

Vidrios biomédicos y vitrocerámicas como sustitutos de los tejidos óseos

Lizette Morejón-Alonso, José Ángel Delgado-García-Menocal, Nayrim Brizuela-Guerra, Daniel Francisco Correa-Ferrán, Eduardo Mendizábal-Mijares*, Maria Teresa García-Vallés, Salvador Martínez-Manent**, Vania Caldas-de-Sousa***, Luis Alberto dos-Santos***, Maria Pau Ginebra******

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana. Ave. Universidad e/Ronda y G. Vedado, CP 10400, La Habana, Cuba. *Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías (CUCEI), Universidad de Guadalajara. Ave. Marcelino García Barragán 1451, CP 44430, Guadalajara, Jalisco, México. **Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales, Facultad de Geología, Universidad de Barcelona, Calle Martí i Franquès, s/n, CP 08028, Barcelona, España. ***Laboratorio de Biomateriales y Cerámicas Avanzadas (LaBiomat), Universidad Federal Rio Grande do Sul (UFRGS). Ave. Bento Gonçalves 9500, Sector 4, Predio 74, CP 91501-970, Porto Alegre, RS, Brasil. ****Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Barcelona. Universidad Politécnica de Cataluña (UPC), Barcelona, España. Ave. Diagonal, 647, CP 08028, Barcelona, España. lizette@biomat.uh.cu

Recibido: 11 de diciembre de 2014.

Aceptado: 20 de abril de 2015.

Palabras clave: Vidrios bioactivos, vitrocerámicas, biomateriales, sustitutos óseos

Key words: Bioactive glasses, glass-ceramics, biomaterials, bone substitutes

RESUMEN. Los materiales sustitutivos de los tejidos óseos representan en la actualidad un área de gran interés en la investigación relacionada con productos médicos. A pesar de la capacidad de autorenovación de los tejidos duros del cuerpo humano, la alta incidencia de patologías y lesiones traumáticas con grandes pérdidas óseas exige la búsqueda de materiales que puedan de forma permanente o transitoria servir de sustitutos óseos o de plantillas para la osteosíntesis. Dentro de los biomateriales en estudio, actualmente destacan vidrios y cerámicas vítreas, las que además de ser biocompatibles, osteoinductivas y osteoconductoras han demostrado la habilidad de enlazarse al hueso directamente sin que medie interface alguna (bioactivos). Estos materiales aparte de estimular la osteosíntesis contribuyen con el proceso de angiogénesis y favorecen la adhesión, proliferación y diferenciación celular imprescindible en matrices diseñadas para la Ingeniería de Tejidos. Este trabajo se refiere a generalidades en el desarrollo de vidrios y vitrocerámicos con aplicaciones en medicina, su diversidad de formulaciones, métodos de síntesis, propiedades, ventajas, limitaciones y sus principales aplicaciones en diferentes especialidades médicas, así como en la Ingeniería de Tejidos.

ABSTRACT. Nowadays, an important research topic related with medical devices are the materials designed as bone tissues substitutes. Hard tissues have a great capacity of self-regeneration but in front of traumatic or pathologic critical bone defects it is necessary the use of bone substitutes or templates as temporal or permanent grafts. Glasses or glass-ceramics are osteoconductive, osteoinductive and biocompatible materials. In addition, they have the ability to link directly to the living bone tissues without any interface (bioactivity). Also, it has been reported that bioglasses favor the angiogenesis process and the cellular adhesion, proliferation and differentiation necessary features for bone tissue engineering scaffolds. This work refers generalities of the bioactive glasses and glass-ceramics compositions, manufacture processes, properties, advantages, disadvantages as well as the main clinical applications and new developments for tissue engineering.

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido que se encuentra en constante regeneración y cambio a lo largo de la vida. El mismo se reestructura continuamente para adaptarse a las fuerzas biomecánicas que recibe y también experimenta el proceso que se conoce como remodelación ósea, el cual permite reemplazar el tejido viejo o microdañado por un tejido nuevo y saludable. La remodelación ósea es un proceso que ocurre a consecuencia de la actividad de las células osteoblásticas y osteoclasticas responsables de la deposición y la reabsorción ósea respectivamente.¹ Durante el proceso de curación normal de las fracturas óseas la presencia en el hueso de células osteoprogenitoras capaces de diferenciarse en células osteoblásticas garantiza los procesos de osteosíntesis. Sin embargo, a pesar de la capacidad de autoreparación de los tejidos duros, con frecuencia se requiere de injertos óseos que favorezcan la reparación del sitio dañado. Ello ocurre cuando existen grandes defectos óseos, fracturas severas con desplazamiento o defectos donde no exista una plantilla apropiada para la reparación o regeneración ósea natural.

Uno de los campos de investigación más activos en la actualidad sobre materiales sintéticos sustitutos de los tejidos óseos se refiere a los vidrios bioactivos y las cerámicas vítreas.² Ello se debe a que los llamados biovidrios resultan materiales osteoconductivos, osteoinductivos y osteointegrables lo que determina los excelentes resultados que poseen en aplicaciones clínicas.² La versatilidad de los vidrios bioactivos también se debe a que su composición química puede ser diseñada con una adecuada compatibilidad estructural con el sitio de la aplicación clínica que se desee, sin que el implante genere efectos perjudiciales a los tejidos circundantes lo que los hace altamente biocompatibles.

En 1969 el Prof. Hench consideró la hipótesis de diseñar un nuevo material capaz de generar *in vivo* en su superficie una capa fosfatocálcica de hidroxiapatita similar a la apatita biológica de los huesos, de tal forma que no fuera rechazado por el cuerpo humano.³ Hasta ese momento eran de amplia utilización los metales y los polímeros sintéticos en la fabricación de implantes, los cuales a largo plazo, eran rechazados por el tejido viviente mediante la formación de tejido cicatricial dado que no contenían elementos similares a aquellos de los tejidos duros. Así, se diseñó el primer vidrio destinado a sustituir tejido óseo perteneciente al sistema $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$ con alto contenido de iones calcio y cierto contenido de iones fósforo. Éste material demostró excelente biocompatibilidad y la habilidad de enlazarse directamente al hueso (bioactividad) de forma tan fuerte que no podía ser removido del sitio de implante sin romper el hueso.³ Este descubrimiento motivó al estudio del mecanismo de enlace entre este vidrio (denominado 45S5 Bioglass[®]) y el tejido óseo,⁴ detectándose que el proceso transcurre por una serie de reacciones consecutivas que guían a la liberación de especies iónicas solubles y a la formación de una bicapa de sílice de alta área superficial e hidroxycarbonatoapatita (HCA) policristalina sobre la superficie del vidrio. Seguidamente, se incrementa la adsorción y desorción de factores de crecimiento, así como la adhesión, proliferación y diferenciación de osteoblastos que posibilitan la mineralización de la matriz ósea. Finalmente, ocurre la maduración de los osteoblastos a osteocitos, los que quedan encapsulados en la matriz de colágeno-HCA generada por ellos en un proceso que forma parte de la creación de nuevo hueso (osteogénesis).⁴

Dada la alta reactividad del 45S5 Bioglass[®] demostrada *in vivo*,⁵ hasta el momento se han llevado a cabo múltiples investigaciones que han permitido el desarrollo de diversos vidrios y vitrocerámicas bioactivas de diferentes composiciones químicas. Actualmente, la investigación en esta temática comprende el estudio de los vidrios convencionales basados en sílice (tipo Bioglass[®]), los vidrios basados en fosfatos, los vidrios basados en boratos, así como los vidrios metálicos.

La diversidad en composición y propiedades de los biovidrios y sus derivados vitrocerámicos ha propiciado una gran variedad de aplicaciones en biomedicina. Como piezas (monolitos) estos materiales se han utilizado en la sustitución directa de hueso y en implantes dentales.⁶ En forma de partículas, se han empleado principalmente para el relleno directo de cavidades óseas,³ también como rellenos de matrices poliméricas en el desarrollo de materiales compuestos⁷⁻⁹ o como recubrimientos de implantes metálicos para favorecer la unión tejido-implante.¹⁰ Además, estos materiales resultan apropiados para el desarrollo de matrices tridimensionales 3D (andamios) con porosidad interconectada para la Ingeniería de Tejidos¹¹⁻¹³ obteniéndose sustratos que además de ser bioactivos usualmente poseen mejores propiedades mecánicas que aquellos basados en polímeros biodegradables. Entre otras ventajas de los vidrios bioactivos y de las cerámicas vítreas, ha sido reportado que ellos estimulan la revascularización, la adhesión osteoblástica, la actividad enzimática y la diferenciación de células mesenquimales a células osteoblásticas, aspectos todos necesarios en la formación de nuevo hueso.^{2,14,15}

En este trabajo se hace un resumen del estado del arte de los principales tipos de vidrios bioactivos y vitrocerámicas que se investigan y emplean en la actualidad para la sustitución de los tejidos duros del cuerpo humano. Se exponen también algunos de los métodos más habituales de fabricación, ventajas y desventajas, así como ejemplos de aplicaciones clínicas, desarrollos recientes y perspectivas futuras.

Métodos de fabricación de biovidrios y vitrocerámicas

Los vidrios son materiales cerámicos no cristalinos por tanto poseen una estructura amorfa. Se obtienen generalmente por fusión de una mezcla de óxidos o carbonatos (en proporciones estequiométricas) y posterior enfriamiento brusco de la masa fundida (*melt quenching*). El polvo de partida se mezcla apropiadamente y se funde a altas temperaturas,

luego se vierte en moldes con las geometrías deseadas o se vierte sobre platos metálicos para obtener fritas. Finalmente, se realiza un recocido de las piezas a temperaturas cercanas a la temperatura de transición vítrea para remover las tensiones internas.

Los biovidrios también pueden obtenerse a través del método Sol-Gel en el cual se utilizan precursores que se transforman a través de etapas de hidrólisis, policondensación, gelación, secado y deshidratación en la conformación del material amorfo.¹⁶ Los vidrios obtenidos a través del proceso Sol-Gel poseen nanoporos y ello incrementa extraordinariamente el área superficial de las partículas haciéndolas más reactivas.² La velocidad de biodegradación de los vidrios Sol-Gel es mayor que la de los vidrios obtenidos por *melt quenching* de igual composición y poseen la ventaja de que su velocidad de conversión a hidroxiapatita resulta superior (horas) lo cual abre nuevas posibilidades de aplicaciones.² Estructuras mesoporosas también pueden ser elaboradas por esta ruta lo que incrementa las opciones para la liberación sostenida de principios activos. Asimismo, la pureza de los vidrios Sol-Gel resulta alta, poseen gran homogeneidad y se requiere una menor temperatura en el proceso de fabricación. Sin embargo, las propiedades mecánicas de los andamios tridimensionales desarrollados a partir de polvos obtenidos por Sol-Gel es baja (2-3 MPa) por lo que sus aplicaciones en este campo se reducen a zonas corporales que reciban pocos esfuerzos mecánicos.² La Fig. 1 muestra una representación esquemática de los procesos de *melt quenching* y Sol-Gel.

Otro grupo de vidrios también utilizado en implantología son los llamados vidrios metálicos (*glassy metal*), lo cual hace referencia a materiales metálicos con una estructura interna sin orden atómico como la de los vidrios. Para lograr una estructura amorfa en una aleación metálica se requiere de una velocidad de enfriamiento suficientemente rápida para “congelar” la estructura desordenada que posee el material fundido, así como, la adición de elementos inhibidores de la cristalización en la composición química a la aleación. La velocidad de enfriamiento debe ser extraordinariamente rápida (más de un millón de grados por segundo) lo que imposibilita la producción de estos materiales a gran escala.¹⁷ Esta forma de obtener los vidrios metálicos permite principalmente la obtención de cintas, bandas o cables dada la posibilidad de extraer de estas formas geométricas el calor a una velocidad suficientemente grande.¹⁸ Dentro de estas tecnologías destaca el hilado de fundidos (*melt spinning*) donde el enfriamiento de la aleación fundida tiene lugar en un cilindro metálico de alta conductividad térmica y que gira a velocidades tangenciales altas, Fig. 2.

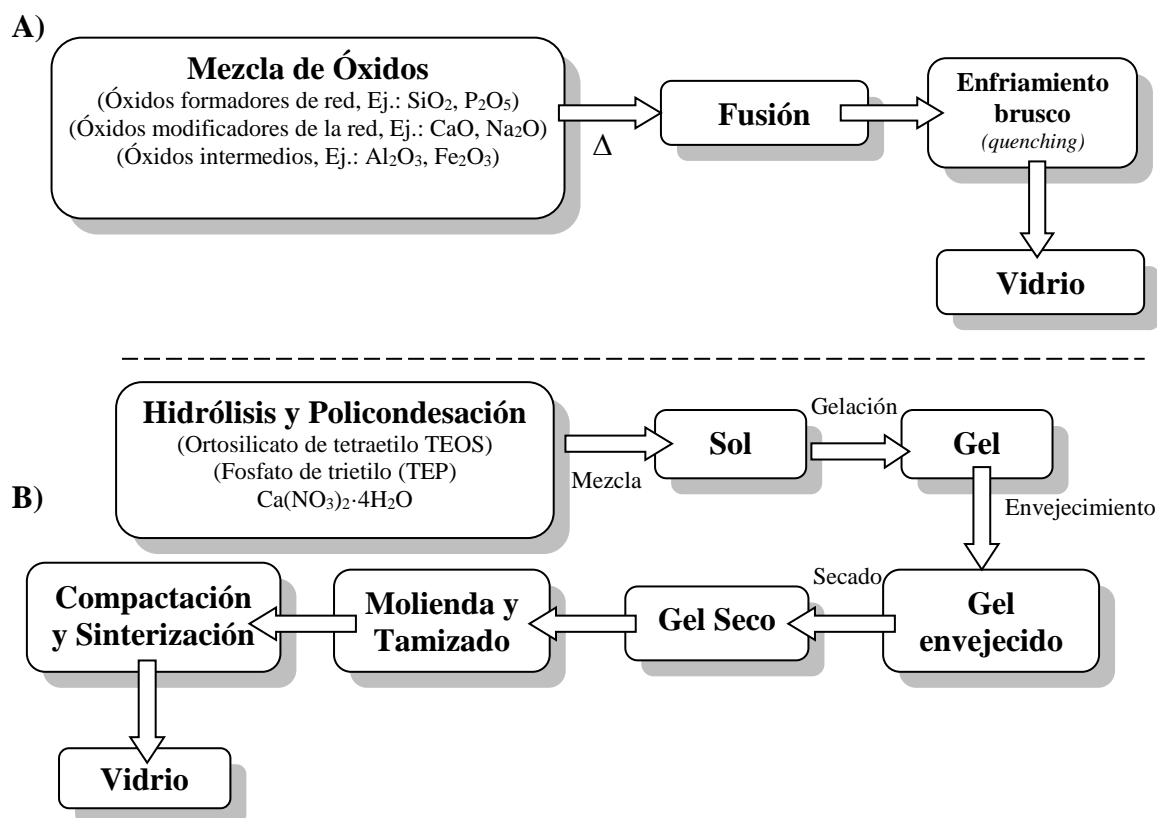


Fig. 1. Representación esquemática del método de obtención de vidrios: A) Método Melt quenching, B) Método de Sol-Gel

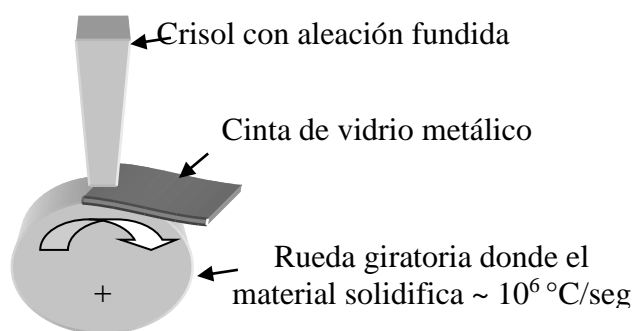


Fig. 2. Representación esquemática del método de obtención de vidrios metálicos por Melt spinning

Otra de las metodologías que se emplea para la obtención de vidrios metálicos con la cualidad de permitir la utilización de velocidades de enfriamiento mucho más bajas, se fundamenta en la introducción de desorden químico dentro del material. Este método tiene la ventaja de que con él se pueden obtener piezas con mayores espesores, lo que se ha denominado: vidrios metálicos masivos (*bulk metallic glasses*). Para ello se crean aleaciones multicomponentes compuestas de átomos de diferentes tamaños y valencias, lo que permite la obtención de estructuras aleatorias densas que se conocen como “*random-packet-structures*”.¹⁷

Por su parte, el método de obtención de las cerámicas vítreas se basa en el calentamiento de los vidrios a temperatura y tiempos predeterminados bajo condiciones de atmósfera controlada para lograr el crecimiento de algunos núcleos cristalinos que quedan inmersos en la matriz amorfa. De manera general, las vitrocerámicas exhiben mejores propiedades mecánicas que los vidrios que les dan origen, cualidad que los ha hecho muy útiles en el desarrollo de cuerpos sólidos y matrices porosas sustitutivas del tejido óseo. Sin embargo, existen sus excepciones como es el caso del 45S5 Bioglass® en donde la cristalización de sus matrices conduce a una resistencia mecánica inferior a 1 MPa.¹⁹

La cristalización parcial de los vidrios, además de tener efecto sobre las propiedades mecánicas, modifica la velocidad de degradación de los vidrios y disminuye su comportamiento bioactivo pudiendo convertir a los materiales en bioinertes. Este efecto contrapuesto ha tratado de compensarse con el desarrollo de nuevos productos como las cerámicas vítreas derivadas del vidrio 45S5 que contiene sodio (45S5 BioglassW) en donde se ha investigado y modelado el comportamiento del biovidrio a la sinterización y se ha logrado establecer una correspondencia exacta entre el perfil natural de curación ósea con el perfil de biodegradación del 45S5 BioglassW.²⁰

Composición y estructura de los vidrios bioactivos utilizados como biomateriales

Los vidrios están conformados por átomos dispuestos en una estructura reticular no cristalina desordenada. Por ejemplo, en aquellos de base silicio la unidad estructural básica se corresponde con un tetraedro en el cual el silicio ocupa la posición del átomo central y los mismos se encuentran organizados en estructuras tridimensionales reticuladas e interactúan unos con otros compartiendo los átomos de oxígeno, Fig. 3. Los tetraedros de $(\text{SiO}_4)^{4-}$ forman arreglos con conectividad variable de: 1, 2 ó 3 con otros tetraedros y cada anión O^{2-} se encuentra coordinado con dos Si en las esquinas compartidas con otros tetraedros, lo que evita el empaquetamiento y da lugar a estructuras abiertas.

Los óxidos metálicos que pueden conformar un vidrio bioactivo corresponden a cationes de carga electrónica elevada, de radio iónico pequeño, que coordinados en tetraedros con el oxígeno, se denominan formadores de la red o *vitrificantes* como los óxidos: SiO_2 , P_2O_5 o B_2O_3 .

Los óxidos de cationes con radio iónico elevado que se encuentran coordinados con el oxígeno y rompen la red del vidrio se conocen como modificadores de red o *fundente*, entre ellos se encuentran: los óxidos alcalinos como Na_2O y K_2O y óxidos alcalinotérreos como CaO , MgO , SrO , BaO , los que son incorporados a los vidrios de sílice para reducir su viscosidad, disminuir la temperatura de fusión y modelar la velocidad de biodegradación. Los átomos de oxígeno de estos óxidos entran en la red de la sílice en los puntos de unión de los tetraedros, rompiendo el entramado y produciendo átomos de oxígeno con un electrón desapareado (oxígenos no puente). Ello trae consigo una disminución de la cohesión del retículo que se manifiesta, generalmente, en detrimento de las propiedades del vidrio (aumento del coeficiente de dilatación térmica, disminución de la resistencia mecánica y de la estabilidad química, así como, mayor tendencia a la desvitrificación).

Algunos óxidos no pueden formar vidrios por sí mismos, pero pueden incorporarse a una red existente. Estos óxidos son conocidos como óxidos intermedios. Los óxidos intermedios son adicionados a los vidrios para obtener propiedades especiales. Dependiendo de la composición del vidrio, hay óxidos intermedios que deben actuar a veces como modificadores de la red, y otras como parte constitutiva de la red del vidrio. Poseen altos números de coordinación 6-8, ejemplo: Al_2O_3 y Fe_2O_3 .

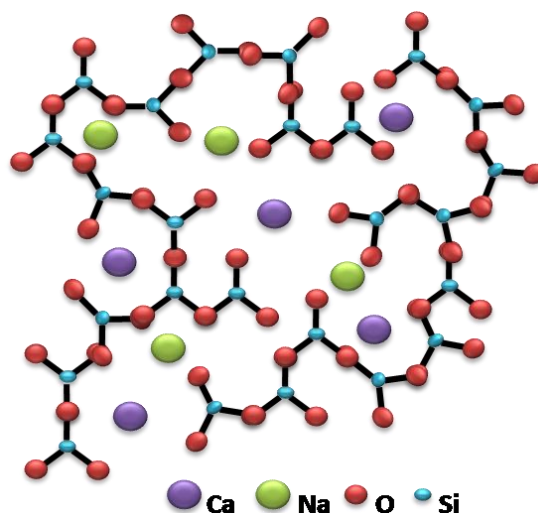


Fig. 3. Representación esquemática de la estructura interna desordenada de los vidrios base sílice. El cuarto átomo de oxígeno de cada tetraedro (SiO_4)⁴⁻ se encuentra en el plano inferior o superior de la figura.

Vidrios de Sílice: Como ya se mencionó el primer material sintético que demostró unirse directamente al hueso fue el vidrio llamado 45S5 Bioglass® (45%SiO₂-24,5%Na₂O-24,4%CaO-6,0%P₂O₅) en 1969.^{3,4} A pesar de los excelentes resultados *in vitro* e *in vivo* que ha demostrado el 45S5 Bioglass®, éste tiene como limitante que es difícil de procesar y posee una lenta velocidad de degradación y de conversión a hidroxiapatita dado que permanece por largos periodos de tiempo en el sitio de implantación. Debido a ello, se desarrolló a través de la técnica Sol-Gel el vidrio denominado 13-93 (del sistema Na₂O-K₂O-MgO-CaO-B₂O₃-P₂O₅-SiO₂) el cual, aunque tiene mejores características de procesamiento (mayor intervalo de sinterización sin cristalización), no presenta diferencias en cuanto a bioactividad y posee velocidad de degradación más lenta aún.²

Este colectivo de autores ha desarrollado biovidrios basados en SiO₂ con excelente bioactividad a partir de minerales cubanos de arena sílice y calcita.²¹ La Fig. 4A muestra de forma esquemática el mecanismo teórico que describe la nucleación y crecimiento de estructuras globulares de HCA en la superficie de estos materiales bioactivos luego de ser sumergidos *in vitro* en Fluido Biológico Simulado (*SBF*, por sus siglas en inglés). La bioactividad *in vitro* en *SBF* resulta un requisito indispensable para aquellos materiales que se espera puedan exhibir bioactividad *in vivo*. La Fig.4B muestra la micrografía de la superficie de vidrios del sistema CaO-SiO₂-Na₂O obtenidos a partir de yacimientos naturales cubanos donde después de 15 días en *SBF* se recubren totalmente con una capa fosfatocálcica de similar morfología a la del mecanismo teórico y también a la que manifiestan otros materiales de probada bioactividad *in vitro* e *in vivo*.²¹

Es de destacar que a las formulaciones clásicas de vidrios con frecuencia se le incorporan diversos elementos trazas con la finalidad de modificar diferentes propiedades del producto final. La Tabla 1 resume algunas de las funciones de los óxidos que se adicionan a las formulaciones de los vidrios. Estos elementos, además de ser componentes importantes en el proceso de fabricación de los vidrios, modifican las propiedades mecánicas finales de los vidrios, su bioactividad y la biodegradación de los mismos. Los iones de estos óxidos deben liberarse al medio biológico en concentraciones por debajo de sus niveles tóxicos, pero además, su velocidad de liberación al medio debe generar estímulos químicos correctos en su entorno, donde las células óseas osteoprogenitoras necesitan sufrir mitosis y diferenciarse a osteoblastos en el proceso de formación de nuevo hueso.

Tabla 1. Efecto de algunos óxidos que se incorporan a formulaciones de vidrios/vitroceraámicas con aplicaciones en medicina

Óxidos Aditivos	Efecto en el Vidrio/Vitroceraámica
SrO ₂	- Estimula la osteogénesis, acelera el proceso de curación ósea y reduce la reabsorción ósea. ²²
BaO	- Incrementa la radiopacidad - SiO ₂ -BaO-ZnO-B ₂ O ₃ -Al ₂ O ₃ aumenta la formación de la capa de apatita. ²³ - Se utiliza como agente opacificador en el desarrollo de vidrios bioactivos radiopacos. ²⁴
ZnO	- Estimula la proliferación y diferenciación osteoblástica, así como la mineralización ósea. ²⁵
Fe ₂ O ₃	- Cerámica Vítreo de SiO ₂ -Na ₂ O-Fe ₂ O ₃ -CaO-P ₂ O ₅ -B ₂ O ₃ con un 10-15% Fe ₂ O ₃

	mostró formación de capa de apatita sobre el vidrio, mientras menos de un 5% no condujo a la formación apatítica. ²⁶
	- Útil para el tratamiento del cáncer por sus propiedades magnéticas. Incrementa la radiopacidad. ²⁷
K ₂ O, Na ₂ O	- Aumentan la biodegradabilidad ²
	- Útiles para el ajuste del pH del medio circundante
MgO	- Estimula la proliferación y diferenciación osteoblástica, así como la mineralización ósea ¹⁶
Al ₂ O ₃	- Hace a los vidrios bioinertes
	- Proporciona alta resistencia a la abrasión, resistencia mecánica, y dureza. ²⁸
	- Resultan apropiados para implantes dentales y óseos.
Ytria	- Formación de apatita después de la inmersión en <i>SBF</i> ²
Cr ₂ O ₃	- Formación de apatita después de la inmersión en <i>SBF</i> ²
TiO ₂	- P ₂ O ₅ -CaO-Na ₂ O-TiO ₂ facilita el control de la velocidad de biodegradación. ²⁹
La, In, Ga	- Disminuyen la bioactividad. ³⁰

En los vidrios de sílice, es la liberación superficial de las formas solubles de los elementos Si, Ca, P y Na, quien determina en gran parte la respuesta tanto intracelular como extracelular una vez que son implantados. La inclusión de diferentes elementos dopantes también puede ocasionar efectos favorables en este proceso.

Vidrios de Borato/Borosilicato: Los vidrios de borato fueron desarrollados por primera vez para aplicaciones biomédicas a partir de la década de los 90's.³¹ El gran interés en ellos hasta el presente se debe al hecho de que son muy reactivos y se degradan rápidamente por lo cual se convierten más rápido y de forma completa en HCA en comparación con sus contrapartes de sílice.^{32,33} El mecanismo bioactivo de conversión a apatita resulta similar al del vidrio 45S5 ya que en los primeros estadios se forma una capa rica en borato equivalente a la capa rica en sílice del tradicional 45S5 Bioglass®. Tienen la ventaja de que la velocidad de degradación puede ser controlada en un amplio período de tiempos a través de la sustitución del B₂O₃ por SiO₂ y también que el comportamiento a la sinterización es mucho más controlable que en el caso de los vidrios de sílice.³⁴ Los vidrios de sílice han sido estudiados por mucho tiempo, sin embargo, los vidrios de borato constituyen en la actualidad un gran desafío por su versatilidad y su alta reactividad lo que ha motivado el estudio de la influencia que tiene el B₂O₃ en el sistema CaO-SiO₂-P₂O₅.³⁵ Los vidrios de borato han demostrado en ensayos *in vitro* que soportan la proliferación y diferenciación celular mientras que *in vivo* se reporta que incrementan la infiltración tisular.³⁶ Sin embargo, estos materiales tienen como inconveniente que los iones (BO₃)³⁻ son tóxicos, por lo cual, algunos trabajos han reportado que ciertas composiciones de vidrios de borato resultan citotóxicas durante ensayos *in vitro* en condiciones estáticas aunque no en condiciones dinámicas.³⁷ La posibilidad de controlar la velocidad de degradación de los materiales vítreos de borato según su composición ha permitido el desarrollo de andamios vitrocerámicos tipo esponja para la Ingeniería de Tejidos. De relevancia resulta la cerámica vítrea 13-93B2 en la cual la microestructura resulta casi idéntica a la del hueso trabecular humano, la liberación de iones borato resulta baja permitiendo la proliferación de las células de médula ósea, la bioactividad se manifiesta a los 7 días de inmersión en solución diluida de fosfatos y la resistencia a la compresión es de 6,4 ± 1,0 MPa y disminuye gradualmente a 1,5-2,0 MPa después de un periodo de 15-30 días de inmersión en el medio.³⁸ También han sido desarrollados *scaffolds* (andamios) libres de sílice 13-93B los que si bien han resultado tóxicos en algunos ensayos *in vitro* han soportado la infiltración de nuevo tejido en ensayos *in vivo* de implantación subcutánea en ratas.³⁹

Vidrios de Fosfato: Desde los años 80's los vidrios de fosfato han sido estudiados como candidatos potenciales para la restauración de los tejidos óseos, ya que ellos poseen iguales elementos que la matriz inorgánica del tejido vivo. Ellos están constituidos por tetraedros (PO₄)³⁻ como unidad básica. El óxido P₂O₅ actúa como formador de la red y la asimetría de los enlaces P-O-P es la causa de la baja estabilidad en solución. Esta propiedad de ser degradables le otorga a los vidrios de fosfato gran utilidad en el campo de la medicina regenerativa. La velocidad de disolución de los vidrios de fosfatos puede ser adaptada a una aplicación clínica específica mediante la incorporación de óxidos como el TiO₂, CuO, NiO, MnO y Fe₂O₃, a su composición.^{40,41} Estos materiales han sido ampliamente investigados, además, para la liberación controlada de sustancias antibacterianas como la plata, cobre, zinc y galio.^{42,43} Tienen también la virtud de que pueden ser fabricados en forma de fibras, lo que ha permitido aplicaciones en el campo de la Ingeniería de Tejidos blandos especialmente en el desarrollo de guías para la restauración muscular y nerviosa ya sea en forma de tubos o mallas.^{44,45} Los resultados positivos en este campo de aplicación los ha reconocido como "materiales inteligentes" para la ingeniería de tejido blando. Para la restauración de tejido duro ellos han sido utilizados tanto en forma de monolitos como en partículas para el relleno de matrices poliméricas en materiales compuestos. Cerámicas vítreas fabricadas a partir de vidrios de fosfato han demostrado ser reabsorbibles en H₂O, solución Tris-HCl y *SBF*, además de ser bioactivas y permitir buena actividad metabólica, proliferación y diferenciación de células estromales de médula ósea.⁴⁶

En las Fig. 4C y 4D se muestran dos desarrollos de este colectivo de autores basados en vidrios de fosfato. La Fig. 4C muestra una micrografía de un material compuesto de cemento óseo de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) relleno con un 20 % en peso de partículas de biovidrio silanizadas del sistema $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O}$ luego de 15 días en *SBF*.⁴⁷ Como bien se conoce, los cementos óseos acrílicos tradicionales utilizados para el relleno de cavidades óseas o para la fijación de prótesis articulares poseen como inconveniente que a largo plazo se produce una desconexión del implante y el hueso. Ello se debe a la formación de una membrana fibrosa que aísla al implante originada por la reacción a cuerpo extraño que tiene lugar en el tejido huésped. Una de las alternativas bajo estudio para favorecer la unión cemento-hueso con el tiempo es la incorporación de partículas de materiales bioactivos a la matriz acrílica que posibiliten la unión química y firme desde el punto de vista mecánico hueso-implante para lograr mayor durabilidad clínica. En la Fig. 4C (punto 1) se observa la presencia de perlas de PMMA no bioactivas sin recubrimiento superficial después del periodo de inmersión en *SBF*. Sin embargo, es posible apreciar la nucleación de pequeños cristales ricos en Ca y P sobre la matriz que contiene el relleno (Fig. 4C, punto 2) y estructuras globulares (Fig. 4C, punto 3) similares a las que propone el mecanismo teórico de crecimiento de HCA en materiales bioactivos (Fig. 4A).⁴⁶ Por su parte, la Fig. 4D muestra una micrografía de una fibra de ácido poli(láctico-*co*-glicólico) (PLGA) obtenida por *electrospinning* con 1 % en peso de partículas biovidrio silanizado del sistema $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-TiO}_2$ después de 7 días en *SBF* y en donde se aprecia la deposición superficial fosfato cálcica.⁴⁸

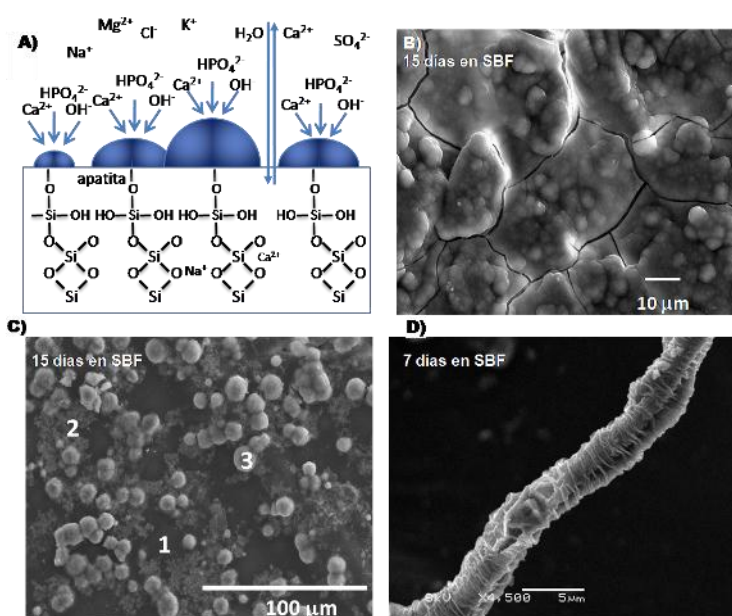


Fig. 4. A) Representación esquemática del mecanismo de deposición *in vitro* de HCA Micrografías SEM: B) Vidrio bioactivo del sistema $\text{CaO-SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}$ desarrollado a partir de minerales cubanos. C) Cemento óseo de PMMA/ $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O}$. D) Fibra de PLGA/ $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-TiO}_2$ obtenida por *electrospinning*

Vidrios Metálicos: Los vidrios metálicos máxicos poseen alta resistencia, elevado límite de deformación elástico, alta tenacidad a la fractura y bajo módulo de Young por lo que pueden soportar cargas mecánicas significativas.⁴⁹ Entre los vidrios metálicos que se estudian para aplicaciones médicas se encuentran los basados en circonia, entre ellos aleaciones amorfas de $\text{Zr}_{65}\text{Cu}_{17,5}\text{Ni}_{10}\text{Al}_{7,5}$ y de $\text{Zr}_{41,2}\text{Ti}_{13,8}\text{Ni}_{10}\text{Cu}_{12,5}\text{Be}_{22,5}$ los cuales han demostrado una resistencia a la corrosión similar a la del acero 316L y de la aleación Ti-6Al-4V.⁵⁰

Diversas formulaciones de vidrios metálicos han demostrado adecuada biocompatibilidad, sin embargo, la presencia de níquel puede generar reacciones alérgicas o carcinogenicidad.⁵¹ Debido a ello han sido propuestas formulaciones libres de níquel como $(\text{Zr}_x\text{Cu}_{100-x})_{80}(\text{Fe}_{40}\text{Al}_{60})_{20}$ ($x=62-81$) los que poseen buena biocompatibilidad celular⁵² y los de $\text{Zr}_{60,5}\text{Cu}_{19,5}\text{Fe}_5\text{Al}_{9,5}\text{Ti}_{5,5}$ los que poseen bioactividad *in vitro* en *SBF*.⁵³ Otro de los inconvenientes de los vidrios metálicos radica en que pueden contener radioelementos que induzcan citotoxicidad.

Aplicaciones clínicas de los biovidrios y las vitrocerámicas

Desde 1985 la formulación original del 45S5 Bioglass® ha tenido múltiples aplicaciones en medicina. El primer dispositivo médico a base de vidrios fue una prótesis para la reconstrucción de la cadena osicular del oído medio que permitía la conducción del sonido desde la membrana timpánica hasta la cóclea con la ventaja de poder enlazarse tanto al tejido blando (membrana timpánica) como al tejido duro.⁵⁴ 45S5 Bioglass® también ha sido empleado en cirugía de cuello y cabeza. En estomatología se ha empleado como conos post-extracción dentaria (NovaBone

Products, EEUU)⁶ mientras partículas de formulaciones bioactivas (NovaMin[®], GlaxoSmithKline, Reino Unido) han sido empleadas con éxito en todo el mundo como componentes de pastas dentales para la remineralización de la superficie de los dientes y el sellaje de los túbulos dentinarios lo que evita la hipersensibilidad dentinaria y la gingivitis (Sensodyne, EEUU).⁵⁵ La Tabla 2 resume algunas de las múltiples aplicaciones clínicas del 45S5 Bioglass[®] ya que es el material que ha recibido mayor número de aprobaciones comerciales.⁵⁵ Sin embargo, diversidad de investigaciones han sido llevadas a cabo con formulaciones experimentales tanto de vidrios de sílice, base fosfato o de boratos para gran variedad de aplicaciones como dispositivos médicos o para el desarrollo de matrices tanto para ingeniería de tejido blando, cartilaginoso como óseo.

Por su parte, los vidrios metálicos como biomateriales se han diseñado para materiales implantables o instrumentos quirúrgicos debido a que son materiales más resistentes a la corrosión, poseen excelente resistencia al desgaste, elevada relación resistencia/peso comparadas con otros metales y tienen la ventaja de que poseen buen acabado superficial lo que elimina la necesidad de tratamientos superficiales posteriores.¹⁸

Perspectivas futuras

Los desarrollos futuros en la temática de vidrios y vitrocerámicas se focalizarán en tres grandes vertientes: atención especial a formulaciones que sean mecánicamente más fuertes capaces de soportar esfuerzos corporales de mayor significación; se destinarán esfuerzos a composiciones que sean biodegradables y bioactivas en los cuales la liberación de iones al medio favorezca las actividades celulares sin superar los umbrales de toxicología, y además, seguirá siendo un gran desafío de los próximos años el desarrollo de estructuras porosas interconectadas para matrices para Ingeniería de Tejidos dado las ventajas únicas que ellos poseen de estimular la osteogénesis, la angiogénesis y a la vez poder ser biodegradables.

Tabla 2. Aplicaciones del vidrio 45S5 Bioglass[®] como biomaterial⁵⁵

Especialidad	Aplicaciones
Ortopedia	Relleno alrededor de implantes Rellenos de cavidades óseas después de extracciones tumorales Fusión multisegmental de vértebras (cervical, torácica y lumbar) Fracturas óseas Fracturas de huesos largos (sólo o combinado con fijación interna) En el tratamiento de la escoliosis idiopática del adolescente
Máxilo-facial	Reconstrucción facial Reparación del piso de órbita Relleno de alveolos post-extracción dental Aumento del reborde alveolar Osteotomías Reparaciones periodontales
Estomatología	Implantes para el mantenimiento del reborde endoóseo Reemplazo de la cadena osicular del oído medio Pasta dental y tratamientos para la hipersensibilidad dentinaria

CONCLUSIONES

Como se puede apreciar los vidrios y las vitrocerámicas como sustitutos de los tejidos óseos han recibido gran atención en los últimos años. Sus cualidades de ser biocompatibles, osteoinductivos, osteoconductivos, bioactivos y en algunos casos estimular la angiogénesis han favorecido el desarrollo de múltiples formulaciones, incluyendo desde aquellas altamente reactivas que logran enlazarse a los tejidos blandos y otras donde su principal condición son las propiedades mecánicas o de biodegradación. Estos materiales se utilizarán directamente en bloques, gránulos, como componentes de materiales compuestos o conformando andamios que sirvan de sustrato para la adhesión, proliferación y diferenciación celular. Asimismo, han sido utilizados y seguirán siendo desarrollados en el futuro para aplicaciones en estomatología, cirugía máxilo-facial, ortopedia, neurocirugía y sobre todo para Ingeniería de Tejidos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al proyecto CAPES/MES No 163/12 por el apoyo financiero para la realización de experimentos en la temática, a la Universidad de Barcelona por la ayuda en la obtención y caracterización de biovidrios, así como, al programa Erasmus Mundus (Ánimo Chévere) por otorgar una beca postdoctoral al Dr. J. A. Delgado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kini U, Nandeesh BN. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. En: Fogelman I, Gnanasegaran G, van der Wall H, editors. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. Berlin (Springer-Verlag): 2012; p.29-57.
2. Kaur G, Pandey OP, Singh K, Homa D, Scott B, Pickrell G. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication, and apatite formation. *J Biomed Mater Res Part A*. 2014; 102A:254–274.
3. Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006; 17:967–978.
4. Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res Symp*. 1971; 334:117–41.
5. Wilson J, Low S, Fetner A, Hench. Bioactive materials for periodontal treatment: A comparative study. En Pizzoferrato A, Marchetti PG, Ravaglioli A, Lee AJC, editors. Biomaterials and Clinical Applications. Amsterdam (Elsevier Science Publishers): 1987; p.223-8.
6. Stanley HR, Hall MB, Clark AE, King CJ, Hench LL, Berte JJ. Using 45S5 Bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption: a 5-year evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997; 12:95–105.
7. Niemela T, Niiranen H, Kellomaki M, Tormala P. Self-reinforced composites of bioabsorbable polymer and bioactive glass with different bioactive glass contents. Part 1: Initial mechanical properties and bioactivity. *Acta Biomater*. 2005; 1:235–42.
8. Morejón L, Delgado JA, Tarragó M, Álvarez JA, García-Vallés MT, Martínez S, *et al*. Calcium Phosphate Glasses: Silanization process and effect on the bioactivity behavior of Glass-PMMA composites. *J Biomed Mater Res: App Biomater*. 2014; 102(2):205–13.
9. Choi HY, Lee JE, Park HJ, Oum BS. Effect of synthetic bone glass particulate on the fibrovascularization of porous polyethylene orbital implants. *Ophthalmic Plastic Recon Surg*. 2006; 22:121–5.
10. Mistry S, Kundu D, Datta S, Basu D. Comparison of bioactive glass coated and hydroxyapatite coated titanium dental implants in the human jaw bone. *Aust Dent J*. 2011; 56:68–75.
11. Chen QZ, Thompson ID, Boccaccini AR. 45S5 Bioglass-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2006; 27:2414–25.
12. Bellucci D, Cannillo V, Sola A, Chiellini F, Gazzarri M, Migone C. Macroporous Bioglass-derived scaffolds for bone tissue regeneration. *Ceram Int*. 2011; 37:1575–85.
13. Wu ZY, Hill RG, Yue S, Nightingale D, Lee PD, Jones JR. Melt-derived bioactive glass scaffolds produced by a gel-cast foaming technique. *Acta Biomater*. 2011; 7:1807–16.
14. Day RM. Bioactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogenesis in vitro. *Tissue Eng*. 2005; 11:768–77.
15. Oh SA, Kim SH, Won JE, Kim JJ, Shin US, Kim HW. Effects on growth and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by the zinc-added sol-gel bioactive glass granules. *J Tissue Eng*. 2011; 2010:475260.
16. Saboori A, Sheikhi M, Moztaizadeh F, Rabiee M, Hesarakhi S, Tahriri M. Sol-gel preparation, characterisation and in vitro bioactivity of Mg containing bioactive glass. *Adv Appl Ceram* 2009; 108:155–161.
17. Otea Observatorio Tecnológico del Metal, España, Breve introducción a los vidrios metálicos. En “Aproximación a Tecnologías Emergentes”. AIMME-Instituto Tecnológico Metalmecánico. (Consultado: 6 de octubre 2014). Disponible: http://www.aimme.es/archivosbd/observatorio_oportunidades/Breve_Introduccion_a_los_vidrios_metalicos.pdf
18. Moya JA. Vidrios Metálicos y Aleaciones Nanocristalinas: Nuevos Materiales de Estructura Avanzada. Cuadernos de la facultad 2009; 9-21. (Consultado: 6 de octubre 2014). Disponible: <http://www.ucasal.edu.ar/htm/ingenieria/cuadernos/archivos/4-p9-Moya.pdf>
19. Rehman MN, Ray DE, Bal BS, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, *et al*. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater*. 2011; 7:2355–2373.
20. Lefebvre L, Gremillard L, Chevalier J, Zenati R, Bernache-Assolat D. Sintering behaviour of 45S5 bioactive glass. *Acta Biomater* 2008; 4:1894–1903.
21. Correa D, Delgado JA, Morejón L, Brizuela N, Sousa VC, dos Santos LA. Novel bioactive glasses from cuban natural raw materials. Proceedings 8th Latin American Congress of Artificial Organs, Biomaterials and Tissue Engineering COLAOP'2014, Rosario, 2014; Argentina, 2014.
22. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:121–129.
23. Kaur G, Sharma P, Kumar V, Singh K. Assessment of in-vitro bioactivity of SiO₂-BaO-ZnO-B₂O₃-Al₂O₃ glasses: An optico-analytical approach. *Mater Sci Eng C* 2012; 32:1941–1947.

24. Madanat R, Moritz N, Vedel E, Svedstro E, Aro HT. Radio-opaque bioactive glass markers for radiostereometric analysis. *Acta Biomater* 2009; 5:3497–3505.
25. Yamaguchi M. Role of zinc in bone formation and bone resorption. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11:119–135.
26. Ahmed I, Collins CA, Lewis MP, Olsen I, Knowles JC. Processing, characterisation and biocompatibility of iron-phosphate glass fibres for tissue engineering. *Biomaterials* 2004; 25:3223–3232.
27. Singh K, Bahadur D. Characterization of SiO₂-Na₂O-Fe₂O₃-CaO-P₂O₅-B₂O₃ glass ceramics *J Mater Sci Mater Med* 1999; 10:481–484.
28. Thamaraiselvi TV, Rajeswari S. Biological evaluation of bioceramic materials—A review. *Trends Biomater Artif Organs* 2004; 18:9–17.
29. Navarro M, Ginebra MP, Clement J, Martinez S, Avila G, Planell JA. Physico-chemical degradation of soluble phosphate glasses stabilized with TiO₂ for medical applications. *J Am Ceram Soc* 2003; 86:1345–1352.
30. Branda F, Arcobello-Varlese F, Costantini A, Luciani G. Effect of the substitution of M₂O₃ (M^{1/4} La, Y, In, Ga, Al) for CaO on the bioactivity of 2.5CaO.2SiO₂ glass *Biomaterials* 2002; 23:711–716.
31. Brink M. The influence of alkali and alkali earths on the working range for bioactive glasses. *J Biomed Mater Res.* 1997; 36:109–117.
32. Yao A, Wang D, Huang W, Fu Q, Rahaman MN, Day DE. In vitro bioactive characteristics of borate-based glasses with controllable degradation behavior. *J Am Ceram Soc.* 2007; 90:303–306.
33. Huang WH, Day DE, Kittiratanapiboon K, Rahaman MN. Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (45S5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solutions. *J Mater Sci Mater Med.* 2006; 17:583–596.
34. Liang W, Rahaman MN, Day DE, Marion NW, Riley GC, Mao JJ. Bioactive borate glass scaffold for bone tissue engineering. *J Non-Cryst Solids.* 2008; 354:1690–1696.
35. Yang X, Zhang L, Chen X, Sun X, Yang G, Guo X, Yang H, Gao C, Gou Z. Incorporation of B₂O₃ in CaO-SiO₂-P₂O₅ bioactive glass system for improving strength of low-temperature co-fired porous glass ceramics. *J Non-Cryst Solids.* 2012; 358:1171–1179.
36. Marion NW, Liang W, Reilly GC, Day DE, Rahaman MN, Mao JJ. Borate glass supports the in vitro osteogen differentiation of human mesenchymal stem cells. *Mech Adv Mater Struct.* 2005; 12:239–246.
37. Yao A, Wang D, Huang W, Fu Q, Rahaman MN, Day DE. In vitro bioactive characteristics of borate-based glasses with controllable degradation behavior. *J Am Ceram Soc.* 2007; 90:303–306.
38. Liu X, Huang W, Fu H, Yao A, Wang D, Pan H, *et al.* Bioactive borosilicate glass scaffolds: improvement on the strength of glass-based scaffolds for tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 20:375–362.
39. Fu Q, Rahaman MN, Bal BS, Bonewald LF, Kuroki K, Brown RF. Silicate borosilicate, and borate bioactive glass scaffolds with controllable degradation rate for bone tissue engineering applications. II. In vitro and in vivo biological evaluation. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 95:172–179.
40. Abou Neel EA, Knowles JC. Physical and biocompatibility studies of novel titanium dioxide doped phosphate-based glasses for bone tissue engineering applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2008; 19:377–386.
41. Ahmed I, Collins CA, Lewis MP, Olsen I, Knowles JC. Processing, characterisation and biocompatibility of iron-phosphate glass fibres for tissue engineering. *Biomaterials.* 2004; 25:3223–3232.
42. Abou Neel EA, Ahmed I, Pratten J, Nazhat SN, Knowles JC. Characterisation of antibacterial copper releasing degradable phosphate glass fibres. *Biomaterials.* 2005; 26:2247–2254.
43. Valappil SP, Pickup DM, Carroll DL, Hope CK, Pratten J, Newport RJ, *et al.* Effect of silver content on the structure and antibacterial activity of silver-doped phosphate based glasses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:4453–4461.
44. Jeans LA, Gilchrist T, Healy D. Peripheral nerve repair by means of flexible biodegradable glass fibre wrap: A comparison with microsurgical epineuril repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60:1302–1308.
45. Shah R, Sinanan ACM, Knowles JC, Hunt NP, Lewis MP. Craniofacial muscle engineering using a 3-dimensional phosphate glass fibre construct. *Biomaterials.* 2005; 26:1497–1505.
46. Vitale-Brovarone C, Verne E, Bairo F, Ciapetti G, Leonardi E, Baldini N. Bioresorbable phosphate scaffolds for bone regeneration. *Key Eng Mater* 2008; 361:241–244.
47. Morejón L, Delgado JA, Fuentes G, Mendizábal E, Ávila G, Martínez S, Ginebra MP. Bioactive acrylic bone cements loaded with calcium phosphate glass. *Proceedings 5th Latin American Congress of Artificial Organs, Biomaterials and Tissue Engineering COLAQB'2008, Ouro Preto, 2008; Brasil, 2008.*
48. Brizuela N, Morejón L, dos Santos LA, Sousa VC, Delgado JA, Correa D, García-Vallés MT, Martínez S. Fibrous PLGA/BV composites using the electrospinning. *Proceedings VI International Congress on Biomaterials. La Habana, 2014; Cuba, 2014.*

49. Kokubo T. Design of bioactive bone substitutes based on biomineralization process. *Materials Science and Engineering C*. 2005; 25:97–104
50. Wang WH, Dong C, Shek CH. Bulk metallic glasses. *Mater Sci Eng R Rep*. 2004; 44:45–89.
51. Morrison M L, Buchanan R A, Leon RV. The electrochemical evaluation of a Zr-based bulk metallic glass in a phosphate-buffered saline electrolyte. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 74:430–438.
52. McGregor DB, Baan RA, Partensky C. Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies—A report of an IARC Monographs Programme Meeting. *Eur J Cancer*. 2000; 36:307–313.
53. Jin KF, Löffler JF. Bulk metallic glass formation in Zr-Cu-Fe-Al alloys. *Appl Phys Lett*. 2005; 86:241909.
54. Chen Q, Liu L, Zhang SM. The potential of Zr-based bulk metallic glasses as biomaterials. *Front Mater Sci China*. 2010; 4:34–44.
55. Douek E. Otologic Applications of Bioglass® Implants. En Bonfield E, Hastings GW, Tanner KE, editores. *Bioceramics*, Vol. 4, ed; Butterworth Heinemann, Oxford:1991.
56. Hench LL. Chronology of Bioactive Glass Development and Clinical Applications. *New Journal of Glass and Ceramics*, 2013; 3:67-73.