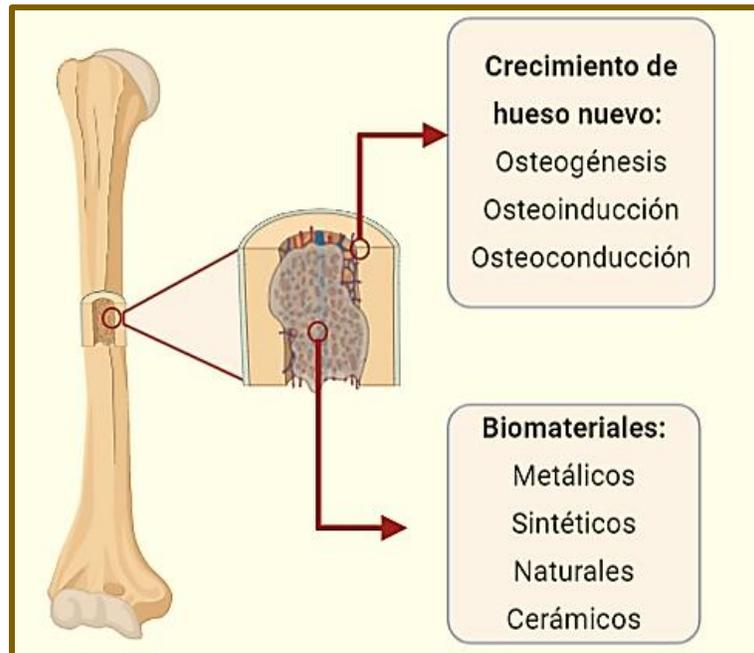


Biomateriales Utilizados para la Regeneración del Tejido Óseo

Biomaterials Used for Bone Tissue Regeneration



Elaborado en: <https://app.biorender.com/>

José R. García-Torres^{1*}, Antonia Martínez-Luévanos^{2*}, Tirso E. Flores Guía³, Sofía Estrada Flores²

¹Maestría en Ciencia y Tecnología Química. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila. Boulevard Venustiano Carranza. 25280. Saltillo, Coahuila, México.

²Departamento de Materiales Cerámicos Avanzados y Energía. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila. Boulevard Venustiano Carranza. 25280. Saltillo, Coahuila, México.

³Departamento de Materiales Cerámicos Avanzados y Energía. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila. Boulevard Venustiano Carranza. 25280. Saltillo, Coahuila, México.

*Correo: ramon_garcia@uadec.edu.mx

aml15902@uadec.edu.mx

Resumen

La ingeniería de tejidos óseos tiene como objetivo desarrollar tratamientos, así como desarrollar y ensayar biomateriales para ayudar en la regeneración de tejido óseo, o en su caso, sustituir partes de un hueso. Para tal fin, se requiere del desarrollo de materiales con características adecuadas para usarles como implantes o para la regeneración ósea. En este trabajo se presenta un análisis de la importancia de los diferentes tipos de biomateriales en la ingeniería de tejido óseo. Se analizan diversos trabajos que han reportado el desarrollo de diversos tipos de biomateriales durante las últimas dos décadas, así como el beneficio que estos han aportado a la biomedicina. Las principales características y ventajas del empleo de cada tipo de biomaterial, así como su evolución en la ingeniería de tejido óseo son discutidas.

Palabras clave: biomateriales, ingeniería de tejidos, tejido óseo.

Abstract

Bone tissue engineering aims to develop treatments, biomaterials and scaffolds to aid in the regeneration of bone tissue, or where appropriate, to replace parts of a bone. For this purpose, the development of materials with adequate characteristics is required to use them as implants or for bone regeneration. In this work, an analysis of the importance of biomaterial in bone tissue engineering is presented. Various works that have reported the development of various types of biomaterials during the last two decades are analyzed, as well as the benefit that these have brought to biomedicine. The main characteristics and advantages of using each type of biomaterial, as well as its evolution in bone tissue engineering are discussed.

Key words: biomaterials, tissue engineering, bone tissue.

Introducción

Según datos de la organización de las naciones unidas, el mayor porcentaje de edad mundial (50.4 %) tiene un rango de entre 15 a 49 años. Por lo que la población mundial es mayormente joven. Así en las próximas décadas se espera que la mayor parte de la población tenga una edad avanzada (UN DESA, 2019). Esta situación conlleva a padecimientos que afectan principalmente a los adultos, como lo son las fracturas y las enfermedades óseas. Algunas estimaciones señalan que una de cada 2 mujeres y uno de cada cinco hombres mayores a 50 años sufrirá alguna fractura ósea ya sea por accidente o a causa de enfermedades como la osteoporosis (Barberán M. et al., 2018). Actualmente se realizan más de cuatro millones de cirugías al año que involucran injertos de tejido óseo en el mundo. En

algunos casos las cirugías a base de injertos de tejido óseo se llegan a asociar con diversas complicaciones postoperatorias, como lo son las hemorragias, infecciones, e inclusive el rechazo inmunitario (Turnbull et al., 2018). Otra de las desventajas son los altos costos de los tratamientos y su disponibilidad para el público en general es baja. Por estas razones, es necesario desarrollar tratamientos y materiales novedosos que sean capaces de promover la restauración o sustitución del tejido óseo (Qu et al., 2019). Es aquí donde entra una nueva rama de la bioingeniería, llamada “ingeniería de tejidos”. Esta rama se encarga del desarrollo de biomateriales para crear tejidos funcionales, capaces de restaurar a los tejidos dañados, como al tejido óseo. A continuación, se presenta un análisis más amplio sobre este término, sus objetivos, el estado actual y los biomateriales más utilizados para sustituir o regenerar al tejido óseo.

La ingeniería del tejido óseo

Los primeros informes acerca de la ingeniería de tejidos datan del año de 1962, cuando diversos investigadores emplearon un sustituto de piel sintética (Berthiaume et al., 2011). Sin embargo, oficialmente se sabe que los primeros tratamientos terapéuticos se desarrollaron a finales de la década de 1970. Posteriormente, en el año de 1987 se hizo oficial el término de ingeniería de tejidos (Berthiaume et al., 2011; Qu et al., 2019). Desde entonces se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar biomateriales capaces de regenerar o sustituir partes de tejido óseo. Para cumplir con este objetivo, los biomateriales deben tener ciertas características específicas para no ser rechazados, además de ser capaces de generar o promover la regeneración de hueso nuevo a través de procesos celulares, como la osteogénesis. En Figura 1 se muestran las principales características que debe poseer un biomaterial para ser empleado en la restauración de tejido óseo (Haugen et al., 2019; Qu et al., 2019).

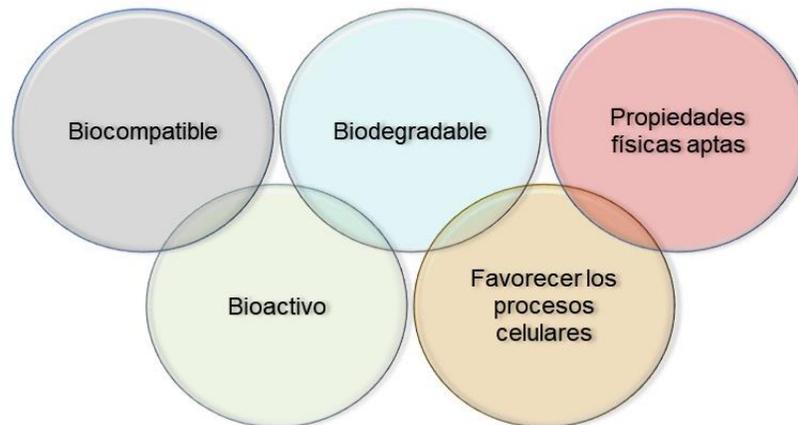


Figura 1. Principales características que debe poseer un biomaterial.

Para que un biomaterial pueda ser empleado en la restauración o sustitución del tejido óseo debe poseer las siguientes características:

- **Biocompatible:** capacidad de un material para no generar un rechazo inmunológico dentro de un organismo.
- **Biodegradable:** Proceso en el que un material se descompone en compuestos químicos más simples por acción biológica, estos productos no deben ser tóxicos para el organismo.
- **Bioactivo:** Capacidad de un material para reaccionar con los fluidos corporales estableciendo enlaces entre el material y el tejido.
- **Propiedades físicas adecuadas:** El material debe tener una buena resistencia mecánica, elasticidad y una porosidad adecuada para favorecer la osteointegración del material en el hueso. Estas propiedades permiten a un material ser empleado en la fabricación de soportes 3D llamados andamios, además, se pueden elaborar hidrogeles inyectables, andamios porosos, parches, hilos, fibras, etc.
- **Favorecer los procesos celulares:** La matriz del material empleado debe favorecer la proliferación y diferenciación celular de células madre mesenquimales a células osteoformadoras, para inducir la osteogénesis (Atala, 2016; Fernández Hernández, 2017; Haugen et al., 2019; Martín - Piedra, 2019; Qu et al., 2019).

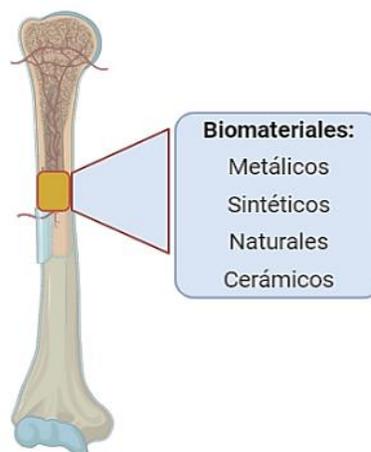
Los procesos celulares incluyen la osteointegración que es el crecimiento del hueso en la superficie del implante mediante una conexión estructural y funcional. Además, incluye la osteoconducción que es un proceso en el cual una matriz permite crear una nueva red vascular en la zona implantada. Y la osteoinducción que es la

estimulación y activación de células madre mesenquimales para formar condroblastos y osteoblastos. Así cuando un material tiene la capacidad de dar soporte y a la vez promover la formación de hueso nuevo podrá ser empleado en la ingeniería del tejido óseo. A este tipo de materiales que son biocompatibles son conocidos como biomateriales.

Biomateriales

Los biomateriales se pueden describir como materiales que tienen la capacidad de integrarse a un sistema biológico, como se muestra en la Figura 1. Estos se utilizan para diseñar diferentes tejidos funcionales con el fin de mejorar la salud humana y la calidad de vida (Susmita Bose et al., 2018; He & Benson, 2017).

Figura 2: Tipos de materiales que se pueden integrar a un sistema biológico.



Actualmente se sabe sobre el uso de tres generaciones de biomateriales en la ingeniería de tejidos óseos. La primera generación se caracterizó por la búsqueda de biomateriales inertes, que provocaran una mínima interacción con el organismo. Generalmente estos biomateriales se han utilizado en el desarrollo de prótesis y tornillos que se ensamblan en algunas partes del hueso. Los primeros biomateriales empleados en la ingeniería del tejido óseo fueron los metales, como el titanio (y sus aleaciones) y los polímeros sintéticos, como el PMMA y el Poli-éter-éter cetona (PEEK) (Qu et al., 2019). Posteriormente, la segunda generación de biomateriales se caracterizó por la búsqueda de compuestos naturales con propiedades bioactivas y que a su vez pudiesen ser biodegradables *in vivo* (Qu et al., 2019). Mientras que la tercera y actual generación se centra en el desarrollo de biomateriales compuestos de dos o más biomateriales, llamados biocompositos. Además, los biocompositos comúnmente son cargados con sustancias que inducen

señales biológicas para la restauración del nuevo tejido óseo (Mauricio Cícero et al., 2017; Qu et al., 2019). Sin embargo, aún se está lejos de encontrar al biomaterial o biocomposito ideal para sustituir a los injertos de tejido óseo. Por este motivo, se han desarrollado una gran cantidad de biomateriales con características de interés para ser aplicados en la ingeniería del tejido óseo. Una primera clasificación de los biomateriales puede ser en función de su naturaleza, ya sean metálicos, sintéticos, naturales o cerámicos. A continuación, en la Tabla 1 se presenta una breve descripción de estos biomateriales.

Tabla I. Principales ventajas y desventajas de los diferentes tipos de biomateriales (Arifvianto & Zhou, 2014; S. Bose et al., 2017; Martin-Piedra & Martin-Piedra, 2019).

Metálicos		Sintéticos	
Ventajas:	Desventajas:	Ventajas:	Desventajas:
Propiedades mecánicas superiores a los demás tipos de biomateriales. Recurrentemente empleado para aplicaciones de carga.	Bioinertes. Baja biodegradabilidad. Baja osteointegración.	Facilidad de manejo. Fácil producción. Baja densidad. Apto para impresión 3D. Buena resistencia a la corrosión. Resistencia a la compresión. Densidad similar al hueso.	Presentan cierta toxicidad. Lento proceso de degradación. Poca compatibilidad con las células. Alta rigidez y poca flexibilidad en monolímeros.
Naturales		Cerámicos	
Ventajas:	Desventajas:	Ventajas:	Desventajas:
Bajo costo. Disponible en el cuerpo humano. Alta biocompatibilidad. Alta biodegradabilidad. Similitud con la matriz extracelular. Pueden ser inyectados como hidrogeles.	Posible rechazo por el huésped. Propiedades mecánicas no aptas. Biodegradabilidad no controlable. Sensibles a la temperatura.	La tasa de biorreabsorción se puede adaptar. Pueden ser osteoinductivos. Pueden ser bioactivos y biodegradables.	Baja degradabilidad en cerámicos con poca o nula porosidad. Materiales de alta fragilidad. Absorción no predecible.

Biomateriales metálicos

Los biomateriales metálicos presuntamente fueron los primeros materiales empleados para fines médicos. Una de las primeras aplicaciones de los metales como auxiliar en el tejido óseo pudo haber sido como implante dental, donde un diente de animal fue fijado con alambres de oro en la dentadura de un paciente humano. Este “implante” data de hace 2,600 años aproximadamente y fueron los Etruscos quienes lo desarrollaron (Migonney, 2014).

Desde entonces, los metales han sido ampliamente utilizados como implantes y/o sustitutos óseos, debido a su alta disponibilidad y a sus buenas propiedades mecánicas. Así, el empleo de un metal en usos biomédicos debe cumplir con ciertas características, como lo son una alta resistencia, alta resistencia a la fatiga y que sean resistentes a la corrosión. Estas características hacen que los implantes metálicos se empleen principalmente para dar soporte a la carga del hueso (Arifvianto & Zhou, 2014). En la actualidad, las investigaciones realizadas sobre el uso de los materiales metálicos en el área biomédica se enfocan en la biodegradabilidad, en la elaboración de estructuras altamente porosas y en estructuras más livianas que no lleguen a perder sus propiedades mecánicas *in vivo*. Además, existe una gran variedad de métodos para su fabricación, como la síntesis de polvos metálicos, la deposición de polvos, la elaboración de esponjas poliméricas, la expansión del metal fundido por medio de inyección de gas y el método de soporte de espacio (Arifvianto & Zhou, 2014; Vallet-Regí & Salinas, 2019). Algunos de los principales biomateriales metálicos más importantes se presentan en la Tabla II.

Tabla II. Principales biomateriales metálicos empleados en la ingeniería de tejidos.

Biomateriales metálicos	Ventaja	Referencia
Acero inoxidable 316L.	Se pueden fabricar estructuras con propiedades físicas controlables como: porosidad, tamaño de partícula, resistencia a la compresión, modulo elástico, etc.	(Essa et al., 2018)
Cobalto / cromo.	El cobalto en aleación con el cromo tiene una alta resistencia a la corrosión, buena biocompatibilidad y resistencia al desgaste.	(Thandapani et al., 2018)

Tantalo	Estudios demuestran que nanopartículas de tantalo pueden promover la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales óseas y promover la formación de hueso nuevo.	(Zhang et al., 2020)
Magnesio	Permite la proliferación de los osteoblastos, son osteoconductores, biocompatibles y su degradación puede ser controlable.	(Malladi et al., 2018)
Titanio	Se puede modificar la superficie del implante metálico para promover la Osteoconducción y la osteoinducción.	(Tamaddon et al., 2017)
Nitinol (níquel / titanio)	Esta aleación tiene la capacidad de recuperar su forma original después de haber sido alterada, tiene una buena biocompatibilidad, osteointegración y una alta elasticidad.	(Dehghanghadikolaei et al., 2019)

Biopolímeros sintéticos

Los biopolímeros de origen sintético han sido parte de la ingeniería de tejidos desde la primera generación. En un principio, se buscaba desarrollar polímeros sintéticos no biodegradables para reducir al mínimo las interacciones con el huésped. Sin embargo, al pasar el tiempo esta clase de biomateriales, al igual que los materiales metálicos, presentaron problemas con el tejido circundante, llegando a ocasionar infecciones (Hacker et al., 2019).

Actualmente, se hacen grandes esfuerzos en desarrollar polímeros sintéticos con propiedades biomecánicas y de biodegradabilidad controlables. Algunas aplicaciones en las que se emplean estos polímeros incluyen a los dispositivos de fijación ortopédica (como las varillas y tornillos), los sistemas de administración de fármacos y suturas reabsorbibles (Hacker et al., 2019). Además, debido a sus características controlables como la porosidad, sus estructuras fisicoquímicas y sus efectos inmunológicos, varios biopolímeros pueden llegar a ser osteoconductores por sí solos (Haugen et al., 2019; Nardo et al., 2017; Sheikh et al., 2017). Los principales biomateriales de origen sintético se representan en la Tabla III.

Tabla III. Biopolímeros sintéticos empleados en la ingeniería de tejidos óseos.

Biopolímeros sintéticos	Biodegradable	Ventaja	Referencia
Ácido poliláctico	Si	Se degrada formando ácido láctico. Altamente biocompatible.	(Santoro et al., 2016)
Policaprolactona	Si	Su degradación tarda entre 2 a 4 años, es biocompatible, alta permeabilidad a los medicamentos.	(Mohamed & Yusoh, 2015)
Ácido poliglicólico	Si	Se indica que es un biomaterial adecuado para la regeneración de cartílago y vasos sanguíneos.	(Asghari et al., 2017)
Polihidroxibutirato	Si	En conjunto con hidroxiapatita pueden promover la diferenciación celular hacia los osteoblastos para formar hueso nuevo.	(Degli Esposti et al., 2019)
Polietileno	No	Alta resistencia, inercia biológica, bajo coeficiente de fricción, en conjunto con hidroxiapatita mejora sus propiedades.	(Macuvele et al., 2017)
Polipropileno	No	Los osteoblastos pueden proliferar en polipropileno espumado con estructura microcelular.	(Samadi et al., 2020)
Poliuretano	No	Propiedades mecánicas ajustables, su degradación puede no ser citotóxica, puede ser inyectable o en forma de andamio.	(Fernando et al., 2016)
Fluoruro de polivinilideno	No	Los andamios de PVDF electrohilados pueden promover la regeneración de hueso, la diferenciación osteogénica y de células madre.	(Li et al., 2019)
Tereftalato de polietileno	No	Con una buena porosidad interconectada puede haber una transferencia de masa y soportan altas densidades celulares.	(Sughanthy et al., 2020)

Polipirrol	No	En combinación con gelatina y sílice mesoporosa presenta buenas propiedades mecánicas, mayor adsorción de proteínas, en conjunto con alginato presenta una mayor adhesión y crecimiento celular.	(Qu et al., 2019)
Polidimetilsiloxano	No	Es un material inerte, no tóxico, en conjunto con poli (éter) éter cetona no causan efectos adversos para los fibroblastos humanos.	(Smith et al., 2019)

Entre otros polímeros sintéticos que se han empleado como biomateriales destacan: polisulfona, polietilenglicol, polivinil alcohol, poliacrilamida. Además, los polímeros sintéticos comúnmente son empleados en forma de copolímeros y en algunos casos como biocompositos con polímeros naturales y compuestos cerámicos.

Biomateriales cerámicos

Los materiales cerámicos comúnmente son asociados con materiales inorgánicos, formados por una “mezcla de enlaces” covalente, iónico y algunas veces metálico, entre los átomos que los conforman; los materiales cerámicos generalmente son obtenidos a altas temperaturas (Martin-Piedra & Martin-Piedra, 2019). En esta clase de materiales se presenta una matriz, en la cual los átomos se encuentran interconectados en una red cristalina (Carter & Norton, 2013). Las aplicaciones de los materiales cerámicos son muy diversas (construcción, electrónica, óptica, térmica, etc.) incluidas las aplicaciones biomédicas (Carter & Norton, 2013). En este sentido, se han desarrollado una gran cantidad de materiales cerámicos (en este caso biocerámicos) para restaurar el tejido óseo, principalmente. Algunas propiedades por las que los biocerámicos son empleados en la regeneración del tejido óseo son por su bioactividad, por sus productos bio-reabsorbibles y en algunos casos presentan propiedades osteoconductoras (S. Bose et al., 2017; Ghassemi et al., 2018; Martin-Piedra & Martin-Piedra, 2019; Mauricio Cícero et al., 2017). Actualmente se conocen tres generaciones de biomateriales cerámicos, las cuales surgieron paralelamente con el desarrollo de la ingeniería de tejidos; el

desarrollo de los biomateriales cerámicos comenzó desde la década de 1960 (Vallet-Regí & Salinas, 2019).

Los biocerámicos más ampliamente estudiados son la hidroxiapatita (HA), la alúmina, los vidrios bioactivos y los fosfatos de calcio (Baino et al., 2015; Mauricio Cícero et al., 2017). Los fosfatos de calcio con una relación atómica Ca/P de 1.5 a 1.67 son conocidos como apatitas (hidroxiapatita y fluorapatita). Además, se ha descubierto que todos los cerámicos derivados de fosfatos de calcio son biocompatibles (Eliaz & Metoki, 2017). Incluso, se han realizado esfuerzos por sintetizar HA a partir de fuentes naturales como el coral, huesos bovinos y conchas marinas (Mathina et al., 2019). Otros estudios se centran en el desarrollo de materiales reabsorbibles, con cinética de absorción controlable. Además, la degradación de los biocerámicos produce iones (Ca, Si, Na y iones de fosfato) que se puedan procesar de manera natural por el organismo y que sirvan para promover un efecto terapéutico positivo. Estos aportes en el campo de los biomateriales son aprovechados por la ingeniería de tejido óseo para proporcionar alternativas a los injertos de tejido óseo para rellenar y restaurar defectos óseos y dentales (reparación de tejidos duros) (Baino et al., 2015).

En estudios recientes se han empleado los biocerámicos en conjunto con sustancias biológicamente activas como factores de crecimiento, hormonas y células para la regeneración de tejido óseo (Vallet-Regí & Salinas, 2019). Más recientemente, esta categoría de biomateriales también ha revelado aplicaciones prometedoras en el campo de la ingeniería de tejidos blandos. En la Tabla IV, se muestran algunos materiales biocerámicos empleados en la restauración del tejido óseo.

Tabla IV. Clasificación de biomateriales cerámicos.

Principal característica	Biomaterial cerámico	Ventaja	Referencia
Inertes	Al ₂ O ₃	Alta dureza, baja fricción y buena resistencia a la corrosión, se puede emplear en superficies articuladas para aplicaciones ortopédicas.	(Ferrage et al., 2017)
	ZrO ₃	Mayor resistencia a fracturas que la alúmina, alta biocompatibilidad y buenas propiedades mecánicas.	(Karthigeyan et al., 2019)

	HA sinterizada	Andamios no tóxicos con soporte osteoconductor. Ideal para aplicaciones de hueso con carga.	(Mondal et al., 2016)
	Si ₃ N ₄	Tiene el potencial de ser un biomaterial osteoconductor y osteoinductivo. Estudios indican que si se dopa vidrios bioactivos con nitruro de silicio se forma una mayor cantidad de tejido óseo en comparación con el vidrio bioactivo sin dopar.	(Marin et al., 2018)
Bioactivos	Hidroxiapatita	Se puede emplear en forma de andamios. Controlando la porosidad se puede inducir la unión celular, la migración y la formación de hueso.	(Ramesh et al., 2018)
	Hidroxicarbonato apatita	Se puede emplear para facilitar la unión con los vidrios bioactivos.	(Yu et al., 2018)
	Apatita - wollastonita	Es altamente biocompatible, estudios muestran osteointegración <i>in vivo</i> con crecimiento de hueso vascularizado.	(Tcacencu et al., 2018)
Biodegradable	CaSO ₄	Es altamente biocompatible, las respuestas inflamatorias son mínimas, induce a una buena osteoconducción y puede promover la diferenciación osteogénica	(Arun Kumar et al., 2016)
	Aragonita	Hidrogeles desarrollados con aragonita-proteína aislado de suero mostraron una nula citotoxicidad y favorecían el depósito de minerales a la matriz celular.	(Gupta et al., 2020)
	Fosfatos de calcio	Presentan una buena biocompatibilidad, osteointegración y osteoconducción.	(Eliaz & Metoki, 2017)

	HA, ZnO, Al ₂ O ₃ , Fe ₂ O ₃	Presentan propiedades bioactivas y con un tamaño adecuado pueden ser biodegradables.	(Vallet-Regí & Salinas, 2019)
--	---	--	-------------------------------

Biomateriales naturales

El empleo de los polímeros naturales en la ingeniería del tejido óseo forma parte desde la segunda generación de biomateriales. El principal objetivo del empleo de los polímeros naturales es que estos sean reconocidos por las células aledañas al sitio de lesión y que tengan la capacidad de favorecer los procesos celulares dentro de su matriz. Además, al utilizar este tipo de biomateriales se obtiene una degradación más eficiente que con los polímeros sintéticos. Algunos de los polímeros naturales más empleados en la ingeniería de tejidos se describen a continuación.

El colágeno es uno de los primeros polímeros naturales empleados en la ingeniería del tejido óseo. El empleo de este biomaterial se debe a que es la proteína más abundante de la fase orgánica del hueso, principalmente el colágeno del tipo 1 (Marques et al., 2019). Los primeros trabajos donde se empleaba colágeno presentaban propiedades mecánicas limitadas y su uso se restringía a lesiones donde no se tenía que soportar carga (Mauricio Cícero et al., 2017). En trabajos recientes como el desarrollado por Bian y colaboradores (Bian et al., 2020) desarrollaron biocompositos en forma de fibras compuestas de colágeno y nano hidroxapatita. Los principales resultados de este trabajo son que estas fibras favorecen la mineralización, la degradación y la adsorción de proteínas.

El quitosano es otro de los polímeros naturales que más se emplean en la ingeniería del tejido óseo. Este polímero natural se obtiene a partir de la desacetilación parcial de la quitina. Entre sus propiedades destaca que es biodegradable, es bioreabsorbible, no es tóxico y se sabe que tiene resistencia a bacterias y a hongos. Además, se sabe que el quitosano promueve la proliferación de osteoblastos y células madre mesenquimales (Abinaya et al., 2019; Qu et al., 2019). También es de destacar que en el trabajo de Tao y colaboradores (Tao et al., 2020) desarrollaron nano fibras de quitina/quitosano las cuales inducen la osteogénesis y puede ser empleado en la administración de fármacos.

El Alginato es un polímero natural que también ha sido ampliamente usado como biomaterial. Algunos autores como Saltz & Kandalam (Saltz & Kandalam, 2016) lo proponen como el principal polímero natural para la regeneración ósea. Las

características que destacan del alginato son su gran biocompatibilidad, su biodegradabilidad y su capacidad para formar hidrogeles inyectables (Qu et al., 2019; Saltz & Kandalam, 2016). Además, el alginato cuenta con grupos funcionales (carboxilatos) que pueden ser de utilidad para inducir un mayor entrecruzamiento químico o para depositar compuestos cerámicos como lo es la hidroxiapatita (mediante sitios de nucleación) (Benedini et al., 2020).

El ácido hialurónico, es un polisacárido lineal que se encuentra en casi todos los fluidos y tejidos biológicos. Algunas propiedades importantes del ácido hialurónico son que acelera el proceso de regeneración a través de la quimiotaxis y fomenta la proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales (Setiawatie et al., 2019). Además, participa en la formación de cartílago por lo que se puede emplear para la reparación de este mismo. Generalmente el ácido hialurónico se emplea con otros biomateriales para aplicaciones en la ingeniería de tejido óseo (Liu et al., 2017).

Conclusiones

En este trabajo se introduce de una manera general a los biomateriales que son empleados en la ingeniería del tejido óseo. A lo largo de más de tres décadas de estudio, ha habido un gran desarrollo de biomateriales con las características apropiadas para ayudar en la regeneración del tejido óseo. Sin embargo, aún se está lejos de encontrar el biomaterial definitivo para sustituir a los injertos de tejido óseo. Las tendencias actuales en la búsqueda de biomateriales apuntan a polímeros naturales y compuestos cerámicos, debido a su alta biocompatibilidad, bioactividad y biodegradabilidad, pues pueden imitar la fracción mineral y orgánica del hueso. Algunos trabajos se han enfocado en descubrir nuevos biomateriales que sean capaces de promover la proliferación y diferenciación celular dentro y a través de su matriz. Otras investigaciones se enfocan en funcionalizar los biomateriales que ya existen para mejorar las propiedades mecánicas y de osteointegración. Para cumplir estos objetivos, se han desarrollado nuevas técnicas de producción y desarrollo de materiales compuestos. Los estudios más recientes se centran en la elaboración de nuevos biomateriales compositos funcionalizados, además de ser cargados con células, factores de crecimiento, y en algunos casos con medicamentos para promover la regeneración del tejido óseo.

Agradecimientos

Antonia Martínez-Luévanos a la Universidad Autónoma de Coahuila el apoyo al proyecto “Desarrollo de biomateriales para su aplicación en ingeniería de tejidos

óseos, implantología y liberación controlada de fármacos”. José Ramón García Torres agradece al CONACYT por la beca número 899541, otorgada para sus estudios de Maestría.

Referencias

Abinaya, B., Prasith, T. P., Ashwin, B., Viji Chandran, S., & Selvamurugan, N. (2019). Chitosan in Surface Modification for Bone Tissue Engineering Applications. In *Biotechnology Journal* (Vol. 14, Issue 12). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/biot.201900171>

Arifvianto, B., & Zhou, J. (2014). Fabrication of metallic biomedical scaffolds with the space holder method: A review. *Materials*, 7(5), 3588–3622. <https://doi.org/10.3390/ma7053588>

Arun Kumar, R., Sivashanmugam, A., Deepthi, S., Bumgardner, J. D., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2016). Nano-fibrin stabilized CaSO₄ crystals incorporated injectable chitin composite hydrogel for enhanced angiogenesis & osteogenesis. *Carbohydrate Polymers*, 140, 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.11.074>

Asghari, F., Samiei, M., Adibkia, K., Akbarzadeh, A., & Davaran, S. (2017). Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(2), 185–192. <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1146731>

Atala, A. (2016). Ingeniería de tejidos. In *Harrison. Principios de Medicina Interna* (19th ed., pp. 453–456). McGraw-Hill Medical. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114913732#1137919944>

Baino, F., Novajra, G., & Vitale-Brovarone, C. (2015). Bioceramics and scaffolds: A winning combination for tissue engineering. In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* (Vol. 3, p. 202). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00202>

Barberán M., M., Campusano M., C., Trincado M., P., Oviedo G., S., Brantes G., S., Sapunar Z., J., Canessa, J., Cid, P., Escobar, F., Eugenin, D., Florenzano, P., Gajardo, H., González, G., Illanes, F., Jiménez, B., Martínez, C., Miranda, E., Rivera, S., Salman, P., ... Velasco, S. (2018). Guidelines of the Chilean Endocrinology Society for the correct clinical use of bone densitometry. *Revista Medica de Chile*, 146(12), 1471–1480. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018001201471>

Benedini, L., Laiuppa, J., Santillán, G., Baldini, M., & Messina, P. (2020). Antibacterial alginate/nano-hydroxyapatite composites for bone tissue engineering: Assessment of their bioactivity, biocompatibility, and antibacterial activity. *Materials Science and Engineering C*, 115. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111101>

Berthiaume, F., Maguire, T. J., & Yarmush, M. L. (2011). Tissue engineering and regenerative medicine: History, progress, and challenges. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 2, 403–430. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257>

Bian, T., Zhang, H., & Xing, H. (2020). Preparation and biological properties of collagen/nano-hydroxyapatite composite nanofibers based on ordered nano-hydroxyapatite ceramic fibers. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 602. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124802>

Bose, S., Banerjee, D., & Bandyopadhyay, A. (2017). Introduction to Biomaterials and Devices for Bone Disorders. In *Materials and Devices for Bone Disorders* (1st ed., pp. 1–27). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802792-9.00001-X>

Bose, Susmita, Ke, D., Sahasrabudhe, H., & Bandyopadhyay, A. (2018). Additive manufacturing of biomaterials. In *Progress in Materials Science* (Vol. 93, pp. 45–111). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.08.003>

Carter, C. B., & Norton, M. G. (2013). *Ceramic Materials* (2nd ed.). Springer.

Degli Esposti, M., Chiellini, F., Bondioli, F., Morselli, D., & Fabbri, P. (2019). Highly porous PHB-based bioactive scaffolds for bone tissue engineering by in situ synthesis of hydroxyapatite. *Materials Science and Engineering: C*, 100, 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.014>

Dehghanhadikolaei, A., Ibrahim, H., Amerinatanzi, A., Hashemi, M., Moghaddam, N. S., & Elahinia, M. (2019). Improving corrosion resistance of additively manufactured nickel–titanium biomedical devices by micro-arc oxidation process. *Journal of Materials Science*, 54(9), 7333–7355. <https://doi.org/10.1007/s10853-019-03375-1>

Eliaz, N., & Metoki, N. (2017). Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials*, 10(4), 334. <https://doi.org/10.3390/ma10040334>

Essa, K., Jamshidi, P., Zou, J., Attallah, M. M., & Hassanin, H. (2018). Porosity control in 316L stainless steel using cold and hot isostatic pressing. *Materials and Design*, 138, 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.10.025>

Fernández Hernández, Ó. (2017). Sustitutivos óseos. *Monografías de Actualización de La Sociedad Española de Medicina y Cirugía Del Pie y Tobillo*, 9(1). <https://doi.org/10.24129/j.mact.0901.fs1705007>

Fernando, S., McEnery, M., & Guelcher, S. A. (2016). Polyurethanes for Bone Tissue Engineering. In *Advances in Polyurethane Biomaterials* (pp. 481–501). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100614-6.00016-0>

Ferrage, L., Bertrand, G., Lenormand, P., Grossin, D., & Ben-Nissan, B. (2017). A review of the additive manufacturing (3DP) of bioceramics: Alumina, zirconia (PSZ) and hydroxyapatite. In *Journal of the Australian Ceramic Society* (Vol. 53, Issue 1, pp. 11–20). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s41779-016-0003-9>

Ghassemi, T., Shahroodi, A., Ebrahimzadeh, M. H., Mousavian, A., Movaffagh, J., & Moradi, A. (2018). Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering. *Archives of Bone and Joint Surgery*, 6(2), 90–99. <https://doi.org/10.22038/abjs.2018.26340.1713>

Gupta, D., Kocot, M., Tryba, A. M., Serafim, A., Stancu, I. C., Jaegermann, Z., Pamuła, E., Reilly, G. C., & Douglas, T. E. L. (2020). Novel naturally derived whey protein isolate and aragonite biocomposite hydrogels have potential for bone regeneration. *Materials and Design*, 188, 108408. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108408>

Hacker, M. C., Krieghoff, J., & Mikos, A. G. (2019). Synthetic Polymers. In *Principles of Regenerative Medicine*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809880-6.00033-3>

Haugen, H. J., Lyngstadaas, S. P., Rossi, F., & Perale, G. (2019). Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *Journal of Clinical Periodontology*, 46(S21), 92–102. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13058>

He, W., & Benson, R. (2017). Polymeric Biomaterials. In *Applied Plastics Engineering Handbook: Processing, Materials, and Applications: Second Edition* (pp. 145–164). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39040-8.00008-0>

Karthigeyan, S., Ravindran, A., Bhat, R., Nageshwarao, M., Murugesan, S., & Angamuthu, V. (2019). Surface modification techniques for zirconia-based bioceramics: A review. In *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* (Vol. 11, Issue 6, pp. S131–S134). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_45_19

Li, Y., Liao, C., & Tjong, S. C. (2019). Electrospun polyvinylidene fluoride-based fibrous scaffolds with piezoelectric characteristics for bone and neural tissue engineering. In *Nanomaterials* (Vol. 9, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nano9070952>

Liu, M., Zeng, X., Ma, C., Yi, H., Ali, Z., Mou, X., Li, S., Deng, Y., & He, N. (2017). Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. In *Bone Research* (Vol. 5, Issue 1, pp. 1–20). Sichuan University.

<https://doi.org/10.1038/boneres.2017.14>

Macuvele, D. L. P., Nones, J., Matsinhe, J. V., Lima, M. M., Soares, C., Fiori, M. A., & Riella, H. G. (2017). Advances in ultra high molecular weight polyethylene/hydroxyapatite composites for biomedical applications: A brief review. *Materials Science and Engineering: C*, 76, 1248–1262. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.070>

Malladi, L., Mahapatro, A., & Gomes, A. S. (2018). Fabrication of magnesium-based metallic scaffolds for bone tissue engineering. In *Materials Technology* (Vol. 33, Issue 2, pp. 173–182). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10667857.2017.1404278>

Marin, E., Adachi, T., Boschetto, F., Zanocco, M., Rondinella, A., Zhu, W., Bock, R., McEntire, B., Bal, S. B., & Pezzotti, G. (2018). Biological response of human osteosarcoma cells to Si₃N₄-doped Bioglasses. *Materials and Design*, 159, 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.08.020>

Marques, C. F., Diogo, G. S., Pina, S., Oliveira, J. M., Silva, T. H., & Reis, R. L. (2019). Collagen-based bioinks for hard tissue engineering applications: a comprehensive review. In *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* (Vol. 30, Issue 3). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6234-x>

Martin-Piedra, A., & Martin-Piedra, L. (2019). Scaffolds for bone tissue engineering. *ACTUALIDAD MEDICA*, 104(806), 36–45. <https://doi.org/10.15568/am.2019.806.re01>

Martin - Piedra, A. M.-P. L. (2019). Matrices para Ingeniería del tejido óseo. *Actualidad Médica*, 104(806), 36–45. <https://doi.org/10.15568/am.2019.806.re.01>

Mathina, M., Shinyjoy, E., Kavitha, L., Manoravi, P., & Gopi, D. (2019). A comparative study of naturally and synthetically derived bioceramics for biomedical applications. *Materials Today: Proceedings*, 26, 3600–3603. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.08.222>

Mauricio Cícero, A., Paulo Mardegan Issa, J., & Feldman, S. (2017). Matrices: ingeniería tisular ósea Actual. In *Osteol* (Vol. 13, Issue 2).

Migonney, V. (2014). History of Biomaterials. In *Biomaterials* (pp. 1–10). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119043553.ch1>

Mohamed, R. M., & Yusoh, K. (2015). A Review on the Recent Research of Polycaprolactone (PCL). *Advanced Materials Research*, 1134, 249–255. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.1134.249>

Mondal, S., Pal, U., & Dey, A. (2016). Natural origin hydroxyapatite scaffold as potential bone tissue engineering substitute. *Ceramics International*, 42, 18338–

18346. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.08.165>

Nardo, T., Carmagnola, I., Ruini, F., Caddeo, S., Calzone, S., Chiono, V., & Ciardelli, G. (2017). Synthetic Biomaterial for Regenerative Medicine Applications. In *Kidney Transplantation, Bioengineering, and Regeneration: Kidney Transplantation in the Regenerative Medicine Era* (pp. 901–921). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801734-0.00065-5>

Qu, H., Fu, H., Han, Z., & Sun, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. In *RSC Advances* (Vol. 9, Issue 45, pp. 26252–26262). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c9ra05214c>

Ramesh, N., Moratti, S. C., & Dias, G. J. (2018). Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 106(5), 2046–2057. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33950>

Saltz, A., & Kandalam, U. (2016). Mesenchymal stem cells and alginate microcarriers for craniofacial bone tissue engineering: A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(5), 1276–1284. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35647>

Samadi, A., Hasanzadeh, R., Azdast, T., Abdollahi, H., Zarrintaj, P., & Saeb, M. R. (2020). Piezoelectric Performance of Microcellular Polypropylene Foams Fabricated Using Foam Injection Molding as a Potential Scaffold for Bone Tissue Engineering. *Journal of Macromolecular Science, Part B: Physics*, 59(6), 376–389. <https://doi.org/10.1080/00222348.2020.1730573>

Santoro, M., Shah, S. R., Walker, J. L., & Mikos, A. G. (2016). Poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 107, pp. 206–212). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.019>

Setiawatie, E., Widiyanti, P., Ryan, M., & Rubianto, M. (2019). *Carbonate Hydroxyapatite-Hyaluronic Acid as Bone Healing Accelerator: in-vitro and in-vivo Studies on the Alveolar Bone of Wistar Rats*.

Sheikh, Z., Hamdan, N., Ikeda, Y., Grynpas, M., Ganss, B., & Glogauer, M. (2017). Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: A review. In *Biomaterials Research* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40824-017-0095-5>

Smith, J. A., Mele, E., Rimington, R. P., Capel, A. J., Lewis, M. P., Silberschmidt, V. V., & Li, S. (2019). Polydimethylsiloxane and poly(ether) ether ketone functionally graded composites for biomedical applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 93, 130–142. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.02.012>

Sughanthy, S. A. P., Ansari, M. N. M., & Atiqah, A. (2020). Dynamic mechanical

analysis of polyethylene terephthalate/hydroxyapatite biocomposites for tissue engineering applications. *Journal of Materials Research and Technology*, 9(2), 2350–2356. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.12.066>

Tamaddon, M., Samizadeh, S., Wang, L., Blunn, G., & Liu, C. (2017). Intrinsic Osteoinductivity of Porous Titanium Scaffold for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Biomaterials*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5093063>

Tao, F., Cheng, Y., Shi, X., Zheng, H., Du, Y., Xiang, W., & Deng, H. (2020). Applications of chitin and chitosan nanofibers in bone regenerative engineering. In *Carbohydrate Polymers* (Vol. 230). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115658>

Tcacencu, I., Rodrigues, N., Alharbi, N., Benning, M., Toumpaniari, S., Mancuso, E., Marshall, M., Bretcanu, O., Birch, M., McCaskie, A., & Dalgarno, K. (2018). Osseointegration of porous apatite-wollastonite and poly(lactic acid) composite structures created using 3D printing techniques. *Materials Science and Engineering C*, 90, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.022>

Thandapani, G., Radha, E., Annie Kamala Florence, J., & Sudha, P. N. (2018). Bioactive metallic surfaces for bone tissue engineering. In *Fundamental Biomaterials: Metals*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102205-4.00004-0>

Turnbull, G., Clarke, J., Picard, F., Riches, P., Jia, L., Han, F., Li, B., & Shu, W. (2018). 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. In *Bioactive Materials* (Vol. 3, Issue 3, pp. 278–314). KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.10.001>

UN DESA. (2019). World Population Prospects 2019. In *Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2019*. (Issue 141). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12283219>

Vallet-Regí, M., & Salinas, A. J. (2019). Ceramics as bone repair materials. In *Bone Repair Biomaterials* (2nd ed., pp. 141–178). In Woodhead Publishing Series in Biomaterials. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102451-5.00006-8>

Yu, Y., Bacsik, Z., & Edén, M. (2018). Contrasting in vitro apatite growth from bioactive glass surfaces with that of spontaneous precipitation. *Materials*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/ma11091690>

Zhang, G., Liu, W., Wang, R., Zhang, Y., Chen, L., Chen, A., Luo, H., Zhong, H., & Shao, L. (2020). The role of tantalum nanoparticles in bone regeneration involves the BMP2/Smad4/Runx2 signaling pathway. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 2419–2435. <https://doi.org/10.2147/IJN.S245174>