

# **Regeneración ósea basada en andamios en pacientes con diabetes mellitus: avances y desafíos en periodoncia**

Autora: Dra. Daniela Bercovich

Tutora: Dra. Verónica Sosa-Castellano, MSc.

Carrera de Especialización en Periodoncia  
Escuela de Graduados, Facultad de Odontología  
Universidad de la República  
Uruguay, febrero 2026

## Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a la institución que hizo posible la realización de esta especialidad, así como al grupo docente por la formación académica brindada y por fomentar el pensamiento crítico, científico y acompañamiento a lo largo de este proceso.

Agradezco especialmente a mi tutora de monografía por su orientación, dedicación, compromiso y generosidad intelectual que me permitieron orientar este trabajo de manera rigurosa y fundamentada.

También expreso mi reconocimiento a mis colegas, compañeros de especialidad por el intercambio de conocimientos y el apoyo mutuo a lo largo de esta etapa.

Finalmente agradezco a mi familia y seres queridos por su acompañamiento incondicional, paciencia y motivación constante.

## Resumen

La regeneración ósea es un procedimiento fundamental en la periodoncia contemporánea, ya que permite reestablecer la estructura y función del hueso alveolar comprometido por procesos inflamatorios, traumáticos o iatrogénicos. En las últimas décadas, el desarrollo de biomateriales y andamios para regeneración ósea ha ampliado significativamente las opciones terapéuticas disponibles. Sin embargo, el pronóstico y la eficacia de estos tratamientos puede verse limitada en pacientes con enfermedades sistémicas, entre las que la diabetes mellitus representa uno de los principales desafíos clínicos.

La diabetes mellitus se asocia a un microambiente tisular desfavorable caracterizado por la hiperglucemia crónica, inflamación persistente, estrés oxidativo elevado y disfunción vascular. Estas alteraciones afectan de manera directa los mecanismos fisiológicos de la regeneración ósea, comprometiendo la angiogénesis, la diferenciación osteoblástica y la integración de los andamios. En el contexto periodontal, estas condiciones se ven agravadas por la presencia de biofilm, inflamación crónica y fuerzas mecánicas funcionales, lo que reduce la predictibilidad de los procedimientos regenerativos y de osteointegración.

En este escenario, los andamios para regeneración ósea adquieren un rol central dentro de las estrategias de ingeniería tisular aplicadas a la periodoncia. A diferencia de los biomateriales convencionales, los andamios están diseñados para interactuar activamente con el microambiente biológico, proporcionando soporte estructural y señales bioquímicas que favorecen la osteogénesis. Su diseño debe contemplar propiedades como biocompatibilidad, bioactividad, arquitectura porosa, estabilidad biomecánica, una cinética de degradación ajustada al ritmo de regeneración en diabetes y resistencia mecánica adecuada, especialmente adaptadas a las condiciones propias del paciente diabético.

La presente monografía sintetiza el estado del arte sobre el uso de andamios para la regeneración del soporte óseo alveolar en periodoncia en pacientes con diabetes mellitus. Se analizan los fundamentos biológicos de la regeneración ósea, las características que deben cumplir los andamios para contrarrestar las limitaciones impuestas por la diabetes, las principales estrategias terapéuticas complementarias y los desafíos clínicos asociados a su aplicación. Finalmente, se destaca la importancia de un abordaje integral que combine el adecuado control metabólico del paciente, una planificación clínica individualizada y la selección racional de biomateriales, con el objetivo de mejorar el pronóstico y seguridad de los tratamientos regenerativos en periodoncia.

**PALABRAS CLAVE:** Regeneración ósea; Ingeniería de tejidos; Diabetes Mellitus; Biomateriales; Andamios.

## Abstract

Bone regeneration is a fundamental approach in contemporary periodontology, as it allows for the restoration of the structure and function of the alveolar bone compromised by inflammatory, traumatic, or iatrogenic processes. In recent decades, the development of biomaterials and scaffolds for bone regeneration has significantly expanded the available therapeutic options. However, the prognosis and efficacy of these treatments may be limited in patients with systemic diseases, among which diabetes mellitus represents one of the major clinical challenges.

Diabetes mellitus is associated with an unfavorable tissue microenvironment characterized by chronic hyperglycemia, persistent inflammation, elevated oxidative stress, and vascular dysfunction. These alterations directly affect the physiological mechanisms of bone regeneration, compromising angiogenesis, osteoblastic differentiation, and the integration of scaffolds. In the periodontal context, these conditions are aggravated by the presence of biofilm, chronic inflammation, and functional mechanical forces, which reduce the predictability of regenerative and osseointegration procedures.

In this scenario, scaffolds for bone regeneration acquire a central role within tissue engineering strategies applied to periodontology. Unlike conventional biomaterials, scaffolds are designed to interact actively with the biological microenvironment, providing structural support and biochemical signals that favor osteogenesis. Their design must contemplate properties such as biocompatibility, bioactivity, porous architecture, biomechanical stability, degradation kinetics adjusted to the rate of regeneration in diabetes, and adequate mechanical resistance, specifically adapted to the conditions of the diabetic patient.

The present monograph synthesizes the state of the art regarding the use of scaffolds for the regeneration of alveolar bone support in periodontology in patients with diabetes mellitus. The biological fundamentals of bone regeneration, the characteristics that scaffolds must fulfill to counteract the limitations imposed by diabetes, the main complementary therapeutic strategies, and the clinical challenges associated with their application are analyzed. Finally, the importance of an integrated approach is highlighted, combining adequate metabolic control of the patient, individualized clinical planning, and the rational selection of biomaterials, with the goal of improving the prognosis and safety of regenerative treatments in periodontology.

**KEYWORDS:** Bone regeneration; Tissue engineering, Diabetes mellitus; Biomaterials, Scaffolds.

## Abreviaturas

$\beta$ -TCP	$\beta$ - Fosfato tricálcico	OCP	Fosfato octocálcico
ACP	Fosfato de calcio Amorfo	OH	Hidroxilo
AINES	Analgésico esteroideo Antiinflamatorio no esteroideo	OCN	Osteocalcina
		OPG	Osteoprogeterina
		OPN	Osteopontina
AGEs	Productos finales de glicación avanzada	P	Fósforo
ALP	Fosfatasa alcalina	pH	Potencial hidrógeno
Au-Pt	Oro- platino	PO <sub>4</sub>	Fosfato
BMU	Bone multicellular unit	PGA	Ác. poliglicólico
BMPs	Proteínas morfogenéticas óseas	PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas
BSP	Sialoproteína ósea	PIGF	Factor de crecimiento Placentario
Ca	Calcio	PLA	Ác. poliláctico
Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> OH <sub>2</sub>	Hidroxiapatita estequiométrica	PTH	Parathormona
cGMP	Productos combinados con terapia celular	RANKL	Ligando del Receptor Activador para el Factor Nuclear $\kappa B$
Col 1 – $\alpha 1$	Gen codificante de cadena alfa-1 del colágeno tipo I	RGD	Arginina-Glicina- Aspartato
DM	Diabetes mellitus	RUNX2	Factor de Trancrición RUNX2
EROs	Especies recativas del oxígeno	SPARC	Osteonectina
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos	TCP	Fosfato tricálcico
HbA1c	Hemoglobina glicosilada	TGF- $\beta$	Factor de Crecimiento Transformante Beta
HCl	Ácido clorhídrico	VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
HIF-1 $\alpha$	Factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$		
IGF	Factor de crecimiento insulínico		
MGM	Proteína de la matriz con ácido $\gamma$ -carboxi-glutámico		
MMPs	Metaloproteinasas		
MSCs	Células madre mesenquimales		

## Tabla de contenido

<b>1. Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. General</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2. Específicos</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Metodología de la revisión narrativa</b> .....	<b>2</b>
<b>4. Antecedentes y desarrollo</b> .....	<b>3</b>
<b>4.1. Fisiología de la regeneración ósea</b> .....	<b>3</b>
4.1.1. Tejido óseo .....	3
4.1.2. Estructura y clasificación .....	3
4.1.3. Composición del tejido óseo.....	4
4.1.4. Células del tejido óseo .....	8
4.1.5. Osteogénesis.....	10
4.1.6. Remodelado óseo.....	13
4.1.7. Regeneración ósea.....	16
<b>4.2. Biomateriales y andamios en la regeneración ósea</b> .....	<b>17</b>
4.2.1. Diferenciación conceptual entre biomaterial y andamio .....	17
4.2.2. Diseño de andamios en regeneración ósea .....	18
4.2.3. Clasificación de los andamios .....	19
4.2.4. Avances recientes.....	21
<b>4.3. Impacto de la Diabetes Mellitus en la Regeneración Ósea</b> .....	<b>23</b>
4.3.1. Que es y qué importancia tiene la DM .....	23
4.3.2. Mecanismos fisiopatológicos que interfieren en la regeneración ósea.....	23
4.3.3. Consecuencias clínicas en periodoncia .....	24
<b>5. Discusión</b> .....	<b>26</b>
<b>6. Conclusiones</b> .....	<b>29</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>30</b>

## Índice de Figuras y tablas

Fig. 1. Características del hueso cortical y trabecular..	4
Fig. 2. Composición del tejido óseo..	5
Fig. 3. Representación de apatitas .....	6
Fig. 4. Diferenciación osteoblástica y osteoclástica a partir de células madre. ....	8
Fig. 5. Esquema representativo del proceso de diferenciación osteoblástica.....	10
Fig. 6. Etapas de la osteogénesis .....	11
Fig. 7. Ciclo de remodelación ósea .....	13
Fig. 8. Requisitos para el diseño de andamios en regeneración ósea .....	18
Fig. 9. Desafíos biológicos del microambiente ósea y enfoques actuales en el diseño de andamios para la regeneración ósea .....	28
Tabla 1. Clasificación de los componentes proteicos de la matriz extracelular ósea. ....	7
Tabla 2. Balance óseo: fisiología y patologías. ....	15
Tabla 3. Principales hormonas implicadas en la remodelación ósea. ....	15
Tabla 4. Clasificación de andamios para regeneración ósea según su composición, arquitectura, funcionalidad biológica y condiciones de fabricación. ....	20

# 1. Introducción

La regeneración ósea constituye uno de los pilares fundamentales de la periodoncia contemporánea, ya que permite restaurar la estructura y función del hueso alveolar afectado por procesos patológicos, traumáticos o iatrogénicos (1). En las últimas décadas, el desarrollo de técnicas quirúrgicas regenerativas y el uso de biomateriales han ampliado significativamente las posibilidades terapéuticas para el tratamiento de defectos óseos periodontales, mejorando los resultados clínicos y la predictibilidad de los tratamientos (2) .

El tejido óseo es un sistema dinámico en constante remodelación cuya regeneración depende de la interacción coordinada entre células especializadas, matriz extracelular, señales moleculares y estímulos mecánicos, lo que permiten una reparación eficiente; sin embargo, la presencia de enfermedades sistémicas puede alterar profundamente este equilibrio biológico y comprometer los procesos regenerativos (3). Entre estas patologías, la diabetes mellitus (DM) se destaca por su alta prevalencia y por su impacto negativo demostrado sobre el metabolismo óseo, la cicatrización y la respuesta inflamatoria (4) (5).

La diabetes mellitus se asocia a un microambiente tisular desfavorable caracterizado por la hiperglucemia crónica, inflamación persistente, estrés oxidativo y disfunción vascular. Estas alteraciones afectan la angiogénesis, la diferenciación osteoblástica y la integración de andamios, lo que se traduce en un pronóstico menos favorable para los procesos regenerativos y de osteointegración, particularmente en el ámbito de la periodoncia (6). En consecuencia, los enfoques regenerativos desarrollados para individuos sanos no siempre pueden extrapolarse de manera directa a pacientes con diabetes, lo que plantea la necesidad de adaptar las estrategias terapéuticas a este contexto clínico específico(3) .

En este escenario, los andamios para regeneración ósea han adquirido un rol central dentro de la ingeniería tisular aplicada a la periodoncia. A diferencia de los biomateriales convencionales, los andamios están diseñados para interactuar activamente con el microambiente biológico, proporcionando soporte estructural y señales bioquímicas que favorecen la osteogénesis y la angiogénesis. El avance en el diseño de andamios bioactivos, funcionalizados y con sistemas de liberación controlada ha abierto nuevas perspectivas para mejorar la regeneración ósea en pacientes con condiciones sistémicas complejas, como la diabetes mellitus (3).

El objetivo de esta monografía es analizar el estado del arte del uso de andamios para la regeneración ósea en periodoncia en pacientes con diabetes mellitus, explorando los requisitos biológicos y mecánicos que deben reunir estos dispositivos para contrarrestar las limitaciones impuestas por la enfermedad, identificando estrategias terapéuticas complementarias que potencien su eficacia clínica y discutiendo los principales desafíos asociados a su aplicación en este grupo de pacientes. De este modo, se busca ofrecer una visión integrada que contribuya a una planificación más racional y a la mejora de la predictibilidad de los tratamientos regenerativos en periodoncia.

## 2. Objetivos

### 2.1. General

Analizar el estado del arte del sobre el uso de andamios para la regeneración ósea en periodoncia en pacientes con diabetes mellitus (DM).

### 2.2. Específicos

- Analizar las propiedades y requisitos de diseño que deben cumplir los andamios para contrarrestar las limitaciones fisiopatológicas impuestas por la DM en el hueso alveolar.
- Identificar y describir estrategias terapéuticas complementarias que potencien la eficacia clínica de los andamios en regeneración ósea en pacientes con DM.
- Discutir los desafíos biológicos y técnicos relacionados a la aplicación de andamios y sistemas de ingeniería tisular en pacientes con DM.

## 3. Metodología de la revisión narrativa

La presente monografía se desarrolló bajo un enfoque de revisión narrativa, orientado a integrar y analizar de manera crítica la literatura relevante sobre el uso de andamios para regeneración ósea en pacientes con DM en el contexto de periodoncia. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas de uso habitual en ciencias biomédicas (Pubmed/MEDLINE, Scopus, WOS). Se emplearon combinaciones de términos técnicos en español e inglés, tales como: bone regeneration, alveolar bone, scaffolds, tissue engineering, diabetes mellitus y periodontics. La selección de los estudios se basó en su pertinencia temática, relevancia y estudios preclínicos o clínicos representativos (con especial énfasis en aquellos centrados en el componente óseo y el microambiente diabético). No se aplicaron criterios de revisión sistemática ni análisis cuantitativos formales, dado el carácter integrador y analítico del trabajo.

## 4. Antecedentes y desarrollo

### 4.1. Fisiología de la regeneración ósea

#### 4.1.1. Tejido óseo

El tejido óseo tiene su origen en las células mesenquimales. Es un tejido conectivo especializado, que proporciona soporte estructural, contribuye a las funciones biológicas, es metabólicamente activo, facilita el movimiento y cumple una importante función de protección de órganos vitales (7). Juega un rol principal en la homeostasia del equilibrio ácido- base, y participa en el proceso de hematopoyesis (formación de células sanguíneas)(8).

Existen varios tipos de clasificaciones para el tejido óseo, que se centran en características anatómicas, microscópicas o según el tipo de osificación, y de las cuales profundizaremos algunas de ellas en las siguientes secciones (7).

#### 4.1.2. Estructura y clasificación

Anatómicamente, los huesos pueden clasificarse por su forma en: largos, cortos, planos, sesamoideos o irregulares, y en cuanto a su composición arquitectónica se clasifican en dos subtipos: cortical o compacto, y trabecular o esponjoso (7).

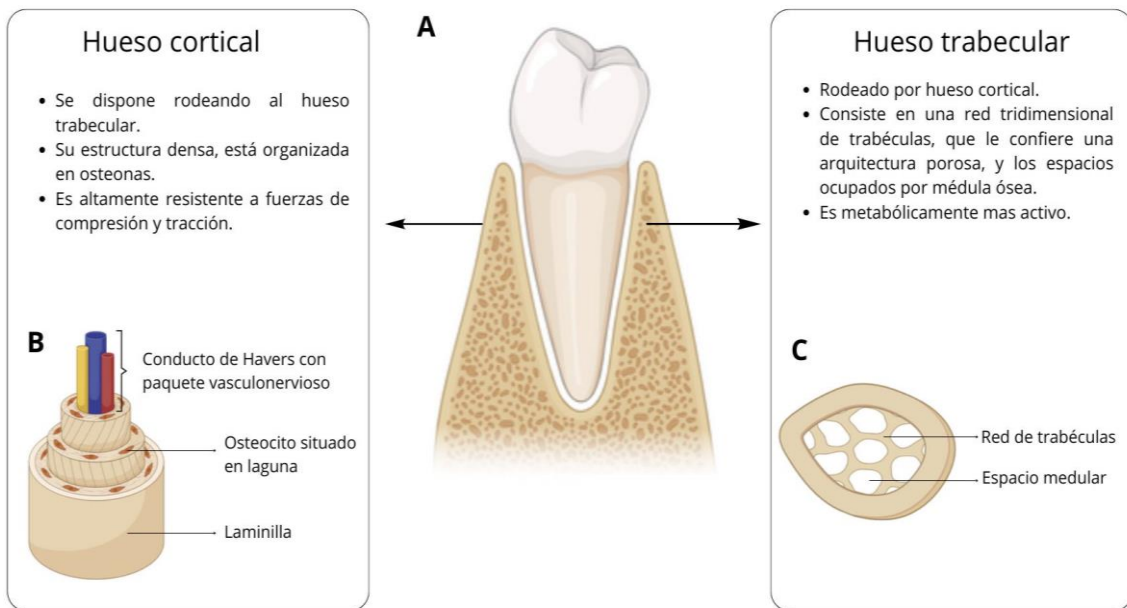
En función de la organización estructural que presente el tejido óseo, se clasifican en hueso plexiforme o laminar.

El hueso plexiforme se caracteriza por su conformación en plexos, con fibras de colágeno más escasas, de diferentes diámetros y más desordenadas, y una relación más alta de contenido celular y agua, proporcionándole mayor capacidad de deformación y flexibilidad en comparación con el hueso laminar. Este tipo de tejido está presente en el esqueleto embrionario y del recién nacido, aunque también lo encontramos en algunas zonas en el adulto como ser el oído, comisuras de los huesos craneales y en inserciones de tendones y ligamentos, y es el primer tejido que se forma posterior a una fractura (en el callo) (9).

Por otra parte, el hueso laminar se subdivide en cortical o compacto y trabecular o esponjoso. El hueso trabecular se encuentra rodeado o “encapsulado” debajo del hueso cortical (Fig. 1A), y la relación entre hueso compacto y hueso esponjoso varía según el tipo de función que cumple el hueso en el esqueleto (10).

El hueso cortical se caracteriza por tener una estructura densa y sólida. Representa el 80% del tejido óseo presente en el esqueleto de una persona adulta. La unidad estructural característica es la osteona (también llamada sistemas de Havers), consta de una serie de laminillas de matriz mineralizada dispuestas de forma concéntricas alrededor de un conducto central (conducto o canal de Havers), que contiene a la vena, arteria y nervio. En estas laminillas existen lagunas, donde se localizan los osteocitos intercomunicados por una red de canaliculos a través de los cuales extienden sus prolongaciones. A su vez, los conductos de Havers pueden intercomunicarse por los canales de Volkmann. En la Fig. 1B se observa esquemáticamente la estructura de la

osteona. Esta disposición tan característica de la estructura le confiere al tejido una alta resistencia a las fuerzas compresoras, de tracción, y rigidez, ideales para el soporte de cargas (9).

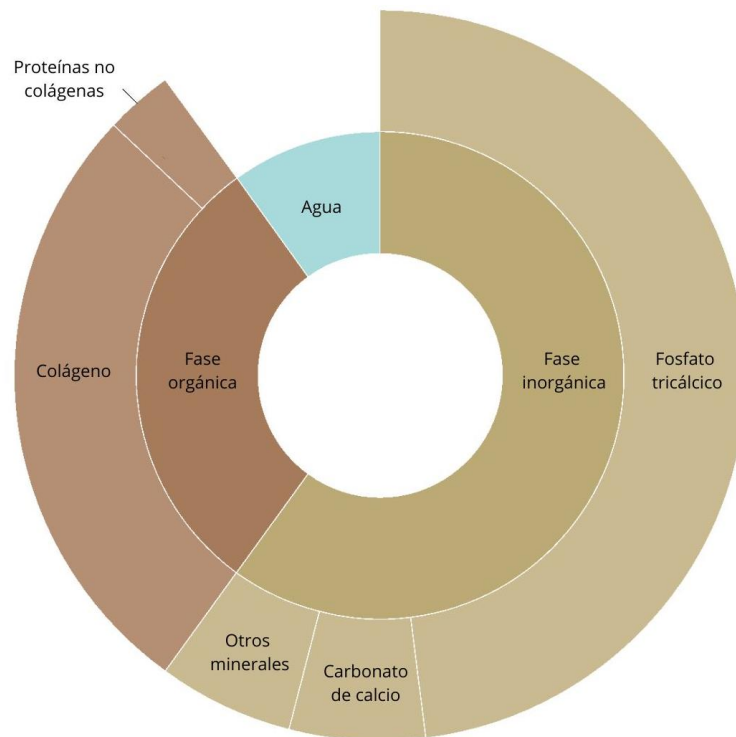


**Fig. 1. Características del hueso cortical y trabecular. A.** Esquema de un segmento mandibular que muestra la disposición anatómica del hueso cortical (compacto) en la periferia y el hueso trabecular (esponjoso) en el interior. **B.** Representación de una osteona: en el centro se observa el conducto de Havers, que contiene el paquete vasculonervioso; alrededor de este, se disponen concéntricamente los osteocitos, alojados en lagunas e interconectados por medio de canalículos. **C.** Corte transversal esquemático de un hueso largo que ilustra la red tridimensional de trabéculas óseas y los espacios medulares donde se aloja la médula ósea. Esquema original de la autora, elaborado con BioRender.

El hueso trabecular conforma el 20% restante del tejido óseo presente en el esqueleto del adulto. Está formado por una red tridimensional de laminillas dispuestas en distintas orientaciones, que constituyen las trabéculas, una arquitectura con alta porosidad que recuerda a un panal de abejas. Esta particular disposición permite reducir el peso del hueso al hacerlo menos denso, y disipar y distribuir las fuerzas hacia el hueso cortical. Las trabéculas a su vez delimitan las cavidades en donde se aloja la médula roja o amarilla, como se observa en la Fig. 1C, y su función metabólica es más activa que la del hueso cortical (10)(9).

#### 4.1.3. Composición del tejido óseo

A grandes rasgos, el hueso se encuentra compuesto por tres elementos principales: una fase inorgánica (60%), fase orgánica (30%) y agua (10%), se puede observar una representación esquemática en la Fig.2. A continuación, nos centraremos en la composición de la fase inorgánica y orgánica.



**Fig. 2. Composición del tejido óseo.** El tejido óseo se compone de una fase inorgánica (60%), una fase orgánica (30%) y agua (10%). La fase inorgánica está integrada principalmente por fosfato tricálcico (80%), carbonato de calcio (10%) y otros minerales (10%). Mientras que en la fase orgánica predomina el colágeno (90%), junto con proteínas no colágenas (10%) que participan en la regulación de la mineralización de la matriz extracelular y del metabolismo óseo.

### *Fase inorgánica*

La comprensión de la estructura y formación de los minerales óseos es fundamental para el desarrollo de biomateriales como sustitutos óseos o como andamios para regeneración de tejido (11).

Cuando hablamos de fase inorgánica, nos referimos exclusivamente al componente mineral que forma parte del hueso, las apatitas.

La fase inorgánica es la que le proporciona las características mecánicas como la rigidez, pero también sirve de reserva y almacenamiento de elementos que son esenciales para la vida, ya que los componentes mayoritarios son minerales de apatita que contienen calcio y fósforo (12).

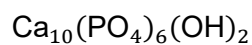
En el hueso se encuentra el 80% del peso corporal total de fósforo, el 99% del peso del calcio, y el 50% del peso del magnesio (12)(13).

## Apatitas

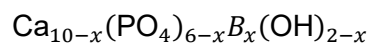
Cuando se utiliza el término de apatitas, se refiere a un grupo extenso de minerales que tienen en común la estructura cristalina, pero presentan diferencias en los elementos que las componen, es decir, que muestran la misma estructura y disposición atómica, pero con composiciones químicas diversas (14).

Las apatitas se caracterizan por la robustez de su estructura cristalina que acepta notablemente sustituciones e incorporaciones de casi la mitad de los elementos de la tabla periódica, y esto está directamente correlacionado con las funciones de solubilidad y remodelación del hueso (15).

Fórmula 1: Representación estequiométrica de la hidroxiapatita:



Fórmula 2: Representación general no estequiométrica de apatitas con sustituciones:



*Fig. 3. Representación de apatitas. Fórmula 1:* Corresponde a la fórmula ideal estequiométrica de la hidroxiapatita, que presenta una estructura cristalina hexagonal. Esta forma pura rara vez se encuentra en el hueso, ya que en el entorno fisiológico la apatita ósea incorpora múltiples sustituciones iónicas y presenta baja cristalinidad. **Fórmula 2:** Describe la apatita ósea en condiciones fisiológicas, en la que se observan vacantes iónicas y sustituciones en sitios aniónicos (por ejemplo,  $B = \text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ) y catiónicos ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Esta fórmula refleja la variabilidad composicional del mineral óseo real, donde la incorporación de estos iones altera la estequiometría y estructura cristalina, influyendo en sus propiedades fisicoquímicas y biológicas.

Está ampliamente reportado en la literatura que la apatita ósea tiene una cantidad significativa de carbonato (entre un 2% y un 9% del total), y es por esto que se la ha llamado carbonato apatita o apatita carbonatada. El carbonato puede sustituir tanto los iones hidroxilo como los grupos fosfatos como podemos observar en la Fig.3. Estas sustituciones generan cambios en la organización tridimensional del cristal, debido a la longitud de los enlaces y también a que los enlaces entre calcio y carbonato son más débiles que los enlaces entre calcio- fosfato, esto se traduce en que la sustitución del carbonato reduce la estabilidad térmica y aumenta la solubilidad de la apatita. Se ha demostrado que los materiales y andamios de apatita con carbonato producen una formación y maduración ósea superiores en comparación a aquellos que no utilizan apatitas con carbonato(11)(16)(17).

Se ha debatido extensamente, si el fosfato tricálcico (TCP:  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), fosfato de calcio di hidratado (brushita:  $\text{Ca}(\text{HPO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), fosfato octocálcico (OCP), y fosfatos de calcio amorfos (ACP), son fases transitorias, precursoras o coexistentes con la apatita, pero solo para el OCP existe evidencia científica sólida de que participa en la nucleación de nanocristales de apatita biológica, el resto se los ha hallado en tejidos patológicos, no hay resultados consistentes ni reproducibles y no pueden ser considerados como fases precursoras (11).

### Fase orgánica

Como mencionamos anteriormente, corresponde al 30% aprox. de la composición total del tejido óseo. En ella incluimos a las células, así como a la matriz extracelular(9).

La principal proteína de la matriz extracelular es el colágeno tipo I, constituyendo el 90% aprox. de la matriz orgánica, y es responsable de proporcionar la estructura para que se desarrolle la mineralización. También desempeña un papel importante en la regulación de la actividad de osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (células óseas en la que nos centraremos en la siguiente sección) (18).

Además del colágeno tipo I podemos encontrar colágeno tipo V, III y XII (aunque en mucha menor proporción y en sitio específicos relacionados a las fibras de Sharpey o en zonas de estrés mecánico),(1) y un subgrupo conformado por proteínas no colágenas que resumimos en la siguiente tabla (18).

<b>Categorías</b>	<b>Componentes principales</b>
<b>Colágeno</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipo I, III, V y XII</li></ul>
<b>Proteoglicanos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Condroitín sulfato</li><li>• Decorina</li><li>• Biglicano</li><li>• Hialuronano</li></ul>
<b>Glicoproteínas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteonectina (SPARC)</li><li>• Proteínas con RGD (Arginina-Glicina-Aspartato)<ul style="list-style-type: none"><li>- Fibronectina</li><li>- Trombospondina</li><li>- Osteopontina (OPN)</li><li>- Vitronectina</li><li>- Sialoproteínas óseas (BSP)</li></ul></li></ul>
<b>Proteínas con ácido <math>\gamma</math>-carboxi-glutámico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteocalcina (OCN)</li><li>• Proteína de la matriz con ácido <math>\gamma</math>-carboxi-glutámico (MGP)</li></ul>
<b>Factores de crecimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Factor de Crecimiento Insulínico (IGF) I y II</li><li>• Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF-<math>\beta</math>)</li><li>• Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF)</li></ul>
<b>Enzimas y otros reguladores</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fosfatasa alcalina (ALP)</li><li>• Metaloproteinasas (MMPs)</li></ul>
<b>Proteínas plasmáticas presentes en matriz</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albúmina</li><li>• <math>\alpha_2</math>-HS-glicoproteína (Fetuin-A)</li></ul>

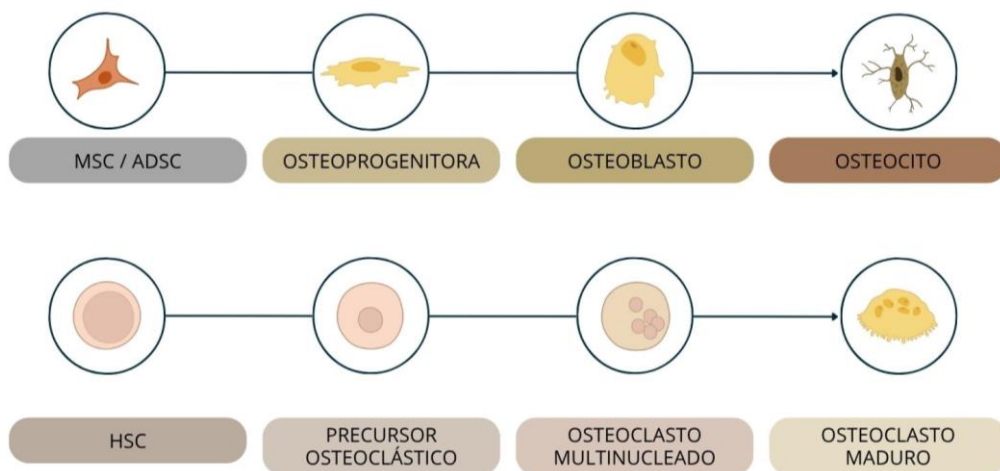
Tabla 1. **Clasificación de los componentes proteicos de la matriz extracelular ósea.** Resumen de las principales proteínas que componen la matriz extracelular del tejido óseo agrupadas según su estructura. Se incluyen colágenos, proteoglicanos, glicoproteínas estructurales, proteínas con ácido  $\gamma$ -carboxi-glutámico, factores de crecimiento, enzimas, otros reguladores y proteínas plasmáticas incorporadas. Estas moléculas intervienen en la organización de la matriz osteoide, la mineralización del hueso y su remodelación dinámica. Extraído y modificado de Fernández-Tresguerres y col. 2006.

#### 4.1.4. Células del tejido óseo

Las principales células que participan en la formación, remodelado y mantenimiento del tejido óseo son los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, representan entre un 2-5% de los componentes orgánicos.

Los osteoblastos y osteocitos tienen un origen en común que es el mesodermo, provienen directamente de las células madre mesenquimales (MSC) o también de células madre derivadas del tejido adiposo (ADSC) (1).

Por otra parte, los osteoclastos derivan de las células madre hematopoyéticas (HSC), de la línea monocítico-macrófago. En la Fig. 4, se observa un esquema de las dos principales vías de diferenciación de las células óseas.



**Fig. 4. Diferenciación osteoblástica y osteoclástica a partir de células madre.** Esquema ilustrativo de las dos principales líneas celulares involucradas en el remodelado óseo. La línea osteoblástica se origina en células madre mesenquimales (MSC), que originan las células osteoprogenitoras, que a su vez originan a los preosteoblastos y luego a osteoblastos maduros, los cuales pueden transformarse en osteocitos. Por otro lado, la línea osteoclástica deriva de células madre hematopoyéticas (HSC), que dan lugar a monocitos, precursores osteoclásticos, osteoclastos multinucleados y luego a osteoclastos maduros. Esquema de autoría propia, elaborado con BioRender.

#### Osteoblastos

Como mencionamos anteriormente, son células diferenciadas que derivan de células madre mesenquimales (19), sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide (20) y también se encargan de la calcificación de la matriz, mediante la secreción de vesículas matriciales durante el período de maduración (20).

La síntesis, secreción y maduración de la matriz ósea está directamente relacionada con la manutención de la integridad estructural y la forma del hueso. Este proceso es fundamental en la formación, remodelación y regeneración ósea (19).

La vida media de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas, al término de las cuales pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis, transformarse en células limitantes o de revestimiento (bone lining cells) o en osteocitos (15%) (19).

Conforme se deposita la matriz y se calcifica, el osteoblasto queda incluido en ella, induciendo su diferenciación a osteocito (20). Estos osteoblastos no quedan totalmente aislados, sino que están comunicados a través de sus prolongaciones osteoblásticas con otros osteoblastos- osteocitos, por medio de uniones de hendidura (nexos) (20). De esta manera hace posible la comunicación entre células del tejido óseo (20).

Las funciones de los osteoblastos se pueden resumir de la siguiente forma:

1. Sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso
2. Dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular
3. Contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide
4. Median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas
5. Sintetizan factores de crecimiento (19).

### *Osteocitos*

El osteocito es la célula ósea madura incluida en la matriz ósea secretada por el osteoblasto (el osteoblasto rodeado por matriz osteoide o matriz ósea se diferencia a osteocito), y es la responsable del mantenimiento de la matriz pudiendo sintetizar matriz nueva y participar de su degradación (20)(21).

La muerte de los osteocitos ya sea por envejecimiento celular o apoptosis trae como consecuencia la resorción de la matriz ósea por actividad de los osteoclastos, seguida por reparación o remodelación del tejido óseo por actividad de los osteoblastos (20).

Sus funciones principales son la mecanorecepción y mecanotransducción (controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de presión o cargas, regulando la actividad de osteoblastos- osteoclastos) (1) y mantener la homeostasis del calcio y fósforo extracelular (ambos, componentes de las apatitas)(9).

### *Osteoclastos*

Los osteoclastos son células derivadas de las HSC multinucleadas grandes (como se muestra en la figura 2), relacionadas directamente con el proceso de resorción ósea (20).

La resorción ósea consiste en degradar la matriz ósea mineralizada liberando calcio y fosfato, proceso que es fundamental para la remodelación del tejido y regeneración óseos (21).

Los osteoclastos degradan la matriz ósea mineralizada secretando ácido y proteasas ácidas. El ácido clorhídrico (HCl) disuelve el componente mineral de la matriz y las proteasas ácidas (como la catepsina K) degradan el componente colágeno (9), formando por debajo del osteoclasto una bahía o laguna de resorción (laguna de Howship) (20).

#### 4.1.5. Osteogénesis

Definiremos la osteogénesis como el proceso biológico por el cual se forma tejido óseo, comenzará en la etapa embrionaria y continuará a lo largo de toda la vida (22), y está altamente regulado por señales bioquímicas y mecánicas (23).

Este proceso está estrechamente relacionado con la diferenciación osteoblástica (desde MSCs hasta etapas de osteoblastos maduros u osteocitos, Fig.5) (24).

Los osteoblastos son las células encargadas de secretar la matriz orgánica también conocida como osteoide, que de forma progresiva se calcificará por la deposición de diferentes cristales de apatitas, y formará el hueso como se mencionó anteriormente (25).

Durante el proceso de diferenciación osteoblástica se expresan distintas proteínas en momentos específicos (como se muestra en la Fig. 5). Estas proteínas se correlacionan con diferentes estadios celulares y permiten identificar el momento en la etapa del desarrollo al tiempo que sirven de reguladores del proceso, suelen llamarse marcadores de diferenciación osteoblástica (26).

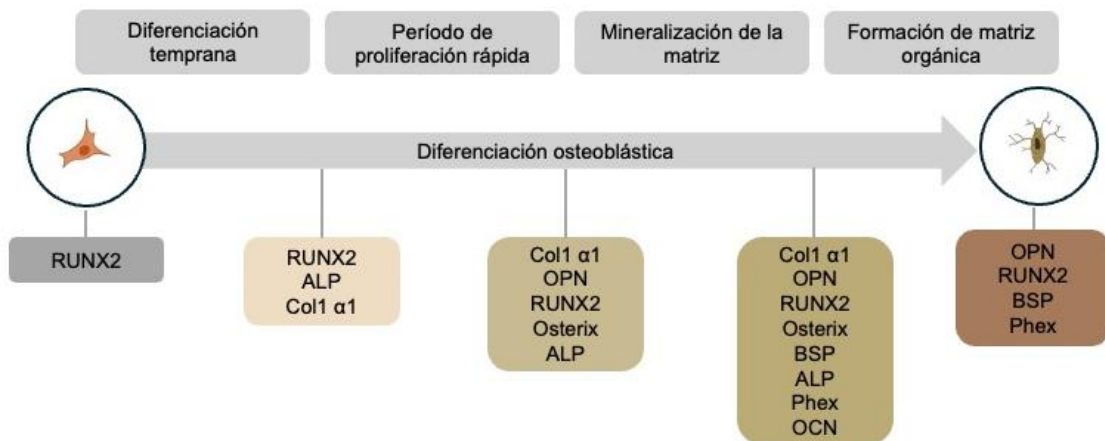


Fig. 5. **Esquema representativo del proceso de diferenciación osteoblástica.** El proceso se inicia con la diferenciación temprana de los precursores osteoblásticos hasta la formación de matriz orgánica madura por parte de osteocitos. El esquema resume la progresión temporal de los principales marcadores moleculares asociadas a cada etapa del linaje osteoblástico. Esquema de autoría propia elaborado con Biorender.

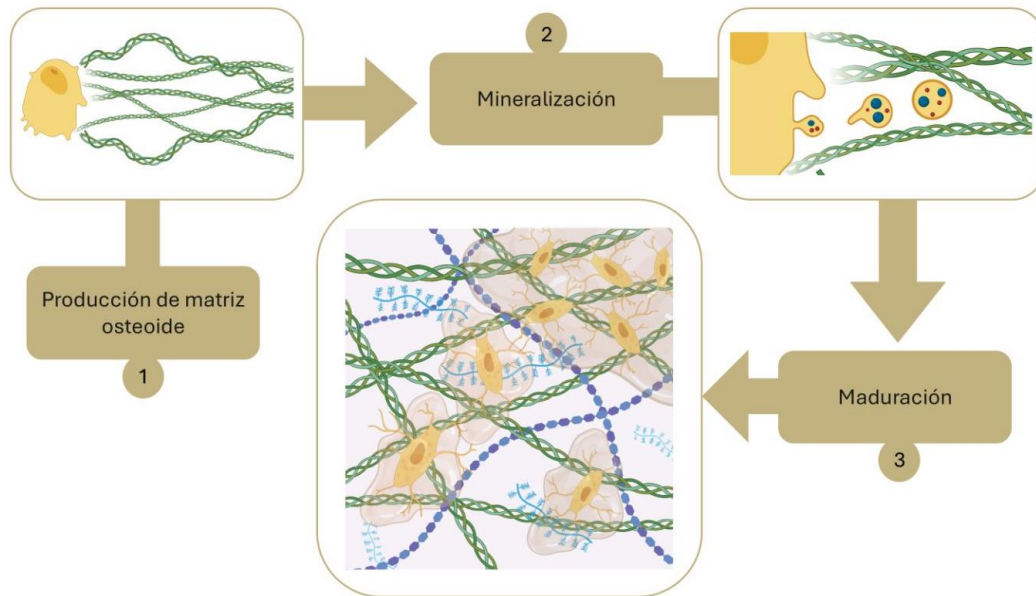


Fig. 6. **Etapas de la osteogénesis.** 1. Producción de matriz osteoide: esta fase corresponde a la síntesis y secreción de la matriz extracelular por parte de los osteoblastos. Dicha matriz está compuesta principalmente por colágeno tipo I, junto con otras proteínas no colágenas, y constituye la base estructural sobre la cual se llevará a cabo la mineralización. 2. Mineralización: en esta etapa, los osteoblastos liberan vesículas matriciales que contienen calcio y fosfatos, precursores de cristales de apatitas. Estas vesículas también albergan enzimas como la ALP, que favorecen la precipitación de los minerales y el inicio del proceso de mineralización de la matriz. 3. Maduración: esta última etapa puede involucrar tanto a osteoblastos tardíos como a osteocitos, y se caracteriza por la consolidación del tejido óseo. Implica la organización y remodelación de la matriz mineralizada, así como la regulación fina del contenido mineral, funciones en las que los osteocitos desempeñan un rol clave a través de la señalización mecánica y la modulación del microentorno óseo. Esquema original de la autora, elaborado con BioRender.

### Matriz osteoide

Es el producto inicial de los osteoblastos (Fig. 6, etapa1), compuesta por:

- Colágeno tipo I (90-95%),
- Proteínas no colágenas (OCN, OPN, BSP),
- Proteoglicanos y factores de crecimiento: TGF- $\beta$  y Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs).

La secreción de matriz osteoide es promovida por la diferenciación osteoblástica bajo la influencia de factores de transcripción como Runx2 (Fig.5) (27).

### Mineralización primaria de la matriz osteoide

Se caracteriza por el depósito de cristales de apatitas en la matriz osteoide mayoritariamente colágena, esquematizada en la Fig.6 etapa 2.

Comprende dos fases principales:

1. Nucleación: formación de centros de nucleación en vesículas matriciales (que contienen calcio y fosfato) liberadas por los osteoblastos.
2. Propagación: Los cristales de apatitas se expanden fuera de las vesículas, alineándose a lo largo de las fibras de colágeno tipo I, confiriendo rigidez y resistencia mecánica.

La mineralización es facilitada por la actividad de ALP, aumentando la disponibilidad de fosfato (Fig. 5) (28).

### **Maduración de la matriz ósea**

Este proceso implica cambios en la organización estructural y composición mineral de la matriz mineralizada, con el fin de aumentar su densidad y resistencia (Fig. 6, etapa 6).

En este proceso:

- Se incrementa el crecimiento de los cristales de apatitas,
- Se reorganizan las fibras de colágeno en patrones laminares (formando hueso lamelar).
- Ocurren remodelaciones constantes a cargo de la acción de los osteoclastos (resorción) y osteoblastos (formación).

En los tejidos periodontales, como el hueso alveolar, la formación y remodelación ósea es un proceso en constante cambio, influenciado por factores como las fuerzas mecánicas, las infecciones periodontales y la presencia de mediadores inflamatorios (28).

### *Regulación*

La formación ósea está regulada por una compleja red de señales locales, sistémicas y mecánicas que actúan en conjunto que son capaces de modificar la actividad de las células que componen el tejido.

**Factores locales:** Destacan los factores de crecimiento como BMP-2, BMP-7 y TGF- $\beta$ 1, que estimulan la diferenciación de las células mesenquimáticas a línea osteoblástica. Asimismo, ciertas proteínas de la matriz extracelular, como la OPN y OCN, participan en la regulación de la adhesión celular y en los procesos de mineralización de la matriz.

- Una vía clave en este contexto es la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, esencial para la diferenciación osteoblástica y la formación del tejido óseo, ya que promueve la transcripción de genes osteogénicos y suprime inhibidores (29).

**Factores sistémicos:** Diversas hormonas desempeñan un papel fundamental. La paratohormona (PTH), cuando se administra de forma intermitente, estimula la formación ósea, mientras que su elevación sostenida favorece la resorción. La vitamina D, por su parte, regula la absorción intestinal de calcio y potencia la expresión de proteínas involucradas en la osteogénesis. Los estrógenos también son cruciales para mantener el equilibrio entre la actividad osteoblástica y osteoclástica; su disminución, como ocurre en la posmenopausia, se asocia con un aumento de la resorción ósea (29).

**Factores mecánicos:** Cumplen un rol indispensable en la regulación de la formación ósea. A través de procesos de mecanorecepción- mecanotransducción, las células óseas perciben estímulos mecánicos y modulan la actividad de los osteoblastos, promoviendo así la remodelación adaptativa del tejido en función de las cargas funcionales (30)(26).

#### 4.1.6. Remodelado óseo

La remodelación ósea es un proceso fisiológico que permite el mantenimiento de la masa ósea, la reparación de micro-daños y la adaptación del esqueleto a las demandas mecánicas, que implica la interacción coordinada de osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, y es regulada por señales moleculares locales y sistémicas (31).

La homeostasis ósea es clave para preservar el soporte de los dientes y la integridad del periodonto (32).

#### *Ciclo de remodelación ósea*

La remodelación ósea es un proceso cíclico (Fig. 7) que se lleva a cabo mediante la acción coordinada de las unidades multicelulares de remodelación ósea o BMU (Bone Multicellular Units). Estas unidades funcionales transitorias están formadas por grupos de células especializadas (principalmente osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y sus precursores) que trabajan de manera sincronizada para reemplazar el tejido óseo viejo o dañado por hueso nuevo. Las BMU se organizan localmente en las zonas del hueso donde es necesario reparar microdaños o adaptarse a cambios funcionales, cumpliendo así un rol esencial en el mantenimiento de la homeostasis ósea (33).



**Fig. 7. Ciclo de remodelación ósea.** Representación esquemática de las cuatro fases secuenciales del proceso de remodelación ósea llevado a cabo por las unidades multicelulares de remodelación (BMU): activación, resorción, reversión y formación. El ciclo inicia con el reclutamiento de precursores osteoclásticos estimulados por RANKL, continúa con la degradación de la matriz ósea mineralizada por osteoclastos, seguida por la apoptosis de estos y la preparación del lecho óseo, y finaliza con la síntesis y mineralización de nueva matriz osteoide por osteoblastos. Este proceso permite mantener la integridad estructural y funcional del hueso ante microdaños o demandas mecánicas. Esquema original de la autora, elaborado con BioRender.

Se pueden reconocer 4 etapas:

### 1. Activación

Comprende la activación de las BMU, lo que implica el reclutamiento de precursores osteoclasticos circulantes al sitio de remodelación. Esta fase también incluye la exposición de la superficie ósea tras el desprendimiento de la capa de osteoblastos en reposo, y la expresión del ligando RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand) por parte de osteoblastos, osteocitos y células estromales, lo que estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos (responsables de iniciar la fase de resorción) (33)(34).

Diversos estímulos pueden desencadenar esta fase de activación, como cambios en las cargas mecánicas, microdaños en el tejido óseo, señales inflamatorias y alteraciones hormonales, que en conjunto favorecen el inicio del proceso de remodelación (26).

### 2. Resorción

Durante esta fase, los osteoclastos maduros llevan a cabo la degradación del tejido óseo mineralizado. Este proceso se inicia con la formación de un microambiente sellado, conocido como laguna de resorción o de Howship, mediante el anclaje de los osteoclastos a la matriz ósea a través de integrinas. Una vez establecido este espacio cerrado, los osteoclastos secretan HCl, que disuelve los cristales de apatitas y liberan enzimas proteolíticas, como la catepsina K, que degradan los componentes orgánicos de la matriz, principalmente el colágeno tipo I (28)(20).

Esta fase tiene una duración estimada de 2 a 4 semanas y constituye un paso fundamental para permitir la posterior formación de nuevo tejido óseo (20).

### 3. Reversión

La fase de reversión marca la transición entre la resorción y la formación ósea, y su principal función es preparar el lecho óseo para la síntesis de nueva matriz (35). Durante esta etapa, se llevan a cabo eventos clave como la eliminación de los restos de matriz degradada por parte de células mononucleadas, el reclutamiento de precursores osteoblásticos y la secreción de factores de acoplamiento, entre ellos la osteoprotegerina (OPG), que actúan inhibiendo la actividad osteoclastica residual y favoreciendo el cambio hacia un entorno formador.

Esta fase es esencial para asegurar una transición ordenada y eficiente hacia la regeneración del tejido óseo, restaurando así la integridad estructural y funcional del hueso (35).

### 4. Formación

En esta etapa, los osteoblastos sintetizan y depositan una nueva matriz osteoide, que posteriormente será mineralizada para conformar el tejido óseo maduro (36). Para facilitar el suministro de oxígeno y nutrientes necesarios en esta etapa es fundamental promover la angiogénesis, y para ello es crucial la presencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (37).

Podemos decir que esta etapa se corresponde con la osteogénesis, ya que comprende el proceso de formación y secreción de la matriz osteoide, la mineralización y maduración de la matriz ósea y puede tener una duración de varios meses, dependiendo del sitio anatómico y condiciones sistémicas (29).

### *Balance entre formación y resorción en condiciones normales y patológicas*

El mantenimiento de la salud ósea depende de un equilibrio dinámico entre los procesos de formación y resorción del tejido óseo, conocido como el balance de remodelación. En condiciones fisiológicas, este balance asegura la preservación de la densidad mineral ósea y la integridad estructural del esqueleto (34). Sin embargo, cuando este equilibrio se altera, pueden surgir diversas patologías caracterizadas por un predominio ya sea de la resorción o de la formación ósea (28)(32)(38). Las principales características del balance óseo en condiciones normales y patológicas se resumen en la Tabla 2.

<b>Condición</b>	<b>Características principales</b>	<b>Ejemplos clínicos</b>
<b>Equilibrio fisiológico</b>	Formación = Resorción. Mantiene la densidad mineral ósea y la microarquitectura (34).	Hueso sano
<b>Predominio de resorción</b>	Aumento de RANKL, inflamación crónica, pérdida del acoplamiento alveolar (32)(38).	Osteoporosis, periodontitis, enfermedades inflamatorias
<b>Predominio de formación</b>	Depósito óseo excesivo, con posible defecto en la resorción (28).	Osteopetrosis (condición rara)

Tabla 2. Balance óseo: fisiología y patologías.

### *Regulación hormonal de la remodelación ósea*

La remodelación ósea está modulada por múltiples hormonas que regulan la actividad de osteoblastos y osteoclastos, influenciando así el balance entre formación y resorción. Hormonas como la parathormona (PTH), la calcitonina, la vitamina D y los estrógenos desempeñan roles esenciales en la regulación del metabolismo óseo, actuando mediante mecanismos específicos que pueden estimular o inhibir diferentes fases del ciclo. En la Tabla 3, se describen las principales hormonas involucradas en este proceso, su origen y sus efectos sobre la remodelación ósea.

<b>Hormona</b>	<b>Origen / Forma activa</b>	<b>Efectos principales</b>
<b>PTH</b>	Glándulas paratiroides / PTH	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intermitente: estimula formación ósea (↑ vida osteoblastos)</li><li>• Crónica: activa resorción (↑ RANKL, ↓ OPG) (39).</li></ul>
<b>Calcitonina</b>	Células C de la tiroides	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibe osteoclastos y la resorción</li><li>• Efecto protector en hipercalcemia (40).</li></ul>
<b>Vitamina D</b>	Calcitriol (forma activa)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ absorción intestinal de Ca y P</li><li>• ↑ RANKL → activa osteoclastos</li><li>• Favorece mineralización si niveles son normales (41).</li></ul>
<b>Estrógenos</b>	Ovarios (principalmente)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ RANKL, ↑ OPG</li><li>• ↓ apoptosis de osteoblastos/osteocitos</li><li>• Su déficit → ↑ resorción y ↓ formación ósea (41).</li></ul>

Tabla 3. Principales hormonas implicadas en la remodelación ósea.

La dinámica del ciclo de remodelación y su regulación hormonal permite diseñar estrategias terapéuticas que minimicen la pérdida ósea y favorezcan la regeneración, ya sea mediante moduladores farmacológicos (terapias anti-RANKL, análogos de PTH) o mediante intervenciones regenerativas quirúrgicas que respeten los principios biológicos de la formación ósea (32)(38).

#### 4.1.7. Regeneración ósea

Es el proceso biológico mediante el cual el organismo reconstituye tejido óseo perdido o dañado, restaurando su estructura y función original. Este proceso involucra una secuencia altamente regulada que incluye la proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales (42), formación de matriz extracelular, su mineralización y la remodelación final (43).

A diferencia de otros tejidos, el hueso tiene la capacidad única de regenerarse sin formación de fibrosis, lo que permite la recuperación completa de sus propiedades biomecánicas y funcionales. Desde el punto de vista fisiológico, la regeneración ósea sigue tres fases bien definidas: inflamación inicial, formación de callo y remodelación ósea. En la etapa inflamatoria, los macrófagos desempeñan un papel clave al orquestar la respuesta inmunológica local y activar señales que inician el proceso regenerativo (44). Luego, se forma un callo blando constituido por cartílago y tejido conectivo que se mineraliza para convertirse en un callo duro, y finalmente, este callo se remodela hasta recuperar la arquitectura original del hueso (45).

##### *Regeneración espontánea vs. reparación asistida*

La regeneración ósea espontánea ocurre cuando el organismo logra reparar defectos óseos sin intervención externa, este proceso es posible en defectos pequeños, en tejidos con buena vascularización y en condiciones biológicas favorables (46).

En cambio, en situaciones donde los defectos son extensos o las condiciones sistémicas del paciente dificultan la cicatrización, es necesario recurrir a la reparación asistida, que comprende el uso de injertos óseos, andamiajes y biomateriales diseñados para estimular la regeneración (47). Estas estrategias favorecen tanto la osteoconducción (guía del crecimiento óseo a lo largo de una estructura) como la osteoinducción (estimulación de la diferenciación celular hacia el linaje osteoblástico), lo que permite una regeneración más eficiente y predecible (47).

##### *Factores que influyen en la regeneración ósea*

**Edad:** Con el envejecimiento, la regeneración ósea disminuye debido a una menor capacidad de las MSCs para proliferar y diferenciarse, y a la presencia de un ambiente inflamatorio crónico (“inflammaging”) (48).

**Enfermedades sistémicas:** Enfermedades como la osteoporosis o la diabetes afectan negativamente el proceso regenerativo por alterar la calidad ósea, la vascularización y la respuesta inflamatoria (49). En la DM la hiperglucemia crónica afecta la función de las células del tejido óseo, mientras que la osteoporosis, caracterizada por un desequilibrio en la remodelación ósea que favorece la resorción sobre la formación (50). También pueden interferir con los tratamientos regenerativos asistidos (49).

**Medicamentos:** Algunos medicamentos tienen efectos sobre la regeneración ósea. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas, que son esenciales en la fase inicial de la cicatrización ósea. Por otro lado, el uso de bifosfonatos (utilizado en osteoporosis) puede asociarse con osteonecrosis de los maxilares, especialmente después de procedimientos quirúrgicos (37).

**Microambiente mecánico:** Las fuerzas mecánicas estimulan la regeneración ósea a través de la activación de vías de señalización como Wnt/ $\beta$ -catenina (51). La carga funcional adecuada promueve la formación ósea, mientras que la inmovilización o sobrecarga pueden ser perjudiciales (50). Sin embargo, en personas mayores o con patologías, la respuesta mecánica puede estar atenuada (51)(49).

## 4.2. Biomateriales y andamios en la regeneración ósea

### 4.2.1. Diferenciación conceptual entre biomaterial y andamio

Antes de profundizar en el concepto de andamio, es fundamental hacer una distinción teórica entre este término y el de biomateriales.

Según la definición de la Sociedad Europea de Biomateriales (EBS), un biomaterial es “un material destinado a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo” (52).

Mientras que un andamio, se define como una matriz tridimensional temporal, diseñada para imitar la matriz extracelular, proporcionándole a las células un soporte estructural y bioquímico, que permite la adhesión, proliferación y diferenciación de las células (un entorno bioactivo) permitiendo la formación del nuevo tejido hasta que pueda mantenerse por sí mismo (53) (54).

La diferencia clave entre ambos conceptos radica en su finalidad y diseño estructural. Mientras que los biomateriales abarcan una amplia gama de aplicaciones médicas desde la sustitución estructural (como puede ser una prótesis o una placa de osteosíntesis), hasta la liberación de fármacos o la restauración funcional, los andamios están específicamente diseñados para promover la regeneración tisular. Esto implica que deben de ser biocompatibles, poseer una arquitectura tridimensional adecuada al tejido objetivo y por lo general, ser biodegradables, de modo que se reemplacen progresivamente por el tejido neoformados (52)(53).

Cabe señalar que los andamios están formados por biomateriales, ya sean naturales, sintéticos o compuestos, seleccionados en función de sus propiedades fisicoquímicas, biológicas y mecánicas según las características del tejido a regenerar (52).

Además, los biomateriales pueden adoptar distintas formas según su aplicación (planas, esféricas, fibrosas, etc.,) mientras que los andamios presentan una estructura tridimensional organizada, pensada para simular las características del tejido (52).

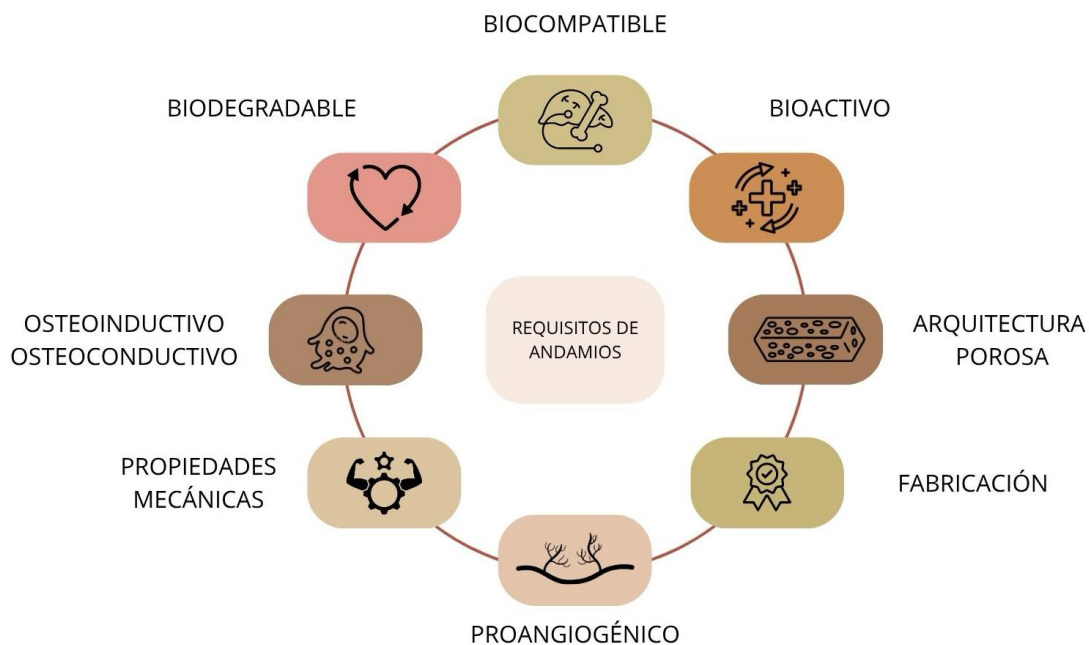
Se puede decir que el andamio es una aplicación específica de un biomaterial.

Ejemplos típicos de biomateriales incluyen placas de fijación, prótesis o implantes dentales, mientras que entre los andamios más utilizados se encuentran polímeros como el ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA) e hidrogeles elaborados a partir de gelatina, alginato o colágeno (52).

El uso de andamios en periodoncia regenerativa se centra principalmente en la regeneración del hueso alveolar y otros tejidos de soporte dental (55).

#### 4.2.2. Diseño de andamios en regeneración ósea

Para lograr una regeneración ósea efectiva, los andamios deben cumplir con una serie de requisitos que aseguren su integración en el entorno biológico, su funcionalidad estructural y su capacidad para guiar y estimular la formación del nuevo tejido óseo. Los principales requisitos de diseño se resumen en la Fig. 8.



*Fig. 8. Requisitos para el diseño de andamios en regeneración ósea. El diseño de un andamio para regeneración ósea debe integrar propiedades que aseguren su funcionalidad biológica y mecánica en el entorno óseo. Este esquema resume los principales requisitos. La combinación equilibrada de estos factores permite favorecer la regeneración del tejido óseo. Esquema de autoría propia.*

**Biocompatibilidad:** el andamio debe de integrarse adecuadamente al tejido produciendo una reacción inmunitaria leve (53) (52).

**Biodegradable:** Debe de permitir que las células del cuerpo produzcan su matriz y reemplacen el andamio implantado en una respuesta inflamatoria combinada con el ingreso de macrófagos y a su vez, los subproductos generados deben de eliminarse sin interferir con otros órganos (no tóxicos) (53) (52)(56).

**Bioactivo:** debe de ser capaz de estimular respuestas celulares específicas, el material interactúa favorablemente con el entorno biológico, generando una respuesta en la interfase material- tejido (promueve la unión del material-tejido) (52).

**Arquitectura porosa:** Debe de tener una alta densidad de poros interconectados para facilitar la penetración celular y difusión adecuada de nutrientes y desechos, entre célula y matriz, así como permitir la formación de nuevos vasos sanguíneos (52).

**Osteoinductivo/ osteoconductor:** Para ser osteoinductivo debe de reclutar e inducir la diferenciación de células progenitoras hacia líneas osteoblásticas, mientras que los osteoconductivos deben de facilitar y guiar la migración y crecimiento de las células óseas dentro de la estructura tridimensional, muchas veces se requieren señales bioquímicas como factores de crecimiento (52) (57) (58).

**Proangiogénico:** Debe de estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos para suministro de oxígeno y nutrientes (52).

**Propiedades mecánicas:** Debe de tener la resistencia suficiente para mantener la forma y soportar cargas hasta que el tejido óseo neoformado lo reemplace (52) .

**Fabricación y condiciones tecnológicas:** Además de los requisitos biológicos y estructurales, los andamios deben de cumplir con ciertas condiciones tecnológicas que garanticen su manufactura, esterilidad, manipulación por parte del clínico, almacenamiento seguro, viable y reproducible (52).

### *Consideraciones especiales*

En algunos casos, los andamios óseos no se utilizan solos, sino que forman parte de un constructo tisular previamente elaborado en el laboratorio mediante técnicas de ingeniería tisular. Esto implica la siembra del biomaterial con células autólogas (que provienen del propio paciente), como células madre mesenquimales, que aportan capacidad osteogénica directa. Este tipo de abordaje requiere condiciones estrictas de manipulación, tiempos precisos de cultivo, y una logística coordinada para su traslado e implantación en el paciente, muchas veces en régimen hospitalizado especializado. Desde el punto de vista regulatorio, estos productos se enmarcan como productos combinados de terapias avanzadas, ya que integran un andamio (que es un producto sanitario) con una terapia celular. Su desarrollo y aplicación están sujetos a las normativas específicas debido a su complejidad biológica y técnica (52)(59).

### 4.2.3. Clasificación de los andamios

Los andamios se pueden clasificar según el biomaterial por el que están compuestos, por su estructura física, según la función biológica que cumplen y según el método de fabricación.

Composición	Estructura	Función biológica	Fabricación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naturales</li> <li>• Compuestos</li> <li>• Sintéticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porosos</li> <li>• Fibrosos</li> <li>• Impresos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioinértes</li> <li>• Bioactivos</li> <li>• Inteligentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrohilado</li> <li>• Bioimpresión</li> <li>• Criogelación</li> <li>• Liofilización</li> <li>• Modelo por disolución</li> </ul>

*Tabla 4. Clasificación de andamios para regeneración ósea según su composición, arquitectura, funcionalidad biológica y condiciones de fabricación.*

En la clasificación según la composición tenemos naturales, compuestos y sintéticos. Dentro de los naturales se encuentra el colágeno que es un material que favorece la adhesión celular, angiogénesis y liberación controlada de factores de crecimiento (60). Los materiales compuestos combinan una parte natural y otra artificial, ya que integra ventajas biológicas de los materiales naturales con las propiedades mecánicas y estructurales de los materiales sintéticos o cerámicos (2).

Por ejemplo, la combinación de colágeno con hidroxapatita o fosfato tricálcico (obtenido de forma artificial), mejora la osteoconductividad y proporciona mayor estabilidad estructural al andamio (61).

Dentro de los materiales sintéticos encontramos al ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA) y sus copolímeros (PLGA), los cuales presentan biodegradabilidad controlada y buena procesabilidad, y que hoy son ampliamente estudiados en el campo de las nanopartículas (62).

Como podemos observar en la tabla 4, a los andamios también se los puede clasificar según su estructura tridimensional, hay materiales porosos (cuya estructura puede ser comparada a una esponja), fibrosos (forman filamentos o cordones) e impresos.

Los andamios con estructura porosa se caracterizan por la presencia de poros interconectados que facilitan la migración celular, la difusión de nutrientes y la neovascularización, y que tienen especial interés para la regeneración de tejidos periodontales complejos (52). Un ejemplo de materiales porosos son policaprolactona (PCL) y  $\beta$ -fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP) (63).

Los andamios fibrosos imitan la arquitectura de la matriz extracelular natural, promoviendo la adhesión, proliferación y diferenciación celular, especialmente de fibroblastos del ligamento periodontal (64).

La impresión tridimensional ha permitido el desarrollo de andamios personalizados con una arquitectura controlada y reproducible, adaptada a la morfología específica de los defectos periodontales (65).

También se observa una categoría de clasificación según el método de fabricación, y si bien no detallaremos esta sección, cabe destacar que, debido al avance constante del campo biomédico en este aspecto, es una categoría en constante cambio y actualización.

#### 4.2.4. Avances recientes

El desarrollo de andamios para regeneración ósea día a día experimenta una notable evolución gracias a la convergencia de diferentes disciplinas como lo son la bioingeniería, nanotecnología, biología celular entre otras. Los andamios, ya no solo ofrecen un soporte estructural, sino que están diseñados para interactuar activamente con el entorno biológico como se mencionó anteriormente, facilitando la regeneración ósea utilizando estrategias como la funcionalización de los mismos o incluso aplicándolos a la medicina personalizada.

En esta sección se abordarán algunos de los avances más significativos que configuran el estado actual.

##### 1. Funcionalización bioactiva de andamios

Consiste en la modificación de biomateriales tridimensionales mediante la incorporación de moléculas bioactivas como factores de crecimiento, péptidos biofuncionales o proteínas de matriz extracelular y tiene como objetivo inducir respuestas celulares específicas, mejorando la regeneración tisular periodontal (66).

Los andamios que tienen factores de crecimiento BMPs y VEGF son los más utilizados. La liberación controlada de los fármacos, también pueden ser con vesículas o exosomas (67).

##### 2. Materiales inteligentes y multifuncionales

Son andamios que responden de forma controlada a estímulos del microambiente, como cambios de pH, temperatura de fuerzas mecánicas, conductores piezoeléctricos, señales inflamatorias o agentes patógenos, lo que permite una liberación terapéutica localizada, todos tienen gran potencial para mejorar resultados regenerativos (68).

##### 3. Constructos celulares y enfoques de medicina regenerativa

Son sistemas tridimensionales que combinan células vivas, andamios, biomateriales y señales bioactivas, diseñados para imitar el microambiente tisular y favorecer la regeneración estructural y funcional de tejidos dañados. Se basa en la activación de mecanismos biológicos intrínsecos mediante terapias celulares y matrices bioactivas (53). Estos constructos suelen integrar células madre mesenquimales con andamios biodegradables para promover la regeneración coordinada del hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular (56). Protocolos viables (cGMP-buenas prácticas de fabricación- y productos combinados con terapia celular) integran células vivas y biomateriales. La creación de microambientes biomiméticos

fabricados bajo condiciones cGMP favorecen la diferenciación celular y regeneración funcional de los tejidos (60).

#### 4. Nanotecnología aplicada a la regeneración ósea

La nanotecnología en regeneración ósea se basa en el uso de nanomateriales y nanoescaffolds capaces de reproducir con mayor fidelidad la arquitectura jerárquica del hueso, lo que favorece la adhesión, proliferación y diferenciación celular y, en consecuencia, promueve la neoformación de tejido óseo en defectos alveolares (69). En este contexto, el empleo de nanopartículas y/o la generación de superficies nanoestructuradas permite modificar de forma controlada la topografía y la energía superficial de biomateriales e implantes, modulando la respuesta celular con impacto sobre la proliferación, la alineación y la mineralización. En particular, las superficies con nanotopografía se han asociado a un aumento de la actividad osteoblástica y a una mejor regeneración ósea, al ofrecer señales físicas que mejoran el anclaje celular y la interacción célula-material, aproximándose a la micro/nanoestructura del tejido óseo nativo (70).

Dentro de las estrategias más utilizadas, destacan las nanopartículas de hidroxiapatita, fosfato de calcio, óxidos metálicos y polímeros biodegradables, que pueden potenciar la adhesión celular y la diferenciación osteoblástica. Además, diversos nanobiomateriales presentan propiedades osteoinductivas y adecuada citocompatibilidad, facilitando la osteogénesis local y los procesos de mineralización, especialmente cuando se integran como componentes funcionales en matrices o recubrimientos destinados a guiar la regeneración (69).

#### 5. Fabricación avanzada: impresión 3D y bioimpresión

La fabricación avanzada mediante impresión 3D y, en particular, la bioimpresión 3D, permite combinar células, biotintas y biomateriales en un flujo de trabajo guiado por diseño asistido por computadora, generando constructos tridimensionales biocompatibles con alta reproducibilidad y control espacial (71). Esta aproximación facilita la producción de andamios personalizados, adaptados al defecto, con geometrías complejas y una arquitectura interna ajustable (porosidad, interconectividad y distribución de material), lo que puede optimizar tanto el soporte mecánico como el microambiente requerido para la regeneración ósea y periodontal. En conjunto, estas tecnologías aportan versatilidad para ajustar propiedades mecánicas y biológicas de los andamios, favoreciendo la estabilidad del injerto y el potencial de integración tisular (71).

## 4.3. Impacto de la Diabetes Mellitus en la Regeneración Ósea

### 4.3.1. Que es y qué importancia tiene la DM

Se estima que en 2021 había 537 millones de pacientes con DM en todo el mundo y que esta población aumentará a 783 millones para 2045 e incluso a 1310 millones para 2050, lo que convierte esta patología en uno de los principales problemas de salud pública a nivel global (72) (73) .

La DM, es un conjunto de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre de manera crónica como resultado de una disfunción en la producción o en la función de la insulina, o una combinación de ambos (4). La DM, tanto en su forma tipo 1 como tipo 2, se asocia a múltiples complicaciones sistémicas entre las que se incluyen la nefropatía, neuropatía, retinopatía y alteraciones macro y microvasculares, que junto con las disfunciones metabólicas derivadas de la hiperglucemia crónica, afectan el metabolismo óseo y mineral, alteran la función celular, la angiogénesis y la respuesta inflamatoria, dificultando así la reparación ósea y la integración de injertos y andamios en terapias regenerativas (6).

En este contexto, diversos estudios han evidenciado que tanto la DM tipo 1 como la tipo 2 incrementan el riesgo de fracturas y afectan negativamente la reparación ósea, constituyendo un importante desafío clínico en el ámbito de la periodoncia y ortopedia. En los pacientes diabéticos, la regeneración ósea y la osteointegración tras procedimientos quirúrgicos o implantológicos se ven comprometidas por la presencia de un microambiente hostil caracterizado por hiperglucemia persistente, inflamación crónica, estrés oxidativo elevado y daño vascular. Estas condiciones alteran la función celular y la homeostasis del metabolismo óseo, favoreciendo la pérdida de masa ósea y dificultando la formación de nuevo tejido (74). En consecuencia, aunque numerosos biomateriales y estrategias regenerativas han demostrado resultados favorables en individuos sanos, su rendimiento puede verse limitado en contextos diabéticos. Por ello, investigaciones recientes se orientan hacia el desarrollo de terapias avanzadas que modulen el microambiente local y promuevan una regeneración tisular más efectiva, incluyendo el uso de andamios funcionalizados y sistemas inteligentes de liberación controlada de fármacos, con el objetivo de contrarrestar las alteraciones inflamatorias e inmunometabólicas propias de la DM (75).

### 4.3.2. Mecanismos fisiopatológicos que interfieren en la regeneración ósea

#### Alteraciones en la Angiogénesis

La diabetes mellitus (DM) compromete significativamente la angiogénesis, proceso esencial para la regeneración ósea. La hiperglucemia crónica induce disfunción endotelial y reduce la expresión de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), lo que limita la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para la osteogénesis (76). Estudios

en modelos animales han demostrado que la DM disminuye la expresión de VEGF y HIF-1 $\alpha$ , afectando negativamente la vascularización, por ende, la regeneración ósea (76).

#### Disfunción del Metabolismo Óseo

La DM altera el equilibrio entre la formación y resorción ósea. Se ha observado un aumento en la apoptosis de osteoblastos y una disminución en su diferenciación, junto con una actividad osteoclástica incrementada, lo que conduce a una pérdida de masa ósea y una arquitectura ósea deteriorada (3). Estos cambios se asocian con un mayor riesgo de fracturas en pacientes diabéticos, incluso cuando la densidad mineral ósea no está significativamente reducida.

#### Riesgo Aumentado de Infecciones

La hiperglucemia en la DM compromete la respuesta inmunitaria, aumentando la susceptibilidad a infecciones. En el contexto de la regeneración ósea, las infecciones pueden interferir con el proceso de cicatrización y osteointegración, especialmente en procedimientos quirúrgicos como implantes dentales (3). La presencia de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y el estrés oxidativo adicional agravan esta susceptibilidad (3).

### 4.3.3. Consecuencias clínicas en periodoncia

#### Requisitos Específicos para Biomateriales en Pacientes Diabéticos

##### Propiedades Antiinflamatorias

Los biomateriales diseñados para pacientes diabéticos deben poseer propiedades antiinflamatorias para contrarrestar la inflamación crónica inducida por la hiperglucemia. El uso de antioxidantes como la curcumina y el ácido alfa-lipoico en sistemas de liberación controlada ha demostrado reducir la producción EROs y promover un ambiente propicio para la regeneración ósea (76).

En el caso de la pérdida ósea inflamatoria, estos materiales deben tener propiedades como:

- control espacial y temporal de señales regenerativas
- alta área superficial para interacción celular
- capacidad de liberar factores anti-inflamatorios o pro-osteogénicos
- compatibilidad biológica con tejidos duros y blandos (77).

##### Promoción de la Angiogénesis

La incorporación de factores angiogénicos como VEGF y FGF-9 en biomateriales ha mostrado mejorar la vascularización en sitios de regeneración ósea en modelos diabéticos (78). Estos factores estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos, facilitando el suministro de nutrientes y la eliminación de desechos, esenciales para la osteogénesis.

#### Liberación Sostenida de Factores Terapéuticos

La liberación controlada de agentes terapéuticos es crucial para mantener concentraciones efectivas en el sitio de regeneración. Sistemas como hidrogeles y nanopartículas permiten una liberación sostenida de antioxidantes y factores de crecimiento, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos secundarios. Por ejemplo, hidrogeles que liberan nanopartículas de Au-Pt (oro-platino) han demostrado consumir glucosa y eliminar EROs, mejorando la proliferación y diferenciación osteoblástica de células madre mesenquimales en condiciones hiperglucémicas (79).

#### Uso de Antioxidantes en Nanopartículas

Las nanopartículas antioxidantes, como las de cerio (nanoceria), han emergido como una estrategia prometedora para favorecer la regeneración ósea en el paciente diabético, donde el microambiente se caracteriza por incremento de especies reactivas de oxígeno (EROs), inflamación persistente y disfunción vascular. Estas nanopartículas presentan capacidad para eliminar EROs, atenuar la señalización proinflamatoria y, en consecuencia, favorecer la diferenciación osteoblástica. Un aspecto relevante es su potencial incorporación en andamios tridimensionales, donde pueden actuar de forma local y sostenida, contribuyendo a estabilizar el equilibrio redox del sitio regenerativo. En modelos diabéticos, esta integración ha mostrado mejorar la regeneración ósea sin necesidad de añadir células o fármacos adicionales, lo cual sugiere una estrategia de diseño centrada en modular el microambiente antes que “sobrecargarlo” con múltiples componentes (5).

#### Propiedades antimicrobianas.

En el contexto clínico periodontal, el control del microambiente no depende únicamente del componente oxidativo-inflamatorio, sino también de la influencia microbiana. Los microorganismos implicados en periodontitis y periimplantitis liberan productos moleculares (como LPS y antígenos bacterianos) capaces de activar respuestas inmunes innatas y adaptativas; esta activación promueve señales que favorecen la osteoclastogénesis e inhiben la actividad osteoblástica, alterando la remodelación ósea y comprometiendo la predictibilidad de procedimientos regenerativos. Por ello, resulta pertinente que los biomateriales y andamios incorporen funciones antimicrobianas y/o inmunomoduladoras orientadas a contrarrestar la presión bacteriana y su impacto sobre el equilibrio formación-resorción, particularmente en pacientes sistémicamente comprometidos (77).

En este sentido, diversas aproximaciones basadas en nanotecnología aplicada a superficies han mostrado efectos antiadherencia y anti-biofilm. Por ejemplo, implantes recubiertos con nanohidroxiapatita (nHA) han demostrado una reducción significativa de la adhesión bacteriana y de la formación de biofilm por patógenos asociados a periimplantitis como *P. gingivalis*, *F. nucleatum* y *A. actinomycetemcomitans*, lo que sugiere un efecto antimicrobiano y anti-biofilm atribuible a la nanotexturización superficial. Adicionalmente, nanomateriales metálicos u óxidos metálicos aplicados a superficies de implantes pueden inhibir la adhesión inicial de bacterias y dificultar la maduración del biofilm al alterar las interacciones físico-químicas en la interfaz, actuando en algunos casos con efecto bactericida (80).

## 5. Discusión

La regeneración ósea es un proceso biológico altamente dinámico que depende de la interacción coordinada entre células, matriz extracelular, señales bioquímicas, estímulos mecánicos y un adecuado soporte vascular. Como se ha expuesto en los apartados previos, el tejido óseo no constituye una estructura pasiva sino un sistema vivo en constante remodelación, regulado por complejas redes locales y sistémicas. En este contexto, las estrategias de regeneración ósea no pueden limitarse a la simple sustitución de volumen, sino que deben integrarse funcionalmente al microambiente tisular para guiar una regeneración efectiva y duradera. En línea con esta visión, Isabel Fernández y col. (2006) destacan la centralidad de la angiogénesis dentro del proceso osteogénico, dado que el aporte de oxígeno, nutrientes y señales moleculares resulta determinante para la supervivencia celular y la maduración del tejido neoformado.

Desde el punto de vista fisiológico, la osteogénesis y el remodelado óseo se sostienen sobre un delicado equilibrio entre formación y resorción, mediado por la actividad sincronizada de osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. En este marco, la diferenciación conceptual entre biomaterial y andamio resulta especialmente relevante: mientras que los biomateriales abarcan un amplio espectro de aplicaciones médicas, los andamios representan una categoría específica orientada a la regeneración tisular, cuya función no se limita al soporte estructural, sino que incluye la capacidad de interactuar activamente con el entorno biológico. O'Brien y col. (2011) subrayan que el diseño de un andamio eficaz requiere reproducir, al menos parcialmente, características de la matriz ósea o integrar propiedades como biocompatibilidad, biodegradabilidad, arquitectura porosa interconectada, degradación controlada y resistencia mecánica adecuada. De hecho, la evidencia acumulada sugiere que la ausencia de alguno de estos requisitos puede comprometer la eficacia regenerativa incluso cuando el material sea biológicamente aceptable.

No obstante, una de las principales limitaciones de muchas estrategias regenerativas radica en que han sido desarrolladas y evaluadas mayoritariamente en condiciones biológicas ideales. En la práctica clínica, los defectos óseos suelen presentarse en pacientes con enfermedades sistémicas que alteran profundamente el microambiente tisular, entre ellas, la diabetes mellitus representa uno de los escenarios más desafiantes para la regeneración ósea, tanto en ortopedia como en periodoncia. Sheng y col. (2023)

describen que la diabetes se asocia a un microambiente hostil caracterizado por hiperglucemia crónica, inflamación persistente, incremento del estrés oxidativo y disfunción vascular, factores que impactan de forma directa sobre los mecanismos fisiológicos de la regeneración ósea. En particular, estos autores señalan alteraciones en la diferenciación osteoblástica, aumento de la apoptosis celular, sesgo hacia una mayor actividad osteoclastica y un compromiso de la angiogénesis, fenómeno que limita la integración de tejidos y andamios. En este contexto, la estabilidad del coágulo y la resistencia del andamio ante cargas mecánicas funcionales resultan críticas, dado que el proceso de remodelación está enlentecido por la patología sistémica.

En este sentido, el deterioro de la neovascularización resulta crítico: la disminución de la expresión VEGF y HIF-1  $\alpha$ , como se ha reportado en el contexto diabético, limita la formación de nuevos vasos sanguíneos, proceso indispensable para sostener la osteogénesis y la consolidación del tejido neoformado (Wu y col, 2015). A ello se suma la acumulación de productos finales de glicosilación avanzada y el incremento de EROs, que deterioran la calidad de la matriz ósea y amplifican la respuesta inflamatoria local. Este conjunto de alteraciones ayuda a explicar por qué numerosos biomateriales y andamios que muestran resultados prometedores en individuos sanos pueden exhibir un rendimiento inferior en pacientes diabéticos, especialmente cuando la cinética de degradación del andamio no se ajusta a la cinética de regeneración, característica de estos pacientes.

En el contexto clínico periodontal, estas limitaciones adquieren especial relevancia, ya que el hueso alveolar está sometido a una remodelación constante influenciada por biofilm, procesos inflamatorios crónicos y fuerzas mecánicas funcionales. En pacientes con diabetes, la convergencia de estos factores incrementa el riesgo de fracaso en procedimientos regenerativos, incluyendo compromiso de cicatrización, regeneración ósea y osteointegración de implantes dentales (Wu y col., año 2015). Por ello, el diseño de biomateriales y andamios destinados a este grupo de pacientes debería orientarse no solo a la osteoconducción, sino también a la modulación activa del microambiente local, considerando siempre el estado del control metabólico mediante el seguimiento de marcadores clínicos de predictibilidad (como la hemoglobina glicosilada- HbA1c). Estos desafíos y las principales líneas de solución propuestas desde el diseño de andamios se resumen en la Fig. 9.

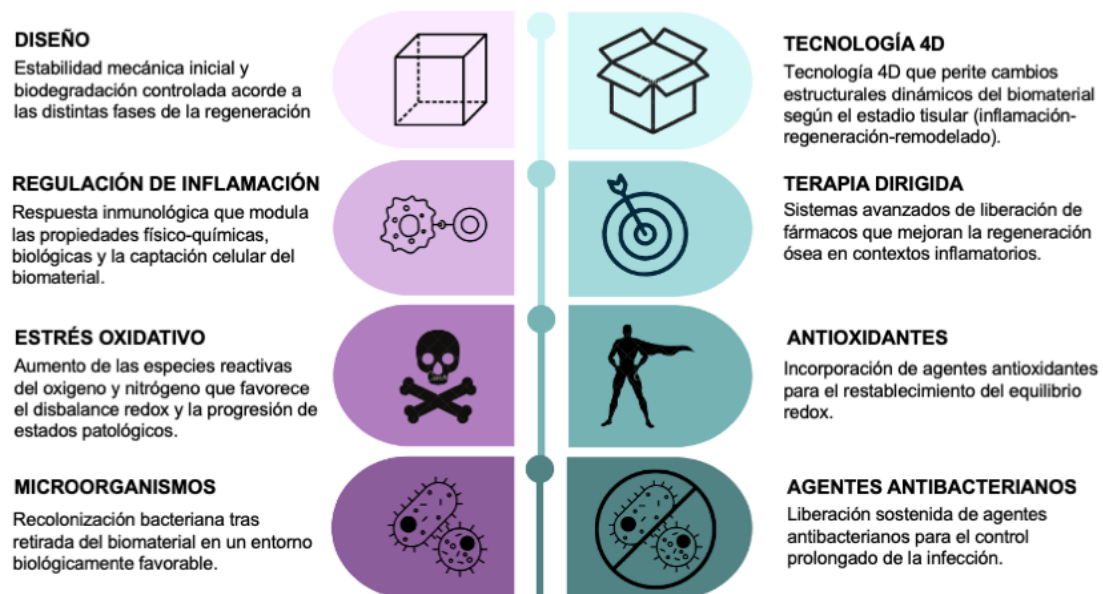
Bajo esta lógica, cobran interés las estrategias de funcionalización de andamios con agentes antiinflamatorios, antioxidantes y factores angiogénicos, así como el desarrollo de sistemas de liberación controlada capaces de sostener concentraciones terapéuticas en el sitio de regeneración. Hidrogeles y nanopartículas se han propuesto como plataformas para prolongar la disponibilidad local de estos agentes, minimizando efectos adversos y potenciando la respuesta osteogénica. En particular, se ha descrito que nanopartículas con actividad antioxidante pueden reducir el estrés oxidativo y favorecer la diferenciación osteoblástica bajo condiciones hiperglucémicas, lo que apunta a una estrategia coherente con la fisiopatología del entorno diabético. Cheng y col. (2024).

En paralelo, los avances en nanotecnología, materiales inteligentes e impresión 3D han ampliado las posibilidades de diseñar andamios multifuncionales, capaces de responder a estímulos del entorno, liberar agentes terapéuticos de forma controlada y adaptarse a

defectos óseos complejos. Sin embargo, tal como advierten Rasperini y col. (2015), pese al alto potencial biológico de estas aproximaciones, muchas aún se encuentran en fases preclínicas o con evidencia clínica limitada; por tanto, su adopción rutinaria en periodoncia regenerativa debe interpretarse con cautela y sustentarse en estudios clínicos bien diseñados.

En conjunto, la evidencia analizada sugiere que la regeneración ósea en pacientes diabéticos difícilmente pueda abordarse mediante soluciones estandarizadas. El éxito de las terapias regenerativas parece depender de un enfoque integral que contemple las particularidades del microambiente diabético y adapte el diseño de los andamios a dichas condiciones. En este marco, la periodoncia regenerativa se beneficia de estrategias que integren biología ósea, ingeniería tisular y medicina traslacional, con el objetivo de desarrollar soluciones más predecibles y personalizadas para pacientes con DM (Hench y col., 2002).

## DESAFÍOS Y SOLUCIONES



### AVANZAR HACIA LA CONSTRUCCIÓN DE BIOMATERIALES INTELIGENTES

*Fig. 9. Desafíos biológicos del microambiente óseo y enfoques actuales en el diseño de andamios para la regeneración ósea. Esquema integrador que acompaña la discusión y resume los principales factores que condicionan la regeneración ósea —incluyendo la respuesta inmunológica, el desbalance redox, la carga bacteriana, la estabilidad mecánica y la angiogénesis— así como las estrategias de diseño de andamios orientadas a modular el microambiente tisular y favorecer una regeneración ósea más predecible, especialmente en contextos patológicos. Esquema conceptual elaborado a partir de la literatura científica disponible, adaptado de Cheng S, y col.; 2024.*

## 6. Conclusiones

El análisis del estado del arte sobre el uso de andamios para la regeneración ósea en periodoncia en pacientes con diabetes mellitus evidencia que la diabetes constituye un factor condicionante clave del éxito regenerativo. La hiperglucemia crónica, la inflamación persistente, el estrés oxidativo y la disfunción vascular alteran los mecanismos fisiológicos de la osteogénesis y la angiogénesis, reduciendo la predictibilidad de los procedimientos regenerativos.

La evidencia disponible indica que, en este contexto, los andamios no deben limitarse a una función estructural, sino que deben diseñarse para interactuar activamente con el microambiente local. La bioactividad, la capacidad de modular la inflamación y el estrés oxidativo, la promoción de la angiogénesis y una degradación controlada que respete los tiempos biológicos prolongados del paciente diabético, emergen como requisitos esenciales para contrarrestar las limitaciones impuestas por la enfermedad.

Si bien estrategias complementarias como la funcionalización de andamios y los sistemas de liberación controlada muestran resultados prometedores, persisten desafíos clínicos relevantes, entre ellos la variabilidad de los resultados y la influencia del control metabólico del paciente. En periodoncia, el éxito de la regeneración ósea en pacientes con diabetes depende de un abordaje integral que combine una planificación clínica individualizada, el adecuado control metabólico, monitorizado mediante marcadores clínicos como HbA1c y la selección racional de biomateriales.

En este escenario, los andamios funcionalizados podrían ofrecer ventajas frente a la degradación enzimática, permitiendo establecer expectativas realistas y avanzar hacia tratamientos regenerativos más predecibles en esta población. La ingeniería de andamios no sustituye al control metabólico, sino que busca ampliar la ventana de oportunidad terapéutica en el paciente sistémicamente comprometido.

## Bibliografía

1. Isabel Fernandez TH gil. Bases biológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. enero de 2006;11.
2. Deng Y, Liang Y, Liu X. Biomaterials for Periodontal Regeneration. Dent Clin North Am. octubre de 2022;66(4):659-72.
3. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. Int J Oral Sci. 26 de junio de 2015;7(2):63-72.
4. Pan American Health organization. Diabetes- PAHO/WHO. 2021.
5. Li Z, Yue M, Zhou Y. Advances in Material-Based Strategies for Diabetic Bone Regeneration. Stem Cells Transl Med. 15 de marzo de 2024;13(3):243-54.
6. Räkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Metab. junio de 2008;34(3):193-205.
7. Mirza A. Baig, Dhouha Bacha. Histology, Bone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541132/>. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2023.
8. Suzan A. Kamel-ElSayed, Trevor A. Nezwek, Matthew A. Varacallo. Physiology, Bone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441968/>. Treasure Island (FL): StatPearls ; 2024.
9. Manuel Cuervas-Mons Cantón-Felix Mora Alañon. Tejido óseo capítulo 1. [citado 9 de junio de 2025]; Disponible en: [https://unitia.secot.es/web/manual\\_residente/CAPITULO%201.pdf](https://unitia.secot.es/web/manual_residente/CAPITULO%201.pdf)
10. Bart Clarke. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. noviembre de 2008;3(3):131-9.
11. Wang B, Zhang Z, Pan H. Bone Apatite Nanocrystal: Crystalline Structure, Chemical Composition, and Architecture. Biomimetics. 22 de febrero de 2023;8(1):90.
12. Glimcher MJ. Bone: Nature of the Calcium Phosphate Crystals and Cellular, Structural, and Physical Chemical Mechanisms in Their Formation. Rev Mineral Geochem. 1 de enero de 2006;64(1):223-82.
13. Pasteris JD, Wopenka B, Valsami-Jones E. Bone and Tooth Mineralization: Why Apatite? Elements. 1 de abril de 2008;4(2):97-104.
14. Wopenka B, Pasteris JD. A mineralogical perspective on the apatite in bone. Materials Science and Engineering: C. abril de 2005;25(2):131-43.

15. Pasteris JD. Thermodynamic approach provides insights into the aging process of biological apatite. *American Mineralogist*. 1 de abril de 2014;99(4):562-3.
16. Rey C, Combes C, Drouet C, Glimcher MJ. Bone mineral: update on chemical composition and structure. *Osteoporosis International*. 2 de junio de 2009;20(6):1013-21.
17. Ishikawa K, Hayashi K. Carbonate apatite artificial bone. *Sci Technol Adv Mater*. 31 de diciembre de 2021;22(1):683-94.
18. Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, Warriar S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation*. marzo de 2024;136:100757.
19. Henry JP, Bordoni B. *Histology, Osteoblasts*. 2025.
20. Michael H. Ross - Wojciech Pawlina. *Histología texto y atlas color con biología celular y molecular*. 6ta ed. 2012. 223-232 p.
21. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The Osteocyte: An Endocrine Cell ... and More. *Endocr Rev*. 1 de octubre de 2013;34(5):658-90.
22. Mu Y, Yang L, Li C, Qing W. Role of Inflammatory Factors in Regulation of Osteogenesis in Tissue-Engineered Bone. En: *Osteogenesis and Bone Regeneration*. IntechOpen; 2019.
23. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. enero de 2014;94(1):25-34.
24. Baylink D, Wergedal J. Bone formation by osteocytes. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1 de septiembre de 1971;221(3):669-78.
25. Grant Breeland, Margaret A. Sinkler, Ritesh G. Menezes. *Embriology bone ossification*. 1 de mayo de 2023;
26. Liu Z, Wang Q, Zhang J, Qi S, Duan Y, Li C. The Mechanotransduction Signaling Pathways in the Regulation of Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 20 de septiembre de 2023;24(18).
27. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors. *J Cell Biochem*. 22 de diciembre de 2006;99(5):1233-9.
28. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. mayo de 2008;61(5):577-87.
29. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors. *J Cell Biochem*. 1 de diciembre de 2006;99(5):1233-9.

30. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. marzo de 2017;96:29-37.
31. Weiner S, Wagner HD. THE MATERIAL BONE: Structure-Mechanical Function Relations. *Annual Review of Materials Science*. agosto de 1998;28(1):271-98.
32. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. noviembre de 2005;366(9499):1809-20.
33. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 29 de diciembre de 2010;11(4):219-27.
34. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. mayo de 2008;473(2):139-46.
35. Andersen TL, Abdelgawad ME, Kristensen HB, Hauge EM, Rolighed L, Bollerslev J, et al. Understanding Coupling between Bone Resorption and Formation. *Am J Pathol*. julio de 2013;183(1):235-46.
36. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors. *J Cell Biochem*. 22 de diciembre de 2006;99(5):1233-9.
37. Pietrogrande L, Raimondo E, Fossali A, Zaolino C. Biological and pharmacological factors influencing the fracture healing. *Aging Clin Exp Res*. abril de 2011;23(2 Suppl):65-8.
38. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 20 de enero de 2019;46(1):6-11.
39. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. junio de 2015;22:41-50.
40. Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *Journal of Clinical Investigation*. 15 de diciembre de 2002;110(12):1769-71.
41. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. enero de 2016;96(1):365-408.
42. Yang N, Liu Y. The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration. *Int J Med Sci*. 2021;18(16):3697-707.
43. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 30 de enero de 2015;11(1):45-54.

44. Vi L, Baht GS, Whetstone H, Ng A, Wei Q, Poon R, et al. Macrophages Promote Osteoblastic Differentiation In Vivo: Implications in Fracture Repair and Bone Homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1 de junio de 2015;30(6):1090-102.
45. Sinder BP, Pettit AR, McCauley LK. Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1 de diciembre de 2015;30(12):2140-9.
46. Thompson WR, Rubin CT, Rubin J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone. *Gene*. 25 de julio de 2012;503(2):179-93.
47. Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater*. diciembre de 2017;2(4):224-47.
48. Carlson ME, Silva HS, Conboy IM. Aging of signal transduction pathways, and pathology. *Exp Cell Res*. 10 de junio de 2008;314(9):1951-61.
49. Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis P V. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:606404.
50. King GN, Cochran DL. Factors that modulate the effects of bone morphogenetic protein-induced periodontal regeneration: a critical review. *J Periodontol*. agosto de 2002;73(8):925-36.
51. Borgiani E, Figge C, Kruck B, Willie BM, Duda GN, Checa S. Age-Related Changes in the Mechanical Regulation of Bone Healing Are Explained by Altered Cellular Mechanoreponse. *J Bone Miner Res*. octubre de 2019;34(10):1923-37.
52. O'Brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. marzo de 2011;14(3):88-95.
53. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 14 de mayo de 1993;260(5110):920-6.
54. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today*. mayo de 2008;11(5):18-25.
55. O'Brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. marzo de 2011;14(3):88-95.
56. Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol*. octubre de 2012;30(10):546-54.

57. Boerckel JD, Kolambkar YM, Dupont KM, Uhrig BA, Phelps EA, Stevens HY, et al. Effects of protein dose and delivery system on BMP-mediated bone regeneration. *Biomaterials*. agosto de 2011;32(22):5241-51.
58. Kim HW, Kim HE, Knowles JC. Fluor-hydroxyapatite sol-gel coating on titanium substrate for hard tissue implants. *Biomaterials*. agosto de 2004;25(17):3351-8.
59. Bruder SP, Kurth AA, Shea M, Hayes WC, Jaiswal N, Kadiyala S. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. marzo de 1998;16(2):155-62.
60. Chen H, Song G, Xu T, Meng C, Zhang Y, Xin T, et al. Biomaterial Scaffolds for Periodontal Tissue Engineering. *J Funct Biomater*. 20 de agosto de 2024;15(8):233.
61. Ivanovski S, Vaquette C, Gronthos S, Hutmacher DW, Bartold PM. Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering. *J Dent Res*. diciembre de 2014;93(12):1212-21.
62. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton P. An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 28 de febrero de 2014;15(3):3640-59.
63. Podgórski R, Wojasiński M, Małolepszy A, Jaroszewicz J, Ciach T. Fabrication of 3D-Printed Scaffolds with Multiscale Porosity. *ACS Omega*. 9 de julio de 2024;9(27):29186-204.
64. Li WJ, Laurencin CT, Caterson EJ, Tuan RS, Ko FK. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering. *J Biomed Mater Res*. 15 de junio de 2002;60(4):613-21.
65. Rasperini G, Pilipchuk SP, Flanagan CL, Park CH, Pagni G, Hollister SJ, et al. 3D-printed Bioresorbable Scaffold for Periodontal Repair. *J Dent Res*. septiembre de 2015;94(9 Suppl):153S-7S.
66. Guo B, Lei B, Li P, Ma PX. Functionalized scaffolds to enhance tissue regeneration. *Regen Biomater*. 1 de marzo de 2015;2(1):47-57.
67. Rezwani K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. junio de 2006;27(18):3413-31.
68. Li W, Li M, Cai T, Ding Y, Tian W, Guo S. Intelligent biomaterials for periodontitis and peri-implantitis therapies: stimuli-responsive strategies targeting inflammation and regeneration. *J Mater Chem B*. 2025;13(47):15167-89.

69. Funda G, Taschieri S, Bruno GA, Grecchi E, Paolo S, Girolamo D, et al. Nanotechnology Scaffolds for Alveolar Bone Regeneration. *Materials (Basel)*. 3 de enero de 2020;13(1).
70. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials*. septiembre de 2000;21(17):1803-10.
71. Chen H, Wang Y, Lai Y, Meng C, Ning X, Xu T, et al. Advances of 3D bioprinting technology for periodontal tissue regeneration. *iScience*. junio de 2025;28(6):112532.
72. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2023;46(Suppl 1):S254-66.
73. The Prevention of Diabetes Mellitus. *JAMA*. 12 de enero de 2021;325(2):190.
74. Li Z, Yue M, Zhou Y. Advances in Material-Based Strategies for Diabetic Bone Regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 15 de marzo de 2024;13(3):243-54.
75. Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, Liechty KW. Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Translational Research*. octubre de 2021;236:109-16.
76. Sheng N, Xing F, Wang J, Zhang QY, Nie R, Li-Ling J, et al. Recent progress in bone-repair strategies in diabetic conditions. *Mater Today Bio*. diciembre de 2023;23:100835.
77. Cheng S, Wang KH, Zhou L, Sun ZJ, Zhang L. Tailoring Biomaterials Ameliorate Inflammatory Bone Loss. *Adv Healthc Mater*. mayo de 2024;13(12):e2304021.
78. Qin Q, Liu Y, Yang Z, Aimaijiang M, Ma R, Yang Y, et al. Hypoxia-Inducible Factors Signaling in Osteogenesis and Skeletal Repair. *Int J Mol Sci*. 23 de septiembre de 2022;23(19).
79. Hui Y, Mao J, Rui M, Huang Y, Jiang X, Xu Y, et al. Hydrogel Microsphere-Encapsulated Bimetallic Nanozyme for Promoting Diabetic Bone Regeneration via Glucose Consumption and ROS Scavenging. *Adv Healthc Mater*. diciembre de 2024;13(32):e2402596.
80. Sharma N, Shukla J, Jain S, Vyas R, Verma T, Navlani B. Antimicrobial Efficacy of Nano-Hydroxyapatite-Coated Implants Against Peri-Implantitis-Associated Bacteria. *J Pharm Bioallied Sci*. junio de 2025;17(Suppl 2):S1601-3.