



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: BIOCERÁMICAS PARA LA  
REGENERACIÓN ÓSEA**

Autor: Lucía Ouviaña López

Tutor: Dr. Enrique López Cabarcos

Convocatoria: Febrero 2019

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
OBJETIVOS.....	2
METODOLOGÍA .....	2
INTRODUCCIÓN .....	2
Componentes del hueso .....	3
Procesos que tienen lugar en el hueso .....	5
Materiales de sustitución ósea .....	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
Vidrios bioactivos.....	9
Biovitroceraámicas.....	10
Silicatos cálcicos .....	10
Fosfatos cálcicos.....	11
Sulfato cálcico .....	12
Iones bioactivos .....	12
CONCLUSIÓN .....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14

## **RESUMEN**

El tejido óseo tiene una estructura y composición particular, tanto de su fase mineral como de su componente celular y orgánico, lo que le confiere unas características propias adecuadas para llevar a cabo su función de sostén y protección del organismo. Las lesiones y fracturas óseas son tratadas con implantes de materiales concretos que son aceptados por el organismo y presentan características similares al material de partida. En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre los distintos biomateriales empleados en este tipo de implantes, destacando aquellas biocerámicas con capacidad de regenerar el hueso gracias a su composición y estructura.

## **OBJETIVOS**

Revisión bibliográfica de las biocerámicas empleadas como implantes para la regeneración ósea.

## **METODOLOGÍA**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos, libros y tesis doctorales utilizándose como principal buscador de artículos PubMed. Se han empleado las siguientes como palabras claves para la búsqueda de información: *bone regeneration, biomaterials, bioceramics, bioactive, hydroxiapatite, tricalcium phosphate, brushite, alumina, bioglass, glass-ceramics*.

## **INTRODUCCIÓN**

Los huesos son los órganos encargados del soporte, el movimiento y la protección del cuerpo y de su homeostasis mineral. Existen dos tipos de tejido óseo: el hueso cortical o compacto y el hueso esponjoso o trabecular. Los huesos están constituidos por ambos tipos en distintas proporciones.

El hueso cortical se encuentra en la parte externa y es más denso y sólido mientras que el hueso trabecular se encuentra en la parte interna rodeado por el anterior y contiene numerosos canales que lo hacen menos denso [1].

Según su estructura, el hueso cortical está constituido por laminillas que crean estructuras concéntricas alrededor de canales de Havers, por los que pasan vasos sanguíneos y nervios. Estos son formados en la remodelación ósea, cuando los osteoclastos crean cavidades cilíndricas que se rellenan con osteoblastos, los cuales crean las laminillas alrededor del canal. Entre ellas aparecen lagunas donde se encuentran los osteocitos. Están conectadas entre sí por canalículos, lo que permite la nutrición de estas células.

En cambio, el hueso trabecular está formado por una red de trabéculas en cuyos espacios se encuentra la médula ósea. A su vez existen dos membranas: el periostio, que se encuentra en la superficie externa del hueso cortical, y el endostio que separa el hueso cortical y el trabecular.

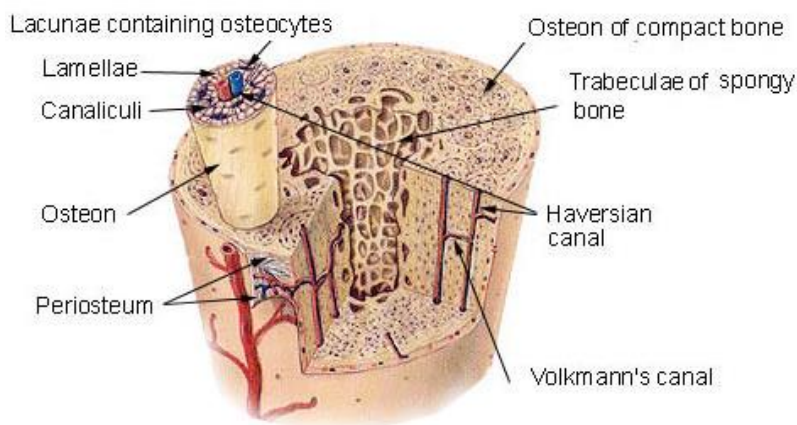


Ilustración 1. Estructura del hueso cortical y esponjoso [21]

## 1. COMPONENTES DEL HUESO

### 1.1. Componentes orgánicos del hueso

El principal componente del hueso es el colágeno de tipo I. Las fibras se disponen en capas con distinta orientación lo que aporta una mayor resistencia a la matriz. Además de colágeno de tipo I, coexisten fibras de otros tipos de colágenos, las cuales son importantes para la interacción de las fibras de tipo I con otras proteínas, y proteínas “no colágeno”. Estas proteínas regulan la mineralización ósea, los procesos de formación y resorción y la unión de células a la matriz. Existen distintos tipos de proteínas “no colágeno” entre los que destacan [2]:

- **Proteoglicanos:** hialurano, condroitín sulfato, biglinato y decorita que intervienen en distintas etapas de la formación ósea.
- **Proteínas con ácido  $\gamma$ -carboxi-glutámico:** son la osteocalcina, dependiente de vitamina K, la cual inhibe la formación ósea por parte de los osteoblastos, y la proteína de la matriz con ácido  $\gamma$ -carboxi-glutámico, también dependiente de la vitamina K [3].
- **Glicoproteínas:** son la osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripéptido RGD (Arg-Gly-Asp). La osteonectina tiene afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxapatita y regula la adhesión celular, proceso necesario para la mineralización. La fosfatasa alcalina libera fosfato inorgánico el cual es necesario para la mineralización. Las proteínas con el tripéptido son:

- Osteopontina: inhibe la formación de hidroxiapatita, promueve la adhesión celular e interviene en la movilización de osteoclastos en la reabsorción ósea.
  - Sialoproteína ósea: inhibe la resorción ósea y tiene alta afinidad por la hidroxiapatita.
  - Fibronectina: permite la unión de los osteoclastos a la matriz ósea para llevar a cabo la resorción.
  - Trombospondina: regula la actividad osteoclástica.
  - Vitronectina: favorece la adhesión de células endoteliales, fibroblastos y células óseas. [1]
- Factores de crecimiento: son péptidos que regulan el crecimiento, la función y la movilidad celular dando lugar a la formación de tejido nuevo. Actúan sobre poblaciones de células de la médula ósea y de la superficie ósea. Influyen en la síntesis ósea mediante su efecto regulador de los osteoblastos, la inducción de la angiogénesis (bFGF-1/2 y VEGF) y por la inducción de la osteogénesis, es decir, de la migración y diferenciación de las células endoteliales y osteoprogenitoras. La familia de los factores de crecimiento transformante  $\beta$  (TFG- $\beta$ ) y las proteínas morfogénicas óseas (BMPs) tienen papeles fundamentales en la osificación. Los TFG- $\beta$  regulan distintos procesos biológicos entre los que se incluyen el crecimiento y la diferenciación celular y la formación de patrones embriogénicos. Las BMPs inducen el proceso de sustitución del cartílago por hueso, llamado proceso de osificación. [4]

## **1.2. Componente celular del hueso**

Los tres principales tipos de células óseas son los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos, aunque también cabe tener en cuenta las células mesenquimales pluripotenciales, las cuales se pueden diferenciar en adipocitos, fibroblastos, miocitos, condroblastos y osteoblastos, dependiendo de distintos factores del entorno que dirigen su diferenciación.

Los osteoblastos sintetizan colágeno de tipo I, principal componente de la matriz ósea, y expresan fosfatasa alcalina, enzima que permite la mineralización ya que fija fosfato cálcico (hidroxiapatita) en la matriz. Estas células acaban convirtiéndose en células de revestimiento o en osteocitos.

Los osteocitos son osteoblastos que han quedado atrapados en lagunas osteocíticas. Son los encargados de la homeostasis del hueso y controlan la remodelación del hueso.

El papel principal de los osteoclastos es la resorción ósea. Estas células provienen de las células madre hematopoyéticas. Gracias a la expresión de la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente defosforilan las proteínas de la matriz ósea, el cual es uno de los procesos que tienen lugar en la resorción. [3]

### 1.3. Fase mineral del hueso

La fase inorgánica es la que se encuentra en mayor proporción en el hueso. Puede suponer un 60-70% de la masa del hueso deshidratado. A su vez, la hidroxiapatita es el componente mayoritario de la fase mineral del hueso, cuya fórmula cristalina es:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . El calcio y el fosfato son sus componentes principales y se encuentran en una proporción de masa Ca/P de 1,3 a 2. Sin embargo, en el organismo no encontramos la forma cristalina, sino que existen distintos sustituyentes como magnesio, estroncio, flúor o carbonato. Estas sustituciones aportan a la hidroxiapatita unas propiedades específicas: una suficiente estabilidad como para ser insoluble pero una reactividad apropiada para permitir la resorción.

## 2. PROCESOS QUE TIENEN LUGAR EN EL HUESO

### 2.1. Osificación

Existen dos tipos de osificación: osificación intramembranosa y osificación endocondral. En la osificación intramembranosa, mediante la que se forman los huesos planos, las células mesenquimales se diferencian a osteoblastos, los cuales comienzan a sintetizar la matriz ósea mediante la formación de trabéculas y su calcificación. A medida que este proceso tiene lugar se crea el hueso esponjoso que se remodela gracias a la acción coordinada de osteoblastos y osteoclastos para formar hueso compacto.

Mediante la osificación endocondral se forman los huesos largo y cortos. En este proceso se da la mineralización de un molde de tejido cartilaginoso. Los condrocitos mueren lo que conlleva su sustitución por tejido óseo trabecular.

### 2.2. Remodelado óseo

El remodelado óseo tiene lugar a lo largo de la vida para renovar hueso, mantener su fuerza y para controlar la homeostasis mineral. En este proceso se eliminan continuamente paquetes discretos de hueso viejo reemplazándose por una nueva matriz proteínica, la cual sufre una mineralización. Por lo tanto, la remodelación previene la acumulación de microfracturas óseas que podrían desembocar en una fractura.

La unidad de remodelado está formada por un grupo de osteoclastos y osteoblastos que reabsorben hueso antiguo y crean hueso nuevo. Este proceso consta de cuatro fases:

- Fase de activación: conlleva el reclutamiento y la activación de unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos y la fusión de múltiples células para formar preosteoclastos multinucleados en la superficie de hueso expuesta, que se unen a la matriz ósea.
- Fase de reabsorción: los preosteoclastos liberan protones al medio gracias a una bomba de protones, lo que acidifica el pH hasta 4,5, contribuyendo a la disolución del hueso. También liberan enzimas para digerir la matriz orgánica, formando lagunas de Howship. Esta fase culmina con la apoptosis de los osteoclastos al dejar de realizar sus funciones.

- Fase de inversión: en la que finaliza la fase de resorción y comienza la de formación [5].
- Fase de formación: durante esta fase se produce un agrupamiento de preosteoblastos en las zonas resorbidas gracias a los factores de crecimiento, que además reducen la resorción ósea de los osteoclastos. Los osteoblastos sintetizan nueva matriz de colágeno y regulan su mineralización. Los osteoblastos que quedan atrapados en la matriz se convierten en osteocitos. [3,5]

### 2.3. Reparación ósea

Este proceso da lugar a hueso idéntico al original, por lo que posee las mismas características y son indistinguibles. Ocurre mediante el mecanismo de osificación endocondral. La lesión del tejido blando y el periostio produce un hematoma, lo que compromete el suministro sanguíneo. Esto da lugar a la muerte de los osteocitos produciendo una necrosis local del hueso. Los macrófagos y fibroblastos acuden a la zona para eliminar el tejido muerto. También se reclutan células troncales mesenquimales de la médula ósea las cuales se van a diferenciar en células osteogénicas. Las células osteoprogenitoras que se encuentran cerca del hueso dañado y tienen un gran suministro de oxígeno se diferencia a osteoblastos y producen el osteoide que se calcifica a hueso. Las que no tienen un buen suministro de oxígeno se diferencian a condroblastos y forman cartílago, además se induce la angiogénesis. Una vez estabilizada la fractura, los osteoblastos invaden la zona y se sustituye el cartílago por tejido óseo. El proceso se completa con la formación de la médula ósea.

## 3. MATERIALES DE SUSTITUCIÓN ÓSEA

Cabe destacar la diferencia entre biomaterial de sustitución y biomaterial de regeneración. Los primeros son aquellos que son biocompatibles pero no son bioactivos. Este tipo de materiales no se degrada en el organismo para ser sustituido por nuevo tejido óseo. Sin embargo, los biomateriales de regeneración son capaces de ir degradándose a un ritmo concordante con el de la creación de nuevo tejido óseo para sustituir al material artificial por hueso propio.

Para ser considerado un injerto de sustitución ósea ideal debería cumplir las siguientes características:

- Osteointegración: capacidad del material de unirse químicamente al hueso sin que lo separe de éste una capa de tejido fibroso.
- Osteoconducción: capacidad del biomaterial de servir de soporte a las células óseas en su estructura tridimensional.
- Osteoinducción: capacidad de inducir la diferenciación de las células pluripotentes a osteoblastos.
- Osteogeneración: formación de nuevo hueso por los osteoblastos de la matriz del biomaterial. [7,4]

Según su origen los injertos óseos pueden clasificarse en:

- Autoinjertos: son aquellos en los que se trasplanta materia ósea de una zona del cuerpo de un paciente a otra zona del mismo paciente. Sería el injerto ideal ya que presentan los cuatro requisitos porque también se trasplantan las células vivas que sobrevivan a la operación, sin embargo presenta muchos inconvenientes como una segunda cirugía al paciente, con sus complicaciones, y es de cantidad limitada porque supone producir una segunda lesión que se debe autoregenerar para tratar la primera. [8]
- Alloinjertos: son aquellos que provienen de otra persona y cumplen con las características de osteointegración, osteoconducción y osteoinducción (solo en su forma granulada o desmineralizada). No contiene células vivas pero tampoco presenta los inconvenientes del autoinjerto, pero sí el riesgo de infección vírica.
- Xenoinjertos: son aquellos que provienen de un organismo de otra especie, como el hueso bovino. Sin embargo, el uso de este tipo de injertos óseos ha sido tema de debate en los últimos años por la posibilidad de transmisión de enfermedades.
- Injertos sintéticos o biomateriales: son cualquier sustancia o combinación de sustancias, distintas a los fármacos, sintética o natural, que aumenta o reemplaza parcial o totalmente cualquier tejido, órgano o función del cuerpo a fin de mantener o mejorar la calidad de vida del individuo, según el National Health Institute de Estados Unidos. [6]

Deben presentar las propiedades de biocompatibilidad, provocar una reacción fibrosa mínima, presentar una fuerza mecánica similar a la del hueso sustituido y un módulo elástico similar al mismo. [4]

Se pueden clasificar según su composición en biomateriales metálicos, poliméricos, cerámicos y compuestos por varios tipos.

- Poliméricos: pueden ser de origen natural o sintético y bioestables, es decir, permanentes, por lo que son ideales para sustituir tejido u órganos, o biodegradables, que cumplen una función durante un tiempo limitado.
- Metálicos: la característica fundamental que deben cumplir es que sean resistentes a la corrosión. Estos son los metales preciosos y aquellos capaces de pasivar su superficie, es decir, formar una capa de óxido que lo protege de una completa corrosión.
- Cerámicos: según su definición estricta son materiales inorgánicos, no metálicos, con una base de silicio, insolubles en agua y numerosos ácidos y álcalis, que contienen al menos un 30% de compuestos cristalinos [9].

Poseen una buena compatibilidad y osteointegración además de que son los materiales más parecidos al componente mineral del hueso.

Según la bioactividad que presentan los distintos compuestos se clasifican en: inertes, activos y reabsorbibles.



## Biocerámicas inertes

Estos compuestos no sufren ningún tipo de modificación química a largo plazo en el organismo, o si lo sufren, la concentración a degradar en el tejido adyacente es fácilmente controlable por el organismo. La respuesta del tejido frente a las cerámicas inertes es la formación de una fina capa de tejido membranoso alrededor del injerto [10]. Estos compuestos no se consideran bioactivos y, por lo tanto, no se utilizan en procesos de regeneración ósea, si no que se emplean como sustitutos. Los dos compuestos más utilizados son la alúmina y la zirconia.

- **Alúmina:** fue la primera biocerámica utilizada ampliamente en el campo de la medicina. Su fórmula química es  $Al_2O_3$ , es decir, óxido de aluminio. Además de las propiedades de alta biocompatibilidad y ser inerte, presenta una alta resistencia mecánica y un bajo coeficiente de fricción. Aunque sus resistencia a la flexión y su dureza son moderadas [11].
- **Zirconia:** la zirconia también es una biocerámica inerte superando a la alúmina en fuerza de fractura y mayor resistencia a la flexión. Existen dos tipos usados en implantes quirúrgicos: zirconia tetragonal estabilizada con itrio (TZP) y zirconia parcialmente estabilizada con óxido de magnesio (Mg-PCZ). La zirconia pura ( $ZrO_2$ ) presenta tres formas cristalinas en función de su temperatura: monocíclica, tetragonal y cúbica. La más interesante es la tetragonal, la cual es estable a partir de  $1100^\circ C$  hasta  $2372^\circ C$ , sin embargo, al enfriarse se desestabiliza su estructura tetragonal, por ello se incorpora itrio u óxido de magnesio, para evitar que vuelva a su forma monocíclica y por lo tanto pierda las propiedades que son ideales para los implantes. [11,12]

A pesar de sus buenas propiedades, la zirconia sufre con el tiempo una disminución de su fuerza en contacto con fluidos corporales, aunque nunca inferior que la de la alúmina. [12]

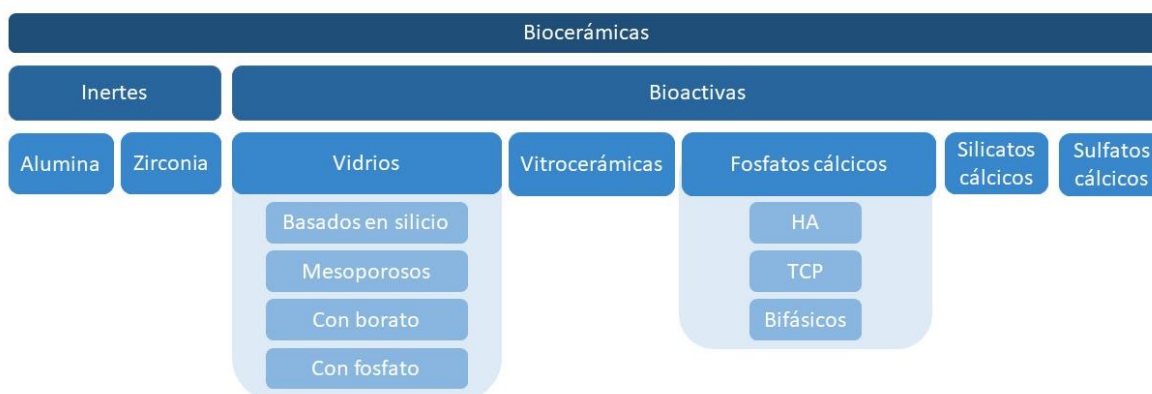


Ilustración 2. Clasificación de los tipos de biocerámicas

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### **Biocerámicas bioactivas**

Las biocerámicas bioactivas son aquellas con capacidad para inducir, estimular, provocar o modular una acción biológica definida en el tejido receptor, es decir, son aquellas que favorecen un enlace con el tejido óseo gracias a una respuesta biológica específica [4]. Además de ser biodegradables y reabsorbibles, los materiales usados para la regeneración ósea también deben ser angiogénicos [15], es decir, que favorezcan la generación de vasos sanguíneos. Las clases más importantes de biocerámicas bioactivas son los vidrios, vitrocerámicas y cerámicas de fosfato cálcico [13].

- **Vidrios bioactivos:** este concepto se refiere a un amplio grupo de cerámicas sintéticas constituidas originariamente por óxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ), el cual es su principal componente, óxido sódico, óxido cálcico y pentóxido de difósforo. Posteriormente se añadieron óxido potásico, óxido magnésico y óxido bórico para conseguir una mayor estabilidad. [7]

El vidrio bioactivo posee las características de osteointegración, osteoconducción y angiogénesis (bajo la acción del factor de crecimiento vascular). Al entrar en contacto con el medio fisiológico se forma una capa de gel de sílice en la superficie del implante de vidrio bioactivo. Los iones de calcio y fosfato presentes en el gel precipitan como cristales de hidroxiapatita, formando un fuerte enlace químico con el hueso [4]. Además, con el tiempo, el vidrio se va degradando por este proceso y va siendo gradualmente reemplazado por nuevo tejido óseo, es decir, el tejido se va regenerando [14].

- **Vidrios basados en silicio:** los biovidrios más utilizados son Bioglass 45S5 y Bioglass S53P4 aunque también se pueden encontrar bajo los nombres de Perioglas<sup>®</sup>, para la reparación osicular del oído medio y como relleno de defectos óseo periodontales, y NovaBone<sup>®</sup>, el cual se usa como pastas inyectables y masillas. [7,14]
- **Vidrios mesoporosos:** este tipo de vidrios presentan un mejor volumen de los poros, una mejor superficie específica y una mayor formación de apatita gracias a la estructura mesoporosa. A pesar de su buena osteoconductividad, su dureza tiende a causar una concentración de estrés que puede repercutir en la unión del implante con el hueso. [20]
- **Vidrios con borato:** en este tipo de vidrios, el óxido de silicio es parcialmente reemplazado por óxido bórico ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ), produciendo un vidrio bioactivo de borosilicato, o también puede ser completamente sustituido dando lugar a vidrios bioactivos de borato, lo que conlleva un amplio rango de tasa de degradación de los andamiajes. [15]

El mecanismo por el que el vidrio se convierte en hidroxiapatita es similar al de los vidrios de silicio, pero sin la formación de una capa, en este caso, de borato debido a la alta solubilidad del mismo en los fluidos corporales [16]. La velocidad de esta conversión y, por lo tanto, de su degradación para dar lugar a la regeneración ósea, se puede controlar variando la proporción de borato en su composición.

- **Vidrios con fosfato:** su unidad básica es el fosfato ( $\text{PO}_4$ ) en vez del silicato. El fosfato tetrahédrico, es asimétrico, lo que explica su baja durabilidad, además de por la fácil hidratación de los enlaces en medios acuosos. Su tasa de disolución puede ser ajustada incorporando óxidos de metales como  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{NiO}$ ,  $\text{MnO}$  o  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  a la composición del vidrio [15].

También pueden usarse vidrios de fosfato de calcio que se pueden ajustar para obtener una composición similar a la de la hidroxiapatita natural [15].

Sin embargo, es necesaria más investigación para optimizar este tipo de materiales, ya que además de su durabilidad limitada comparados con los vidrios de silicato, al ser altamente solubles, no permiten la adhesión celular [15].

- **Biovitrocerámicas:** se pueden considerar una combinación entre cerámica y vidrio. Se derivan de la cristalización controlada del vidrio de partida, dando lugar a un material que contiene una o más fases cristalinas integradas en un vidrio residual, dependiendo del vidrio inicial y del tratamiento de temperatura empleado. La elección del vidrio de partida y el control del proceso de nucleación y cristalización permiten la producción de biovitrocerámicas con una gran variedad de microestructuras, algunas de ellas imposibles de producir con otro tipo de material [14].

Las vitrocerámicas presentan dos ventajas destacables frente a otros tipos de materiales. La primera de ellas es que se pueden obtener diversas formas gracias a que partimos de un vidrio que se puede moldear usando técnicas ya conocidas. La segunda es que apenas poseen poros, lo que mejora las propiedades mecánicas [15]. A pesar de que no tiene la capacidad de inducir la regeneración, las vitrocerámicas que tiene fluorapatita en su composición presentan una estimulación de la diferenciación osteoblástica. Además, gracias al contenido en fluorapatita, mejora la capacidad de formar apatita, por lo tanto la regeneración ósea.

- **Silicatos cálcicos:** este tipo de cerámicas novedosas basadas en  $\text{CaSiO}_3$  pueden inducir la formación de una capa de hidroxiapatita en su superficie lo que puede crear un fuerte enlace entre el biomaterial y el hueso. Para obtener las mejores propiedades mecánicas se recurre a la impresión 3D de andamiajes de este biomaterial. El silicato tricálcico es una de las cerámicas englobadas en este grupo. Además, se ha estudiado su uso con la inclusión de medicamentos en su estructura. Sin embargo, este tipo de biocerámicas presentan una alta disolución y degradación lo que lleva a un alto pH que puede comprometer el crecimiento celular afectando a la osteointegración del biomaterial [16].

- **Fosfatos cálcicos:** las cerámicas de fosfato de calcio presentan unas propiedades químicas y biológicas muy similares a las de la fase mineral del hueso. Cuentan con una excelente biocompatibilidad, sin presentar toxicidad ni una respuesta inflamatoria, ya que los únicos metabolitos liberados son iones de fosfato de calcio. También son capaces de unirse al tejido óseo sin formar una capa fibrosa entre el tejido y el biomaterial. Tienen una estructura tridimensional que sirve de soporte para las células osteoprogenitoras, es decir, es un material osteoconductor, propiedad que también depende del tamaño de los poros y de la conexión existente entre ellos [17]. Su capacidad osteoinductiva depende de su superficie y de la carga de la cerámica, lo que puede contribuir a la adsorción proteínica y a promover la diferenciación celular [16].

Muchos de los parámetros de las cerámicas de fosfato cálcico, como la tasa de absorción o las propiedades mecánicas, están estrechamente relacionadas con la proporción Ca/P del material. Además, la estructura cristalina o porosa es un factor muy considerado en la elección de la biocerámica de fosfato de calcio [7]. Este tipo de biocerámicas presenta la limitación de sus propiedades mecánicas. Son materiales frágiles por lo que se suelen usar como recubrimiento de implantes dentales o metálicos ortopédicos o como implantes sin carga [16].

Estas cerámicas se sintetizan a altas temperaturas, lo que supone un inconveniente, ya que condiciona el tamaño y la forma, que debe definirse antes de la implantación, causando problemas tanto de adaptación al defecto como de fijación en la cavidad donde deben ir colocados. Entre ellos encontramos al fosfato tricálcico beta ( $\beta$ -TCP), fosfato tricálcico alfa ( $\alpha$ -TCP), hidroxiapatita cerámica (HA) y fosfato tetracálcico (TTCP). Sin embargo, algunos de estos materiales se pueden obtener por procesos de precipitación a partir de una solución sobresaturada de fosfato de calcio. Algunas de estas cerámicas obtenidas por precipitación son el fosfato monocálcico monohidratado (MCPM), el fosfato monocálcico anhídrico (MCPA), el fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), el fosfato octacálcico (OCP) y la hidroxiapatita precipitada (PHA). [3]

- **Hidroxiapatita sintética:** la hidroxiapatita cerámica, es decir, la sintetizada a altas temperaturas presenta una alta cristalinidad y, por lo tanto, una tasa de degradación baja, inferior a la del  $\beta$ -TCP [3].

La hidroxiapatita precipitada, obtenida por fraguado de cementos de fosfato cálcico, presenta una mayor tasa de degradación que la cerámica [7]. Aun así sus propiedades de tasa de degradación, su baja fuerza mecánicas y su baja resistencia a la fractura dificultan la completa formación de nuevo hueso [16]. Por este motivo se suelen utilizar, sin combinación con otros materiales, de recubrimiento de implantes o en zonas sometidas a una baja fuerza de compresión ya que se ha visto que la resistencia a la misma se va reduciendo con el paso del tiempo. [7]

- **Fosfato tricálcico:** su fórmula química es  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  encontrándose el Ca y P en proporción 1,5 (Ca/P). Existen dos tipos: el fosfato tricálcico  $\alpha$  y el  $\beta$ . El  $\beta$ -TCP se forma a baja temperatura en medio seco y presenta una estructura romboédrica, mientras que el  $\alpha$ -TCP se forma en medio acuoso a altas temperaturas, lo que da lugar a una estructura monocíclica. El más utilizado es el  $\beta$ -TCP, ya que presenta una mayor velocidad de degradación, lo que facilita su sustitución por nuevo tejido óseo. El  $\alpha$ -TCP se suele utilizar en combinaciones con otros materiales por su lenta velocidad de degradación. Ambos presentan una estructura de poros interconectados que facilita la osteoconducción y la angiogénesis. Tienen una alta biocompatibilidad debido a su inestabilidad al pH fisiológico, parte del TCP se disuelve y precipita en forma de hidroxiapatita, y la parte restante es reabsorbida por macrófagos después de 6 a 24 meses. [7] Su fuerza de flexión y resistencia a la fractura son superiores a las de la hidroxiapatita, pero no suficientes para ser utilizados en implantes que soporten carga [16].
  
- **Fosfatos de calcio bifásicos:** constan de fases de fosfatos cálcicos íntimamente mezcladas: hidroxiapatita, la cual es poco soluble, y fosfato tricálcico  $\beta$ , el cual es reabsorbible. Ajustando la proporción se pueden controlar las propiedades mecánicas y la velocidad de disolución de los nuevos materiales que se obtienen. Estos compuestos se pueden obtener por mezclado de fases sólidas, por un método cerámico a altas temperaturas, o por sinterización de hidroxiapatita deficiente en calcio [7]. Debido a sus propiedades mecánicas, este tipo de cerámica tampoco puede ser utilizada como implante en zonas de carga [16].
  
- **Sulfato cálcico:** este compuesto cuya fórmula química es  $\text{CaSO}_4$  no es de uso habitual. Aunque existen productos como Osteoset<sup>®</sup> en el cual se combinan el sulfato cálcico con antibióticos en forma de pellets para rellenar defectos óseos. Las propiedades mecánicas del sulfato cálcico son similares a las del hueso esponjoso pero, en medio húmedo, el sulfato cálcico se degrada aumentando los niveles de calcio sérico. [4, 18]

### Iones bioactivos

Muchos elementos químicos, en la forma de iones, tienen funciones biológicas específicas en el metabolismo de los tejidos. Muchos de estos iones bioactivos influyen en la regulación celular en la formación ósea: son capaces de estimular la osteogénesis, angiogénesis y algunos tienen propiedades antibacterianas. Por lo tanto, pueden afectar directa o indirectamente a las células osteoprogenitoras, lo que supone una posibilidad para su incorporación en biocerámicas que los puedan liberar en el medio fisiológico [18, 19]. Los más importantes son el estroncio y el silicio, además del calcio y el fosfato. Pero otros como el manganeso, el zinc, el litio, el cobre o el cobalto también presentan efectos, aunque no se conoce el mecanismo de acción y es difícil identificar el efecto individual de cada uno de ellos ya que se suelen encontrar en combinación en los materiales y suelen tener efectos sinérgicos.

- **Calcio:** el calcio es un elemento que se encuentra en todas las biocerámicas que se utilizan para la regeneración ósea, ya que forma parte del hueso natural, en su fase mineral de hidroxiapatita.

Los iones de calcio favorecen la proliferación de las células madre mesenquimales. Además, una liberación constante de estos iones tiene un papel importante en la activación de la angiogénesis [19].

- **Fosfato:** los iones de fosfato pueden activar la respuesta osteoinductiva y, en combinación con iones de calcio, puede contribuir a la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales. [20]
- **Estroncio:** este elemento se puede encontrar en la hidroxiapatita humana natural, ya que sustituye en ocasiones al calcio. Los iones de estroncio tienen un papel importante en el metabolismo óseo por su efecto anabólico y anti catabólico. Su estructura es similar a la del calcio, por lo que es capaz de activar receptores presentes en células osteoblásticas y osteoclasticas y activar la cascada de señalización, la cual conduce a la replicación de los osteoblastos y su supervivencia y a la inhibición de las actividades de los osteoclastos. [19]
- **Zinc:** favorece la formación de hueso nuevo promoviendo la mineralización realizada por los osteoblastos e inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos [16].
- **Manganeso:** este elemento se estudia por su capacidad de regeneración tejido cartilaginosa y subcondral [16].
- **Silicio y magnesio:** provenientes de las biocerámicas basadas en silicatos activan la expresión del factor de crecimiento osteogénico y también la angiogénesis [19,16].

## CONCLUSIÓN

Las biocerámicas tienen un amplio campo de uso debido a los diversos tipos y las características que las diferencian.

Los primeros implantes biocerámicos se basaban en materiales inertes que simplemente sustituían al hueso y que resultaban apropiados por su biocompatibilidad y su resistencia mecánica. Las biocerámicas inertes más utilizadas son la alúmina y la zirconia.

Más adelante se fueron descubriendo materiales con una composición más similar a la del hueso que no solo presentaban una alta biocompatibilidad, sino que también eran capaces de ser reabsorbidos y de favorecer la regeneración ósea y la angiogénesis. Uno de los tipos más importantes de biocerámicas bioactivas empleadas habitualmente en la actualidad son los vidrios, cuya composición se basan en óxido de silicio. Estos compuestos permiten la regeneración ósea ya que se van degradando y reemplazando por hueso nuevo. El otro gran grupo de biocerámicas bioactivas son los fosfatos cálcicos, basados en la composición ósea, por lo que presentan una excelente biocompatibilidad y sirven de soporte para las células osteoprogenitoras. Los fosfatos cálcicos más empleados son la hidroxiapatita sintética y el fosfato tricálcico, diferenciándose principalmente en su tasa de degradación.

Además se pueden incorporar a las composiciones de las biocerámicas iones, entre los que destaca el uso del estroncio, que favorecen la osteogénesis y la angiogénesis.

Este campo es muy amplio y se siguen investigando y descubriendo nuevos materiales, variaciones de las composiciones y estructuras o combinaciones de las biocerámicas existentes para obtener mejores materiales y una mayor variedad de propiedades que permitan personalizar más los implantes según las necesidades de cada lesión.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Lopes D., Martins-Cruz C., Oliveira M. B., Mano J. F. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials* 185 (2018) 240–275.
- [2] De Paula F. J. A., Black D. M., Rosen C. J. Osteoporosis and bone biology. *Williams Textbook of Endocrinology* 13th ed. Elsevier (2016) chap 29, 1323-1364.
- [3] Lucas Aparicio J. Tesis doctoral: Un composite nuevo de fosfato cálcico y silicato cálcico para la regeneración ósea: caracterización y comportamiento. 25/05/2010. Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.
- [4] Hamdan Ali Alkhraisat M. Tesis doctoral: Bioactividad de cementos de fosfatos cálcicos sustituidos con estroncio y su aplicación en regeneración ósea. 31/10/2008. Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.
- [5] Iñiguez-Ariza N. M., Clarke B. L. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 82 (2015) 245-255
- [6] Bergmann C. P., Stumpf A. *Biomaterials. Dental Ceramics*. Springer (2013) 9-13.
- [7] Wang W., Yeung K. W. K. Bone grafts and substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials* 2 (2017) 224-247
- [8] Roberts T. T., Rosenbaum A. J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics. *Organogenesis* (2012), 8:4, 114-124
- [9] Heimann R. B. *Classic and Advanced Ceramics: From Fundamentals to Applications*, John Wiley & sons (2010)

- [10] Hulbert S. F. The use of alumina and zirconia in surgical implants. An Introduction to Bioceramics, World Scientific Publishing (1993). Chap 2, 27-43
- [11] Caruta B. M. Ceramics and composite materials: new research, Nova Science Publishers (2006)
- [12] Hench L. L. An Introduction to Bioceramics: Second Edition, World Scientific Publishing Company (2013)
- [13] Kutz M. Standard handbook of biomedical engineering and design, McGraw-Hill (2003) Chap 13
- [14] Fernandes HR, Gaddam A, Rebelo A, Brazete D, Stan GE, Ferreira JMF. Bioactive Glasses and Glass-Ceramics for Healthcare Applications in Bone Regeneration and Tissue Engineering. *Materials* 11, 2530 (2018)
- [15] El-Rashidy AA, Roether JA, Harhaus L, Kneser U, Boccaccini AR. Regenerating bone with bioactive glass scaffolds: a review of in vivo studies in bone defect models. *Acta Biomaterialia* 62 (2017) 1-28
- [16] Ma H., Feng C., Chang J., Wu C. 3D printed bioceramic scaffolds: from bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomaterialia* 79 (2018) 37-39
- [17] Muratore Moreno G., Ojeda Castellano J. S., Erdocia Eguia P., Carrasco Martínez L., Chirino Cabrera A., Rodríguez Álvarez. Biomateriales cerámicos. 17ª jornadas. Departamento Hospital Universitario Insular.
- [18] Peltier L. F., Bickel E. Y. The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Annals of surgery* 146 (1957) 61-9
- [19] Zhou Y., Wu C., Chang J. Bioceramics to regulate stem cells and their microenvironment for tissue regeneration. *Materials Today* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.07.016>
- [20] Fiorilli S., Molino G., Vitale-Brovarone C. The incorporation of strontium to improve bone-regeneration ability of mesoporous bioactive glasses, *Materials* 11 (2018)
- [21] Imagen tomada de U.S. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (<http://training.seer.cancer.gov/index.html>)
- Rahaman M.N., Day D.E., Bal B.S., Fu Q., Jung S.B., Bonewald L.F., Tomsia A.P. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia* 7(6) (2011) 2355-2373
- Deng C., Zhu H., Li J., Feng C., Yao Q., Wang L., Chang J., Wu C. Bioactive scaffolds for regeneration of cartilage and subchondral bone interface. *Theranostics* 8(7) (2018) 1940-1955