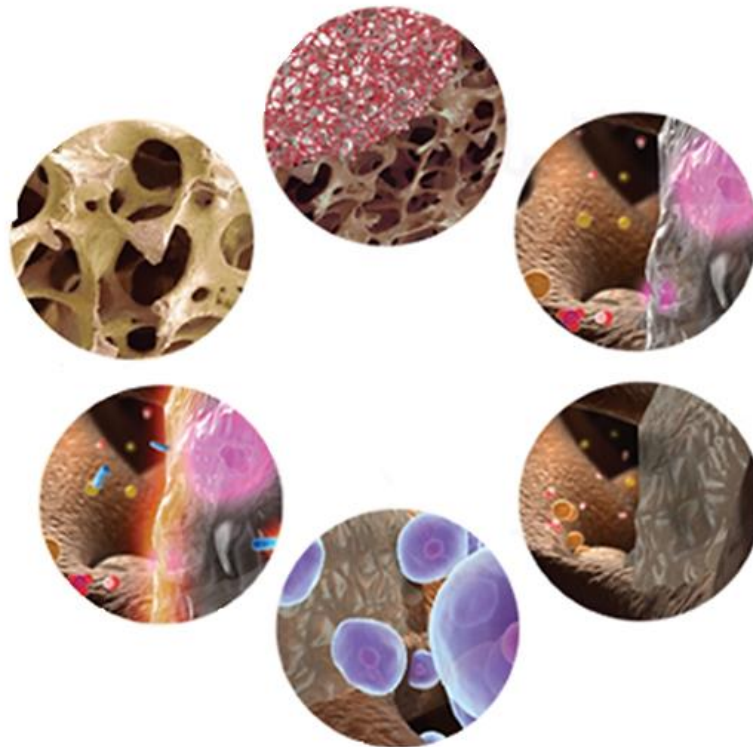




APLICACIONES SANITARIAS DE VIDRIOS BIOACTIVOS



M^a Dolores Nieto Palacios

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA

TRABAJO FIN DE GRADO

APLICACIONES SANITARIAS DE VIDRIOS
BIOACTIVOS

M^a DOLORES NIETO PALACIOS

TUTOR: JAIME OVIEDO LÓPEZ

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SEVILLA, 17 DE JUNIO DE 2016

ÍNDICE

OBJETIVO

1.	INTRODUCCIÓN.....	pág.7
2.	CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMATERIALES SEGÚN LA RESPUESTA Y TIPO DE ADHESIÓN AL HUESO.....	pág.11
3.	OSTEOGÉNESIS Y BIOCOMPATIBILIDAD DE MATERIALES..	pág.14
4.	PROPIEDADES DE VIDRIOS BIOACTIVOS.....	pág.15
5.	COMPOSICIÓN, ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE VIDRIOS BIOACTIVOS.....	pág.17
6.	¿POR QUÉ LOS VIDRIOS BIOACTIVOS UNEN CON EL HUESO Y ESTIMULAN SU CRECIMIENTO?.....	pág.23
7.	ENSAYOS CLÍNICOS Y APLICACIONES SANITARIAS.....	pág.28
8.	CONCLUSIÓN.....	pág.37
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	pág.38

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es comprender que son los vidrios bioactivos, cómo se han desarrollado en las últimas décadas, de qué forma actúan en el organismo humano y qué aplicaciones sanitarias tienen en el campo de la medicina y la ingeniería de tejidos para mejorar la calidad de vida de las personas.

RESUMEN

La necesidad de tratar defectos óseos de diferente etiología, magnitud y localización ha acelerado la búsqueda y el desarrollo de biomateriales capaces de sustituir o regenerar el tejido óseo. Existen diferentes tipos de biomateriales destinados a restaurar y mejorar la actividad fisiológica del hueso, entre ellos se encuentran los vidrios bioactivos. Estos biovidrios se implantan en el organismo humano mediante un procedimiento quirúrgico, llevado a cabo por diferentes profesionales sanitarios como son cirujanos ortopédicos y odontólogos.

Esta revisión trata de ofrecer una visión general de los vidrios bioactivos como elementos de sustitución y regeneración ósea. Desde su descubrimiento fortuito, por el profesor Larry Hench en 1969, hasta los productos obtenidos, los ensayos clínicos realizados y las aplicaciones sanitarias de este tipo de biomaterial. Estas aplicaciones incluyen sustitución de caderas, rodillas, dientes, ligamentos, así como, tratamiento de la enfermedad periodontal, reconstrucción maxilofacial, aumento de estabilización del hueso de la mandíbula, fusión espinal (fijación de la columna vertebral) y reparación ósea después de la cirugía tumoral.

En este trabajo también se describen las principales propiedades que deben cumplir estos nuevos biomateriales para poder ser empleados como implantes en el organismo humano, destacando entre todas ellas su biocompatibilidad. Igualmente se presenta una clasificación de los biomateriales atendiendo a su reactividad superficial con los tejidos.

Asimismo también se detalla la composición, estructura y los métodos de síntesis convencionales de los vidrios bioactivos; que resultan indispensables, para poder comprender cómo estos biomateriales llegan a formar un enlace estable con el hueso y permiten su regeneración. Para finalizar se exponen las últimas investigaciones realizadas sobre estos biovidrios como productos con propiedades antibacterianas en el campo de la biomedicina.

PALABRAS CLAVE: vidrios bioactivos, biomateriales, reparación ósea, Bioglass.

1. INTRODUCCIÓN

El trabajo interdisciplinario de equipos médicos, químicos, físicos, ingenieros y profesionales de otras áreas ha sido el motor principal para que la aplicación de los biomateriales en el campo de la medicina haya sufrido una importante evolución durante los últimos 30 años.

Debido a la degradación de las propiedades de los tejidos asociadas a traumas y enfermedades relacionadas o no con el envejecimiento, es necesaria la utilización de “repuestos”, es decir se hace necesario el uso de materiales biomédicos para reemplazar o reparar dichos tejidos. Estos biomateriales pueden utilizarse porque comparten con el hueso una similitud en cuanto a su composición.

Las personas de edad avanzada son especialmente vulnerables a sufrir fracturas óseas por pérdida de fuerza, estabilidad y densidad ósea. La disminución de la densidad ósea se produce principalmente por tres causas:

- (1) Falta de masa ósea suficiente durante el proceso de crecimiento.
- (2) Reabsorción excesiva de hueso mediada por los osteoclastos.
- (3) Formación inadecuada de hueso nuevo por los osteoblastos, durante el proceso de renovación ósea.

Un ejemplo de esta pérdida de propiedades en este tejido, es la disminución de la densidad ósea a partir de los 30 años de edad, que puede traducirse en una reducción de su resistencia mecánica de hasta un 35-40% y que puede ser aún mayor en el caso de las mujeres (Hench,1991). El motivo por el cual el porcentaje puede ser mayor en la mujeres, se debe a los cambios hormonales producidos a lo largo de la vida que pueden afectar al tejido óseo.

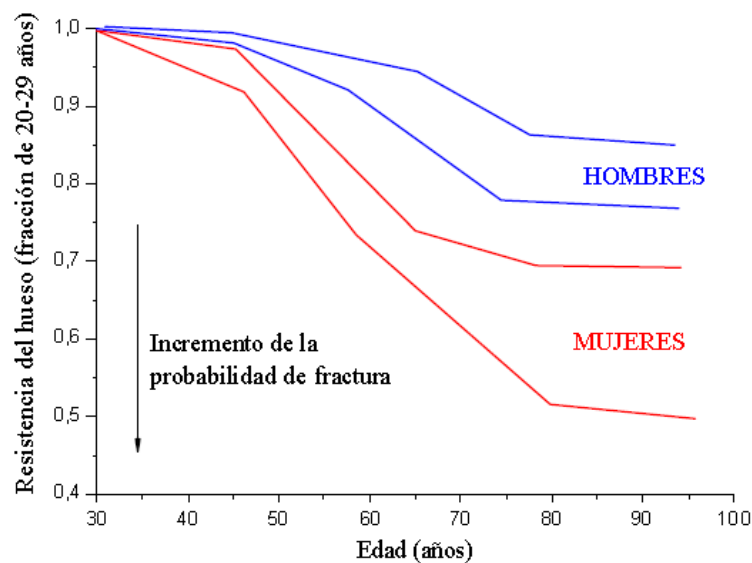


Figura 1. Efecto de la edad en la resistencia mecánica del hueso y en la probabilidad de fractura entre los 30 y 95 años aproximadamente (Hench,1991).

Entre todas las aportaciones de la medicina, que han contribuido a un aumento de la esperanza de vida durante los últimos 50 años, la utilización de los biomateriales ha sido una de las aportaciones con mayor repercusión.

Las aplicaciones de estos biomateriales incluyen; sustitución de caderas, rodillas, dientes, tendones, ligamentos, así como, tratamiento de la enfermedad periodontal, reconstrucción maxilofacial, aumento de estabilización del hueso de la mandíbula, fusión espinal (fijación de la columna vertebral) y reparación ósea después de la cirugía tumoral.

Cabe destacar que el hueso es uno de los tejidos más trasplantados, sólo superado por la sangre. Estos trasplantes suelen realizarse mediante autoinjertos, que consisten en la sustitución de un hueso, por otro hueso del propio paciente. Las desventajas de los autoinjertos son, que el hueso es limitado y que las personas que son trasplantadas sufren un dolor intenso en la zona de trasplante (Jones, 2013).

Por lo tanto es necesaria una alternativa sintética, tal y como son los biomateriales, para poder cubrir el millón de trasplantes de hueso que se realizan en todo el mundo a lo largo de un año.

Existen una serie de factores que han ayudado al aumento del consumo de aparatos biomédicos y biomateriales, aplicados en la mejora de la salud:

1. Necesidad de utilizar implantes debido a la limitada disponibilidad, al inmuno - rechazo y otros aspectos relacionados con los trasplantes.
2. En el caso del tejido óseo, el progresivo deterioro de su calidad sufrido a partir de los 30 años.
3. Mejora de los equipos e instalaciones hospitalarias, así como desarrollo de nuevas habilidades quirúrgicas que permiten el desarrollo de cirugías y tratamientos relacionados con los implantes.
4. Avances en el diseño, composición y calidad de los biomateriales utilizados para los implantes.
5. Aumento de la fiabilidad y prótesis avalada por médicos, cirujanos y pacientes.
6. Normas internacionales y regulaciones gubernamentales que aumentan la fiabilidad de los implantes y prótesis.

El concepto de biomaterial ha sufrido algunas modificaciones a lo largo del tiempo, para encajar mejor en el desarrollo y aplicación de los materiales que se usan en la actualidad.

Un descubrimiento importante fue el realizado por el profesor Larry Hench en 1969. Todo empezó en 1967 durante un viaje a un congreso sobre materiales en Nueva York. En el trayecto coincidió con un conocido médico y coronel del ejército americano, que durante la guerra de Vietnam estuvo destinado a la unidad móvil hospitalaria. El coronel le comentó que en los campamentos se amputaban semanalmente centenares de extremidades a los soldados, debido a que los polímeros y metales que utilizaban como prótesis, eran rechazados por el cuerpo humano. A partir de ahí, el coronel le propuso a Hench investigar un material susceptible de ser tolerado por el organismo.

Su investigación partía del amplio conocimiento que el profesor tenía sobre los vidrios, de esta forma pudo reconocer la similitud de la composición del vidrio con la del hueso, en cuanto a la presencia de calcio, fósforo y silicio.

El problema que existía era que todos los materiales de implante disponibles en el momento, como por ejemplo metales y polímeros, activan la encapsulación fibrosa

después de ser implados, provocando un rechazo por parte del organismo huésped, en lugar de formar una interfaz estable con los tejidos (Thomsen,1977) .Por estos motivos el profesor Hench decidió investigar un vidrio degradable en el organismo.

Hench y sus colaboradores descubrieron que ciertas composiciones de los vidrios que investigaban, presentaban capacidad para formar en su superficie una capa biológicamente activa al ponerse en contacto con fluidos biológicos, es decir, presentaban propiedades bioactivas (Hench,2006).

En este contexto, un material bioactivo se define como un compuesto farmacológicamente inerte, diseñado para ser implantado dentro de un sistema vivo. Es por ello, que un biomaterial se implanta con el objetivo de sustituir o regenerar tejidos y sus funciones.

De este descubrimiento, registrado con el nombre de Bioglass, nacieron los vidrios bioactivos o “bioactive glasses”.Que serán el objetivo de desarrollo de esta revisión bibliográfica, tanto por sus propiedades químicas y estructurales, así como por sus importantes aplicaciones sanitarias en el campo de la biomedicina y la ingeniería de tejidos como sustitutos óseos, ofreciendo la posibilidad de mejorar la calidad de vida de millones de personas que requieren la necesidad de implantes.

Para empezar los vidrios bioactivos pertenecen al grupo de los materiales biocerámicos, que se caracterizan por ser compuestos químicos complejos formados por elementos metálicos y no metálicos. Son generalmente, duros y frágiles debido a sus enlaces iónicos y covalentes.

Muchos materiales cerámicos se han utilizado en el organismo humano, pero muy pocos han conseguido aplicación clínica. Para llegar a tener éxito clínico, el material tiene que formar una interfaz estable con el tejido conectivo, así como sustituir la actividad mecánica del hueso que está reemplazando (Cameron,1994).

Lo ideal es que el hueso se repare de forma fisiológica, de modo que la estructura, debe de atraer células madres formadoras de hueso y estimular la formación de hueso nuevo. Para que el implante sea viable, los vasos sanguíneos deben de penetrar a través de él y con el tiempo, la estructura debe degradarse para dejar que el hueso termine su remodelación de forma natural.

El propósito de los biomateriales de sustitución es funcionar correctamente en el organismo durante el tiempo de vida del paciente. La esperanza de vida actual, es de más de 80 años y la necesidad de piezas de sustitución comienza alrededor de los 60 años, por esta razón los materiales biocerámicos necesitan una duración en el organismo de más de 20 años. Así pues, el biomaterial elegido para el reemplazo de hueso debe de ser resistente a la corrosión en el ambiente fisiológico, además de otras propiedades más exigentes que se citarán en esta revisión.

Sorprendentemente después de más de 40 años de investigación, no se ha encontrado otra composición dentro del grupo de vidrios bioactivos, con mejores propiedades biológicas que la de Bioglass 45S5 (Kin,1996).

2. CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMATERIALES SEGÚN LA RESPUESTA Y TIPO DE ADHESIÓN AL HUESO.

Todos los materiales antes de ser implantados necesitan ser analizados, para observar el tipo de reacción que inducen en la interfase biomaterial-tejido; debido a que esta reacción determina el mecanismo de adhesión al tejido.

Gracias a las investigaciones y ensayos clínicos llevados a cabo en las últimas décadas, se ha comprobado que ningún material utilizado hasta ahora en tejidos vivos, puede considerarse totalmente inerte, porque todos generan una respuesta en dicho tejido que afecta al proceso normal de curación (Brunski,2004).

Los diferentes tipos de materiales, se han clasificado en base a diferentes propiedades que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Tipos de respuesta del tejido al implante (Hench,2005).

Material tóxico.	El tejido circulante muere.
Material no tóxico y biológicamente inactivo (casi inerte).	Se forma un tejido fibroso de espesor variable.
Material no tóxico y biológicamente activo (bioactivo).	Se forma un enlace inter-facial.
Material no tóxico y se disuelve.	El tejido circulante lo reemplaza.

Los biomateriales también pueden clasificarse atendiendo al tipo de adhesión mediante la cual une al tejido. De forma general se dividen en 4 grupos que se describen de forma más detallada en la Tabla2.

Tabla 2. Clasificación y tipos de adhesión biocerámicos-tejidos (Hench,2005).

Cerámicos densos, no porosos, casi inertes: Se adhieren por crecimiento del hueso en la irregularidades superficiales, por cementación del implante en el tejido o por ajuste a presión dentro del defecto. Fijación morfológica.	Al_2O_3 (alúmina) monocristalina y policristalina.
Implantes inertes y porosos, el hueso crece desde el interior y la adhesión es de tipo mecánica. Fijación biológica.	Al_2O_3 policristalina y metales porosos recubiertos con hidroxiapatita.

<p>Cerámicos, vidrios y vitrocerámicos densos, no porosos y reactivos superficialmente se adhieren directamente por enlace químico con el hueso. Fijación bioactiva.</p>	<p>Vidrios y vitrocerámicas bioactivas e hidroxapatita.</p>
<p>Cerámicos degradables, densos, no porosos (o porosos) están diseñados para ser reemplazados lentamente por hueso.</p>	<p>Sales de calcio y fosfato.</p>

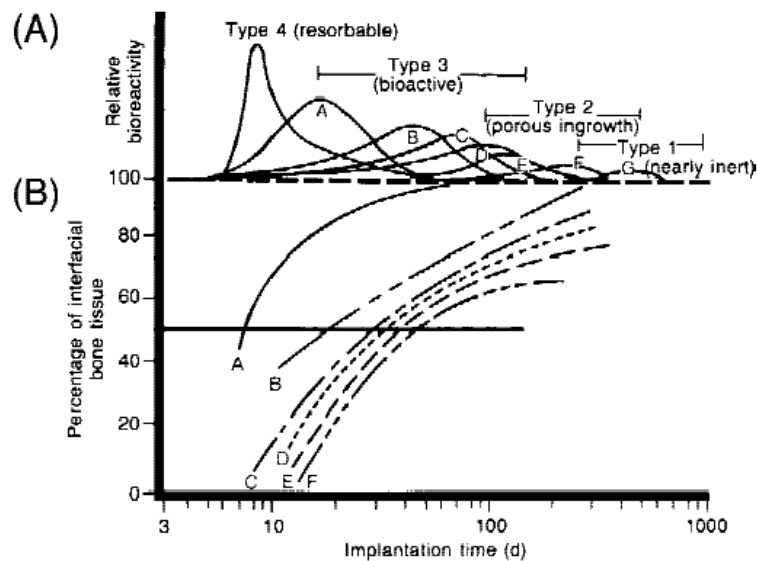


Figura 2. Espectro de bioactividad de varios tipos de biomateriales (Hench,1998).

(A) Tasa relativa de bioactividad. Tipo 1, biomaterial casi inerte, posee una bioactividad baja en comparación con los tipo 4, que son reabsorbibles y los tipo 3 que son bioactivos, el tipo 2 que es un biomaterial poroso tiene una tasa de bioactividad intermedia entre los tipos 3,4 y los tipo 1.

(B) Dependencia del tiempo en la formación de unión del hueso en una interfase de implante. En este caso A y B son los biomateriales que se unen al hueso en menor tiempo y forman una interfase estable. A y B se encuentran dentro del tipo 3, es decir en el grupo de bioactivos como se explicó anteriormente.

3. OSTEOGÉNESIS Y BIOCMPATIBILIDAD DE MATERIALES.

La osteogénesis se define como la formación de tejido óseo resultante de la activación de las funciones interactivas de los osteoblastos (células del hueso encargadas de sintetizar matriz ósea) y osteoclastos (células del hueso encargadas de la absorción de la matriz ósea) .Dicho proceso ha sido propuesto como el método más conveniente para evaluar la respuesta del hueso a los biomateriales utilizados para su reemplazo (Takao,1989).

Por lo tanto, a partir de este análisis de los patrones de osteogénesis, los biomateriales se pueden clasificar en tres tipos.

Tabla 3. Clasificación de biomateriales según su patrón de osteogénesis (Takao,1989).

PATRON DE OSTEOGÉNESIS	BIOMATERIALES	
OSTEOGÉNESIS INVERTIDA.	Acero inoxidable.	Materiales biotolerantes.
OSTEOGÉNESIS POR CONTACTO.	Titanio y aleaciones, carbono y alúmina.	Materiales bioinertes.
OSTEOGÉNESIS POR ENLACE.	Vidrios bioactivos, hidroxiapatita.	Materiales bioactivos.

Una característica importante a destacar de los biomateriales biotolerantes es que se rodean de una capa delgada de tejido fibroso. Además por su composición química y propiedades superficiales, pueden dar lugar a reacciones adversas del tejido circulante por la liberación de residuos en forma de partículas o de iones. El mejor biomaterial que representa a este grupo, es el acero inoxidable, para el reemplazo del hueso (Park,2000). Se trata del primer material metálico utilizado con relativo éxito para este propósito. Otros materiales biotolerantes son aleaciones base cobalto-cromo, y polimetilmetacrilato (PMMA).

En cambio los biomateriales bioinertes, se caracterizan por no reaccionar de manera apreciable con el tejido, son considerados biológica y químicamente inactivos, aunque como se ha mencionado anteriormente, ningún material de los utilizados hasta ahora para implantes puede considerarse inerte, ya que todos inducen una respuesta en el tejido vivo. Estos biomateriales forman una capa de tejido fibroso de espesor variable que puede variar dependiendo del material y de la extensión del movimiento relativo (Gil y cols.,1990).

En el caso de los biomateriales reabsorbibles, están diseñados para degradarse gradualmente con el tiempo y por tanto, para ser reemplazados por el tejido receptor. Esta definición hace referencia a un concepto ideal de lo que serían los biomateriales reabsorbibles, pero la realidad es que presentan algunas complicaciones que hacen que no tengan una funcionalidad totalmente óptima (Bocaccini,2005). Estas complicaciones están asociadas fundamentalmente, a la dificultad para ajustar las velocidades de reabsorción con las de sustitución por tejido nuevo y al mantenimiento de la resistencia, y de la estabilidad interfacial durante el período de degradación. Están formados por variaciones de fosfato de calcio, y son biodegradables debido a la similitud que comparten con la composición de la fase mineral del hueso.

Después de una presentación general de los biomateriales utilizados como implantes, a continuación se describen una serie de apartados centrados en los vidrios bioactivos, que son el objetivo de desarrollo de este trabajo.

4. PROPIEDADES DE VIDRIOS BIOACTIVOS

De forma correcta un material bioactivo se define como aquel que no es tóxico y que es biológicamente activo, a diferencia de los biomateriales bioinertes que se consideran no tóxicos y biológicamente no activos.

Una definición más completa de material bioactivo fue propuesta por Hench y Wilson; *“un material bioactivo es aquel que genera una respuesta biológica específica en la cara interna del material con el tejido resultando en un enlace entre ambos”* (Hench, y Wilson,1993).

Puede decirse que un injerto óseo ideal, se define como un material poroso, que puede actuar como una estructura para permitir el crecimiento óseo en 3 dimensiones.

De forma teórica, el injerto óseo ideal debería de cumplir las propiedades que se citan a continuación:

1. Ser biocompatible y bioactivo, para promover la osteogénesis.
2. Unir al hueso huésped sin dar lugar a la formación de tejido fibroso.
3. Formar una estructura porosa interconectada que permita la migración celular, el crecimiento del hueso y la vascularización.
4. Tener la posibilidad de cortarse para adaptarse al hueco en el que van a ser alojados (a veces se utilizan gránulos o partículas porosas, en lugar de piezas completas).
5. Deben degradarse a un tiempo especificado para permitir la remodelación por los osteoclastos.
6. Mantener las propiedades mecánicas durante el proceso de degradación y remodelación.
7. El proceso de fabricación del biomaterial debe permitir su producción a baja escala, así como su producción en masa.
8. Ser esterilizables y cumplir con los requisitos reglamentarios que permitan su utilidad clínica (Jones,2015).

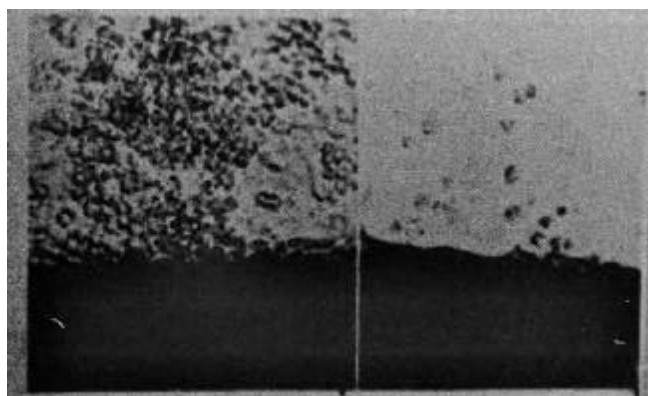
Actualmente en el campo de los biomateriales se formulan 3 importantes preguntas. ¿Qué calidad de vida proporcionarán? ¿Cuánto tiempo durarán? y ¿Cuál es su precio?.

Así pues, un biomaterial debe responder a un compromiso de sus propiedades, resultante de varios factores físicos, fisiológicos, clínicos y técnicos, que deben ser tenidos en cuenta a la hora de su diseño para lograr un comportamiento óptimo que se aproxime a la estructura a reemplazar y no provoque rechazo en el organismo huésped.

Como se ha citado anteriormente, la biocompatibilidad con los tejidos, es la característica principal y más importante a tener en cuenta, de tal forma que no

existan fenómenos de toxicidad o de rechazo capaces de provocar trombosis o coagulaciones en la sangre.

Cualquier material en contacto con la sangre provoca en la interfase biomaterial-tejido, un proceso de coagulación; sin embargo cuando un material es biocompatible, y no es tóxico ni cancerígeno, es capaz de favorecer los procesos vitales de las células que lo rodean, es decir estimulan la formación de nuevo hueso.



A

B

Figura 3. Proliferación de células en la interfase implante-tejido vivo, (A) En esta imagen se puede observar la gran cantidad de células que han sido estimuladas por el biomaterial bioactivo. En cambio en la imagen (B) se observa que la proliferación de células formadoras de hueso es mínima, debido a que el implante es de material plástico, el cuál no tiene propiedades bioactivas.

5. COMPOSICIÓN, ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE VIDRIOS BIOACTIVOS.

De forma general la composición básica de los vidrios bioactivos es SiO_2 , Na_2O , CaO y P_2O_5 . Existen tres características fundamentales en la composición química de estos vidrios, que los hacen altamente reactivos en medio acuoso.

- Contenido de SiO_2 menor al 60 % molar.
- Alto contenido de Na_2O y CaO .
- Elevada relación $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$.

Tabla 4. Composición de materiales bioactivos con utilidad clínica (Jones,2015).

Property	Bioglass 45S5	S45PZ	Glass-ceramic Ceravital	Glass-ceramic Cerabone A/W	Glass-ceramic Imaplant LI	Glass-ceramic Biovent
Composition (wt%)						
Na ₂ O	24.5	24	5-10	0	4.6	3-8
K ₂ O	0		0.5-3.0	0	0.2	3-8
MgO	0		2.5-5.0	4.6	2.8	2-21
CaO	24.5	22	30-35	44.7	31.9	10-34
Al ₂ O ₃	0		0	0	0	8-15
SiO ₂	45.0	45	40-50	34.0	44.3	19-54
P ₂ O ₅	6.0	7	10-50	16.2	11.2	2-10
CaF ₂	0			0.5	5.0	3-23
B ₂ O ₃	0	2				

Respecto a su estructura, puede describirse como una red amorfa de silicatos de vidrio. Es importante conocerla, ya que la velocidad de disolución así como la velocidad de formación de la capa de hidroxicarbonato de apatita, dependen de dicha estructura.

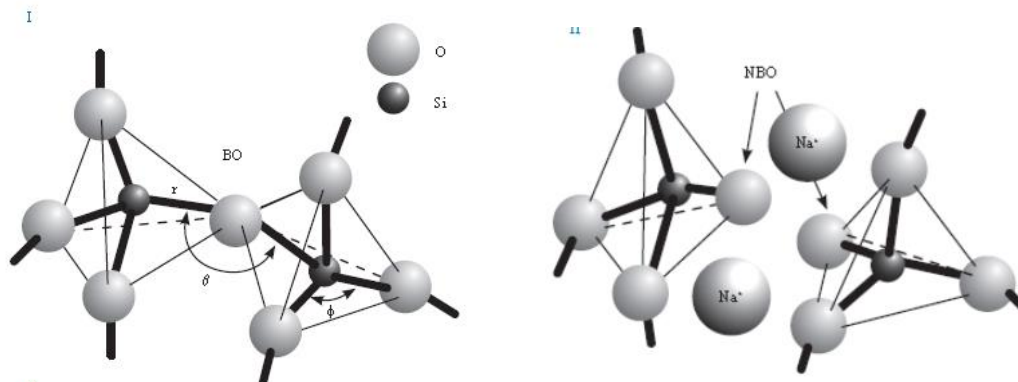


Figura 4. Conjunto de tetraedros de sílice conectados por uniones puentes de oxígeno (BO, bridging oxygen). La red está formada por átomos de silicio unidos por átomos de oxígeno, los átomos de sodio interrumpen la formación enlaces puentes de oxígeno en la red (NBO, non bridging oxygen) (Aguiar y cols.,2011).

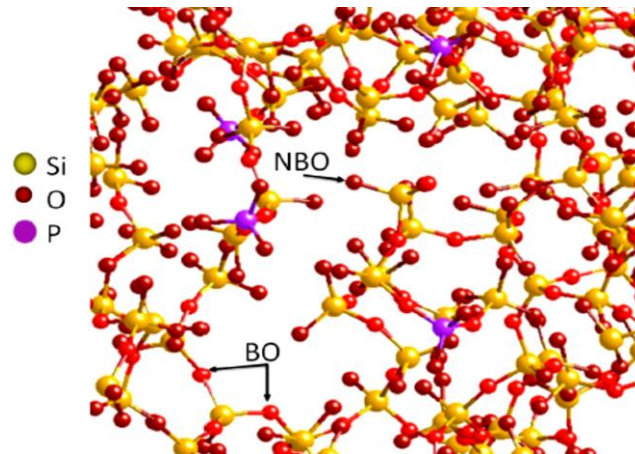


Figura 5. Estructura atómica formada por silicio, oxígeno y fósforo. En esta imagen aparecen otros elementos diferentes a los citados anteriormente, como es el caso del fósforo en forma de fosfato, cuánto mayor es el contenido en fosfato la conectividad de la red aumenta. (Mercier y cols.,2011)

Puede concluirse, que mediante la modificación de la estructura atómica de los biovidrios ya existentes, podrán obtenerse otros nuevos, con el objetivo de mejorar las propiedades de los actuales.

❖ Procedimientos de síntesis de vidrios.

El método más antiguo de síntesis de vidrios consiste en la fusión de una mezcla de reactivos en concentraciones molares adecuadas, seguido de un enfriamiento rápido, el cual produce un aumento de la viscosidad del fluido y, por ello, su solidificación. El sólido resultante conserva la estructura desordenada del fluido, por ello el vidrio puede definirse como un material inorgánico sólido producto de la fusión, que se ha enfriado hasta su rigidez sin que se haya producido la cristalización.

El segundo proceso de síntesis más ampliamente utilizado en la fabricación de biovidrios es conocido como procedimiento de síntesis sol-gel. Consiste en un método químico alternativo que permite la producción de vidrios bioactivos de elevada pureza y homogeneidad, a temperatura ambiente (Li y cols.,1991).

En este proceso, es posible extraer el disolvente del gel simplemente dejándolo reposar a temperatura ambiente durante un período de tiempo, en el cual el gel se encogerá expulsando el agua residual y el disolvente.

Cuando esta etapa termina, si aún quedan disolventes y agua en el material, además de poros de tamaño considerable, se somete a un tratamiento térmico, a temperaturas siempre inferiores a las utilizadas en el método de fusión, para finalmente obtener nuestro material en forma de monolito o de película delgada.

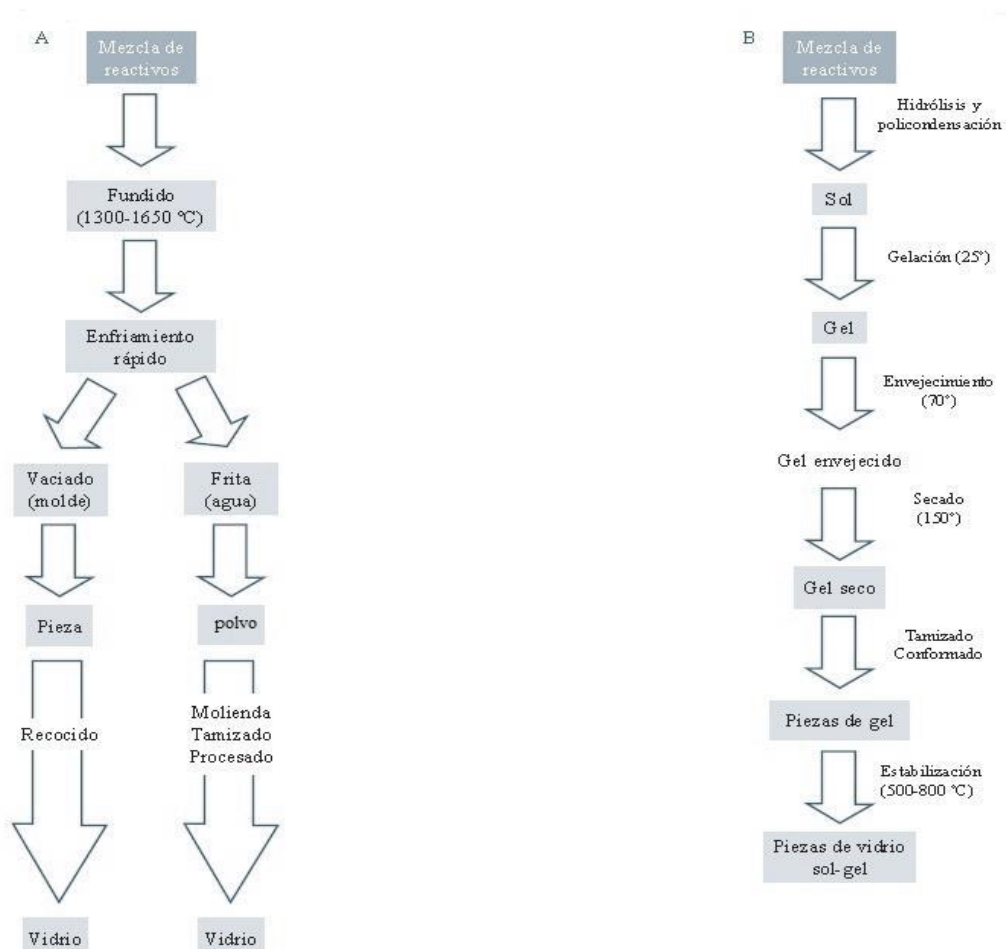


Figura 6. Esquema del procedimiento de síntesis de vidrio por fusión (A) y Procedimiento de síntesis de vidrio sol-gel. (B) (Aguiar y cols.,2011).

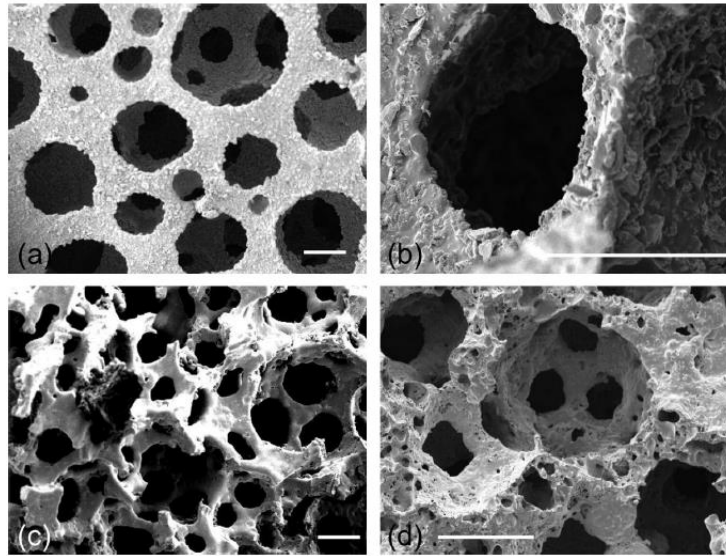


Figura 7. Imágenes de microscopía electrónica de barrido del procedimiento de síntesis sol-gel de un vidrio bioactivo. (a y b) Muestra partículas de cristal dentro de una espuma de polímero después de la polimerización del monómero. (c y d) Proceso de sinterización después del secado (Wu,2011). El proceso de sinterización consiste en el tratamiento térmico de un polvo metálico o cerámico, a una temperatura inferior a la de fusión de la mezcla, para aumentar la resistencia mecánica de la pieza, ya que se ha aumentado el tamaño de grano.



Figura 8. Estructuras 3-D de biovidrios, obtenidas por procedimiento sol-gel. Se observa la porosidad, que permitirá el paso de vasos sanguíneos y de células a través de su interior, para permitir la remodelación del hueso.

Como se citó anteriormente, Bioglass 45S5 fue el primer biovidrio descubierto por el profesor Hench y su equipo, para recoger todo su trabajo de investigación, elaboraron un diagrama ternario basado en los resultados obtenidos sobre la cinética de reacciones superficiales, de un sistema de vidrio formado por $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$ (Hench,1998). Este diagrama relaciona la bioactividad de los vidrios con su composición (Figura 9).

De forma general, el diagrama está compuesto por 4 regiones delimitadas, nombradas como región A, B, C, y D. La zona central está delimitada por la región A, en esta zona las composiciones de los vidrios forman enlace con el hueso, se denomina “*límite bioactivo de enlace con el hueso*”, los vidrios incluidos en esta región están formados por el mismo porcentaje de SiO_2 , Na_2O y CaO . La región S se incluye dentro de la región A, donde los vidrios bioactivos se unen tanto al hueso, como a tejidos blandos y producen la activación de genes relacionados.

En cambio la región B corresponde a los vidrios bioinertes, como por ejemplo el vidrio de las ventanas o las botellas, que tienen un elevado contenido en Si_2O , debido a esto, son materiales muy compactos y rígidos, cuyo elemento formador de red principal es el silicio. Tienen una reactividad demasiado baja, por lo que no se unen al hueso.

Los vidrios de la región C son reabsorbibles, su composición está basada en Si_2O y Na_2O , no se unen al hueso y su reactividad es demasiado alta por ello desaparecen entre los 10 y 30 días después de ser implantados.

Finalmente los vidrios de la región D, no son técnicamente viables porque no tienen en su composición SiO_2 , que es el principal componente formador de los vidrios, y no unen al hueso, por lo que no se están investigando como posibles implantes.

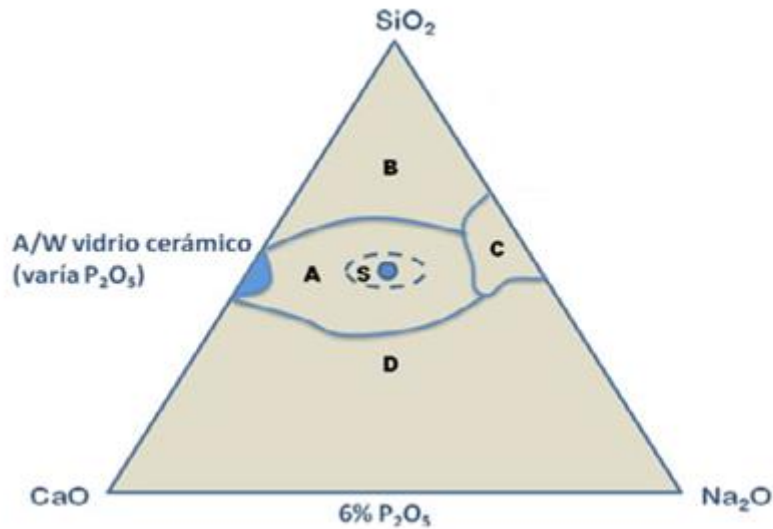


Figura 9. Diagrama de Hench. Región A; Composición de vidrios que unen al hueso. Región B; Composición de biovidrios sin unión al hueso, tienen una reactividad demasiado baja. Región C; Composición de biovidrios sin unión al hueso, por tener una reactividad demasiado alta. Región D, no se forman vidrios. Región S; la composición de estos biovidrios permiten la unión a tejidos blandos.

La reactividad superficial, junto con la rápida velocidad de reacción, son los factores que permiten que el enlace con el hueso se produzca rápidamente. Para que se produzca la formación de la capa de hidroxiapatita carbonatada, que forma el enlace; es necesario que se produzcan una serie de reacciones superficiales en presencia de fluido fisiológico (Gross y cols.,1988). Estas reacciones superficiales se expondrán en el próximo apartado.

6. ¿POR QUÉ LOS VIDRIOS BIOACTIVOS UNEN CON EL HUESO Y ESTIMULAN SU CRECIMIENTO?

La unión con el hueso se atribuye a la formación de una capa de hidroxicarbonato de apatita, la cual interactúa con las fibrillas de colágeno del hueso dañado para formar un enlace estable (Vogel y cols.,2004).

El hueso o tejido óseo está constituido por una matriz en la que se encuentran diversas células. La matriz está constituida por 25% de agua, 25% de proteínas y 50% de sales minerales. Las sales minerales más abundantes son la hidroxiapatita (fosfato tricálcico) y carbonato cálcico. En menores cantidades hay hidróxido de magnesio, cloruro y sulfatos magnésicos. Estas sales minerales se depositan por cristalización en el entramado formado por las fibras de colágeno, durante el proceso de calcificación o mineralización.

Cabe destacar que la apatita biológica $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ se diferencia de la hidroxiapatita sintética en estequiometría, composición, cristalinidad, propiedades físicas y mecánicas pero ha demostrado ser biológicamente equivalente, ya que induce básicamente la misma respuesta celular (Le Geros, y Le geros,1993).

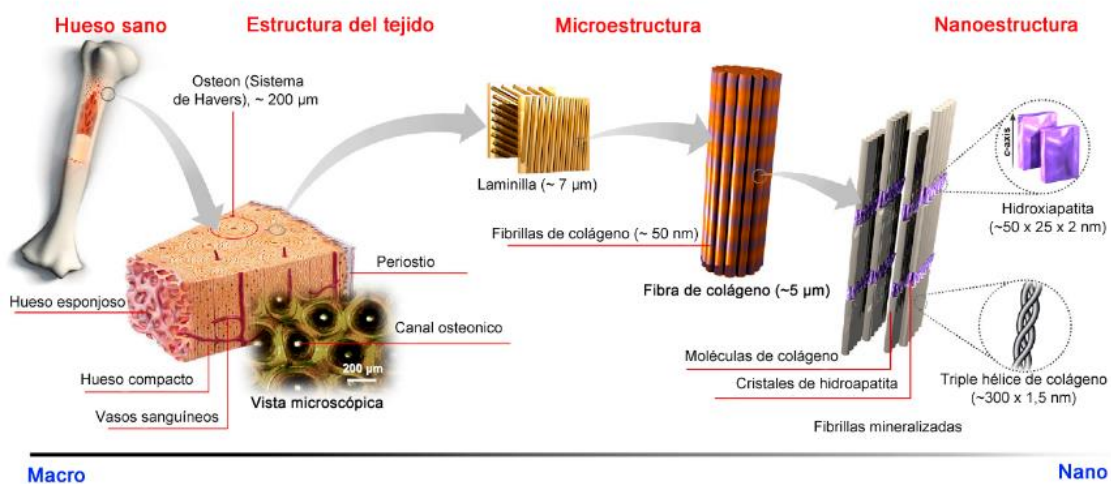


Figura 10. Estructura jerárquica de un hueso típico en varias escalas de longitud. La microestructura del hueso cortical o compacto consiste en sistemas de Havers (círculos en sección transversal y vista microscópica) y en nanoescala, la estructura está compuesta por fibras de colágeno mineralizadas (Sadat-Shojai y cols, 2013).

La estructura del hueso no es totalmente sólida sino que tiene pequeños espacios entre sus componentes, formando pequeños canales por donde circulan los vasos sanguíneos encargados del intercambio de nutrientes. En función del tamaño de estos espacios, el hueso se clasifica en compacto o esponjoso.

En esta unión hueso-hidroxicarbonato de apatita se cree que están implicados determinados procesos como son la adsorción de proteínas, la incorporación de las fibrillas de colágeno, el acercamiento de células progenitoras de la médula, la diferenciación celular y la excreción de hueso de la matriz extracelular, seguida de su mineralización (Puelacher y cols.,1996).

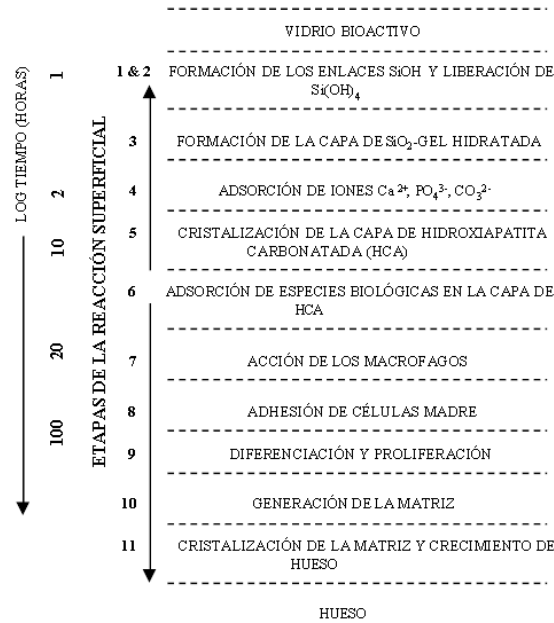


Figura 11. Esquema de la secuencia de reacciones interfaciales, que se producen para formar el enlace entre el vidrio bioactivo y el hueso (Hench y Best,2004).

Una vez el vidrio bioactivo ha sido implantado, se produce una acumulación de los productos en disolución, que modifican la composición química y el pH de la disolución, de tal forma que se crea un ambiente idóneo para la formación de hidroxicarbonato de apatita (HCA) (Lacefield,1993).

Para explicar el comportamiento bioactivo de los vidrios y con ello la formación de la capa de (HCA) Hench y sus colaboradores propusieron un mecanismo constituido por las siguientes etapas:

- Intercambio iónico entre el fluido y la matriz vítrea, y disolución de la red de vidrio.
- Formación de la capa rica en SiO_2 en la superficie del vidrio.

- c. Migración de los grupos Ca^{2+} y PO_4^{3-} a la superficie, a través de la capa rica en SiO_2 .
- d. Formación de una capa de $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ en la superficie del vidrio debido a la incorporación de calcio y fósforo de la solución, y posterior cristalización de la película amorfa de $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ con la incorporación de aniones OH^- , CO_3^{2-} o F^- de la disolución para formar finalmente una capa de HCA.

Estas etapas aunque se intuían que ocurrían, no se han podido demostrar de forma experimental hasta ahora, gracias a los diferentes estudios realizados y a los avances en técnicas analíticas existentes actualmente.

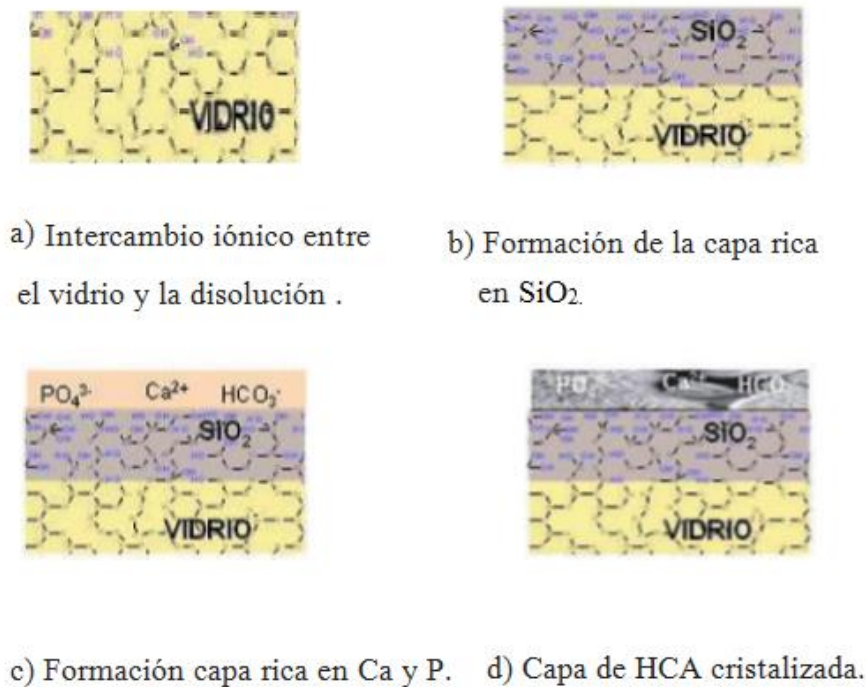


Figura 12. Etapas del proceso de formación de la capa de HCA.

Para poder evaluar la bioactividad de un material, existen varios métodos experimentales. Uno de los más utilizados actualmente por la comunidad científica es el ensayo in vitro. Este ensayo consiste en sumergir el vidrio en un fluido corporal simulado (Simulated Body Fluid, SBF).

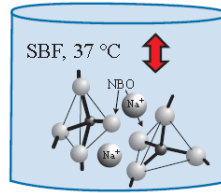


Figura 13. Esquema que representa el sistema en el cual se llevan a cabo los ensayos in vitro. En su interior contiene un fluido con las concentraciones de iones similares a las del plasma sanguíneo humano (SBF) junto con los biovidrios que van a ser analizados, a una temperatura de 37° y pH 7.5.

Después de la inmersión en SBF, durante un tiempo determinado que puede variar desde unas pocas horas hasta días o semanas, se procede a retirar el material, lavarlo en agua destilada, secarlo y realizar su estudio morfológico mediante microscopía electrónica de barrido y análisis de rayos X por dispersión de energías.

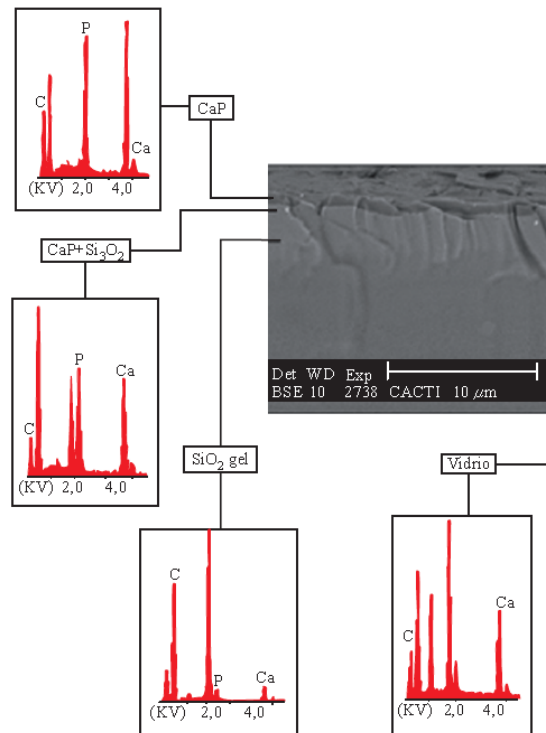


Figura 14. Microscopía electrónica de barrido de vidrios bioactivos y análisis de rayos X. Esta figura representa una microscopía electrónica de barrido y su respectivo análisis de rayos X por dispersión de energías, de un vidrio producido por procedimiento de fusión; después de un proceso de inmersión de 72 horas en un fluido corporal simulado.

Como observarse, existen cuatro zonas, en primer lugar el vidrio original; a continuación una zona de transición que es la capa rica en sílice (SiO_2 -gel). En la superficie, una capa rica en CaP separada de la anterior por una zona intermedia que presenta una mezcla de las dos, conocida como capa mixta de CaP y SiO.

Mediante un análisis detallado de la microscopía electrónica de barrido es posible evaluar el espesor de las diferentes capas identificadas, y así deducir el grado de interconexión de la matriz del vidrio y su grado de bioactividad. Por otra parte, el análisis de rayos X de la capa CaP permite observar la presencia de los elementos químicos constituyentes de la fase inorgánica del hueso humano tales como Ca, P, O, Si, Na, Mg, etc.

Después de realizar numerosos estudios sobre la disolución de productos iónicos y la osteogénesis, se ha llegado a la conclusión de que la bioactividad y la capacidad de un vidrio bioactivo para estimular la regeneración ósea a nivel celular depende de la velocidad de disolución y de la formación de la capa de HCA, que puede ser controlada por la composición y la estructura atómica del cristal.

7. ENSAYOS CLÍNICOS Y APLICACIONES SANITARIAS.

El original Bioglass 45S5, se ha utilizado para reparar defectos óseos en la mandíbula y en ortopedia, en más de un millón de pacientes (Hench,2011).

La primera vez que se utilizó Bioglass 45S5, fue en 1984 como implante para reemplazar los huesos del oído medio, realizado por el doctor Gerry Merwin. El paciente perdió la audición a causa de una infección, que le provocó la pérdida de los tres huesos del oído medio. El implante fue diseñado para que permitiera la transmisión del sonido desde el tímpano hasta la cóclea, y de esta forma poder restaurar la audición (Rust y cols.,1996).

Anteriormente se habían utilizado materiales tales como plásticos y metales, pero estos tipos de materiales fracasaron debido a la capa de tejido fibroso, que se formó a su alrededor después de su implantación. Esta capa de tejido conectivo fibroso, se forma porque el proceso de osteointegración del hueso no se ha llevado a cabo de forma

correcta después de realizar el implante. Este primer implante de oído se colocó en forma de masa fundida es decir, sin tener una forma definida.

Los primeros prototipos realizados después de este implante fueron también de masa fundida para adaptarse a las necesidades de cada paciente. El diseño a medida de cada implante de oído no era viable comercialmente, por lo que el dispositivo fue remodelado, fabricándose en tres tamaños y consiguiendo unas propiedades mecánicas óptimas (Kinnunen y cols.,2000).

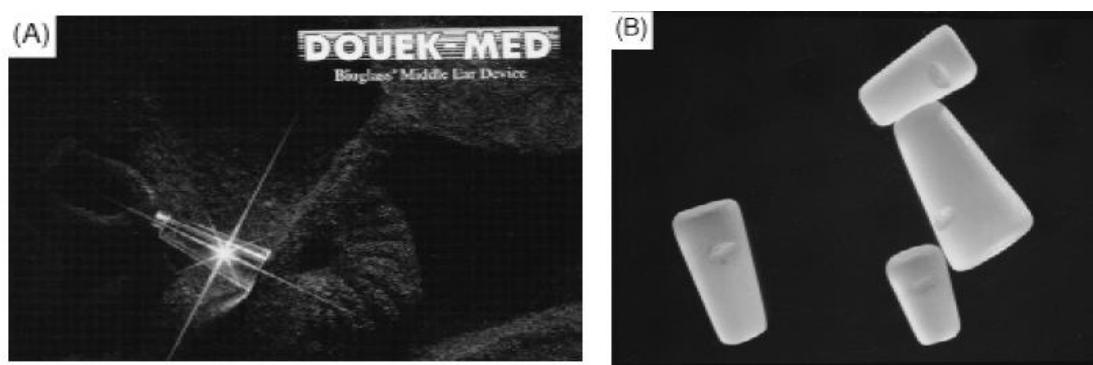


Figura 15. (A) Prótesis de unión al estribo (izquierda) y tímpano (derecha) como sustitución de la cadena de huesecillos. Estructura formada por Bioglass 45S5. (B) Imágenes de estructuras actuales de prótesis de oído.

Tras años de investigación, gracias al éxito de este nuevo tipo de implante, miles de personas consiguieron recuperar la audición.

Otro dispositivo medico monolítico es Monolithic Bioglass 45S5, que se realiza a medida según las necesidades del paciente, en este caso se trata de un implante para restaurar la visión (Thomson y cols.,2011).

Para comprobar su aplicación se realizaron ensayos clínicos en 30 pacientes con visión borrosa debido a un trauma en las plantas orbitales. Los implantes realizados de forma tradicional con la utilización de autoinjertos fracasaron, y tras el período de seguimiento los pacientes volvían a perder la visión debido al modificaciones en el nervio óptico.

Sin embargo, gracias al uso de la tomografía axial computerizada (TAC) del sitio de defecto permitió realizar moldes para la fundición de los implantes de Bioglass 45S5 que luego se colocarían en los ojos. A los 5 años de seguimiento, los pacientes habían recuperado el movimiento completo de sus ojos; su visión ya no era borrosa y el aspecto estético de su cara había mejorado notablemente.

Puede que este tipo de implantes no haya generado grandes beneficios comercialmente, pero si ha demostrado que están ayudando a los pacientes a mejorar su calidad de vida.

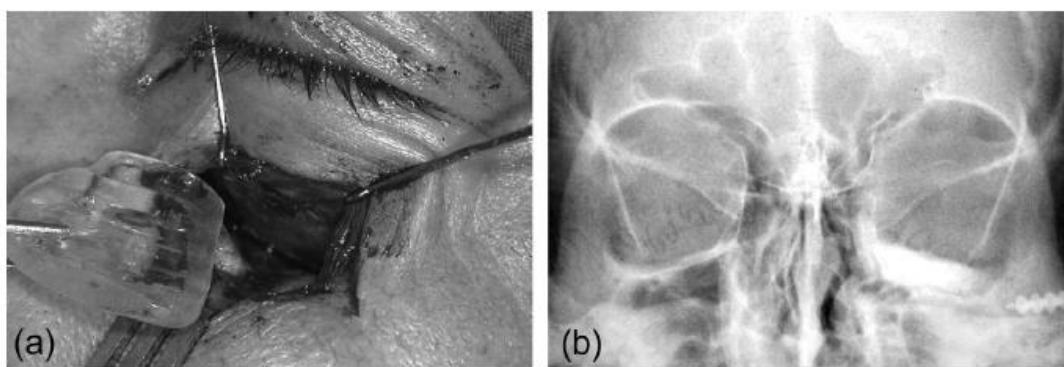


Figura 16. (A) Colocación de implante de biovidrio en el ojo. (B) Análisis de rayos X, demuestra que el implante de vidrio bioactivo ha reparado el trauma en las platas orbitales y los ojos ahora están a la misma altura (Thompson y cols,2011).

Los productos que se encuentran comercializados internacionalmente, están basados en partículas y no en formas monolíticas como los anteriormente mencionados. Las partículas de vidrio bioactivo son utilizadas por cirujanos ortopédicos y dentistas, debido a que estas se pueden moldear e implantar de forma más sencilla que las formas monolíticas que son estructuras de una única pieza.

El primer producto de Bioglass 45S5 en forma de partículas, fue denominado Perioglas, comercializado actualmente bajo el nombre de Novabone. Se utilizó en 1993 como agente reparador de los defectos de la mandíbula, producidos por la enfermedad periodontal. También tiene utilidad regeneradora del hueso, alrededor de la raíz de un diente sano y para la reparación ósea de la mandíbula, de forma que mejore la calidad del hueso para el anclaje de implantes de titanio.

Perioglas tuvo un éxito temprano y fue apoyado por estudios clínicos in vivo que avalaron su actividad ósea regenerativa. Los estudios clínicos (Low y cols.,1997) mostraron que los defectos tratados con Perioglas consiguieron una regeneración del hueso del 70% en comparación con los controles que sólo consiguieron un 35% (Zamet y cols.,1997).

En 1999 un nuevo producto denominado Novabone, se lanzó al mercado gracias al éxito obtenido por las partículas de vidrio bioactivo en la regeneración del hueso dental.

Para la utilización de Novabone los cirujanos utilizaban las partículas de vidrio bioactivo y las mezclaban con la sangre que se encuentra en el sitio de defecto, por lo que se formaba un especie de “masilla” que era mucho más fácil de manejar y colocar en el lugar de intervención.

Para demostrar la eficacia y calidad de este nuevo tipo de material se realizó un estudio en el que se comparó Novabone con autoinjerto, para el tratamiento de la escoliosis idiopática del adolescente (curvatura de la columna). En un grupo de 88 pacientes, 40 recibieron autoinjerto y 48 recibieron Novabone. Después de un período de seguimiento de 4 años, Novabone demostró causar menos infecciones, 2% frente al 5 % de autoinjerto y menores fallos mecánicos 2% frente 7,5%, con el principal beneficio frente al autoinjerto de que no es necesario un sitio donante (Ilharreborde y cols.,2008).

Otro material derivado de la composición de Bioglass 45S5, es conocido actualmente como Bonalive, formado por partículas de vidrio bioactivo S53P4. Bonalive recibió en 2004 la aprobación para ser utilizado como producto ortopédico sustituyendo al autoinjerto. Con respecto a Bonalive existen numerosos ensayos clínicos disponibles incluso más que para Bioglass 45S5 al menos en revistas científicas. Los resultados clínicos obtenidos son buenos, pero su tasa de degradación real puede ser más lenta que de forma teórica.

Cabe mencionar que los vidrios bioactivos han alcanzado su mayor éxito comercial como pegamento dental, bajo el nombre de Novamin. Los estudios clínicos demuestran que el dentífrico puede mineralizar pequeños agujeros en la dentina, lo que conduce a una mejora notable de la sensibilidad dental.

Cuando hay una pérdida de encía, puede quedar expuesta la raíz dental, que está conectada al tejido nervioso por conductos muy pequeños. Este tejido innervado se denomina pulpa dental. Cuando estos conductos entran en contacto con calor o frío, el líquido que contienen puede estimular el nervio y causar dolor en los dientes. También puede producirse hipersensibilidad dental si se desgasta la capa superficial dura del diente, llamada esmalte dental.

Las pastas de dientes convencionales contienen partículas de alúmina como aditivo abrasivo que pueden dañar la dentina y provocar hipersensibilidad, estas partículas pueden ser reemplazadas por Bioglass 45S5, que aportaría mayores beneficios para mejorar la salud dental.

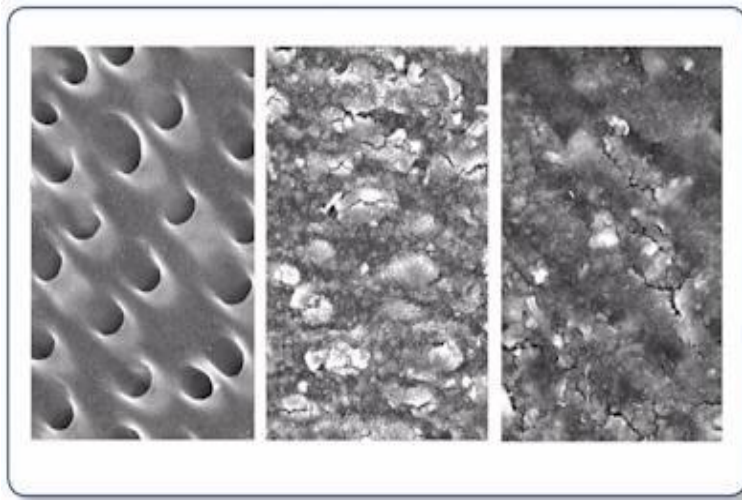


Figura 17. Microscopía electrónica de barrido que refleja la mejora de la dentina, gracias a la acción de Novamin, que contiene partículas de Bioglass 45S5. De izquierda a derecha se observa el relleno de los túbulos que forman la dentina.

Por otro lado, uno de los componentes de las pastas de dientes convencionales es el nitrato de potasio, que anestesia temporalmente los nervios y previene el dolor, en cambio ensayos clínicos realizados en los últimos años demuestran que las partículas de Bioglass 45S5 se adhieren a la dentina y forman una capa de hidroxicarbonato de apatita, que es similar a la composición del esmalte dental y produce un bloqueo de los túbulos que llegan a la pulpa dental, de esta forma alivia el dolor durante períodos más prolongados.

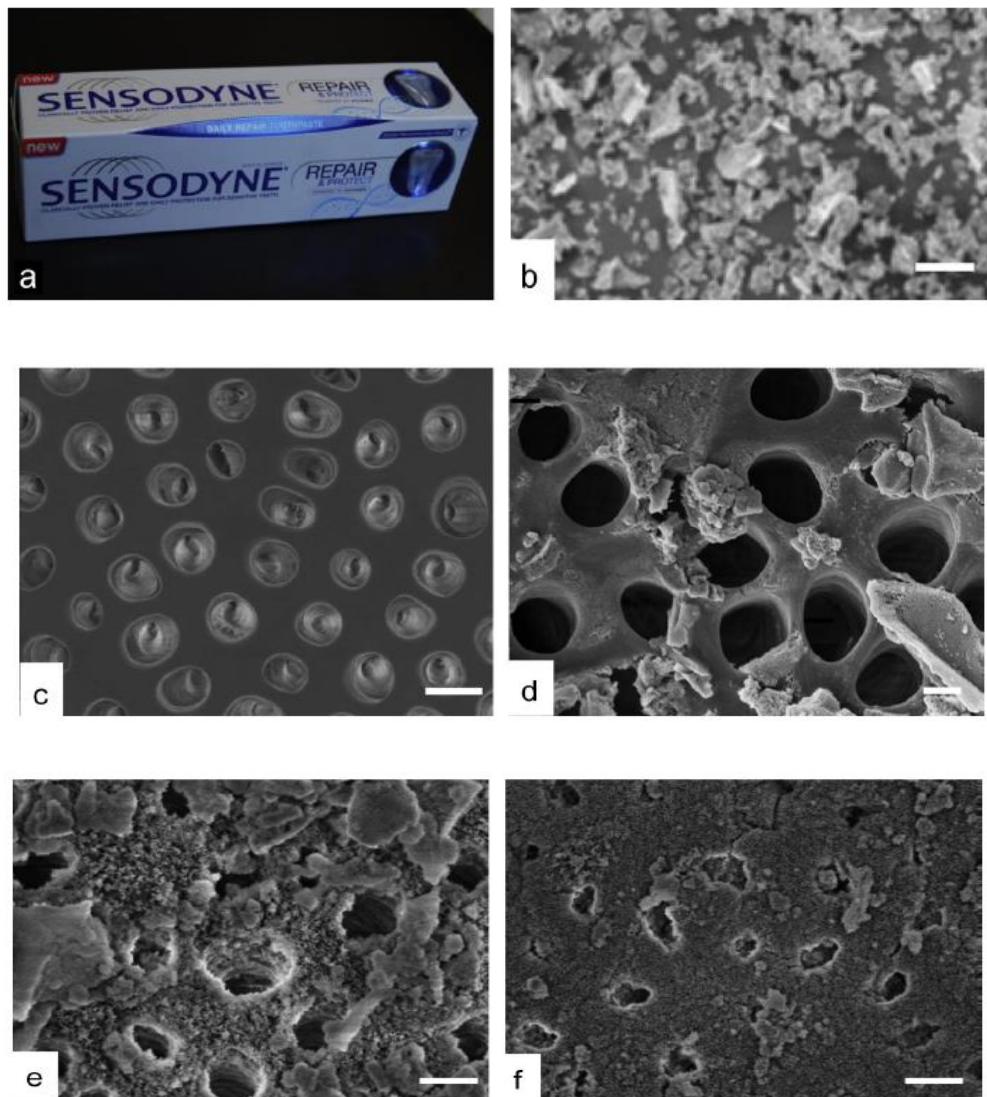


Figura 18. (a) Imagen de pasta dental Sensodyne Repair and Protect, que contiene Novamin formado por partículas de Bioglass 45S5, (b) Imagen de la estructura de Novamin, (c) Microscopía de la dentina humana sin tratamiento con Novamin, (d) Inmediatamente después de la aplicación de Novamin en saliva artificial, (e) 24 horas después de la aplicación de Novamin, (f) Cinco días después de la aplicación de Novamin (Earl y cols.,2011).

La utilidad de Bioglass 45S5, no solamente se limita a las pastas dentales, también tiene utilidad como tratamiento de blanqueamiento.

Generalmente en estos tratamientos se utiliza peróxido de hidrogeno como agente blanqueador, pero pueden dañar el esmalte debido a la desmineralización. Ensayos in vitro demuestran que Novamin puede reparar el esmalte, aunque sólo lo hace en niveles de pre-blanqueamiento.

Durante estos procesos, los dentistas suelen utilizar una técnica denominada “pulido por aire”, que consiste en utilizar partículas de cerámica, normalmente bicarbonato de sodio, como método abrasivo para eliminar las manchas. El uso de Bioglass 45S5, como polvo en el proceso de pulido, tiene como objetivo estimular la mineralización de los túbulos de la dentina, mediante un mecanismo similar al de Novamin.

El pulido por aire con Bioglass 45S5 fue comparado clínicamente con el pulido con bicarbonato de sodio, en base a los resultados obtenidos los pacientes que participaron en el estudio afirmaron que la hipersensibilidad dental disminuyó en un 44%. Como resultado del estudio también se demostró que los dientes tratados con Bioglass 45S5 eran más blancos que los tratados con bicarbonato de sodio.

Otra aplicación sanitaria de los vidrios bioactivos que se encuentra en investigación, consiste en utilizarlos como revestimientos para los implantes metálicos en prótesis de cadera e implantes periodontales (Tagger-Green, y Machtei, 2004). Debido al carácter bioinerte del titanio y sus aleaciones, después de ser implantados producen una encapsulación fibrosa alrededor del implante. El objetivo principal de recubrir este metal con un biovidrio es promover la unión del metal con el tejido y disminuir el grosor esta capa de fibrosa se formada alrededor (Lee, 1996).

Los vidrios bioactivos pueden degradarse con el tiempo, causando inestabilidad en el implante metálico a largo plazo. Por lo tanto las aplicaciones de revestimiento de vidrios pueden ser limitadas, y donde mejor pueden emplearse es en el campo de la odontología, por ejemplo en implantes de titanio con roscas de tornillo.

Cuando se aplican revestimientos de vidrios, el coeficiente de dilatación del vidrio debe de coincidir con el del metal, para evitar que durante el procesamiento se separen ambas fases. Esto es un desafío para los vidrios bioactivos, debido a que el coeficiente de dilatación térmico de Bioglass 45S5 no coincide con el del titanio ni otros metales similares.

Es por ello que este tipo de aplicación sanitaria se encuentra en reciente investigación, para encontrar una composición de vidrios bioactivos que contenga un coeficiente de dilatación térmico similar al del metal que van a recubrir (Gómez-Vega y cols.,2000)

Los estudios llevados a cabo en el campo de la odontología revelan resultados positivos, en cuanto a revestimientos con vidrios bioactivos comparados con recubrimientos de hidroxiapatita, pero en ambos casos puede decirse que es demasiado pronto para evaluar su éxito a largo plazo en relación con la degradación del vidrio bioactivo a largo plazo (Pazo y cols.,2004)

Como aplicación práctica sanitaria que también se encuentra en creciente investigación, se debe citar el uso de vidrios bioactivos con propiedades antibacterianas. Actualmente, las infecciones relacionadas con la cirugía pueden abordarse de dos formas, la primera de ellas utilizando una combinación de implante-fármaco antibacteriano y la segunda utilizando implantes fabricados directamente con biomateriales que poseen propiedades antibacterianas (Moriarty y cols., 2012).

Durante el proceso quirúrgico pueden aparecer importantes infecciones, consideradas uno de los principales problemas asociados a estos procedimientos clínicos. De forma cuantitativa, la incidencia de este tipo de infecciones es baja, pero la morbilidad y la mortalidad que provocan son significativas, por lo que resulta un problema de riesgo grave.

Concretamente la respuesta y la inflamación que se producen en el lugar del material implantado, favorecen la posibilidad de colonización por parte de bacterias. Estos microorganismos forman un biofilm, que puede definirse como “ciudades” de bacterias de diferentes especies que viven en comunidad. Tienen naturaleza polisacárida, se forman por la adherencia de las bacterias a una superficie y producen una matriz protectora. Esta matriz protege a las bacterias de los agentes externos y por ello, limita la acción de los tratamientos antibacterianos (Munukka y cols.,2008).

Es muy importante tratar la infección, antes de que se formen estos biofilms. Las vías de infección son diversas, pero pueden resumirse en tres principalmente.

(1) Contaminación peri-operatoria, puede producirse una contaminación del implante, antes de la cirugía. (2) Contaminación post-operatoria, después de realizar el proceso quirúrgico, debido a heridas abiertas o al uso de dispositivos médicos de carácter invasivo, tales como, tubos de catéteres de perfusión, sondas o drenajes. (3) Propagación hematogena (a través de la sangre) de bacterias de otras partes del cuerpo al biomaterial.

Los microorganismos patógenos que, mayoritariamente, provocan infecciones asociadas a los implantes son *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. Los estudios recogen que el 50% de las infecciones asociadas al uso de catéteres, articulaciones artificiales o válvulas cardíacas se deben a *S. epidermidis* mientras que el 23% de las infecciones asociadas a las partes metálicas de articulaciones protésicas, se deben a *S. aureus*. Por otra parte, *Pseudomona aeruginosa* es responsable de un 7% de las infecciones de articulaciones de cadera y rodilla (Subbiahdoss y cols., 2012).

En definitiva, la actividad antibacteriana asociada a los vidrios bioactivos se justifica en función de los cambios del pH que se producen en el medio como consecuencia de la gran liberación de iones, que se produce cuando se disuelven (Gubler y cols., 2008)

8. CONCLUSIÓN

Al concluir este trabajo, podemos darnos cuenta de las ventajas que ofrecen los vidrios bioactivos en el campo de la medicina y la ingeniería de tejidos. Además de las tradicionales aplicaciones de los biovidrios como implantes en odontología y ortopedia, es de esperar en el futuro otro tipo de aplicaciones de los mismos, debido fundamentalmente a su naturaleza bioactiva.

En los últimos años nuevos modelos de biomateriales comienza a surgir en el ámbito de la salud, dando paso a la nueva medicina regenerativa que se propone reparar los tejidos dañados utilizando mecanismos similares a los que de forma natural utiliza el cuerpo para la renovación de las células.

Así se abre una amplia serie de posibilidades médicas basadas en la bioingeniería de tejidos y órganos a partir de células madre. En esa nueva aplicación participan diversas disciplinas, donde se implica la utilización de biomateriales porosos, denominados

andamiajes o scaffolds, que permiten y favorecen el crecimiento y organización del tejido vivo, a partir de cultivos celulares y factores bioquímicos adecuados que inducen y promueven la regeneración del tejido dañado.

Consecuencia de ello, son las numerosas publicaciones acerca de nuevas posibles aplicaciones de los biovidrios, como son implantes para fijación de fármacos y sustancias bioactivas. También están siendo ensayados materiales cerámicos porosos para la fijación y liberación controlada de antibióticos. Igualmente pequeñas esferas de vidrios vitrocerámicos no porosos, están también siendo ensayadas para evitar tumores cancerosos.

Entre otras de las posibles aplicaciones para los biovidrios se incluyen, las de fijación de proteínas y la inmovilización de enzimas. Otras dos áreas en proceso de expansión, son la fijación sobre vidrios de anticuerpos específicos y el desarrollo de sistemas de cromatografía para la separación y fijación de proteínas.

En la actualidad, en múltiples aplicaciones clínicas se utilizan con éxito diferentes tipos de vidrios bioactivos y se estima que cerca de seiscientos mil personas en el mundo se benefician de un implante de vidrio bioactivo o un derivado.

En conclusión puede decirse que, si unimos la gran cantidad de biomateriales cerámicos y de vidrios bioactivos en experimentación con los ya disponibles, parece inevitable que ambos jueguen un papel importante en la tecnología médica del futuro.

9. BIBLIOGRAFÍA

Aguar H, Serra J, Gonzalez P. Los vidrios bioactivos en el mundo de los biomateriales. Real Sociedad Española de Química. 2011;107 (3),237-242.

Bocaccini, A. R., “Ceramics”, en “Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering”, Eds. Hench, L. L. y Jones, J. R., Woodhead Pub. Ltd., Cambridge, England; 2005.

Brunski, J. B., “Metals”, en “Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine”, 2da Ed., Eds. Ratner, P. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. y Lemons, J. E., Elsevier Academic Press, California, 2004; 137.

Cameron, H. U., “The Implant-Bone Interface: Porous Metals”, en “Bone Implant Interface”, Ed. Hunley, R., St. Luis, Mosby, 1994.

Earl JS, Leary RK, Muller KH, Langford RM, Greenspan DC. Physical and chemical characterization of dentin surface, following treatment with NovaMin technology. J Clin Dent 2011;22, 2–67.

Gil, F. J., Marsal, M., Anglada, M. y Planell, J. A., “Efecto de la microestructura sobre la nucleación y propagación de grietas por deformación cíclica en la aleación Ti6Al4V”, Actas del Congreso Nacional de Tratamiento Térmicos, 1990; 23-42.

Gillam DG, Tang JY, Mordan NJ, Newman HN. The effects of a novel Bioglass Gold, Zirconium and Titanium”, J. Mater. Sci.:Mat. Med., 1977; 653-655.

Gómez-Vega, J. M., Saiz, E. y Tomsia, A. P., “Glass-Based Coatings on Titanium Implant alloy”, J. Biomed. Mater. Res., 1999; 46: 549-559.

Gross, V., Kinne, R., Schmitz, H. J. y Struz, V. L., “The Response of Bone to Surface Active Glass/Glass-Ceramics”, CRC-Crit.Rev. Biocompatibility, 1998; 4:2-15.

Gubler, M., Brunner, T., Zehnder, M., Waltimo, T., Sener, B., Stark, W. Do bioactive glasses convey a disinfecting mechanism beyond a mere increase in Ph.Int. Endod. J., 2008; 41:670-678.

Hench LL. Bioactive materials for gene control. In: Hench LL, Jones JR, Fenn MB, editors. New materials and technologies for healthcare. Singapore: World Scientific; 2011; 25–48.

Hench, L. L. y Jones, J.R., “Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering”, Woodhead Pub. Ltd., Cambridge, England;2005.

Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci – Mater Med* 2006; 17 : 967–78.

Hench, L. L. y Best, S., “ Ceramics, Glasses and Glass- Ceramics”, en “Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine”, 2da Ed., Eds.

Ratner, P. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. y Lemons, J. E., Elsevier Academic Press, California, 2004; 154.

Hench, L. L., “Bioceramics: From Concept to Clinic”, *J. Am. Ceram. Soc.*,1991; 74:1487-1510.

Hench, L. L., “Bioceramics”, *J. Am. Ceram. Soc.*,1998; 81 (7):1705-1728.

Hench, L.L., Wilson, J. *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific, Singapore,1993;1-381.

Ilharreborde B, Morel E, Fitoussi F, Presedo A, Souchet P, Pennecot G-F, et al. Bioactive glass as a bone substitute for spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis a comparative study with iliac crest autograft. *J Pediatr Orthop*,2008;28:347–51.

Jones, J.R. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia*, 2013; 9: 4457-4486.

Kim, H. M., Miyaji, F., Kokubo, T. y Nakamura, T., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1996;(31): 409-422.

Kinnunen I, Aitasalo K, Pollonen M, Varpula M. Reconstruction of orbital floor fractures using bioactive glass. *J Craniofac-Maxillofac Surg* 2000;28:229–34.

Lacefield, W. R., “Hydroxylapatite Coatings”, en “An Introduction to Bioceramics”, Eds. Hench, L. L. y Wilson, J., World Scientific Pub. Co., London.P 1993; 203.

Le Geros, R. Z. y Le Geros, J. P., “Dense HA”, en “An Introduction to Bioceramics”, Eds. Hench, L. L. y Wilson, J., World Scientific Pub. Co., London,1993; 1.

Lee, T. M., Chang, E., Wang, B. C. y Yang, C. Y., “Characteristics of Plasma-Sprayed Bioactive Glass- Coatings on Ti6Al4V Alloy: an in vitro study”, *Surf. Coat. Tech.*, 1996; 79:170-177.

Li R, Clark AE, Hench LL. An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing. *J Appl Biomater* 1991;2:231-9.

Low SB, King CJ, Krieger J. An evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontol Rest, Dent* 1997;17:359-67.

Mercier C, Follet-Houttemane C, Pardini A, Revel B. Influence of P₂O₅ content on the structure of SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅ bioglasses. *J Non-Cryst Solids* 2011;357:3901-9.

Moriarty, T.F., Zaat, S.A., Busscher, H.J. *Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies* (ed), Springer Science & Business Media, New York; 2012.

Munukka E, Lepparanta O, Korkeamaki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, et al. Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. *J Mater Sci – Mater Med* 2008;19:27-32.

Orgaz, F., Capel F., Rincón, J. Ma. , *Materiales bioceramicos y biovidrios*, Bol. Soc. Esp., Ceram, Vidr, 1987, 26, 13-19.

Park, J. B., “Biomaterials”, en “*The Biomedical Engineering Handbook*”, 2a.Ed., Ed. Bronzino, J. D., CRC Press-LLC, Boca Raton, p. IV-1, (2000).

Pavon J, Jimenez-Pique E, Anglada M, Saiz E, Tomsia AP. Delamination under Hertzian cyclic loading of a glass coating on Ti6Al4V for implants. *J Mater Sci* 2006;41:5134-45.

Pazo A, Saiz E, Tomsia AP. Silicate glass coatings on Ti-based implants. *Acta Mater* 1998;46:2551-8. Press, California, 2004; 154.

Puelacher WC, Vacanti JP, Ferrano NF et al “Femoral shaft reconstruction using tissue-engineered growth of bone” *Int J Orel Maxillofac Surg* 1996; 25:223-228.

Rust KR, Singleton GT, Wilson J, Antonelli PJ. Bioglass middle ear prosthesis: long-term results. *Am J Otolaryngol* 1996;17:371-4.

Sadat-Shojai M et al. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater* 2013; 9: 7591-7621. Scientific; 2011:25-48.

Subbiahdoss, G., da Silva Domingues, Joana F, Kuijer, R., van der Mei, Henny C, Busscher, H.J. Bridging the gap between in vitro and in vivo evaluation of biomaterial-associated infections. Springer Science, New York, 2012; 109.

Tagger-Green, N. y Machtei, E. E., “Dental Implants”, en “Encyclopaedia of Biomaterials and Biomedical Engineering”, Eds. Wnek, G. E. y Bowlin, G. L., Marcel Dekker, Inc., London, 2004.

Takao, Y., *Jpn. Soc. Biomater.*, 1989;7:19-23.

Thompson ID. Clinical applications of bioactive glasses for maxillofacial repair. In: Hench LL, Fenn MB, Jones JR, editors. New materials and technologies for healthcare. Singapore: World Scientific; 2011; 77–96.

Thomsen, P., Larsson, C., Ericson, L. E., Sennerby, L., Lausmaa, J. y Kasemo, B., “Structure of the Interface Between Rabbit Cortical Bone and Implants of Gold, Zirconium and Titanium”, *J. Mater. Sci.:Mat. Med.*, 1977;653-655.

Vogel M, Voigt C, Knabe C, Radlanski RJ, Gross UM, Muller-Mai CM. Development of multinuclear giant cells during the degradation of Bioglass particles in rabbits. *J Biomed Mater Res Part A* 2004;70:370–9.

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.

Zamet JS, Darbar UR, Griffiths GS, Bulman JS, Bragger U, Burgin W, et al. Particulate Bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997;24:410–8.

Zhang, D., Leppäranta, O., Munukka, E., Ylänen, H., Viljanen, M.K., Eerola, E., Hupa, M., Hupa, L. (2010) Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 93:475-483.