



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Biocerámicas en el tratamiento de fracturas
osteoporóticas**

Tutor: Arcos-Navarrete, Daniel

Fecha: 12/06/2019

Autor: Ianos, Roxana-Madalina

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3. OBJETIVOS.....	7
4. METODOLOGÍA.....	7
4.1. Tipo de trabajo realizado.....	7
4.2. Base de datos.....	7
4.3. Términos de búsqueda.....	7
4.4. Ecuaciones de búsqueda.....	8
4.5. Límites de búsqueda.....	8
4.6. Criterios de inclusión.....	9
4.7. Criterios de exclusión.....	9
5. RESULTADOS Y DISUSIÓN.....	9
5.1. Fosfatos de calcio.....	9
5.2. Sulfato de calcio.....	12
5.3. Silicato de calcio.....	13
5.4. Vidrios bioactivos.....	14
6. CONCLUSIÓN.....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17

1. RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por un desequilibrio entre la formación y resorción del hueso. Tiene un gran impacto social y económico, afectando principalmente a la población anciana. Cuando se produce una fractura a causa de esta enfermedad el proceso por el que se lleva a cabo la consolidación del hueso es lento, y conlleva un largo tiempo de convalecencia, lo que provoca un aumento de probabilidad de sufrir de nuevo una fractura osteoporótica. Además, los tratamientos actuales no sirven para prevenir las fracturas osteoporóticas y tienen reacciones adversas. Las biocerámicas son una gran alternativa para los implantes en fracturas osteoporóticas ya que favorecen la osteogénesis, se caracterizan por una buena osteointegración, y mediante ellos podemos hacer una liberación controlada de los fármacos disminuyendo las reacciones adversas. Dentro de este tipo de biomateriales los más comunes para realizar implantes de fracturas osteoporóticas son los fosfatos de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio y vidrios bioactivos. Para mejorar sus propiedades mecánicas y bioactividad se llevan a cabo diferentes modificaciones en su estructura, así como la combinación con otros materiales. Diferentes estudios han demostrado que su empleo en pacientes osteoporóticas tiene elevadas ventajas para el tratamiento de las fracturas y mejora la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: fractura osteoporótica, biocerámicas, osteogénesis, osteointegración, CaP, CaSO₄, Ca₂SiO₄, vidrios bioactivos.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por un desequilibrio entre la formación y resorción del hueso.

Una posible definición de esta enfermedad la encontramos en el *National Institute of Health* (NIH) que la describe como “una enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizada por una pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo”. (1)

La Organización Mundial de la Salud establece unos parámetros para el diagnóstico de la osteoporosis reflejados en la *tabla 1*. (2)

Definiciones Organización Mundial de la salud	
Nivel	Definición
Normal	La densidad ósea está dentro de 1 DE (+1 o -1) del promedio para un adulto joven
Densidad ósea baja	La densidad ósea está entre 1 y 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven (-1 a -2.5 DE)
Osteoporosis	La densidad ósea está 2.5 DE o más por debajo del promedio para un adulto joven
Osteoporosis grave (establecida)	La densidad ósea está + de 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven y han ocurrido una o más fracturas osteoporóticas.

Tabla 1. Parámetros de densidad ósea para el diagnóstico de la osteoporosis.

La prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad y además es más frecuente en mujeres postmenopáusicas debido a la disminución de los estrógenos que están implicados en el equilibrio metabólico del tejido óseo.

Las causas por las que se puede producir esta enfermedad son fallos en la señalización vía hormonal o por un aumento excesivo de la apoptosis y senescencia de las células implicadas en el proceso de remodelado óseo. En la señalización vía hormonal hay un gran número de hormonas sistémicas y factores que determinan la formación y resorción de los huesos como los estrógenos, hormona paratiroidea, calcitonina, glucocorticoides o la vitamina D. (3)

Esta enfermedad tiene un gran impacto social, ya que según la Sociedad Española de geriatría y gerontología en el año 2017 la osteoporosis afectaba a 3,5 millones de españoles, y además esta cifra está en aumento ya que cada vez hay una mayor esperanza de vida en la población. De igual manera esta misma entidad, menciona que 42.809 de las muertes que se produjeron en la Unión Europea en el año 2010 fueron consecuencia de fracturas osteoporóticas. (4)

La osteoporosis supone uno de los principales problemas sanitarios en muchos países y conlleva un gran gasto a nivel sanitario. Numerosos estudios, afirman que los costes directos por fragilidad ósea en el 2010 alcanzaban los 29 miles de millones de euros en el conjunto de los cinco países más amplios de la Unión Europea (Francia, Italia, Alemania, España y Gran Bretaña) y a un total de 38,7 miles de millones entre los 27 miembros de la Unión Europea. (4)

Tal como se mencionó al principio esta enfermedad se caracteriza por un desequilibrio metabólico óseo que conlleva la pérdida de masa ósea, lo que supone una mayor fragilidad y un aumento del riesgo de fracturas. En el metabolismo óseo hay dos tipos de células implicadas los osteoblastos, que se encargan de la formación del hueso y los osteoclastos, que se encargan de la resorción. Estas células, actúan por señalización a través de diversos factores y hormonas (*figura 1*) sobre los que a su vez actúan diversos fármacos que se usan para el tratamiento y que mencionaremos posteriormente.

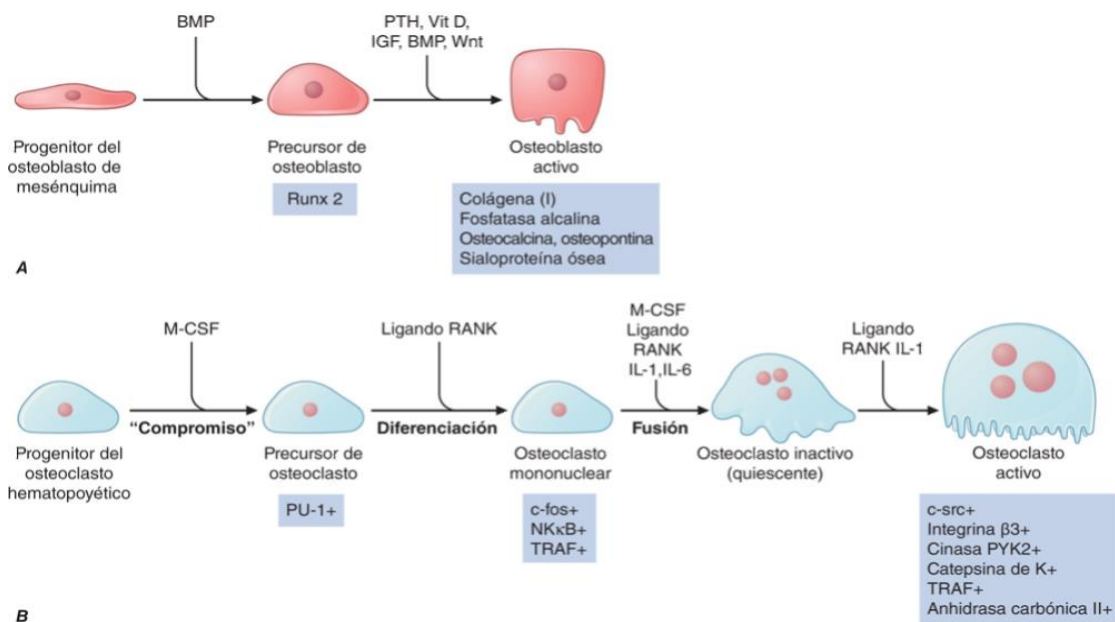


Figura 1. Factores implicados en la señalización metabólica de las células óseas.

Cuando se produce una fractura se desencadena un proceso de consolidación ósea que consta en diferentes etapas (figura 2). El proceso comienza con el desarrollo de un hematoma e inflamación que da lugar a la expresión de factores de crecimiento como las proteínas morfogénicas óseas (bmps). Se da una segunda fase reparativa en la que las células mesenquimales, que han migrado a la zona dañada de una fractura estable, se diferencian directamente en osteoblastos que forman el hueso esponjoso. (3)

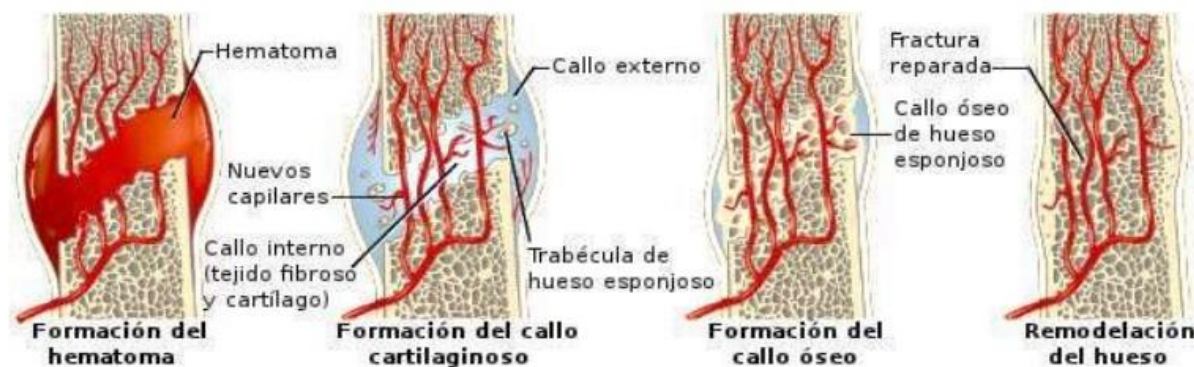


Figura 2. Consolidación fractura ósea.

En las fracturas no estables se forma el tejido de granulación y se libera PDGF, TGF- β , FGF e IL que estimula la actividad osteoclástica y osteoblástica además de la formación de tejido cartilaginoso. El callo primario o cartilaginoso estabiliza los sitios de la lesión y posteriormente por mineralización y vascularización de la matriz extracelular se forma el callo secundario u óseo que da lugar a la formación de hueso trabecular. Por último, los osteoblastos y osteoclastos por procesos de formación y resorción ósea respectivamente forman el hueso laminar. (3)

Hay determinados factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de padecer osteoporosis como por ejemplo una baja ingesta de calcio, ingesta de aluminio (antiácidos), exceso de vitamina A, altas dosis de cafeína, alto consumo de sal, caídas frecuentes, ingesta de alcohol, tabaquismo o el sedentarismo e inmovilización. (5)

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recientemente recomendó como medida preventiva la suplementación diaria con calcio y vitamina D, aunque no hay evidencia científica suficiente sobre el balance riesgo-beneficio. Sus conclusiones se basaron en un metanálisis de 19 ensayos controlados aleatorios y 28 estudios observacionales que mostraron que los beneficios de la suplementación con calcio y vitamina D para la reducción del riesgo de fractura dependían del ajuste de dosis. (6,7)

La principal línea terapéutica utilizada para el tratamiento de la osteoporosis en la actualidad son los bifosfonatos: Zolendronato, Risedrinato, Alendronato, que previenen la pérdida de masa ósea por inhibición de la actividad osteoclástica, así como el aumento de su apoptosis. Entre los posibles efectos adversos podemos mencionar la necrosis de la mandíbula y fracturas femorales atípicas (8,9)

Otra de las líneas terapéuticas empleadas son los estrógenos, cuyos niveles están disminuidos en mujeres postmenopáusicas. Estos bloquean la señal de las citoquinas que activan a los osteoclastos por lo tanto bloquean la resorción ósea. El uso prolongado de una terapia de reemplazo hormonal puede provocar cáncer de mama (.8,9)

También se emplean SERMs, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, como Raloxifeno que es el más empleado sin embargo puede dar lugar a un aumento del riesgo de tromboembolismo, embolia pulmonar e ictus. (8)

El denosumab, un fármaco más reciente, es un agente antirresortivo que inhibe RANKL, una proteína necesaria para la formación de osteoclastos tanto para su función como para su supervivencia. Los efectos adversos que puede producir son infecciones de la piel y tracto urinario. (9,10)

Por último, otra molécula empleada es la teriparatida que es un análogo de la hormona paratiroidea. La administración intermitente de hormona paratiroidea da lugar a un incremento en el número y actividad de los osteoblastos. El uso prolongado de péptidos de la PTH da lugar a osteosarcoma. (9,10,11,12)

Observamos de todo lo anteriormente dicho que los tratamientos tienen múltiples efectos adversos, pero además estos actúan una vez diagnosticada la enfermedad, no hay ningún método para que, una vez producida la fractura osteoporótica, sobre todo en personas mayores que son las más afectadas, halla una recuperación más rápida y una prevención de futuras fracturas.

Hay una clara necesidad de desarrollar un nuevo método para el tratamiento de las fracturas, así como una liberación de las moléculas controlada y localizada disminuyendo los efectos adversos mientras se esté favoreciendo una regeneración ósea de forma natural con una buena osteointegración y alta biocompatibilidad de los implantes.

Una posible mejora del tratamiento actual lo ofrecen los biomateriales a los cuales haremos referencia en esta revisión bibliográfica, en concreto nos centraremos en las biocerámicas. Estas son una gran opción para la realización de los implantes óseos debido a su excelente biocompatibilidad, osteointegración y osteoconducción, además de buenas propiedades mecánicas. (13)

Entre los materiales biocerámicos sintéticos más comunes se encuentra el fosfato de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio y vidrios bioactivos. (14) Estos cuatro tipos son el principal objeto de este trabajo.

Según su uso se diferencian 3 clases de biocerámicas que se mencionan en la *tabla 2*. (14)

Biocerámicas		
Biodegradable (no inerte)	Bioactivo (semi-inerte)	No reabsorbible (inerte)
Fosfatos cálcicos	Hidroxiapatitas	Alúmina
Fosfato tricálcico	Fosfato cálcico con silicio	Zirconia
Fosfato de calcio con aluminio	A/W vidrios-cerámicos	Carbón
Coralina	Cerámica bioactiva a base de óxido e hidróxido	Nitruro de silicón
Óxidos de fósforo y calcio		Aluminato de calcio

Tabla 2. Clasificación de las biocerámicas según su uso.

A continuación, intentaremos abordar los diferentes tipos de biocerámicas, así como los procedimientos llevados a cabo para mejorar sus propiedades mecánicas y biológicas para su aplicación en el hueso osteoporótico disminuyendo la larga convalecencia de los pacientes, mejorando su calidad de vida y disminuyendo la probabilidad de futuras fracturas.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es identificar las diferentes estrategias empleadas actualmente para el tratamiento de fracturas osteoporóticas centrándonos en las biocerámicas.

Por otro lado, intentaremos exponer los métodos y avances que se están valorando en la actualidad para mejorar las propiedades de estos biomateriales.

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de trabajo realizado

El tipo de estudio elegido para la realización de este trabajo es una revisión bibliográfica.

4.2 Bases de datos

La búsqueda se realizó entre los meses de Enero y Abril del año 2019.

Las bases de datos empleadas fueron las siguientes: Medlineplus, PubMed, ScienceDirect, SpringerLink .

Respecto a las páginas web empleadas fueron de fuentes oficiales.

La investigación se realizó a través del buscador Google Chrome.

Como traductor se usó “Google traductor”.

4.3 Términos de búsqueda

Utilizamos el tesoro de Medline Mesh en inglés que contiene los descriptores utilizados en la base de datos junto con los descriptores en ciencias de la salud en lenguaje español DeCS .

En la *tabla 3* reflejada a continuación ,mencionamos las palabras clave utilizadas en la búsqueda y los descriptores tanto en español como en inglés empleados. En algunos casos al no obtener resultados adecuados en la búsqueda se emplearon los términos en lenguaje libre mencionados también a continuación.

Palabras clave	Lenguaje libre	ESPAÑOL (deCS)	INGLÉS (MeSH)
Paciente con Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with osteoporosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis Relacionada con la edad • Pérdida ósea relacionada con la Edad • Osteoporosis Postraumática 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis, Age-Relate • Bone loss age-related
Biomateriales	<ul style="list-style-type: none"> • Biomaterials • Biomimetic Materials 	<ul style="list-style-type: none"> • Materiales Biocompatibles • Materiales Biomiméticos • Ensayo de Materiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Biomimetic Materials • Materials testing
Fracturas óseas	<ul style="list-style-type: none"> • Bone fractures 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas Óseas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone Fractures • Broken Bones

Tabla 3. Términos de búsqueda empleadas en la revisión bibliográfica sobre biocerámicas en el tratamiento de fracturas osteoporóticas.

4.4 Ecuaciones de búsqueda

Hemos utilizado principalmente los descriptores Mesh y términos de lenguaje libre anglosajón ya que nos ofrecía mayor cantidad de información y más adecuada al trabajo a realizar. El operador "AND" para incluir todos los descriptores antes mencionados y el término *(búsqueda truncada) al final de las palabras clave para obtener artículos relacionados.

También se emplearon los siguientes términos en lenguaje libre: "osteoporosis and nanoparticles", "bone cements", "hydroxyapatite bone", "bioactive glasses", "treatment of osteoporotic bone", "properties of bioceramics", "Bioceramic and CaS", "Mg, Si and osteoporosis"

4.5 Límites de búsqueda

- Revisiones bibliográficas

En los casos en que el límite de: revisión bibliográfica, no nos ofreció suficiente cantidad de artículos, considerando un mínimo de 8 artículos por búsqueda, se admitieron estudios clínicos.

- Artículos recientes últimos 15 años

4.6 Criterios de inclusión

- Artículos citados al menos 30 veces en otros artículos.

Admitimos artículos que tuviesen menos citas en el caso de que fuesen muy recientes del mes en que se estuviese realizando el propio trabajo, es decir, desde enero hasta abril del año 2019.

- Artículos que contengan información acerca de estudios sobre fragilidad, biocompatibilidad y osteointegración de biomateriales.
- Artículos con información acerca de la enfermedad y tratamientos actuales de las fracturas.
- Artículos que hablen sobre futuras investigaciones acerca de los biomateriales

4.7 Criterios de exclusión

- Artículos de más de 15 años.
- Artículos que no sean revisiones bibliográficas excluyendo los casos antes mencionados en límites de búsqueda.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ya en 1926, estudios de difracción y estudios químicos demostraron que la composición principal de huesos y dientes era la hidroxiapatita de calcio. Sin embargo, a parte de la hidroxiapatita hay una variedad de iones inmersos en esta red como el carbonato, el magnesio o el sodio. (15) El hueso está formado por aproximadamente un 60% de fase mineral, 15% fase orgánica y 25% de agua, hay dos tipos de hueso por un lado está el cortical o denso, el cual supone casi un 80% de la masa ósea cuya función es dar resistencia frente a esfuerzos mecánicos y el trabecular o poroso que forma cerca del 20% de la masa restante, este último participa en los intercambios metabólicos, es decir, en la regeneración ósea. El porcentaje que nos queda correspondiente a la parte mineral está formado principalmente por Ca, P y CO₂ (Ca=36.6%; P=17.1%; CO₂= 4.8%), lo que le confiere su carácter apatítico antes mencionado. (16)

Para el tratamiento de las fracturas se utilizan implantes de diversos materiales. En esta revisión nos centraremos en el uso de los materiales biocerámicos para el tratamiento de las fracturas osteoporóticas, estos podemos encontrarlos en forma de cementos inyectables, granulados, bloques porosos, polvos o andamios.(17,18) Las cerámicas bioactivas ideales tienen que tener las siguientes características: biocompatibilidad, osteoconducción, osteoinducción, permitir la angiogénesis, ser biodegradable, no ser tóxicas y tener la flexibilidad para obtener diferentes formas (19). Sin embargo tener todas estas características es complicado, por ello para mejorar las propiedades de las biocerámicas, se emplean técnicas como la reducción del tamaño de partícula hasta llegar a una escala nanométrica, impresión 3D o combinación con otros materiales como los polímeros.(20,21)

A continuación, vamos a hablar de los cuatro tipos de biocerámicas sintéticas más comunes y las diferentes formas en las que podemos encontrarlas así como su aplicación a las fracturas osteoporóticas.

5.1 Fosfatos de calcio.

Son una familia química que se diferencian en la relación molar Ca/P, destacan :la Hidroxiapatita fosfocálcica estequiométrica (HAp), fosfato tricálcico (β -TCP y α -TCP), formulaciones bifásicas (fosfatos bifásicos), trifásicas y multifásicas. (16) Se definen como materiales que tienen poca resistencia al impacto y a la fractura, por lo que no pueden aplicarse a zonas que requieran resistir cargas cíclicas, son materiales biocerámicos que no se deforman plásticamente. Son frecuentemente usados como sustitutos del hueso ya que su composición química es cercana al hueso natural y es altamente biocompatible (19,22)

La superficie y la estructura, que puede ser subcrónica e incluso nanométrica, de las biocerámicas de CaP son esenciales ya que determinan el comportamiento de las células óseas influyendo en la proliferación, orientación citoesquelética y su diferenciación, importantes cuando queremos tratar fracturas osteoporóticas.(22) El estudio de Zhang et al.(23) demostró que las células osteogénicas responden positivamente al cambio de tamaño de las partículas de las biocerámicas de CaP, es decir, se favorece la adhesión y la proliferación celular cuando la estructura es subcrónica, en conclusión, aumenta la formación del hueso a medida que disminuye el tamaño de la partícula. Por otro lado, McBeath et al.(23) también afirman, que la nanotopografía tridimensional podría ser un factor osteoinductivo clave, provocando la diferenciación de las células madre mesenquimales. Además, un estudio realizado por Jiang et al.(23) afirmó que una superficie de titanio modificado con fosfato de octacalcio con estructura micro o nanométrica aumenta la capacidad de mineralización de los osteoblastos, en concordancia con este estudio Xu et al.(23) mostró que un andamio de polietercetona-nanohidroxiapatita reforzado con fibra de carbono micro / nano-topográfica aumentaba de forma excepcional la formación del hueso mejorando además la osteointegración del implante. Estudios adicionales como el de Lin et al.(23) confirman que las biocerámicas de CaP con una superficie micro- / nanométrica se asemejan a la estructura del hueso natural y de la matriz promoviendo en consecuencia la osteogénesis y la angiogénesis de las células progenitoras. En relación también al tamaño de partícula y el empleo del CaP como biomaterial mencionaremos el estudio de Ha et al.(23) que puso en evidencia que las nanopartículas de fosfato alteran el comportamiento de los osteoblastos mediante la señalización ERK1/2, favoreciendo la formación de células óseas. Por último cabe mencionar a Zhao et al.(23) que llevaron a cabo un estudio en el que se fabricó una biocerámica de CaP por vía hidrotérmica para la realización de un andamio de micro-bigotes con reforzamiento de nanopartículas. Esta modificación dio lugar a una mayor resistencia a la compresión , una adecuada degradación y un aumento de adhesión celular que las biocerámicas tradicionales. Todas estas ventajas desembocan en una menor probabilidad de fractura ósea y una mayor formación de tejido óseo.

Los andamios biocerámicos deben degradarse en un periodo de tiempo adecuado mediante disolución química pasiva y resorción por los osteoclastos para que haya una correcta regeneración ósea. El b-tcp se degrada muy rápido mientras que la HA es insoluble por tanto un material bifásico podría ser óptimo para una resorción adecuada.(16) Yamada et al.(23) en su estudio utilizaron células de hueso de conejo que

implantaron en dos tipos de sustrato con diferente concentración de b-tcp/Ha, es decir fabricaron un material bifásico. Los resultados mostraron que la biocerámica compuesta por B-TCP/HA en proporción 25/75 tuvo una mayor resorción del hueso lo que favorece el remodelado necesario en la osteoporosis.

Otro tema interesante relacionado en concreto con la hidroxiapatita, que es el principal componente del hueso, es la posibilidad de aumentar su síntesis a través de hidrogeles peptídicos que imitan la matriz extracelular. El colágeno, la gelatina, alginato y el quitosán son polímeros naturales que se emplean en la producción de andamios que incorporan además nanopartículas de HAP para la regeneración ósea necesaria en la osteoporosis. (24,25). La construcción de andamios de CaP con colágeno añadiendo dexametasona (DEX) mejora la osteoconductividad del material. Se forman nanopartículas de CaP cargadas con DEX que posteriormente se mezclan con una solución acuosa de colágeno y partículas de hielo preparadas previamente. (26,27) Los resultados de los estudios realizados por Y. Chen et al. (27) demostraron que la esponja de colágeno-partículas de hielo es mejor para la formación del cartílago y la maduración de los condrocitos que el andamio control. Los andamios de colágeno-CaP-DEX tienen poros grandes bien interconectados. Los poros grandes esféricos se reparten de forma igualitaria en todos los andamios y su tamaño es muy similar al tamaño de las partículas de hielo preparadas con anterioridad, utilizadas como material porógeno. Las partículas de CaP- colágeno cargadas con DEX están inmersas en las matrices de colágeno en las paredes de los poros y, por lo tanto, aumentan la rugosidad de la superficie de los poros de los andamios híbridos. Las células mesenquimales se cultivan en estos andamios con una gran viabilidad. (27) La mejora de la osteoconductividad, el aumento de colágeno y maduración de los condrocitos, la alta viabilidad de las células mesenquimales son factores que disminuyen la probabilidad de una futura fractura, por lo tanto, se favorece la regeneración del hueso.

Las biocerámicas son compuestos frágiles tal y como se mencionó al principio, pero resistentes mientras que los polímeros son compuestos poco resistentes, pero no tan duros, su mezcla tal y como demostró Yang et al. (28) con los andamios de PLGA / HA porosos usando una técnica 3D, ofrece beneficios a la hora de realizar un implante en fracturas osteoporóticas. Se formó la superficie de los andamios con quitosano cuaternizado dando lugar a compuestos bioactivos porosos de PLGA / HA / HACC (HACC: hidroxipropiltrimetil amonio cloruro quitosano). Este compuesto tiene una aplicación beneficiosa en ingeniería del tejido óseo ya que tiene menor riesgo de adhesión bacteriana, especialmente para el tratamiento de defectos óseos contaminados o infectados y para la profilaxis de la infección ósea. Por otro lado la técnica 3D nos permite adaptarnos a lo que el usuario necesita biomimetizar ya sea la porosidad, dimensiones o propiedades mecánicas. Estas estructuras se cultivan en células madre y se pueden fortalecer con factores de crecimiento, como las proteínas morfogenéticas óseas y el factor de crecimiento endotelial vascular que favorecen el remodelado óseo. (29,30) Al igual que hemos mencionado antes la nanotecnología empleada para la liberación de fármacos usados en la osteoporosis, la impresión 3D también nos permite realizar estos sistemas de liberación dual y controlada. Los andamios porosos pueden ofrecer un espacio en 3D para el crecimiento celular y formación de matriz extracelular y soporte estructural para el hueso recién formado (28)

Ya hemos visto que los fosfatos de calcio son una buena opción para el tratamiento de fracturas osteoporóticas y que diversos autores los utilizan por sus buenas propiedades en relación al hueso, mejorando sus carencias con diversas técnicas.

Otro tipo de biocerámicas ampliamente utilizada y de la que trataremos a continuación son los sulfatos de calcio.

5.2 Sulfato de calcio

El sulfato de calcio tiene como ventajas tal y como menciona Fuzhan_Zhang et al.(31) una amplia gama de fuentes; osteoconductividad con poca reacción de cuerpo extraño; microporos que pueden ser un andamio favorable para el crecimiento del hueso nuevo; y la misma tasa de reabsorción que el hueso natural.

Turner et al.(31) emplearon CaSO₄ para la fractura ósea en el humero proximal utilizando como modelo animal el perro, y el CaSO₄ fue totalmente reabsorbido y sustituido por hueso al cabo de 13 semanas. Por otro lado, utilizando este mismo material Watson et al (32) rehabilitaron a ocho pacientes con fracturas metafisarias tibiales proximales o distales graves, además dieron un apoyo estructural intraoperatorio temporal hasta que se colocara el implante. Se percibió crecimiento óseo en todos los pacientes y, en siete de los ocho pacientes, la formación progreso durante los 3 meses del estudio. El CaSO₄ se había reabsorbido prácticamente por completo en esos meses en todos los pacientes. Además, el estudio de Liu et al (32) mostró que la inyección local de CaSO₄ mejora de forma considerable la cantidad, densidad y rendimiento biomecánico de las trabéculas óseas en vertebras osteoporóticas. A su vez sugieren que mediante este material disminuimos el riesgo potencial de fractura en pacientes osteoporóticos.(32)

Su rápida degradación, pérdida de la resistencia a la compresión y falta de bioactividad ha disminuido su aplicación actual para el tratamiento de fracturas óseas, para solucionar este problema, estudios recientes demostraron que la adición de un material orgánico o polimérico al sulfato de calcio podría incrementar su resistencia y disminuir su reabsorción. Por otro lado, las nanopartículas de cerámica o carbonato de apatita retrasan la degradación de este cemento. Mediante estas técnicas podría considerarse su aplicación a las fracturas osteoporóticas.(20,31,33) Otra forma de mejorar las propiedades del sulfato de calcio para mejorar su aplicación a defectos óseos es la adición de proteína de seda similar al colágeno. Este material es barato y abundante y no presenta inmunogenicidad. Por un lado, los grupos carboxilo e hidroxilo mejoran las cohesiones de las moléculas de sulfato de calcio y por otro lado aumento el tiempo de fraguado del material. (31)

De forma adicional se puede aumentar la resistencia a la degradación del material, por el método de la tecnología 3D y el método de liofilización. Se fabricó este compuesto poroso de biocerámica y seda con estructuras de poros jerárquicas que presentó una ventaja frente a la osteogénesis in vitro y vivo. Determinados rangos de mayor densidad celular pueden promover los contactos intercelulares y la señalización paracrina, lo cual es beneficioso para el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de las células óseas, favoreciendo la recuperación ante la fractura osteoporótica.(31)

Otro de los materiales biocerámicas comúnmente utilizados que hemos mencionado al inicio de esta revisión es el silicato de calcio que ofrece un ambiente propicio para la

regeneración ósea. A continuación, hablaremos con más detalle de este material prometedor.

5.3 Silicato de calcio

Este material se compone de iones de calcio, que son el principal componente del hueso. El silicio es un elemento químico que se biodegrada, además da lugar a la diferenciación de las células madre óseas y por otro lado acelera la formación del nuevo hueso. (34) Sin embargo, estas biocerámicas por si solas tiene el inconveniente de que se disuelven rápidamente lo que para un implante a largo plazo como en el caso de osteoporosis es contraproducente. Para mejorar su bioactividad diversos autores en sus investigaciones lo combinan con diferentes elementos, por ejemplo Peng et al(35) en su estudio mostraron que los andamios mesoporosos de calcio silicato y quitosano junto con la-doped promueve la formación ósea mediante estimulación de la vía osteogénica. OCN, Runx2 y ALP son los biomarcadores que favorecen la formación del tejido óseo y que son estimulados por este elemento. Esto nos hace pensar en la posibilidad de aplicarlo a defectos óseos. (35) Por otro lado, Xiong et al (35) en su estudio diseño un material biocompuesto formado por óxido de grafeno reducido / silicato de zinc / silicato de calcio que demostró un aumento de biomineralización y angiogénesis. Los iones de Zn disminuían la diferenciación de los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea. Por todas estas funciones parece otra buena opción para el tratamiento de fracturas osteoporóticas. Otros autores que también combinaron el silicato de calcio con el Zn fue Yu et al (35), que en su investigación utilizaron esta combinación de materiales para revestir los implantes de titanio y demostraron con existo un aumento de formación de tejido óseo. El posible mecanismo por el cual actúa este revestimiento se detalla en la Figura 3. (35)

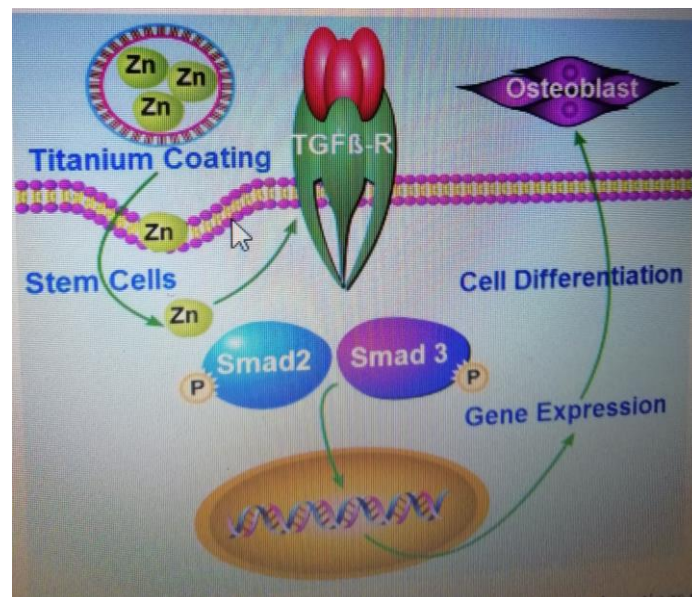


Figura 3. Revestimiento de silicato de calcio modificado con Zn.

Según esta información recaudada podemos afirmar que las biocerámicas no se emplean de manera solitaria, sino que se combinan tanto con moléculas para tratar farmacológicamente la enfermedad, como con otros materiales para mejorar sus propiedades mecánicas a la hora de implantarlas en la fractura osteoporótica.

Por último, hablaremos de otro tipo de biomaterial también comúnmente utilizado en el tratamiento de las fracturas osteoporóticas que son los vidrios bioactivos.

5.4 **Vidrios bioactivos**

Los vidrios bioactivos están adquiriendo importancia e interés para su uso en procesos de regeneración ósea gracias a la similitud de sus componentes con el hueso, su biocompatibilidad, hidrofilia y osteoconductividad (37) El primer vidrio bioactivo (Bioglass 45S5) fue fabricado por L.Hench en 1969. Su composición fueron diferentes proporciones molares de SiO₂, P₂O₅, Na₂O y CaO, los cuales a día de hoy se siguen empleando en diferentes vidrios bioactivos. (38) La diferencia fundamental entre un vidrio convencional y un vidrio bioactivo es que la red de silicato se encuentra más abierta. Cuando estos últimos están en contacto con el fluido corporal empiezan a liberar iones de fosfato y de calcio lo que favorece la formación de una capa de apatita que es el principal componente del hueso.(37,39,40)

Diversos autores investigan la aplicación de los vidrios bioactivos a fracturas osteoporóticas como por ejemplo Gómez Cerezo et al (41) que, en su estudio, incorporaron galio al vidrio mesoporoso bioactivo viendo en sus resultados que había una mejora en la formación ósea. En su investigación vieron que los iones de galio favorecen la señalización para la diferenciación temprana de los osteoblastos y también sugiere que hay un impedimento hacia la formación de los osteoclastos. De acuerdo a sus resultados lo proponen como una buena opción para el tratamiento de las fracturas osteoporóticas.

Las propiedades de estos materiales bioactivos se pueden mejorar con la adición de óxidos en cantidades traza o de elementos químicos como el estroncio, magnesio, silicio o boro. Por ejemplo, añadir estroncio supone una ventaja ya que aumenta la velocidad de formación de la capa de apatita y disminuye la relación Ca/P por lo que aumenta la estabilidad de esta. (39) Yamada et al (42) en su estudio de cultivo celular sugieren que la combinación de los vidrios bioactivos con iones como el Si, Ca y Mg sirven para regular la mineralización ósea. Fiorilli et al.(43) incorporaron mediante dos métodos, estroncio al vidrio mesoporoso bioactivo. Su estudio mostró una liberación completa del estroncio al cabo de 7 días y un excelente comportamiento bioactivo que se deduce de la formación de una capa de hidroxiapatita en la superficie, fue un material poco inmunogénico y demostró favorecer la formación de osteoblastos lo que confirma su posibilidad de uso para el remodelado ósea en fracturas como las osteoporóticas. Por otro lado, Montalbano et al. (44) también utilizó en su estudio vidrio mesoporoso bioactivo, pero lo combinó además de con estroncio, con colágeno tipo 1 consiguiendo un material híbrido. En el compuesto, tras siete días de estimulación por el fluido corporal, se observó la deposición de minerales de apatita. El uso de vidrio bioactivo mejora la cinética del material haciendo que la regeneración sea más rápida. La gran absorción de agua favoreció la liberación de iones de estroncio al cabo de 3 días y su intercambio con el medio, favoreciendo la pro-osteogenesis. Concluyen haciendo referencia a este material como una posible opción para implantes óseos donde se necesite regeneración. Otros autores como Balasubramanian et al (45), en su investigación reportaron una muy buena

capacidad angiogénica en los vidrios mesoporosos bioactivos que contienen boro.(45) Por último Belluci et al (46) fabricaron un vidrio bioactivo de silicato con K₂O rico en CaO, MgO y/o SrO. Los resultados que obtuvieron mostraron tanto en el vidrio bioactivo modificado con SrO, pero especialmente en el que contenía MgO una fuerte estimulación del crecimiento celular lo que les hace candidatos idóneos para implantes dentales y de regeneración ósea.(46)

El empleo de biocerámicas en los implantes óseos ofrece una serie de ventajas frente a otros materiales como su osteointegración, osteoconductividad, aumento de regeneración ósea y sobre todo su alta biocompatibilidad. Existen diferentes tipos de biocerámicas como los fosfatos cálcicos, sulfato cálcico, silicato cálcico o los vidrios bioactivos que a su vez pueden contener silicio, fosfato o borato. La composición química de los fosfatos de calcio es altamente semejante al hueso natural. Al igual que todas las biocerámicas, tienen malas propiedades mecánicas. Para mejorar y potenciar las propiedades de los fosfatos de calcio se disminuye el tamaño de partícula hasta llegar a una escala nanométrica mejorando la regeneración del hueso, se pueden combinar con polímeros obteniendo materiales bifásicos disminuyendo su fragilidad, a través de hidrogeles se puede aumentar la formación de la HA principal componente del hueso, o incluso podemos añadir fármacos como la Dexometasona para aliviar la inflamación característica de una fractura ósea. Otra posibilidad es la adición y recubrimiento con materiales como el quitosano que también se realiza en el silicato de calcio, este material tiene propiedades antibacterianas, esto es relevante ya que estamos ante una cirugía para realizar el implante.

Una forma innovadora y rentable de mejorar la bioactividad del silicato de calcio ,que tiene la ventaja de que favorece la diferenciación de las células óseas, es la adición de proteína de seda mediante la técnica de impresión 3D. Pero también la adición de la-dope o Zn incrementa la formación del hueso. Este elemento químico, el Zn, se utiliza también en combinación con los vidrios bioactivos, que a su vez pueden contener otros elementos trazas como el galio, estroncio, silicio, calcio, magnesio o boro , todos ellos favorecen la regeneración ósea.

Todas estas ventajas y mejoras de este tipo de biocerámicas tienen como objetivo una mejora en el tratamiento de las fracturas osteoporóticas ya que al aumentar la regeneración ósea disminuimos el tiempo de convalecencia de los pacientes, que al estar largo tiempo sin realizar movimientos, una vez recuperados tenían la probabilidad muy elevada de sufrir otra vez una fractura . Además, estamos adaptando un material bioactivo a nuestro cuerpo favoreciendo su integración e intercambio con el medio evitando el rechazo al trasplante, es decir, la reacción inmunogénica de nuestro cuerpo, disminuyendo la probabilidad de futuras complicaciones. Por otro lado, estamos obteniendo sistemas de liberación de fármacos controlada e incluso dual para tratar de forma más eficaz la enfermedad. Por último, estamos añadiendo materiales antibacterianos, para evitar infecciones que pueden ser frecuentes en personas de cierta edad ya que disminuye la capacidad de defensa del propio organismo.

6. CONCLUSIONES

- Las biocerámicas son un material ideal para realizar implantes óseos debido a sus características y semejanzas con el hueso.
- Las biocerámicas más empleadas y estudiadas actualmente son los fosfatos de calcio, silicato de calcio, sulfato de calcio y vidrios bioactivos
- Las diferentes modificaciones que se realizan en cada una de ellas potencian la bioactividad de la biocerámicas y mejoran sus propiedades mecánicas.
- El empleo de estos biomateriales disminuye el tiempo de convalecencia y mejora la calidad de vida del paciente con problemas osteoporóticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hermoso de Mendoza M. Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. Anales del sistema sanitario de Navarra [Internet]. 2003 [citado 26/01/2019]; 3:29-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716357>
2. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. NIH bones [Internet]. 2018 [citado 26/01/2019]. Disponible en <https://www.bones.nih.gov/>
3. Kyllönen L, D'Este M, Alini M, Eglin D. Local drug delivery for enhancing fracture healing in osteoporotic bone. 2015 Acta Biomaterialia [Internet]. 2015 [citado 26/01/2019]; 11:412-434. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706114003894>
4. Sociedad española de Geriátría y Gerontología. SEGG. En España la osteoporosis afecta a 3,5 millones de personas. Revista española de geriatría y gerontología [Internet]. 2017 [citado 29/01/2019]. Disponible en <https://www.segg.es/institucional/2017/02/23/en-espa%C3%B1a-la-osteoporosis-afecta-a-3-millones-y-medio-de-personas>
5. Kling J. M, Clarke B. L, Sandhu N. P. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. Journal of women's health [Internet]. 2014 [citado 29/01/2019]; 23(7):563-7. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766381>
6. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. The New England journal of medicine [Internet]. 1992 [citado 29/01/2019]; 327(23):1637-42. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331788>
7. Cranney A, Weiler H, O'Donnell S, Pui L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. The American journal of clinical nutrition [Internet]. 2008 [citado 29/01/2019]; 88(2):513S-519S. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689393>
8. Chen JS and Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. Nature reviews. Endocrinology [Internet]. 2011 [citado 01/02/2019]; 8(2):81-91. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894214>
9. Vandenbroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. . Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. Clinical interventions in aging [Internet]. 2017 [citado 01/02/2019]; 12:1065-1077. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28740372
10. Khan M, Cheung AM, Khan AA. (2017). Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. Endocrinology and metabolism clinics of North America [Internet]. 2017 [citado 01/02/2019]; 46(1):181-192. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131131>

11. Torrijos Eslava A, Bohórquez Heras C, Peiteado López, D. El ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. Seminarios de la fundación española de reumatología [Internet]. 2005 [citado 04/02/2019]; 6:41-88. Disponible en <https://www.elsevier.es/en-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-el-ranelato-estroncio-el-tratamiento-S1577356605744845?redirectNew=true>
12. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos internatinal [Internet]. 2019 [citado 04/02/2019]; 30:3-44. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30324412>
13. Eliaz N and Metoki N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications. Materials (Basel Switzerland) [Internet]. 2017 [citado 04/02/2019]; 10:4. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772697>
14. Barber F, Spenciner D, Bhattacharyya S, Miller L. Biocomposite Implants Composed of Poly(Lactide-co-Glycolide)/ β -Tricalcium Phosphate: Systematic Review of Imaging, Complication, and Performance Outcomes. Materials (Basel Switzerland) [Internet]. 2018 [citado 09/02/2019]; 33(3):683-689. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998641>
15. Siddiqui H, Pickering K, Mucalo M. A Review on the Use of Hydroxyapatite-Carbonaceous Structure Composites in Bone Replacement Materials for Strengthening Purposes. Materials (Basel) [Internet] 2018 [citado 09/02/2019]; 11:10. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30249999>
16. Loreno Botero Y. HIDROXIAPATITA CARBONATADA, UNA OPCIÓN COMO BIOMATERIAL PARA IMPLANTES: UNA REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE. Revista colombiana de materiales [Internet] 2016 [citado 09/02/2019]; 8:79-97 Disponible en <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/materiales/article/view/26893/20780236>
17. Arcos D, Boccaccini A, Bohner M, Díez-Pérez A, Epple M, Gómez-Barrena E. The relevance of biomaterials to the prevention and treatment of osteoporosis. Acta Biomaterialia [Internet] 2014 [citado 09/02/2019]; 10(5):1793-80 Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418434>
18. Steffi C, Shi Z, Kong C, Wang W. Modulation of Osteoclast Interactions with Orthopaedic Biomaterials. Journal of functional biomaterials [Internet] 2018 [citado 12/02/2019]; 9:(1) Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29495358>
19. Prakasam M, Locs J, Salma-Ancane, K, Loca D, Largeteau A, Berzina-Cimdina L. Biodegradable Materials and Metallic Implants-A Review. Journal of functional biomaterials [Internet] 2017 [citado 12/02/2019]; 8:(4) Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954399>

20. Gao C, Wei D, Yang H, Tao Chen T, Yang L. Nanotechnology for treating osteoporotic vertebral fractures. *International journal of Nanomedicine* [Internet] 2015 [citado 12/02/2019]; 10:5139–5157. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4540116/>
21. Iman S, Roohani R, Zreiqat H. Nanoparticles: a promising new therapeutic platform for bone regeneration?. *Future Medicine* [Internet]. 2017 [citado 12/02/2019]; 12:5. Disponible en <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/nm-2016-0423>
22. Baino F, Novajra G, Vitale-Brovarone C. Bioceramics and Scaffolds: A Winning Combination for Tissue Engineering. *Frontiers in bioengineering and biotechnology* [Internet] 2015 [citado 20/02/2019]; 3:202. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681769/>
23. Zhao R, Chen S, Yuan B, Chen X, Yang X, Song Y, Tang H, Yang X, Zhu X, Zhang X. Healing of osteoporotic bone defects by micro-/nano-structured calcium phosphate bioceramics. *Royal society of chemistry* [Internet]. 2019 [citado 20/02/2019]; 1(6):2721-2732. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672553>
24. Cannillo V, Fabbri P, Sola A. Production of Bioglass 45S5 – Polycaprolactone composite scaffolds via salt-leaching. *International conference on composite materials* [Internet] 2012 [citado 24/02/2019]; 1:1-8. Disponible en <http://iccm-central.org/Proceedings/ICCM17proceedings/Themes/Applications/BIOMEDICAL%20APPLICATIONS/B1.5A%20Cannillo.pdf>
25. Rivas M, Del Valle LJ, Alemán C, Puiggali J. Peptide Self-Assembly into Hydrogels for Biomedical Applications Related to Hydroxyapatite. *Gels (Basel Switzerland)* [internet] 2019 [citado 10/03/2019]; 5: (1). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845674>
26. Chen Y, Kawazoe N, Chen G. Preparation of dexamethasone-loaded biphasic calcium phosphate nanoparticles/collagen porous composite scaffolds for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia* [Internet]. 2018 [citado 10/03/2019]; 67:341-353. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242161>
27. Chen G, Kawazoe N. Porous Scaffolds for Regeneration of Cartilage, Bone and Osteochondral Tissue. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. [internet]. 2018 [citado 10/03/2019]; 1058:171-191. Disponible en <https://europemc.org/abstract/med/29691822>
28. Yang Y, Yang S, Wang Y, Yu Z, Ao H, Zhang H, Qin L, Guillaume O, Eglin D, Richards RG, Tang T. Anti-infective efficacy, cytocompatibility and biocompatibility of a 3D-printed osteoconductive composite scaffold functionalized with quaternized chitosan. *Acta Biomaterialia* [Internet]. 2016 [citado 14/03/2019]; 46:112-128. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686039>

29. Yang C, Wang X, Ma B, Zhu H, Huan Z, Ma N, Wu C, Chang J. 3D-Printed Bioactive Ca₃SiO₅ Bone Cement Scaffolds with Nano Surface Structure for Bone Regeneration. ACS applied materials and interfaces [Internet] 2017 [citado 14/03/2019]; 9(7):5757-5767. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117976>
30. Donglei W, Suh J, Jung H, David A, Yang L. Nanotechnology Treatment Options for Osteoporosis and Its Corresponding Consequences. Regenerative Biology and Medicine in Osteoporosis [internet]. 2016 [citado 20/03/2019]; 14(5):239-247. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-016-0324-1>
31. Zhang F, Zhu H, Wang G, Xie J, Tao Y, Xia W. Preparation and characterization of a silk fibroin/calcium sulfate bone cement. Journal of biomedical materials research [Internet]. 2017 [citado 20/03/2019]; 106(2):512-519. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=preparation+and+characterization+of+a+silk+fibroin+%2Fcalcium+sulfate>
32. Liu D, Wu ZX, Zhang Y, Wang CR, Xie QY, Gong K, Zhang B, Quan Y, Pan XM. Local Treatment of Osteoporotic Sheep Vertebral Body With Calcium Sulfate for Decreasing the Potential Fracture Risk: Microstructural and Biomechanical Evaluations. Clinical spine surgery [Internet] 2016 [citado 24/03/2019]; 9(7):E358-64. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Local+Treatment+of+Osteoporotic+Sheep+Vertebral+Body+With+Calcium+Sulfate+for+Decreasing+the+Potential+Fracture+Risk.+Clinical+Spine+Surgery>
33. Tracy Watson Daemeon J, Nicolaou A. Orthobiologics in the Augmentation of Osteoporotic Fractures. Orthopedic Management of Fractures [Internet] 2014 [citado 24/03/2019]; 13(1):22-29. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-014-0249-5>
34. Peng XY, Hu M, Liao F, Yang F, Ke QF, Guo YP, Zhu ZH. La-Doped mesoporous calcium silicate/chitosan scaffolds for bone tissue engineering. Biomaterials science [Internet] 2019 [citado 30/03/2019]; 7(4):1565-1573. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=LaDoped+mesoporous+calcium+silicate%2Fchitosan+scaffolds+for+bone+tissue+engineering.+Biomaterials+Science>.
35. Yu J, Xu L, Li K, Xie N, Xi Y, Wang Y, Zheng X, Chen X, Wang M, Ye X. Zinc-modified Calcium Silicate Coatings Promote Osteogenic Differentiation through TGF- β /Smad Pathway and Osseointegration in Osteopenic Rabbits. Nature publishing group [internet]. 2017 [citado 30/03/2019]; 7(1):3440. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28611362>
36. Xiong K, Wu T, Fan Q, Chen L, Yan M. Novel Reduced Graphene Oxide/Zinc Silicate/Calcium Silicate Electroconductive Biocomposite for Stimulating Osteoporotic Bone Regeneration. ACS applied materials and interfaces [internet] 2017 [citado 4/04/2019]; 9(51):44356-44368. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211449>

37. Ma H, Feng C, Chang J, Wu C. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomaterialia* [Internet] 2018 [citado 04/03/2019]; 1;79:37-59. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165201>
38. Brauer DS. Bioactive glasses—structure and properties. *Angewandte Chemie* [internet] 2015 [citado 10/04/2019]; 54(14):4160-81. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765017>
39. 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 (Basel switzerland)* [internet]. 2018 [citado 10/04/2019]; 1(12). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545136>
40. Rahaman MN, Day DE, Bal BS, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, Tomsia AP. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia* [internet] 2011 [citado 15/04/2019]; 7(6):2355-73. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21421084>
41. Gómez-Cerezo N, Verron E, Montouillout V, Fayon F, Lagadec P, Bouler JM, Bujoli B, Arcos D, Vallet-Regí M. The response of pre-osteoblasts and osteoclasts to gallium containing mesoporous bioactive glasses. *Acta Biomaterialia* [internet]. 2018 [citado 15/04/2019]; 76:333-343. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29966758>
42. Yamada S, Ota Y, Obata A, Kasuga T. Osteoblast-like cell responses to ion products released from magnesium- and silicate-containing calcium carbonates. *Biomedical materials and engineering* [Internet] 2017 [citado 15/04/2019]; 28(1):47-56. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28269744>
43. Fiorilli S, Molino G, Pontremoli C, Iviglia G, Torre E, Cassinelli C, Morra M, Vitale-Brovarone C. The Incorporation of Strontium to Improve Bone-Regeneration Ability of Mesoporous Bioactive Glasses. *Materials (basel)* [internet] 2018 [citado 15/04/2019]; 11: (5). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29701683>
44. Montalbano G, Fiorilli S, Caneschi A, Vitale-Brovarone C. Type I Collagen and Strontium-Containing Mesoporous Glass Particles as Hybrid Material for 3D Printing of Bone-Like Materials. *Material (basel, Switzerland)* [internet] 2018 [citado 16/04/2019]; 11(5). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710811>
45. Balasubramanian P, Hupa L, Jokic B, Detsch R, Grunewald A, Boccaccini AR. Angiogenic potential of boron-containing bioactive glasses: in vitro study. *Journal of Materials Science* [internet]. 2017 [citado 17/04/2019]; 52(15):8785-8792. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-016-0563-7>
46. Bellucci D, Sola A, Salvatori R, Anesi A, Chiarini L3, Cannillo V2. (2017). Role of magnesium oxide and strontium oxide as modifiers in silicate-based bioactive glasses: Effects on thermal behaviour, mechanical properties and in-vitro bioactivity. *Materials science and engineering* [internet]. 2017 [citado 18/04/2019]; 72:566-575 Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28024623>