

INGENIERÍA DE TEJIDO ÓSEO –PLATAFORMAS DE CRECIMIENTO CELULAR REFORZADAS CON VIDRIO BIOACTIVO: PROSPECTIVA COLOMBIANA

Lindsey Alejandra Quintero Sierra*

Bioingeniera, Estudiante Maestría Ingeniería de Materiales, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

E-mail: lindsey.quintero@udea.edu.co

RESUMEN: La ingeniería de Tejidos es un campo multidisciplinario que combina conocimientos en el campo de la ingeniería con procesos biológicos, bioquímicos y biofísicos, con el fin de fabricar materiales que ayuden en la regeneración de tejido dañado. La Ingeniería de Tejidos usa las llamadas plataformas de crecimiento celular para que a través de éstas, se presente la proliferación celular que finalmente formarán parte del nuevo tejido.

Estas plataformas de crecimiento celular deben cumplir con ciertas propiedades tales como permitir la adhesión celular, un porcentaje de porosidad adecuado; además con poros interconectados, una buena resistencia a la compresión y que permitan la proliferación y diferenciación celular.

En este artículo de revisión se habla sobre algunos materiales usados en la fabricación de las plataformas de crecimiento celular, haciendo énfasis en un grupo de cerámicos llamados Vidrio Bioactivos y cómo es la prospectiva en Colombia sobre el desarrollo de este tipo de materiales.

Se encontró que, si bien existen varias investigaciones sobre materiales cerámicos para uso en medicina y sobre plataformas de crecimiento celular en el país, no se encuentran aún muy desarrolladas líneas investigativas en plataformas híbridas con refuerzo cerámico, específicamente vidrio bioactivo, así que es necesario continuar las investigaciones en esta área en el país.

Palabras clave: Ingeniería de Tejidos, Plataformas de Crecimiento Celular, Vidrios Bioactivos

BONE TISSUE ENGINEERING - SCAFFOLDS REINFORCED BY BIOACTIVE GLASS: STATE OF THE ART IN COLOMBIA.

ABSTRACT: Tissue Engineering is a multidisciplinary research field that combines engineering knowledge with biological, biochemical and biophysical processes, in order to produce new materials that help with the regeneration of damaged tissues. Tissue engineering uses the so-called scaffolds for cell growth to ensure the cell proliferation that finally will form part of new tissue.

These scaffolds must meet certain characteristics, such as allowing cell adhesion, a desired rate of porosity, interconnected pores, good compression strength and enabling cell proliferation and differentiation.

The aim of this review article is to talk about some materials used in the production of scaffolds for cell growth, emphasizing on a research group of ceramics called Bioactive Glasses and on the state of the art about the development of this kind of materials in Colombia.

It was found that, although there are several studies about scaffolds and ceramic materials to be used in medicine, there are not yet highly developed lines of investigation for hybrid scaffolds with ceramic reinforcement, specifically bioactive glass. Therefore, it is necessary to continue researching in this field in the country.

Keywords: Tissue Engineering, Scaffold, Bioactive Glass

1 INTRODUCCIÓN

La Ingeniería de Tejidos (IT) es un campo multidisciplinario que combina conocimientos ingenieriles con biología, bioquímica y biofísica para incursionar en el campo médico y así lograr la reparación de tejido dañado [1]. Este campo se vale del uso de materiales biocompatibles con material biológico, como son las células. Dichos materiales son conocidos como sustitutos y pueden presentarse en estructuras sólidas tridimensionales llamadas “scaffolds” o plataformas de crecimiento celular, hidrogeles o cementos óseos para el caso del hueso [2]; su característica principal es que favorezca el crecimiento de tejido a través de sí, mientras dan soporte durante el proceso de reparación hasta finalmente degradarse una vez la zona de inserción se encuentre sana.

Hasta el momento la investigación en IT se ha centrado en mejorar los materiales existentes para la fabricación de estos sustitutos. Los materiales empleados dependen de la aplicación específica en la cual han de ser usados, tal es el caso de los tejidos blandos como la piel donde se utilizan sustitutos de tipo polimérico debido a su similitud con el tejido, o el caso del hueso donde los sustitutos son de tipo cerámico o en combinación con polímero para lograr simular la estructura ósea compuesta de fibras de colágeno (polímero) e hidroxiapatita (HA) (cerámico).

Inicialmente las investigaciones en el campo de la IT se dio en la producción de tejido blando como es el caso de piel debido a la población afectada por quemaduras y otros incidentes que dañan el tejido epidérmico y que por la poca disponibilidad de donantes no es posible reconstruir completamente [3], pero más adelante, debido a la alta incidencia en daño óseo causada por enfermedades como la osteoporosis, la cual afecta aproximadamente a 200 millones de personas en el mundo y provoca gran cantidad de fracturas en la población que la padece [4], se generó una línea investigativa en el tratamiento de tejido óseo. Las fracturas y lesiones óseas son generalmente tratadas con materiales metálicos cuando la lesión es de un tamaño considerable; sin embargo, cuando lo que se presenta es una disminución de masa ósea, tal como ocurre en pacientes con osteoporosis, el uso de prótesis metálicas ya no es tan viable y se recurre a los tratamientos que promuevan la regeneración del tejido [5].

Los sustitutos óseos usados con mayor frecuencia son aquellos fabricados a partir de HA sintetizada en laboratorio, ya que es posible lograr que tenga características similares a la hidroxiapatita natural. La HA sintética suele utilizarse como scaffold o como cemento óseo; son muchas las investigaciones que pueden encontrarse sobre este tema [6] y [7]. También es posible

encontrar estudios realizados con otros tipos de fosfatos de calcio, como es el caso del fosfato tricálcico alfa (α TCP) [2], pero es en los últimos años que otro cerámico ha encontrado cabida en estos tipos de estudio y es el biovidrio, el cual ha demostrado gran capacidad para inducir la formación de nuevo tejido [8]. En Colombia la investigación en IT ya muestra gran progreso para la regeneración de tejido blando y recientes investigaciones han avanzado en sustitutos óseos; lastimosamente aún no se ha logrado incursionar en la industria.

El presente ensayo pretende mostrar los avances en la IT óseo en la investigación Colombiana, iniciando por una breve descripción del área para continuar con una descripción de los proyectos realizados en Colombia en sustitutos óseos, especialmente scaffolds y el uso de biovidrio en tales investigaciones.

2 INGENIERÍA DE TEJIDO ÓSEO

Como se mencionó inicialmente la IT óseo se basa en el uso de materiales combinados con células con el fin de servir como sustituto temporal mientras favorece el crecimiento de nuevo tejido. Esta disciplina nació con el fin de presentar una alternativa de tratamiento debido a que las soluciones convencionales presentan distintos problemas; el principal y el más deseable es el trasplante de tipo alogénico, donde se toma una porción de tejido sano del mismo paciente para ser implantado en la zona de lesión, generalmente desde la cresta ilíaca, pero este tipo de trasplante implica daño en una zona sana además de la limitada cantidad disponible de tejido [1].

Los materiales usados en IT óseo deben poder imitar las características funcionales y mecánicas del hueso, además deben ser oseoinductivos, es decir, que favorezcan el crecimiento de nuevo tejido [1]. Preferiblemente se han usado aquellos materiales similares al hueso como es el caso de la HA sintética, que gracias a su relación calcio/fósforo (Ca/P) cercana a la relación que presenta la hidroxiapatita natural, favorece su unión con el tejido. Son varios los estudios que se han realizado usando este material como sustituto óseo, Deville et al., (2014) [6] fabricaron una plataforma de crecimiento celular de HA por medio de liofilización, logrando obtener matrices con buen porcentaje de porosidad, poros interconectados además presentaban una morfología lamelar, similar a la que se presenta en el hueso; y es debido a esa estructura lamelar que la plataforma de crecimiento celular exhibe una inusual elevada resistencia a la compresión, 145MPa para una porosidad de 47% y 65 MPa para una porosidad de 56%, en comparación con lo reportado para materiales porosos, como es el caso de lo reportado por Lin et al., (2015) [9] para un scaffold de poli-glicerol recubierto con vidrio bioactivo mesoporoso (14.37 MPa para una porosidad de 60%).

También es posible encontrar más recientemente este material asociado a una matriz de tipo polimérica con el fin de mejorar las propiedades de elasticidad en el sustituto, tal es el caso del estudio realizado por Kong et al., (2006) [10], quienes fabricaron un plataforma de crecimiento celular compuesto de quitosano/nano HA, este compuesto demostró mejores propiedades de bioactividad en comparación con la que se presenta al analizar los materiales de forma individual; así mismo Li et al. (2010) [11] prepararon y caracterizaron un compuesto de quitosano/HA por medio de liofilización; se logró también determinar el aumento en la resistencia mecánica.

Silva Cuzmar (2013) [12] fabricó microesferas de HA con el fin de comparar un cemento óseo fabricado con las microesferas con el cemento compacto; determinó que al encontrarse en

microesferas presentaba una mejor respuesta ósea regenerativa *in vivo*. En este tema del uso de HA como sustituto óseo es posible encontrar mucha información; Peño y Garzón-Alvarado (2010) [7] muestran en su artículo de revisión lo trabajado hasta entonces, en dicho artículo se puede conocer que las presentaciones más comunes para la HA aplicada en la regeneración de tejido óseo es como plataforma de crecimiento celular y cemento óseo, siendo el primero el que más se investiga.

En este tipo de estudios, Colombia no se queda atrás, Rincón et al. (2007) [13] pertenecientes a la Escuela de Ingeniería de Antioquia fabricaron matrices tridimensionales de HA, logrando obtener matrices macroporosas o como el caso de González Ocampo et al. (2014) [14] pertenecientes a la Universidad de Antioquia, quienes fabricaron plataformas de crecimiento celular de HA combinando las técnicas de gel-casting y la de infiltración de espumas poliméricas obteniendo como resultado estructuras porosas, con poro interconectado pero con muy baja resistencia mecánica.

Pero la HA no es el único material usado, otros tipos de fosfatos de calcio han sido trabajados en pro de la regeneración ósea; dentro de los cuales cabe mencionar los fosfatos tricálcicos; la fase mineral de este tipo de materiales es similar a la del hueso en un 70%, además posee propiedades osteoconductoras lo que permite el anclaje celular y formación de nuevo tejido óseo; donde es posible encontrar en Colombia trabajos como el realizado por Fajardo Velasco y Lama Mejía (2010) [15] pertenecientes a la Universidad Autónoma de Occidente, quienes fabricaron un cemento óseo a partir de fosfato tricálcico y quitosana con refuerzo de celulosa, obteniendo como resultado las cantidades necesarias de cada uno de los componentes para lograr un cemento óseo con buena resistencia a la compresión.

3 VIDRIOS BIOACTIVOS

Otros de los materiales prometedores son los vidrios bioactivos, este tipo de cerámicos se basan en la formulación inicial patentada por L. Hench conocida comercialmente como Bioglass® [16]; los vidrios bioactivos han demostrado gran capacidad bioactiva. Internacionalmente es posible encontrar una gran cantidad de estudios recientes con vidrios bioactivos usando diferentes composiciones en su constitución pero la gran mayoría hacen uso de la marca comercial.

Li et al. (2014) [17] desarrollaron plataformas de crecimiento celular de Bioglass® con recubrimientos poliméricos con el fin de mejorar la elasticidad sin comprometer la bioactividad y osteoinducción conferidas por el cerámico. Igualmente Correia, Leite, y Mano (2014) [18] desarrollaron plataformas de crecimiento celular de quitosano con nanopartículas de vidrio bioactivo, con el fin de obtener estructuras porosas bioactivas y osteoinductivas; pero con la capacidad de memoria de forma otorgada por el polímero, demostrando la amplia gama de posibilidades que pueden obtenerse con el uso de vidrios bioactivos en la regeneración de tejido óseo, incluso con capacidad de liberación de fármacos como el estudio realizado por Nazemi et al. (2015) [19]. Estos últimos desarrollaron plataformas de crecimiento celular de quitosano con vidrio bioactivo con nanopartículas de PLGA integradas, con el fin de desarrollar un sustituto que tenga capacidad de liberación de fármacos en el tejido óseo según sea la demanda del mismo; lo que permite avanzar en las terapias con fármacos *in situ* como las necesarias para tratar osteosarcomas.

En Colombia el estudio con vidrios bioactivos es escaso, sin embargo, es posible encontrar trabajos realizados con este tipo de cerámico como refuerzo en recubrimientos de prótesis metálicas o en cementos óseos. García, Ceré, y Durán (2006) [20] sintetizaron vidrio bioactivo vitrocerámica e hidroxiapatita por la técnica de fusión para luego ser suspendidas en solución y de esta manera ser usadas como recubrimiento de sustratos metálicos (Ti6Al4V), se demostró que el uso de cerámicas bioactivas servían como protectoras de los materiales metálicos evitando la corrosión y por ende la liberación de iones metálicos en el organismo cuando son implantadas estas prótesis en el cuerpo. De igual forma Monsalve et al. (2014) [21] sintetizaron vidrio bioactivo por fusión y lo usaron para recubrir probetas metálicas para su posterior uso como prótesis; usaron dos técnicas para realizar el recubrimiento, proyección térmica por plasma y por llama. Se pudo evidenciar que los recubrimientos de vidrio bioactivo poseen la capacidad para inducir la formación de una capa de apatita en su superficie similar a la que se encuentra en el hueso.

Otro de los trabajos realizados en Colombia es el realizado por Ciro Zuleta, Zapata, y López (2015) [22] quienes obtuvieron un cemento de α TCP adicionándole partículas de vidrio bioactivo obtenido por fusión. Se logró demostrar que si bien la adición de partículas de vidrio bioactivo en el cemento disminuía la resistencia mecánica, favorecía en gran medida su bioactividad dando lugar a la formación de hidroxiapatita deficiente en calcio, similar a la del hueso, en presencia de fluido fisiológico, lo que está de acuerdo en lo antes mencionado respecto a la gran capacidad de los vidrios bioactivos en mejorar la respuesta fisiológica frente a este tipo de materiales logrando aumentar las posibilidades de regeneración del tejido.

4 TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN EN COLOMBIA

Son muchos los grupos de investigación en Colombia que trabajan cada vez más en desarrollar productos para mejorar la regeneración del tejido tales como el Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional, el Laboratorio de Cultivo Tisular de la Escuela de Ingeniería de Antioquia o grupos de la Universidad de Antioquia como el Grupo de Investigación en Biomateriales (BIOMAT); lastimosamente aún no se logra avanzar en su uso a nivel clínico debido a las exigencias por parte de los comités de ética médica difíciles de cumplir, especialmente porque las investigaciones se centran en el análisis mecánico de los materiales y no en ensayos *in vitro* completos, como son la citotoxicidad o adhesión celular, y por consiguiente no se logran llevar a ensayos *in vivo*.

La tendencia ahora es lograr obtener productos compuestos partiendo de materia prima natural como lo logrado por la Universidad Autónoma de Occidente en la creación de un “Biocompuesto cerámico para la regeneración ósea” constituido por la fase sólida encontrada en caparazones de crustáceos (fosfato tricálcico, óxido de calcio y óxido de zinc) y la fase líquida (quitosano) con el cual obtuvieron una patente otorgada por la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia con Resolución No. 78604 de 2014; y usando métodos de fabricación menos peligrosos con el operario, como es la técnica de sol-gel.

Además, la fabricación de scaffolds usando vidrio bioactivo como material de refuerzo es un tema poco estudiado en Colombia, por lo cual las investigaciones en este campo son necesarias y

haciendo uso de las técnicas de caracterización *in vitro* que puedan determinar su influencia en el tratamiento de tejido dañado.

5 CONCLUSIONES

- Debido al aumento en la población con enfermedades de tipo óseo es necesario buscar alternativas que permitan la regeneración del tejido sin ocasionar problemas inmunológicos como es el caso de los tratamientos convencionales, es en este sentido donde las investigaciones en Regeneración de Tejido son necesarias.
- En Colombia este tipo de investigaciones aún no ha alcanzado su fuerte; sin embargo, es posible encontrar presencia de investigadores en esta línea que logren darle la importancia necesaria incluyendo el uso de materiales obtenidos a partir de productos naturales encontrados en el país.
- Los vidrios bioactivos han demostrado poseer buenas propiedades que logran mejorar la integración de materiales con el tejido óseo, esto los ha hecho promisorios para su uso como refuerzo en plataformas de crecimiento celular. Se hace necesario ampliar esta línea de investigación en Colombia con el fin de obtener productos nacionales más económicos.

6 AGRADECIMIENTOS

La autora agradece al grupo de Investigación en Biomateriales (BIOMAT), especialmente su directora la Dra. Diana Marcela Escobar por su conocimiento sobre el tema. A las doctoras María Esperanza López y Carmiña Gartner por su revisión del artículo. Finalmente al estudiante de maestría Erwin Ciro por su colaboración durante la investigación sobre el tema.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. C. Estrada, A. C. Paz, and L. E. López, “Ingeniería de Tejido Óseo: Consideraciones Básicas”, EIA, Vol. 5, pp. 93–100, 2006.
2. T. H. Qazi, D. J. Mooney, M. Pumberger, S. Geißler, and G. N. Duda, “Biomaterials based strategies for skeletal muscle tissue engineering: Existing technologies and future trends”, Biomaterials, Vol. 53, pp. 502–521, 2015.
3. R. S. Katari, A. Peloso, and G. Orlando, “Tissue Engineering”, Adv. Surg., Vol. Article in, p. 18, 2014.
4. P. Clark, G. Chico, F. Carlos, F. Zamudio, R. M. R. Pereira, J. Zanchetta, and J. Castillo, “Osteoporosis in Latin America: panel expert review”, Medwave, Vol. 13, No. 08, pp. e5791–e5791, 2013.
5. A. Yovana and P. Mateus, “Técnicas empleadas en síntesis de nanocompuestos en ingeniería de tejido óseo”, Mutis, Vol. 4, No. 2, pp. 44–49, 2014.

6. S. Deville, E. Saiz, and A. P. Tomsia, "Freeze casting of hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering", *Biomaterials*, Vol. 27, No. 32, pp. 5480–9, Nov. 2006.
7. A. V. Peño and D. A. Garzón-Alvarado, "Implantes scaffolds para regeneración ósea. materiales, técnicas y modelado mediante sistemas de reacción-difusión", *Rev. Cuba. Investig. Biomed.*, Vol. 29, No. 1, pp. 140–154, 2010.
8. M. N. Rahaman, D. E. Day, B. Sonny Bal, Q. Fu, S. B. Jung, L. F. Bonewald, and A. P. Tomsia, "Bioactive glass in tissue engineering", *Acta Biomater.*, Vol. 7, No. 6, pp. 2355–2373, 2011.
9. D. Lin, K. Yang, W. Tang, Y. Liu, Y. Yuan, and C. Liu, "A poly (glycerol sebacate) -coated mesoporous bioactive glass scaffold with adjustable mechanical strength , degradation rate , controlled-release and cell behavior for bone tissue engineering", *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, Vol. 131, pp. 1–11, 2015.
10. L. Kong, Y. Gao, G. Lu, Y. Gong, N. Zhao, and X. Zhang, "A study on the bioactivity of chitosan/nano-hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering", *Eur. Polym. J.*, Vol. 42, No. 12, pp. 3171–3179, Dec. 2006.
11. H. Li, C.-R. Zhou, M.-Y. Zhu, J.-H. Tian, and J.-H. Rong, "Preparation and Characterization of Homogeneous Hydroxyapatite/Chitosan Composite Scaffolds via In-Situ Hydration", *J. Biomater. Nanobiotechnol.*, Vol. 01, No. 01, pp. 42–49, 2010.
12. E. Silva Cuzmar, "Evaluación histológica y mediante microscopía eletrónica de retrodispersión (MER) dela suplementación de colágeno en soporte de cemento y microesferas de hidroxiapatita para mejorar su efecto osteoconductor", *Autónoma de Barcelona*, 2013.
13. M. Rincón, A. Rodríguez, M. E. Londoño, and A. Echavarría, "Fabricación Y Caracterización De Una Matriz Tridimensional", *Rev. Esc. Ingeniería Antioquia*, Vol. 7, pp. 87–95, 2007.
14. J. González Ocampo, L. M. Acosta Ochoa, D. M. Escobar Sierra, and C. P. Ossa Orozco, "Plataformas De Hidroxiapatita Para Ingeniería De Tejidos Fabricadas Por La Técnica De Gel-Casting Combinada Con Infiltración De Espumas Poliméricas", *Rev. Colomb. Mater.*, Vol. 5, pp. 26–31, 2014.
15. M. L. Fajardo Velasco and A. M. Lama Mejía, "Obtención de un sustituto óseo de fosfatos tricálcio y quitosana con refuerzo de celulosa", *Autónoma de Occidente*, 2010.
16. J. R. Jones, "Review of bioactive glass: From Hench to hybrids", *Acta Biomater.*, Vol. 9, No. 1, pp. 4457–4486, 2013.
17. W. Li, M.-I. Pastrama, Y. Ding, K. Zheng, C. Hellmich, and A. R. Boccaccini, "Ultrasonic elasticity determination of 45S5 Bioglass(®)-based scaffolds: Influence of polymer coating

- and crosslinking treatment”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, Vol. 40C, pp. 85–94, Aug. 2014.
18. C. O. Correia, Á. J. Leite, and J. F. Mano, “Chitosan/bioactive glass nanoparticles scaffolds with shape memory properties”, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 123, No. 2015, pp. 39–45, 2014.
 19. K. Nazemi, P. Azadpour, F. Moztafzadeh, a. M. Urbanska, and M. Mozafari, “Tissue-engineered chitosan/bioactive glass bone scaffolds integrated with PLGA nanoparticles: A therapeutic design for on-demand drug delivery”, *Mater. Lett.*, Vol. 138, pp. 16–20, 2015.
 20. C. García, S. Ceré, and A. Durán, “Recubrimientos bioactivos sobre aleaciones de titanio depositados por la técnica sol-gel”, *Rev. Fac. Ing.*, Vol. 37, pp. 129–140, 2006.
 21. M. Monsalve, E. López, F. Vargas, F. Bolívar, H. Ageorges, and T. Rios, “Influencia de la técnica de proyección térmica en las propiedades mecánicas y en la bioactividad de recubrimientos de vidrio bioactivo”, *Rev. Colomb. Mater.*, Vol. 5, pp. 100–106, 2014.
 22. E. Ciro Zuleta, N. Zapata, and E. López, “Elaboración de un cemento óseo de fosfato de calcio con una adición de biovidrio”, *Bol. la Soc. Española Cerámica y Vidr.*, Vol. 54, pp. 84–92, 2015.