

Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como substitutos óseos (New approaches for improving mechanical and biological properties of calcium based bone substitutes)

Arias Fernández, José Ignacio: ¹Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile. ²Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Nick (Drjarias) Email: joarias@uchile.cl

REDVET: 2007, Vol. VIII Nº 12

Recibido: 31.07.07 / Revisado: 26.10.07 / Aceptado: 26.11.07 / Publicado: 01.12.07 / Referencia: 120706_RED VET

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121207.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121207/120706pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.
Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET®
- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

RESUMEN

El proceso biológico por el cual los seres vivos logran una mineralización inorgánica se conoce como biomineralización. Las investigaciones en implantes óseos han intentado aprovechar el proceso natural de regeneración del hueso, utilizando substitutos óseos que posean características de osteo-inducción, integración y conducción similares al hueso propio. Entre los substitutos óseos podemos mencionar el uso de estructuras calcáreas naturales como la de los corales (compuestos de carbonato de calcio) que en algunos casos son fosfatados superficialmente, la generación de diversos cementos y cerámicas porosas en base a fosfato tricálcico α y β solos o mezclados con compuestos orgánicos naturales o sintéticos; como pueden ser entre otros colágeno, quitosano, hidrogeles, derivados del ácido poliglicólico o compuestos acrílicos para mejorar sus deficiencias de rapidez de disolución y mejorar las propiedades mecánicas. Una de las formas más ocupadas del fosfato de calcio es la hidroxiapatita (HA) que también ha sido mezclada con diversos compuestos orgánicos e inorgánicos con el fin de mejorar su resistencia a fuerzas de tensión, compresión y flexión. Los desafíos futuros son por lo tanto lograr compuestos que no sólo permitan la regeneración ósea sino que además den soporte mecánico mientras este proceso ocurre. En la presente monografía se revisan las principales características químicas, físicas y biológicas de los compuestos cálcicos utilizados como substitutos óseos, y se proponen nuevos enfoques que deberían considerarse para mejorar su eficiencia.

Palabras claves: calcio| implantes| óseos| fosfato| substitutos.

ABSTRACT

The biological process for which living organisms achieve an inorganic mineralization is known as biomineralization. Research in bone implants has tried to mimick the natural process of regeneration of bone by using bone substitutes possessing characteristics of osteo-induction, integration and conduction similar to that of natural bone. Among other substitutes, the use of calcareous natural structures such as superficially phosphated corals, the generation of diverse cements based on alpha and beta tricalcium phosphate alone or mixed with natural organic or synthetic compounds, have been tested. One of the forms of calcium phosphate most commonly used is hydroxyapatite (HA), which mixed with diverse organic and inorganic compounds has been developed to improve the resistance to tension, compression and flexion forces. Future challenges are therefore to achieve compounds that not only allow and enhance bone regeneration process, but also give the necessary mechanical support while that process is taking place. In the present article, the main chemical, physical and biological properties of calcium-based bone substitutes are reviewed, and some new approaches to be considered for improving their efficiency, are proposed.

Key words: calcium| grafts| bone| phosphate| substitutes.

INTRODUCCIÓN

Los mamíferos producen y regeneran sus tejidos óseos mediante el depósito de fosfato de calcio junto con una matriz orgánica consistente principalmente de colágeno tipo I, proteínas no colágenas (NCP) y glicosaminoglicanos (GAG's) en una disposición *laminar concéntrica*. Son las fibras colágenas las encargadas de producir el armazón tridimensional sobre el cual se depositarán los cristales de hidroxapatita carbonatada, el resto de los componentes de la matriz orgánica son macromoléculas ácidas ricas en grupos aniónicos que serían las encargadas de controlar la nucleación, polimorfismo, composición química, crecimiento, orientación y textura de los cristales depositados¹.

La estructura final del hueso, aunque resistente, no es un material compacto sino que posee porosidades diferentes que se intercomunican mediante intrincados sistemas de poros al hueso más macizo (cortical) con aquel más laxo y esponjoso (trabecular). Estas porosidades van desde los 100-150 μm en el hueso cortical a 500-600 μm en el hueso esponjoso.²

El mecanismo de regeneración ósea se ve afectado en el caso de existir fracturas conminutas con pérdidas de tejido óseo, una *unión retardada* o en el caso más grave de la *no unión* de fracturas. Para muchos de estos casos es necesario el uso de implantes para rellenar los espacios entre cabos óseos. El implante óseo ideal debe ser: 1) osteoinductivo y osteoconductor; 2) estable biomecánicamente; 3) libre de enfermedades y 4) tener la menor cantidad posible de factores antigénicos^{3,4}. Tradicionalmente se ha utilizado el *autoimplante* sacado desde el propio paciente para este efecto ya que los factores antes mencionados están presentes en los *autoimplantes*, pero estos tienen la desventaja de requerir una incisión diferente para ser cosechado, aumentando así el tiempo de duración de la cirugía, la pérdida de sangre, los riesgos de una infección y la insuficiente cantidad de hueso posible de extraer.⁵ Es por esto que se ha intentado subsanar las desventajas de los *autoimplantes* mediante el uso de diferentes sustitutos óseos sintéticos, semisintéticos o naturales.

Propiedades Esenciales de los Implantes

Las siguientes propiedades se han definido como esenciales para el éxito de un implante.

Biocompatibilidad

Los implantes deben integrarse bien al tejido del huésped sin provocar una respuesta inmune.

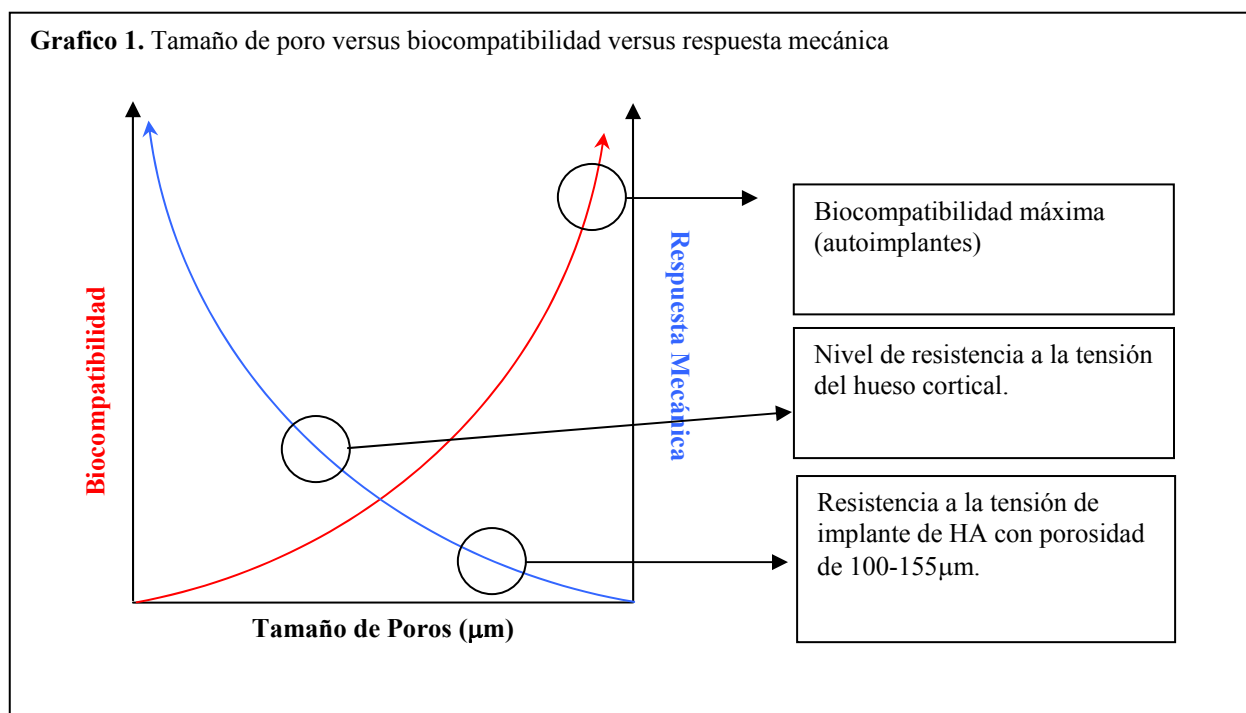
6-9

Porosidad

Los implantes deben poseer tamaños de poros e interconexiones que permitan la colonización tanto de neo-vascularización (nuevos capilares sanguíneos) como de células óseas (migración y adhesión de células osteoblásticas y osteoclasticas). Además debe tener microporosidad e interconexiones que permita la difusión de nutrientes y gases junto con la remoción de metabolitos propios de la actividad celular.

Es en este punto donde, desde el punto de vista ingenieril, se llega a una proporcionalidad inversa entre los requerimientos biomecánicos del implante con el grado y tamaño de la porosidad y una proporción directa con la biocompatibilidad.^{9, 10}

Clásicamente este fenómeno se puede explicar al observar el gráfico de estas dos curvas y observar la resistencia que posee un cubo de HA carbonatada (composición inorgánica similar a la del hueso) al aumentar gradualmente el número y tamaño de los poros (Gráfico 1).¹¹



Topografía y química superficial

Tanto el tamaño de partícula, su forma y la aspereza de la superficie del implante afecta el proceso de adhesión, proliferación y fenotipo celular que se expresará. Por otra parte la disponibilidad del calcio superficial (facilidad de disolución) y la consecuente precipitación sobre la misma promueven la formación de hidroxiapatita carbonatada que promueve a su vez la adherencia de células productoras de hueso. Son estas características las más relevantes al momento de hablar de *osteoconductividad*.^{9, 10} La *osteoconductividad* se define como el proceso por el cual células osteogénicas migran a la superficie y luego al interior de un implante a través del coágulo de fibrina que se forma inmediatamente después de implantado el material.¹²

MATERIALES USADOS EN IMPLANTES ÓSEOS

1. Sulfato de Calcio (Yeso)

El primero en comunicar el uso del yeso como relleno de defectos óseos internos fue Dressmann en el año 1892.¹³ Luego de esto el uso de yeso mezclado con antibióticos para el tratamiento de defectos óseos infectados ha sido descrito en varios estudios.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo no siempre la respuesta ha sido satisfactoria. En efecto, se han comunicado tres casos de respuesta inflamatoria y un caso de reacción alérgica al utilizar este compuesto.¹⁷

Las inconsistencias encontradas por estos autores en el uso del yeso como implante óseo pueden ser atribuidas a la variación en tamaño de partícula y estructura cristalina del sulfato de calcio (CaSO_4) disponible en esos años.¹⁸

En 1996, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de CaSO_4 de grado quirúrgico llamado Osteoset® (Fig. 1) que consiste en pellets de 4,8 y 3mm de diámetro con un procesamiento que minimiza la existencia de elementos traza. Esto permite una uniforme estructura cristalina con un grado de reabsorción (resultado de la actividad osteoclástica) predecible.¹⁹



Figura 1. Envase comercial de Osteoset® mostrando los pellet y una radiografía medio lateral del relleno de un defecto óseo en el segmento plantar de un hueso calcáneo humano.

Recientemente se ha ocupado un material inyectable consistente en la mezcla de sulfato de calcio con hidroxiapatita que fue ensayado como posible alternativa a implantes autólogos, concluyéndose que tanto en músculo de ratas como en tibia de conejo existió una buena respuesta tisular al implante sin respuesta inflamatoria del tejido ni tampoco la formación de tejido fibroso.²⁰

El yeso ha probado ser un sustituto óseo seguro, biocompatible y osteoconductor, actuando como un buen relleno de espacios de hueso faltante, evitando la invasión de tejidos blandos en el defecto óseo. Por otra parte la vascularización del implante depende de la integridad de la vascularización del hueso y del periosteo en las proximidades del defecto óseo. La velocidad de reabsorción debería corresponderse a la velocidad de neoformación ósea, sin embargo esto ha mostrado ser variable dependiendo del cuadro clínico presente.²¹⁻²³

2. Carbonato de Calcio (CaCO_3)

La mayoría de las cerámicas presentes en estructuras calcáreas están constituidas por carbonato de calcio.

El carbonato de calcio es reabsorbido rápidamente por actividad osteoclástica a diferencia de lo que ocurre con la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o con la hidroxiapatita carbonatada.²⁴ Al utilizar cáscara de huevo de aves, como relleno de defectos de huesos se observa una falta de integración y la cinética de la reabsorción es tamaño dependiente.²⁵

Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como sustitutos óseos

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/121207/120706.pdf>

Los corales porosos también han sido utilizados como implantes debido a su semejanza con la porosidad del hueso esponjoso, pero carecen de la resistencia del hueso natural y por otra parte se reabsorben muy rápido.²⁶

3. Fosfato de Calcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)

Las aplicaciones más tempranas de estas sales de calcio se realizaron en forma de polvo.²⁷ La forma más común del fosfato de calcio es la hidroxiapatita (HA) y el fosfato tricálcico (TCP) en forma de material poroso tridimensional como relleno de defectos óseos. Estos materiales requieren para su procesamiento el uso de altas presiones y temperaturas para producir recubrimiento de implantes y rellenos de defectos óseos. Estas temperaturas y presiones producen materiales densos, altamente cristalinos y bioinertes pero que no se pueden moldear en forma intraoperatoria y poseen características biomecánicas de baja resistencia a la fatiga.²⁸

Por otra parte la familia de los sustitutos óseos de fosfatos de calcio poseen buenas propiedades tanto de osteointegración como de osteoinducción.²⁹

3.1. Fosfato Tricálcico (TCP)

El TCP puede encontrarse en dos formas principales α y β según la morfología cristalina.

El fosfato tricálcico β (β -TCP) fue uno de los primeros compuestos fosfatados ocupados como sustituto óseo. En 1920 Albee y Morrison informaron que al inyectar β -TCP en el sitio de fractura la velocidad de regeneración de la unión entre cabos óseos aumentó notablemente.³⁰ Este tipo de fosfato tricálcico está disponible en forma sólida o porosa y en forma de granulado o bloques. Autores que han ocupado este compuesto para cubrir superficies de implantes metálicos han encontrado que el β -TCP poroso tiene una resistencia a la compresión y tensión similares a la del hueso cortical.³¹ Otros autores en cambio hacen la salvedad que esto es cierto para fuerzas compresivas, pero que sometidas a fuerzas de tensión y cizalla muestran un alto grado de fragilidad.³² Este compuesto se reabsorbe *in vivo* mediante procesos de disolución y fragmentación en un periodo de 6 a 18 meses. Desafortunadamente este proceso no coincide con la velocidad con la que se produce neo-hueso, por lo tanto hay siempre menos volumen de hueso formado que volumen de β -TCP reabsorbido.^{33, 34} Es por esto que en la actualidad el fosfato tricálcico β no se ocupa sólo, sino más bien mezclado con otras cerámicas menos absorbibles o como un ampliador de implantes autógenos.

Recientemente se ha desarrollado un β -TCP de alta pureza (OSferion®) que ha demostrado resultados prometedores en lo relacionado con la formación de conexión directa entre el hueso preexistente y el implante que es evidenciable a los 28 días después de implantado. A las 72 semanas se observa la presencia de hueso con disposición en *lamellae* y fibrillas de colágeno en microporosidades. (Fig.2)

Aunque prometedor, el tiempo esperado para observar presencia de hueso (72 semanas) corresponde a un año y medio lo cual es excesivo al compararlo con la regeneración normal del hueso que demora alrededor de 6 meses.

El fosfato tricálcico α (α -TCP), por otra parte, comparte ciertas características de su contraparte β , como lo es su biocompatibilidad y osteoconductividad. Sin embargo la capacidad de biosolubilización *in vivo* e *in vitro* es notablemente diferente. α -TCP posee una mayor biosolubilidad que β -TCP y por lo tanto mayor es también su reabsorción, esto repercute en dos aspectos importantes de todo implante. Primero su capacidad de osteoinducción que en este caso es nula y segundo la presencia de un microambiente con exceso de Ca_2 , PO_3 y PO_4 lo cual hace que no sobreviva ningún macrófago o célula gigante (osteoclastos). Por otra parte el β -TCP posee dos fases de degradación, la primera de degradación lenta estimula la formación

de neohueso, mientras que la segunda de degradación rápida es nocivo para las células y tejidos óseos.³⁵



Figura 2 OSferion® implante tridimensional en base a fosfato tricálcico β (β -TCP) con porosidades de 100–500 μm .

El fosfato tricálcico α (α -TCP), por otra parte, comparte ciertas características de su contraparte β , como lo es su biocompatibilidad y osteoconductividad. Sin embargo la capacidad de biosolubilización *in vivo* e *in vitro* es notablemente diferente. α -TCP posee una mayor biosolubilidad que β -TCP y por lo tanto mayor es también su reabsorción, esto repercute en dos aspectos importantes de todo implante. Primero su capacidad de osteoinducción que en este caso es nula y segundo la presencia de un microambiente con exceso de Ca_2 , PO_3 y PO_4 lo cual hace que no sobreviva ningún macrófago o célula gigante (osteoclastos). Por otra parte el β -TCP posee dos fases de degradación, la primera de degradación lenta estimula la formación de neohueso, mientras que la segunda de degradación rápida es nocivo para las células y tejidos óseos.³⁵

Aunque se han desarrollado muchos materiales en base a TCP que están disponibles en el mercado se subestima la importancia de la correlación que debe existir entre reabsorción y neoformación de hueso para lograr el mejor resultado. Se continúan haciendo estudios a este respecto así como por ejemplo se ha logrado estabilizar la reabsorción del α -TCP con sílice (Si).³⁶ Otra mezcla utilizada es la de hidroxiapatita con fosfato tricálcico (HA/TCP), la que muestra un excelente resultado histológico de osteoconductividad y osteointegración y por lo tanto es recomendada como una cerámica bioactiva.^{37, 38}

3.2. Hidroxiapatita (HA)

La hidroxiapatita es un compuesto que es parte estructural del componente inorgánico de los huesos y del esmalte dental.^{39, 40} Su fórmula química básica es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, con una relación $\text{Ca}/\text{P} \cong 1,67$. Su porosidad y estructura cristalina puede ser cambiada mediante la manipulación de la relación calcio/fosfato, la mayor cantidad de grupos carbonato y la mayor cantidad de fluor.³⁹

La HA sintética puede utilizarse en su fase cerámica o no cerámica, en forma de bloques o gránulos sólidos o porosos. Las cerámicas se produce al incinerar HA no cerámica a 700-1300°C. Esto da como producto HA altamente cristalina, sólida y de baja porosidad. Estas poseen características de resistencia a la reabsorción *in vivo*, a una razón de 1 a 2% anual.⁴⁰ Por otra parte la HA no cerámica posee reabsorciones *in vivo* que son más similares a las del hueso.⁴¹

La HA muestra una capacidad mayor para precipitar fosfato de calcio (Ca-P) al ser inmersa en fluido corporal simulado (SBF) que la de α -TCP y esta a su vez una mejor precipitación que los vidrios bioactivos (BG). El fosfato tricálcico β , a diferencia de los anteriormente señalados no muestra precipitación de Ca-P.⁴²

Con respecto a las propiedades biológicas de la HA, esta presenta excelente actividad osteoconductora, osteoinductora y osteointegradora. Estas características son directamente proporcionales con el tamaño de la porosidad, cantidad y las interconexiones entre poros, pero inversamente proporcionales con las propiedades mecánicas.⁴³⁻⁴⁵

Se han hecho múltiples esfuerzos para mejorar las propiedades mecánicas de la HA. La mezcla de HA con poliestireno y con polietileno de alta densidad (HAPEX[®]) han mostrado una mejoría de las propiedades mecánicas pero sin llegar a igualar las propiedades del hueso sano⁴⁶⁻⁴⁸, además de esto último se disminuyen sus propiedades biológicas y permanece, en el sitio del implante, el polietileno que no es degradable biológicamente.

Además de las mezclas con plásticos se ha intentado mezclar HA con diferentes compuestos orgánicos naturales. Este es el caso de fibras de colágeno a las que se les ha depositado micro cristales de HA semeando a lo que ocurre naturalmente en el organismo. Esta metodología, aunque parece una buena idea, posee la desventaja de que se esta usando un polímero proteico, como es el colágeno que, aunque es poco inmunogénico en su estado fibrilar empaquetado, al ser degradado *in vivo* produce cierta actividad inflamatoria derivada de una respuesta a los productos de esta degradación.⁴⁹ Otros que también se han ocupado son los quitosanos (polisacáridos) que al ser mezclados con HA mejora las características de adhesión celular y control de la porosidad, pero nuevamente se sugiere que es mejor como andamiaje tridimensional de células progenitoras y factores de crecimiento (Ingeniería de Tejidos) que de soporte mecánico de fracturas.^{50, 51}

3.3. Hidroxiapatita Coralina

En 1992 la FDA autorizó el uso en seres humanos del producto Pro-Osteon[®]. Este es un material osteoconductor derivado de esqueletos coralinos de dos familias diferentes (*Ganipora*: que semeja la estructura de hueso esponjoso y *Porites*: que semeja la estructura de hueso cortical), constituido por carbonato de calcio con un recubrimiento superficial de HA mediante reemplazo del carbonato por grupos fosfato. Puesto en contacto con hueso viable, estimula y favorece la regeneración ósea a través de su estructura porosa, de forma similar a la incorporación del autoinjerto. Esta alternativa natural presenta las siguientes características:

1. Estructura Trabecular Similar: Se obtiene a partir del exoesqueleto de coral marino, convertido en forma superficial en hidroxiapatita mediante un procedimiento hidrotérmico. La razón de elegir esta fuente de hidroxiapatita es que la estructura trabecular porosa de poros interconectados del coral es casi idéntica a la del hueso esponjoso humano.
2. Composición Química Similar: El procesamiento del carbonato cálcico coralino, lo convierte en fosfato de pentacalcio (hidroxiapatita), el único fosfato de calcio que tiene la misma proporción Ca/P y cristalización que la apatita ósea humana.
3. Resistencia Mecánica Similar: El Pro Osteon 500 tiene una resistencia a la compresión

superior al hueso esponjoso humano (5 - 15 MPa), y una resistencia menor a la del hueso cortical (100-150 MPa).

4. Resultados Clínicos Similares: Un estudio clínico caso control realizado por 9 Universidades americanas de 1982 a 1987, mostró resultados clínicos equivalentes al autoinjerto.

5. Promedio de Tiempo de Reabsorción Similar: el nuevo Pro Osteon R (reabsorbible) acelera la velocidad de reabsorción y la asemeja a la incorporación del autoinjerto.⁵³

Este implante es una alternativa viable para manejar defectos óseos que requieren ser rellenados. Sin embargo tiene la desventaja que aún es necesario una estabilización ya que carece de resistencia (Fig.3)

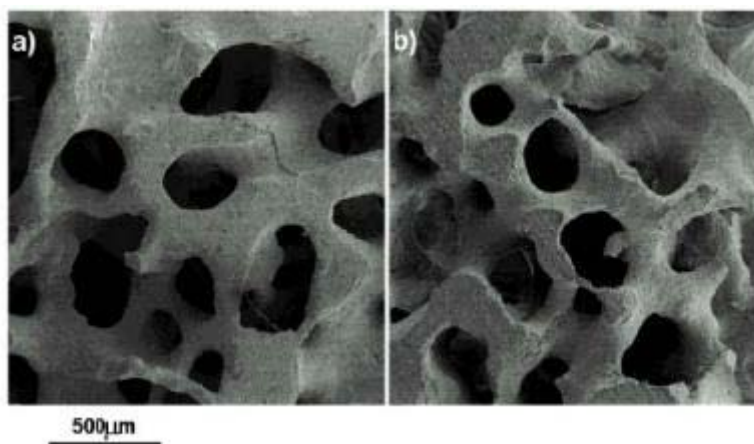


Figura 3.
Comparación de coral Australiano (a) en su estado original y (b) luego de una conversión hidrotermal.⁵²

CONCLUSIÓN

Las primeras investigaciones realizadas en la primera mitad del siglo XX conducían a buscar una alternativa de reemplazo a los injertos óseos obtenidos del mismo paciente (Autoimplantes), de otros individuos de la misma especie (Alloimplantes) y a aquellos de otras especies (xenoimplantes). Las alternativas sintéticas en un principio se realizaron con sulfato de calcio que, aunque posee una pequeña actividad osteoconductiva permitiendo la neoformación de vasos sanguíneos solo superficialmente, no inducía formación de neo-hueso (osteoinducción) y se reabsorbía rápidamente por la actividad osteoclástica siendo luego reemplazado por hueso, esto hacía que su actividad osteointegradora no fuera la óptima.⁵⁴⁻⁵⁷ Su uso comercial ha sido enfocado al relleno de defectos óseos contaminados en los que se requiere una liberación controlada de fármacos. Es así como en la actualidad se comercializan los pellet de Osteoset[®] que traen como parte de su composición un antibiótico (Tobramicina sulfato al 4 %).⁵⁸

El Carbonato de Calcio a sido ocupado desde fuentes naturales (cáscara de huevo, madre perla y corales)⁵⁹⁻⁶² y sintéticas.⁶³ Estas cerámicas tiene un comportamiento osteoconductivo mayor y más profundo que el sulfato de calcio, teniendo además actividad osteoinductiva moderada y osteointegradora baja. Esto es cierto también para materiales coralinos porosos con diámetros de poros entre 70 y 150 μm y no así en poros más pequeños o al utilizar carbonato de calcio molido o en polvo, donde se comportan en forma similar al sulfato de calcio.

Los fosfatos de calcio son las sustancias más similares a la composición química del hueso y por lo tanto poseen mayor capacidad de osteoconductividad, osteoinducción y osteointegración. Los fosfatos tricálcicos (TCP) usados en forma de polvo para cementos óseos poseen resultados comparables a los de carbonatos de calcio. Al ser utilizados como cerámicas tridimensionales con poros de 100-500 μm (OSferion[®]) han demostrado resultados

Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como substitutos óseos

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/121207/120706.pdf>

prometedores en relación a la formación de conexión directa entre el hueso preexistente y el implante. Esto es evidenciable a los 28 días después de implantado⁶⁴.

La Hidroxiapatita se puede obtener por síntesis o de origen natural como la proveniente de la transformación hidrotermal del carbonato cálcico de los corales en Hidroxiapatita. Estas poseen similitudes físicoquímicas y mecánicas con el tejido óseo, se comporta como una estructura osteoconductiva que permite ser invadida por tejido conectivo proveniente del hueso circundante para posteriormente osificarse (osteoinductiva), manteniendo en su interior las características macroporosas de su origen (osteointegrata). Cortes histológicos de muestras de hueso esponjoso e hidroxiapatita, muestran similitudes sorprendentes.

El mayor o menor grado de biocompatibilidad de estas cerámicas en base a hidroxiapatita guardan relación principalmente con el tamaño de poros, concentración de porosidad y pureza del implante⁶⁵. Sin embargo, dentro de los implantes basados en compuestos cálcicos, la hidroxiapatita ha mostrado los mejores resultados al ser usado como relleno de fracturas.

Para mejorar las propiedades mecánicas de las biocerámicas hay que recordar que la principal característica mecánica de los huesos es ser porosos (débiles) por dentro y sólidos (fuertes) por fuera. En la mayoría de los materiales para implante se ha imitado la parte porosa débil (esponjosa) del hueso, no disponiéndose aún de una capa exterior resistente (hueso cortical).⁵⁴ Se requiere observar detenidamente la estructura histológica y molecular de los huesos para darse cuenta que se ha pasado por alto una característica biomecánica importantísima que muestra el hueso cortical, la multilaminaridad. Este al estar formado por capas concéntricas de colágeno fibrilar mineralizado dispuestas ortogonalmente posee resistencia biomecánica superior que la de sus componentes por separado. Este fenómeno de adición de fuerzas se puede observar al ver estructuras ingenieriles como lo son las maderas terciadas, láminas de grafito usadas en la fabricación de raquetas de tenis o en los cascos de los grandes yates de competición y las estructuras de avionetas ultra-livianas. Es este punto el que se ha explorado poco como solución al problema de alta resistencia y alta porosidad que es la mezcla ideal para cumplir con las propiedades de osteoinducción, osteointegración, osteoconducción y de dar un soporte adecuado para el reemplazo de un defecto óseo.

Una visión multidisciplinaria que combine conceptos físicos, químicos y biológicos para el diseño, elaboración y ensayo de nuevos materiales compósitos estructurados laminarmente, podría contribuir a resolver los problemas actuales de los implantes óseos reabsorbibles.

REFERENCIAS

- (1) Lowestam H, Weiner S. *On Biomineralization*, Ed. Oxford University Press: Oxford, England, 1989. P 344.
- (2) Özgür E, Cüneyt T. Preparation of porous $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ and $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ Bioceramics. *J. Am-Ceram. Soc.* 2000; 83(7): 1581-1584.
- (3) DePalma AF, Rothman RH, Lewinnek GE. Anterior interbody fusion for severe cervical disc degeneration. *Surg Gynecol Obstet.* 1972; 134: 755-758.
- (4) Habal MB. Different forms of bone grafts, in Habal MB, Reddi AH (eds): *Bone Grafts and Bone Substitutes*. Philadelphia: WB Saunders, 1992. P 6-8.
- (5) Grauer JN, Beiner JM, Kwon BK, Vaccaro AR. Bone graft alternatives for spinal fusion. *BioDrugs.* 2003, 17(6): 391-394.
- (6) Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials.* 2000; 21(24): 2529-2543.
- (7) Leong KF, Cheah CM, Chua CK. Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs. *Biomaterials.* 2003; 24(13): 2363-2378.
- (8) Yang S, Leong KF, Du Z, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Eng.* 2001; 7(6): 679-89.
- (9) Logeart-Avramoglou D, Anagnostou F, Bizios R, Petite H. Engineering bone: challenges and obstacles. *J Cell Mol Med.* 2005; 9(1):72-84.

Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como substitutos óseos

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/121207/120706.pdf>

- (10) Salgado AJ., Coutinho OP., Reis RL. Bone tissue engineering: state of the art and future trends. *Macromol Biosci.* 2004; 4(8):743-765.
- (11) Cyster LA, Grant DM, Howdle SM, Rose FR, Irvine DJ, Freeman D, Scotchford CA, Shakesheff KM. The influence of dispersant concentration on the pore morphology of hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2005; 26(7): 697-702.
- (12) Davies J E. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont.* 1998; 11(5): 391-401.
- (13) Dressmann H. Ueber Knochenplombierung bei Hohlenformigen Defekten des Knochens. *Beitr Klin Chir.* 1892; 9: 804-810.
- (14) Mousset B, Benoit MA, Bouillet R, Gillard J. Plaster of Paris: A carrier for antibiotics in treatment of bone infections. *Acta Orthop Belg.* 1993; 59:239-248.
- (15) Mousset B, Benoit MA, Delloye C, Bouillet R, Gillard J. Biodegradable implants for potential use in bone infection: An in-vitro study of antibiotic - loaded calcium sulphate. *Int Orthop.* 1995; 19: 157-161.
- (16) Peltier LF. The use of plaster of Paris to fill large defects in bone. *Am J Surg.* 1959; 97: 311-315.
- (17) Robinson D, Alk D, Sandbank J, Farber R, Halperin N. Inflammatory reactions associated with a calcium sulphate bone substitute. *Ann Transplant.* 1999; 4: 91-97.
- (18) Bucholz RW. Nonallograft Osteoconductive Bone Graft Substitutes. *Clinical Orthopaedics And Related Research.* 2002; 395:44-52.
- (19) Bucholz, R. W. Nonallograft Osteoconductive Bone Graft Substitutes. *Clinical Orthopaedics And Related Research.* 2002; 395:44-52.
- (20) Nilsson M, Wang JS, Wielanek L, Tanner KE, Lidgren L. Biodegradation and biocompatibility of a calcium sulphate-hydroxyapatite bone substitute. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(1):120-125.
- (21) Blaha D. Calcium sulfate bone-void filler. *Orthopedics.* 1998; 21:1017-1019.
- (22) Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, [Hartjen C](#), [Watson JT](#), [Kim PT](#). The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: Results of a multicenter trial. *Clin Orthop.* 2000; 382:42-50.
- (23) Gitelis S. Use of calcium sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions. *Orthopedics.* 2001; 24:162-166.
- (24) Redey SA, Razzouk S, Rey C, Bernache-Assollant D, Leroy G, Nardin M, Cournot G. Osteoclast adhesion and activity on synthetic hydroxyapatite, carbonated hydroxyapatite, and natural calcium carbonate: relationship to surface energies. *J Biomed Mater Res.* 1999; 45(2): 140-147.
- (25) Dupoirieux L, Pourquier D, Neves M, Tetó L. Resorption kinetics of eggshell: an in vivo study. *J Craniofac Surg.* 2001; 12(1): 53-58.
- (26) Wikesjo UM, Lim WH, Razi SS, Sigurdsson TJ, Lee MB, Tatakis DN, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: a bioabsorbable calcium carbonate coral implant enhances space provision for alveolar bone regeneration in conjunction with guided tissue regeneration. *J Periodontol.* 2003; 74(7): 957-964.
- (27) Ferraro JW. Experimental evaluation of ceramic calcium phosphate as a substitute for bone grafts. *Plast Reconstr Surg.* 1979; 63: 634-640.
- (28) Parikh SN. Bone graft substitutes in modern orthopedics. *Orthopedics.* 2002; 25(11):1301-1309.
- (29) Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic Bone Graft Substitutes. *ANZ J Surg,* 2001; 71(6):354-361.
- (30) Albee FH, Morrison HF. Studies in bone growth, triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann Surg.* 1920; 71: 32.
- (31) Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop.* 1981; 157: 259.
- (32) Geesink RGT, De Groot K. Bonding of bone to apatite coated implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1988; 70: 17.
- (33) Hollinger JO, Brekke J. Role of bone substitutes. *Clin Orthop.* 1996; 324: 55-65.
- (34) Gunzburg R, Szpalski M. Use of a novel beta-tricalcium phosphate-based bone void filler as a graft extender in spinal fusion surgeries. *Orthopedics.* 2002; 25(5 Suppl): 591-595.

- (35) Yuan H, De Bruijn JD, Li Y, Feng J, Yang Z, De Groot K, Zhang X. Bone formation induced by calcium phosphate ceramics in soft tissue of dogs: a comparative study between porous α -TCP and β -TCP. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2001; 12: 7-13.
- (36) Yin X, Stott MJ. Theoretical Insights Into Bone Grafting Silicon-Stabilized α -Tricalcium Phosphate. *The Journal of Chemical Physics*. 2005; 122: 024709.
- (37) Lee TM, Wang BC, Yang YC, Chang E, Yang CY. Comparison of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings and hydroxyapatite/tricalcium phosphate composite coatings: *In vivo* stud. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001; 55(3): 360-367.
- (38) Duan YR, Zhang ZR, Wang CY, Chen JY, Zhang XD. Dynamic study of calcium phosphate formation on porous HA/TCP ceramics. *J Mater Sci Mater Med*. 2005; 16(9):795-801.
- (39) Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthopedic Clinics of North America*. 1999; 30(4): 615-622.
- (40) Constantino PD, Freidman CD. Synthetic bone graft substitutes. *Otolaryngol Clin North Am*. 1994; 27: 1037-1073.
- (41) Cornell CN. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am*. 1999; 30(4):591-598.
- (42) Xin R, Leng Y, Chen J, Zhang Q. A comparative study of calcium phosphate formation on bioceramics in vitro and in vivo. *Biomaterials*. 2005; 26(33): 6477-6486.
- (43) Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005; 26: 5474-5491.
- (44) Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat Mater*, 2005; 4(7): 518-524.
- (45) Homaeigohar SSh, Shokrgozar MA, Yari Sadi A, Khavandi A, Javadpour J, Mosseinalipour M. *In vitro* evaluation of biocompatibility of beta-tricalcium phosphate-reinforced high-density polyethylene; an orthopedic composite. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 75(1): 14-22.
- (46) Rea SM, Best SM, Bonfield W. Bioactivity of ceramic-polymer composites with varied composition and surface topography. *J Mater Sci Mater Med*. 2004; 15(9): 997-1005.
- (47) Di Silvio L, Dalby M, Bonfield W. In vitro response of osteoblasts to hydroxyapatite-reinforced polyethylene composites. *J Mater Sci Mater Med*. 1998; 9(12): 845-848.
- (48) Wang M, Berry C, Braden M, Bonfield W. Young's and shear moduli of ceramic particle filled polyethylene. *J Mater Sci Mater Med*. 1998; 9(11): 621-624.
- (49) Tampieri A, Celotti G, Landi E, Sandri M, Roveri N, Falini G. Biologically inspired synthesis of bone-like composite: self-assembled collagen fibers/hydroxyapatite nanocrystals. *J Biomed Mater Res A*. 2003; 67(2): 618-625.
- (50) Kong L, Gao Y, Cao W, Gong Y, Zhao N, Zhang X. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/chitosan composite scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 75A(2): 275-282.
- (51) Zhang Y, Zhang M. Cell growth and function on calcium phosphate reinforced chitosan scaffolds. *J Mater Sci Mater Med*. 2004;15(3):255-60.
- (52) Heness G, Ben-Nissan B. Innovative Bioceramics. *Materials Forum*. 2004; 27: 34-40.
- (53) Irwin RB, Bernhard M, Biddinger A. Coralline hydroxyapatite as bone substitute in orthopedic oncology. *Am J Orthop*. 2001;30(7): 544-550
- (54) Ljubovic E, Nikulin A. Plastic plompage in experimental bone regeneration. *Acta Med Jugosl*. 1956;10(1):1-36.
- (55) Peltier LF, Bickel EY, Lillo R, Thein MS. The use of plaster of paris to fill defects in bone. *Ann Surg*. 1957 Jul;146(1):61-9.
- (56) Peltier LF. The use of plaster of paris to fill large defects in bone. *Am J Surg*. 1959 Mar;97(3):311-5.
- (57) Bahn S. Plaster: A bone substitute. *Oral Surg Oral Med & Oral Path*. 1966; 21:672-81.
- (58) Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg*. 2007;73(2):238-43.
- (59) Camprasse S, Camprasse G, Pouzol M, Lopez E. Artificial dental root made of natural

calcium carbonate (Bioracine). *Clin Mater.* 1990;5(2-4):235-50.

(60) Guillemin G, Meunier A, Dallant P, Christel P, Pouliquen JC, Sedel L. Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities. *J Biomed Mater Res.* 1989 Jul;23(7):765-79.

(61) Dupoirieux L, Pourquier D, Neves M, Teot L. Resorption kinetics of eggshell: an in vivo study. *J Craniofac Surg.* 2001 Jan;12(1):53-8.

(62) Yukna RA. Clinical evaluation of coralline calcium carbonate as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1994 Feb;65(2):177-85

(63) Castillo M, Ayers RA, Zhang X, Schowengerdt F, Moore JJ. Combustion synthesis of porous glasses and ceramics for bone repair. *Biomed Sci Instrum.* 2001; 37: 469-474.

(64) Walsh WR, Vizesi F, Michael D, Auld J, Langdown A, Oliver R, Yu Y, Irie H, Bruce W. Beta-TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model. *Biomaterials.* 2007 Oct 26 [Epub ahead of print]

(65) Hornez JC, Chai F, Monchau F, Blanchemain N, Descamps M, Hildebrand HF. Biological and physico-chemical assessment of hydroxyapatite (HA) with different porosity. *Biomol Eng.* 2007 Aug 19; [Epub ahead of print]