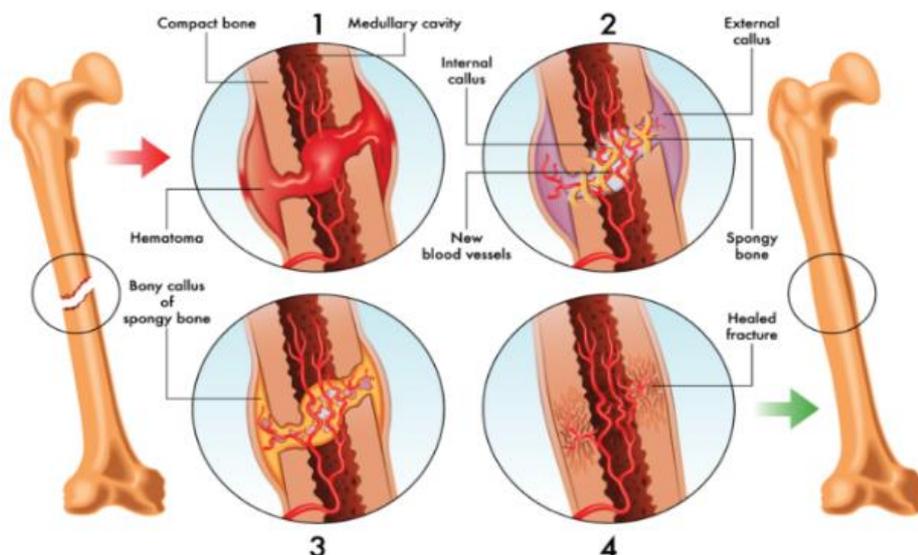


Figura 1. Esquema de las fases que componen la reparación de una fractura ósea (10).

En este trabajo nos centraremos en la pseudoartrosis de tipo avascular y pseudoartrosis atrófica, ya que el tratamiento de la hipertrófica solo requiere de una inmovilización adecuada de la fractura, ya que el tejido óseo está bien vascularizado y no tiene comprometido su capacidad de reacción biológica (11)

3.3. Tratamiento actual:

El tratamiento habitual de ambas patologías, suele ser la intervención quirúrgica para la colocación implantes metálicos, sujeciones, también de materiales metálicos y puntualmente el uso de cementos como polimetilmetacrilato (PMMA). A pesar de usar el mismo tipo de materiales, los implantes usados para el hueso osteoporótico tiene una serie de modificaciones para adaptarse a sus condiciones mecánicas especiales (11,12). En los dos tipos de patologías óseas se requieren además el aporte de agentes inductores y conductores óseos.

Otro punto importante en el tratamiento es corregir los déficits nutricionales (especialmente los de vitamina D, calcio y proteínas), algunas sobre estilo de vida, según el estadio de la enfermedad en el que se encuentre el paciente osteoporótico, tratamiento farmacológico y en el caso de pseudoartrosis infecciosa el uso de antibióticos. 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 (11,12). Por último, la utilización métodos físicos, que engloban el uso de ultrasonidos, estimulación eléctrica directa o campos eléctricos pulsados para estimular la formación de hueso (13).

3.4. Definición de biomaterial:

Un biomaterial es un producto empleado para reproducir la función de tejidos vivos en los sistemas biológicos, restaurar el defecto existente y en algunos casos conseguir la restauración tisular; se pueden implantar temporal o permanentemente.

Diversos estudios muestran que los biomateriales han de reunir una serie de requisitos:

- 1) Ser biocompatible, es decir, ser aceptado por el organismo receptor, y no provocar que éste desarrolle mecanismos de rechazo ante la presencia del biomaterial.
- 2) No ser tóxico, ni carcinógeno.
- 3) Ser químicamente estable, o biodegradable en productos no tóxicos, al menos durante el tiempo programado, ya que hay biomateriales biodegradables y biomateriales permanentes.
- 4) Que la resistencia y propiedades mecánicas, características superficiales, el tiempo de fatiga, y el peso sean los adecuados.
- 5) Su diseño, el tamaño y la forma del implante deben ser los adecuados. A todo ello debe añadirse que el precio debe ser reducido, su fabricación reproducible y su procesamiento fácil para su producción en gran escala. (14)

4. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica que permita establecer cuáles son las nuevas estrategias que se han desarrollado y están actualmente en investigación durante los últimos años, en el campo de los biomateriales, para tratar la osteoporosis y la pseudoartrosis.

La búsqueda se organizará buscando implantes o biomateriales que puedan ser aplicables tanto en osteoporosis como en pseudoartrosis.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

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 y el buscador de artículos académicos Google Scholar.

La búsqueda se realizó con los siguientes términos en inglés para englobar un mayor número de resultados: “osteoporosis prevent nanoparticles”, “osteoporosis injectable bone cement”, “biopolymers scaffold for bone regeneration”, “injectable bone cement bone repair”, “bioactive mesoporous glass for bone repair y “bioactive glass for bone defects”. Se utilizó el operador “AND” para obtener artículos que incluyeran toda la información buscada con los términos y el carácter “*” (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 10 años. Sin embargo, para alguna información que no se ha actualizado y procesos fisiológicos, así como definiciones anatómicas, se han empleado artículos más antiguos. Inicialmente, el tutor me proporcionó algunas revisiones bibliográficas.

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

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La relación que se establece en este trabajo para relacionar los tratamientos de ambas patologías son tratamientos que tengan como objetivo para rellenar el defecto óseo o fractura, conseguir estabilidad en la fractura y promover la consolidación ósea.

Esta decisión se basa, en que, durante la osteoporosis, la progresiva pérdida de masa ósea induce al colapso de los implantes y los tratamientos farmacológicos no han logrado detener la progresión de la enfermedad, se necesitan de nuevos materiales que induzcan la actividad osteoblástica y creación de nuevo hueso. De igual manera, en la pseudoartrosis, se necesita que los extremos de las fracturas recuperen su capacidad de reacción biológica para consolidar el defecto. En base a esta distinción, se han dividido los resultados en:

6.1. Andamios:

Los andamios son entramados que pueden fabricarse con distintos biomateriales que funcionan como una matriz extracelular, que mimetice la función y estructura del tejido óseo con el objetivo de estimular su crecimiento y servir de soporte para el transporte e sustancias y/o células.

Los andamios deben actuar como soporte estructural para rellenar el hueco del defecto óseo, poseer un tiempo de degradación adecuado que permita que la formación de nuevo tejido vaya rellenando el hueco que éste deja. Para ello, deben tener una serie de características: deben poseer una estructura porosa que permita la infiltración celular, además de una superficie que favorezca la adhesión, crecimiento y proliferación de células óseas.

Al no existir un solo biomaterial que cumpla todas estas características, los andamios tienden a estar formados por dos o más componentes. Su estructura se puede dividir en dos partes: un esqueleto o matriz (15).

6.1.1. Biopolímeros:

Uno de las familias de materiales más usados son los biopolímeros. Entre sus cualidades destacan su maleabilidad en diferentes estructuras, pudiéndose adaptar a una gran variedad de defectos óseos, y dependiendo de promueven el crecimiento celular (16). Además, poseen una buena biocompatibilidad y a que el ratio degradación puede ser modificado para tipo de andamio o condiciones de la lesión.

Los biopolímeros pueden ser de origen natural o sintético. Los polímeros de origen natural tienen características más parecidas a las moléculas que se encuentran en el tejido óseo de manera natural, pudiendo generar respuestas celulares específicas, que los polímeros no son capaces. Los polímeros sintéticos suelen ser basados en ácidos polilácticos como PLGA o PLA. La capacidad de biomineralización de los andamios basados en polímeros se debe principalmente a sus grupos cargados, que consiguen nuclear la apatita, esta capacidad depende de cada material, es por eso que se suelen recubrir los andamios para incrementar la osteoinducción y bioactividad.

Además, la combinación con otros materiales, mejoran las condiciones mecánicas de los biopolímeros, ya que estos tienden a modificar su forma al polimerizar (un ejemplo muy claro es el alginato, que se reduce en tamaño y pierde la forma líquida), una fuerza mecánica

deficiente y poca adhesión celular. Otra ventaja, es que, al recubrir al andamio, fabricado con un polímero que imita a las moléculas naturales de la superficie ósea, permite crear un implante muy parecido a la matriz extracelular del hueso, lo que favorece la biocompatibilidad y mejora la osteoinducción y osteoconducción, favoreciendo la adhesión y proliferación celular sobre el andamio (15).

6.1.2. Fosfato de calcio:

Las partículas de fosfato de calcio se han investigado en combinación con otros materiales, generalmente polímeros para mejorar la estabilidad de las estructuras, controlar la porosidad y mejorar la bioactividad de su superficie. La combinación de polímeros hidrofílicos como el PLA se degradan rápidamente monómeros de ácido glicólico y láctico como residuos. Es así como se produce una bajada de pH en el andamio que favorece la degradación del mineral, liberando sus iones, que como veremos más adelante son responsables de su bioactividad y osteoinducción (17). Según su fase cristalina, las propiedades de los diferentes materiales basados en fosfatos de calcio son:

- **Hidroxiapatita:** es el mineral que más abunda en el hueso humano y se forma de manera natural. Su fórmula es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y en su síntesis natural pueden quedarse espacios vacíos y sustituciones por otro tipo de elementos, por lo que la síntesis artificial de HA se hace en soluciones concentradas, para evitar este tipo de deficiencias. Al ser un material que se encuentra de forma natural en el tejido óseo, es insoluble a pH, condiciones y temperaturas fisiológicas, y sobre su superficie es capaz de crear puntos de nucleación para minerales óseos. Otra gran cualidad es que la aplicación de la Ha in vivo, no causa reacciones de inflamación, ya al ser reconocido como si fuera la propia HA natural del hueso. Sin embargo, aunque la HA si es osteoconductiva, pero no osteoinductiva.

Se puede corregir añadiendo otro tipo de iones, fácilmente, ya como hemos explicado anteriormente en su propio proceso de síntesis natural tiende a dejar vacantes en su estructura, y son rellenadas por otro tipo de elementos. Es en el caso de ión flúor ó Magnesio. Las aplicaciones de la HA como cementos son limitadas, ya que debido a sus propiedades de dureza y fragilidad. Esto condiciona la cantidad de HA que se puede ser utilizada y queda relegada como recubrimiento de matrices fabricadas con materiales más resistentes (18).

- **β -Fosfato Tricálcico (β -TCP):** se trata de una apatita dividida en dos fases: una alfa y otra beta. El α -TCP se forma a altas temperaturas (1125°C o más), mientras que el β -TCP se forma a temperaturas más bajas (entre 900-1100 °C). Al formarse a diferentes temperaturas adquieren una estructura cristalina diferente también. El α -TCP tiene una estructura monoclinica, menos estable y con una tasa de biodegradación menor que la estructura romboédrica que posee el β -TCP.

Lejos de ser una desventaja, la diferencia entre ambas tasas de degradación de los dos compuestos que conforman al fosfato tricálcico, hace que se cree un material con una nanoporosidad que favorece la adhesión celular y proporciona una excelente biomineralización, a pesar de ser menos estable que la HA. Su menor estabilidad frente a la HA significa que es más reabsorbible y soluble, lo que al combinarse con otros materiales aumenta la biocompatibilidad del conjunto. Se considera también que el fosfato tricálcico promueve la proliferación de osteoblastos y células estromales de la médula ósea (19). La combinación de estos dos tipos de apatita intenta aprovechar las cualidades de ambos tipos de material. Se consigue al micronizar ambos minerales, para

poder así ser mezclados homogéneamente a un nivel submicrónico. Esta mezcla ha sido estudiada para la fabricación de andamios con una matriz de fosfato tricálcico y nanofibras de HA, donde se demostraba que la mezcla conseguía estimular la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales, aumentar la adhesión celular, los factores de crecimiento y mejorar las propiedades mecánicas (19)

Los fosfatos también pueden formar parte de la estructura principal del andamio, y se han investigado para implantar en pequeños defectos, pues se caracteriza por una fragilidad que le impide poder rellenar grandes defectos. Su mejora se basa en combinar estas estructuras más frágiles con polímeros viscosos como la celulosa o la seda, que permitan formar una pasta que se puede utilizar para la confección de andamios 3D, con una elasticidad mayor, gracias a la adición del polímero, que reduce la fragilidad y aumenta la utilidad del nuevo andamio (20) Mejoras en este proceso son necesarias, ya que los nuevos andamios poseen poca resistencia al aplicarles una fuerza.

La relación entre porosidad, la cual afecta directamente a la degradación, y el proceso de polimerización del cemento, se consigue gracias a la impresión 3D de dicho andamio, ya que se puede controlar, no sólo el tamaño de capa, además de la velocidad de impresión de dicha capa, lo que supone un control en la estructura final del andamio y se puede adaptar a cada tipo de defecto óseo e incluso modificar la función del mismo dependiendo de cada situación (20).

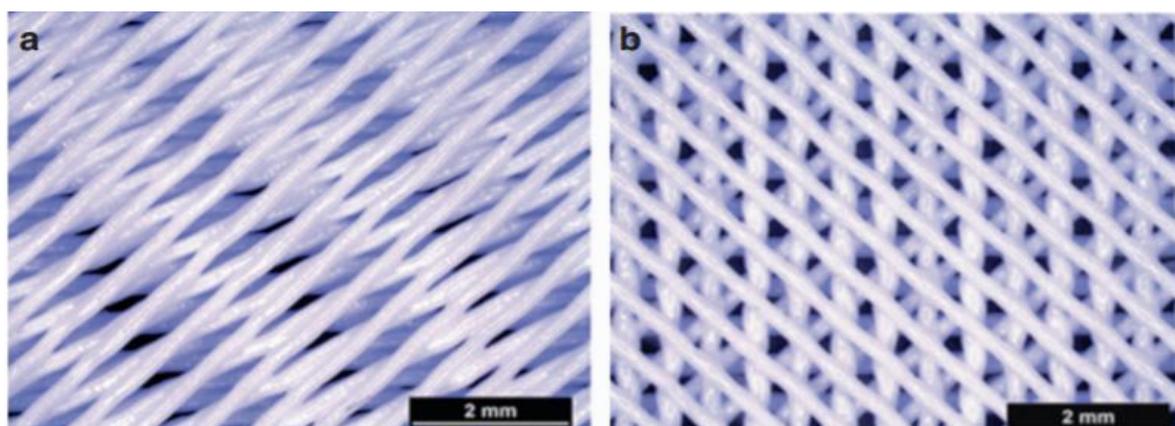


Figura 2. Micrografía de diferentes microestructuras de los nanoporos de varios tipos de andamios basado en fosfato cálcico impreso en 3D.

6.1.3. Vidrios mesoporoso bioactivos:

Los vidrios mesoporosos bioactivos se basan en una composición de $\text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$, y poseen una estructura ordenada muy porosa, con un rango de tamaño de poro de 5 to 20 nm, que proporciona una mejor área de contacto, en contraposición con otros materiales basados en vidrios bioactivos convencionales. Es gracias a estas modificaciones, que, a la hora de fabricar un andamio basados en este material, poseen mejores cualidades para poder controlar la liberación de sustancias desde la estructura, a la vez que mantienen las excelente bioactividad intrínseca de los vidrios bioactivos (21). Las estrategias a la hora de fabricar andamios basados en este tipo de material se dividen principalmente en dos:

- Andamios tipo esponja: Se trata de estructuras macroporosas que intentan imitar el tejido óseo esponjoso, con una textura mesoporosa, que posee las características adecuadas para la liberación de sustancias. Se consigue gracias a la combinación de otros materiales como poliuretano, que en combinación con una surfactante forma la espuma y los poros que se usan como plantilla del andamio (22). Sin embargo, estas estructuras no poseen la fuerza mecánica suficiente para ser implantadas in vivo, es por eso que se ha investigado reforzar la estructura con polímeros tipos poly (ethylene glicol o metilcelulosa). Se ha propuesto funcionalizar la superficie de los andamios con grupos tiol y amino, mejorando la regeneración ósea (23).
- Andamios impresos en 3D: Esta técnica permite ceración de estructuras organizadas y controlar el tamaño de poro, así como la cantidad de material que se introduce en cada capa. Para conseguir un material adecuado para poder ser impreso, se necesita hacer una mezcla de compuestos, junto con los vidrios bioactivos, proporcionando al andamio unas características mecánicas bastantes adecuadas, como puede ser alginato u otro tipo de biopolímeros adecuados para impresión 3D. Además, para mejorar la textura de la superficie y porosidad se añaden pequeños porcentajes de óxidos metálicos, que no sólo modifican físicamente la superficie, si no que añaden propiedades terapéuticas adicionales. (24,25).

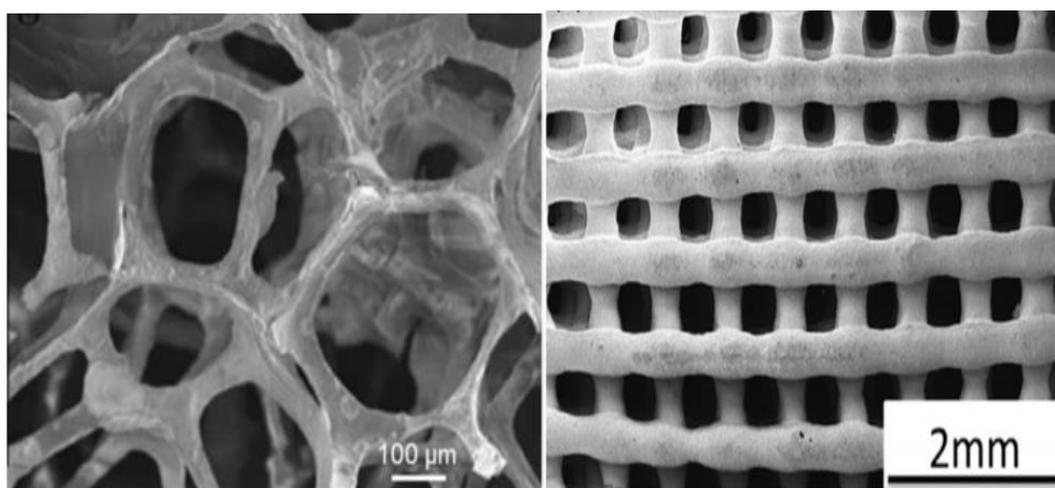


Figura 3. (a). Micrografía SEM de un andamio tipo esponja, fabricado a partir de espuma de poliuretano como plantilla macroporosa. (b). Detalle de la microestructura de los macroporos en un andamio impreso en 3D (24).

Independientemente del tipo de material utilizado para los fabricar el andamio, la tendencia es a usarlos como soportes para la liberación de fármacos antisersortivos, antiinflamatorios, antibióticos...etc. (24). La característica más apreciada es que el fármaco se puede incorporar a la estructura después de su fabricación, excluyendo su degradación por calor y el implante del andamio directamente sobre la lesión ósea fomenta la acción local y continuada al poderse modificar la liberación del mismo. Del mismo modo se pueden incluir factores de crecimiento para fomentar la regeneración ósea, plasma rico en plaquetas, factores osteoconductivos como anti cuerpo anti-BMP-2, que capturan factores de crecimiento BMP-2 e inducir señales para la diferenciación osteogénica (25)

La última línea de investigación es el tratamiento con células mesenquimales o células pluripotentes inducidas para favorecer la diferenciación en osteoblastos. Sin embargo, al trabajar con células vivas, todavía sigue siendo un problema la integración de un número adecuado en el andamio y la interacción de los materiales que componen la matriz con la viabilidad celular (27).

6.2. Cementos inyectables:

Los cementos óseos son una familia de biomateriales compuestos de una fase sólida en forma de polvo, junto una fase líquida, los cuales al mezclarse forman una fase plástica y maleable. Esto asegura que el material se pueda amoldar y encaje perfectamente en el defecto óseo que se pretende reparar o rellenar. Además, se asegura un buen que la superficie entre el hueso y el material. Por último al tener que sufrir una polimerización in situ, permite que a medida que se endurece el material, este proporcione un soporte mecánico al hueso, fijando la fractura y contribuyendo al proceso de consolidación (27).

Las cualidades que un cemento ideal debería tener son las siguientes:

- Ser fácilmente inyectable.
- Una temperatura de polimerización baja, sino puede causar daños al tejido óseo o circundantes.
- Porosidad adecuada.
- Ser insolubles en un principio es fluidos corporales.
- Biocompatibilidad y bioactividad.
- No reducir su tamaño tras la polimerización.
- Tener unas cualidades mecánicas adecuadas.

Como sucedía con los andamios, no existe por el momento ningún cemento óseo que sea capaz de cumplimentar todas las cualidades de la lista citada, por lo que se deben elegir en función de sus características y su finalidad. De entre todos los diferentes materiales que pueden ser desarrollados para su aplicación en cementos óseos, es el fosfato cálcico, junto con sus modificaciones estructurales, es que ha sido más ampliamente utilizado y tiene un futuro más prometedor en la aplicación clínica (18).

Se trata de un mineral que forma parte del tejido óseo natural es un 60% aproximadamente. Se ha demostrado que posee las tres cualidades imprescindibles que debe poseer un buen biomaterial. Es biocompatible, gracias a ser poco soluble en fluidos corporales y está presente en grandes cantidades en forma sólida. La degradación de su estructura, y consecuente liberación controlada de sus dos iones que lo conforman determina a su vez la bioactividad del material (28).

La disponibilidad de estos iones induce la formación de hueso nuevo sobre la superficie de estos cementos e induce la ruta de síntesis de hueso de los osteoblastos, así como aumenta su vida media a la vez que estimula diferenciación de osteoblastos, gracias a los iones calcio y fosfato respectivamente e inhibe la activación e osteoclastos debido al ion fosfato (19). Por último, ha sido ampliamente demostrado, que los materiales basados en fosfato cálcico son además osteoconductivos y osteoconductores, facilitando la adhesión de células y proteínas en su superficie, dependiendo en su porosidad (28). La osteoconductividad y osteoinducción depende de las características físico-químicas del material.

6.2.1. Cementos con estructura de apatita:

Se trata de la estructura cristalina que posee el hueso natural. Este tipo de cementos pueden poseer una gran variedad de composiciones, dependiendo del método que se halla empleado en su fabricación. Existen desde apatitas con una composición deficiente en calcio (se trata del caso más parecido al hueso natural, ya que se forman por precipitación a bajas temperaturas como sucede en el cuerpo humano) a tetrafosfato de calcio (TTPC), cuya relación calcio/fósforo (Ca/P) es de 2, ya que se forma por una reacción ácido-base entre el ácido ortofosfórico y el ortofosfato de calcio.

La adición de otro tipo de sales como puede ser el Estroncio o el carbonato de calcio, entre otros, se ha estudiado para mejorar las propiedades bioactivas del material o para imitar en lo máximo posible a la composición del hueso natural (28).

6.2.1. Cementos con estructura de brusita:

La brusita ocurre de manera natural en sistemas biológicas cuando se produce como una calcificación patológica. Se fabrica a través de una reacción de ácido-base, por lo que este material es un fosfato de calcio más ácido, y es más rápido reabsorbido que otros fosfatos de calcio con estructura de apatita.

Sin embargo, la brusita solo se consolida a pH ácidos y la vuelta a un pH fisiológico depende de las fases de los componentes que conformen el cemento. Además, se trata de una consolidación exotérmica y más rápida. Pero el calor implica que puede dañar el tejido óseo de alrededor.

Los cementos basados en fosfatos cálcicos se emplean para rellenar y curar defectos óseos de menor tamaño. Se suelen combinar con polímeros sintéticos como quitosán, PEG o PLA, para mejorar sus características de inyectabilidad y combinar las características de bioactividad, porosidad y degradación propia de este tipo de material (29).

Estas combinaciones han sido extensamente estudiadas para poder corregir la diferencia entre el cociente de degradación del fosfato cálcico y el cociente de regeneración ósea, que reducía considerablemente la bioactividad del cemento si las diferencias eran muy acusadas (30).

Por otro lado, se ha investigado la opción de utilizar mezclas complejas de cementos de fosfato de cálcico para la microencapsulación de proteínas recombinantes, fármacos y/o factores de crecimiento. En un estudio se investigó la encapsulación de rhBMP-2 junto con la mezcla compleja y PLGA. También se ha investigado la posibilidad de utilizar los cementos de mezclas complejas en solitario para controlar la liberación de rhBMP-2 con una mezcla de β -TCP monofosfato cálcico monohidratado (31).

6.3. Vidrios mesoporosos bioactivos:

Los vidrios bioactivos mesoporosos (MBG – Mesoporous Bioactive Glass) son un tipo de biocerámicas diseñadas para la regeneración ósea principalmente. Presentan grandes características estructurales, texturales y bioactivas y pueden actuar como sistemas de liberación de fármacos. El ordenamiento mesoporoso proporciona unos valores de área de superficie y porosidad mayores que los obtenidos en los vidrios convencionales sol-gel. La síntesis de esta biocerámica radica en el empleo de alcóxidos en medio hidroalcohólico (sol-gel) junto con agentes tensoactivos que consiguen el ordenamiento mesoporoso. Todo ello gracias al método de autoensamblaje inducido por evaporación denominado EISA. El proceso comienza con una mezcla en una solución alcohol/agua de:

- Los precursores del vidrio (TEOS, trietil fosfato (TEP), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como fuente de SiO_2 , P_2O_5 y CaO , respectivamente).
- El agente director de estructura (CTAB, P123 o F127 entre otros) que hace que las moléculas se auto organicen en micelas. A medida que se evapora el etanol, las micelas del surfactante se autoensamblan uniéndose a los precursores de sílice hidrolizados formando así la mesofase ordenada.

Existen distintos tipos de MBG en función de la proporción de Si, CaO y P_2O_5 que contenga. Sin embargo, es el contenido de SiO_2 proporciona al mesoporo buena bioactividad y baja toxicidad además determina una estructura y porosidad que permiten la adsorción de biomoléculas en su sistema ordenado. En el caso de los vidrios mesoporosos bioactivos si el porcentaje de SiO_2 , supera el 90%, no es capaz de formar la capa de hidroxiapatita (25). La técnica de sol-gel ha permitido ampliar notablemente la cantidad de SiO_2 que se puede añadir, y que el material siga siendo bioactivo.

En cuanto a la cantidad de calcio que contenga el vidrio se ha demostrado que afecta de manera directa a la estructura y a la textura, por lo que si modificamos el contenido de CaO en el proceso de síntesis podremos controlar la estructura mesoporosa (desde estructuras 3D hasta estructuras 2D). A su vez la proporción de CaO también afecta a la bioactividad ya que al reducir el porcentaje de calcio aumenta la superficie específica y la porosidad dando lugar a estructuras 3D cúbicas, las cuales permiten el acceso de los fluidos a través de su estructura favoreciendo por tanto la bioactividad. La fracción P_2O_5 permite la formación de fosfato cálcico que favorece la formación de una capa de apatita, esos fosfatos cálcicos obtenidos tienen la propiedad de activar funciones propias de la regeneración ósea. Además, en combinación con el Silicio mejora la interacción injerto-tejido (32)

6.3.1. Microesferas:

La fabricación de estas esferas huecas de un tamaño aproximado de 2-5 micrometros, y un esqueleto poroso con un tamaño de poro de alrededor de 500 nm, alrededor de un macroporo, se han descrito como materiales inyectables para la regeneración ósea.

Destacan sus excelente biocompatibilidad, regeneración ósea y capacidad para transportar fármacos en su estructura para aplicaciones post-operatorias (33). Se han postulado para ser administradas como biomateriales inyectables para ingeniería de tejidos, especialmente del tejido óseo.

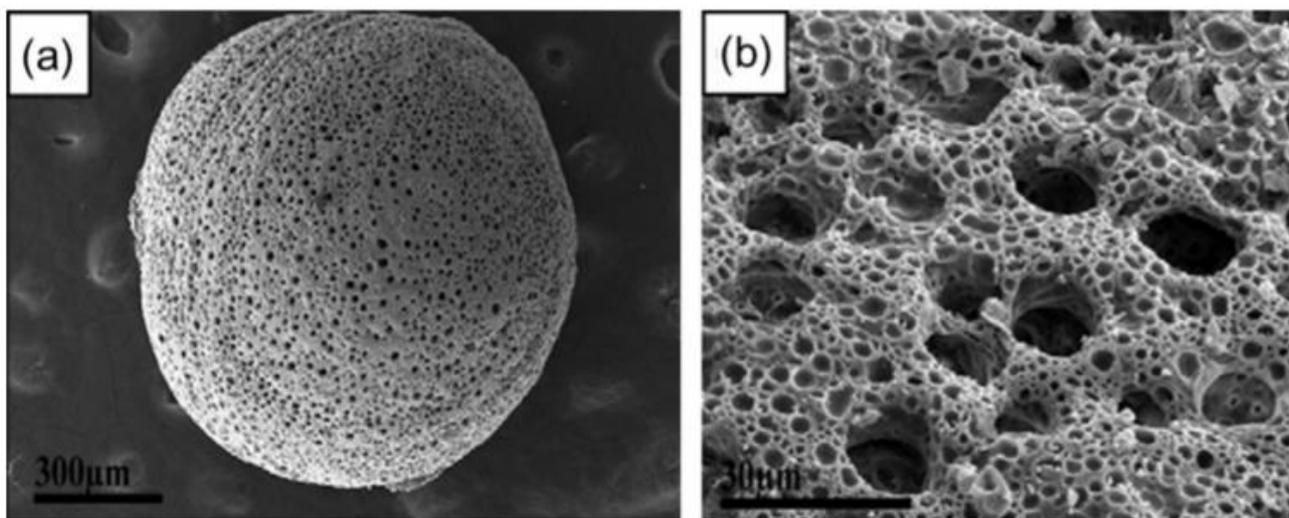


Figura 4. (a). Esfera mesoporosa, apariencia esférica y (b) superficie porosa (33)

6.4. Nanomateriales:

Los nanomateriales son materiales que tienen un tamaño entre 1 y 100 nm. Debido a este tamaño tan pequeño, las propiedades de los materiales cambian debido al efecto cuántico del aumento del cociente superficie-volumen.

Las dimensiones de los nanomateriales son muy parecidas a las dimensiones que tiene el tejido óseo de manera natural, pues éste también se trata de un composite. Como resultado, los nanomateriales son capaces de integrarse en el hueso con poca dificultad. Además de su gran cociente superficie-volumen que ya ha sido comentado antes, los nanomateriales poseen una dureza adecuada que ayuda en la adsorción y bioactividad de proteínas y células cercanas a cada partícula (33).

Se trata del grupo más novedoso de biomateriales, por lo que muchos de los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones requieren de más pruebas o se han podido comprobar in vivo.

6.4.1. Nanomateriales para la remodelación ósea:

Como se ha ido comentando durante todo este trabajo, son muchos los biomateriales que tienen la capacidad de fomentar la síntesis de hueso nuevo, gracias a la promoción de la actividad de los osteoblastos y en algunos casos por la inactivación de osteoclastos.

Para aprovechar la actividad de inducción osteoblástica de las partículas de fosfato cálcico varios investigadores han propuesto, bien la sustitución de átomos de calcio por átomos de cobalto (34) convirtiendo el nuevo material de diamagnético en paramagnético, o recubrir nanopartículas de óxido de hierro con HA (35). Ambos materiales nuevos demostraron una remodelación ósea más rápida que el material original, junto con niveles más altos de diferenciación osteoblástica.

Para aprovechar la inhibición osteoclástica se han investigado las nanopartículas de fosfato cálcico como sistemas de liberación de fármacos resorptivos como el ácido alendroico, y únicamente en combinación con implantes de titanio, recubriendo el implante metálico (36).

Ninguno de estas investigaciones ha conseguido datos positivos de inhibición de la actividad osteoclástica en los ensayos in vivo.

Estos resultados indican que las futuras investigaciones deberían ir encaminadas hacia la inducción osteoblástica pues tiene mejores resultados en los modelos in vivo.

6.4.2. Nanomateriales para la regeneración ósea:

Los factores que inducen la formación de hueso nuevo vía activación de los osteoblastos, pueden ser incorporados en un andamio sintético. Las características que deben estas matrices ya han sido explicadas anteriormente y no se modifican al cuento a su uso con nanomateriales.

El polímero más estudiado para esta nueva aplicación es el quitosán, debido principalmente a su parecido estructural con los glicoaminoglicanos (GAGS), que son compuestos que se encuentran de forma natural en la matriz extracelular del tejido óseo. Se ha propuesto el uso de polímeros en combinación con nanopartículas de HA y de cobre-zinc con actividad antimicrobiana, procedente del cobre, y actividad mineralizante desde la HA y el zinc. El postulado que proponía que la combinación de estas tres nanopartículas incrementaría la osteodiferenciación y mineralización de células madre, no ha podido ser comprobado al no realizarse estudios con células (37).

La otra estrategia a la hora de desarrollar nuevos nanomateriales ha sido intentar imitar las propiedades mecánicas del tejido óseo. EL estudio se realizó fabricando un andamio de Polietereterketona (PEEK) y se reforzó fibra de carbono y nanocristales de HA. Los experimentos in vitro demostraron un incremento en la diferenciación y mineralización de células madre; y en los estudios in vivo se vio una mayor interacción entre las fibras de carbono que con un implante de titanio comercial (38).

7.CONCLUSIONES

El envejecimiento progresivo de la población, ha provocado que un aumento de las enfermedades incapacitantes. Es por eso, que la clínica ahora no sólo tiene como objetivo conseguir una mayor esperanza de vida, sino que además prima la calidad de esos años. Las dos patologías en las que se centra este trabajo, son no sólo incapacitantes por su propia etiología, sino que además el tratamiento habitual de ambas requiere de intervención quirúrgica y la colocación de implantes o sujeciones mecánicas.

Se tratan, sobre todo de intervenciones posiblemente incapacitantes cuando se realiza en pacientes ancianos, que es un alto porcentaje de los pacientes, ya que un factor de riesgo determinante de padecer ambas patologías es la edad.

Aunque la tasa de recuperación en los implantes de cadera, es muy rápida y se recupera la movilidad y la pérdida del dolor en la articulación intervenida, debido a que no existe un tratamiento farmacológico que consiga frenar el desarrollo de la osteoporosis, ni los implantes contribuyen a la regeneración del tejido óseo circundante (a veces incluso pueden acentuar la pérdida de esa masa ósea), con los años la sujeción de eses implante se va perdiendo y necesita otro nuevo, que supondría una segunda intervención.

En el caso de la pseudoartrosis, el defecto óseo si no se trata adecuadamente, puede crecer hasta un extremo donde las sujeciones ya no sirvan, sino que requiere el implante de nuevo hueso o pero ninguna de las dos soluciones fomenta la osteoconducción ni la formación de nuevo tejido óseo sin la adición de factores de crecimiento adicionales.

Es este objetivo de una mejor calidad para los pacientes ancianos, por lo que la investigación de nuevos biomateriales se centra en conseguir que sean tanto osteoinductores como osteoconductores. Es decir, el objetivo es un material que solo no condicione por donde crecerá el hueso (se consigue rellenar los defectos óseos de cualquier tamaño o forma) sino que además sea capaz de inducir la creación de ese nuevo hueso. La combinación de estas dos propiedades supondría un control de la regeneración ósea y permitiría adaptar el tipo de biomaterial a la patología y a cada caso.

Sin embargo, no existe un solo tipo de biomateriales que posea estas dos cualidades por él mismo, ni tampoco las características fisicoquímicas adecuadas para poder implantado en el defecto óseo de la forma menos invasiva posible. Los nuevos biomateriales se tratan de combinaciones donde la matriz principal se mejora con la adición de otros materiales que mejoren su bioactividad y permitan la fabricación del implante para adquirir forma adecuada para el defecto óseo o para facilitar la inclusión de células u otras sustancias adyuvantes para la regeneración ósea.

Las técnicas más prometedoras son el uso de andamios y nanotecnología, aunque esta última se encuentra todavía en desarrollo, y faltan datos *in vitro* e *in vivo* de sus aplicaciones y resultados. A pesar de todo, los datos obtenidos muestran unos primeros resultados que demuestran la versatilidad e infinitas posibilidades de incluir este tipo de materiales en la clínica para el tratamiento de osteoporosis y pseudoartrosis.

Los andamios, si han demostrado sus buenas cualidades y comportamiento a lo hora de reparar defectos óseos y fracturas. La combinación de un matriz biodegradable y la adición de otros elementos bioactivos, permite poder controlar la formación de hueso nuevo para la reparación, a la vez que esta matriz va desaparición, permitiendo que el hueso esté soldado una vez desaparezca y la fractura pueda sanar sola. Se consigue la sujeción de los fragmentos en un inicio y ya no hay necesidad de quitar manualmente la sujeción una vez este regenerada la fractura o defecto. Se evita así el número de intervenciones quirúrgicas y evita a los pacientes la inmovilización externa del miembro afectado.

Gracias también a la combinación de varios tipos de biomateriales, se consiguen fabricar andamios mediante la impresión 3D. Esta nueva técnica, permite la adición de cada capa que conforma el andamio con un grosor y en un orden determinado, además permite diseñar la estructura de los andamios desde cero en programas informáticos donde se pueden realizar simulaciones de degradación y distintos comportamientos, permitiendo elegir el diseño más adecuado antes siquiera de fabricar el propio andamio.

Por último, se investiga la inclusión de fármacos, factores de crecimiento o células mesenquimales a estos biomateriales, para fomentar la diferenciación a osteoblastos y la renegación del hueso, ya que se aplicarían localmente y los propios materiales del implante favorecen su adhesión y crecimiento. Se trata de una nueva rama de la investigación muy prometedora, pero que requiere de mayor investigación.

Esta nueva línea no solo pretende liberar de forma controlada factores de crecimiento o fármacos que sirvan como adyuvantes en la diferenciación y crecimiento de osteoblastos (incluso inhibición de osteoclastos), que ya entraña diversos problemas, al tener que controlar la velocidad de degradación del material para ir liberando los componentes retenidos en él, además de asegurar que todo el compuesto esta homogéneamente repartido y se liberar niveles constantes y no picos al degradarse cierta parte y no otra.

El gran problema sigue siendo la adhesión e incorporación de células mesenquimales o directamente células propias del tejido óseo, pues el mantenimiento de esas células y el poder controlar su crecimiento para que se coordine con el crecimiento normal del hueso del paciente sigue siendo difícil de controlar y no hay suficientes estudios *in vivo* que demuestren un control efectivo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001;285(6):785-795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
2. Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. Rev. Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 5): S3-S7.
3. Heino TJ, Kurata K, Higaki H, Väänänen HK (2009) Evidence for the role of osteocytes in the initiation of targeted remodeling. Technol Health Care 17:49–56
4. González Macías J. Fisiopatología de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 2):S5-S17.
5. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyección de la Población de España 2014–2064. 2014. [accessed 20 Jun 2019] Available from: <http://www.ine.es/prensa/np870.pdf>
6. González L, Vásquez G, Molina J. Epidemiología de la osteoporosis. Revista Colombiana de Reumatología. 2009;16(1):61-75.
7. Pseudoarthrosis. In: McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. 2019. [accessed 22 Jun 2019] Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/pseudoarthrosis>).
8. Medina Macías, S.M., Chirino Cabrera, A., Navarro Navarro, R., Medina Henríquez, J.A., Marcos García, A., Navarro García, R. Pseudoartrosis diafisaria de húmero. Canarias Médica y Quirúrgica 2005; Enero-Abril:11-17.
9. Taylor E. The Importance of Bone Consolidation | Burst Biologics. Burst Biologics. 2019. [accessed 27 Jun 2019] Available from: <https://burstbiologics.com/the-importance-of-bone-consolidation/>
10. Arcos D, Boccaccini A, Bohner M, Díez-Pérez A, Epple M, Gómez-Barrena E et al. The relevance of biomaterials to the prevention and treatment of osteoporosis. Acta Biomaterialia. 2014;10(5):1793-1805. doi: 10.1016/j.actbio.2014.01.004.
11. 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.
12. Schaden W, Fischer A, Sailler A. Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union. Clinical Orthop Rel Res 2001:90-4.
13. Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Nonoperative Treatment of Scaphoid Nonunions: A Meta-Analysis
13. M^a Antonia Lizarbe: Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp) Vol. 101, N^o. 1, pp 227-249, 2007 VII Programa de Promoción de la Cultura Científica y Tecnológica. Sustitutivos de tejidos: de los biomateriales a la ingeniería tisular. Departamento de Bioquímica, Facultad de Químicas, Universidad Complutense.
14. Li J, Baker B, Mou X, Ren N, Qiu J, Boughton R et al. Biopolymer/Calcium Phosphate Scaffolds for Bone Tissue Engineering. Advanced Healthcare Materials. 2013;3(4):469-484. doi: 10.1002/adhm.201300562.
15. Cheung H, Lau K, Lu T, Hui D. A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development. Composites Part B: Engineering. 2007;38(3):291-300. doi: 10.1016/j.compositesb.2006.06.014.
16. Barinov S, Komlev V. Calcium phosphate bone cements. Inorganic Materials. 2011;47(13):1470-1485. doi: 10.1134/s0020168511130024.

17. Farokhi M, Mottaghitalab F, Ai J et al. Sustained release of platelet-derived growth factor and vascular endothelial growth factor from silk/calcium phosphate/PLGA based nanocomposite scaffold. *Int J Pharm* 2013; 454: 216–225.
18. Xu, H. H., Wang, P., Wang, L., Bao, C., Chen, Q., Weir, M. D., Reynolds, M. A. (2017). Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Research*, 5, 17056. doi:10.1038/boneres.2017.56.
19. Arinze T, Tran T, Mcalary J, Daculsi G. A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem-cell-induced bone formation. *Biomaterials*. 2005;26(17):3631-3638. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.035.
20. Ruhe PQ, et al. rhBMP-2 release from injectable poly (DL-lactic-co-glycolic acid)/calcium-phosphate cement composites. *JBJS*. 2003;85:75–81.
21. X. Li, X. Wang, H. Chen, P. Jiang, X. Dong, J. Shi, Hierarchically porous bioactive glass scaffolds synthesized with a PUF and P123 co-templated approach, *Chem. Mater.* 19 (2007) 4322–4326).
22. Wu C, Chang J. Mesoporous bioactive glasses: structure characteristics, drug/growth factor delivery and bone regeneration application. *Interface Focus*. 2012;2(3):292-306. doi: 10.1098/rsfs.2011.0121
23. S. Zhao, J. Zhang, M. Zhu, Y. Zhang, Z. Liu, Y. Ma, Y. Zhu, C. Zhang, Effects of functional groups on the structure, physicochemical and biological properties.
24. Baino, F., Fiorilli, S., & Vitale-Brovarone, C. (2016). Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances. *Acta Biomaterialia*, 42, 18–32. doi:10.1016/j.actbio.2016.06.033.
25. Salinas A, Vallet-Regí M. Glasses in bone regeneration: A multiscale issue. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 2016;432:9-14. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2015.03.025
26. Moshaverinia A, Ansari S, Chen C, Xu X, Akiyama K, Snead ML et al. Co-encapsulation of anti-BMP2 monoclonal antibody and mesenchymal stem cells in alginate microspheres for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2013 Sep;34(28):6572-6579. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.048>.
27. Wang P, Song Y, Weir MD et al. A self-setting iPSMSC-alginate-calcium phosphate paste for bone tissue engineering. *Dent Mater* 2016; 32: 252–263.
28. Ginebra M, Montufar E. Cements as bone repair materials. *Bone Repair Biomaterials*. 2019;:233-271. doi: 10.1016/b978-0-08-102451-5.00009-3.
29. Ben-Nissan B. *Advances in calcium phosphate biomaterials*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014;:199-202.
30. Samavedi S, Whittington AR, Goldstein AS. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomater*. 2013;9:8037–45.
31. Jeong, J., Kim, J. H., Shim, J. H., Hwang, N. S., & Heo, C. Y. (2019). Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomaterials Research*, 23(1).doi:10.1186/s40824-018-0149-3.
32. Ginebra Molins MP. IV. Liberación de fármacos a partir de cementos de fosfato cálcico. En: María Vallet Regí, Antonio Luis Doadrino Villarejo editors. *Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas*. 1ª ed. Madrid: Fundación Casares Gil; 2006. p. 111- 140.
33. Baino, F., Fiorilli, S., & Vitale-Brovarone, C. (2016). Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances. *Acta Biomaterialia*, 42, 18–32. doi:10.1016/j.actbio.2016.06.033.

34. Barry M, Pearce H, Cross L, Tatullo M, Gaharwar A. Advances in Nanotechnology for the Treatment of Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(3):87-94. doi: 10.1007/s11914-016-0306-3.
35. Ignjatović N, Ajduković Z, Savić V, Najman S, Mihailović D, Vasiljević P, et al. Nanoparticles of cobalt-substituted hydroxyapatite in regeneration of mandibular osteoporotic bones. *J Mater Sci Mater Med*. 2013;24:343–54.
36. Tran N, Webster TJ. Increased osteoblast functions in the presence of hydroxyapatite-coated iron oxide nanoparticles. *Acta Biomater*. 2011;7:1298–306.
37. Tripathi A, Saravanan S, Pattnaik S, Moorthi A, Partridge NC, Selvamurugan N. Bio-composite scaffolds containing chitosan/ nano-hydroxyapatite/nano-copper–zinc for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2012;50:294–9.
38. Bosco R, Iafisco M, Tampieri A, Jansen JA, Leeuwenburgh SC, van den Beucken JJ. Hydroxyapatite nanocrystals functionalized with alendronate as bioactive components for bone implant coatings to decrease osteoclastic activity. *Appl Surf Sci*. 2015;328:516–24.

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