

Utilización de Diferentes Biomateriales en Reconstrucciones Óseas en Modelos Animales Ovariectomizados

Utilization of Different Biomaterials in Bone Reconstructions in Ovariectomized Animal Models

Víctor Ravelo^{1,2}; Héctor Torres³; Sergio Olate^{2,4} & Marcelo Parra^{2,5}

RAVELO, V.; TORRES, H.; OLATE, S. & PARRA, M. Utilización de diferentes biomateriales en reconstrucciones óseas en modelos animales ovariectomizados. *Int. J. Odontostomat.* 18(3):298-304, 2024.

RESUMEN: Las reconstrucciones quirúrgicas con utilización de injertos óseos, permiten aumentar o estimular la regeneración ósea en estructuras que presentan un defecto óseo o disminución en su capacidad intrínseca de regeneración. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión literaria para describir parámetros clínicos y resultados obtenidos de los tipos de injertos utilizados en regeneración ósea de animales sometidos a ovariectomía. Se realizó una revisión literaria siguiendo las recomendaciones descritas en el informe de transparencias de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura desde enero del 2019 al 14 de abril del 2024, utilizando las bases de datos Medline en los idiomas inglés y portugués. La revisión en Medline identificó 206 artículos. Después de utilizar nuestros criterios de inclusión y exclusión en la evaluación de títulos y resúmenes, obtuvimos 13 artículos para revisión de texto completo. Los artículos seleccionados incluyeron un total de 457 animales. El modelo animal que presentó mayor prevalencia fue la rata (86,43 %), seguido del conejo (8,31 %) y de la oveja (5,25 %). De los 13 estudios, un estudio no encontró cambios significativos en la formación ósea al comparar dos biomateriales, mientras que los demás estudios observaron cambios en su grupo experimental. Podemos concluir que existen diversos materiales para realizar regeneración ósea, aunque el mejor material sigue siendo el hueso autógeno, es necesario mencionar que los sustitutos óseos sintéticos en conjunto con agentes farmacológicos o sustancias químicas de forma localizada en el reparo óseo, podrían ser una alternativa en el tejido óseo osteoporótico.

PALABRAS CLAVE: injerto óseo, regeneración ósea, ovariectomía, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea progresiva, caracterizada por la reducción de la masa ósea, deterioro de tejido óseo y alteración de la arquitectura ósea, comprometiendo la resistencia del hueso y aumentando el riesgo de fractura mediante fuerzas externas (Cosman *et al.*, 2014; Lorentzon & Cummings, 2015). Considerando que la OP es una enfermedad que afecta el proceso normal de formación ósea, existen grupos que presentan mayor riesgo de padecer osteoporosis y mayor prevalencia de fracturas complejas, como personas de edad avanzada, en estado posmenopáusico y personas caucásicas (Akkawi & Zmerly, 2018).

La formación ósea en situaciones de fracturas o defectos óseos es un proceso coordinado de etapas que comienza de forma autónoma en el área afectada. Proceso que incluye formación del hematoma con inflamación, formación del fibrocartílago, formación del callo y remodelación óseos (Kushchayeva *et al.*, 2022). En el hueso OP se desencadena el mismo proceso de formación ósea, pero de forma prolongada, el cual puede complicarse debido a una disminución de los mecanismos fisiológicos y del número de células mesenquimales, angiogénesis, de la capacidad reducida de los osteoblastos de sintetizar fosfatasa

¹ Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

² Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ) Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³ Escuela de Odontología, Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁴ División de Cirugía Oral, Facial y Maxilofacial, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁵ Departamento de Odontología Integral del Adulto, Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

FINANCIAMIENTO. Financiado por la Universidad de La Frontera, Proyecto DIUFRO DI22-0038

alcalina, osteocalcina, colágeno y de la producción de factores transcripcionales (Kangari *et al.*, 2020).

Los tratamientos quirúrgicos que utilizan injertos óseos, permiten aumentar o estimular la regeneración ósea en estructuras que presentan un defecto óseo o disminución en su capacidad intrínseca de regeneración (Dimitriou *et al.*, 2011). El injerto autólogo sigue siendo el material a elección para realizar éste tipo de reconstrucciones debido a sus propiedades de osteogenesis, osteoconducción y osteoinducción. No obstante, presenta desventajas conocidas, tales como, disponibilidad limitada de hueso disponible para extraer, morbilidad del sitio donante, aumento de los tiempos quirúrgicos, entre otros. (Sheikh *et al.*, 2019). Además, en el caso de un hueso osteoporótico, este tiene alterados sus elementos celulares, donde destacan baja actividad de osteoblastos y alta actividad de osteoclastos, lo cual no lo hacen el material de elección al momento de realizar una reconstrucción quirúrgica. Por otro lado, están los aloinjertos, xenoinjertos y materiales sintéticos, los cuales han sido utilizados como marco estructural, andamiaje o "scaffold" para que se produzcan procesos osteoregenerativos mediante osteoconductividad simulando las propiedades biológicas del hueso (Zhao *et al.*, 2021).

A pesar de los beneficios que entregan los diferentes tipos de materiales de injerto actualmente disponibles, sigue existiendo una respuesta por parte del huésped al momento de interactuar con un material de relleno, en relación con la respuesta celular y citoquinas inmunitarias para generar un mecanismo inmunomodulador de la regeneración ósea, por lo que la respuesta del huésped en base a la respuesta inmune y sus funciones anabólicas de la inflamación aguda, presentan un factor importante en la regeneración ósea (Yang & Liu, 2021). El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión de la literatura con búsqueda sistemática para describir parámetros clínicos y resultados obtenidos de reconstrucciones óseas realizadas con diferentes tipos de injertos óseos en modelos animales ovariectomizados que simulen un fenotipo osteoporótico mediante déficit de estrógeno.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Se realizó una revisión de la literatura con búsqueda sistemática siguiendo las recomendaciones descritas en el informe de transparencias de revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA-ScR) (Tricco *et al.*, 2018), para responder la pregunta de investigación

¿Que biomateriales se utilizan en reconstrucciones óseas en modelos animales de osteoporosis por déficit de estrógeno?.

Criterios de elegibilidad: Se incluyeron estudios con una muestra igual o mayor a cinco animales mamíferos sometidos a ovariectomía, que fueran sometidos a procedimientos quirúrgicos de defectos óseos y que evalúen la regeneración y mecanismos de formación ósea. Se excluyeron reporte de caso, estudios secundarios, estudios en animales politraumatizados o con antecedentes de osteotomías previas.

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura desde enero del 2019 al 14 de abril del 2024, utilizando las bases de datos Medline en los idiomas inglés y portugués. Los términos incluidos utilizando AND/OR fueron: (("Bone Transplantation"[Mesh]) OR ("Bone graft")) AND (((Osteoporosis) OR (OVX)) OR (ovariectomized)).

Selección de estudios: La lista completa de referencias identificadas se importó al software Mendeley 2.90.0 (Reference Management, Elsevier, London, England), en donde, los duplicados se eliminaron automáticamente. Los títulos y resúmenes fueron seleccionados de forma independiente por dos investigadores para verificar su elegibilidad. En caso de discrepancia, se obtuvo consenso por discusión o consulta a un tercer revisor. Las referencias que parecían cumplir con los criterios de inclusión fueron revisadas en texto completo por los mismos revisores. Los revisores no ignoraron a los autores o las revistas de los estudios identificados.

Extracción de datos: Dos revisores calibrados extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica de los estudios mediante un formulario de datos predefinido y estandarizado. Se utilizó una prueba piloto para asegurar la homogeneidad de los criterios entre los revisores. Los revisores no estaban cegados a los autores o revistas.

- Datos del grupo de estudio (número de animales, modelo animal, sexo);
- Datos de la investigación (periodo de seguimiento, naturaleza prospectiva o retrospectiva del estudio, aleatorización);
- Datos de la cirugía e injerto utilizado (tipo de cirugía, nombre comercial del injerto, fórmula del injerto, tipo de injertos óseos y su aplicación clínica);
- Métodos imagenológicos y/o microscópicos para realizar el estudio de datos.

RESULTADOS

La búsqueda en Medline identificó 206 artículos. Después de utilizar nuestros criterios de inclusión y exclusión en la evaluación de títulos y resúmenes, obtuvimos 13 artículos para revisión de texto completo (Tabla I).

Los artículos seleccionados incluyeron un total de 457 animales. El modelo animal que presentó mayor frecuencia fue la rata (86,43 %), seguido del conejo (8,31 %) y de la oveja (5,25 %). En relación con los tiempos postquirúrgicos de la ovariectomía (OVX), el que presentó mayor prevalencia de espera de OVX fue de 3 meses (Engler-Pinto *et al.*, 2019; Tao *et al.*, 2019; Dreyer *et al.*, 2020; Ghamor-Amegavi *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Niu *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2024). Mientras que, el estudio que tuvo una espera menor fue de 1 mes (Shaheen *et al.*, 2021) y solo dos estudios esperaron un máximo de 5 meses (Chacon *et al.*, 2023) y 6 meses (Casarrubios *et al.*, 2020) como máximo después de la OVX.

Once estudios realizaron evaluaciones con micro tomografía computarizada e histología. Mientras que, solo el estudio de Shaheen *et al.* (2021a,b) utilizó la histología como el único análisis. Dos estudios realizaron pruebas inmunohistoquímicas (Engler-Pinto

et al., 2019; Xu *et al.*, 2024) y dos estudios realizaron inmunofluorescencia (Liu *et al.*, 2020; Niu *et al.*, 2022). Solo el estudio de Tao *et al.* (2019), realizó pruebas biomecánicas en la zona de regeneración ósea.

Los defectos óseos presentaron un rango de 2,5 a 10 mm de longitud; seis estudios utilizaron defectos óseos de 3 mm (Tao *et al.*, 2019; Dreyer *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Shaheen *et al.*, 2021a,b; Niu *et al.*, 2022), mientras que dos estudios utilizaron defectos de seis milímetros de diámetro (Ghamor-Amegavi *et al.*, 2020; Dam *et al.*, 2020). En relación al tipo de injerto óseo que se aplicó dentro del defecto, seis estudios utilizaron injertos sintéticos (Tao *et al.*, 2019; Casarrubios *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Ghamor-Amegavi *et al.*, 2020; Shaheen *et al.*, 2021a; Xu *et al.*, 2024), 5 estudios utilizaron xenoinjerto (Engler-Pinto *et al.*, 2019; Dam *et al.*, 2020; Shaheen *et al.*, 2021b; Chacon *et al.*, 2023) y tres estudios utilizaron aloinjerto (Dreyer *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Niu *et al.*, 2022). El tiempo postquirúrgico de injerto óseo entre cada estudio presentó un rango de 21 días a 14 semanas, en donde todos los estudios presentaron tiempos diferentes. De los 13 artículos, un estudio (Dreyer *et al.*, 2020) no encontraron cambios significativos en la formación ósea al comparar dos biomateriales, mientras que los demás estudios observaron cambios en su grupo experimental (Tabla II).

Tabla I. Características descriptivas de los 13 estudios incluidos en base a características clínica y tipos de análisis utilizadas para evaluar formación ósea.

| Año, autor | Muestra | Modelo animal | Tipo de injerto | Tiempo post OVX | Tiempo post injerto | Diámetro defecto óseo | Tipos de análisis |
|-------------------------------------|---------|---------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|--|
| Engler-Pinto <i>et al.</i> , 2019 | 32 | Ratas | Xenoinjerto | 3 meses | 30 días | 5 mm | Histología, micro-CT e inmunohistoquímicos |
| Tao <i>et al.</i> , 2019 | 65 | Ratas | Aloplástico | 3 meses | 4 y 8 semanas | 3 mm | Micro-CT, Pruebas biomecánicas y examen histológico |
| Li <i>et al.</i> , 2020 | 12 | Ratas | Aloplástico | 2 meses | 6 semanas | 3 mm | Micro-CT e histología |
| Dreyer <i>et al.</i> , 2020 | 24 | Ratas | Aloinjerto | 3 meses | 21 días | 3 mm | Micro-CT e histología. |
| Liu <i>et al.</i> , 2020 | 60 | Ratas | Aloinjerto | 3 meses | 8 semanas | 4 mm | Micro-CT, histología, inmunofluorescencia e inmunoelectrotransferencia |
| Ghamor-Amegavi <i>et al.</i> , 2020 | 18 | Conejos | Aloplástico | 3 meses | 2, 4, 8 y 12 semanas | 6 mm | Micro-CT y histología |
| Casarrubios <i>et al.</i> , 2020 | 24 | Ovejas | Aloplástico | 6 meses | 12 semanas | 10 mm | Histología y tomografía computarizada (TC) |
| Dam <i>et al.</i> , 2020 | 20 | Conejos | Xenoinjerto | 10 semanas | 4 semanas | 6 mm | Micro-CT e histología. |
| Shaheen <i>et al.</i> , 2021 a | 80 | Ratas | Aloplástico | 6 semanas | 3 semanas | 3 mm | Histología. |
| Shaheen <i>et al.</i> , 2021 b | 16 | Ratas | Xenoinjerto | 1 mes | 14 semanas | 3 mm | Histología. |
| Niu <i>et al.</i> , 2022 | 40 | Ratas | Aloinjerto | 3 meses | 6 semanas | 3 mm | Micro-CT, histología, inmunofluorescencia y PCR |
| Chacon <i>et al.</i> , 2023 | 42 | Ratas | Xenoinjerto | 5 meses | 5 semanas | 2,5 mm | Macroscópico, rayos x, histología |
| Xu <i>et al.</i> , 2024 | 24 | Ratas | Aloplástico | 3 meses | 4 y 8 semanas | 8 mm | Micro-CT, Rayos x, histología e inmunohistoquímica. |

Tabla II. Objetivos y resultados de los artículos incluidos en la revisión.

| Año, autor(es) | Objetivo principal del estudio | Conclusiones |
|-------------------------------------|---|--|
| Engler-Pinto <i>et al.</i> , 2019 | Evaluar la curación de defectos críticos en ratas utilizando L-PRF e injerto bovino. | El grupo de injerto bovino y L-PRF presento mayor hueso neoformado y mayor expresión de VEGF, OCN y BMP-2 |
| Tao <i>et al.</i> , 2019 | Evaluar los efectos del tratamiento combinado de hormona paratiroidea y con β -fosfato β -fosfato tricálcico/colágeno tricálcico/colágeno sobre la curación de defectos en ratas OVX. | El grupo con el combinado de hormona paratiroidea y con β -fosfato β -fosfato tricálcico/colágeno obtuvo mejores resultados que el grupo de control y el grupo de solo β -fosfato tricálcico/colágeno |
| Li <i>et al.</i> , 2020 | Evaluar los efectos de microesferas de hidroxiapatita revestidas con resveratrol para la regeneración ósea en un modelo osteoporótico. | El uso de microesferas de hidroxiapatita con resveratrol muestran una aceleración en la regeneración ósea en un modelo osteoporótico |
| Dreyer <i>et al.</i> , 2020 | Evaluar los efectos del autoinjerto y aloinjerto en la reparación del defecto tibial in vivo en ratas normales y osteoporóticas. | No se encuentran diferencias significativas en la formación ósea tanto en autoinjerto y aloinjerto, sea en ratas normales o ratas con OVX |
| Liu <i>et al.</i> , 2020 | Evaluar la aplicación local del factor 1 α derivado de células estromales en injertos de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea en defectos alveolares. | El uso del factor 1 α derivado de células estromales en injertos de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea aumenta la regeneración ósea en comparación al solo uso de injertos de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea. |
| Ghamor-Amegavi <i>et al.</i> , 2020 | Evaluar el uso de microesferas de silicato de calcio con cáscara de yema e investigar las posibles actuaciones biológicas en la reparación de defectos óseos osteoporótico. | Los gránulos bifásicos de cáscara de yema compuestos por un componente de yema altamente bioactivo y biodegradable y un componente de cáscara de silicato es capaz de equilibrar y mejorar las propiedades fisicoquímicas y la actividad osteogénica en modelos de OVX |
| Casarrubios <i>et al.</i> , 2020 | Evaluar el uso de 2 tipos de scaffolds de hidroxiapatita y silicio (nanocristalina y cristalina) adicionando VEGF para estimular la regeneración ósea en modelo osteoporótico. | Los modelos que utilizaron scaffolds de SiHA con microestructura de cristalina adicionados con VEGF, demostraron una regeneración ósea significativamente mayor que los demás modelos utilizados. |
| Dam <i>et al.</i> , 2020 | Determinar el efecto de la administración intermitente de hormona paratiroidea (PTH) sobre la elevación del seno maxilar y aplicación de xenoinjerto en conejos osteoporóticos inducidos por ovariectomía y glucocorticoides. | Si bien el uso de PTH aumento la densidad ósea medida en el fémur, los modelos en los senos maxilares no presentaron variaciones significativas en las mediciones imagenológicas e histomorfométricas de los injertos. |
| Shaheen <i>et al.</i> , 2021 a | Evaluar la regeneración ósea en defectos óseos utilizando beta fosfato tricálcico (β -TCP) junto inyecciones de alendronato y simvastatina en modelos sanos y OVX. | El uso combinado de alendronato y simvastatina en el modelo de OVX injertado con β -TCP mostro un aumento significativo en la regeneración ósea en comparación a los tratamientos únicos, mientras que en los controles sin OVX el uso de alendronato y simvastatina no mostraron mejoras significativas en la regeneración ósea |
| Shaheen <i>et al.</i> , 2021 b | Evaluar el efecto de la inducción osteoporótica después de ocho semanas de curación inicial en defectos óseos injertados con un material de xenoinjerto en ratas. | La inducción osteoporótica revelo en la evaluación histológica una alteración negativa significativa en la regeneración ósea en ratas OVX en comparación con ratas control. |
| Niu <i>et al.</i> , 2022 | Investigar el efecto de las células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSC) combinadas con pegamento de fibrina (FG) en el proceso de curación de alveolos en ratas con osteoporosis, además de como estimar el papel de los receptores de estrógeno (RE) desempeñados en la diferenciación de BMSC. | Las BMSC en ratas OVX mostraron una menor expresión de RE en comparación a ratas sanas, el uso combinado de BMSC y FG en alveolos de ratas OVX demostró una mayor regeneración ósea que el grupo de solo FG, lo que demuestra que un uso combinado podría tener potencial en la reparación de defectos alveolares en condiciones de osteoporosis. |
| Chacon <i>et al.</i> , 2023 | El objetivo de este estudio fue investigar la capacidad osteoregenerativa de los scaffolds de colágeno (Co)/quitosano (Ch)/hidroxiapatita (Ha) en ratas OVX. | Los scaffolds de Co/Ch/Ha estimulan la regeneración ósea, sin embargo, es significativamente mayor en los modelos no OVX. |
| Xu <i>et al.</i> , 2024 | Evaluar el uso de hormona paratiroidea y simvastatina de liberación controlada e in situ scaffolds de ácido poliláctico para la regeneración ósea en modelo OVX. | La utilización de hormona paratiroidea y simvastatina demostró una mejora en la regeneración ósea en comparación a la hormona paratiroidea por si sola y que el control, además de una ausencia de toxicidad, los autores comentan que, si bien se obtuvieron resultados prometedores, las limitaciones como el tiempo de observación y proporción de los fármacos son elementos aun por investigar. |

DISCUSIÓN

Para alcanzar el éxito en la reconstrucción de defectos óseos, es necesario que se generen factores inductivos y reclutamiento de células inflamatorias mediante procesos de señalización dentro del entorno (Majidinia *et al.*, 2018). A pesar de que los biomateriales proporcionan soporte estructural y son utilizados como portadores de, factores de crecimiento y células madres, las propiedades bioquímicas de superficie de los biomateriales, la presencia de biomoléculas y la tasa de degradación, influyen en la adhesión, proliferación y diferenciación celular óseo (Lee *et al.*, 2019).

En base a nuestra revisión, observando que el modelo animal en ratas fue el más utilizado para evaluar regeneración ósea. Todos los estudios realizaron protocolos diferentes en relación al biomaterial utilizado. Mientras que los análisis realizados para medir la formación ósea fue similar. A pesar de la variedad de materiales que se utilizan para la regeneración ósea, estos no permite obtener las propiedades biológicas fundamentales; debido a esto, se busca desarrollar sustitutos óseos sintéticos, que presenten una estructura porosa e interconectada para poder simular la mecánica fuerte que presenta el hueso, los cuales han presentado dificultades en su propiedad osteoconductoras, osteointegración y vascularización (Zhao *et al.*, 2021).

De los estudios que utilizaron aloinjerto o xenoinjerto, solo un estudio (Dreyer *et al.*, 2020) no encontró cambios significativos en la formación ósea de ambos materiales en modelo de ratas sin osteoporosis y con osteoporosis. Es necesario identificar las diferencias que presenta el hueso con osteoporosis en comparación con el hueso "sano" debido a sus respuestas fisiológicas para determinar el sustituto óseo a utilizar (Amini & Lari, 2021). Shaheen *et al.* (2021b), evaluó la regeneración ósea mediante xenoinjerto en defectos óseos de ratas con osteoporosis y sanas; sus resultados dejan en evidencia que existe mayor formación ósea en defectos óseos en los animales sanos en comparación a aquellos con osteoporosis, además que, el biomaterial presentó mayor reducción del mismo en condiciones de osteoporosis, áreas más grandes de espacio de tejido conectivo en comparación con el hueso sano.

El compuesto principal del hueso es el mineral de fosfato cálcico apático, los materiales sintéticos más utilizados y estudiados se encuentran las cerámicas de fosfato de calcio con sus derivados y la

hidroxiapatita, siendo el b-fosfato tricálcico (b-TCP) el que presentar propiedades osteoconductoras, y su reabsorción está mediada por células, además de proporcionarle funcionalidades bactericidas (Böhner *et al.*, 2020). Por lo que incorporarle o combinarle con otros factores de crecimiento, sustancias, medicamentos o colágenos, permitirá mejorar el potencia osteoinductiva y osteoconductoras del b-TCP (Nugraha *et al.*, 2023). Tao *et al.* (2019) observaron el proceso de regeneración ósea en defectos óseos de ratas, utilizando un grupo con b-TCP y otro grupo con b-TCP más administración de hormona paratiroidea humana (PTH); en donde la combinación de compuestos generó cambios significativos en relación a regeneración del defecto, formación de callo óseo, microarquitectura y en relación a parámetros biomecánicos. Por su parte Shaheen *et al.* (2021a) también utilizó b-TCP en conjunto con alendronato y simvastatina en ratas con OVX y otro grupo control en donde solo se utilizó b-TCP y solución salina, observando cambios significativos en realzar la combinación de compuestos. Mientras que otros estudios como el de Li *et al.* (2020) utilizaron microesferas de hidroxiapatita revestidos con fármacos de origen vegetal como el resveratrol, enfocándose en el control del proceso inflamatorio dentro de la regeneración ósea, observando una aceleración de la regeneración ósea en los modelos osteoporóticos. Dejando en evidencia que la incorporación de fármacos o químicos moduladores de respuestas fisiológicas, potencian el efecto de los biomateriales durante la regeneración ósea.

El uso de medicamento anabólicos estimula la formación de masa ósea a nivel sistémico, ya que aumenta la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, como la activación de células encargadas del revestimiento óseo (Russow *et al.*, 2018). Dam *et al.* (2020) evaluaron el injerto óseo en el seno maxilar de conejo osteoporótico, comparando el uso de xenoinjerto en conejos con administración de hormona paratiroidea y un grupo control con ausencia de la hormona, observando que a nivel sistémico, existió un aumento de la densidad ósea, pero que a nivel del procedimiento quirúrgico no existieron cambios significativos en el proceso de regeneración ósea. Mientras que en el estudio de Xu *et al.* (2024) diseñaron un fármaco de administración local encapsulado en un polímero de ácido poliláctico para reparar defectos óseos osteoporóticos que realizaran una liberación de PTH; a pesar de que el compuesto se adaptó a la zona, presentó propiedades físicas coincidentes con tejido óseo y logró generar una liberación controlada de PTH,

pero debido a que el defecto óseo era de 8 mm no se logro una regeneración ósea en el tiempo establecido de 8 semanas.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que existen diversos materiales para realizar regeneración ósea, aunque el mejor material sigue siendo el hueso autógeno, es necesario mencionar que los sustitutos óseos sintéticos en conjunto con agentes farmacológicos o sustancias químicas de forma localizada en el reparo óseo, podrían ser una alternativa en el tejido óseo osteoporótico. Es necesario diferenciar las respuestas fisiológicas en la regeneración ósea de biomateriales y materiales sintéticos en tejido óseo osteoporóticos y con ausencia de osteoporosis.

AGRADECIMIENTOS. Los autores del presente trabajo quisieran agradecer a la Universidad de La Frontera, por entregar financiamiento a través del Proyecto DIUFRO DI22-0038.

RAVELO, V.; TORRES, H.; OLATE, S. & PARRA, M. Utilization of different biomaterials in bone reconstructions in ovariectomized animal models. *Int. J. Odontostomat.* 18(3):298-304, 2024.

ABSTRACT: Surgical reconstructions with bone grafts enable the augmentation or stimulation of bone regeneration in structures that have a bone defect or a decrease in their inherent regenerative ability. The purpose of this study was to conduct a literature review to assess clinical parameters and results derived from the various types of grafts utilized in bone regeneration in animals undergoing ovariectomy. A literature review was undertaken in accordance with the guidelines of the report on transparency in systematic reviews and meta-analyses. A comprehensive literature search was conducted between January 2019 and April 14, 2024, utilizing the Medline databases in English and Portuguese. The Medline review found 206 articles. After evaluating titles and abstracts using our inclusion and exclusion criteria, we selected 13 papers for full-text reviews. The selected articles contained a total of 457 creatures. The rat was the most used animal model (86.43 %), followed by rabbits (8.31 %) and sheep (5.25 %). One of the 13 research studies revealed no significant differences in bone development when comparing two biomaterials, but the other studies observed alterations in their experimental groups. We can conclude that several materials are available for bone regeneration. Although autogenous bone remains the best material, synthetic bone substitutes mixed with pharmacological agents or chemical compounds targeted in the bone repair site may be a viable alternative to osteoporotic bone.

KEY WORDS: bone graft, bone regeneration, ovariectomy, osteoporosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akkawi, I. & Zmerly, H. Osteoporosis: current concepts. *Joints*, 6(2):122-7, 2018.
- Amini, Z. & Lari, R. A systematic review of decellularized allograft and xenograft-derived scaffolds in bone tissue regeneration. *Tissue Cell*, 69:101494, 2021.
- Bohner, M.; Santoni, B.L.G. & Döbelin, N. b-tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater.*, 113:23-41, 2020.
- Casarrubios, L.; Gómez-Cerezo, N.; Sánchez-Salcedo, S.; Feito, M. J.; Serrano, M. C.; Saiz-Pardo, M.; Ortega, L.; de Pablo, D.; Díaz-Güemes, I.; Fernández-Tomé, B.; *et al.* Silicon substituted hydroxyapatite/VEGF scaffolds stimulate bone regeneration in ovariectomized sheep. *Acta Biomater.*, 101:544-53, 2020.
- Chacon, E. L.; Bertolo, M. R. V.; de Guzzi Plepis, A. M.; da Conceição Amaro Martins, V.; Dos Santos, G. R.; Pinto, C. A. L.; Pelegri, A. A.; Teixeira, M. L.; Buchaim, D. V.; Nazari, F. M.; *et al.* Collagen-chitosan-hydroxyapatite composite scaffolds for bone repair in ovariectomized rats. *Sci. Rep.*, 13(1):28, 2023.
- Cosman, F.; de Beur, S. J.; LeBoff, M. S.; Lewiecki, E. M.; Tanner, B.; Randall, S.; Lindsay, R. & National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 25(10):2359-81, 2014.
- Dam, C.; Jung, U. W.; Park, K. M.; Huh, J. & Park, W. Effect of teriparatide on early sinus graft healing in the ovariectomized rabbit. *Clin. Oral Implants Res.*, 31(3):264-73, 2020.
- Dimitriou, R.; Jones, E.; McGonagle, D. & Giannoudis, P. V. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.*, 9:66, 2011.
- Dreyer, C. H.; Rasmussen, M.; Pedersen, R. H.; Overgaard, S. & Ding, M. Comparisons of efficacy between autograft and allograft on defect repair in vivo in normal and osteoporotic rats. *Biomed. Res. Int.*, 2020:9358989, 2020.
- Engler-Pinto, A.; Siéssere, S.; Calefi, A.; Oliveira, L.; Ervolino, E.; de Souza, S.; Furlaneto, F. & Messora, M. R. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin associated or not with bovine bone graft on the healing of bone defects in rats with osteoporosis induced by ovariectomy. *Clin. Oral Implants Res.*, 30(10):962-76, 2019.
- Ghamor-Amegavi, EP.; Yang, X.; Qiu, J.; Xie, L.; Pan, Z.; Wang, J.; Zhang, X.; Ke, X.; Zhao, T.; Zhang, L.; *et al.* Composition control in biphasic silicate microspheres on stimulating new bone regeneration and repair of osteoporotic femoral bone defect. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 108(2):377-90, 2020.
- Kangari, P.; Talaei-Khozani, T.; Razeghian-Jahromi, I. & Razmkhah, M. Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects. *Stem Cell Res. Ther.*, 11(1):492, 2020.
- Kushchayeva, Y.; Pestun, I.; Kushchayev, S.; Radzikhovska, N. & Lewiecki, EM. Advancement in the treatment of osteoporosis and the effects on bone healing. *J. Clin. Med.*, 11(24):7477, 2022.
- Lee, J.; Byun, H.; Perikamana, S. K.; Lee, S. & Shin, H. Current advances in immunomodulatory biomaterials for bone regeneration. *Adv. Healthc. Mater.*, 8(4):e1801106, 2019.
- Li, L.; Yu, M.; Li, Y.; Li, Q.; Yang, H.; Zheng, M.; Han, Y.; Lu, D.; Lu, S. & Gui, L. Synergistic anti-inflammatory and osteogenic n-HA/ resveratrol/chitosan composite microspheres for osteoporotic bone regeneration. *Bioact. Mater.*, 6(5):1255-66, 2020.
- Liu, Q.; Wen, Y.; Qiu, J.; Zhang, Z.; Jin, Z.; Cao, M.; Jiao, Y. & Yang, H. Local SDF-1 α application enhances the therapeutic efficacy of BMSCs transplantation in osteoporotic bone healing. *Heliyon*, 30:6(6):e04347, 2020.
- Lorentzon, M. & Cummings, SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J. Intern. Med.*, 277(6):650-61, 2015.
- Majidinia, M.; Sadeghpour, A. & Yousefi, B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J. Cell. Physiol.*, 233(4):2937-48, 2018.

- Niu, Q.; He, J.; Wu, M.; Liu, J.; Lu, X.; Zhang, L. & Jin, Z. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells and fibrin glue into extraction socket in maxilla promoted bone regeneration in osteoporosis rat. *Life Sci.*, 290:119480, 2022.
- Nugraha, A. P.; Yang, H.; Chen, J.; Yang, K.; Kraisintu, P.; Zaww, K.; Ma, A.; Wang, R.; Alhadi, N. E. A. M.; Vanegas, J. R.; *et al.* b-tricalcium phosphate as alveolar bone grafting in cleft lip/palate: a systematic review. *Dent. J. (Basel)*, 11(10):234, 2023.
- Russow, G.; Jahn, D.; Appelt, J.; Märdian, S.; Tsitsilonis, S. & Keller, J. Anabolic therapies in osteoporosis and bone regeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(1):83, 2018.
- Shaheen, M. Y.; Basudan, A. M.; Niazy, A. A.; van den Beucken, J. J. P.; Jansen, J. A. & Alghamdi, H. S. Impact of single or combined drug therapy on bone regeneration in healthy and osteoporotic rats. *Tissue Eng. Part A*, 27(9-10):572-81, 2021a.
- Shaheen, M. Y.; Basudan, A. M.; Niazy, A. A.; van den Beucken, J. J. P.; Jansen, J. A. & Alghamdi, H. S. Histological and histomorphometric analyses of bone regeneration in osteoporotic rats using a xenograft material. *Materials (Basel)*, 14(1):222, 2021b.
- Sheikh, Z.; Hamdan, N.; Abdallah, M.; Glogauer, M. & Grynepas, M. 15 - *Natural and Synthetic Bone Replacement Graft Materials for Dental and Maxillofacial Applications*. In: Khurshid, Z.; Najeeb, S.; Zafar, M. S. & Sefat, F. *Advanced Dental Biomaterials*. Amsterdam, Elsevier, 2019. pp.347-76.
- Tao, Z. S.; Zhou, W. S.; Wu, X. J.; Wang, L.; Yang, M.; Xie, J. B. *et al.* Single-dose local administration of parathyroid hormone (1-34, PTH) with b-tricalcium phosphate/collagen (b-TCP/COL) enhances bone defect healing in ovariectomized rats. *J. Bone Miner. Metab.*, 37(1):28-35, 2019.
- Xu, T.; Gao, S.; Yang, N.; Zhao, Q.; Zhang, Y.; Li, T.; Liu, Z. & Han, B. A personalized biomimetic dual-drug delivery system via controlled release of PTH 1-34 and simvastatin for in situ osteoporotic bone regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 12:1355019, 2024.
- Yang, N. & Liu, Y. Role of the immune microenvironment in bone regeneration. *Int. J. Med. Sci.*, 18(16):3697-707, 2021.
- Zhao, R.; Yang, R.; Cooper, P.R.; Khurshid, Z.; Shavandi, A. & Ratnayake, J. Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules*, 26(10):3007, 2021.

Dirección de Correspondencia:
Dr. Marcelo Parra
Universidad de La Frontera
Avenida Francisco Salazar 01145
Casilla 54-D - Código Postal: 4811230
Temuco
CHILE
E-mail: marcelo.parra@ufrontera.cl