



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
BIOCERÁMICAS PARA APLICACIÓN
MÉDICA**

Autor: Miriam Burón Pedrosa

Tutor: Jesús Román Zaragoza

Convocatoria: Febrero

RESUMEN

Las biocerámicas son objeto de estudio durante años por poder ser empleadas en el mundo de los implantes. Este tipo de biomateriales se caracterizan por su biocompatibilidad y por su capacidad de unirse químicamente al hueso sin formar una capa intermedia de tejido fibroso, convirtiéndolas en un material idóneo para promover la regeneración ósea. En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica de cómo han evolucionado las biocerámicas, desde las primeras que se empleaban que no interaccionaban con el organismo hasta las que son capaces de promover la formación de tejido y reabsorberse una vez que han servido como scaffolds para dicho tejido.

OBJETIVO

Revisión bibliográfica de las biocerámicas para aplicación médica, con atención especial en aquellas que dan lugar a una regeneración ósea.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en distintos libros, páginas webs y base de datos

INTRODUCCIÓN

En épocas pasadas ya se utilizaban biomateriales como el oro, madera, plata, etc., pero fue a partir de la Segunda Guerra Mundial cuando su uso empezó a aumentar, experimentado un incremento masivo en las últimas décadas por el envejecimiento de la población [1] y como consecuencia del aumento de la esperanza de vida se produce la pérdida de las propiedades de los tejidos a consecuencia de enfermedades o traumas, haciendo necesario el empleo de biomateriales para reparar los daños originados. En el caso concreto del tejido óseo, la pérdida de su funcionalidad es debida a la disminución de la densidad ósea que comienza a producirse alrededor de los 30 años, dando lugar a una reducción de la resistencia mecánica siendo mayor en las mujeres. [2]

Los biomateriales pueden ser una alternativa a la utilización de los injertos en la regeneración ósea, por lo tanto es necesario que posean unas propiedades mecánicas similares al hueso. [2]

Antes de entrar en profundidad sobre este tema, sería importante saber cómo es el comportamiento del hueso, qué células intervienen en su formación, destrucción, etc. Por lo tanto a continuación se va a explicar cómo es el proceso de formación del hueso.

El hueso es un tejido especializado cuya organización le permite aportar una función de sostén, protección y participar en la homeostasis mineral. [3]

La matriz ósea está formada por:

- Componente orgánico: el 90% de su composición es colágeno y el 10% restante corresponde a glucoproteínas no colágenas (osteocalcina, osteonectina y sialoproteína) que participan en la organización de la matriz, la mineralización del hueso y el comportamiento de las células. También contiene factores de crecimiento como las proteínas morfogénicas del hueso (BMPs) e interleucinas 1 y 6 (IL1-6).
- Componente inorgánico: proporciona la resistencia a la compresión y sirve de reservorio para los iones. Aproximadamente el 99% de calcio, el 85% de fósforo y el 40%-60% del magnesio y sodio del organismo están relacionados con esta fase mineral ósea.

Las células del tejido óseo presentan dos orígenes; uno mesenquimal y otro hematopéyico.

Origen mesenquimal:

- Preosteoblastos o células osteogénicas: presentan una forma irregular y se caracterizan por ser mononucleadas. Se mantienen en un estado indiferenciado hasta que son estimulados, proliferan y se diferencian a osteoblastos. Por ejemplo esto ocurre tras sufrir una fractura.
- Osteoblastos: se encuentran en la superficie de los huesos en crecimiento y cuando están activos les va a rodear una capa de componente orgánico, la cual los va a separar de la matriz mineralizada denominada osteoide. Son los responsables de la síntesis y secreción de la matriz orgánica.
- Osteoblastos inactivos: su función se basa en la atracción de los osteoclastos mediante la reabsorción del osteoide y en la estimulación para la reabsorción ósea.
- Osteocitos: representan el 90% de las células óseas del esqueleto maduro

Origen hematopéyico:

- Preoclastos: son precursores mononucleares que al ser estimulados proliferan, migran al tejido óseo y se fusionan originando los osteoclastos.
- Osteoclastos: son células multinucleadas y se encuentran en las zonas de reabsorción del hueso

El hueso está sometido a un proceso continuo de renovación que se conoce con el nombre de remodelación ósea, que consiste en la reabsorción de un cantidad determinada de hueso, llevada a cabo por los osteoclastos, seguido de un proceso de formación de hueso nuevo osteoide que realizan los osteoblastos. El grupo de células encargadas de esta remodelación reciben el nombre de unidad de modelado óseo (BMU). El lugar donde se va a producir este proceso es en la superficie ósea y consta de fases de activación, reabsorción, formación y mineralización. La formación del hueso comienza con el reclutamiento de los pre-osteoclastos, los cuales proliferan, se diferencian y se fusionan formando así células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. Antes de que ocurra la resorción los osteoclastos deben fijarse al hueso y para ello, los osteoblastos dejan paso a los osteoclastos y tras mantener contacto con la matriz ósea las células osteoclásticas se fijan al hueso, gracias a la acción de una integrina. Una vez fijado a la superficie ósea los osteoclastos maduros comienzan a reabsorber hueso. El mecanismo principal de la disolución del componente mineral, está mediado por la secreción de protones por un mecanismo de transporte activo ATPasa-dependiente. Los protones proceden de la transformación previa de CO_2 y H_2O en H_2CO_3 , gracias a la acción de la anhidrasa carbónica la cual está presente en los osteoclastos. La secreción de protones facilita la disolución de la hidroxiapatita y además crea las condiciones de pH idóneas (4.5) para que actúen las enzimas lisosomales que disuelven la matriz orgánica. Las sustancias liberadas del hueso pasan al interior del osteoclasto y este las procesa. Tras finalizar su función estas células sufren un proceso de apoptosis. Después de esto se produce la fase de formación, donde los preosteoblastos van a sintetizar una sustancia cementante para que se adhiera el nuevo tejido, seguido de esto los osteoblastos ya diferenciados forman el tejido osteoide rellenando el hueco creado por los osteoclastos. Ya por último ocurre la mineralización que se caracteriza por la precipitación de sales de calcio, las cuales se agrupan formando cristales de hidroxiapatita. [3] [4][5].Una vez concluido el proceso de

remodelación ósea una parte de los osteoblastos desaparecerá por el proceso de apoptosis mientras que otra se transforma en osteoblastos de superficie.

El remodelado óseo se regula por hormonas, principalmente hormonas calciotropas, como son la parahormona (PTH), vitamina D y calcitonina. La PTH es la responsable del control de la homeostasis del calcio a través de la acción directa en el hueso y riñón. Induce la reabsorción ósea estimulando el número y función de los osteoclastos, tiene una acción hipercalcemianta debido a que libera mineral desde el hueso al plasma. La calcitonina promueve la inhibición de la reabsorción al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. La vitamina D es la reguladora de la mineralización fisiológica, ya que en niveles elevados puede inducir la reabsorción e hipercalcemia. Hay otros factores que regulan este proceso óseo como pueden ser las prostaglandinas, estrógenos, factores de crecimiento, interleucina, etc.

BIOMATERIALES

Los biomateriales son aquellos materiales capaces de estar en contacto con el organismo durante un periodo de tiempo [5], con la finalidad de conseguir una función específica en el organismo reemplazando total o parcialmente tejidos dañados. [1]

En los años 60 y 70 se produjo el mayor desarrollo de los biomateriales conocidos como los de primera generación cuyo objetivo era el reemplazamiento de cualquier tipo de tejido con la condición de que presentase una baja reactividad con los tejidos adyacentes (inertes). Los de segunda generación surgen en la década de los 80 con el objetivo de inducir de forma controlada una reacción por parte del tejido vivo (materiales bioactivos). En la actualidad los materiales de tercera generación son los que se encuentran en auge, buscando la interacción de forma específica con el tejido a nivel celular y molecular, de tal manera que se intenta llegar a lo que se conoce como biomaterial ideal. [7]

Desde un punto de vista de su función los biomateriales se pueden utilizar para:

- Sustituir una parte dañada o desgastada, por ejemplo las sustituciones articulares.
- Simular una parte ausente del cuerpo como puede ser las prótesis mamarias.
- Para la liberación controlada de fármacos.
- Corregir algún tipo de deformidad.

- Ayudar en el proceso de curación de un tejido.

Para que los biomateriales presenten las distintas utilidades que se han descrito anteriormente, es necesario que presenten tanto biocompatibilidad como bioactividad. La **biocompatibilidad** se define como la capacidad de un material de ser utilizado en una aplicación específica con una respuesta apropiada del tejido receptor, además esta descrita la evaluación sistémica in vivo de un material para saber cuál es su biocompatibilidad(Norma ISO10993) [2].La **bioactividad** se define como la capacidad de un material para inducir, estimular, provocar o modular una reacción biológica, por lo tanto un material bioactivo es aquel que da la posibilidad de generar una respuesta biológica específica en su interfaz con los tejidos, favoreciendo el enlace de ambos.

Atendiendo a la naturaleza del material artificial con el que se fabrique, se puede establecer una clasificación en: materiales metálicos, cerámicos, poliméricos o compuestos. [7]

Los poliméricos ofrecen la posibilidad de fabricarlos de muy distintas maneras y con una gran variedad de compuestos. Pueden ser naturales o sintéticos, pudiéndose utilizar de forma permanente o bien de manera temporal (biodegradables). [7]

Los biomateriales metálicos, como cualquier otro tipo de material destinado a la incorporación en el organismo, deben cumplir el requisito que sean tolerados por el paciente, por lo tanto es muy importante el uso de concentraciones adecuadas del mismo, además es imprescindible que tengan una buena resistencia a la corrosión. Esto es difícil de conseguir debido a que una de las particularidades de la mayoría los metales es la corrosión, pero hay alguna excepción como es el caso de los metales preciosos y de aquellos que son capaces de formar una capa de óxido en la superficie, evitando así la corrosión interna del metal. Este proceso recibe el nombre de pasivado y por ejemplo se da en el titanio. [7]

Los biomateriales cerámicos se pensaban que eran los biomateriales ideales por sus características de biocompatibilidad y osteointegración, siendo a su vez los materiales más parecidos al componente mineral del hueso. [7]

A la hora de elaborar una prótesis no se empleaba uno de ellos únicamente, sino que frecuentemente se usa la combinación de los poliméricos, cerámicos y metálico. Un claro ejemplo de este hecho es la artroplastia de cadera. Las propiedades mecánicas de

los biomateriales van a depender del tipo de dispositivo que se va a fabricar, por ejemplo un material para la sustitución de cadera debe ser rígida y flexible; para reemplazar la válvula del corazón se requiere flexibilidad y dureza por parte del material. [7]

BIOCERÁMICAS

Antes de la aparición de los biomateriales se recurría a la utilización del tejido del propio paciente. Este tipo de técnica presenta la ventaja de poseer una buena biocompatibilidad pero por el contrario es un método costoso y aumenta el riesgo de transmisión de enfermedades.

Las biocerámicas es un biomaterial introducido en la década de los 70 con el fin de mejorar las propiedades que presentaban los biomateriales existentes hasta el momento. [7].

Poseen una buena biocompatibilidad y osteointegración además de ser uno de los materiales más parecidos al componente mineral del hueso. Presentan un gran número de propiedades químicas entre las que se encuentran su gran resistencia a la compresión, alto grado de humectación, favorecen la adherencia celular tisular, tolerabilidad por parte del organismo y soportan más la oxidación y corrosión que los metales o polímeros. A pesar de estas características no pueden ser consideradas un biomaterial ideal debido a su rigidez (elevado módulo de Young) y la ausencia de fase de deformación plástica. [8] [9] [10]

Además de las propiedades mecánicas que se han comentado en el párrafo anterior, este tipo de biomateriales también tiene que comportarse de determinada manera una vez implantado en el organismo para evitar un rechazo por parte de este y más específicamente las biocerámicas más actuales debido a que interactúan directamente con el organismo.

Existen distintas clasificaciones de las biocerámicas según su estructura, su composición química, etc. [11] pero se va utilizar la clasificación que se basa en el tipo de reactividad que presenta una vez que son implantadas en el organismo.

1. CERÁMICAS BIOINERTES

Se caracterizan por no adherirse a la capa fibrosa que se forma como consecuencia de una reacción a cuerpo extraño y químicamente son estables. Una vez implantadas de manera minuciosa y no habiendo una carga de movimiento en la interfaz son de gran éxito clínico. Sin embargo si este tipo de implantes presenta movimiento en la interfaz, comienza a aflojarse de la zona implantada y como consecuencia ocurre el fracaso clínico [11]. Dentro de este grupo van a destacar las siguientes cerámicas:

- ❖ Alúmina (Al_2O_3): Ha sido una de las cerámicas más utilizadas en el campo de la medicina. Se estudió en los años 50 a los 70 y fue la primera biocerámica que se difundió. Entre sus características destacan la biocompatibilidad y una gran dureza, la cual disminuye el desgaste por la abrasión. [10]
- ❖ Zirconia (ZrO_2): Existe en dos formas. La forma cristalina que es blanda y maleable y luego se encuentra la forma amorfa, la cual se caracteriza por ser un polvo de color negro-azulado. Ambas formas son insolubles en agua, ligeramente solubles en alcohol y solubles en ácido fluorhídrico. Este material ha sido utilizado para las prótesis de cadera. El mayor inconveniente que presenta es su inestabilidad ya que se puede encontrar en tres formas cristalinas diferentes: monocíclica, tetragonal y cúbica en función de la temperatura. Para minimizarlo y conseguir que sea más estable, se va a realizar una adición de óxidos metálicos, como son el óxido de calcio y el óxido de magnesio que van a producir una aleación meta-estable a temperaturas fisiológicas y así se consigue estabilizar la fase tetragonal, ya que se ha observado que esta es la que genera unos resultados óptimos. La cerámica que se forma tras la adición de óxidos se denomina Zirconia parcialmente estabilizada (PSZ). En los últimos años esta técnica se ha mejorado y ahora se realiza con Ytrio, obteniéndose una biocerámica con mejores propiedades, llamada Zirconia policristalina tetragonal estabilizada con Ytrio (Y-TZP). Esta última es la que se comercializa para aplicaciones biomédicas. En los últimos años para las prótesis de cadera, la Zirconia se utiliza para la construcción de la cabeza del femur, mientras que el cotilo se hace con pilielileno de ultraalta densidad. Nunca puede emplearse el par Zirconia-Alúmina o el Zirconia-Zirconia debido a la incompatibilidad que genera el uso de ambos.[10]

La Zirconia también se emplea en el campo de la odontología, debido a que a sus buenas propiedades mecánicas se le suma la facilidad de obtener un color muy parecido al de los dientes, permitiendo su uso en prótesis dentales.

La Zirconia es una biocerámica que está siendo evaluada constantemente para tratar de mejorar sus propiedades y poder ser utilizada con mayores beneficios y seguridad en el campo de la cirugía. [10]

2. **CERÁMICAS POROSAS**

Con este nuevo tipo de materiales, se consiguió una mejora con respecto a las cerámicas bioinertes, ya que disminuyó la pérdida de eficacia del implante, debido a que el crecimiento del hueso en la zona porosa proporciona una gran superficie de contacto entre el implante y el tejido del paciente. Este método de unión se denomina fijación biológica. Uno de los requisitos que deben poseer este tipo de biocerámicas es que los poros midan al menos 100 micras para así proporcionar flujo sanguíneo porque de no ser de esta manera el hueso no sería funcional y se necrosaría. [2]

3. **CERÁMICAS BIOACTIVAS**

Son aquellas que van a interaccionar con los tejidos y de esta manera se adhieren directamente al hueso mediante un enlace químico. Por esta razón un material bioactivo es definido como aquel que obtiene una respuesta biológica específica que da lugar a la formación de un enlace entre los tejidos y el material, obteniéndose una capa rica en fosfato cálcico similar a la hidroxiapatita carbonatada. [10][11][12]

La estimulación de la respuesta biológica ósea se puede producir mediante dos procesos diferentes:

- Fijación bioquímica: formación de un enlace bioquímico entre la cerámica y el hueso. Este proceso recibe el nombre de osteoconducción y hace referencia a materiales de estructura tridimensional, similar a la estructura del hueso esponjoso que con una porosidad adecuada facilita en la superficie el crecimiento vascular y la síntesis de células osteoprogenitoras.
- Fijación biológica: el implante cambia su superficie lisa por otra rugosa y mediante un proceso de osteointegración (unión molecular entre el hueso

y otra sustancia) el hueso penetra y se produce el desarrollo del implante.

[12]

Dentro de este grupo se encuentran las siguientes biocerámicas

- ❖ Hidroxiapatita (HA) sintética: la HA es el principal componente inorgánico del hueso de los vertebrados y también va a estar presente en la dentina y el esmalte dental, la fórmula de la HA natural es $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$.

En los años 80 se empezó a utilizar una cerámica con unas características muy similares al componente mineral óseo y esta es la HA sintética cuya fórmula es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Las características que presenta son una estructura cristalina hexagonal, buena biocompatibilidad, osteoconducción, bioactividad y carece de toxicidad.

Este material va a servir como andamiaje (scaffolds) contribuyendo a la adhesión de las células productoras de la matriz ósea. Inicialmente se produce una reacción de los macrófagos que fagocitan residuos celulares. A continuación se forma una capa de apatita en la superficie del implante y los osteoblastos se desplazan hasta el lugar del defecto óseo depositándose osteoides sobre la superficie de la HA. Lo siguiente que ocurrirá será la vascularización de la zona que se está regenerando, asegurando el aporte de nutrientes al tejido que se va formando. [9]

Se producen modificaciones químicas y físicas para favorecer la unión de la HA al hueso, una de estas es la utilización de elementos que se encuentran en el hueso fisiológico, lo cual puede influir en la disolución de apatitas, ayudando a la proliferación de osteoblastos, fomentando la osteointegración. Se puede estimular la formación de tejido óseo mediante la inclusión de algunos elementos en la estructura de la apatita, pero un requisito imprescindible a la hora de introducir un elemento es que no se vea afectada la estabilidad térmica del material. Un ejemplo de modificación química es la sustitución con pequeñas cantidades de Si obteniendo Si-HA (Silicatoapatitas). Este compuesto ha mostrado un incremento significativo en la cantidad de hueso producido [13].

A nivel biológico, la superficie bioactiva de la HA sintética tiene efecto en la diferenciación de células madre, se ha observado que el crecimiento de osteoblastos en comparación con el de fibroblastos es mayor cuando se emplea como biomaterial las cerámicas. [13]

Para la obtención de esta biocerámica se emplean tres métodos. Con el método 1 y 2 se obtiene mediante el proceso de precipitación por vía húmeda. Las ventajas que se aprecian son el bajo costo, la simplicidad del proceso y rendimiento aceptable. Como todo proceso de síntesis va a existir una variables que son importantes controlar para conseguir un material de buena calidad, en este caso dichas variables van a ser el pH, el cual debe ser de 1,1 ya que valores inferiores promueven la formación de fosfatos tricálcicos (TCP). Otro punto a considerar es la temperatura debido a que a una temperatura superior a 1050°C comienza a aparecer la fase de β -TCP afectando a la estabilidad del implante porque este último compuesto posee una elevada absorción en el ambiente fisiológico; el método 3 se basa en la sinterización(proceso térmico cuyo fin es la obtención de un material más resistente mediante la unión de las partículas adyacentes del material, con la precaución de no llegar a una fusión completa). Se va a realizar mediante la compactación de reactivos sólidos y el posterior calentamiento de estas mezclas a altas temperaturas. Las ventajas que presenta esta síntesis es un alto rendimiento, mayor que con los métodos anteriores y no es necesario el control del pH. [13] [14]

Se usa como reemplazo óseo, relleno de cavidades en odontología, recubrimiento de superficie de metales para implantes, refuerzo en materiales compuestos y en sistemas de liberación controlada de medicamentos.

- ❖ **Biovidrios:** Entre finales de los 60 y principios de los 70 el profesor Hench diseñó un nuevo material capaz de generar in vivo tejido óseo y recibió el nombre 45S5 Bioglass®. Este es un tipo de biovidrio que pertenece al sistema $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$ presentando un alto contenido en iones Ca y cierto contenido en iones P, cuya composición es 45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO y 6% P_2O_5 . Este material demostró una excelente biocompatibilidad y la particularidad de enlazarse directamente al hueso de forma tan fuerte que no podía ser desplazado del lugar del implante sin previa ruptura del hueso.

Posteriormente se desarrollaron nuevas formulaciones que recibieron el nombre de biovidrios.

Estos materiales aparte de estimular la osteosíntesis, contribuyen con el proceso de osteogénesis y favorecen la adhesión, proliferación y diferenciación celular [14].

La unión de estos compuestos con el hueso se produce a través de una capa de hidroxicarbonatoapatita formada en la superficie cuando entran en contacto con los fluidos biológicos. La formación es debida a la alta reactividad de estos vidrios en un medio acuoso, propiciando un rápido intercambio de los iones del vidrio con los presentes en los fluidos circundantes. Este proceso produce una variación en la concentración iónica del fluido circundante y la simultánea formación de gel de sílice en la superficie de vidrio favoreciendo la cristalización de hidroxicarbonatoapatita [15]

Los vidrios son materiales cerámicos, no cristalinos de tal manera que poseen una estructura amorfa. Se obtienen por fusión de la mezcla de óxidos o carbonatos y posterior enfriamiento brusco de la masa fundida (melt quenching). Pero esta no es la única forma de obtención, ya que también puede emplearse el método Sol-Gel, el cual utiliza precursores orgánicos y organometálicos que se transforman a través de etapas de hidrólisis, policondensación, gelación, secado y deshidratación. Los vidrios obtenidos por el último método poseen nanoporos incrementando el área superficial de las partículas haciéndolas más reactivas.

La velocidad de biodegradación de los vidrios Sol-Gel es superior a la que presentan los vidrios obtenidos por fusión, además de que la conversión a HA es mayor, lo que le confiere mayor apertura a nuevas aplicaciones.

Otro grupo de vidrios usados en el mundo de los implantes son los llamados vidrios metálicos (glassy metal), la composición de estos hace referencia a materiales metálicos con una estructura amorfa como los vidrios. Para lograr dicha estructura sin orden en una aleación metálica, se requiere una velocidad de enfriamiento alta para conseguir la congelación en el punto amorfo de la estructura, así como la inhibición de aquellos compuestos que promuevan la cristalización del material.

A partir del primer biovidrio descubierto y visto las buenas características que poseía, se llevaron a cabo numerosas investigaciones que han permitido el desarrollo de diversos vidrios con diferentes composiciones químicas. Actualmente la investigación va encaminada al estudio de vidrios sílice tipo Bioglass®, vidrios basados en boratos, vidrios basados en fosfatos y los vidrios metálicos.

Este tipo de materiales se llevan empleando en medicina desde 1985 y se utiliza para elaborar prótesis para la reconstrucción de la cadena del oído medio que

permita la conducción del sonido desde la membrana timpánica hasta la cóclea con la ventaja de poder enlazarse tanto al tejido blando como al tejido duro. También se emplean en ortopedia para la reparación de fracturas óseas, como relleno de cavidades óseas y en el tratamiento de la escoliosis idiopática adolescente. Otro campo en el que también se emplean va a ser en el de la odontología para reparaciones periodontales, relleno de alveolos post-extracción dental y para la preparación de formulaciones bioactivas consiguiendo la remineralización de la superficie de los dientes evitando la hipersensibilidad dentaria y la gingivitis. También son utilizados en sistemas de liberación controlada de fármacos

- ❖ Biovitrocerámicas: Vistas las buenas características que mostraban para unirse al tejido óseo materiales como el Bioglass®, se continuó investigando para poder obtener un material que mantuviese la bioactividad de los biovidrios pero reforzando las propiedades mecánicas de los mismos. De esta manera nacieron las biovitrocerámicas, las cuales son cerámicas policristalinas obtenidas por cristalización controlada de los vidrios. Su historia comienza en Japón en 1982 por el investigador Kokubo publicando la producción y el comportamiento de A-W glass-ceramic® (compuesta por 34% β -Wollastonita ($\text{CaSiO}_3\text{-Ca}_3$), 38% Oxifluoroapatita y 28% Vidrio de partida), la cual posee un módulo de Young, resistencia a la rotura y una tensión, superiores al vidrio lo que permite su empleo en zonas sometidas a una fuerte compresión [11]

Para el proceso de formación de estas cerámicas existen dos técnicas:

- Convencional: calentamiento del vidrio a una temperatura determinada, en una atmósfera definida y con unos tiempos establecidos consiguiendo núcleos cristalinos dispuestos en una matriz amorfa. Uno de los puntos claves de esta técnica es que los núcleos estén en el interior del bloque, ya que si se encuentran en la superficie, se ve afectada la eficacia del biomaterial por el empeoramiento de sus propiedades mecánicas.[11] [14]
- Conversión del polvo en vidrio, posteriormente se somete a un proceso de prensado y calentamiento para sintetizar las partículas vítreas en un componente sólido y por último se vuelve a calentar para la cristalización. Este es el proceso utilizado por Kokubo para evitar las pobres propiedades mecánicas cuando aparecían núcleos de

cristalización en la superficie tras haber utilizado el proceso convencional.

En la actualidad el desarrollo de vidrios y cerámicas vítreas se basa en tres aspectos:

- se prestará especial atención a aquellas formulaciones que sean mecánicamente más fuertes, capaces de soportar mayores esfuerzos corporales.[14]
- se estudiarán con más ímpetu composiciones biodegradables y bioactivas en las cuales la liberación de iones al medio favorezcan las actividades celulares sin superar los límites de toxicidad.[14]
- se fijaran el desarrollo de estructuras porosas interconectadas para matrices para Ingeniería de Tejidos, debido a las ventajas que poseen de estimular la osteogénesis, angiogénesis y ser biodegradables. [14]

4. CERÁMICAS BIOABSORBIBLES:

Son un grupo de materiales capaces de degradarse al tiempo que el biomaterial es sustituido por el hueso reactivo. [11] Dentro de este grupo se encuentra el sulfato de calcio, el fosfato tricálcico (TCP). [8]

- ❖ Sulfato cálcico: Es uno de los primeros materiales utilizados como sustituto óseo, pero hoy en día se encuentra en desuso por su rápida absorción y su baja estabilidad estructural que lo hace propenso a las fracturas cuando se inicia la carga.
- ❖ Fosfato tricálcico (TCP): es un fosfato de calcio compuesto por 39% Ca y 20% P. Las formas más comunes de este compuesto son la α y la β , la primera de ellas se caracteriza por tener una forma poligonal mientras que la segunda presenta estructura esférica. Presenta unas propiedades óptimas para su uso en el campo de los implantes, como son su fácil manipulación, biocompatibilidad, reabsorción y osteoconducción, siendo estas dos últimas características las responsables de la cicatrización y la remodelación ósea.[8] [16]

El β -TCP es la forma más empleada porque sus fuerzas de tracción y compresión son más similares a las del hueso esponjoso y muestra una rápida disolución con una elevada liberación de iones, lo que representa un marcado

cambio de pH, que da como resultado la rápida sustitución del material por el tejido óseo [16]

La forma en la que este tipo de biocerámica va a ser reabsorbido es por medio de los osteoclastos junto con una respuesta inflamatoria, que se produce en torno a los 6-18 meses tras la implantación del biomaterial.

Se lleva empleando desde hace más de 30 años y se aplica en diferentes campos como son la ortopedia, periodontología y cirugía maxilofacial.

El método de preparación del material será diferente dependiendo del lugar donde se vaya a emplear, ya que existe un rango (50μ - 500μ) en el tamaño de los poros. Un ejemplo de esto es que si el β -TCP se va a emplear para un arreglo dental el tamaño de poro utilizado es inferior a 100μ . [17]

En los últimos años no solo se emplea el β -TCP de forma aislada, sino que se utiliza conjuntamente con otros compuestos que mejoran las características del biomaterial

❖ Cementos de fosfato cálcico(CFC)

En 1982 LeGeros introduce el concepto de los cementos basados en las cerámicas de fosfato de calcio. Brown y Chow en 1983 publicaron un primer estudio sobre cemento que solidificaba a temperatura fisiológica y posibilitaba la obtención de HA en forma monolítica.

El cemento se obtenía al mezclar dos sales de fosfato de calcio, una fase básica de fosfato tetracálcico y una fase de ácido de fosfato dicálcico dihidratado o el hidrogenofosfato de calcio, con una solución acuosa. Esta mezcla daba lugar a una pasta que solidificaba a temperatura fisiológica. El material era bioactivo, moldeable y capaz de endurecerse en el organismo.

Se puede definir distintos períodos:

- Periodo inicial: se produce la transición de pasta plástica a pasta espesa.
- Periodo de endurecimiento: corresponde con la transición de la pasta espesa a masa sólida. Suele caracterizarse a través de las propiedades mecánicas de la pasta como por ejemplo la resistencia a la compresión.

La síntesis de estos compuestos comprende dos reacciones; la primera va ser una reacción tipo ácido-base; la segunda reacción se produce cuando el fosfato cálcico inicial y el producto final de la reacción comparten el mismo valor Ca/P. En la gran mayoría de los casos el producto final de la reacción es un producto tipo apatita como son la HA estequiométrica, la HA deficiente en Ca o la HA

carbonatada, sin embargo existen reacciones cuyo producto de obtención es el fosfato dicálcico dihidratado o brushita. La primera persona que descubrió este último producto fue Lamaitre. Por tanto según el producto final se habla de dos tipos de cementos de fosfato cálcico, los cementos de hidroxiapatita (HAP) y los cementos de dihidrato difosfato dihidratado o brushita (DCPD).

Los CFC presentan una estructura microporosa con una porosidad que alcanza 30%-50%. Las propiedades de endurecimiento de un cemento pueden variar modificando las propiedades químicas, el tamaño de partícula consiguiendo un producto capaz de aplicarse en distintas patologías clínicas. Además los CFC poseen la propiedad de activar funciones osteoblásticas y osteoclasticas, con la ventaja que esta propiedad actúa sobre el mismo material, transformándolo en una estructura organizada similar al hueso neoforado. El desarrollo de este biomaterial abrió nuevas expectativas, debido a la posibilidad moldeable adaptándose al defecto óseo y una vez implantado sea capaz de solidificarse a temperatura fisiológica, además de poseer las características propias de los fosfatos de calcio.

De las dos familias de CFC existentes las más desarrollada en los estudios es la familia de HAP, ya que se caracteriza por presentar unas buenas propiedades mecánicas, por su parecido con la estructura ósea presente en el organismo y porque va a solidificar a pH neutro, pero en los últimos tiempos le está ganando la partida los DCFD ya que han comprobado que se reabsorben de una manera más rápida que la HA, por esto motivo los cementos de fosfato de brushita se emplearan cuando sea necesaria una regeneración ósea, mientras que los derivados de HA se utilizaran cuando el remodelado ósea no sea una prioridad.

[4]

En los últimos años se realizó un estudio para conseguir cementos de fosfato cálcico sustituidos con silicio. Dicho estudio se basa en introducir iones de silicio (SiO_4^{4-}) en los cementos de fosfato cálcico y valorar las mejores que conlleva esta introducción desde un punto de vista de las propiedades físico-químicas como en los procesos metabólicos asociados al desarrollo del hueso.

El silicio tiene propiedades bicompatibles ya que es bioinerte cuando se enlaza al tejido vivo y biodegradable, porque su forma nanoestructurada se degrada sin ocasionar toxicidad, siendo ambos requisitos básicos para poder ser empleados en el campo de la clínica.

Una vez obtenidos los resultados del estudio se demostró que los cementos sustituidos con silicio tenían un mejor rendimiento biológico. Estos resultados son debidos a la sustitución iónica por silicio la cual facilita la precipitación de la HA biológica, favorece la adsorción, adhesión y proliferación de los osteoblastos. [4]

Por lo tanto los CFC sustituidos con sílice suponen una buena alternativa como sustituto ósea mejorando la biodegradación y favoreciendo de esta manera la osteoconducción. [4]

COMPOSITES

En el desarrollo de los biomateriales sintéticos nacieron los composites que se pueden definir como la combinación de dos materiales diferentes de forma que permite potenciar las características que cada uno presenta por separado. Los que se han empleado con mayor frecuencia han sido la HA- β -TCP y la HA-colágeno. Este último compuesto tiene la singularidad de contar con una matriz orgánica. [16]

Los composites han supuesto una innovación en el campo de los materiales sintéticos debido a que presentan una capacidad neoformadora del tejido, además de proporcionar el sitio de adhesión a los factores de crecimiento y esto es por el efecto sinérgico que ofrece la unión de los componentes.

Un ejemplo de composites es la unión de β -TCP junto con el quitosano produciéndose una mejor osteoconducción y una estimulación de la regeneración ósea. [16]

Para comprender el porqué de la mejora, se van a explicar ciertas características del quitosano que contribuyen a ello. El quitosano es un derivado de la quitina y va a interactuar con aquellas moléculas cargadas negativamente, lo que permite retener y concentrar factores de crecimiento secretados por las células osteogénicas y aumentar la osteoconducción. Además es un biomaterial reabsorbible, ya que se degrada mediante hidrólisis y no provoca una reacción de cuerpo extraño ni encapsulación fibrosa y presenta actividad antimicrobiana intrínseca, debido a la interrupción de compuestos orgánicos e inorgánicos a través de la pared celular. [16] [18]

El quitosano se añade al cemento de fosfato de calcio y se utiliza in vivo para el relleno de defectos óseos en el cráneo lo que permitió comprobar la biocompatibilidad, osteoconducción, reabsorción y remodelado. [16]

CONCLUSIÓN

Tras la realización de la revisión bibliográfica se concluye que las biocerámicas han supuesto una revolución en el campo de la regeneración de tejidos y más concretamente en la regeneración ósea.

Las cerámicas de primera generación se caracterizan por su incapacidad para interaccionar y formar enlaces con el organismo, por lo tanto no generaban una respuesta específica en el mismo. A esto hay que sumarle su complejidad a la hora de ser implantadas debido a que cualquier error podría suponer un movimiento en la interfaz dando lugar al fracaso clínico.

Tras estas, llegaron las que formaban enlaces químicos adhiriéndose al tejido siendo capaces de originar una capa mineral muy parecida a la HA natural.

Luego se consiguió un biomaterial capaz de servir como andamiaje para la formación del nuevo tejido con la posterior reabsorción de la biocerámica.

El campo de los materiales sigue en auge y se tiende al uso de biomateriales que combinen polímeros con materiales cerámicos debido a que estos dos componentes forman parte del hueso y por lo tanto se consigue un material lo más similar al tejido óseo con el fin de obtener el biomaterial ideal.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Hortensia Melero Correas. Recubrimientos biocompatibles de Hidroxiapatita-Titania obtenidos mediante Proyección Térmica de Alta Velocidad (HVOF) [tesis doctoral]. Universidad de Barcelona; 2014

[2] Juan José Pavón Palacio. Biomateriales para el reemplazo del hueso.

Capítulo 1. Disponible en:

<http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/6051/09JJpp09de19.pdf?sequence=9>

[3] María Vallet-Regí. Biocerámicas: evolución y aplicaciones. An.Quim 2011107(1):28-35.

[4] Remodelación ósea. Universidad de Cantabria. 2012. Capítulo 13. http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/biogerontologia/materiales-de-clase-1/capitulo-13.-envejecimiento-musculo-esqueletico/13.2-remodelacion-osea/skinless_view

- [5] Julia Lucas Aparicio. Un composite nuevo de fosfato cálcico-silicato para regeneración ósea: caracterización y comportamiento [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2014.
- [6] María Cristina Piña Barba. Los biomateriales y sus aplicaciones. Casa del tiempo; Universidad Autónoma. 2010. 28:55-58. Disponible en: http://www.uam.mx/difusion/casadeltiempo/28_iv_feb_2010/casa_del_tiempo_eIV_num28_55_58.pdf
- [7] María Vallet-Regí. Biomateriales para sustitución y reparación de tejidos. Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica: Universidad Complutense. Disponible en: <http://www.aecientificos.es/empresas/aecientificos/documentos/Biomateriales.pdf>
- [8] M. Vallet-Regí y L. Munuera. Biomateriales aquí y ahora. Editorial Dykinson; 2000
- [9] Miriam Miranda Fernández. Materiales compuestos nanoestructurados biocompatibles con matriz de hidroxiapatito [tesis doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010.
- [10] G. Muratore Moreno, J.S. Ojeda Castellano, P. Erdocia Eguia, L. Carrasco Martínez, DR. A. Chirino Cabrera; DR. J. P. Rodríguez Álvarez. Biomateriales cerámicos. XVII Jornadas Canarias de Traumatología y Cirugía Ortopédica. ULPGC, Biblioteca Universitaria, 2011, 306-311.
. http://acceda.ulpgc.es/bitstream/10553/9336/1/0655840_00017_0079.pdf
- [11] Larry L. Hench, June Wilson. An introduction to bioceramics. World Scientific
- [12] Luis Clavel Rojo. Respuesta ósea a la vitrocerámica del sistema $\text{CaSiO}_3\text{-SiO}_2\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)$. Estudio experimental "in vivo" [tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2010
- [13] Mónica Echeverry Rendón, Juan G. Castaño, Félix Echeverría, Sara M. Robledo. Materiales y técnicas utilizadas en recubrimientos bioactivos para mejorar procesos de osteointegración. Revista Politécnica ISSN 1900-2351, año 8, número 15, páginas 75-87, 2012.

- [14] Lizette Morejón Alonso, M^a Teresa García-Vallés, Salvador Martínez Manet. Vidrios biomédicos y vitrocerámicas como sustitutos de los tejidos óseo. Revista CENIC Ciencias Químicas. 2015;Vol 46,pp.137-147. Disponible en: http://revista.cnic.edu.cu/revistaCQ/sites/default/files/articulos/CQ%2046-14_M.pdf
- [15] María Vallet-Regí. Biocerámicas. An.Quim. 2003 ;167-175.
- [16] Olivo EA, González S, Moncada C, Arce S, Valencia CH. Biocompatibilidad del fosfato tricálcico con quitosano para su uso en regeneración ósea. Univ Odontol. 2015 Jul-Dic; 34(73): 109-116.
- [17] Mario Ernesto García Briseño. Materiales de injerto sustitutos óseos β -TCP. AMP; VI (1):26-32.
- [18] Carlos Peniche, Natalia Davidenko. Materiales compuestos de quitosano e hidroxiapatita. Biotecnología aplicada. 2010 jul.-sep.; Vol. 27(3)