



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

BIOMATERIALES PARA REGENERACIÓN ÓSEA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2024

Autor: Ernesto Arróniz Gomariz

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Regeneración ósea:	6
Andamios	12
OBJETIVOS	15
MATERIALES Y MÉTODOS	15
Diseño:	15
Estrategia de búsqueda:	15
Criterios de selección:	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
Características de los biomateriales	20
Tipos de biomateriales	22
Avances en biomateriales para regeneración ósea: ingeniería de tejidos	32
Regeneración ósea a partir de combinación de materiales	34
Estrategias combinadas a partir de nanopartículas.	37
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

RESUMEN

Introducción: la regeneración ósea representa un campo de investigación esencial en la investigación biomédica y farmacéutica, ofreciendo una vía prometedora para abordar desafíos clínicos asociados con lesiones traumáticas, enfermedades óseas y procedimientos quirúrgicos. Dentro de este marco, los biomateriales han adquirido una posición destacada al proporcionar soluciones innovadoras para potenciar y acelerar los procesos regenerativos, ofreciendo una plataforma versátil y prometedora para el diseño de terapias innovadoras.

Objetivos: Este trabajo se propone realizar una revisión bibliográfica enfocada en los biomateriales utilizados en la regeneración del tejido óseo. En términos específicos, busca identificar los materiales empleados, desde polímeros hasta cerámicas, así como definir sus características, explorar aplicaciones actuales y futuras, y evaluar estrategias combinadas para la regeneración ósea.

Materiales y métodos: se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a partir de documentos científicos obtenidos en la base de datos Medline, a través del buscador PubMed.

Resultados y discusión: aborda aspectos fundamentales sobre biomateriales, incluyendo sus características y diversos tipos, además de explorar ejemplos específicos de su aplicación. La interacción entre estas características y su relevancia en la regeneración ósea se destaca proporcionando una visión integral que refuerza la importancia de estos materiales en el campo de la regeneración ósea.

Conclusiones: destaca la importancia y diversidad de los biomateriales en regeneración ósea. Se destaca la relevancia de estrategias combinadas, como el uso de factores de crecimiento y la ingeniería de tejidos para potenciar la efectividad de los biomateriales. En resumen, se sugiere que el hueso, compuesto naturalmente de compuestos cerámicos y poliméricos, motiva la necesidad de desarrollar nuevos materiales que fusionen estas propiedades para superar limitaciones en la regeneración ósea.

INTRODUCCIÓN

Los biomateriales son aquellos materiales que pueden ser implantados en organismos vivos. Tienen el potencial de revolucionar la medicina, permitiendo el desarrollo de nuevas terapias y tratamientos para una amplia gama de enfermedades y lesiones. Además, deben cumplir una serie de requisitos como biocompatibilidad, biodegradabilidad y resistencia mecánica, que se detallarán más adelante.

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

El tejido óseo es uno de los principales tipos de tejidos conectivos en el cuerpo humano y se clasifica en dos categorías principales:

- Tejido óseo compacto: es el tipo de tejido óseo más abundante. Se encuentra en la superficie de los huesos y en las partes del hueso que están sometidas a mayor estrés, como la diáfisis de los huesos largos. Está formado por osteonas (sistemas haversianos), que son unidades estructurales compuestas por canalículos, conductos de Havers y laminillas concéntricas.
- Tejido óseo esponjoso: se encuentra en el interior de los huesos, en las partes que no están sometidas a un estrés tan intenso. Está formado por trabéculas, que forman una red interconectada, proporcionando soporte estructural y permitiendo el paso de la médula ósea.

La principal diferencia entre el tejido óseo compacto y el tejido óseo esponjoso es su densidad. El tejido óseo compacto es más denso que el tejido óseo esponjoso, lo que le confiere una mayor resistencia mecánica. El tejido óseo esponjoso es menos denso que el tejido óseo compacto, pero es más ligero y tiene una mayor área de superficie, lo que le permite almacenar más médula ósea. En la figura 1 se muestra una imagen de una sección de un hueso largo,

en concreto la diáfisis, donde se muestra la organización y localización del hueso compacto y del esponjoso.

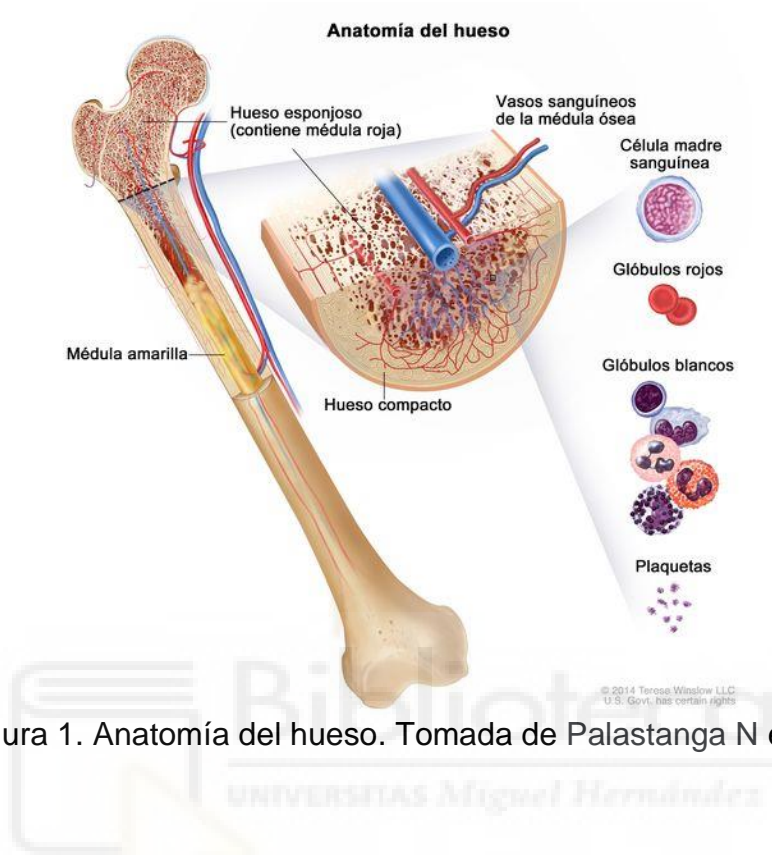


Figura 1. Anatomía del hueso. Tomada de Palastanga N et al. (24).

El hueso está compuesto aproximadamente por 30% de matriz orgánica, 60% de mineral y 10% de agua. El tejido óseo está formado por dos componentes principales: la matriz y las células óseas.

- Matriz extracelular (MEC): es una red tridimensional formada principalmente por colágeno tipo I (90%), que proporcionan resistencia y flexibilidad al hueso. La porción restante está representada por colágeno tipo III y proteínas no colágenas. La fase mineral del hueso está constituida principalmente por cristales de hidroxapatita, compuestos principalmente por fosfato de calcio, que contribuyen a la dureza y rigidez del tejido; en menor proporción hay magnesio, sodio, potasio y flúor.
- Componentes celulares: el tejido óseo contiene varios tipos de células, que son responsables de la formación, mantenimiento y

reparación del hueso. Nos vamos a centrar en tres tipos por su especial relevancia en nuestro tema:

- Osteoblastos: son las células responsables de la formación de nuevo hueso mediante la producción de colágeno y otras proteínas esenciales para la matriz extracelular. Se originan a partir de células madre mesenquimales, que se encuentran en la médula ósea. Los osteoblastos se adhieren a la superficie del hueso existente y secretan la matriz ósea. También secretan factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la diferenciación de otras células óseas.
- Osteocitos: son células óseas maduras que se encuentran dentro de la matriz ósea. Los osteocitos se originan a partir de osteoblastos, y son mucho más pequeños. Están conectados por canalículos y son fundamentales para la regulación de la homeostasis ósea, respondiendo a fuerzas mecánicas y facilitando la comunicación celular dentro del hueso.
- Osteoclastos: son las células responsables de la reabsorción del hueso viejo, liberando minerales y nutrientes de la matriz ósea. Este proceso es fundamental para el remodelado y mantenimiento del tejido óseo. Se originan a partir de células madre hematopoyéticas, que se encuentran en la médula ósea.

Los componentes celulares del hueso son esenciales para la formación, el mantenimiento y la reparación del hueso. La comprensión de estos componentes es importante para el desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades óseas.

Regeneración ósea:

Es el proceso de formación de nuevo hueso. Este proceso implica la formación de nuevo tejido óseo para restaurar la integridad estructural del hueso afectado; y puede ocurrir naturalmente, como en el caso de una fractura que se cura, o puede ser estimulado por un procedimiento quirúrgico.

El proceso de regeneración ósea lo podemos dividir en tres fases:

- Fase inflamatoria: comienza inmediatamente después de la lesión, donde las células especializadas (como los neutrófilos) limpian del área afectada los restos de tejido muerto para combatir la infección.
- Fase de reparación: se forma un cartílago provisional en el sitio de la lesión, proporcionando un andamiaje para el nuevo tejido óseo. Los osteoclastos comienzan a eliminar el hueso dañado, y los osteoblastos depositan matriz ósea sobre el cartílago, formando nuevo hueso.
- Fase de remodelación: el hueso recién formado se remodela y adapta a las fuerzas mecánicas aplicadas.

Los tipos de regeneración ósea más importantes son:

- Regeneración intramembranosa: ocurre dentro de una membrana de tejido conectivo, es común en huesos planos, como los del cráneo. Un ejemplo es la reparación de fracturas en el cráneo mediante la formación de hueso nuevo dentro de la membrana.
- Regeneración endocondral: involucra la formación de un modelo de cartílago que se convierte gradualmente en hueso, es un proceso típico en la formación de huesos largos, como los de las extremidades. Un ejemplo es la cicatrización de fracturas en huesos largos, donde el cartílago inicial actúa como un andamio para la formación ósea.
- Regeneración ósea por defecto: respuesta natural a fracturas o lesiones óseas, implica la formación de un callo óseo que se remodela con el tiempo. Un caso es la curación de fracturas simples o compuestas, donde el callo óseo proporciona estabilidad provisional antes de la remodelación final.

- Regeneración guiada del hueso: es la que utiliza biomateriales y andamios para guiar y promover el crecimiento óseo. Tiene aplicaciones, por ejemplo, en odontología para regenerar hueso alrededor de implantes dentales o en defectos periodontales.

- Terapia con células madre: utiliza células madre para estimular la regeneración ósea. Un caso relevante son las investigaciones en el uso de células madre para tratar defectos óseos y acelerar la curación de fracturas.

- Implantes y biomateriales: uso de materiales biocompatibles para reparar o reemplazar tejido óseo. Para por ejemplo implantes ortopédicos y biomateriales sintéticos que favorecen la regeneración en cirugías reconstructivas.

Estos tipos de regeneración ósea y casos ilustran la diversidad de enfoques y aplicaciones dentro del campo de biomateriales para la regeneración ósea. Cada uno de ellos contribuye de manera única a la mejora de la calidad de vida de los pacientes y al avance de la medicina regenerativa.

Casos más comunes de regeneración ósea en los que se utilizan biomateriales para facilitarla:

- Fracturas: en algunas fracturas complejas o de difícil curación, se pueden utilizar biomateriales para proporcionar un andamiaje estructural y estimular la regeneración ósea.

- Cirugía maxilofacial: tras la extracción de tumores, quistes u otros defectos en la mandíbula, se pueden utilizar biomateriales para facilitar la regeneración ósea y restaurar la forma y función facial.

- Implantología dental: en situaciones donde hay pérdida significativa de hueso alrededor de los dientes, se utilizan biomateriales para regenerar el hueso antes de colocar implantes dentales.

- Reconstrucción de tejido óseo después de cirugía oncológica: tras la extirpación de tumores óseos malignos, se pueden

emplear biomateriales para facilitar la regeneración ósea y reconstruir la anatomía normal.

Además, hay algunos casos en los que comúnmente no se utilizan biomateriales para facilitar la regeneración ósea, o donde su uso puede ser menos frecuente:

- Defectos congénitos: en casos de malformaciones congénitas en el desarrollo óseo, la corrección puede implicar técnicas quirúrgicas sin necesidad de biomateriales, dependiendo de la naturaleza y la extensión del defecto.

- Enfermedades infecciosas: en infecciones óseas graves, como la osteomielitis, el tratamiento puede involucrar la administración de antibióticos y la eliminación del tejido infectado, sin necesidad de biomateriales para la regeneración.

- Osteoporosis: la gestión de la osteoporosis se centra principalmente en medidas como la terapia farmacológica, la terapia física y el manejo de factores de riesgo, sin la necesidad directa de biomateriales para la regeneración ósea.

- Lesiones traumáticas: después de lesiones traumáticas, como fracturas expuestas, la regeneración ósea puede depender más de técnicas quirúrgicas para alinear y fijar el hueso, aunque en algunos casos, los biomateriales podrían ser útiles.

- Reparación de fracturas no unión: la reparación de fracturas no unión generalmente implica técnicas quirúrgicas para estimular la curación, aunque en algunos casos se pueden utilizar biomateriales para facilitar el proceso.

Vías de señalización:

Las vías de señalización para la regeneración ósea son sistemas de comunicación molecular dentro de las células que regulan los procesos biológicos relacionados con la formación y reparación del tejido óseo, las más importantes son:

1- Vía de señalización del Factor de Crecimiento Transformador Beta (TGF-Beta): Esta vía desempeña un papel fundamental en la regeneración ósea al regular procesos clave como la diferenciación celular, la proliferación y la síntesis de matriz extracelular. El TGF- β influye en las células mesenquimales para que se diferencien en osteoblastos, células responsables de la formación de nuevo hueso. Además, regula la actividad de las células osteoclasticas y osteoblásticas durante el proceso de remodelación ósea.

2- Vía de señalización de BMP (Bone Morphogenetics Proteins): las BMP son proteínas pertenecientes a la superfamilia del TGF- β y son esenciales para la formación y regeneración ósea. Estas proteínas desencadenan la diferenciación de células progenitoras en osteoblastos, estimulando así la osteogénesis. Su capacidad para inducir la formación de hueso las convierte en elementos clave en los procesos regenerativos del tejido óseo.

3- Vía de señalización Wnt: la vía de señalización Wnt es crucial en la regeneración ósea al regular la proliferación y diferenciación celular. Esta vía es esencial para el desarrollo óseo normal y la homeostasis, y su activación puede promover la formación de hueso. Wnt también interviene en la autorrenovación de las células madre óseas, desempeñando un papel integral en la regeneración del tejido óseo.

4- Vía de señalización de Hedgehog: la vía de señalización Hedgehog contribuye a la regeneración ósea al influir en la proliferación y diferenciación de las células madre óseas. Esta vía desencadena respuestas celulares que son esenciales para la formación y remodelación del hueso.

Factores implicados en la regeneración ósea

Hay algunos factores implicados en la regeneración ósea que desempeñan roles específicos en la activación y regulación de las células involucradas en la formación y remodelación del tejido óseo, los más destacables son:

- Factor de crecimiento insulínico (Insulin-like Growth Factor, IGF): IGF es un factor de crecimiento que desempeña un papel importante en el crecimiento y desarrollo óseo. Estimula la síntesis de proteínas y promueve la proliferación y diferenciación celular, contribuyendo así a la regeneración ósea.

- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF): PDGF participa activamente en la regulación de la reparación ósea al estimular la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular. Su papel es crucial en la atracción y activación de células clave involucradas en la regeneración del tejido óseo.

- Osteoprotegerina (OPG) y Receptor Activado del Factor Nuclear Kappa-B Ligandp (RANKL): Estos reguladores son esenciales para la homeostasis ósea. OPG actúa como un inhibidor de la resorción ósea al bloquear la interacción de RANKL con su receptor. La relación entre OPG y RANKL influye en la actividad osteoclástica y osteoblástica, siendo fundamental para la regeneración ósea adecuada.

- Proteínas Morfogenéticas Óseas (OPN, OCN): las proteínas morfogenéticas óseas, como la osteopontina (OPN) y la osteocalcina (OCN), son específicas del hueso y están asociadas con la mineralización ósea. Estas proteínas desempeñan un papel crucial en la formación y regeneración ósea al contribuir a la estructura y función adecuadas del tejido óseo.

- Microambiente Celular y Matriz Extracelular (ECM): el microambiente celular y la composición de la matriz extracelular son componentes fundamentales en la regeneración ósea. Proporcionan un

entorno propicio para la interacción celular y la deposición de matriz, factores esenciales para la formación y regeneración del hueso.

Estos elementos actúan en conjunto para mantener la integridad y función óseas, así como para facilitar la regeneración en respuesta a lesiones o desafíos en el tejido óseo. La comprensión detallada de estas vías y factores es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a mejorar la regeneración ósea en diferentes contextos clínicos.

Andamios

Otro tema importante a tratar, son los andamios o *scaffolds*. En el contexto de la regeneración ósea, los andamios son estructuras tridimensionales diseñadas para proporcionar un soporte temporal y guiar el crecimiento y la regeneración del tejido óseo. Estos andamios son esenciales para la regeneración ósea debido a su capacidad para mantener una liberación sostenida de factores de crecimiento y proporcionar un lugar donde las células que forman hueso nuevo pueden ingresar y proliferar (12).

Los andamios funcionalmente eficaces requieren una excelente afinidad celular, propiedades químicas, propiedades mecánicas y seguridad; además de proporcionar un entorno para que estas células proliferen de manera eficiente.

Los andamios para la medicina regenerativa ósea requieren un material en el cual las células proliferen, promuevan la diferenciación mediante factores de crecimiento y mantengan la resistencia mecánica con resultados iguales o superiores en comparación con los injertos óseos autólogos.

El tamaño apropiado de sus partículas, fibras y poros varía de una célula a otra. Para reparar el hueso, es necesario que las células entren eficientemente en la estructura, produzcan matrices óseas, llenen el interior y se entrecrucen con la corteza ósea en el lado opuesto. Por lo tanto, son necesarios poros dentro del armazón y es deseable la interconectividad de los poros. Los andamios se

fabrican mediante diversos métodos, que incluyen fundición con solventes, formación de gas y liofilización; Además, además de estos métodos convencionales, también se están explorando técnicas novedosas como el moldeo tridimensional con tecnología de bioimpresión por chorro de tinta. La angiogénesis también es un factor importante a considerar. Si no hay vascularización en el hueso injertado, el hueso no sobrevivirá. Aunque este problema podría abordarse con un injerto óseo vascularizado, el procedimiento puede ser complejo y propenso a errores del cirujano. Para promover la angiogénesis en un material no vascularizado, se deben regenerar nuevos vasos sanguíneos dentro del material.

La hidroxiapatita porosa interconectada ha demostrado excelentes propiedades angiogénicas. Tiene una porosidad del 75%. El diámetro promedio del tamaño de poro es de 150 μm y el diámetro promedio de las conexiones entre poros es de 40 μm [49]. Estudios recientes han reportado excelentes resultados en nuevos andamios con interconexión unidireccional. Tiene una porosidad del 75 al 84% y una red porosa con un diámetro de 100 a 350 μm .

Propiedades químicas de los andamios:

Los andamios requieren la capacidad in vivo de adsorber y retener factores de crecimiento secretados por sus propias células y facilitar la liberación sostenida de factores de crecimiento artificiales. Los materiales prometedores para la medicina regenerativa ósea incluyen armazones hechos de materiales biodegradables como PLGA e hidrogel, además de armazones porosos de hidroxiapatita con modificaciones de superficie recubiertas, de los cuales se ha informado que proporcionan una buena liberación sostenida de factores de crecimiento como BMP-2 (12).

Propiedades mecánicas de los andamios:

Se debe lograr un contacto intercelular óptimo en cultivos celulares 3D, estimulación mecánica y suficientes medios de cultivo y factores de crecimiento para crear tejido funcional a largo plazo in vivo después del trasplante. Se han desarrollado y utilizado varios biorreactores como dispositivos para satisfacer las

condiciones anteriores y lograr un cultivo celular 3D eficiente. Para que los huesos se regeneren, las condiciones mecánicas deben aproximarse a las condiciones en las que se colocaron los huesos originales. La resistencia a la compresión del hueso humano compacto es de aproximadamente 133 MPa cargado normal al eje del hueso y aproximadamente 170-193 MPa cargado paralelo al eje del hueso (12).

Se requieren andamios para la regeneración ósea que funcionen como un lugar para reproducir estas condiciones mecánicas. Los polímeros naturales como el colágeno son blandos, pero ofrecen una alta biocompatibilidad, y los polímeros sintéticos como la polilactida (PLA) son duros y elásticos, pero menos biocompatibles. Actualmente, los polímeros naturales se utilizan como andamios para tejidos biológicos que no requieren alta resistencia mecánica, mientras que la hidroxiapatita, el β -fosfato tricálcico (β -TCP) y otros polímeros sintéticos o compuestos de polímeros naturales se utilizan como andamios para tejidos que requieren integridad estructural, como el hueso.

La seguridad de los andamios:

La seguridad es uno de los requisitos clave para los andamios en medicina regenerativa ósea. Para que un andamio sea seguro, debe degradarse en el cuerpo o permanecer sin dañar el cuerpo. Sin embargo, estos materiales pueden causar infecciones no deseadas o reacciones a cuerpos extraños, como alergias a los metales. Si la seguridad es la principal preocupación, sería deseable un material biodegradable. Sin embargo, existe un equilibrio entre la tasa de resorción y la resistencia, y es necesario desarrollar un material que conserve suficiente resistencia durante el tiempo necesario para la regeneración ósea (12).

La regeneración ósea representa un campo de investigación esencial en la investigación biomédica y farmacéutica, ofreciendo una vía prometedora para abordar desafíos clínicos asociados con lesiones traumáticas, enfermedades óseas y procedimientos quirúrgicos. En este contexto, los biomateriales han adquirido una posición destacada al ofrecer soluciones innovadoras para

potenciar y acelerar los procesos regenerativos, ofreciendo una plataforma versátil y prometedora para el diseño de terapias innovadoras.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los biomateriales empleados en regeneración del tejido óseo

En concreto, los objetivos específicos son:

- 1) Determinar qué materiales se utilizan para regeneración ósea.
- 2) Definir las características principales, sus usos en el mercado actual y las perspectivas futuras que se tienen con este tipo de materiales.
- 3) Valorar la idoneidad del uso de estrategias combinadas para la regeneración ósea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a partir de documentos científicos obtenidos en la base de datos Medline, a través del buscador PubMed.

Estrategia de búsqueda:

Una vez que se ha identificado el tema de estudio a tratar, pasamos a la búsqueda de información.

La ecuación de búsqueda utilizada fue la siguiente: ("biomaterials" OR "regenerative materials") AND ("bone regeneration" OR "osteogenesis") AND ("tissue engineering" OR "scaffolds" OR "clinical applications" OR "implants" OR "regenerative surgery"). Se utilizaron las palabras clave de la ecuación de

búsqueda para identificar estudios relacionados con biomateriales en el contexto de la regeneración ósea.

Criterios de selección:

Después de obtener los descriptores adecuados, se han aplicado filtros para restringir la búsqueda debido al elevado número de artículos obtenido inicialmente.

Se incluyeron estudios que abordaran biomateriales en el contexto de la regeneración ósea, publicados en los últimos 10 años, disponibles en inglés o español, cuya población de estudio sea en humanos y que el texto esté completo y gratuito.

Se excluyeron fuentes no revisadas por pares y aquellas que no estaban directamente relacionadas con la evaluación de biomateriales para regeneración ósea.

Con la ecuación de búsqueda mencionada anteriormente, en Pubmed obtenemos 5.426 artículos, y después de aplicar los filtros para restringir la búsqueda, se obtienen 82 artículos. Después de descartar los no deseados, acabamos quedándonos con 12 artículos, que son los de más interés según nuestras preferencias. En la figura 2 se muestra el diagrama de flujo que incluye la identificación y selección de los artículos incluidos en la revisión.

La revisión bibliográfica se estructuró en torno a los siguientes temas: tipos de biomateriales utilizados, métodos de evaluación empleados, resultados obtenidos y aplicaciones clínicas potenciales.

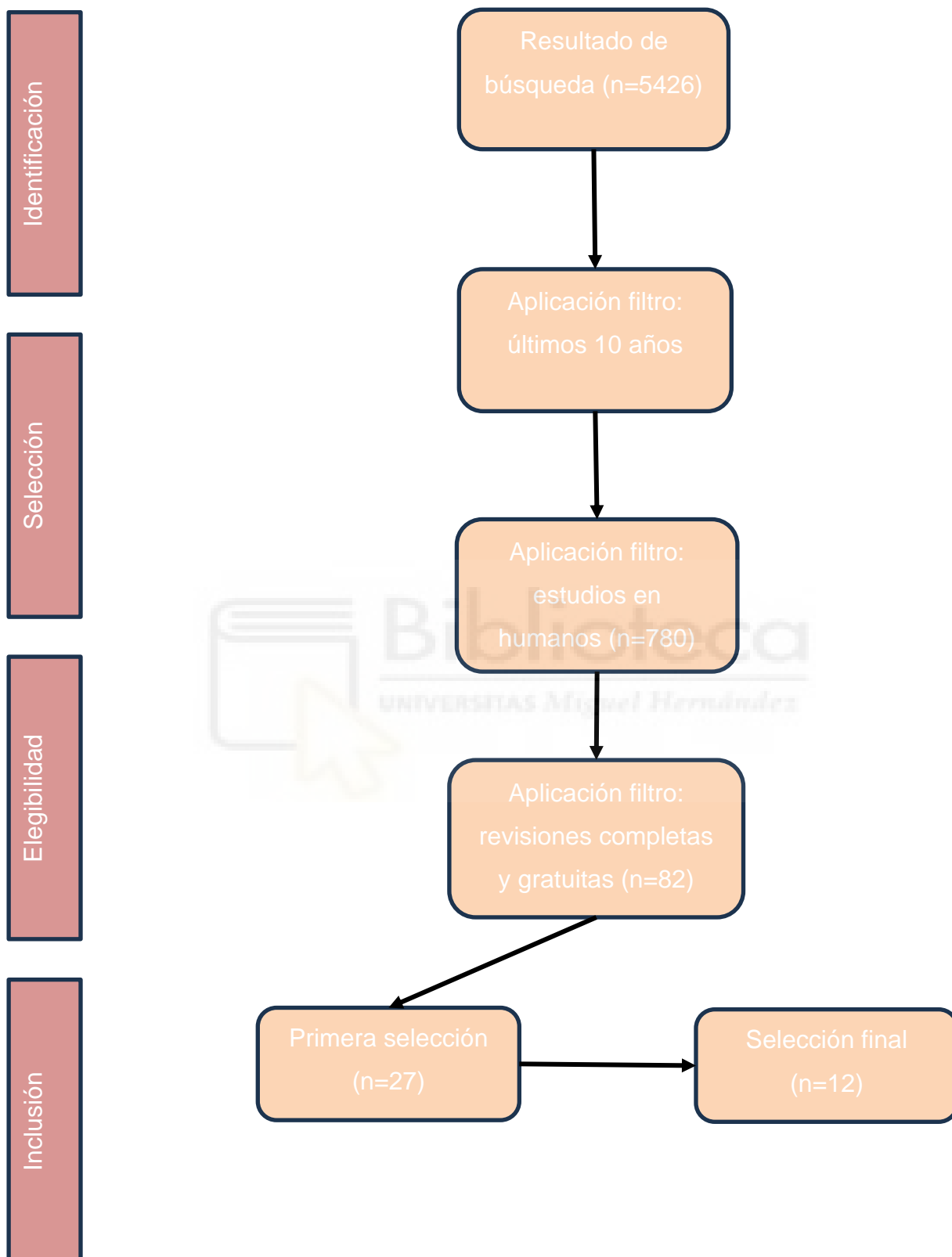


Figura 2. Diagrama de flujo representativo del proceso de búsqueda y selección de artículos para la revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los artículos seleccionados para la realización de este trabajo se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Relación de artículos seleccionados para el desarrollo de este trabajo.

Título del artículo	Autor	Año de publicación
Nanocrystalline hydroxyapatite in periodontal bone regeneration: A systematic review	Shaheen et al. (11)	2022
Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration	Bharadwaza et al. (14)	2020
An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering	Gentile et al. (25)	2014
Recent advances in hydroxyapatite-based biocomposites for bone tissue regeneration in orthopedics	Lelo et al. (19)	2022
Development of magnesium and siloxane-containing vaterite and its composite materials for bone regeneration	Yamada et al. (6)	2015
Poly(vinylidene) fluoride membranes coated by heparin/collagen layer-by-layer, smart biomimetic approaches for mesenchymal stem cell culture	Guillot-Ferriols et al. (15)	2020
Applications of carbon nanotubes in bone regenerative medicine	Tanaka et al. (12)	2020
Recent advances in biomaterials for the treatment of bone defects	Zhang et al. (18)	2020
Scaffold guided bone regeneration for the treatment of large segmental defects in long bones	Schulze et al. (7)	2023
Nanoparticles and their potential for application in bone	Tautzenberger et al. (8)	2023

Synthetic blocks for bone regeneration: A systematic review and meta-analysis	Tumedei et al. (10)	2019
Nanosized Alumina particle and proteasome inhibitor Bortezomib prevented inflammation and osteolysis induced by Titanium particle via autophagy and NF-κB signaling	Zhang Z et al. (13)	2020

Un biomaterial para regeneración ósea debe desempeñar la función de reemplazar el hueso dañado al mismo tiempo que facilita que continúe la funcionalidad de los tejidos que lo componen, tales como vasos sanguíneos y nervios. Además, se busca que tenga propiedades bioactivas, es decir, que estimule el proceso natural de reparación del tejido óseo, también conocido como osteogénesis. Estos biomateriales, se pueden fabricar con materiales naturales o artificiales y para implantarlos deben ser biológicamente compatibles con el cuerpo humano.

Los biomateriales como polímeros, cerámicas y metales se utilizan ampliamente en huesos para terapias regenerativas, incluidos injertos óseos y en ingeniería de tejidos, así como para implantes temporales o permanentes para estabilizar fracturas o reemplazar articulaciones.

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

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

Características de los biomateriales

Uno de los requisitos fundamentales para la elección de los biomateriales, son las características de estos en relación con el tejido en el que serán implantados. Estas características son:

- **Biocompatibilidad:** definida como la integración adecuada al tejido sin presentar efectos tóxicos de ningún tipo, o causar reacciones de hipersensibilidad. La biocompatibilidad de los biomateriales para regeneración ósea se evalúa mediante una serie de pruebas in vitro e in vivo. Las pruebas in vitro evalúan la respuesta de las células y los tejidos biológicos al material en un entorno controlado y las pruebas in vivo evalúan la respuesta del cuerpo humano al material en un entorno natural. Los biomateriales deben ser biocompatibles principalmente para evitar complicaciones como inflamaciones, reacciones alérgicas e infecciones.

- **Propiedades mecánicas:** deben ser similares a las del tejido óseo implantado. Entre estas propiedades encontramos la resistencia a la tracción, resistencia a la compresión, elasticidad y dureza. Por ejemplo, los biomateriales rígidos se utilizan para tratar defectos óseos pequeños, mientras que los biomateriales flexibles se utilizan para tratar defectos óseos grandes. El objetivo es desarrollar biomateriales lo suficientemente rígidos para soportar las cargas a las que estarán sometidos en el cuerpo humano, y a su vez, lo suficientemente flexibles para permitir la migración de células óseas y la formación de nuevo hueso.

- **Biodegradabilidad:** es la capacidad del material de descomponerse en el cuerpo humano. Es una propiedad importante de los biomateriales para regeneración ósea, ya que permite que el material sea reemplazado por nuevo hueso. Es especialmente valiosa en aplicaciones donde se espera que el biomaterial cumpla una función temporal de apoyo durante la fase inicial. El objetivo es desarrollar biomateriales que sean biodegradables a una velocidad adecuada para permitir la regeneración ósea, pero que también sean suficientemente

fuertes para soportar las cargas a las que estarán sometidos en el cuerpo humano.

- **Esterilizabilidad:** es la capacidad de un material de eliminar todos los microorganismos, incluidos los patógenos, sin alterar sus propiedades. Es fundamental, ya que garantiza que el material esté libre de infecciones cuando se implanta en el cuerpo humano. Debe ser capaz de soportar la esterilización por procesos como calor húmedo, calor seco, radiación (rayos gamma o rayos X) o filtración. Además, el desarrollo de nuevos métodos de esterilización para biomateriales para regeneración ósea es un área de investigación activa.

- **Funcionalidad:** es la capacidad de cumplir con los requisitos específicos de una aplicación determinada.

Los biomateriales en general y Los materiales para implantes relacionados con el hueso, en particular, se han refinado considerablemente con el objetivo de desarrollar materiales funcionalizados, los llamados materiales inteligentes, que contienen moléculas bioactivas para influir directamente en el comportamiento celular.

En la actualidad, más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis, siendo necesaria la coordinación de expertos en muy diversos campos, para según la función que se exija al biomaterial.

Entre las rutas experimentales necesarias seguidas para el desarrollo de materiales sustitutos óseos, se encuentra su evaluación en un organismo vivo (es decir, modelo animal). Constituye un requisito esencial para establecer el estado preclínico de seguridad y eficacia antes de que se puedan considerar los ensayos clínicos en humanos. Los modelos animales in vivo permiten la evaluación de materiales sustitutos óseos en función de diferentes condiciones de carga, períodos de implantación, tejidos, cualidades (por ejemplo; hueso sano frente a hueso osteopénico) y edad.

Tipos de biomateriales

Estos biomateriales pueden clasificarse en varias categorías, cada una con propiedades únicas que se adaptan a diferentes aplicaciones y necesidades clínicas.

- Biomateriales cerámicos: son materiales inorgánicos y bioactivos que presentan propiedades biocompatibles y osteoinductivas; y similitudes estructurales con los componentes minerales naturales del hueso. Se utilizan para proporcionar un soporte sólido y promover la formación de tejido óseo nuevo. En este grupo destacan las cerámicas de fosfatos cálcicos, entre las que encontramos:

i. Hidroxiapatita: es un biomaterial cerámico que tiene una composición química similar a la del hueso natural, lo que la hace biocompatible y capaz de integrarse bien con el tejido óseo circundante. Se trata de una forma de fosfato de calcio con la fórmula química $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. Favorece la osteointegración, es decir, la formación de una interfaz estructural y funcional entre el biomaterial y el hueso circundante; esto es esencial para la estabilidad a largo plazo de los implantes y materiales utilizados en regeneración ósea. Además, también puede servir como un andamio para el crecimiento de nuevo tejido óseo, ya que su presencia estimula la adhesión celular y la proliferación de células óseas, lo que conduce a la formación de hueso nuevo. Una gran característica es su versatilidad, ya que se puede utilizar en diversas formas, como polvo, gránulos, recubrimientos, bloques o implantes porosos; lo que le permite adaptarse a diferentes situaciones clínicas y tipos de defectos óseos. Es comúnmente utilizada en odontología, especialmente en implantes dentales y productos relacionados. Los recubrimientos de hidroxiapatita en implantes dentales pueden mejorar la osteointegración y la estabilidad del implante. En cirugía ortopédica, la hidroxiapatita se utiliza en la reparación de defectos óseos, fusión espinal, y para mejorar la estabilidad de las fracturas. Puede actuar como un sustituto óseo sintético que promueve la regeneración ósea. En el estudio

Marwa Y. Shaheen et al (11), observamos como nCHA (hidroxiapatita carbonatada nanoestructurada) es un material sustituto óseo adecuado para la regeneración del hueso periodontal, con resultados comparables a los de los materiales de injerto utilizados convencionalmente. Mientras que el injerto con nCHA en defectos periodontales (después de cualquier tipo de cirugía) mejora significativamente la regeneración ósea a los 6 meses, la adición de adyuvantes como EMD (derivado de matriz de esmalte) y PRF (fibra rica en plaquetas) potencian dicho efecto. Se recomienda seguir realizando futuros estudios aleatorizados a largo plazo utilizando un diseño de boca dividida y evaluando resultados clínicos, radiográficos e histológicos después del injerto con nCHA.

ii. Fosfato tricálcico (TCP): es un biomaterial cerámico que es más duro que la hidroxiapatita, es biocompatible y osteoconductor. El fosfato tricálcico se utiliza en aplicaciones que requieren una mayor resistencia mecánica, como el tratamiento de defectos óseos grandes. Puede presentarse en diferentes fases cristalinas, como alfa-TCP y beta-TCP. La beta-TCP, en particular, es conocida por su capacidad para degradarse gradualmente, liberando iones de calcio y fosfato que promueven la formación de hueso nuevo; lo que puede ser beneficioso en aplicaciones donde se busca una resorción más rápida. El fosfato tricálcico ha mostrado propiedades estimulantes para la formación de hueso nuevo. Puede actuar como un andamio que proporciona soporte estructural y estimula la adhesión y proliferación celular, favoreciendo así la osteogénesis. Se utiliza en la regeneración ósea para rellenar defectos óseos, mejorar la estabilidad en fracturas y servir como soporte para la formación de tejido óseo en aplicaciones como la cirugía ortopédica y maxilofacial. Puede combinarse con otros biomateriales o utilizarse solo, dependiendo de los requisitos específicos de la aplicación clínica.

iii. Los vidrios bioactivos comúnmente contienen sílice (SiO_2) en su composición, junto con otros elementos como calcio, fósforo y sodio,

la composición específica puede variar según la aplicación y los requisitos clínicos. Tienen la capacidad de formar una capa de hidroxiapatita en su superficie cuando están en contacto con fluidos biológicos, gracias a que liberan iones de calcio y fosfato. Este fenómeno mejora la unión con el hueso circundante y estimula la regeneración ósea. El biosilicato de calcio (CS) es un tipo específico de vidrio bioactivo que ha demostrado propiedades prometedoras, libera iones de calcio y silicio, estimulando la osteogénesis y la angiogénesis. Los vidrios bioactivos se utilizan en una variedad de aplicaciones clínicas, como injertos óseos, recubrimientos para implantes, y materiales de relleno en defectos óseos. También se han investigado para su uso en odontología, cirugía ortopédica y traumatología. En Angshuman Bharadwaza et al. (14), podemos ver que en soluciones de sílice ácido acético juntas en tubos Eppendorf, los osteoblastos primarios habían formado una conformación tridimensional, consiguiendo que la conformación 3D de las células mejorara la actividad metabólica celular. Además, no se observaron cambios significativos en el tamaño de los poros entre muestras diferentes.

iv. Alúmina (Al_2O_3): fue la primera cerámica usada en clínica. La podemos obtener de fuentes naturales como el rubí, el zafiro o la bauxita, la cual se difiere en sosa caustica para producir hidróxido de aluminio. Principalmente, se ha utilizado en aplicaciones ortopédicas, como componentes de implantes articulares, debido a sus excelentes propiedades mecánicas y biocompatibilidad, aunque su aplicación específica puede depender del tipo de defecto o lesión que se esté abordando. Es conocida por ser biocompatible, por lo que tiene baja probabilidad de provocar reacciones adversas; también por su alta resistencia y dureza, lo que es un material atractivo para aplicaciones ortopédicas gracias a su capacidad para soportar cargas mecánicas; es resistente a la corrosión y posee una alta estabilidad química; y es químicamente inerte, por lo que no se disuelve ni reacciona fácilmente en entornos biológicos, minimizando el riesgo de liberación de productos de

degradación que podrían tener efectos adversos en el tejido circundante(13).

v. Circonia (ZrO_2): su principal fuente es el zircón, que es un mineral de silicato de zirconio muy abundante. La circonia estabilizada con óxido de itrio (Y_2O_3) (circonia Y-TZP) es la forma más comúnmente utilizada en aplicaciones biomédicas. Es conocida por su excelente biocompatibilidad; sus propiedades mecánicas destacables, además de ser químicamente inerte, al igual que la alúmica. La circonia estabilizada con itrio exhibe una baja tasa de expansión térmica, lo que contribuye a su estabilidad dimensional, lo que lo hace importante en aplicaciones dentales, donde la precisión y la estabilidad a largo plazo son cruciales. La circonia se ha utilizado ampliamente en odontología para la fabricación de implantes dentales, coronas y puentes debido a su color blanco natural, estética agradable y resistencia a la fractura. La circonia también se emplea en aplicaciones de regeneración ósea en cirugía maxilofacial. Presenta una superficie que es menos propensa a acumular placa bacteriana en comparación con otros materiales dentales, lo que puede ser beneficioso para la salud gingival. Esta cerámica, también se caracteriza por ser un material polimorfo existiendo tres fases cristalinas: monoclinica, estable a temperaturas inferiores a $1170^{\circ}C$ (la circonia pura es monoclinica a temperatura ambiente); tetragonal, estable a temperaturas comprendidas entre 1170 y $2300^{\circ}C$; y cúbica, estable a temperaturas desde los $2310^{\circ}C$ hasta su punto de fusión cercano a $2680^{\circ}C$. En el estudio realizado en Angshuman Bharadwaza et al. (14), se describe que la interacción cruzada del material cerámico compuesto de circonia-hidroxiapatita consigue un aumento de la resistencia mecánica en comparación con las nanopartículas de hidroxiapatita pura. Los estudios de proliferación celular demuestran que estos andamios eran más eficaces.

- Biomateriales poliméricos: son materiales orgánicos que pueden ser biodegradables o no biodegradables. Los biomateriales

poliméricos biodegradables se utilizan en la regeneración ósea para proporcionar un andamio o matriz para la formación de nuevo hueso. Los biomateriales poliméricos no biodegradables se utilizan en la regeneración ósea para proporcionar soporte estructural. Es este grupo destacan los siguientes:

i. Ácido poliláctico (PLA): es un biomaterial biodegradable derivado de fuentes naturales como el maíz. Se degrada en el cuerpo en ácido láctico, que es fácilmente metabolizado. Es biocompatible, lo que significa que es generalmente bien tolerado por el cuerpo; osteoconductor y tiene una buena resistencia mecánica. Las fibras que se obtienen a raíz de este material tienen una elevada resistencia y rigidez, por lo que dificulta su uso para suturas (es habitual encontrarlo mezclado con otros monómeros). En el contexto de la regeneración ósea, se ha utilizado como andamio o material de relleno en defectos óseos, puede proporcionar soporte estructural temporal mientras favorece la regeneración del tejido óseo circundante. Además, a medida que el PLA se degrada, puede liberar productos de degradación que no son tóxicos y pueden ser incorporados en los procesos metabólicos del cuerpo. El PLA se puede fabricar en diferentes formas, como tornillos, placas, mallas o incluso en forma de microesferas para su uso en aplicaciones específicas. La capacidad de moldear y ajustar la forma del PLA facilita su aplicación en diversas situaciones clínicas. En el artículo Angshuman Bharadwaza et al. (14), se utilizó una combinación de impresión 3D y técnica de separación de fases inducidas térmicamente para preparar andamios BTE a partir de una combinación de hidrogel PLA e CS-HA. El estudio ha informado una porosidad general alrededor del 60% con poros extremadamente grandes para las estructuras de PLA. La mayor porosidad puede haber facilitado el crecimiento y la diferenciación de las células madre mesenquimales humanas y los nutrientes a través del andamio. El sistema de hidrogel compuesto con una alta porosidad ayudaría en la osteoconducción y en la angiogénesis, manteniendo así una mejor supervivencia celular.

ii. Polímero de ácido poliláctico-ácido glicólico (PLGA): combina las propiedades de degradación del PLA y el PGA. Puede ajustarse para variar la velocidad de degradación según las necesidades de la aplicación clínica específica. Al ser biocompatible, osteoconductor y tener una buena resistencia mecánica es bien tolerado por el cuerpo humano y permite la migración y la adhesión de células óseas, además de ser adecuado para aplicaciones que requieren soporte estructural. El PLGA se puede utilizar como: un andamio o matriz para la formación de nuevo hueso, proporcionando una estructura para que las células óseas se adhieran y se multipliquen; o como un vehículo para la entrega de factores de crecimiento o proteínas que promueven la formación de nuevo hueso, los factores de crecimiento se pueden unir al PLGA y liberarse gradualmente en el sitio de la lesión. Está demostrado que el PLGA es seguro y eficaz para tratar una variedad de lesiones óseas, incluyendo fracturas, defectos óseos y pérdida de hueso. Una ventaja adicional de PLGA es su capacidad para ser utilizado en sistemas de liberación controlada de fármacos. Se pueden incorporar fármacos o factores de crecimiento en el material, permitiendo una entrega sostenida en el sitio de aplicación para mejorar la regeneración ósea. También se puede presentar en diversas formas, como hilos, tornillos, placas, y microesferas, lo que permite su adaptabilidad a diferentes situaciones clínicas y tipos de defectos óseos. Aquí, Angshuman Bharadwaza et al. (14), fabricaron andamios 3D a partir de microesferas compuestas de PLGA y nanotubos de dióxido de titanio (TNT) mediante la técnica de sinterización. Los datos de microscopía electrónica de barrido (SEM) revelaron una dispersión adecuada de los TNT en las microesferas de PLGA; se ha señalado que la temperatura y el tiempo de sinterización son factores críticos para controlar la resistencia y la estructura del andamio. Sin embargo, la adición excesiva de TNT produce una reducción de las propiedades mecánicas; esto puede explicarse por el hecho de que las microesferas de PLGA requieren un contacto cercano para la unión, y este contacto se ve cada vez más inhibido a medida que aumenta el contenido

de TNT. En el estudio Piergiorgio Gentile et al. (25), también se revisa que la adición de hidroxiapatita (HA) mejora la osteoconductividad y las propiedades mecánicas de los andamios de PLGA para su uso en regeneración de tejido óseo, permitiendo un mayor éxito.

Independientemente de los polímeros utilizados para superar la fragilidad y la mala maleabilidad de las hidroxiapatitas, generalmente se requieren factores de crecimiento para promover las propiedades osteoconductoras.

En la tabla 2, se muestran algunos de los trabajos de investigación más recientes extraídos del artículo Ileana Lelo et al. (19), acerca de polímeros sintéticos. Dada la gran variedad de tipos de polímeros que pueden resultar útiles en aplicaciones de medicina regenerativa, se presentan los más eficientes y utilizados en este campo de investigación.

Estudios in vivo: se pueden utilizar diversas células, como células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea o tejido adiposo. El modus operandi que se realiza es en primer lugar, la inducción de una fractura o lesión en el área de interés, lo que involucra una perforación de un defecto óseo o la creación de una fractura mediante métodos quirúrgicos. En segundo lugar, se aplica el biomaterial tras fabricarlo y se lleva a cabo un periodo de observación durante el que se evalúa la regeneración ósea. También se pueden realizar análisis histológicos en muestras de tejido para examinar la calidad y cantidad de la regeneración.

En los ensayos in vitro se simula la respuesta a una fractura o lesión utilizando cultivos celulares y modelos tridimensionales. Las células pueden ser osteoblásticas, precursores de osteoclastos u otras, dependiendo del objetivo. Se añade el biomaterial al medio de cultivo celular, ya sea en forma de andamios, partículas o recubrimientos, para evaluar su interacción con las células. Finalmente se miden parámetros como la proliferación celular, la diferenciación hacia células óseas, la expresión de genes y la producción de matriz extracelular.

Tabla 2. Ejemplos de estudios con polímeros utilizados en regeneración ósea. Extraída del artículo Ileana Lelo et al. (19).

Polímeros y aditivos	Método de fabricación	Estudio in vitro	Estudio in vivo
PLA	Secado al vacío	Células MC 3T3-E1	-
PLA, polipirrol	Electrohilado	Células similares a fibroblastos	-
PLA, nanoarcilla	Liofilización	Células MG-63	Ratas macho albinas (defecto de calvario)
PLA	Impresión 3D	BMSC	Conejos blancos (defecto del periostio tibial)
PLGA, 3,4-hidroxi-fenilalalinalina	Alto voltaje, técnica electrostática	Células MC 3T3-E1	Rata (defecto de calvario)
PLGA, polidopamina, doxorubicina	Electrohilado	Células MG-63	Ratón (defectos del cráneo)
PLGA	Electrohilado	Células de fibroblastos	-

- Biomateriales metálicos: son fundamentales en diversas aplicaciones clínicas, principalmente la fijación de implantes ortopédicos, gracias a su tolerancia por parte del organismo y su buena resistencia a la corrosión, especialmente en un medio fisiológico. Sus principales ventajas son su biocompatibilidad (son bien tolerados), osteoinducción (pueden estimular la formación de nuevo hueso), osteoconductividad (permiten la migración y la adhesión de células óseas) y buena resistencia mecánica. Sin embargo, suelen ser más caros que otros tipos de biomateriales, y en algunos casos, las personas pueden experimentar una reacción alérgica a los biomateriales metálicos. Los más utilizados son:

i. Titanio y aleaciones de titanio (como la aleación de titanio-aluminio-vanadio Ti-6Al-4V), son ampliamente utilizados en implantes ortopédicos debido a sus excelentes propiedades mecánicas y biocompatibilidad. El titanio favorece la osteointegración, lo que significa

que tiene una tendencia a unirse directamente al hueso circundante, proporcionando estabilidad y soporte. Un ejemplo es el mencionado anteriormente en su conjunto con el PLGA, observado en el artículo Angshuman Bharadwaza et al. (14).

ii. Aleaciones de magnesio, son biomateriales metálicos con propiedades de degradación controlada, lo que las hace adecuadas para aplicaciones temporales, donde se espera que el implante se degrade gradualmente a medida que se forma tejido óseo. Además, la degradación del magnesio puede liberar iones de magnesio, que se cree que pueden tener efectos beneficiosos en la regeneración ósea.

Shinya Yamada et al (6), han realizado un estudio sobre el desarrollo de magnesio y vaterita que contiene siloxano, para la regeneración del hueso. En la actualidad se están desarrollando nuevos biomateriales con capacidad de liberación de iones de magnesio, calcio e iones de silicato para la regeneración ósea, que se presentan como factores de crecimiento de los osteoblastos. En este estudio, la vaterita que contiene magnesio y siloxano se preparó mediante un proceso de carbonatación como una partícula inorgánica que tiene la capacidad de liberar simultáneamente iones Ca^{2+} , silicato y Mg^{2+} a polímeros biodegradables. Se estudiaron la degradabilidad y citocompatibilidad de materiales basados en poli (ácido láctico) (PLLA) y en PLLA bioactivo, recubiertos con vaterita, utilizando un sustrato de magnesio metálico como fuente de iones Mg^{2+} . Se aplicó un compuesto de PLLA/SiV, que libera iones de silicato e iones Ca^{2+} , sobre un sustrato puro de Mg para su comparación con el recubrimiento PLLA/V. La degradabilidad y liberación de iones inorgánicos se monitorizaron tanto morfológica como cuantitativamente en un medio de cultivo celular. La fuerza de unión entre los recubrimientos y los sustratos de Mg fue uno de los factores clave para controlar la liberación de iones Mg^{2+} de los sustratos. Se llevaron a cabo pruebas de cultivo celular utilizando células similares a osteoblastos de ratones (células MC3T3-E1), evaluando la morfología celular, la proliferación y la diferenciación en los materiales. Se encontró que los recubrimientos PLLA/V y PLLA/SiV en sustratos de Mg mejoraron la

proliferación, especialmente el recubrimiento PLLA/SiV, que demostró una mayor capacidad para inducir la diferenciación osteogénica de las células.

iii. Acero inoxidable, son resistentes a la corrosión y se utilizan en diversos dispositivos médicos, como clavos y tornillos, para fijar fracturas óseas, y en aplicaciones que requieren una resistencia mecánica alta, como el tratamiento de defectos óseos grandes. Además, ofrecen estabilidad mecánica y, en algunos casos, se pueden dejar de forma permanente en el cuerpo.

iv. Cobalto-Cromo y aleaciones (como la aleación Co-Cr-Mo), se utilizan en implantes ortopédicos debido a su resistencia y durabilidad. Estas aleaciones son especialmente adecuadas en aplicaciones donde se requiere resistencia a la fatiga y carga mecánica constante, o que requieren resistencia mecánica muy alta, como la reconstrucción de articulaciones. En el artículo M. Guillot-Ferriols et al. (15), demuestra que el proceso de Inmersión en Fase Inversa (NIPS) ha demostrado ser una técnica fácil y confiable para la producción de membranas que contienen nanopartículas magnetostrictivas en enfoques de ingeniería de tejidos óseos. La introducción de CFO (óxido de ferrita de cobalto) aumenta el contenido de la fase beta en la superficie, al mismo tiempo que reduce la cristalinidad general, a diferencia de las membranas sin nanopartículas magnetostrictivas.

- Composites: los composites son materiales formados por la combinación de dos o más materiales diferentes, en la figura 3, tomada del artículo Manabu Tanaka et al. (12), podemos ver una representación de esto. Se combinan a menudo para mejorar las propiedades de los materiales individuales. Estos materiales compuestos pueden aprovechar las fortalezas de cada componente para crear un material que sea más efectivo. Algunos ejemplos de composites que se emplean en regeneración ósea son:

i. Cerámicos-polímeros: suelen tener una alta resistencia mecánica, una buena osteoconductividad, y la capacidad degradativa del

polímero. Suelen ser utilizados en andamios para regeneración ósea.

- ii. Biomateriales metálicos-cerámicos: combina la resistencia mecánica del metal con la capacidad de osteointegración de la cerámica. Son utilizados en implantes dentales y ortopédicos.
- iii. Biomateriales metálicos-polímeros: pueden utilizarse para crear implantes con propiedades mecánicas del metal y la capacidad de modelado y flexibilidad del polímero.

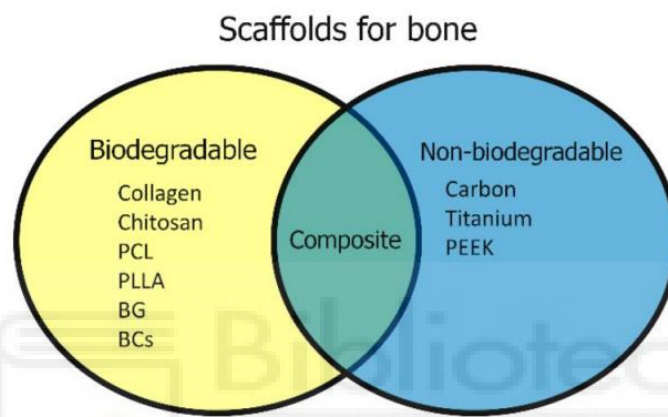


Figura 3. Relación de los andamios biodegradables y no biodegradables en regeneración ósea. Extraída de Manabu Tanaka et al. (12).

Avances en biomateriales para regeneración ósea: ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos se basa en la combinación de tres elementos:

- Soportes o andamios (scaffolds): actúan como soportes cruciales y deben ser biomateriales compatibles y porosos. Su función es proporcionar un entorno estable para albergar células y permitir el crecimiento del tejido. Entre los biomateriales comúnmente empleados para la fabricación de andamios se destacan los fosfatos cálcicos. Históricamente, la hidroxiapatita biológica, extraída de hueso bovino, ha sido un material estándar para estos andamiajes. Sin embargo, investigaciones recientes se han centrado en materiales como la cuerna de ciervo, única en mamíferos por su capacidad de regeneración total y

rápido crecimiento de tejido. Aunque su composición de hidroxiapatita es similar a la del cuerpo humano, se requiere un estudio más detenido, incluyendo la influencia de factores como la temperatura. Además, el vidrio bioactivo ha emergido como un prometedor material para la fabricación de andamios, demostrando biocompatibilidad, propiedades mecánicas, y características osteoconductoras, osteoinductivas y biodegradables, todo controlado mediante la manipulación de su composición química.

- Generación de señales: son factores ambientales generados externamente que activan los mecanismos in vivo de la regeneración tisular, impulsando a las células a formar tejidos. Las señales biológicas han utilizado el rhBMP-2, un potente factor de crecimiento osteogénico, aunque recientemente se ha asociado con un riesgo de neoplasias malignas. Otra fuente utilizada es el plasma rico en plaquetas (PRP). También se consideran señales mecánicas, como la rigidez, rugosidad y porosidad de los andamios, y señales eléctricas y químicas.

- Células: desempeñan un papel crucial, influyendo en la capacidad de osteoconducción y osteoinducción de los andamios. Las células madre mesenquimales (MSC) son las más comúnmente utilizadas y se extraen típicamente del aspirado de médula ósea.

El objetivo final de la medicina regenerativa es curar lesiones y enfermedades óseas que antes no eran tratables, aumentando el arsenal de estrategias médicas disponibles para uso clínico. Hay varias razones para los defectos de curación ósea, incluida la pérdida ósea debido a una lesión, una vascularización alterada, una inmunidad desregulada, infecciones y osteomielitis. Se han desarrollado, como ya se ha mencionado, técnicas quirúrgicas incluida la implantación de sustitutos óseos sintéticos e implantes de injertos óseos para ayudar a la recuperación ósea. En la figura 4, extraída del artículo Le-Yi Zhang et al. (18), se pueden observar las etapas de la regeneración ósea mediada por biomateriales; los andamios naturales o sintéticos son los que pueden ayudar a la reparación ósea, y los biomateriales, que poseen osteoconductividad, biodegradabilidad, liberación controlada de factores de

crecimiento etc. y pueden producirse, como ya hemos estudiado, a partir de una variedad de materiales compuestos que incluyen metales, cerámicas o polímeros.

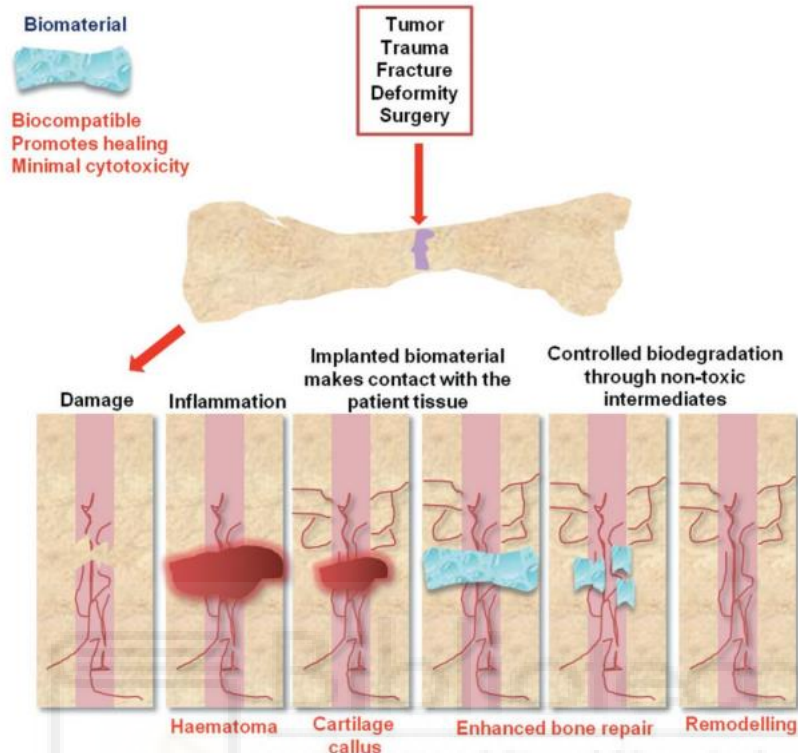


Figura 4. Etapas de la reparación ósea mediada por biomateriales. (Le-Yi Zhang et al. (18)).

Regeneración ósea a partir de combinación de materiales

En 2022, Frank Schulze et al. (7), publicaron un artículo en el que estudiaron la regeneración ósea para el tratamiento de grandes defectos segmentarios en huesos largos, que todavía representa un desafío clínico considerable y complicado, ya que depende de la formación de grandes cantidades de hueso en un entorno que dificulta la osteogénesis, caracterizada por daño en tejidos blandos y vascularización obstaculizada. En cuanto a la aplicación in vivo de andamios para la regeneración ósea probados en el trabajo, cabe destacar que los modelos animales grandes son mejores para estudiar la eficacia y compatibilidad de nuevos andamios, biomateriales o implantes en aplicaciones ortopédicas debido a que presentan propiedades similares a los

huesos humanos: dimensiones de los huesos, peso corporal y propiedades biomecánicas similares. Esto favorece la transferencia clínica.

La tabla 3 enumera los estudios preclínicos seleccionados de modelos animales grandes que prueban diferentes enfoques de andamios para la curación de defectos óseos grandes de espesor completo.

Tabla 3. Estudios preclínicos con animales de gran tamaño. Tomada de Frank Schulze et al. (7)

Modelo animal y características de los defectos	Andamio
Oveja; defecto tibial segmentario de 4 cm	Compuesto cilíndrico de cerámica y polímero (beta-TCP, -TCP, poly-lactid)
Oveja; defecto tibial segmentario de 4 cm	Andamio de malla de titanio
Oveja; defecto femoral segmentario de 4,2 cm	Células madre mesenquimales sembradas, biomiméticas en 3D (andamio impreso)
Perro; defecto segmentario del cúbito de 2 cm	Micropartículas de fosfato cálcico bifásico en coágulo de sangre autólogo
Oveja; defecto tibial segmentario de 2 cm	Células sanguíneas autólogas del cordón umbilical en HA
Oveja; defecto tibial segmentario de 3 cm	Andamio biocerámico multicompetente (estroncio-hardystonita-gahnita)
Perro; defecto femoral segmentario de 1,1 cm	Perlas PCL apiladas en hojas cargadas con BMP-2
Caballo; defecto segmentario de 2 cm en hueso metacarpiano	Andamio compuesto de poliuretano, HA y partículas óseas descelularizadas
Oveja; defecto metatarsiano segmentario de 3,5 cm	Andamio de fosfato de calcio impreso en 3D con pedículo vascular axial
Oveja; defecto tibial segmentario de 5 cm	Titanio poroso biomimético
Oveja; defecto tibial segmentario de 3 cm	Andamio con matriz extracelular bovina; y células estromales mesenquimales de la médula
Oveja; defecto tibial segmentario de 3 cm o 4,5 cm	Andamio de fosfato dicálcico con BMP-6 o BMP-2
Oveja; defecto tibial segmentario de 5 cm	Injerto óseo prevascularizado y cargado con BMP-2 (impreso en 3D)

Oveja; defecto metatarsiano segmentario de 5 cm	Compuesto PCL/beta-TCP impreso en 3D
Oveja; defecto tibial segmentario de 3 cm	Andamio óseo de HA diseñado con tejido osteoprogenitor
Oveja; defecto tibial segmentario de 6 cm	Andamio compuesto (PCL-beta-TCP) con plasma rico en plaquetas (PRP) y BMP-7
Oveja; defecto metatarsiano segmentario de 2 cm	Andamio apatítico, biomórfico y estructurado jerárquicamente

A pesar de los resultados clínicos prometedores tras el trasplante de andamios, células osteogénicas y/o factores de crecimiento, aún persisten incertidumbres respecto a la micro y nano-topografía del andamio, la fuente celular, el número óptimo de células, la dosis de factores de crecimiento y su modo de aplicación, así como sus mecanismos exactos de acción. Dadas estas lagunas de conocimiento y el avance relativamente lento de la tecnología en términos de traducción, es poco probable que se encuentre pronto un enfoque basado en andamios capaz de satisfacer todas las demandas clínicas. Más bien, la elección del material del andamio, el proceso de fabricación, la adición de células y la incorporación de factores de crecimiento son parámetros que deben elegirse y equilibrarse entre sí, según los requisitos del tratamiento.

Bioimpresión

Este mismo artículo, Frank Schulze et al. (7), nos habla de la bioimpresión, un concepto novedoso, es altamente prometedora, ya que permite la adaptación tridimensional del injerto al defecto real y la deposición simultánea de diferentes materiales, células y factores de crecimiento. A pesar de esto, la bioimpresión sigue siendo un concepto bastante novedoso que necesita más investigación.

Por lo tanto, es probable que los materiales bien caracterizados, que ya han encontrado su camino hacia la aplicación clínica, como las biocerámicas, se sigan funcionalizando, utilizándose en compuestos o en formulaciones de bio-tintas para mejorar el tratamiento de defectos óseos grandes segmentarios.

Estrategias combinadas a partir de nanopartículas.

Manabu Tanaka et al. (12), realizaron un estudio sobre las aplicaciones de nanotubos de carbono (CNT) en huesos como medicina regenerativa, los CNT son nanopartículas fibrosas con un diámetro nanométrico y tienen una excelente resistencia y estabilidad química. Se utilizan en el ámbito industrial como cargas para mejorar las prestaciones de los materiales. Por sus excelentes propiedades fisicoquímicas, los CNT se estudian por sus prometedoras aplicaciones clínicas como biomateriales. En el estudio se centran en los resultados que obtuvieron sobre los andamios de CNT para regeneración ósea. Se cree que los CNT favorecen la proliferación y diferenciación de células osteogénicas debido a su adsorción de proteínas y modificación química. Además, el material puede ser un portador prometedor para sistemas de liberación de fármacos ya que puede unirse a proteínas artificiales morfogenéticas óseas. Considerando sus propiedades mecánicas y nanoestructurales, los CNT muestran un gran potencial como andamio para la regeneración ósea, con una alta afinidad por el hueso y seguridad para su uso en tejidos óseos. Para utilizar el material como andamio, es necesario evaluar y establecer su seguridad a largo plazo, producir materiales compuestos o idear una estrategia para reproducir propiedades biomiméticas con una estructura tridimensional. En la figura 5, podemos observar las características de los andamios de CNT. Como conclusión, sus propiedades son adecuadas para los andamios de regeneración ósea por su biocompatibilidad, estructura, propiedades mecánicas y capacidad para proporcionar liberación sostenida.

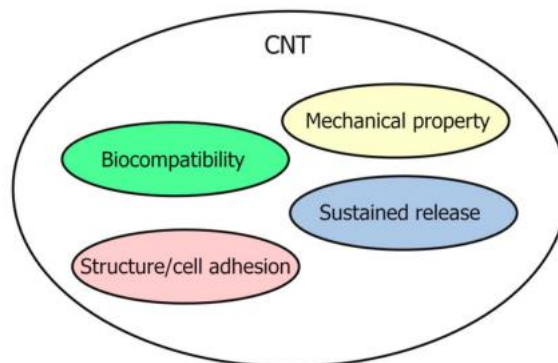


Figura 5. Características de los andamios de CNT. (Manabu Tanaka et al. (12)).

En otro estudio, Andrea Tautzenberger et al. (8), realizaron un ensayo en el que se centran en las nanopartículas, por su gran potencial para una variedad de aplicaciones, ya que estas interactúan de manera distintiva con las células y el tejido óseo, dependiendo de su composición, tamaño y forma. Han realizado análisis detallados de los efectos de las nanopartículas sobre las funciones celulares para seleccionar los candidatos más adecuados para favorecer la regeneración ósea. Al incluir moléculas bioactivas en las nanopartículas, es factible un apoyo controlado local y temporalmente de la regeneración de tejidos. Por tanto, los esfuerzos correspondientes pueden conducir a nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la regeneración ósea o tratar trastornos óseos. El enfoque terapéutico en huesos de las nanopartículas puede modificarse finamente, teniendo en cuenta que el tipo de interacción entre la nanopartícula y la célula varía dependiendo de la composición de la nanopartícula. Los estudios iniciales confirmaron la inocuidad de varias nanopartículas con respecto al potencial de diferenciación de las MSC y la función de los osteoclastos. Por lo tanto, diferentes estrategias para la aplicación de nanopartículas en el hueso (p. ej., como agentes de marcado celular y para la administración de fármacos o genes) tienen un gran potencial para monitorear y apoyar la regeneración de tejidos. En otras áreas, como el tratamiento del cáncer, las nanopartículas ya contribuyen a enfoques clínicos exitosos, y esfuerzos similares para utilizar sistemas de nanopartículas para promover la regeneración ósea conducirán gradualmente al éxito terapéutico también en este caso.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son las siguientes:

- 1) Se ha evidenciado la creciente importancia y la diversidad de los biomateriales en el contexto de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa.
- 2) Las propiedades intrínsecas de los materiales y el método de preparación afectan significativamente a las aplicaciones clínicas.

Estas aplicaciones son principalmente fracturas, implantología dental, cirugía maxilofacial o directamente reconstrucción del tejido óseo después de una cirugía. Su versatilidad y capacidad para promover la regeneración ósea convierten a los biomateriales en herramientas clave para mejorar los resultados en cirugías ortopédicas y odontológicas.

3) Los biomateriales más van desde polímeros biodegradables hasta cerámicas bioactivas, destacando sus propiedades únicas y su capacidad para influir positivamente en los procesos de regeneración ósea. Dado que la parte inorgánica del hueso es principalmente apatita, la hidroxiapatita es el material más adecuado debido a su similitud con el hueso natural. Sin embargo, la HA es poco osteoconductor y muy frágil, lo que se puede lograr cambiar combinando esta con iones u otros materiales como polímeros naturales o sintéticos.

4) La revisión ha resaltado la importancia de estrategias combinadas, como la utilización de factores de crecimiento y la ingeniería de tejidos, para potenciar aún más la efectividad de los biomateriales en la regeneración ósea.

En definitiva, según lo estudiado, podemos deducir que el hueso es una combinación natural de componentes cerámicos y poliméricos, por lo que, se deberían orientar futuras investigaciones hacia el desarrollo de nuevos materiales que fusionen las propiedades de ambos tipos para la fabricación de andamios o scaffolds. Esto permitirá que se solapen las ventajas de diferentes materiales consiguiendo así una combinación que enmascare los inconvenientes de cada uno por separado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanaka M, Izumiya M, Haniu H, Ueda K, Ma C, Ueshiba K, et al. Current methods in the study of nanomaterials for bone regeneration. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 ;12(7):1195
2. Asa'ad F, Pelanyte G, Philip J, Dahlin C, Larsson L. The role of epigenetic functionalization of implants and biomaterials in osseointegration and bone regeneration—A review. *Molecules*. 2020 ;25(24):5879
3. Gugliandolo A, Fonticoli L, Trubiani O, Rajan TS, Marconi GD, Bramanti P, et al. Oral bone tissue regeneration: Mesenchymal stem cells, secretome, and biomaterials. *Int J Mol Sci*. 2021 ;22(10):5236
4. 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 Biomater*. 2017; 62:1–28
5. de Lacerda Schickert S, van den Beucken JJJP, Leeuwenburgh SCG, Jansen JA. Pre-clinical evaluation of biological bone substitute materials for application in highly loaded skeletal sites. *Biomolecules*. 2020 ;10(6):883
6. Yamada S, Obata A, Maeda H, Ota Y, Kasuga T. Development of magnesium and siloxane-containing vaterite and its composite materials for bone regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 ;3
7. Schulze F, Lang A, Schoon J, Wassilew GI, Reichert J. Scaffold guided bone regeneration for the treatment of large segmental defects in long bones. *Biomedicines*. 2023 ;11(2):325
8. Tautzenberger A, Kovtun, Ignatius. Nanoparticles and their potential for application in bone. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:4545
9. Huang Q, Huang X, Gu L. Periodontal bifunctional biomaterials: Progress and perspectives. *Materials (Basel)*. 2021;14(24):7588
10. Tumedei, Savadori, Fabbro D. Synthetic blocks for bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2019 ;20(17):4221
11. Shaheen MY. Nanocrystalline hydroxyapatite in periodontal bone regeneration: A systematic review. *Saudi Dent J*. 2022 ;34(8):647–60
12. Tanaka M, Aoki K, Haniu H, Kamanaka T, Takizawa T, Sobajima A, et al. Applications of carbon nanotubes in bone regenerative medicine. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 ;10(4):659
13. Zhang Z, Fu X, Xu L, Hu X, Deng F, Yang Z, et al. Nanosized Alumina particle and proteasome inhibitor Bortezomib prevented inflammation and osteolysis induced by Titanium particle via autophagy and NF- κ B signaling. *Sci Rep*. 2020 ;10(1)
14. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue

- regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020 ;110(110698):110698
15. Guillot-Ferriols M, Rodríguez-Hernández JC, Correia DM, Carabineiro SAC, Lanceros-Méndez S, Gómez Ribelles JL, et al. Poly(vinylidene) fluoride membranes coated by heparin/collagen layer-by-layer, smart biomimetic approaches for mesenchymal stem cell culture. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;117(111281):111281
 16. Yu L, Wei M. Biom mineralization of collagen-based materials for hard tissue repair. *Int J Mol Sci.* 2021 ;22(2):944
 17. Lei B, Guo B, Rambhia KJ, Ma PX. Hybrid polymer biomaterials for bone tissue regeneration. *Front Med.* 2019 ;13(2):189–201
 18. Zhang L-Y, Bi Q, Zhao C, Chen J-Y, Cai M-H, Chen X-Y. Recent advances in biomaterials for the treatment of bone defects. *Organogenesis.* 2020 ;16(4):113–25
 19. Ielo I, Calabrese G, De Luca G, Conoci S. Recent advances in hydroxyapatite-based biocomposites for bone tissue regeneration in orthopedics. *Int J Mol Sci.* 2022 ;23(17):9721
 20. Navarro Toro M. Desarrollo y caracterización de materiales biodegradables para regeneración ósea. Ginebra Molins MP, editor. Universitat Politècnica de Catalunya; 2023
 21. Hench LL. Bioceramics: From concept to clinic. *J Am Ceram Soc.* 1991 ;74(7):1487–510
 22. Rico-Llanos GA, Borrego-González S, Moncayo-Donoso M, Becerra J, Visser R. Collagen type I biomaterials as scaffolds for bone tissue engineering. *Polymers (Basel).* 2021;13(4):599
 23. Diccionario de cáncer del NCI. Instituto Nacional del Cáncer. 2011
 24. Palastanga N, Field D, Soames R. ANATOMÍA Y MOVIMIENTO HUMANO. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO. Editorial Paidotribo; 2007
 25. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton P. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):3640–59