

## Avances en Biocerámicas para la Regeneración Ósea: De Materiales Bioinertes a Compuestos Bioactivos

*Dr. Ernesto A. Ibarra*

Universidad Tecnológica de Panamá, Campus Victor Levi Sasso,  
Vía Centenario, Panamá, Provincia de Panamá

*Raul Adames, Ing.*

*Jorge Castro, Ing.*

*Sofia Guevara, Ing.*

*Dr. Luis Estrada Petrocelli*

*Dr. Diego Reginensi*

Programa de Ingeniería Biomédica,  
Universidad Latina de Panamá, República de Panamá

*Dr. Jay Molino*

*Mahelys Vasquez, Ing.*

Laboratorio de Investigación Experimental de Bioseñales, Facultad de  
Biodiciencias y Salud Pública, Universidad Especializada de las Américas  
(UDELAS), Corregimiento de Ancón, Albrook, Panamá

[Doi:10.19044/esj.2024.v20n15p1](https://doi.org/10.19044/esj.2024.v20n15p1)

Submitted: 19 December 2023

Accepted: 09 May 2024

Published: 31 May 2024

Copyright 2024 Author(s)

Under Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

*Cite As:*

Ibarra E.A., Adames R., Castro J., Guevara S., Petrocelli L.E., Reginensi D., Molino J. & Vasquez M. (2024). *Avances en Biocerámicas para la Regeneración Ósea: De Materiales Bioinertes a Compuestos Bioactivos*. European Scientific Journal, ESJ, 20 (15), 1.

<https://doi.org/10.19044/esj.2024.v20n15p1>

### Resumen

Este artículo ofrece una revisión sistemática de la evolución de los biomateriales cerámicos utilizados en la regeneración de tejido óseo, desde cerámicas tradicionales bioinertes hasta biocerámicas bioactivas y reabsorbibles. La metodología incluyó una revisión exhaustiva de la literatura utilizando bases de datos principales como PubMed, Scopus, Web of Science, y Google Scholar. Se aplicaron estrategias de búsqueda detalladas con palabras clave específicas y operadores booleanos, seleccionando estudios que aportaban directamente al entendimiento del desarrollo y aplicaciones de biocerámicas en la regeneración ósea. La transición de materiales como la

alúmina y la zirconia hacia compuestos más avanzados como el fosfato de calcio y el vidrio bioactivo es analizada en detalle. Se discute cómo estas generaciones sucesivas han mejorado la interacción con el tejido óseo, desde la simple osteointegración hasta la facilitación de la osteogénesis y angiogénesis. Se enfatiza la importancia de la microestructura y la composición química en la eficacia de la integración de estos materiales con el tejido óseo, incluyendo el impacto de la porosidad y la superficie superficial en la respuesta biológica. Adicionalmente, se examina el papel de las últimas innovaciones en biocerámicas, como aquellas que ofrecen liberación controlada de fármacos y agentes bioactivos en la mejora de los resultados de la regeneración ósea. Este trabajo subraya la relevancia de un enfoque interdisciplinario en la investigación de biomateriales, combinando conocimientos de la biología ósea, la química de materiales, y la ingeniería de tejidos para el diseño de soluciones más efectivas y personalizadas en la regeneración de tejido óseo.

---

**Palabras claves:** Biocerámicos, biomateriales, ingeniería de tejidos, regeneración ósea, tejido circundante

---

## **Advances in Bioceramics for Bone Regeneration: From Bioinert Materials to Bioactive Compounds**

*Dr. Ernesto A. Ibarra*

Universidad Tecnológica de Panamá, Campus Victor Levi Sasso,  
Vía Centenario, Panamá, Provincia de Panamá

*Raul Adames, Ing.*

*Jorge Castro, Ing.*

*Sofía Guevara, Ing.*

*Dr. Luis Estrada Petrocelli*

*Dr. Diego Reginensi*

Programa de Ingeniería Biomédica,

Universidad Latina de Panamá, República de Panamá

*Dr. Jay Molino*

*Mahelys Vasquez, Ing.*

Laboratorio de Investigación Experimental de Bioseñales, Facultad de  
Biotecnología y Salud Pública, Universidad Especializada de las Américas  
(UDELAS), Corregimiento de Ancón, Albrook, Panamá

---

### **Abstract**

This article provides a systematic review of the evolution of ceramic biomaterials used in bone tissue regeneration, from traditional bioinert

ceramics to bioactive and resorbable bioceramics. The methodology included a comprehensive literature review using major databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Detailed search strategies with specific keywords and Boolean operators were applied, selecting studies that directly contribute to the understanding of the development and applications of bioceramics in bone regeneration. The transition from materials such as alumina and zirconia to more advanced compounds like calcium phosphate and bioactive glass is analyzed in detail. It discusses how these successive generations have improved interaction with bone tissue, from simple osteointegration to facilitating osteogenesis and angiogenesis. The importance of microstructure and chemical composition in the effectiveness of integrating these materials with bone tissue is emphasized, including the impact of porosity and surface area on the biological response. Additionally, the role of the latest innovations in bioceramics, such as those offering controlled release of drugs and bioactive agents in improving bone regeneration outcomes, is examined. This work highlights the relevance of an interdisciplinary approach in biomaterials research, combining knowledge from bone biology, materials chemistry, and tissue engineering to design more effective and personalized solutions in bone tissue regeneration.

---

**Keywords:** Bioceramics, biomaterials, tissue engineering, bone regeneration, surrounding tissue

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las caídas son la principal causa de muerte por lesiones no intencionales en el mundo [1]. Hasta abril de 2021, las estadísticas de la OMS registraron aproximadamente 38 millones de accidentes anuales, que requirieron asistencia médica, por caídas severas (World Health Organization, 2021). Casi la totalidad, 37.3 millones, fueron accidentes no mortales, pero cerca del 40% de estos pacientes presentan una esperanza de vida reducida según la severidad del accidente (World Health Organization, 2021). Las caídas pueden ocasionar diversos tipos de problemas de salud, desmejorando significativamente la calidad de vida, más aún si son adultos mayores (Delgado Morales, García Estiven, Vázquez Castillo , & Campbell Miñoso, 2013). Las consecuencias más graves de una caída en un adulto mayor son, principalmente, las fracturas de colles y de la articulación coxofemoral (Delgado Morales, García Estiven, Vázquez Castillo , & Campbell Miñoso, 2013). La prevalencia de la fractura de la articulación coxofemoral es elevada, y se prevé que continúe aumentando en las próximas décadas, catalogándose como un problema de salud pública debido a su mayor frecuencia, alto riesgo y elevado coste (H. Suárez Monzón, 2016). Solamente, en los Estados Unidos de América (EUA), el 30% del total de las caídas

registradas resultan en este tipo de fracturas óseas (Mosquera, et al., abril de 1998; Portal Núñez, de la Fuente, Díez, & Esbrit, 2016; World Health Organization, 2021). El debilitamiento de los huesos, con el paso del tiempo, aumenta el riesgo de sufrir una fractura posterior a una caída (H. Suárez Monzón, 2016).

El periodo de recuperación de un paciente, después de una fractura, es muy extenso y usualmente requiere de cirugía. Los procesos quirúrgicos para tratar de reparar una fractura, que generalmente consisten en injertos de hueso propio o “autólogos” (Qiu, Cui, & Wang, 2019), suelen ser exitosos en pacientes jóvenes. Sin embargo, en personas de avanzada edad pueden llegar a resultar en muerte por tromboembolismo pulmonar o infección respiratoria (Cuenca & Phinevy, 2013).

Una probable solución para contribuir a la regeneración ósea es la utilización de biomateriales cerámicos. Los biomateriales cerámicos, también conocidos como biocerámicas, son una amplia rama de biomateriales constituidos por compuestos policristalinos, inorgánicos, y no metálicos que incluyen los óxidos de metales, silicatos y carburos (Shanmugam & Sahadevan, 2018). Dichos biomateriales son investigados ampliamente a nivel mundial para el desarrollo de sustancias osteoinductoras, osteoconductoras, y confección de andamios bioactivos (Martinez & Ozols, 2012).

El creciente interés en las biocerámicas, impulsado por sus resultados prometedores en la regeneración ósea, ha capturado la atención de la comunidad científica. Este artículo compila, analiza y discute las investigaciones más relevantes sobre biomateriales cerámicos empleados en la regeneración ósea, identificando los desafíos y oportunidades en este apasionante campo de estudio.

## **Metodología de Revisión Bibliográfica**

Para asegurar una revisión exhaustiva y actualizada de los avances en biomateriales para la regeneración ósea, implementamos una metodología rigurosa y sistemática. Nuestro enfoque se centró en identificar y analizar la literatura relevante sobre biocerámicas, desde materiales bioinertes hasta compuestos bioactivos y reabsorbibles.

- a. *Selección de Bases de Datos:* Utilizamos bases de datos clave como PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar para garantizar una cobertura amplia de la literatura biomédica y científica.
- b. *Estrategia de Búsqueda:* Las palabras clave incluyeron términos como "bioceramics", "bone regeneration", "bioactive ceramics", entre otros. Combinamos estos términos utilizando operadores booleanos (AND, OR) para filtrar y refinar los resultados de búsqueda.
- c. *Criterios de Inclusión y Exclusión:* Seleccionamos estudios que aportaran directamente al entendimiento del desarrollo y aplicaciones

de biocerámicas en la regeneración ósea. Excluimos publicaciones que no estaban directamente relacionadas con este enfoque o que eran anteriores a la última década, para mantener la relevancia y actualidad de la información.

- d. *Proceso de Evaluación:* Iniciamos con una revisión preliminar de títulos y resúmenes, seguida de una evaluación completa de textos completos para aquellos seleccionados. Este proceso nos permitió determinar la pertinencia y contribución de cada estudio a nuestros objetivos de investigación.
- e. *Extracción y Síntesis de Datos:* Extraímos datos sobre metodologías, resultados y conclusiones de los estudios seleccionados. Estos datos fueron sintetizados para proporcionar una visión comprensiva de la evolución y el impacto de las biocerámicas en la regeneración ósea.

### **Tejido Óseo- Características, propiedades y Mecanismos de Reparación**

Las estructuras óseas juegan un papel fundamental, estas aportan locomoción, estructura, protección a los órganos y producción de células sanguíneas (Uskoković, Janković-Častvan, & Wu, 2019). Existen dos grupos de hueso, el hueso compacto el cual tiene una estructura interna sólida y el hueso esponjoso que posee una estructura interna con porosidades (Uskoković, Janković-Častvan, & Wu, 2019).

El hueso natural experimenta cambios periódicos que pueden alterar su estructura y debilitar el tejido. Comprender estos mecanismos de formación ósea representa un desafío significativo para la comunidad científica. Los materiales que componen el hueso natural tienen la capacidad única de funcionar como andamios en la regeneración del tejido óseo, ofreciendo prometedoras oportunidades para avances médicos (Uskoković, Janković-Častvan, & Wu, 2019). En conjunto el colágeno y la hidroxiapatita (HA) forman alrededor del 95% del hueso natural bajo condiciones secas, la HA es el mayor componente inorgánico en el esqueleto humano (Qu, Fu, Han, & Sun, 2019).

#### *a. Biología Ósea*

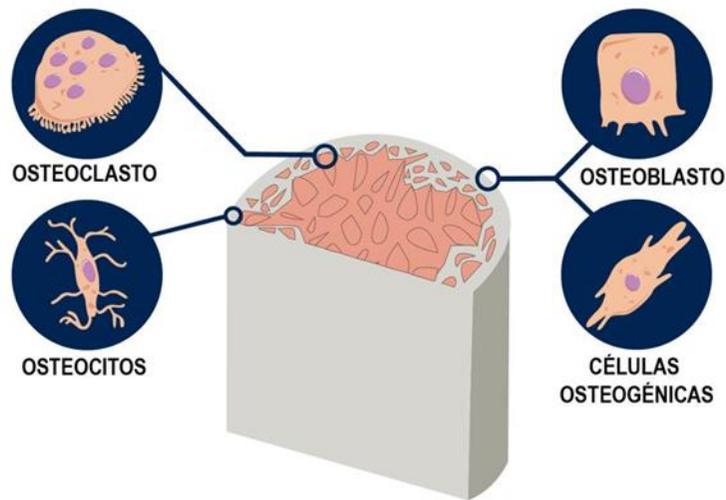
El hueso está organizado por células óseas vivas colocadas en un medio biomineral. El mismo está compuesto principalmente por fibras de colágeno y un mineral óseo inorgánico en forma de pequeños cristales (Uskoković, Janković-Častvan, & Wu, 2019). El medio biomineral del hueso contiene aproximadamente un 30% de componente orgánico, que en su mayoría es colágeno, y un 70% de componente inorgánico, principalmente hidroxiapatita. El resto del componente orgánico incluye proteínas no colágenas, lípidos, moléculas de proteoglicano, osteopontina (OPN) y otras proteínas de la matriz ósea. (Hu, Ashok, & D.R. Nisbet). Las proteínas de la

matriz ósea juegan un papel vital en la resistencia mecánica y las características de adhesión de los tejidos. Principalmente, la fase mineral del hueso es cristal de HA hexagonal (Qiu, Cui, & Wang, 2019).

Además de los medios óseos mineralizados, las células óseas son también críticas para la función de los huesos. El hueso es responsable de varias funciones en el cuerpo que contienen funciones mecánicas, funciones sintéticas y funciones metabólicas. Las cuatro células óseas más importantes reconocidas en conjunto como la unidad multicelular básica se muestran en la Figura 1, las mismas son:

- Las *células osteogénicas* son las células madre encontradas en el tejido óseo, su diferenciación y proliferación da lugar a los osteoblastos (Qiu, Cui, & Wang, 2019). Estas células son muy activas durante la fase de crecimiento de los huesos y también durante la reparación de las lesiones óseas.
- Los *osteoblastos* se derivan de células osteoprogenitoras de origen mesenquimatoso en la médula ósea y otros tejidos conectivos. Estas células son responsables del crecimiento o remodelación del hueso (Standring, 2015). Además, sus funciones son la síntesis, deposición y mineralización de la matriz ósea mediante la producción de una mezcla de proteínas llamada osteoide.
- Los *osteocitos* son el tipo celular más abundante en el tejido óseo (Ansari, 2019). Están descritos por una morfología en forma de estrella. Son vitales para la comunicación dentro del tejido óseo. Además, se ha presentado que los osteocitos reaccionan a varias vías de señalización bioquímica y contribuyen a la regulación de la homeostasis del calcio y el fosfato. El mal funcionamiento del crecimiento de las células de los osteocitos conduce a la fragilidad de los huesos y puede provocar osteoporosis (Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Uskoković, Janković-Častvan, & Wu, 2019).

Los *osteoclastos* son células grandes con más de un núcleo que se diferencian del linaje hematopoyético. Su trabajo es descomponer los huesos (Ansari, 2019). Liberan enzimas y ácidos para disolver los minerales en los huesos y digerirlos. Los osteoclastos ayudan a remodelar los huesos lesionados y crean vías para que viajen los nervios y los vasos sanguíneos. Las irregularidades en la actividad osteoclástica distinguen enfermedades como la osteoporosis (aumento de la actividad de los osteoclastos) y la osteopetrosis (Uskoković, Janković-Častvan, & Wu, 2019; Hu, Ashok, & D.R. Nisbet).



**Figura 1.** Células que componen la Unidad Multicelular Básica (BMU). Basado en: [15].

### *b. Mecanismo de reparación ósea*

La regeneración de fracturas óseas es un procedimiento reformador, ordenado y de varias partes que contiene un número vital de células progenitoras junto con células inflamatorias, endoteliales y hematopoyéticas. El procedimiento de restauración ósea tiene tres fases que se cruzan: inflamación, producción y remodelación ósea (Ansari, 2019).

1. La inflamación comienza instantáneamente una vez que se rompe el hueso y continúa durante más de unos pocos días. Tan pronto como el hueso se rompe, hay sangrado en la región, lo que provoca inflamación y coagulación de la sangre en el lugar de la fractura (Ansari, 2019)
2. La producción de hueso se inicia una vez que la sangre coagulada formada por la inflamación se sustituye por tejido fibroso y cartílago (conocido como callo blando). A medida que crece la regeneración, el callo blando se cambia por hueso duro (identificado como callo duro), que se nota en las radiografías algunas semanas después de la fractura (Ansari, 2019).
3. La remodelación ósea, la última etapa de la curación ósea, continúa más de unos pocos meses. En la regeneración, el hueso se regenera para formarse y se convierte en condensado, volviendo a su forma original. Además, la circulación sanguínea en la región, progresa. Una vez que se ha aplicado la restauración ósea adecuada, el soporte de peso inspira la curación ósea (Ansari, 2019).

## **Propiedades de los biomateriales e interfaz célula-biomaterial**

Los biomateriales son materiales usados en la medicina con fines terapéuticos, los biomateriales son usados para reemplazar tejido, para el reemplazo del tejido el material debe contar con osteoconductividad, osteoinductividad, un ambiente osteogénico y una estructura que permita a las células alojarse y así estimular la regeneración del tejido afectado (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).

En el diseño de un andamio de biomaterial para la regeneración ósea es necesario considerar otros factores además del biomaterial en sí, es también de mucha importancia considerar el tejido circundante donde este será implantado ya que este tejido será el que se desea emular con algún biomaterial (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018). El diseño de un implante es parte crucial para reducir las reacciones adversas que pueda tener el cuerpo, a pesar de cumplir con las características óptimas de diseño de un implante mencionadas a continuación, siempre existe una reacción adversa como respuesta del cuerpo, sin embargo, si las características son las correctas el cuerpo aceptará ese implante como propio y podrá recuperarse solo (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).

En este apartado se abordan exclusivamente aquellas propiedades físicas que impactan directamente la funcionalidad y la eficacia de las biocerámicas en aplicaciones óseas. Esto por la relevancia clínica de propiedades como la biocompatibilidad, la osteoconductividad y la osteoinducción, las cuales son esenciales para el éxito de los implantes óseos.

### *a. Propiedades de los biomateriales*

Al tratarse de materiales implantables existen varias propiedades a considerar como lo son: propiedades mecánicas (incluyendo módulo de Young, micro-dureza e índice de refracción), porosidad, biodegradación, citotoxicidad, radioactividad, propiedades térmicas, si es esterilizable, etc (Kumar, Dehiya, & Sindhu, 2018). Cuando se trata de biocerámicas, y asumiendo que todas aportan bioactividad a partir de la segunda generación, las principales propiedades que se deben tomar en cuenta son:

- *Osteoconducción*

Osteoconductividad es la habilidad de un biomaterial de ofrecer soporte a la formación de nuevo tejido óseo en su superficie, siendo una de las propiedades más importantes para biomateriales utilizados en la regeneración de tejido óseo. Los biomateriales osteoconductivos – o más específicamente, la delgada capa de hidroxiapatita carbonatada biológicamente (cHA) que se forma en su superficie en el ambiente biológico – permiten la migración, proliferación, diferenciación y disposición de la matriz extracelular (ECM) de células osteoprogenitoras (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015), pasos claves

en la formación e integración del hueso nuevo al hueso huésped, con el fin de lograr una regeneración ósea funcional.

La osteoconductividad depende de características fisicoquímicas como la composición química del biomaterial, las propiedades de su superficie y su geometría (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Las biocerámicas a base de fosfato de calcio (CaP), como la HA y el fosfato tricálcico, poseen excelente osteoconductividad debido a sus similitudes en composición mineral con el hueso natural. El Bioglass es también un tipo de material osteoconductor capaz de formar un enlace directo con el hueso (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Esta propiedad puede ser manipulada e introducida a biomateriales no biológicos a través de diferentes estrategias de compuestos y recubrimientos con cerámicas basadas en CaP y/o tratamientos superficiales apropiados (Charles, Shaw, Olson, & Wei, 2010; Lv, M. Deng, Ulery, Nair, & Laurencin, 2013).

- *Osteoinducción*

También conocida como osteogénesis, esta propiedad describe la capacidad de un biomaterial de estimular la regeneración del tejido circundante, en el caso de la regeneración ósea esto se logra mediante la estimulación de osteoblastos, esto se puede lograr aportando un factor de diferenciación osteogénica, así como esta se documentan diversas formas de estimular la regeneración de tejido óseo como aportar al biomaterial fármacos que mejoren la probabilidad de supervivencia de las células (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).

La osteoinductividad es la propiedad de un biomaterial de inducir la formación de tejido óseo en un sitio ectópico – aún se desconoce gran parte del funcionamiento del mecanismo de osteoinducción (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Los biomateriales osteoinductivos impactan la formación ósea en distintos niveles: i) a nivel tisular, facilitando la entrega de nutrientes y oxígeno, el intercambio de desechos entre el material y el tejido, y estimulando la vascularización (Chai, 2012; Li, 2011); ii) a nivel celular, mediante la formación de la capa de cHA biológica puede desencadenar la diferenciación de células osteoprogenitoras en células óseas. Adicionalmente, la liberación de iones de calcio y fosfato pueden servir como guías para la migración y dirección del crecimiento celular en el sitio de implantación (Barradas A. M., 2012); iii) a nivel molecular, concentrando proteínas osteogénicas como BMP-2 y BMP-7 debido a su gran afinidad a estas, provocando un enriquecimiento de factores de crecimiento que, a su vez, promueven actividad celular en la superficie del implante (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Por otra parte, los iones de fosfato y calcio liberados pueden ayudar a llegar a la sobresaturación en el sitio de implante, acelerando

el proceso de mineralización y la subsecuente formación ósea (Liu, Wu, & de Groot, 2010).

El material osteoinductivo más ampliamente utilizado son las biocerámicas basadas en CaP, como lo son la HA, el fosfato tricálcico (TCP), el fosfato de calcio bifásico (BCP) y la hidroxiapatita coralina. El elemento principal de su propiedad osteoinductiva es su composición química. Sin embargo, materiales que no contienen CaP también presentan propiedades de osteoinducción bajo condiciones específicas, estas son capaces de estimular la formación ósea solo, luego de un proceso de calcificación análogo al de las biocerámicas basadas en CaP, corroborando así la importancia de la composición química para la osteoinductividad de los biomateriales (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015).

Otras características esenciales para la osteoinductividad son la macro y microestructura del biomaterial, esta debe ser porosa ya que nunca se ha documentado osteoinducción en una superficie completamente lisa. Esto se debe a que la formación ósea siempre se ha detectado dentro de los poros de los implantes, donde los iones de calcio y fosfato son atrapados y precipitados hasta alcanzar la sobresaturación (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Diferentes niveles de rugosidad y porosidad afectan de manera significativa las capacidades osteoinductivas de un implante, por ejemplo: implantes de titanio previamente tratados para obtener una estructura de microporos presentan osteoinductividad donde los implantes de titanio sin tratar no lo harían (Barradas, Yuan, van Blitterswijk, & Habibovic, 2011).

- *Vascularización*

La vascularización es un proceso clave durante la regeneración ósea, debido a que la formación de vasos sanguíneos es esencial para la supervivencia de cualquier tejido mayor a 200  $\mu\text{m}$ . La formación de tejido óseo nuevo debe ir fuertemente entrelazada con la formación de un sistema vascular que se integre al suministro sanguíneo del huésped (Krishnan, Willett, & Guldberg, 2014). Nuevos vasos aseguran el suministro de nutrientes como glucosa y oxígeno al tejido circundante además de la remoción de desechos metabólicos como dióxido de carbono, urea y lactato (Novosel, Kleinhans, & Kluger, 2011). Las redes vasculares también juegan un rol clave en el reclutamiento de células progenitoras al sitio del defecto en el proceso regenerativo, a pesar de que los vasos sanguíneos existentes tienden a invadir el defecto óseo. Este proceso espontáneo tiende a ser muy lento, lo que puede ocasionar fallos en el proceso de reparación del hueso (Phelps & García, 2010). De aquí se resalta la importancia de escoger biomateriales que estimulen y apoyen el rápido desarrollo de una red de vascularización para el proceso de regeneración ósea. Como los biomateriales más usados destacan los andamios e hidrogeles, que sirven como matriz temporal para la migración

de células progenitoras y proveen soporte mecánico para el brote de capilares (Popp, Laflin, Love, & Goldstein, 2011; Sun, 2011). El impacto de los andamios se puede mejorar ajustando la arquitectura de los andamios durante la fabricación; también se ha introducido la impresión 3D para fabricar tejidos más perfundibles (Miller, 2012).

La composición química de los biomateriales también afecta las capacidades de vascularización de manera significativa debido a que los mismos interactúan con células endoteliales durante la formación de los vasos, algunos materiales poseen propiedades proangiogénicas durante el proceso de regeneración (Madden, 2010); un tipo de biocerámica de silicato, Akermanita, es capaz de inducir angiogénesis durante la regeneración ósea al liberar una concentración de iones de silicio adecuada para estimular la proliferación de células endoteliales aórticas humanas (Zhai, 2012); a su vez, la HA es uno de los biomateriales capaces de regular la vascularización debido a su alta afinidad con las citocinas angiogénicas (Hudalla & Murphy, 2011). Estos biomateriales son capaces de atrapar efectivamente factores de crecimiento endógenos en el sitio de defecto y mejorar la formación de hueso a través del desarrollo de una red vascular mejorada (Hubbell & Chilkoti, 2012).

#### *b. Interacción célula-biomaterial*

La interacción entre las células circundantes y el biomaterial implantado representa el mayor impacto de los biomateriales en regeneración ósea a nivel celular. La adhesión de estas células juega un rol determinante en el comportamiento celular en la superficie del implante (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Las proteínas encontradas en la superficie del biomaterial se enlazan con sustratos y células huésped mediante el uso de integrinas, la adhesión celular mediada por integrinas está relacionada a vías de señalización intracelular como: morfología, movilidad, proliferación y diferenciación de las células; además de combinarse con factores de crecimiento para regular la actividad del factor de transcripción y determinar la progresión del ciclo celular (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015).

Debido a que gran parte de estas interacciones ocurren en la superficie del biomaterial, es importante resaltar la importancia de la caracterización superficial del mismo, particularmente su composición química, hidrofobicidad y topografía, para asegurar un comportamiento celular controlable (Nguyen, Zanotelli, Schwartz, & Murphy, 2014). También se han incorporado macromoléculas de la ECM y péptidos a sistemas sintéticos para ofrecer mayor precisión al control celular en estudios de comportamiento selectivos (Nguyen, Zanotelli, Schwartz, & Murphy, 2014). Otras alternativas bien documentadas son los recubrimientos de CaP (Yu & Wei, 2013), modificando así la composición química del material y permitiendo la bioactividad; y las modificaciones a nivel de topografía, dureza y energía

superficial que afectan directamente a la respuesta y alineación de los osteoblastos en la superficie del implante (Olivares-Navarrete, 2012). Estudios recientes se concentran en métodos de diseño a micro y nano-escala para inducir la formación de hueso nuevo, esta tecnología promete replicar un ambiente más cercano al del hueso natural (Zhu, Luo, & Liu, 2020).

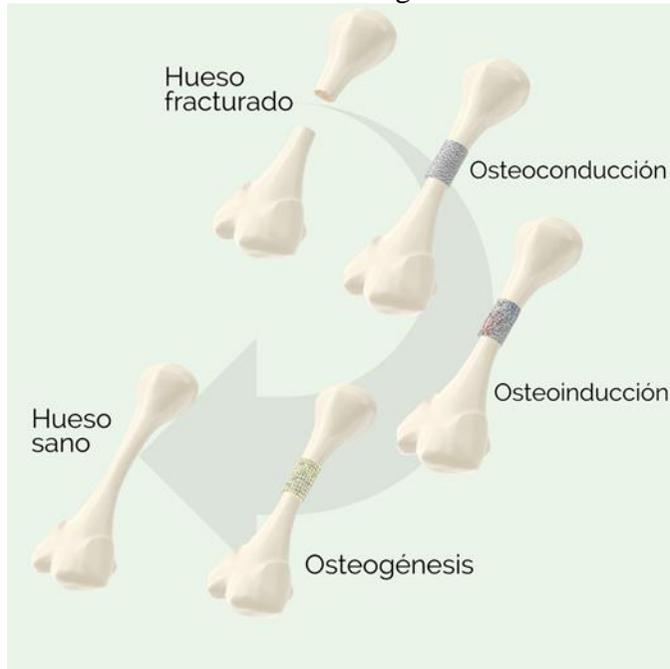
### *c. Integración con el tejido huésped*

Uno de los prerequisites para una regeneración funcional del tejido es la integración del nuevo hueso con el tejido y ambiente circundantes (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). En general, los biomateriales juegan un rol indispensable en la osteointegración mediante su impacto en distintas etapas de la formación ósea (Leng, 2019). Los andamios no solo deben ofrecer soporte de tejido y un ambiente adecuado para la infiltración celular, si no también proveer señales inductivas que faciliten la conexión al sistema nervioso y cardiovascular del huésped (Lv, M. Deng, Ulery, Nair, & Laurencin, 2013; Bai, et al., 2018).

El primer paso para la integración del tejido involucra andamios porosos que promueven la adhesión y migración de células en su superficie, además de la difusión de oxígeno y nutrientes (Behzadi, Luther, Harris, Farokhzad, & Mahmoudi, 2017). Luego de esto, las células endoteliales infiltradas forman capilares, proceso clave para la viabilidad del tejido nuevo, para que esto suceda se necesita una composición química y una microestructura adecuadas para ofrecer soporte y estabilidad durante el proceso de vascularización (Sun, 2011). Simultáneamente, los osteoblastos forman una matriz de tejido que se une a la ECM natural mediante un proceso llevado a cabo por los osteoclastos—durante el proceso de remodelación, es importante que la tasa de degradación del andamio sea congruente con la tasa de formación de tejido nuevo (Qu, Fu, Han, & Sun, 2019). Se han desarrollado diversas estrategias para potenciar la integración de los biomateriales al tejido óseo del huésped, como lo son la arquitectura de poros y el diseño de porosidad de los andamios (Ansari, 2019), la modificación de la composición y estructura química de los mismos mediante injertos o recubrimientos (Charles, Shaw, Olson, & Wei, 2010) y la inclusión de moléculas adhesivas (Ansari, 2019).

En la Figura 2 se puede apreciar de manera gráfica la convergencia de todos los conceptos mencionados desde el proceso de regeneración ósea hasta la integración del biomaterial con el tejido huésped. Se hace énfasis en los procesos biológicos que se llevan a cabo gracias a cada una de las propiedades previamente definidas. Donde: a) Osteoconducción: a superficie porosa del biomaterial provee un ambiente adecuado para la adhesión de células osteoprogenitoras. b) Osteoinducción: Osteoblastos agregados a la superficie del andamio comienzan el proceso de diferenciación; simultáneamente,

células endoteliales se diferencian en capilares procurando la vascularización del nuevo tejido. c) Osteogénesis: Formación de nuevo tejido óseo in situ, la matriz formada sobre el biomaterial se integra a la ECM del huésped.



**Figura 2.** Representación esquemática del proceso de regeneración ósea mediante el uso de biomateriales. Basado en (Dahiya, Mishra, & Bano, 2019)

## **Evolución de las biocerámicas y su aplicación en la regeneración de tejido óseo**

### *a. Evolución de las biocerámicas.*

Las biocerámicas han experimentado una notoria evolución, pasando de utilizar materiales bioinertes a materiales bioactivos, a la vez que van haciendo uso de diseños cada vez más complejos. Actualmente, se habla de tres generaciones de biocerámicas: con la primera generación se buscaba sustituir un tejido dañado, con la segunda el objetivo se centraba en reparar los tejidos y con la tercera el objetivo es llegar a regenerarlos (Vallet-Regí, 2008).

- *Primera generación*

En esta primera generación de biomateriales se utilizan los materiales “bioinertes” lo que provoca una interacción mínima con el tejido circundante para lograr una combinación adecuada de propiedades físicas con una respuesta tóxica mínima para el huésped (Breine, 1964).

Durante esta etapa se introdujo el concepto de osteointegración para implantes, que se convirtió gradualmente en uno de los requisitos más

importantes para los implantes óseos (Breine, 1964; Brånemark, Brånemark, Rydevik, & Myers, 2001).

Con la osteointegración se mejoró el comportamiento a largo plazo de los dispositivos implantables, disminuyendo el riesgo de que el implante se afloje y falle. En los materiales que tenían un módulo de elasticidad significativamente más alto que el hueso cortical humano (20-30 GPa), causaba que el hueso experimentara una menor carga o estrés, provocando una disminución de la masa ósea, lo que eventualmente llevaba al aflojamiento y fallo del implante (Ridzwan, Shuib, Hassan, Shokri, & Mohamad Ib, 2007).

- *Segunda generación*

Se empiezan a utilizar cerámicas que tengan bioactividad y biodegradabilidad. Por bioactividad se entiende que puedan unirse directamente al hueso sin interposición de cápsula fibrosa (Vallet-Regí, “Current trends on porous inorganic materials for biomedical applications” , 2008). Los materiales de la segunda generación incluían fosfatos de calcio, carbonato de calcio, sulfatos de calcio y vidrios bioactivos (Xynos, et al., 2000; Ulery, Nair, & Laurencin, 2011; García-Gareta, Coathup, & Blunn, 2015).

El primer material bioactivo artificial "Bioglass" fue inventado por Larry Hench en 1969. Con su composición específica de 46,1% SiO<sub>2</sub>, 24,4% Na<sub>2</sub>O, 26,9% CaO y 2,6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, conocido como 45S5 Bioglass, este material innovador se diseñó para una integración ósea sin precedentes. Su capacidad para formar enlaces químicos directos con el hueso no solo marcó un avance en la osteointegración, sino que también sentó las bases para futuras investigaciones y desarrollos en biomateriales orientados a la regeneración y reparación de tejido óseo. Hench, con este invento, transformó la comprensión y el enfoque hacia los biomateriales y su interacción con los tejidos vivos. Bioglass fue el primer material osteointegrativo artificial diseñado para formar enlaces químicos directos con el hueso (Hench, 2006).

Las biocerámicas de segunda generación se utilizan como materiales de partida para fabricar las de tercera generación, para lo que es necesario buscar nuevos métodos de conformación a temperatura ambiente de piezas porosas, scaffolds (se traduce del inglés como andamios), que serán los sustratos sobre los cuales se sembrarán células, dando entrada a la ingeniería tisular (Vallet-Regí, “Current trends on porous inorganic materials for biomedical applications” , 2008).

- *Tercera generación*

Los biomateriales de tercera generación están diseñados para incorporar señales instructivas en los materiales para inducir una respuesta celular favorable, como una mejor supervivencia celular, diferenciación

celular dirigida y compromiso de linaje específico (Hench, “The story of Bioglass®” , 2006; Yu, Botchwey, Levine, Pollack, & Laurencin, 2004). El desarrollo de materiales para activar genes específicos y la adaptación molecular de biomateriales para provocar las respuestas celulares deseadas son algunas de las estrategias utilizadas para el desarrollo de materiales de tercera generación (Hubbel, 1999). Los materiales con características físicas apropiadas, como alta porosidad e interconectividad, han sido diseñados y fabricados para facilitar las interacciones materiales/célula, la infiltración de nutrientes/oxígeno y la vascularización (Lv, M. Deng, Ulery, Nair, & Laurencin, 2013; Rezwani, Chen, Blaker, & Boccaccini, 2006; Cushnie, Khan, & Laurencin, 2008). La aplicación de la nanotecnología en el campo de la ingeniería de la regeneración proporciona un medio para controlar el microambiente bioquímico y mecánico para la liberación de células y la regeneración de tejidos con éxito (Webster, 2000; Adler & Leong, 2010).

*b. Tipos de biocerámicas*

- *Cerámicos inertes de primera generación para reemplazo de tejidos duros*

La primera generación está formada por cerámica inerte. Dos ejemplos son la zirconia y la alúmina. Se utilizan principalmente en la fabricación de cabezas femorales (Rattier, Hoffman, Schoen, & Lemons, 1997). Pero estas cerámicas experimentan reacciones de cuerpo extraño. Por lo tanto, aunque son biocompatibles, el organismo reacciona frente a ellos por su naturaleza extraña; por lo que el cuerpo creará una cápsula de colágeno acelular alrededor del implante aislándolo del cuerpo. De esta forma, el material nunca se transformará en hueso y prevalecerá su naturaleza artificial (Rattier, Hoffman, Schoen, & Lemons, 1997).

- *Cerámicos activos para la regeneración de tejidos duros*

Estos cerámicos pueden reaccionar con los fluidos fisiológicos formando apatita de tipo biológico como subproducto de dicha reacción; en presencia de células vivas, esta apatita puede formar hueso nuevo (Vallet-Regí, 2010). Entre estas cerámicas, se puede mencionar los fosfatos de calcio, y varias composiciones de vidrios y vidrios cerámicos. Para aplicaciones médicas, estos materiales se suministran en los siguientes formatos: polvo, piezas porosas, piezas densas, mezclas inyectables y recubrimientos (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018). Tienen excelentes características en términos de biocompatibilidad y bioactividad, pero sus propiedades mecánicas son muy malas (Vallet-Regí, “Evolution of bioceramics within the field of biomaterials” , 2010).

- *Cerámica de vidrio bioactiva*

Los vidrios también se pueden utilizar como precursores en la producción de vitrocerámicos. La microestructura específica de la vitrocerámica refuerza las propiedades mecánicas de toda la pieza. Por tanto, es posible obtener vitrocerámicas bioactivas con propiedades mecánicas mucho más cercanas ahora a las del hueso natural (Vallet-Regí, Salinas, & Arcos, 2006; Salinas. & Vallet-Regí, 2007).

- *Mezclas de vidrios magnéticos y vitrocerámicas*

Utilizando vidrios magnéticos bioactivos y vitrocerámicas, es posible diseñar materiales magnéticos que cumplen dos funciones simultáneamente: regenerar el hueso gracias a su bioactividad y tratar el cáncer en los tejidos óseos, mediante el tratamiento de la hipertermia de los tumores óseos (del Real, Arcos, & Vallet-Regí, 2002). Este tratamiento consiste en calentar los tumores hasta temperaturas entre 43 y 47°C (Arcos, del Real, & Vallet-Regí, 2002). Dentro de este intervalo, las células malignas se destruyen selectivamente, mientras que las sanas solo sufren daños pequeños y/o reversibles (Ruiz-Hernández, Serrano, Arcos, & Vallet-Regí, 2006).

- *Cementos de fosfato de calcio*

Otro tipo de materiales de esta segunda generación de materiales es el grupo de cementos de fosfato cálcico. La idea es inyectar el material en la cavidad ósea, con una respuesta muy rápida de adhesión ósea y regeneración simultánea (R. & Gibson, 2020). Ya existen varias y muy diversas aplicaciones para estos cementos. Algunos de ellos ya se encuentran en fase comercial y en uso, pero, como ya se ha comentado sobre los vidrios, solo están dando buenos resultados en la reparación de pequeños defectos óseos (R. Jones & Gibson, 2020).

- *Materiales de sílice mesoporosos ordenados*

Los materiales mesoporosos a base de sílice tienen características estructurales únicas, ya que una red de sílice amorfa constituye la pared de la disposición bien ordenada del sistema de poros y las cavidades (Vallet-Regí, Ruiz-González, Izquierdo-Barba, & González-Calbet, 2006). Este tipo de materiales mesoporosos ordenados pueden comportarse como vidrios bioactivos, pero también incluyen un sistema de canales de poros con dimensiones que permiten la inclusión de diferentes moléculas con actividad biológica. Los materiales mesoporosos de sílice ordenados son capaces de formar apatitas de tipo biológico cuando entran en contacto con fluidos fisiológicos (Vallet-Regí, Ruiz-González, Izquierdo-Barba, & González-Calbet, 2006).

Los conceptos previamente definidos se encuentran ejemplificados en la Tabla 1, donde se resume las características, ventajas y desventajas de diversas biocerámicas usadas en la regeneración de tejido óseo. Comprende desde la primera generación de materiales bioinertes como la alúmina y la zirconia, destacando sus buenas propiedades mecánicas y biocompatibilidad, hasta biocerámicas más avanzadas como los vidrios bioactivos y el dióxido, que ofrecen alta bioactividad y mejores propiedades mecánicas. La tabla también incluye fosfatos de calcio y vitrocerámicas, resaltando su composición similar al hueso natural y buena osteoconductividad. Además, se discuten las limitaciones de estos materiales, como la fragilidad y la necesidad de mejorar propiedades mecánicas, lo que refleja el desarrollo continuo en este campo.

**TABLA 1:** DIFERENTES GENERACIONES DE BIOCERÁMICAS Y SUS EJEMPLOS MÁS UTILIZADOS, JUNTO CON SUS CARACTERÍSTICAS, VENTAJAS Y POSIBLE PROBLEMÁTICA

<i>Biocerámica</i>	<i>Tipo</i>	<i>Características</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Aplicaciones Clínicas</i>	<i>Referencia</i>
<b>Alúmina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)</b>	Bioinerte	Buenas propiedades mecánicas, Baja interacción biológica	Bajo costo de producción, alta resistencia química y resistencia a la corrosión, buena biocompatibilidad e inmunocompatibilidad.	Se reportan casos de complicaciones en implantes a largo plazo Se reporta reacción a cuerpo extraño	Prótesis de cadera, componentes dentales	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; R. & Gibson, 2020; Eliaz & Metoki, 2017; A., Ramos, & Davim, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004)
<b>Zirconia (ZrO<sub>2</sub>)</b>	Bioinerte	Baja reacción biológica, química y con tejidos Estructuras interconectadas	Buena biocompatibilidad, alta estabilidad química, alta fuerza mecánica, buena resistencia a la corrosión.	Pequeños restos de radioelementos	Implantes dentales, componentes de prótesis	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; R. & Gibson, 2020; Eliaz & Metoki, 2017; A., Ramos, & Davim, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004)
<b>Fosfato de Calcio (CaP, HA)</b>	Bioactiva	Componente de hueso natural Niveles de calcio y fósforo similares al hueso natural	No es tóxico, buena biocompatibilidad, no genera rechazo, aporta calcio y fósforo a tejido nuevo	Mayor fragilidad Baja resistencia a la tracción Baja tenacidad a la fractura	Sustitutos de hueso, aplicaciones dentales	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; R. & Gibson, 2020; Eliaz & Metoki, 2017; A., Ramos, & Davim, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Family, Solati-Hashjin, Namjoy Nik, & Nemat, 2012; Salinas & Vallet-Regí, 2013)
<b>Vidrios Bioactivos</b>	Bioactiva	Compuestos de minerales que ocurren naturalmente en el cuerpo Niveles de calcio y fósforo similares al hueso natural	Potencial regenerativo, buena bioactividad, control del ciclo celular, no tóxico, buenas propiedades de liberación de fármacos	Mayor fragilidad	Regeneración ósea, liberación de fármacos	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; R. & Gibson, 2020; Eliaz & Metoki, 2017; A., Ramos, & Davim, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Krishnan & Lakshmi, 2013)
<b>Vitrocerámicas</b>	Bioactiva	Resistencia ideal para restauraciones dentales	Buena compatibilidad con el tejido óseo	Bioactividad reducida por falta de grupos Si-OH en su superficie y menor liberación de Ca <sup>+</sup> en las fases cristalinas	Restauraciones dentales	(Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; R. & Gibson, 2020; Mazilu, Ionescu, Rotiu, Dinischioiu, & Campean, 2006)
<b>Dióxido</b>	Bioactiva	Rápida cocción a bajas temperaturas Buenas propiedades de expansión térmica	Alta bioactividad, biocompatibilidad y mejores propiedades mecánicas compatibles con el tejido óseo	Contiene un nivel bajo de Ca, pero gran cantidad de Si y Mg. Requiere reforzar propiedades	Aplicaciones ortopédicas y dentales	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; Wu, Ramaswamy, & Zreiqat, 2010; Samaniego

				mecánicas y tratar la superficie para formación de poros		Arroyo, Múzquiz Ramos, & López Badillo, 2020)
<b>Akermanita</b>	Bioactiva	Excelentes propiedades mecánicas y tasa de degradación controlable	Mejor diferenciación y mayor expresión de genes en comparación con $\beta$ -TCP Mejora expresión de factores angiogénicos	No ha sido estudiado en modelos <i>in vivo</i> a largo plazo	Andamios para ingeniería de tejidos	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; Xia, 2016)
<b>Fosfato de Calcio (<math>\alpha</math>-TCP, <math>\beta</math>-TCP, HA &lt; 10<math>\mu</math>m)</b>	Reabsorbible	Tasa de calcio y fósforo similares al hueso natural	Buena osteoconductividad Apoya la formación de tejido nuevo en su superficie	Degradación rápida Velocidad de degradación y crecimiento celular inconsistente	Andamios para regeneración ósea, aplicaciones dentales	(Qu, Fu, Han, & Sun, 2019; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; R. & Gibson, 2020; Salinas & Vallet-Regí, 2013; Yin & Zhong, 2020)
<b>Nanopartículas de sílice mesoporosas (MSNs)</b>	Bioactiva	Mesoporos con gran superficie y volumen de poros con diferentes tamaños de poro (2–10 nm) y estructuras (2D hexagonal y 3D cúbico)	Gran superficie de mesoporos permite una alta carga de fármaco y una liberación controlable.	Difícil preparación ordenada Tamaño de distribución disperso Formación de suspensiones coloidales estables	Liberación de fármacos, aplicaciones médicas diversas	(Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015), (R. & Gibson, 2020) (Salinas. & Vallet-Regí, 2007; Jafari, y otros, 2019)
<b>Aragonita</b>	Reabsorbible	Alta biocompatibilidad Excelente reabsorción	Estimula proliferación y diferenciación celular Promueve regeneración ósea <i>in vivo</i>	Difícil obtención de materia prima Necesita estudios <i>in vivo</i> adicionales	Sustitutos de hueso en aplicaciones ortopédicas y dentales	(Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; Salinas. & Vallet-Regí, 2007; Akilal, 2019; Huang, Liu, Ouyang, & Feng, 2020)

Nota: En gris están aquellos biomateriales de primera generación, en amarillo los de segunda y en blanco los de tercera

#### a. Aplicaciones Clínicas de las Biocerámicas

El primer uso documentado de injerto óseo sintético fue reportado en 1892 por Van Meekeran, quien trató un defecto óseo grande con sulfato de calcio ( $CaSO_4$ ). Desde entonces, los biomateriales clasificados como cerámicos se han utilizado ampliamente como sustitutos de injertos óseos en humanos (Shanmugam & Sahadevan, 2018). Los biomateriales cerámicos juegan un rol de particular importancia en la medicina regenerativa, ya que estos son ampliamente utilizados como reemplazo para estructuras calcificadas del cuerpo humano, normalmente tejido óseo debido a su gran versatilidad según las características específicas que posee cada biomaterial cerámico (Shanmugam & Sahadevan, 2018). Según la aplicación que se vaya a realizar es necesario caracterizar las propiedades del biomaterial cerámico para determinar si es óptimo para dicha aplicación (Shanmugam & Sahadevan, 2018). El proceso de selección de un biomaterial se realiza evaluando las propiedades y características tanto del tejido que será reemplazado como del biomaterial que será utilizado, esto para obtener la mejor integración con el cuerpo humano (Shanmugam & Sahadevan, 2018). Entre las características que son evaluadas en referencia a los biomateriales cerámicos podemos encontrar: biocompatibilidad, radioactividad, índice de refracción, solubilidad química, micro-dureza, módulo elástico, propiedades térmicas, osteoconductividad, facilidad de ser esterilizado, entre otras características (Shanmugam & Sahadevan, 2018). Según estas características se puede llegar a definir la aplicación para la cual es ideal un biomaterial cerámico, estas

aplicaciones se pueden clasificar en 3 categorías: Cerámicas reabsorbibles – son aquellas que están hechas para degradarse dentro del cuerpo de forma gradual y controlada, de esta forma el cuerpo es capaz de absorber este material sin producir efectos negativos; Cerámicas bioactivas – son aquellas que poseen la capacidad de interactuar con tejido duro, estas pueden formar una interfaz que interactúa con el tejido circundante, usualmente son utilizadas para recubrir prótesis y de esta forma mejorar la biocompatibilidad y la osteointegración; Cerámicas bioinertes –son aquellas que poseen una interacción débil con el cuerpo humano, sin afectar de forma negativa a este, estas cerámicas mantienen sus propiedades físicas y químicas aun después de ser implantadas dentro de un organismo (Shanmugam & Sahadevan, 2018).

La medicina regenerativa es un campo emergente de investigación interdisciplinaria y aplicación clínica, que se centra en la reparación, sustitución o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar funciones dañadas por cualquier motivo (incluidos defectos de nacimiento, enfermedades y traumatismos) (AABB, 2021). Combina métodos técnicos que van más allá de los trasplantes tradicionales y las terapias alternativas – estos métodos pueden incluir el uso de células madre, moléculas solubles, ingeniería genética, ingeniería de tejidos y terapia celular (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). En distintas áreas especializadas de la medicina, como las cirugías orales y maxilofaciales, se utilizan varios materiales sustitutos de injerto óseo para mejorar la regeneración de dicho tejido. Ejemplo de estos biomateriales son el óxido de aluminio ( $Al_2O_3$ ), óxido de titanio ( $TiO_2$ ), algunos carbonos y la HA (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Muchos de estos, se están utilizando ampliamente desde la década del 70 para la regeneración ósea (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018).

Las biocerámicas se han utilizado y se han considerado candidatas prometedoras para el tratamiento periodontal, la prevención de recaídas, la regeneración nerviosa, la tecnología de administración de fármacos, incluso para la medicina estética y la cosmética (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018).

El material biocerámico más utilizado para el injerto óseo en humanos es la HA, considerándola como el principal componente mineral de la matriz ósea natural (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). La HA tiene una composición química y estructuralmente similar al tejido duro del hueso (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). La HA y, hasta cierto punto, otros materiales cerámicos a base de calcio pueden considerarse materiales bioactivos, que favorecerán el crecimiento óseo y la osteointegración cuando se utilicen en aplicaciones ortopédicas, dentales y maxilofaciales (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). La cerámica de fosfato cálcico que consiste en HA y/o fosfato tricálcico beta ( $\beta$ -TCP) y vidrio de silicato fosfato cálcico se clasifican como materiales osteoconductores, ya que promueven la formación de la monocapa proteica y permiten la adhesión de osteoblastos en la superficie del material

(Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). La HA se ha desarrollado en una variedad de formas –povos, bloques porosos o perlas– para rellenar defectos óseos o huecos cuando se han tenido que extirpar grandes secciones de hueso (por ejemplo, cáncer de hueso) o cuando se requieren aumentos óseos (por ejemplo, reconstrucciones maxilofaciales o aplicación dental) (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018).

Previamente se ha comprobado que la HA puede unirse directamente a huesos y dientes in vivo (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). En Indonesia, desde 2014, dentistas, cirujanos orales y maxilofaciales han estado aplicando un compuesto de carbonato apatita, llamado Gama-CHA (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). La razón para utilizar materiales de injerto en el tratamiento oral es que los materiales pueden facilitar la regeneración ósea alveolar, el ligamento periodontal y el cemento radicular a través de mecanismos específicos, como son la osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018).

Por otra parte, se ha investigado durante mucho tiempo el uso de corales de género *Goniopora*, *Porites* y *Favites*, entre los más destacados, como materia prima para la fabricación de nuevas biocerámicas naturales (Akilal, 2019; Huang, Liu, Ouyang, & Feng, 2020). Los ejemplares de coral constan de un 99% de carbonato cálcico en forma de aragonito y un 1% de materia orgánica (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). En el ambiente biológico, el coral se puede transformar en apatita y esta estructura puede ser incorporada al tejido óseo circundante (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Los iones de calcio liberados inhiben la actividad de los osteoclastos y desplazan el equilibrio óseo hacia la formación de hueso; paralelamente, los iones de carbonato de calcio ( $CaCO_3$ ) liberados pueden sustituir los iones de fosfato y/o hidróxido en la estructura de la apatita ósea (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018).

En el caso del sulfato de calcio semihidratado ( $CaSO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ), también conocido como yeso de París (POP), el mismo se ha utilizado en aplicaciones clínicas en durante muchos años, mezclándolo con agua para obtener sulfato de calcio dihidratado ( $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ ) para tratar defectos esqueléticos, ya sea solo o en combinación con otros materiales de injerto óseo (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Es un material seguro y de rápida reabsorción que se ha utilizado para aplicaciones de relleno óseo durante más de 100 años (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). El uso de POP se basa en sus ventajas, que incluyen la capacidad de auto-establecimiento y una respuesta biológica bien tolerada sin provocar una respuesta inflamatoria grave. Esta propiedad hace posible que el POP se fije in situ cuando se aplica en un defecto óseo (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018).

También cabe destacar que dentro de los biomateriales vitro-cerámicos se encuentra el grupo de los “vidrios bioactivos”, caracterizados por poseer

superficies reactivas. Los vidrios bioactivos están compuestos por los mismos óxidos que el vidrio común en proporciones variantes, lo que permite variar sus propiedades notoriamente acortando su durabilidad química de manera tal que su tasa de disolución sea compatible con los procesos celulares al funcionar como estructura de soporte en procesos regenerativos (Fagerlund & Hupa, 2017). El uso de vidrio bioactivo en ámbitos clínicos se basa en el proceso de disolución de la superficie del vidrio y liberación de iones minerales (Fagerlund & Hupa, 2017). Esto conduce a la formación de una capa de apatita carbonatada biológicamente activa que proporciona la interfaz de unión con los tejidos, como se describió anteriormente. Esta interfaz adherente con los tejidos resiste fuerzas mecánicas sustanciales. En muchos casos, la fuerza de adhesión interfacial es equivalente o mayor que la fuerza cohesiva del material del implante o del tejido adherido al implante bioactivo (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Las aplicaciones clínicas del vidrio bioactivo requieren varias formas diferentes de material, desde implantes dentales e injertos óseos particulados o en gránulos hasta compuestos y masillas para facilitar su distribución (R. & Gibson, 2020; Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). El uso de implantes *Bioglass*®45S5 – el primer tipo de vidrio bioactivo, desarrollado en 1970 – en cirugías de oído medio para reemplazar los huesecillos dañados por una infección crónica también es exitoso y los resultados son alentadores (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Los implantes *Bioglass*®45S5 también se han utilizado con éxito para mantener una tasa de retención de la cresta alveolar de casi el 90% para los usuarios de dentaduras postizas (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Una de las aplicaciones importantes es en la ingeniería de tejidos, donde se utilizan para desarrollar andamios que facilitan la regeneración de tejidos dañados o enfermos, aprovechando su capacidad para integrarse con tejidos biológicos y promover la regeneración ósea.

Hoy en día se han realizado muchos esfuerzos para integrar el uso de biocerámicas en aplicaciones periodontales y de administración de fármacos, geles inyectables para prevenir la recaída después del tratamiento de ortodoncia y andamios para terapias de células madre mediante el uso de coral sintético, entre otras sustancias (Ana, Satria, Dewi, & Ardhani, 2018). Como se ha visto, las aplicaciones de las biocerámicas en la medicina regenerativa, y particularmente dentro del campo de la regeneración ósea, son múltiples y variadas. La Tabla 2 proporciona un resumen detallado de las diversas aplicaciones de biomateriales en procedimientos ortopédicos y dentales. Cubre desde reemplazos totales de articulaciones hasta implantes dentales, destacando materiales específicos como la alúmina de alta densidad, vidrio bioactivo, y fibras compuestas de vidrio bioactivo-metal. Cada aplicación tiene como objetivo la reconstrucción, reparación, o reemplazo de tejidos, promoviendo la osteoinducción, osteoconducción y osteointegración. La

variedad de biomateriales refleja la evolución y adaptabilidad en el diseño de implantes y prótesis para satisfacer necesidades clínicas específicas.

**TABLA 2: APLICACIÓN CLÍNICA Y FUNCIÓN DE LAS BIOCERÁMICAS EN TEJIDO ÓSEO**

<b>Aplicación</b>	<b>Función</b>	<b>Biomaterial</b>	<b>Ref.</b>
Reemplazo total de <i>cadavera</i> , rodilla, hombro, muñeca, codo	Reconstrucción de articulaciones fracturadas o artríticas, promueve osteoinducción, osteoconducción y osteointegración	Alúmina de alta densidad, recubrimientos de metal con vidrio bioactivo o HA	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Tipper, 2002; Hannouche, Zaoui, Zadegan, Sedel, & Nizard, 2011)
Placas, alambres, tornillos para hueso	Reparación de fracturas, promueve osteointegración	Fibras compuestas de vidrio bioactivo-metal, fibras compuestas de polisulfona-carbono	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021)
Clavos intramedulares	Alineamiento de fracturas, promueve osteointegración	Fibras compuestas de vidrio bioactivo-metal, fibras compuestas de polisulfona-carbono	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021)
Miembros artificiales implantados permanentemente	Reemplazo de extremidades faltantes, promueve osteointegración	Fibras compuestas de vidrio bioactivo-metal, fibras compuestas de polisulfona-carbono	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021)
Varillas de Harrington	Corrección de curvatura espinal crónica, promueve osteointegración	Fibras compuestas de vidrio bioactivo-metal, fibras compuestas de polisulfona-carbono	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021)
Espaciadores y extensores de vértebras	Corrección de deformidades congénitas	Alúmina	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021; Sharma, Sharma, & Issar, 2020)
Fusión vertebral	Inmovilización de las vértebras para proteger la médula espinal, promueve osteoinducción y osteoconducción	Vidrio bioactivo	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021; Sharma, Sharma, & Issar, 2020)
Implantes de reemplazo de dientes endoósseos	Reemplazo de dientes enfermos, dañados o flojos, promueve osteoinducción y osteoconducción	Alúmina, vidrio bioactivo, hidroxiapatita densa, carbono vítreo	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Belwanshi, Jayaswal, & Aherwar, 2021; Afzal, 2014)
Andamios cerámicos, sustituto de injerto óseo	Relleno de defectos, regeneración de tejido	Zirconia, HA, $\alpha$ -TCP, $\beta$ -TCP	(Kumar, Dehiya, & Sindhu, 2018)
Anclaje ortodóntico, cemento dental	Postes para la aplicación de estrés necesaria para cambiar la deformidad, fijación de aparatos de ortodoncia, coronas o implantes, relleno de caries, promueve osteoinducción, osteoconducción y osteointegración	Alúmina recubierta de vidrio bioactivo, vitralio recubierto de vidrio bioactivo, Cemento de Portland, <i>Biodentine</i> ®, MTA	(R. & Gibson, 2020; Vallet-Regí, Ruiz-González, Izquierdo-Barba, & González-Calbet, 2006)
Cemento quirúrgico	Anclaje de prótesis, promueve osteoinducción y osteoconducción	Hidroxiapatita bovina, HA, $\beta$ -TCP	(Daglilar & Erkan, 2007)
Reemplazo de hueso alveolar, reconstrucción de la mandíbula	Restauración de la cresta alveolar para mejorar el ajuste de la dentadura, promueve osteoinducción y osteoconducción	Compuesto de politetrafluoroetileno (PTFE)- carbono, alúmina porosa, vidrio bioactivo, apatita densa	(R. & Gibson, 2020; Thamaraiselvi & Rajeswari, 2004; Surya Raghavendra, Jadhav, Gathani, & Kotadia, 2017)

## **Diseño de biomateriales para regeneración ósea**

El diseño de biomateriales es una importante área a tomar en cuenta actualmente puesto que esta área ha sufrido fuertes cambios a lo largo de su historia evaluando diversas características de estos, para el diseño de un biomaterial es necesario partir desde la característica más importante de un biomaterial, esta característica es la biocompatibilidad, la cual suele verse como un prerrequisito para el diseño. En regeneración ósea frecuentemente se emplean biomateriales para cubrir los daños que sufre este tejido por enfermedad, falla tisular, fractura y edad (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).

Debido a los avances que se han hecho en el campo de los biomateriales cada vez se evalúan más aspectos a la hora de su diseño mejorando el comportamiento de este y la respuesta que produce sobre el cuerpo. El diseño de biomateriales ha sido un área en constante cambio aproximadamente desde mediados de los 1800s con el descubrimiento del *Ivory material* que posee una buena estabilidad y además baja degradación y reabsorción, este material introdujo la degradación controlada como variable en el diseño de biomateriales (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).

Hoy en día, se evalúan diversas propiedades y características para el diseño de biomateriales dependiendo de aspectos como el tejido circundante y funcionalidad para la que vaya a ser diseñado (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). Actualmente destacan las siguientes características físicas, químicas y biológicas para el diseño de un biomaterial de regeneración ósea: biocompatibilidad, degradación controlada, vascularización, osteoconductividad, osteoinductividad, ambiente osteogénico, microestructuras de crecimiento y presencia de osteogénesis (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015). En conjunto con las características antes mencionadas se lleva a cabo el proceso de diseño de un biomaterial orientado a regeneración de tejido óseo, el proceso actualmente consta de cinco fases de diseño:

- 1) *Fase inicial*. Para esta fase se busca un material que se asemeje lo más posible al tejido que será reemplazado y que sea capaz de estabilizar la lesión que sufrió el cuerpo, el material buscado debe solventar problemáticas como la reacción del sistema inmune, durante el diseño de un biomaterial la reacción que este tendrá sobre el sistema inmune es decisiva puesto que es el primer filtro que posee el cuerpo para aceptar o descartar el uso de un biomaterial (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).
- 2) *Fase de tejido de granulación*. Es necesario que un biomaterial permita el flujo de la cascada de regeneración, es necesario que tenga una reacción inflamatoria controlada y que permita la revascularización del área, los biomateriales pueden ser diseñados con microestructuras en su superficie que faciliten la revascularización,

otra técnica para lograr este efecto es el uso de potencial angiogénico de un material específico (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015).

- 3) *Fase de cartílago.* Durante esta fase se diseñan aspectos directos de la reparación de tejido óseo, actualmente el proceso de diseño durante esta fase se emplea el factor de crecimiento y diferenciación que ha demostrado tener gran influencia en la reparación y consolidación del tejido (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015).
- 4) *Fase de hueso fibroso.* Los tejidos celulares son capaces de percibir su entorno, debido a esta capacidad es importante que el biomaterial forme un microambiente ideal para el desarrollo del tejido óseo, cuando se presenta un daño en el tejido y la regeneración de esta falla se da lugar a la creación de tejido fibroso el cual carece de características como dureza e impide la formación de hueso sano, debido a este comportamiento es necesario que el biomaterial se mimetice lo más posible con el hueso, esto depende de factores como estructura, composición y elasticidad, debido a los diferentes daños que puede sufrir el hueso, esto depende de factores como estructura, composición y elasticidad; debido a los diferentes daños que puede sufrir el tejido óseo es importante identificar el tipo de célula ósea que se quiera regenerar ya que variaciones en las características del material pueden inducir un estímulo en los diferentes tipos de célula ósea beneficiando la formación del tejido deseado (Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018; Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015).
- 5) *Fase de remodelado.* El remodelado del hueso es la fase final del diseño y este se realiza para adaptar de forma óptima el biomaterial al estrés, carga y tensiones que este deberá soportar dentro del paciente, los biomateriales deben ser diseñados para permitir el intercambio de fuerzas entre el biomaterial y el hueso, es importante no separar al hueso de las fuerzas mecánicas ya que esto debilitaría el hueso y la interfaz entre el hueso y el biomaterial, llevando así a la pérdida del implante (Yu, Tang, Gohil, & Laurencin, 2015; Winkler, Sass, Duda, & Schmidt-Bleek, 2018).

## **Discusión**

La presente revisión aborda la evolución de los biomateriales cerámicos en la regeneración de tejido óseo, subrayando la progresión desde los injertos óseos autógenos, con sus limitaciones de disponibilidad y capacidad regenerativa en pacientes geriátricos, hacia avanzados biomateriales cerámicos. (Xia, 2016)

Las biocerámicas han evolucionado de ser simples implantes bioinertes, como la alúmina y la zirconia, a materiales bioactivos y reabsorbibles con capacidades mejoradas de osteointegración y osteoinducción. Se destaca el papel de los fosfatos de calcio y los vidrios bioactivos en esta transición, proporcionando un ambiente favorable para la osteogénesis y la angiogénesis.

Un enfoque significativo de la discusión es la tercera generación de biocerámicas, donde la intersección de la nanotecnología y la terapia celular augura un futuro prometedor. Se discuten materiales biomiméticos, como fosfatos de calcio sintéticos y estructuras andamiaje producidas mediante impresión 3D, diseñadas para adaptarse a la micro y nanoescala, mejorando así la interacción biomaterial-tejido. (Samaniego Arroyo, Múzquiz Ramos, & López Badillo, 2020; Wu, Ramaswamy, & Zreiqat, 2010)

Se analiza cómo la integración de iones, fármacos y células en matrices cerámicas puede potenciar la osteogénesis en pacientes con capacidades regenerativas disminuidas. Esta aproximación multidisciplinaria podría superar los retos mecánicos, como la fragilidad y la baja tenacidad, inherentes a las biocerámicas tradicionales. (Akilal, 2019; Huang, Liu, Ouyang, & Feng, 2020)

## **Conclusión**

Este artículo ha revisado críticamente los avances y el impacto de las biocerámicas en la regeneración de tejido óseo. A pesar de las limitaciones mecánicas de las generaciones anteriores, las innovaciones recientes, especialmente en la tercera generación de biocerámicas, prometen superar estos desafíos. La integración de la nanotecnología y la terapia celular ha abierto nuevas vías para mejorar la osteoinducción y osteointegración. Mirando hacia el futuro, el campo de las biocerámicas en la medicina regenerativa se encuentra en un punto de inflexión, con la investigación y el desarrollo continuo en micro/nanotecnología y bioingeniería preparados para ofrecer soluciones más eficientes y personalizadas para la regeneración ósea. Estos avances auguran un impacto significativo en el tratamiento de defectos óseos y mejoras en la calidad de vida de los pacientes.

**Conflicto de Intereses:** Declaramos que no tenemos conflictos de intereses.

**Patrocinio:** Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

**Disponibilidad de Datos:** El conjunto completo de datos está disponible en el contenido del artículo.

## References:

1. A., Festas., Ramos, A., & Davim, J. (2020). "Medical devices biomaterials – A review," . *Proc. Inst. Mech. Eng. Part L J. Mater. Des. Appl.*, 234(1).
2. AABB. (6 de Mayo de 2021). *Association for the Advancement of Blood & Biotherapies*. (AABB) Recuperado el 2023, de <https://www.aabb.org/news-resources/resources/cellular-therapies/facts-about-cellular-therapies/regenerative-medicine> (accessed May 06, 2021).
3. Adler, A. F., & Leong, K. W. (2010). "Emerging links between surface nanotechnology and endocytosis: Impact on nonviral gene delivery" . *Nano Today*, 5(6).
4. Afzal, A. (2014). "Implantable zirconia bioceramics for bone repair and replacement: A chronological review" . *Mater. Express*, 4(1).
5. Akilal, N. e. (2019). "Cowries derived aragonite as raw biomaterials for bone regenerative medicine" . *Mater. Sci. Eng. C*, 94.
6. Ana, I. D., Satria, G. A., Dewi, A. H., & Ardhani, R. (2018). "Bioceramics for Clinical Application in Regenerative Dentistry". *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1077.
7. Ansari, M. (2019). "Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies" . *Prog. Biomater*, 8(223-237).
8. Arcos, D., del Real, R. P., & Vallet-Regí, M. (2002). "A novel bioactive and magnetic biphasic material". *Biomaterials*, 23(10).
9. Bai, X., Gao, M., Syed, S., Zhuang, J., Xu, X., & Zhang, X. (2018). "Bioactive hydrogels for bone regeneration" . *Bioactive Materials*, 3(4).
10. Barradas, A. M. (2012). A. "A calcium-induced signaling cascade leading to osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells". 33(11), 3205-3215.
11. Barradas, A., Yuan, H., van Blitterswijk, C., & Habibovic, P. (2011). A. Barradas, H. Yuan, C. van "Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms" . *Eur. Cells Mater.*, 21.
12. Behzadi, S., Luther, G. A., Harris, M. B., Farokhzad, O. C., & Mahmoudi, M. (2017). "Nanomedicine for safe healing of bone trauma: Opportunities and challenges" . 146, 168-142.
13. Belwanshi, M., Jayaswal, P., & Aherwar, A. (2021). "A study on tribological effect and surface treatment methods of Bio-ceramics composites". *Mater. Today Proc.*, 44.
14. Brånemark, R., Brånemark, P., Rydevik, B., & Myers, R. (2001). R. Brånemark, P. Brånemark, B. Rydevik, and R. Myers,

- “Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: a review” . *J Rehabil Res Dev*, 38(2).
15. Breine, U. e. (1964). “A clinical and experimental study following removal of bone marrow by curettage” . *Acta Anat. (Basel)*, 59, 1-46.
  16. C. Hu, C., Ashok, D., Nisbet, D. R., & Gautam, V. (2019). Bioinspired surface modification of orthopedic implants for bone tissue engineering. 219.
  17. Chai, Y. C. (2012). “Current views on calcium phosphate osteogenicity and the translation into effective bone regeneration strategies” . *Acta Biomater*, 8(11).
  18. Charles, L. F., Shaw, M. T., Olson, J. R., & Wei, M. (2010). L. F. Charles, M. “Fabrication and mechanical properties of PLLA/PCL/HA composites via a biomimetic, dip coating, and hot compression procedure”. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 21(6), 1845-1854.
  19. Cuenca, A. A., & Phinevy, L. (2013). Comportamiento de la fractura de cadera en adultos mayores. *Geroinfo*, 8.
  20. Cushnie, E. K., Khan, Y. M., & Laurencin, C. T. (2008). E. K. Cushnie, Y. M. “Amorphous hydroxyapatite-sintered polymeric scaffolds for bone tissue regeneration: Physical characterization studies” . *J. Biomed. Mater. Res.*, 84(1).
  21. Daglilar, S., & Erkan, M. E. (2007). “A study on bioceramic reinforced bone cements” . *Mater. Lett*, 61(7).
  22. Dahiya, R., Mishra, S., & Bano, S. (2019). “Application of Bone Substitutes and Its Future Prospective in Regenerative Medicine”. in *Biomaterial-supported Tissue Reconstruction or Regeneration*, IntechOpen.
  23. del Real, R. P., Arcos, D., & Vallet-Regí, M. (2002). “Implantable Magnetic Glass–Ceramic Based on (Fe,Ca)SiO<sub>3</sub> Solid Solutions”. *Chem. Mater.*, 14(1).
  24. Delgado Morales, J. C., García Estiven, A., Vázquez Castillo , M., & Campbell Miñoso, M. (2013). Osteoporosis, caídas y fractura de cadera. Tres eventos de repercusión en el anciano. *Revista Cubana*, 41-46.
  25. Eliaz, N., & Metoki, N. (2017). Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications”. *Materials (Basel)*, 10(4).
  26. Fagerlund, S., & Hupa, L. (2017). “Chapter 1: Melt-derived Bioactive Silicate Glasses” . *Royal Society of Chemistry*(23).
  27. Family, R., Solati-Hashjin, M., Namjoy Nik, S., & Nemati, A. (2012). “Surface modification for titanium implants by hydroxyapatite nanocomposite” . *Casp. J. Intern. Med.*, 3(3).

28. García-Gareta, E., Coathup, M. J., & Blunn, G. W. (2015). "Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration" . , 81.
29. Gil-Albarova, J. e. (2005). "The in vivo behaviour of a sol–gel glass and a glass-ceramic during critical diaphyseal bone defects healing". *Biomaterials*, 26(21).
30. H. Suárez Monzón, L. Á. (2016). Impacto de los diferentes factores acerca de la sobrevida en pacientes con fractura de cadera. *Revista cubana de ortopedia y traumatología*, 30(1), 1-12.
31. Hannouche, D., Zaoui, A., Zadegan, F., Sedel, L., & Nizard, R. (2011). "Thirty years of experience with alumina-on-alumina bearings in total hip arthroplasty" . *Int. Orthop*, 35(2).
32. Hench, L. L. (2002). "Third-Generation Biomedical Materials". *Science* (80-. ), 295(5557).
33. Hench, L. L. (2006). "The story of Bioglass®" . *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 17(11).
34. Hsu, P.-Y., Kuo, H.-C., Syu, M.-L., Tuan, W.-H., & Lai, P. (2020). "A head-to-head comparison of the degradation rate of resorbable bioceramics" . *Mater. Sci. Eng. C*, 106.
35. Hu, C., Ashok, D., & D.R. Nisbet, a. V. (s.f.). Bioinspired surface modification of orthopedic implants for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 219.
36. Huang, Q., Liu, Y., Ouyang, Z., & Feng, Q. (2020). "Comparing the regeneration potential between PLLA/Aragonite and PLLA/Vaterite pearl composite scaffolds in rabbit radius segmental bone defects" . *Bioact. Mater.*, 5(4).
37. Hubbel, J. (1999). "Bioactive biomaterials" . *Curr. Opin. Biotechnol.*, 10(2).
38. Hubbell, J. A., & Chilkoti, A. (2012). "Nanomaterials for Drug Delivery" . *Science* (80-. ), 337(6092).
39. Hudalla, G. A., & Murphy, W. L. (2011). "Biomaterials that Regulate Growth Factor Activity via Bioinspired Interactions". *Adv. Funct. Mater.*, 21(10).
40. Jafari, S., Derakhshankhah, H., Alaei, L., Fattahi, A., Varnamkhasti, B. S., & Saboury, A. A. (2019). "Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications" . *Biomed. Pharmacother.*, 109.
41. Krishnan, L., Willett, N. J., & Guldberg, R. E. (2014). "Vascularization Strategies for Bone Regeneration" . *Ann. Biomed. Eng.*, 42(2), 432-444.
42. Krishnan, V., & Lakshmi, T. (2013). "Bioglass: A novel biocompatible innovation" . *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 4(2).

43. Kumar, P., Dehiya, B. S., & Sindhu, A. (2018). "Bioceramics for Hard Tissue Engineering Applications: A Review" . *Int. J. Appl. Eng. Res.*, 13(5), 2744-2752.
44. Leng, Y. e. (2019). "Material-based therapy for bone nonunion" . *Mater. Des.*, 183.
45. Li, X. e. (2011). "Osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells induced by osteoinductive calcium phosphate ceramics" . *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.*, 97B(1).
46. Liu, Y., Wu, G., & de Groot, K. (2010). "Biomimetic coatings for bone tissue engineering of critical-sized defects" . *J. R. Soc. Interface*, 7(5).
47. Lv, Q., M. Deng, M., Ulery, B. D., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2013). Nano-ceramic Composite Scaffolds for Bioreactor-based Bone Engineering. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 471(8).
48. Madden, L. R. (2010). "Proangiogenic scaffolds as functional templates for cardiac tissue engineering" . *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 107(34).
49. Martinez, C. A., & Ozols, A. (2012). Biomateriales utilizados en cirugía ortopédica como sustitutos del tejido óseo. *Revista la asociación Argentina Ortop. Y traumatología*, 77(2).
50. Mazilu, C., Ionescu, L., Rotiu, E., Dinischioutu, A., & Campean, A. (2006). "Bioactive vitroc ceramic utilized in modern reparatory medicine". *C. Mazilu, L. Ionescu, E. Rotiu, A. Dinischioutu, and A. Campean, J. Optoelectron. Adv. Mater.*, 8(2).
51. Miller, J. S. (2012). "Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues" . *Nat. Mater.*, 11(9).
52. Mosquera, M., Maurel, D., Pavón, S., Arregui, A., Moreno, C., & Vázquez, J. (abril de 1998). Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública*.
53. Nguyen, E. H., Zanutelli, M. R., Schwartz, M. P., & Murphy, W. L. (2014). Differential effects of cell adhesion, modulus and VEGFR-2 inhibition on capillary network formation in synthetic hydrogel arrays. *E. H. Nguyen, M. R. Zanutelli, M. P. Schwartz, and W. L. Murphy, "Differential effects of cell adhesion, modulus and VE Biomaterials*, 35(7).
54. Novosel, E. C., Kleinhans, C., & Kluger, P. J. (2011). "Vascularization is the key challenge in tissue engineering" . *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63(4-5).
55. Olivares-Navarrete, R. e. (2012). "Osteoblast maturation and new bone formation in response to titanium implant surface features are reduced with age" . *J. Bone Miner. Res.*, 27(8).

56. Phelps, E. A., & García, A. J. (2010). "Engineering more than a cell: vascularization strategies in tissue engineering" . *Curr. Opin. Biotechnol.*, 21(5).
57. Popp, J. R., Laflin, K. E., Love, B. J., & Goldstein, A. S. (2011). J. R. Popp, K. E. Laf "In vitro evaluation of osteoblastic differentiation on amorphous calcium phosphate-decorated poly(lactic-co-glycolic acid) scaffolds" . *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 5(10).
58. Portal Núñez, S., de la Fuente, M., Díez, A., & Esbrit, P. (2016). El estrés oxidativo como posible diana terapéutica en la osteoporosis asociada al envejecimiento. *Scielo*.
59. Qiu, Z. Y., Cui, Y., & Wang, X. M. (2019). "Natural bone tissue and its biomimetic," in *Mineralized Collagen Bone Graft Substitutes. Elsevier*.
60. Qu, H., Fu, H., Han, Z., & Sun, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. *RSC Advances*, 9(45).
61. R., J. J., & Gibson, I. R. (2020). "Ceramics, Glasses, and Glass-Ceramics" . in *Biomaterials Science, Elsevier*.
62. Rattier, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., & Lemons, J. E. (1997). "Biomaterials Science". *J. Clin. Eng.*, 22(1).
63. Rezwani, K., Chen, Q. Z., Blaker, J. J., & Boccaccini, A. R. (2006). K. Rezwani, Q. Z. Chen, J. J. Blake "Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering" . 27(18).
64. Ridzwan, M. I., Shuib, S., Hassan, A. Y., Shokri, A. A., & Mohamad Ib, M. N. (2007). "Problem of Stress Shielding and Improvement to the Hip Implant Designs: A Review". *J. Med. Sci.*, 7(3).
65. Ruiz-Hernández, E., Serrano, M. C., Arcos, D., & Vallet-Regí, M. (2006). "Glass-glass ceramic thermoseeds for hyperthermic treatment of bone tumors". *J. Biomed. Mater. Res.* , 79(3).
66. Salinas, A. J., & Vallet-Regí, M. (2013). "Bioactive ceramics: from bone grafts to tissue engineering" . *RSC Adv.*, 3(28).
67. Salinas., A., & Vallet-Regí, M. (2007). "Evolution of Ceramics with Medical Applications". *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie*, 633(11-12).
68. Samaniego Arroyo, L. L., Múzquiz Ramos, E. M., & López Badillo, C. M. (2020). "Dióxido (CaMgSi<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) un biocerámico prometedor en aplicaciones de ingeniería tisular" . *CienciAcierta*, 63.
69. Shanmugam, K., & Sahadevan, R. (2018). "Bioceramics-An introductory overview". *Elsevier Inc.*, 1-46.
70. Sharma, A., Sharma, G., & Issar, P. (2020). "Evaluation of bio ceramic material: An overview" .

71. Standring, S. E. (2015). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier.
72. Suárez, M., Yero, A., & Quintana, L. (2016). Impacto de los diferentes factores acerca de la sobrevida en pacientes con fractura de cadera. *Revista Cubana*, 8-26.
73. Sun, G. e. (2011). "Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 108(52).
74. Surya Raghavendra, S., Jadhav, G. R., Gathani, K. M., & Kotadia, P. (2017). "Bioceramics in endodontics – a review" . *J. Istanbul Univ. Fac. Dent.*, 51(0).
75. Thamaraiselvi, T., & Rajeswari, S. (2004). "Biological Evaluation of Bioceramic Materials - A Review" . *Trends Biomater. Artif. Organs*, 18(1).
76. Tipper, J. L. (2002). "Alumina–alumina artificial hip joints. Part II: Characterisation of the wear debris from in vitro hip joint simulations" . 23(16).
77. Ulery, B. D., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2011). "Biomedical applications of biodegradable polymers" . *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, 49(12).
78. Uskoković, V., Janković-Častvan, I., & Wu, V. (2019). Bone Mineral Crystallinity Governs the Orchestration of Ossification and Resorption During Bone Remodeling. *ACS Biomater, Sci. Eng.*, 5(7).
79. Vallet-Regí, M. (2008). "Current trends on porous inorganic materials for biomedical applications" . *Chem. Eng. J.*, 137(1).
80. Vallet-Regí, M. (2010). "Evolution of bioceramics within the field of biomaterials" . *Comptes Rendus Chim.*, 13(1-2).
81. Vallet-Regí, M., Ruiz-González, L., Izquierdo-Barba, I., & González-Calbet, J. M. (2006). "Revisiting silica based ordered mesoporous materials: medical applications". *J. Mater. Chem.*, 16(1).
82. Vallet-Regí, M., Salinas, A. J., & Arcos, D. (2006). "From the bioactive glasses to the star gels" . *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 17(11).
83. Webster, T. (2000). "Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics" . *Biomaterials*, 21(17).
84. Winkler, T., Sass, F. A., Duda, G. N., & Schmidt-Bleek, K. (2018). T. Winkler, F. A. Sass, "A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering" . *Bone Jt. Res*, 7(3), 232-243.
85. World Health Organization. (26 de April de 2021). *World Health Organization*. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>

86. Wu, C., Ramaswamy, Y., & Zreiqat, H. (2010). "Porous diopside (CaMgSi<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) scaffold: A promising bioactive material for bone tissue engineering" . *Acta Biomater.*, 6(6).
87. Xia, L. e. (2016). "Akermanite bioceramics promote osteogenesis, angiogenesis and suppress osteoclastogenesis for osteoporotic bone regeneration" . *Sci. Rep.*, 6(1).
88. Xynos, I. D., Hukkanen, M. V., Batten, J. J., Buttery, L. D., Hench, L. L., & Polak, J. M. (2000). "Bioglass ®45S5 Stimulates Osteoblast Turnover and Enhances Bone Formation In Vitro: Implications and Applications for Bone Tissue Engineering,". *Calcif. Tissue Int.*, 67(4).
89. Yin, L., & Zhong, Z. (2020). Nanoparticles. En *Biomaterials Science* (págs. 453-483). Academic Press.
90. Yu, X., & Wei, M. (2013). Cellular Performance Comparison of Biomimetic Calcium Phosphate Coating and Alkaline-Treated Titanium Surface. *Biomed Res. Int.*, 2013.
91. Yu, X., Botchwey, E. A., Levine, E. M., Pollack, S. R., & Laurencin, C. T. (2004). "Bioreactor-based bone tissue engineering: The influence of dynamic flow on osteoblast phenotypic expression and matrix mineralization" . *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101(31).
92. Yu, X., Tang, X., Gohil, S. V., & Laurencin, C. T. (2015). "Biomaterials for Bone Regenerative Engineering" . *Adv. Healthc. Mater.*, 4(9).
93. Zhai, W. e. (2012). "Silicate bioceramics induce angiogenesis during bone regeneration". *Acta Biomater.*, 8(1).
94. Zhu, L., Luo, D., & Liu, Y. (2020). "Effect of the nano/microscale structure of biomaterial scaffolds on bone regeneration" . *Int. J. Oral Sci.*, 12(1).