



David Pastorino
Ingeniero de Materiales, CEO (1).

Yassine Maazouz
Ingeniero de Materiales, CTO (1).

Dr. Francesc Xavier Gil Mur
Catedrático de Universidad (1).

Dra. María-Pau Ginebra
Catedrática de Universidad (1).

(1) Grupo de Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos. Departamento de Ciencia de Materiales e Ingeniería Metalúrgica. Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica (CREB). Universitat Politècnica de Catalunya. BarcelonaTech (UPC). Subtilis Biomaterials.

BIOMATERIALES PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA: LAS CLAVES DEL ÉXITO

RESUMEN

Los biomateriales sintéticos representan una alternativa muy prometedora en el campo de la regeneración ósea. Sin embargo, la profusión de biomateriales disponibles comercialmente puede hacer difícil la elección para el profesional de la Odontología. En este trabajo se analizan los factores que juegan un papel más importante en los procesos de regeneración ósea, centrándose especialmente la atención en los biomateriales sintéticos, como alternativa a los injertos óseos. Se revisan, con criterios científicos, los parámetros clave en el diseño de los biomateriales sintéticos, que se han identificado como más decisivos para su respuesta clínica, presentándose, asimismo, las últimas tendencias de la investigación en este campo.

Palabras claves: hueso, biomateriales, regeneración, sintéticos, injertos.

ABSTRACT

Synthetic Biomaterials represent a promising alternative in the field of bone regeneration. However, choosing the more appropriate biomaterial is not an obvious matter, given the variety of synthetic biomaterials available nowadays in the market. In this work, the main concepts of bone regeneration are analyzed, focusing the attention especially on synthetic biomaterials, as an alternative to bone grafts. The key factors in the design of synthetic biomaterials affecting their clinical performance are covered scientifically and the latest research trends are presented.

Key words: bone, biomaterials, regeneration, synthetics, grafts.

INTRODUCCIÓN

La regeneración ósea se ha convertido en un objetivo clínico de primer orden en la práctica odontológica, de forma muy

especial en las intervenciones ligadas a la colocación de implantes dentales, ya que no es posible asegurar la correcta osteointegración del implante sin contar con la suficiente cantidad y calidad de hueso en el lecho implantario. Por este motivo, hasta dos de cada cinco intervenciones encaminadas a la colocación de implantes dentales requieren, como paso previo, intervenciones dirigidas a la regeneración y aumento del tejido óseo (1-3).

Los injertos óseos sintéticos, comúnmente llamados biomateriales, se han convertido en potentes aliados en las estrategias de regeneración ósea. En los últimos años han proliferado gran número de biomateriales, con distintas características y propiedades, haciéndose a veces difícil discernir las potencialidades reales de cada uno de ellos. En este artículo se presentan los principales avances realizados en la investigación reciente sobre biomateriales para regeneración ósea, con el fin de identificar los requisitos y elementos que favorecen los procesos biológicos conducentes a una regeneración ósea exitosa (4-8).

El objetivo es proporcionar al profesional información relevante sobre los conceptos esenciales y/o complementarios que le permitan valorar con conocimiento de causa las diferentes soluciones presentes en el mercado, facilitándoles la elección, según su criterio, del mejor biomaterial para cada aplicación clínica. Finalmente, se introducirán las tendencias del mundo de la investigación básica con aplicaciones futuras.

REGENERACIÓN ÓSEA

Es indiscutible que el éxito de cualquier proceso clínico de regeneración ósea es multifactorial, dependiendo, entre otros factores, del paciente, la cirugía y la técnica usada para regenerar hueso, dentro de la cual se incluye el biomaterial elegido (4,5,9). Así, es sobradamente aceptado que el tipo de cavidad que se pretende regenerar, la salud general del pa-

ciente, su edad, la ubicación del defecto o la estabilidad mecánica son parámetros que afectan al resultado final del proceso de regeneración.

En este trabajo, sin embargo, después de describir someramente el papel de los factores mencionados, queremos dirigir nuestra atención sobre otro elemento: la elección del biomaterial. Consideramos que los avances recientes en investigación en el ámbito de los biomateriales y la Medicina regenerativa han permitido identificar ciertos elementos cruciales para el éxito de la regeneración ósea, situándonos, por tanto, en una posición privilegiada, respecto a los años precedentes, para analizar, de forma crítica, los aspectos más relevantes para el éxito de este tipo de estrategia clínica (10).

Tipología de cavidad

El hueso es un tejido dinámico, capaz de crecer y remodelarse lentamente. Sin embargo, la morfología del defecto que se quiere recuperar determina, en gran medida, las posibilidades de regeneración del mismo. Así, mientras el aumento lateral de hueso es relativamente sencillo, el crecimiento vertical presenta una dificultad mucho mayor o, dicho de otra forma, cuanto mayor es el número de paredes a partir de las cuales se quiere hacer crecer el nuevo hueso, más fácil es la regeneración (8,11). En defectos de pocas paredes el uso de membranas puede facilitar o mejorar el resultado clínico, previniendo la infiltración del tejido blando circundante en el defecto, además de mantener el biomaterial en su sitio (8,11,12).

Salud del paciente

El estado de salud global y bucal del paciente es un aspecto crítico para la buena integración y/o la buena regeneración ósea. La edad, la existencia de enfermedades sistémicas, como la osteoporosis (2,4) o la diabetes (3) son factores a tener en cuenta en la previsión de la cirugía en un proceso regenerativo. Otros elementos que pueden comprometer también el éxito de este tipo de intervenciones son el hábito de fumar (13), los antecedentes de tratamientos con radioterapia en el cuello o en la cabeza o los tratamientos con estrógenos en pacientes postmenopáusicas (13).

Ubicación y resultado esperado

La valoración del éxito de un proceso de regeneración ósea no se puede desligar de las circunstancias específicas espaciotemporales en las que se está llevando a cabo. Así, hay tres parámetros importantes que hay que considerar en el momento de definir el nivel de éxito:

- El tiempo de regeneración, ya que se evalúa el resultado de la cirugía después de un periodo amplio, idealmente previsible (4). En Implantología oral, el éxito clínico de la regeneración ósea dependerá de la posibilidad de colocar el implante dental en el tejido neoformado en el período de tiempo predeterminado, asegurando su estabilidad a corto y largo plazo (14).

- La predictibilidad y reproducibilidad son también, por tanto, factores decisivos para adecuar el tratamiento y seguimiento del paciente al proceso de regeneración del hueso (9).

- Ligados a los anteriores, la calidad del hueso es el tercer parámetro, de especial interés a largo plazo (14).

Efectivamente, un hueso compuesto supone la integración del biomaterial en el cuerpo, pero también su presencia a muy largo plazo. La integración y reabsorción del biomaterial y la regeneración del hueso son fenómenos que deben ir de la mano para obtener un hueso de calidad y mantener el volumen regenerado a largo plazo.

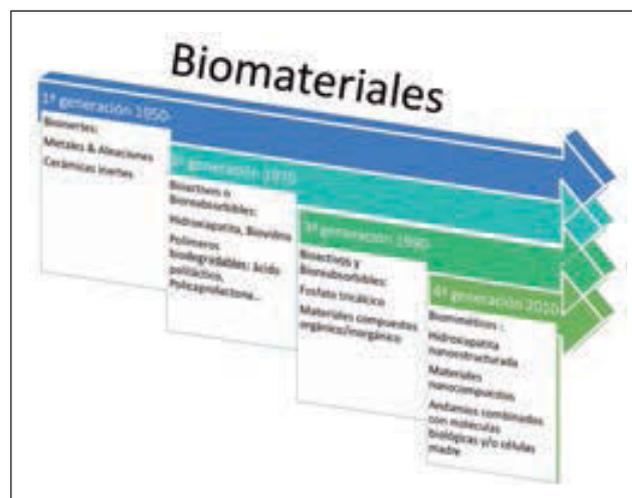
Estabilidad mecánica

El hueso es un tejido sensible a los esfuerzos mecánicos, capaz de responder y adaptarse a las cargas biomecánicas que se le aplican. Hay numerosos estudios que demuestran el efecto de la aplicación de cargas en la calidad del hueso, según la ley de Wolff (5,6). Sin embargo, uno de los requisitos imprescindibles para una correcta regeneración del hueso es la estabilidad mecánica del volumen/defecto a regenerar, ya que la presencia de micromovimientos o inestabilidad pueden provocar la formación de tejidos blandos en lugar del tejido mineralizado (3).

Injertos óseos y biomateriales

El uso de injertos óseos, naturales o sintéticos (conocidos como biomateriales), solos o en combinación con sustancias biológicamente activas, es imprescindible para mantener el volumen y proporcionar un soporte físico a la formación de nuevo hueso en un defecto óseo (10). En los siguientes apartados se analizan las ventajas y limitaciones de los injertos óseos y de los biomateriales sintéticos para regeneración ósea, identificando los parámetros clave en el diseño de estos últimos (Figura 1) (1,15,16).

Figura 1. Evolución de los biomateriales para reparación y regeneración ósea. Adaptado de Allo y cols. (16).



INJERTOS ÓSEOS VS. BIOMATERIALES SINTÉTICOS

Autoinjertos y aloinjertos

El hueso autólogo (autoinjerto) sigue siendo, todavía hoy en día, el patrón oro para la regeneración ósea (2,3). El hueso extraído, por ejemplo, de la mandíbula o de la cresta ilíaca del propio paciente, no presenta problemas inmunológicos y está formado de los mismos componentes que el hueso receptor: una matriz extracelular que combina una fase mineral y una parte orgánica, principalmente colágeno, que contiene, además, proteínas solubles biológicamente activas, como factores de crecimiento, y las células presentes naturalmente en el hueso, como células madre adultas, osteoblastos u osteoclastos.

Sin embargo, el uso de autoinjertos presenta una serie de inconvenientes. Por una parte, el volumen limitado que se puede obtener en la cavidad bucal, o, en caso de extraer hueso de la cresta ilíaca, la necesidad de una segunda cirugía con el dolor y la morbilidad asociados (2,3,6,10,17,18). Todo ello ha llevado a la búsqueda de alternativas que minimicen estas limitaciones (9). Una posibilidad es el uso de hueso de otros individuos de la misma especie, procedentes de banco, es decir, aloinjertos. Los aloinjertos están disponibles en diferentes preparaciones y formas, y su manejo es relativamente fácil. La forma más frecuente de aplicación en la práctica odontológica es en forma de astillas de hueso, y el proceso de preparación puede ser fresco, congelado, liofilizado o desmineralizado (19). No obstante, los aloinjertos no están libres de limitaciones, como el riesgo de transmisión de enfermedades o la posible respuesta inmunológica.

Materiales derivados de hueso animal

Los materiales derivados de hueso animal, normalmente hueso bovino, representan otra alternativa a los injertos óseos. La estrategia se basa en aislar la fase mineral del hueso de origen, eliminando la parte orgánica mediante un tratamiento químico, térmico o combinados. Como resultado, se obtiene un material de fosfato de calcio, concretamente hidroxiapatita, más o menos modificado respecto de la hidroxiapatita biológica presente en el hueso original, dependiendo del tratamiento al que se ha sometido (12). Los extensos resultados clínicos obtenidos con este tipo de sustituto óseo muestran que estos materiales son un excelente

soporte para el crecimiento óseo en gran variedad de intervenciones. Sin embargo, la baja solubilidad de su componente principal, hidroxiapatita, hace que su proceso de degradación sea muy lento (6,9).

Biomateriales sintéticos

El desarrollo de materiales sintéticos surge como una estrategia distinta que permite superar las limitaciones asociadas a los problemas mencionados anteriormente y, por ello, su uso está experimentando un fuerte crecimiento. Los biomateriales sintéticos se obtienen a partir de reactivos químicos, a través de procesos de síntesis controlados, lo cual permite ajustar sus propiedades a los requisitos de cada aplicación específica (20). Existe una gran variedad de composiciones y presentaciones en el mercado. En el siguiente apartado, se proporcionan algunas claves para entender su funcionamiento y para poder elegir con criterio los biomateriales más adecuados para las distintas indicaciones.

PARÁMETROS CLAVE EN EL DISEÑO DE BIOMATERIALES SINTÉTICOS

Composición y fabricación

Actualmente, la gran mayoría de biomateriales sintéticos para regeneración ósea están compuestos de fosfato cálcico, debido, especialmente, a su similitud con la fase mineral del hueso (3,6,7,16,21,22). En efecto, el hueso es un material compuesto formado por una matriz de fibras de colágeno reforzadas con un fosfato cálcico, la hidroxiapatita. La hidroxiapatita biológica representa aproximadamente el 67% en peso del tejido óseo y se encuentra en forma de cristales muy pequeños, de tamaño nanométrico (**Figura 2**). Además de calcio y fosfato, contiene numerosas impurezas, como iones carbonato, magnesio, sodio, potasio, etc.

Existe una gran variedad de materiales sintéticos de fosfato de calcio debido a la existencia de diferentes compuestos químicos y fases. Estos biomateriales pueden ser más o menos estables a lo largo del tiempo. Así, existen en el mercado materiales de fosfato de calcio reabsorbibles, como el fosfato tricálcico beta (β -TCP), materiales más estables en condiciones fisiológicas, como la hidroxiapatita (HA) o, también, materiales bifásicos, compuestos de una combinación de ambos (HA/ β -TCP) (1,7,16,24).

Sin embargo, es importante destacar que la velocidad



Figura 2. Composición del hueso y de su fase mineral. Adaptado de Dorozhkin (23).

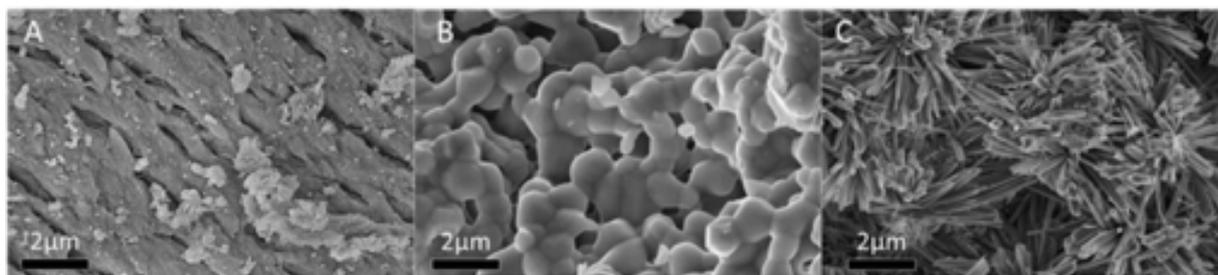


Figura 3. Micrografías de microscopía electrónica de barrido de un injerto de origen bovino (A); sintético de alta temperatura (B), y sintético biomimético (C).

de degradación y la reactividad de los fosfatos de calcio no dependen únicamente de su composición química. Existen otros parámetros que influyen, de manera decisiva, en su respuesta biológica, como la porosidad o la superficie específica (la superficie del material por unidad de masa) (7). Y aquí cobra especial importancia el proceso de fabricación utilizado, ya que condiciona, en gran medida, dichas propiedades. Así, si se utilizan procesos de fabricación que aplican tratamientos térmicos a alta temperatura (procesos de sinterización), se obtienen cerámicas con cristales grandes, con baja superficie específica y baja porosidad, y, por tanto, menos reactivas.

Su estructura está muy alejada de los biominerales que forman la fase mineral del hueso, que, como hemos mencionado anteriormente, son de tamaño nanométrico. Por ello, en los últimos años el interés se ha dirigido a técnicas de obtención a baja temperatura, en condiciones muy similares a las fisiológicas, mediante procesos llamados biomiméticos que permiten obtener materiales más similares a la fase mineral del hueso, con cristales más pequeños, de tamaño nanométrico, con mayor porosidad y mucho más reactivos (7,25). Es de esperar que los biomateriales con estas características sean incorporados en el ciclo de remodelación ósea con mayor facilidad que los primeros. Estas grandes diferencias en la microestructura se pueden ver en la **Figura 3**, donde se presentan imágenes de microscopía electrónica de barrido de la superficie de un material de origen bovino y de dos materiales sintéticos, uno obtenido por un proceso de síntesis a alta temperatura y el otro por un proceso biomimético.

En la mayor parte de los casos, los materiales para regeneración ósea se utilizan en forma de gránulos, pequeñas partículas de entre 0,1 y 5 mm. Otra estrategia es el desarrollo de bloques cerámicos macroporosos, en los que la macroporosidad cumple una doble misión: activar la reabsorción y facilitar la colonización tisular y la angiogénesis. Esto entronca con la función del material en Medicina regenerativa como un andamio temporal que facilita la formación de nuevo tejido para posteriormente desaparecer.

Alternativamente, se han desarrollado también cementos hidráulicos basados en fosfatos de calcio, capaces de fraguar y endurecer *in vivo*, con diversas formulaciones que

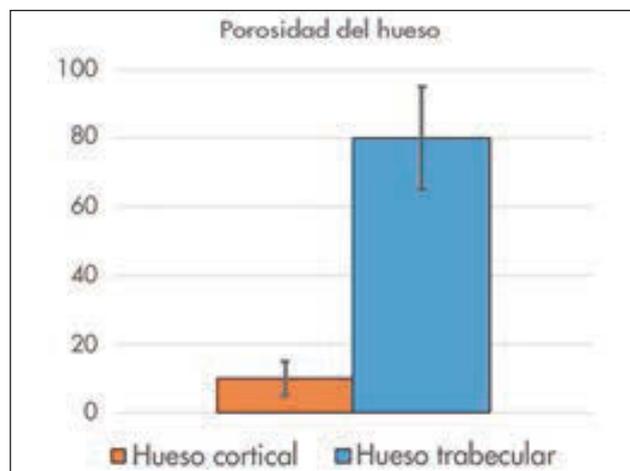
permiten adaptar sus propiedades a necesidades clínicas específicas (26,27). El endurecimiento de dichos cementos se basa en una reacción de disolución y precipitación y la formación de una red de cristales de hidroxiapatita o brushita (28). Son materiales moldeables o incluso inyectables, lo que les hace indicados para aplicaciones de cirugía mínimamente invasiva. Su capacidad de autoendurecimiento permite aplicarlos en situaciones de cargas moderadas. El desarrollo de espumas de fosfato de calcio autofraguables e inyectables combina las ventajas de las cerámicas macroporosas y de los cementos (29,30).

Arquitectura y porosidad

El hueso, tanto el cortical como el trabecular, se puede considerar como un material compuesto poroso (**Figura 4**) (7,17,18), con poros de distintos tamaños que se extienden desde el rango nanométrico hasta el rango macrométrico (28,31).

Por este motivo, en los últimos años, la porosidad y especialmente la macroporosidad, definida como la formada por poros con un tamaño superior a diez micrómetros, han sido propiedades de interés en los biomateriales sintéticos e incluso un factor diferenciador en el mercado (1,3,5,16,18). La

Figura 4. Porosidad del hueso cortical y en hueso trabecular. Adaptado de Currey (32).



macroporosidad, definida de diversas maneras en el mundo científico, corresponde a los poros «grandes», visibles a ojo, los cuales permiten la colonización por el coágulo sanguíneo y las células progenitoras del hueso y la formación de vasos (10). Con esta idea se han desarrollado bloques cerámicos macroporosos. En el caso de usarse material granulado, el espacio entre los gránulos individuales proporciona una red de macroporos, aunque no exista continuidad mecánica del material. El uso de biomateriales macroporosos se asocia, en general, con mayor invasividad del tejido óseo circundante.

Pero no sólo los poros grandes son importantes. Los poros de tamaño micrométrico y nanométrico también tienen un efecto crucial en la respuesta biológica, ya que determinan propiedades muy relevantes como la permeabilidad del biomaterial a los fluidos fisiológicos, la adsorción de proteínas o la adhesión celular. Es sabido, por ejemplo, que los fosfatos de calcio con estructuras microporosas tienen una mayor capacidad osteogénica, una mayor potencia de osteoinducción, que los materiales sin micro o nanoporosidad (33).

En la práctica, la gran mayoría de los materiales sintéticos preparados con procesos de alta temperatura presentan bajos niveles de porosidad micro o nanométrica, mientras que los biomateriales preparados por rutas biomiméticas pueden presentar valores muy elevados.

TENDENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

Biomateriales inyectables macroporosos

Los materiales inyectables presentan muchas ventajas en la práctica quirúrgica. Disponer de biomateriales inyectables que, al mismo tiempo, fueran macroporosos y tuvieran la capacidad de endurecerse una vez dentro de la cavidad a regenerar manteniendo el volumen, lo que podría significar grandes ventajas, como la compatibilidad con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, la adecuación a la geometría del defecto óseo gracias a la moldeabilidad del material y la posibilidad de colonización tisular gracias a la presencia de macroporos. Estudios recientes muestran la posibilidad de contar con materiales que aglutinen todas estas propiedades y que se pueden utilizar, además, como vehículos para la dispensación local de fármacos (30,34).

Biomateriales antimicrobianos

La prevención de las infecciones y su tratamiento son temas actuales de alto interés en el campo dental, especialmente en Implantología. La colocación de gran número de implantes, la creciente esperanza de vida y la multiplicación de técnicas y materiales aumenta el riesgo de infección.

Los biomateriales de regeneración ósea no están en este momento capacitados para prevenir, limitar, curar o ayudar a curar infecciones en el lugar de implantación. El diseño

de biomateriales que, junto a la capacidad de regeneración ósea, presentarán propiedades antimicrobianas representará un gran avance. Algunos estudios demuestran que es posible incorporar antibióticos en matrices de fosfato de calcio y controlar la velocidad de liberación de los mismos a partir del control de la microestructura del material (30,35). Otra estrategia está basada en el diseño de biomateriales con propiedades antimicrobianas intrínsecas a partir de la presencia de elementos inorgánicos que tienen una acción bactericida (36).

Biomateriales personalizados

Los recientes avances en técnicas de fabricación aditiva, como la impresión 3D, están suponiendo una revolución en muchos ámbitos de la vida, y el sanitario no es una excepción. Dicha tecnología abre la puerta, por ejemplo, al diseño de prótesis personalizadas (1,16,37). En el caso de defectos óseos, la impresión 3D de injertos óseos permite intuir un futuro equivalente al CAD-CAM de implantes dentales, donde el sustituto óseo se puede fabricar siguiendo el modelo geométrico proporcionado por imágenes médicas tridimensionales obtenidas, por ejemplo, por tomografía axial computarizada. De esta forma el biomaterial encajaría perfectamente en el defecto óseo del paciente (5). Los recientes avances realizados en el diseño de tintas para impresión 3D basadas en fosfatos de calcio representa un gran paso adelante en esta dirección (38).

Biomateriales combinados con moléculas biológicamente activas y células madres

Otra de las vías de investigación que atrae mucha atención en el campo de la regeneración ósea es la combinación de materiales bioactivos con factores de crecimiento o proteínas morfogenéticas óseas, como la BMP-2 o la BMP-7, o incluso con células madre. Se trata de un enfoque muy prometedor, ya que permite, en cierta manera, inducir la formación de hueso más allá de la capacidad del tejido receptor (1-3,5,10,17,18,21,37) y es de esperar que, en un futuro próximo, se disponga de resultados para valorar el potencial de esta aproximación.

CONCLUSIONES

Los avances científicos que se han producido en los últimos años, como resultado de la extensa investigación en el ámbito de los biomateriales para regeneración ósea, han permitido identificar ciertos factores que son clave en la respuesta biológica a este tipo de materiales. Entre los más importantes, cabe destacar la porosidad y la similitud con la fase mineral del hueso natural, tanto en cuanto a su composición como en su estructura.

La identificación de estos parámetros abre sin duda un nuevo panorama en el diseño de biomateriales con mejores prestaciones y con mayor capacidad para integrarse en los mecanismos metabólicos naturales que conducen a la regeneración ósea. ●

BBT-UPC. El grupo de investigación en Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos de la UPC dedica sus esfuerzos al estudio, caracterización, diseño e innovación de biomateriales avanzados. Su trayectoria en los últimos 25 años está avalada por proyectos de alta relevancia científica y aplicabilidad clínica, incluyendo el diseño de materiales biomiméticos para Medicina regenerativa, la biofuncionalización de superficies, el diseño de biomateriales antimicrobianos, la liberación controlada de fármacos y el conformado avanzado de biomateriales, incluyendo la impresión 3D de injertos óseos.

Subtilis Biomaterials. Empresa de base tecnológica centrada en el campo de la regeneración ósea que diseña y fabrica injertos óseos sintéticos biomiméticos inspirados en los procesos naturales de biomineralización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horst OV, Chávez MG, Jheon AH, Desai T, Klein OD. Stem Cell and Biomaterials Research in Dental Tissue Engineering and Regeneration. *Dent Clin North Am*, 2012; 56 (3): 495-520.
2. Jimi E, Hirata S, Osawa K, Terashita M, Kitamura C, Fukushima H. The current and future therapies of bone regeneration to repair bone defects. *Int J Dent*, 2012; 2012: 148261.
3. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med. BioMed Central Ltd*, 2011; 9 (1): 66.
4. Tonelli P, Duvina M, Barbato L, Biondi E, Nuti N, Brancato L, Rose GD. Bone regeneration in dentistry. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2011; 8 (3): 24-8.
5. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Crit Rev Biomed Eng*, 2012; 40 (5): 363-408.
6. Nazirkar G, Singh S, Dole V, Nikam A. Effortless effort in bone regeneration: a review. *J Int oral Heal JIOH*, 2014; 6 (3): 120-4.
7. Barrère F, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone regeneration: Molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine*, 2006; 1 (3): 317-32.
8. Ramseier CA, Rasperini G, Batia S, Giannobile WV. Advanced reconstructive technologies for periodontal tissue repair. *Periodontol* 2000, 2012; 59 (1): 185-202.
9. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J*, 2014; 8: 56-65.
10. Hofmann S, Hilbe M, Fajardo RJ, Hagenmüller H, Nuss K, Arras M, R Müller, von Rechenberg B, Kaplan DL, Merkle HP, Meinel L. Remodeling of tissue-engineered bone structures in vivo. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013; 85 (1): 119-29.
11. Sánchez A, Sánchez MÁ, Gay C. Materials and prognostic factors of bone regeneration in periapical surgery: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2014; 19 (4).
12. Sanz M, Vignoletti F. Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dent Mater*, 2015; 31 (6): 640-7.
13. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2005; 20 (4): 569-77.
14. Javed F, Ahmed HB, Crespi R, Romanos GE. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interv Med Appl Sci*, 2013; 5 (4): 162-7.
15. Yildirim S, Fu SY, Kim K, Zhou H, Lee CH, Li A, Kim SG, Wang S, Mao JJ. Tooth regeneration: a revolution in stomatology and evolution in regenerative medicine. *Int J Oral Sci*, 2011; 3 (3): 107-16.

16. **Allo BA, Costa DO, Dixon SJ, Mequanint K, Rizkalla AS.** Bioactive and Biodegradable Nanocomposites and Hybrid Biomaterials for Bone Regeneration. *J Funct Biomater*, 2012; 3 (2): 432-63.
17. **Chaudhury K, Kumar V, Kandasamy J, RoyChoudhury S.** Regenerative nanomedicine: current perspectives and future directions. *Int J Nanomedicine*, 2014; 9: 4153-67.
18. **Arvidson K, Abdallah BM, Applegate LA, Baldini N, Cenni E, Gomez-Barrena E, Granchi D, Kassem M, Kontinen YT, Mustafa K, Pioletti DP, Sillat T, Finne-Wistrand A.** Bone regeneration and stem cells. *J Cell Mol Med*, 2011; 15 (4): 718-46.
19. **Blokhuis TJ, Arts JJC.** Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: Definitions, facts and myths. *Injury*. Elsevier Ltd, 2011; 42 (2): 4-7.
20. **Dorozhkin S.** Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. Elsevier Ltd, 2010; 31 (7): 1465-85.
21. **Gómez-Barrena E, Rosset P, Müller I, Giordano R, Bunu C, Layrolle P, Kontinen YT, Luyten FP.** Bone regeneration: Stem cell therapies and clinical studies in orthopaedics and traumatology. *J Cell Mol Med*, 2011; 15 (6): 1266-86.
22. **Español M, Pérez RA, Montufar EB, Ginebra MP.** Bioinspired, Bioresponsive, and Bioactive Materials. In: Santin M, Phillips GJ, editors. Online: John Wiley & Sons, Inc, 2012.
23. **Dorozhkin SV.** Calcium orthophosphates and human beings: a historical perspective from the 1770s until 1940. *Biomater*, 2012; 2 (2): 53-70.
24. **Traykova T, Aparicio C, Ginebra MP, Planell JA.** Bioceramics as nanomaterials. *Nanomedicine (Lond)*, 2006; 1 (1): 91-106.
25. **Ginebra MP, Español M, Montufar EB, Pérez RA, Mestres G.** New processing approaches in calcium phosphate cements and their applications in regenerative medicine. *Acta Biomater*. Acta Materialia Inc, 2010; 6 (8): 2863-73.
26. **Ginebra MP.** Calcium Phosphate bone cements. *Orthopaedic Bone Cements*, 2008; 206-30.
27. **Driessens FCM, Boltong MG, Bermúdez O, Planell JA, Ginebra MP, Fernández E.** Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med*. Springer, 1994; 5 (3): 164-70.
28. **Espanol M, Pérez RA, Montufar EB, Marichal C, Sacco A, Ginebra MP.** Intrinsic porosity of calcium phosphate cements and its significance for drug delivery and tissue engineering applications. *Acta Biomater*, 2009; 5 (7): 2752-62.
29. **Montufar EB, Traykova T, Gil C, Harr I, Almirall A, Aguirre A, Engel E, Planell JA, Ginebra MP.** Foamed surfactant solution as a template for self-setting injectable hydroxyapatite scaffolds for bone regeneration. *Acta Biomater*. Acta Materialia Inc, 2010; 6 (3): 876-85.
30. **Pastorino D, Canal C, Ginebra M-P.** Drug delivery from injectable calcium phosphate foams by tailoring the macroporosity-drug interaction. *Acta Biomater*. Acta Materialia Inc, 2014.
31. **Ginebra MP, Traykova T, Planell JA.** Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. *J Control Release*. Elsevier, 2006; 28; 113 (2): 102-10.
32. **Currey JD.** *Bones: Structure and Mechanics*. 1st ed. Princeton University Press, 2006.
33. **Barradas AMC, Yuan H, van Blitterswijk CA, Habibovic P.** Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms. *Eur Cell Mater*, 2011; 21.
34. **Montufar EB, Traykova T, Schacht E, Ambrosio L, Santin M, Planell JA, Ginebra MP.** Self-hardening calcium deficient hydroxyapatite/gelatin foams for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*, 2010; 21 (3): 863-9.
35. **Canal C, Pastorino D, Mestres G, Schuler P, Ginebra MP.** Relevance of microstructure for the early antibiotic release of fresh and pre-set calcium phosphate cements. *Acta Biomater*, 2013; 9 (9): 8403-12.
36. **Mestres G, Ginebra MP.** Novel magnesium phosphate cements with high early strength and antibacterial properties. *Acta Biomater*. Acta Materialia Inc, 2011; 7 (4): 1853-61.
37. **Catón J, Bostanci N, Remboutsika E, de Bari C, Mitsiadis TA.** Future dentistry: Cell therapy meets tooth and periodontal repair and regeneration. *J Cell Mol Med*, 2011; 15 (5): 1054-65.
38. **Maazouz Y, Montufar EB, Fleps I, Ohman C, Persson C, Ginebra MP.** Robocasting of biomimetic hydroxyapatite scaffolds using self-setting inks. *J Mater Chem B*, 2014; 2: 5378-86.