

VIDRIO BIOACTIVO: ANTECEDENTES, TENDENCIAS Y PROSPECTIVAS EN COLOMBIA Y EL MUNDO

Oscar Iván Rojas Giraldo^{1}*

1: Ingeniero de Materiales, Estudiante de Doctorado en Ingeniería de Materiales, Investigador del grupo GIPIMME, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

E-mail: oscar.rojas51@gmail.com

RESUMEN

El mercado de los implantes óseos ha buscado posicionar los vidrios bioactivos como una excelente alternativa para la recuperación, reparación o sustitución de tejidos óseos, pues presentan una gama de propiedades biológicas que lo hacen atractivo para la restauración más rápida y efectiva de los pacientes con problemas ortopédicos. Sin embargo, desde el desarrollo de los vidrios bioactivos, cientos de investigadores han enfocado sus esfuerzos en mejorar las propiedades mecánicas de éstos para aumentar su aplicabilidad en el remplazo tisular. Para dicho fin, se han ideado diferentes estrategias entre las que se encuentran los cambios composicionales, sustituciones iónicas, cambios en cristalinidad y así como, la unión de diferentes materiales. A pesar de los múltiples esfuerzos, no se ha logrado satisfacer las necesidades en propiedades mecánicas, por lo que los cambios morfológicos en el vidrio bioactivo han planteado una nueva visión en la resolución de las falencias que presentan esos materiales.

Si bien a nivel mundial se le ha visto un alto potencial a los vidrios bioactivos y se realizan diversos esfuerzos para adaptarlos a las necesidades con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas con afecciones óseas, en Colombia éste material no ha despertado un alto interés conllevando al uso de materiales tradicionales, que en muchas ocasiones no son la mejor alternativa para brindar a los pacientes afectados una recuperación más rápida y duradera.

Palabras clave. Biomateriales, vidrios bioactivos, scaffold, esferas porosas.

BIOACTIVE GLASSES: BACKGROUND, TRENDS AND PROSPECTS IN COLOMBIA AND THE WORLD

ABSTRACT

Market of bone implants has sought to position bioactive glasses as an excellent alternative for recovery, repair or replacement of bone tissues, since they have a range of biological properties that make them attractive to the faster and more effective restoration of patients with orthopedic problems. However, from the development of bioactive glasses, hundreds of researches have focused their efforts on improving the mechanical properties of these ones to increase their applicability in tissue replacement. For that purpose, different strategies have been devised including compositional changes, ionic substitutions, crystallinity changes and as well as the union of different materials. Despite of the many efforts, it hasn't yet been possible to satisfy the needs in mechanical properties, so the morphological changes in bioactive glasses have raised a prospective in the resolution of shortcoming that have them.

Even though a high potential has been seen for bioactive glasses at global level and different efforts are made to adapt them to the needs in order to improve the quality of life people with

bone diseases, in Colombia this material hasn't aroused a high interest, leading to the use of traditional materials that in many cases aren't the best alternative to provide affected patients a faster and lasting recovery.

Keywords. Biomaterials, bioactive glasses, scaffold, porous spheres.

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de 32000 años [1] el ser humano ha buscado remplazar partes de cuerpo que presentan daños parciales o totales a causa de accidentes o enfermedades degenerativas. Los implantes de origen humano y/o animal (implantes orgánicos) son ideales para la sustitución de tejidos blandos y duros, sin embargo, el alto costo de obtención y los altos riesgos de transmisión de enfermedades, han llevado a la búsqueda y el desarrollo de materiales inorgánicos o sintéticos con características similares tanto estructurales, químicas, mecánicas como biológicas, que garanticen a las personas afectadas recuperaciones más rápidas y duraderas; prolongando de esta manera su longevidad.

En la sustitución de tejidos duros se buscan biomateriales con propiedades mecánicas cada vez más parecidas a éstos, que a su vez presenten excelentes propiedades bioactivas que permitan la biodegradación del biomaterial, la fijación y la proliferación celular, la osteoconducción, la diferenciación celular de células mesenquimales a osteoblastos (osteoinducción) que permitan la deposición de una matriz extracelular sin contacto con el tejido [2–4].

Las aleaciones metálicas son de las más empleadas para el remplazo o sustitución ósea, pues a diferencia de los biocerámicos, proporcionan buenas propiedades mecánicas, aun cuando sus propiedades bioactivas son nulas. Sólo unos pocos biocerámicos cumplen a cabalidad con todas las características deseables en bioactividad, por lo que han ganado gran participación como materiales de relleno o para ser usados como recubrimientos. Entre esos biocerámicos se encuentran los vidrios bioactivos que son una familia de cerámicos de estructura no cristalina basada en silicatos, capaces de generar enlaces con los tejidos blandos y duros del cuerpo humano, gracias al cambio progresivo de éstos en hidroxiapatita (HA) e hidroxiapatita carbonatada (HAC) [5], que le confieren propiedades de osteoconducción, osteoinducción, angiogénesis y que permiten la reabsorción del vidrio bioactivo [6,7]; razón por la que han sido objeto de estudio con el fin de mejorar sus debilidades y posicionarlos en el mercado como los biocerámicos del futuro.

Aunque la creciente demanda de implantes inorgánicos a nivel mundial (Figura 1) [8] da cuenta de la amplia gama de desarrollos en biomateriales que se han realizado para dar respuesta a las solicitudes tanto mecánicas como biológicas en la sustitución ósea, es aún necesario la mejora de éstos para disminuirles las debilidades que presentan. Si bien, en el mundo se potencializa continuamente la industria con el desarrollo de nuevos biomateriales, es lamentable que en el ámbito Colombiano, con alrededor de 20 mil intervenciones quirúrgicas entre cadera y articulaciones que se realizan anualmente (reporte del 2013) [9], se empleen biomateriales importados en su mayoría; dado el exiguo desarrollo de la industria nacional.

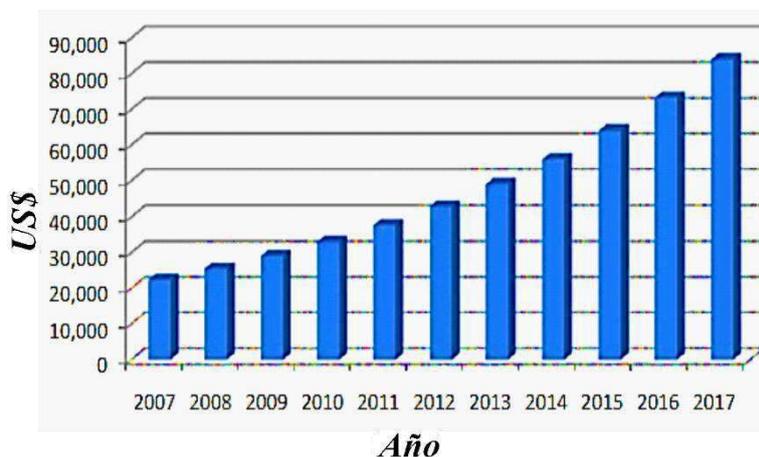


Figura 1. Análisis del mercado global en biomateriales en US\$ Millones [8].

Este artículo pretende evidenciar los avances científicos realizados para con los vidrios bioactivos, lo que actualmente se está trabajando y a lo que se apuesta en un futuro, con el fin de tanto disminuir las falencias en propiedades mecánicas como proporcionar nuevos servicios que mejoren la durabilidad de los implantes y las condiciones de recuperación de los pacientes afectados. Así mismo, se quiere mostrar por qué la dependencia en los biomateriales importados y las dificultades del desarrollo de la industria Colombiana.

2. VIDRIO BIOACTIVO : ANTECEDENTES, TENDENCIAS Y PROSPECTIVAS EN COLOMBIA Y EL MUNDO

Los vidrios bioactivos han llamado mucho la atención del mundo científico y de la industria ortopédica, pues éstos tienen la capacidad de formar una capa compuesta de nanocristales de apatita carbonatada con características químicas y cristalinas similares al hueso natural, permitiendo que los osteoblastos la adopten como un compuesto natural, biotransformándola en una matriz extracelular compuesta de apatita biológica y colágeno (osteointegración y osteogénesis) [10–13]. La formación de dicha capa se da cuando el biocerámico activo entra en contacto con fluidos corporales (in vivo) [10,14] o fluidos corporales simulados (SBF-in vitro) [10], pues se produce un intercambio de iones entre el material bioactivo y el fluido provocando la descomposición de la capa superficial del biocerámico en estas apatitas. Si bien los arduos controles en la fabricación de la HAC serían eliminados al emplear los vidrios bioactivos, dada la capacidad de formar cristales de apatita carbonatada al contacto con fluidos fisiológicos, éstos biocerámicos presentan bajas propiedades mecánicas, conferidas por su estructura amorfa o vítrea; motivo por el cual éstos vidrios han venido siendo depositados en forma de recubrimiento sobre otros biomateriales metálicos inertes, como el Ti-6Al-4V y el acero 316L, encargados del soporte mecánico mientras la capa biocerámica aporta las propiedades bioactivas [5].

A pesar de que dicha combinación, soporte/recubrimiento, garantiza un adecuado desempeño del implante tanto mecánico como biológico, con el fin de generar una recuperación más rápida y efectiva del paciente, en la industria ortopédica nacional colombiana el uso es insipiente. Esto puede deberse a diferentes factores relacionados con el poco desarrollo investigativo nacional sobre los vidrios bioactivos, pues sólo 34 años después de su descubrimiento en 1969 del biovidrio® 45S5 (45% de Silicio y 5% en relación molar de CaO/P₂O₅), por Larry Hench [15], Claudia García et al. [16] realizaron un estudio sobre la resistencia a la corrosión localizada de recubrimientos vítreos depositados sobre sustratos metálicos para aplicaciones biomédicas. Después de la fecha, según los reportes de la base de datos Scopus, se han publicado tan sólo 16 artículos en revistas de alto impacto [17], sobre

estudios basados en el análisis estructural [18], la protección [19], la genotoxicidad [20] de recubrimientos depositados sobre sustratos metálicos realizados vía sol-gel [21,22], electroforesis [23] y por proyección térmica por llama y plasma [24–26]; además de otros estudios enfocados a mejorar la bioactividad del cemento de fosfato de calcio, mediante la incorporación de partículas de biovidrio® [27]. Sumadas a éstas investigaciones, según lo reportado en el GrupLac de Colciencias a la fecha se han realizado algunas tesis de pregrado (9), maestría (2) y doctorado (2) en Universidades como la Universidad Industrial de Santander, la Universidad Nacional de Colombia sede Medellín y la Universidad de Antioquia. La investigación en vidrios bioactivos ha sido tan reducida que en Colombia sólo se encuentra registrada una patente, dada por la adición de polvos de vidrio bioactivo y partículas de sílice a composiciones orales, pertenecientes a Colgate Palmolive Company [28], que no es una empresa colombiana.

2.1 Antecedentes sobre el estudio de vidrios bioactivos

Los estudios investigativos en Colombia sobre vidrios bioactivos se han centrado principalmente en mejorar el desempeño biológico de prótesis metálicas más que de mejorar las características del biocerámico como tal. A diferencia de éstos estudios, tan solo tres de los más reconocidos investigadores a nivel mundial, como son A. R. Boccaccini, L.L. Hench y T. Kokubo han publicado alrededor de 272, 192 y 107 publicaciones sobre el tema, respectivamente. Los estudios investigativos de los vidrios bioactivos por parte de estos autores, en su mayoría, han buscado comprender las características del material en volumen, y no como recubrimiento como ha sido el caso de Colombia, pues son éstos los que podrían revolucionar el mercado del remplazo tisular para dar soluciones más efectivas a las diferentes problemáticas óseas, siempre y cuando le sean solucionados los problemas de fragilidad a éstos.

Desde el desarrollo de los vidrios bioactivos, gran parte de los estudios habían estado centrados a la sustitución iónica de éstos para conocer los diferentes aportes en la cinética de formación de la apatita, cuando están en contacto con fluidos fisiológicos. Por ejemplo, Kokubo et al. investigaron vidrios bioactivos de distintas composiciones, encontrando que al contacto con SBF forman apatita, pues el intercambio de iones de Na^+ , Ca^{2+} , K^+ del biocerámico con los iones de H_3O^+ del SBF, permiten la formación de grupos de Si-OH [10], Ti-OH [29], Zr-OH [30], Nb-OH [31], Ta-OH [32], etc., dependiendo de la composición. Dichos grupos OH⁻ funcionan como puntos de nucleación de la apatita, la cual toma libremente los iones de calcio y fosfato concentrados en los fluidos corporales para el crecimiento de los cristales, estos al alcanzar una relación adecuada de Ca/P e incorporar iones secundarios de Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , forman cristales de apatita con características similares al hueso natural.

Así mismo, Hench et al. desde 1970 estudiaron el comportamiento del sistema ternario $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ que tiene un eutéctico en la composición 45S5 (45% de Silicio y 5 la relación molar $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$), evidenciando que el biovidrio® 45S5 en ensayos in vitro e in vivo presenta la más rápida regeneración ósea [33] con excelentes propiedades de osteoconducción y osteoproducción; convirtiéndolo en el más estudiado y empleado actualmente en la industria ortopédica [6,34]. Han encontrado que las adiciones de B_2O_3 y CaF_2 [35,36] al vidrio bioactivo proporcionan buena adherencia con el hueso huésped, así como han establecido los límites composicionales de P_2O_5 , CaO , Na_2O y SiO_2 al biovidrio® 45S5 [7], que produzcan una adecuada respuesta bioactiva por parte del material, pues por ejemplo diferentes porcentajes molares de SiO_2 en el biovidrio® modifican las velocidad de enlace implante/tejido, siendo los porcentajes molares de sílice comprendidos entre 42-53% los que

proporcionan alta velocidades de enlace entre el vidrio bioactivo y el tejido óseo, sin embargo a medida que éstos aumentan entre 54-60% las velocidades de enlace se retrasan entre 2 a 4 semanas o tienden a ser nulas, para porcentajes superiores al 60% molar en SiO_2 [7].

En otro estudio sobre el mismo sistema del biovidrio® 45S5 con un contenido de 6% en peso de P_2O_5 se estableció para el diagrama ternario, mostrado en la Figura 2, diferentes zonas de composición para las cuales el comportamiento de bioactividad al contacto con SBF varía. En la región A, se obtienen vidrios bioactivos con una alta capacidad de enlace con el hueso huésped y alta formación de colágeno; en la región B, el comportamiento es inerte con la formación de una capa fibrosa no adherente; en la región C, el cerámicos amorfo tiene posibilidad de reabsorberse en una plazo de 10 a 30 días y finalmente, el vidrio obtenido en la región D no es recomendable usarlo en implantes [7].

Lo anterior ha estado dado desde la formulación química del material, sin embargo algunas investigaciones han demostrado la influencia de tratamientos térmicos en la cristalinidad del biovidrio® 45S5. Por ejemplo, Chatzistavrou et al. [37] reportaron la formación de una fase cristalina de $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ como fase principal para tratamientos entre 600 °C y la formación de una fase cristalina secundaria semejante a la hidroxiapatita (HA) cuando la temperatura se sostiene prolongadamente alrededor de 800 °C. Mientras que Lin et al.[38] mostraron que para tratamientos entre 600 y 700 °C, se evidencia la aparición de $\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$ en vez de la fase reportada por Chatzistavrou et al. Por otro lado, Nayak et al. [39] estudiaron temperaturas de tratamiento de 900 °C, encontrando la formación de pequeños núcleos de una apatita, pero de igual forma una alta cantidad de fase cristalina. Dichos aumentos de la cristalinidad del material, con el aumento de la temperatura de los tratamientos térmicos, tienen una influencia directa con la bioactividad del material, pues se genera una disminución en la concentración de iones de silicio que pueden formar grupos OH^- y consigo una disminución de la nucleación de apatita sobre el biocerámico al contacto con fluidos SBF [40]. En conclusión, aumentos en la cristalinidad del material retardan la formación de apatita mientras que la amorficidad del vidrio potencializa el intercambio iónico.

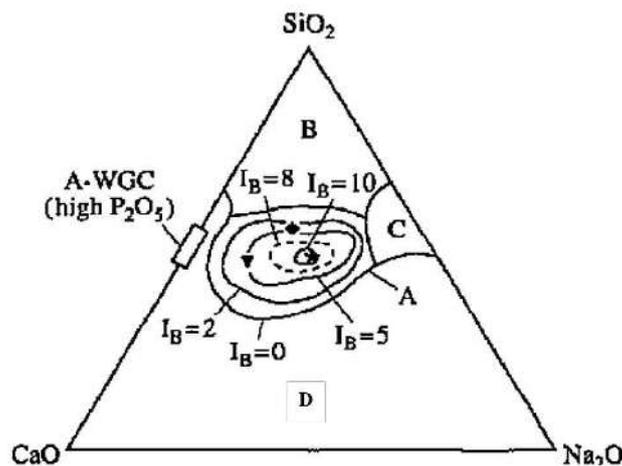


Figura 2. Definición del grado de bioactividad de la zona composición del diagrama ternario de un vidrio bioactivo [7].

Gracias a las investigaciones realizadas por los diferentes científicos alrededor del mundo para establecer comportamientos biológicos con la adición de algunos elementos a los vidrio bioactivos y las investigaciones en tratamientos térmicos para disminuir su cristalinidad, la cual tienen una influencia directa sobre la bioactividad del material [37], se han desarrollado en el mundo diversos vidrios bioactivos para la reconstrucción ósea, entre los que se destacan

el biovidrio® y el bioverit® usados comercialmente sobre todo en odontología donde las exigencias mecánicas no son elevadas.

2.2 Tendencias investigativas de los últimos años sobre los vidrio bioactivos

Dadas la bajas propiedades mecánicas que los vidrios bioactivos presentan, la cuales le reducen el campo de aplicación, en los últimos años, la composiciones base del biovidrio® 45S5 ha venido siendo sustituidas con diferentes iones, con el fin de brindarles mejores propiedades mecánicas además de conferirle otras propiedades, para el uso de éste material en volumen. Entre las sustituciones que han venido siendo estudiadas se encuentran la plata (Ag^+), las de óxido de magnesio (MgO), las Estroncio (Sn^{+2}), las Zinc (Zn^{+2}), entre otras. Por ejemplo, para la sustitución iónica con MgO se han encontrado resultados contradictorios respecto a las propiedades que brinda. Dietrich et al. [41] reportó una mejora en la solubilidad para un biovidrio® 45S6 con contenidos de Mg así como una mayor tendencia a la formación de gel de silicio, que aumenta la velocidad de nucleación de apatita. Sin embargo, Vallet-regi et al. [42] en ensayos in vitro de vidrios bioactivos, indican que la sustitución del CaO con el MgO tiene un efecto negativo en la formación de apatita, concluyendo que contenidos molares de alrededor de 7% genera bajas ratas de formación de ésta. Finalmente, un reciente estudio realizado por Monsalve et al. [43] durante su tesis doctoral, demostró que los vidrios bioactivos de composición $31\text{SiO}_2-11\text{P}_2\text{O}_5-56\text{CaO}-2\text{MgO}$, expuestos en cultivos celulares, presentan una mayor cantidad de células vivas (osteoblastos y premonocitos) comparado con contenidos de 0% molar de MgO , en ensayos biológicos, además de tener buena tendencia a la disolución con habilidad en la nucleación y crecimiento de apatitas, cuando son expuestos a un fluido fisiológicos simulados.

Estudios de sustituciones iónicas con plata elemental demuestran que la bioactividad de los vidrios bioactivos no es influenciada por su incorporación [44]. Sin embargo, El-kandy et al. [45], reportaron que al sustituir iones de Ca^+ por iones de Ag^+ , hay una disminución en la velocidad de disolución del vidrio bioactivo, retardando la formación de apatitas y aunque la plata tiene propiedades bactericidas, contenidos de 2% en peso de plata presentan una efecto tóxico para las células que rodean el implante, mientras que contenidos de 0.75% a 1% en peso de plata, no generan ninguna influencia tóxica [46].

Si bien, los anteriores estudios sobre sustitución iónica siguen la misma tendencia sobre cambios composicionales en los vidrio bioactivos, desde hace algunos años se ha despertado el interés en la evaluación de scaffolds (andamio o estructura de soporte) mesoporosos de vidrio bioactivo, conformados a partir de diferentes técnicas [47–49]; encontrándose que las estructuras porosas presentan mayores ventajas que las estructuras densas [50,51], pues mejoran la revascularización, la cinética de intercambio iónico y consigo la proliferación celular, la osteoconducción y osteointegración, debidos a los aumentos en el área superficial. Si bien las propiedades bioactivas se ven mejoradas, la resistencia mecánica se ve aún más comprometida que en las estructuras densas; por tal motivo, se ha diseñado estrategias de deposición de otros materiales sobre la estructuras porosas, para aumentar las propiedades mecánicas [52–55], como se evidencia en la Figura 3, donde se depositó microesferas de PHBV (Poli 3-(hidroxibutirato-co-3hidroxivalerato)) sobre un scaffold de vidrio bioactivo. De igual forma con éstos estudios, se ha observado que la configuración morfológica de los scaffolds presentan un gran potencial para brindarle a los vidrios bioactivos otros servicios, mediante la incorporación de agentes activos [49,52,56–58], que permitan la profilaxis o tratamiento de infecciones adquiridas durante las cirugías quirúrgico-ortopédicas, pues tratamientos orales o parenterales (vía intravenosa o muscular) puede producir efectos secundarios, toxicidad sistémica [52] así como presentar baja efectividad para combatir las

bacterias de sitio, a causa de la eliminación y/o biotransformación de los medicamentos en otros compuestos, ocasionando un retraso en la cicatrización ósea o el crecimiento interno, la falta de unión de las fracturas, el aflojamiento del implante y, en el peor de los casos, el rechazo del mismo [50,52,59].

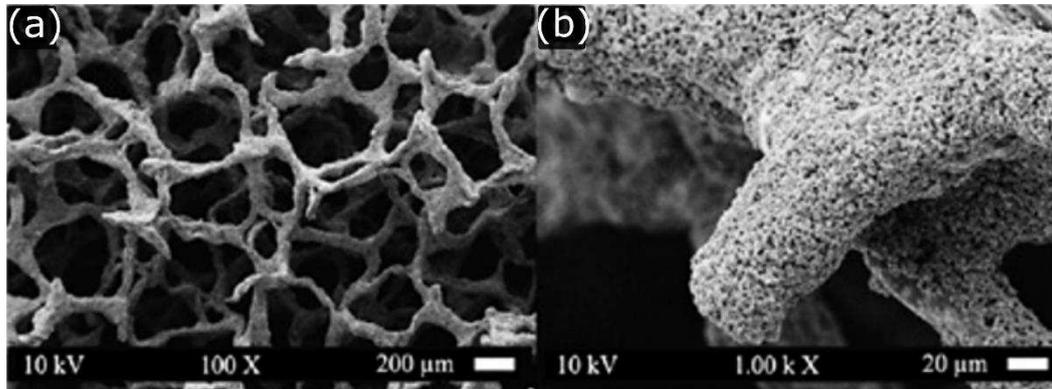


Figura 3. Scaffold de vidrio bioactivo recubierto con microesferas de PHBV a) 100 X; b) 1000 X [52].

2.3 Prospectivas investigativas en Colombia y el mundo en los vidrio bioactivos

Aunque la deposición de distintos biomateriales de refuerzo mejoran las propiedades mecánicas y la incorporación de agentes activos proporcionan otros servicios sobre todo de profilaxis, el intercambio iónico se ve afectado, pues se reduce el área de contacto entre el vidrio bioactivo y los fluidos fisiológicos, disminuyendo la producción de HAC y consigo su bioactividad.

Por tal motivo, surge la pregunta: ¿Qué pasaría si el refuerzo y la incorporación de agentes activos, al vidrio bioactivo, es realizado desde el interior de los polvos tal que no se afecte la superficie de intercambio iónico? A diferencia de lo que se ha trabajado para con los biomateriales, a los que sus propiedades son modificadas a partir de la composición química (sustituciones iónicas caso de los vidrios bioactivos), ordenamiento atómico (cristalinidad) y conformación en compuestos (tanto en volumen como en la formación de recubrimientos), actualmente, se plantean las modificaciones morfológicas de los polvos empleados en la construcción de los scaffolds como una alternativa bastante atractiva para el mejoramiento de éstos en la ingeniería tisular; similar a lo reportado por Thierry Poirier et al. [60] para la formación de esferas porosas obtenidas mediante el proceso de proyección térmica por llama al hacer pasar un material amorfo, que contenía sustancias que se volatilizan a la temperatura proporcionada por la llama (Figura 4). La porosidad generada en ellos, casos de los vidrios bioactivos, posibilitaría el encapsulamiento de agentes activos que se liberen controladamente a medida que se da la degradación del biomaterial. Así como posibilitaría, la incorporación de otros biocerámicos, que al ser consolidados por procesos térmicos, formen una red interna encargada del mejoramiento de las propiedades mecánicas sin comprometer las áreas superficiales de intercambio iónico, su biocompatibilidad y/o bioactividad, que tantas dificultades presentan los actuales scaffolds constituidos de partículas densas.

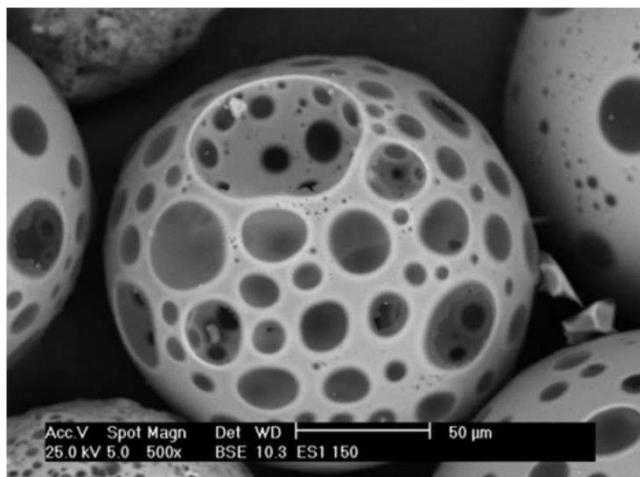


Figura 4. Esferas porosas fabricadas por proyección térmica por llama [60].

Aunque con los años se ha planteado un escenario amplísimo de posibilidades en biomateriales apoyado en las diversas investigaciones desarrolladas a nivel mundial y día a día se plantean diversas alternativas para solucionar las deficiencias de los actuales materiales; Colombia se ha quedado en el uso de biomateriales tradicionales que no sólo no cumplen con la idealidad buscada, sino que en muchas ocasiones no son la mejor solución a los problemas de los pacientes afectados. Adicionalmente, la industria colombiana se ha caracterizado por ser pasiva frente a la investigación en problemáticas globales así como en la inversión de equipos especializados y el empleo de mano de obra calificada, que permita cumplir los altos estándares de calidad con los que deben ser producidos estos biomateriales de sustitución tisular; siendo la salida más conformista el comercializar productos importados, cuando Colombia cuenta con recursos tanto naturales como de talento humano que satisfagan las necesidades nacionales e inclusive se compita con el mercado internacional.

Se cree que para despertar el interés de la industria colombiana, los proyectos y la inversión investigativa deben ser focalizados en las tendencias y las perspectivas que el mercado global demanda. Para el caso de los biocerámicos estaría en buscar estrategias que permitan modificar morfológicamente éstos materiales de manera fácil y eficiente tanto para brindarles propiedades mecánicas más parecidas al hueso humano como proporcionales otros servicios, que ayuden además en el tratamiento de las infecciones adquiridas durante los procedimientos ortopédicos, las cuales constituyen unas de las complicaciones más importantes en el Sistema de Salud Colombiano (SSC) con sobre costos de hasta 300% por paciente [61]. En consecuencia, si los procesos de modificación permiten la obtención de materia prima económica y de calidad que pueda ser usada en distintas aplicaciones y con la incorporación de moléculas activas se disminuirían dichos sobre costos del SSC; de dicha forma, no sólo la industria se interesaría en la puesta en marcha de proyectos que involucren los resultados de las investigaciones sino el interés político nacional aumentaría, a fin de dar solución a las problemáticas que impacten a los ciudadanos colombianos y brindarles una mejor calidad de vida.

3. CONCLUSIONES

La investigación colombiana en biomateriales es insipiente con respecto a los desarrollos que se realizan en el mundo, reflejándose en el insuficiente desarrollo de la industria colombiana. Motivo por el cual es necesario desde la academia focalizar los esfuerzos en dar solución a las problemáticas actuales de los biomateriales, con el fin de despertar el interés de la industria nacional que no sólo permita el desarrollo de la economía colombiana en el ámbito de los

biomateriales sino que ayuden a dar solución a las problemáticas sociales del Sistema de Salud Colombiano.

4. REFERENCIAS

- [1] Binyamin, G., Shafi, B. M., Mery, C. M., “Biomaterials: a primer for surgeons”, *Seminars in Pediatric Surgery*, vol. 15, no. 4, pp. 276–283, 2006.
- [2] Chen, W. C., Kung, J. C., Chen, C. H., *et al.*, “Effects of bioactive glass with and without mesoporous structures on desensitization in dentinal tubule occlusion”, *Applied Surface Science*, vol. 283, pp. 833–842, 2013.
- [3] Shih, C. J., Lu, P. S., Hsieh, C. H., *et al.*, “Effects of bioglass powders with and without mesoporous structures on fibroblast and osteoblast responses”, *Applied Surface Science*, vol. 314, pp. 967–972, 2014.
- [4] Yan, X., Yu, C., Zhou, X., *et al.*, “Highly ordered mesoporous bioactive glasses with superior in vitro bone-forming bioactivities”, *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 43, no. 44, pp. 5980–5984, 2004.
- [5] Monsalve, M., *Síntesis y Deposición de Biovidrios Pertenecientes al Sistema 31SiO₂-11P₂O₅-(58-X)CaO-XMgO Sobre Aleaciones de Titanio y Acero AISI 316L Mediante Proyección Térmica*, Universidad de Antioquia-Universidad de Limoges, 2014.
- [6] Introduction, I.-, Les, I.-, Le, B. I.-, *et al.*, “Utilisation des verres bioactifs dans les dispositifs médicaux implantables ,” pp. 1–20.
- [7] Cao, W., Hench, L. L., “Bioactive materials”, *Ceramics International*, vol. 22, no. 6, pp. 493–507, 1996.
- [8] Industry Experts, “Biomaterials: A global market overview”, *Industry Experts*, pp. 1–290, 2011.
- [9] César Cácuca Ortiz, COLOMBIA DESARROLLA PRÓTESIS BIOCÓMPATIBLES - ARCHIVO DIGITAL DE NOTICIAS DE COLOMBIA Y EL MUNDO DESDE 1.990 - ELTIEMPO.COM, 2013, [Online], Available: <http://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-13118475>, [Accessed: 29-Aug-2016].
- [10] Kokubo, T., Kim, H. M., Kawashita, M., “Novel bioactive materials with different mechanical properties”, *Biomaterials*, vol. 24, no. 13, pp. 2161–2175, 2003.
- [11] Kokubo, T., Ito, S., Huang, Z. T., *et al.*, “Ca,p-rich layer formed on high-strength bioactive Glass-Ceramic A-W.”, *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 24, pp. 331–343, 1990.
- [12] Kokubo, T., “Surface chemistry of bioactive glass-ceramics”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, vol. 120, no. 1–3, pp. 138–151, 1990.
- [13] Kitsugi, T., Yarnaruro, T., Kokubot, T., “Analysis of a W Glass-Ceramic surface by micro-beam X-ray diffraction,” *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 24, pp. 259–273, 1990.
- [14] Ohtsuki, C., Kushitani, H., Kokubo, T., *et al.*, “Apatite formation on the surface of ceravital-type glass-ceramic in the body”, *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 25, no. 11, pp. 1363–1370, 1991.
- [15] Elien De Guire, LARRY HENCH—INVENTOR OF BIOGLASS AND CHILDREN’S AUTHOR—DIES AT AGE 77 | THE AMERICAN CERAMIC SOCIETY, 2015, [Online], Available: <http://ceramics.org/ceramic-tech-today/larry-hench-inventor-of-bioglass-and-childrens-author-dies-at-age-77>, [Accessed: 30-Aug-2016].
- [16] García, C., Galliano, P., Ceré, S., “Electrochemical evaluation of resistance to localised corrosion of vitreous coatings containing particles applied on metallic substrates for biomedical applications”, *Materials Letters*, vol. 57, no. 12, pp. 1810–1814, 2003.
- [17] Subjarea, L., “Scopus - analyze search results - bioactive glasses - structural analysis,” p. 2054, 2015.
- [18] Peláez, A., Garcia, C., Correa, J. C., *et al.*, “Reliability weibull analysis for structural evaluation of bioactive films obtained by sol-gel process”, *Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine*, vol. 254–256, pp. 431–434, 2004.
- [19] García, C., Ceré, S., Durán, A., “Bioactive coatings deposited on titanium alloys”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, vol. 352, no. 32–35, pp. 3488–3495, 2006.
- [20] Peláez, A., Pareja, A., García, C. P., *et al.*, “Genotoxicity effects of ceramic coatings applied on metallic substrates using single cell gel electrophoresis assay in vitro”, *Key*

Engineering Materials, vol. 286, pp. 593–596, 2005.

[21] García, C., Ceré, S., Durán, A., “Bioactive coatings prepared by sol-gel on stainless steel 316L”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, vol. 348, pp. 218–224, 2004.

[22] Durán, A., Conde, A., Coedo, a. G., *et al.*, “Sol-gel coatings for protection and bioactivation of metals used in orthopaedic devices”, *Journal of Materials Chemistry*, vol. 14, no. 14, p. 2282, 2004.

[23] Zhitomirsky, D., Roether, J. A., Boccaccini, A. R., *et al.*, “Electrophoretic deposition of bioactive glass/polymer composite coatings with and without ha nanoparticle inclusions for biomedical applications”, *Journal of Materials Processing Technology*, vol. 209, no. 4, pp. 1853–1860, 2009.

[24] Monsalve, M., Ageorges, H., Lopez, E., *et al.*, “Bioactivity and mechanical properties of plasma-sprayed coatings of bioglass powders”, *Surface and Coatings Technology*, vol. 220, pp. 60–66, 2013.

[25] Monsalve, M., Lopez, E., Ageorges, H., *et al.*, “Bioactivity and mechanical properties of bioactive glass coatings fabricated by flame spraying”, *Surface and Coatings Technology*, vol. 268, pp. 142–146, 2015.

[26] Correa, R., M. Monsalve, López, M. E., *et al.*, “Influencia de los parámetros de deposición en la porosidad y y adherencia de recubrimientos de biovidrios del sistema 31SiO₂-11P₂O₅-51CaO -7MgO elaborados mediante proyección térmica por combustión oxiacetilénica,” *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, vol. 33, no. 1, pp. 92-99, 2010.

[27] Ciro, E., Zapata, N., López, M. E., “Elaboración de un cemento óseo de fosfato de calcio con una adición de biovidrio”, *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, vol. 54, no. 2, pp. 84–92, 2015.

[28] Company Colgate-Palmolive, *COMPOSICIONES ORALES QUE CONTIENEN COMPUESTOS DE POLIGUANIDINO Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS*, Colombia, 2011.

[29] Kim, H.-M., Miyaji, F., Kokubot, T., *et al.*, “Bioactivity of M₂O-TiO₂-SiO₂ (m=na, k) glasses: An in vitro evaluation”, *Ceramic Society of Japan*, vol. 69, pp. 2387–94, 1996.

[30] Uchida, M., Kim, H. M., Kokubo, T., *et al.*, “Bonelike apatite formation induced on zirconia gel in a simulated body fluid and its modified solutions”, *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 84, no. 9, pp. 2041–2044, 2001.

[31] Miyazaki, T., Kim, H. M., Kokubo, T., *et al.*, “Bonelike apatite formation on niobium oxide gel in a simulated body fluid”, *Key Engineering Materials*, vol. 192–195, pp. 43–46, 2001.

[32] Miyazaki, T., Kim, H. M., Kokubo, T., *et al.*, “Induction and acceleration of bonelike apatite formation on tantalum oxide gel in simulated body fluid”, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, vol. 21, no. 1–2, pp. 83–88, 2001.

[33] Best, S. M., Porter, A. E., Thian, E. S., *et al.*, “Bioceramics: Past, present and for the future”, *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 28, no. 7, pp. 1319–1327, 2008.

[34] Bachar, A., “Elaboration et Caracterisations de Bioverres Si-Ca-Na-O et Si-Ca-Na-O-F Dopes A L’azote,” Grado D. Sc., Mat’eriaux, Université de Valenciennes et du Hainaut-Cambresis, Français, 2012.

[35] Hench, L. L., Splinter, R. J., Allen, W. C., *et al.*, “Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials”, *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 5, no. 6, pp. 117–141, 1971.

[36] Hench, L. L., Paschall, H. a, “Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle.”, *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 7, no. 3, pp. 25–42, 1973.

[37] Chatzistavrou, X., Zorba, T., Kontonasaki, E., *et al.*, “Following bioactive glass behavior beyond melting temperature by thermal and optical methods”, *Physica Status Solidi*, vol. 201, no. 5, pp. 944–951, 2004.

[38] Lin, C. C., Huang, L. C., Shen, P., “Na₂CaSi₂O₆-P₂O₅ based bioactive glasses. Part 1: Elasticity and structure”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, vol. 351, no. 40–42, pp. 3195–3203, 2005.

[39] Nayak, J. P., Kumar, S., Bera, J., “Sol-gel synthesis of bioglass-ceramics using rice husk ash as a source for silica and its characterization”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, vol. 356, no. 28–30, pp. 1447–1451, 2010.

- [40] Leenakul, W., Tunkasiri, T., Tongsir, N., *et al.*, “Effect of sintering temperature variations on fabrication of 45S5 bioactive glass-ceramics using rice husk as a source for silica”, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 61, pp. 695–704, 2016.
- [41] Dietrich, E., Oudadesse, H., Lucas-Girot, A., *et al.*, “In vitro bioactivity of melt-derived glass 46s6 doped with magnesium”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 88, no. 4, pp. 1087–1096, 2009.
- [42] Vallet-Regi, M., Salinas, A., Roman, J., “Effect of magnesium content on the in vitro bioactivity of CaO-MgO-SiO₂-P₂O₅ sol-gel glasses”, *Journal of Materials*, pp. 515–518, 1999.
- [43] Monsalve, M. J., *Síntesis y Deposición de Biovidrios Pertenecientes al Sistema 31SiO₂-11P₂O₅-(58-X)CaO-XMgO Sobre Aleaciones de Titanio y Acero AISI 316L Mediante Proyección Térmica*, Grado D. Sc., Universidad de Antioquia, 2014.
- [44] Bellantone, M., Coleman, N. J., Hench, L. L., “Bacteriostatic action of a novel four-component bioactive glass”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 51, no. 3, pp. 484–490, 2000.
- [45] El-Kady, A. M., Ali, A. F., Rizk, R. A., *et al.*, “Synthesis, characterization and microbiological response of silver doped bioactive glass nanoparticles”, *Ceramics International*, vol. 38, no. 1, pp. 177–188, 2012.
- [46] Luo, S. H., Xiao, W., Wei, X. J., *et al.*, “In vitro evaluation of cytotoxicity of silver-containing borate bioactive glass”, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 95 B, no. 2, pp. 441–448, 2010.
- [47] Sanz-Herrera, J. A., Boccaccini, A. R., “Modelling bioactivity and degradation of bioactive glass based tissue engineering scaffolds”, *International Journal of Solids and Structures*, vol. 48, no. 2, pp. 257–268, 2011.
- [48] Cabanas-Polo, S., Philippart, A., Boccardi, E., *et al.*, “Facile production of porous bioactive glass scaffolds by the foam replica technique combined with sol–gel/electrophoretic deposition”, *Ceramics International*, vol. 42, no. 5, pp. 5772–5777, 2016.
- [49] Wu, C., Chang, J., “Multifunctional mesoporous bioactive glasses for effective delivery of therapeutic ions and drug/growth factors”, *Journal of Controlled Release*, vol. 193, pp. 282–295, 2014.
- [50] Zhu, Y., Kaskel, S., “Comparison of the in vitro bioactivity and drug release property of mesoporous bioactive glasses (mbgs) and bioactive glasses (bgs) scaffolds”, *Microporous Mesoporous Materials*, vol. 118, no. 1–3, pp. 176–182, 2009.
- [51] Ochoa, I., Sanz-Herrera, J. A., García-Aznar, J. M., *et al.*, “Permeability evaluation of 45S5 bioglass®-based scaffolds for bone tissue engineering”, *Journal of Biomechanics*, vol. 42, no. 3, pp. 257–260, 2009.
- [52] Li, W., Ding, Y., Rai, R., *et al.*, “Preparation and characterization of phbv microsphere/45S5 bioactive glass composite scaffolds with vancomycin releasing function”, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 41, pp. 320–328, 2014.
- [53] Wei, J., Chen, Q. Z., Stevens, M. M., *et al.*, “Biocompatibility and bioactivity of pdlla/TiO₂ and pdlla/TiO₂/bioglass?? nanocomposites”, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 28, no. 1, pp. 1–10, 2008.
- [54] Ryszkowska, J. L., Auguścik, M., Sheikh, A., *et al.*, “Biodegradable polyurethane composite scaffolds containing bioglass® for bone tissue engineering”, *Composites Science and Technology*, vol. 70, no. 13, pp. 1894–1908, 2010.
- [55] Verrier, S., Blaker, J. J., Maquet, V., *et al.*, “Pdlla/bioglass® composites for soft-tissue and hard-tissue engineering: an in vitro cell biology assessment”, *Biomaterials*, vol. 25, no. 15, pp. 3013–3021, 2004.
- [56] Yao, Q., Noeaid, P., Roether, J. A., *et al.*, “Bioglass®-based scaffolds incorporating polycaprolactone and chitosan coatings for controlled vancomycin delivery”, *Ceramics International*, vol. 39, no. 7, pp. 7517–7522, 2013.
- [57] Wu, C., Chang, J., Xiao, Y., “Mesoporous bioactive glasses as drug delivery and bone tissue regeneration platforms”, *Therapeutic Delivery*, vol. 2, pp. 1189–1198, 2011.
- [58] Zheng, K., Bortuzzo, J. A., Liu, Y., *et al.*, “Bio-templated bioactive glass particles with hierarchical macro-nano porous structure and drug delivery capability”, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 135, pp. 825–832, 2014.
- [59] Liu, Y. Z., Li, Y., Yu, X. Bin, *et al.*, “Drug delivery property, bactericidal property and cytocompatibility of magnetic mesoporous bioactive glass”, *Materials Science and*

Engineering: C, vol. 41, pp. 196–205, 2014.

[60] Poirier, T., Quercia, G., “Formation of hollow vitreous and semi-crystalline microspheres in slag flame spraying”, *Ceramics International*, vol. 41, no. 1, pp. 369–377, 2014.

[61] Ercole, F. F., Maciel, L., Franco, C., *et al.*, “Riesgo para infección de sitio quirúrgico en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas”, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, vol. 19, no. 6, pp. 1-8, 2011.