

# USO DE LA HIDROXIAPATITA DE CALCIO COMO CICATRIZANTE DE HERIDAS

## USE OF CALCIUM HYDROXYAPATITE AS A WOUND HEALING AGENT

**Reynaldo Ortiz, Elkis Weinhold, Marisen Leo**

Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias,  
Departamento de Química, Laboratorio de Electroquímica  
Mérida 5101, Venezuela.  
reynaldoluis@gmail.com

**Recibido:** 09-10-2023

**Aceptado:** 07-11-2023

### Resumen

La hidroxiapatita de calcio (HA) se ha utilizado ampliamente como biomaterial para la regeneración ósea y tejidos blandos debido a su biocompatibilidad y capacidad osteoconductiva. Varios estudios demuestran que la HA posee propiedades cicatrizantes cuando se aplica localmente en heridas; esto se debe a que promueve la migración, proliferación y diferenciación de queratinocitos, fibroblastos y endoteliales, acelerando así los procesos de cicatrización. En este trabajo se presenta una revisión de los estudios más relevantes sobre el uso de la hidroxiapatita de calcio como cicatrizante de heridas tanto en animales como en seres humanos.

**Palabras clave:** Hidroxiapatita de Calcio, Biomateriales, Cicatrizantes, Regeneración ósea, Bioestimulador sintético

### Abstract

Calcium hydroxyapatite (HA) has been widely used as a biomaterial for bone and soft tissue regeneration due to its biocompatibility and osteoconductive capacity. Several studies show that HA has healing properties when applied locally to wounds; this is because it promotes the migration, proliferation and differentiation of keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells, thus accelerating the healing processes. This paper presents a review of the most relevant studies on the use of calcium hydroxyapatite as a wound healing agent in both animals and humans.

**Key words:** Calcium hydroxyapatite, Biomaterials, Healing, Bone regeneration, Synthetic biostimulator

**Reynaldo Ortiz:** Dr en Química Aplicada, opción Electroquímica (ULA), Lcdo. en Química (ULA), investigador de la Facultad de Ciencias-ULA Mérida-Venezuela. Email:reynaldoluis@gmail.com.

**Elkis Weinhold:** Dra en Química Aplicada, opción Electroquímica Universidad de Los Andes (ULA), Licenciada en Química (ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA Mérida-Venezuela. Email: elkisweinhold@gmail.com

**Marisen Leo:** Odontólogo (ULA), Técnico Medio, Especialidad Agropecuaria Mención Promoción y Gestión Ambiental. Diplomado en Ciencias Forenses, Instituto de estudios Superiores en Criminológica Aplicada, y Ciencias Forenses Facultad de Farmacia ULA. Diplomado en Cirugía Bucal, Universidad José Antonio Páez. Facultad de Ciencias de la Salud.

## Introducción

En general, el proceso de reparación de heridas se produce en casi todos los tejidos tras la exposición a casi cualquier estímulo destructivo, asimismo, la formación de cicatrices durante la reparación de heridas provoca una disfunción tisular similar dondequiera que se produzca. El proceso de cicatrización, es un fenómeno biológico que se promueve cuando se produce una herida, es un proceso complejo y dinámico, caracterizado por la integración de cuatro etapas sucesivas basadas en la hemostasia, la inflamación, la proliferación y la regeneración.<sup>1,2</sup>

Estos, a su vez, implican interacciones celulares y moleculares complejas que incluyen: migración y proliferación celular, depósito de matriz extracelular y angiogénesis. La primera etapa es la hemostasia, que ocurre inmediatamente después de la lesión; durante esta etapa, los vasos sanguíneos se contraen para reducir el flujo sanguíneo y forman coágulos para detener el sangrado. Además, las plaquetas liberan sustancias químicas que ayudan a estimular el siguiente paso, que es la inflamación, la cual es la respuesta natural del cuerpo para deshacerse de los agentes infecciosos y los daños.

Durante la fase inflamatoria, los glóbulos blancos, como los neutrófilos y los macrófagos, ingresan a la herida para eliminar bacterias y otros desechos. La inflamación también ayuda a estimular la proliferación celular necesaria para la reparación de tejidos. Después de la inflamación, comienza la fase de proliferación, en la que unas células llamadas fibroblastos comienzan a producir colágeno, una proteína clave en la formación del tejido cicatricial.

El colágeno proporciona fuerza y soporte estructural a la herida en proceso de cicatrización, mientras que los vasos sanguíneos se reconstruyen para restaurar el flujo sanguíneo al área lesionada. La etapa final de la cicatrización de heridas es la regeneración; durante esta etapa, el tejido cicatricial se reorganiza y fortalece, el exceso

de colágeno se elimina gradualmente y se reemplaza con tejido conectivo más fuerte; este paso puede llevar semanas o incluso meses, dependiendo de la gravedad de la lesión.

Para el tratamiento de heridas, existen varios métodos comúnmente utilizados por los profesionales médicos;<sup>3,4</sup> uno de los métodos más utilizados es el cierre primario de la herida, que consiste en unir los bordes de la herida con puntos, grapas o pegamento quirúrgico; otro método es el cierre secundario de la herida, que se utiliza cuando la herida es demasiado grande para cerrarla directamente, en este caso, la herida permanece abierta y se deja curar de abajo hacia arriba. Este método es común en heridas infectadas o que contienen tejido muerto.

Existen varios métodos para mejorar la cicatrización e incluso para lograr una apariencia estética de las cicatrices,<sup>5</sup> el cuidado adecuado de la herida es fundamental para una cicatrización adecuada. Se han aplicado agentes antibacterianos, técnicas quirúrgicas y una variedad de terapias basadas en medicamentos y dispositivos para mejorar la cicatrización de heridas, en una variedad de ingredientes activos, incluido extracto de Centella asiática (Madecassole), retinol, óxido de zinc, bálsamo de Perú, clostridiopeptidasa A, proteasa, neomicina, cloruro de benzalconio, propilenglicol, sulfadiazina argentina y corticosteroides entre otros.

Varios estudios recientes muestran que la hidroxiapatita de calcio, natural o sintética, utilizada en polvo, vendaje o en andamio químico, tiene propiedades antiinflamatorias que aceleran e incluso dirigen el proceso de cicatrización.

La hidroxiapatita de calcio HA (Figura 1), con fórmula química  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , es el principal componente mineral de huesos y dientes;<sup>6</sup> tiene una estructura cristalina similar al fosfato cálcico que se encuentra en el tejido óseo normal. Debido a su composición y estructura química, él HA exhibe excelentes propiedades de

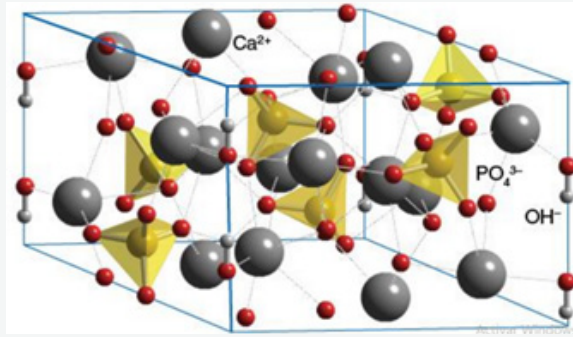


Figura 1.- Estructura cristalina de la hidroxiapatita de calcio.

Fuente: <https://repositorio.utp.edu.co/server/api/core/bitstreams/fbfae1a7-9e36-4f24-9056-8912e8e14bfo/content>

biocompatibilidad y bioactividad cuando se implanta en el cuerpo. La hidroxiapatita representa un excepcional potencial en osteointegración, osteoinductividad con baja toxicidad debido a su parecido con la fase inorgánica natural de los tejidos óseos, por lo tanto, la HA se ha utilizado para numerosas aplicaciones médicas. Tanto en su forma química basal, modificada estructuralmente o en combinación con biopolímeros y gran número de otras sustancias y medicamentos, sobre todo es un biomaterial ampliamente utilizado en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa.

En esta revisión se presentan algunos estudios de aplicaciones cicatrizante y tratamiento de heridas de la HA in vivo en animales y humanos.

### ESTUDIOS CON ANIMALES

La HA ha sido objeto de estudios preclínicos de cicatrización de heridas en diversos modelos animales. Los primeros estudios con ratas Sprague Dawley mostraron que el tratamiento tópico con HA aceleraba el cierre de las heridas por escisión en comparación con los controles no tratados, con un aumento de la deposición de colágeno, la reepitelización, la angiogénesis y la disminución de la inflamación.<sup>7-9</sup> Se han observado efectos positivos similares en la cicatrización de heridas en otros modelos de otros animales como conejos<sup>10</sup> y cerdos.<sup>11,12</sup>

También se ha explorado el uso de HA en combinación con factores de crecimiento, células madre u otros

biomateriales para desarrollar apósitos avanzados para heridas.<sup>13</sup> En estudios más recientes se han propuesto y probado en animales de laboratorio, la fabricación de apósitos más sofisticados basados en HA dopada con iones metálicos<sup>14-16</sup> y HA nanométrica<sup>17-19</sup> soportada en andamios de quitosano, encontrándose altas tasas de cicatrización en ratas y conejos de laboratorio.

En general, la investigación con animales respalda la biocompatibilidad y la eficacia del HA para acelerar todas las fases de la reparación de heridas.

### ESTUDIOS EN HUMANOS

Varios ensayos clínicos pequeños han demostrado resultados positivos utilizando HA en formas como geles, pastas, polvos y apósitos<sup>20-22</sup> para tratar heridas crónicas, quemaduras e incisiones quirúrgicas. En 2009 Schwarz F. et al,<sup>23</sup> evaluaron la cicatrización de defectos periimplantarios intraóseos tras la aplicación de hidroxiapatita nanocristalina en combinación con una membrana de colágeno, el estudio en 22 pacientes mostró una mejoría en la cicatrización de los defectos periimplantarios a los 6 meses de la intervención. Entre los ensayos clínicos recientes, Kor H. et al en el año 2021, reportaron la aplicación de un procedimiento quirúrgico, usando un biocompuesto de HA en combinación con sulfato de calcio y gentamicina,<sup>24</sup> para el tratamiento de úlceras de pie diabético, el estudio fue realizado en 67 pacientes de

13 hospitales con úlceras de pie diabético, complicadas por osteomielitis confirmada o con sospecha de su padecimiento; el tratamiento quirúrgico con el biocompuesto resultó factible y satisfactorio en el 66% pacientes sometidos al tratamiento, por lo cual se hizo innecesario el proceso de amputación miembro inferior.

Estudios similares reportados por Karr J. C.,<sup>25</sup> en el cual empleó también una combinación de HA con sulfato de calcio y en este caso el antibiótico vancomicina, para el manejo y el cuidado de úlceras de pacientes con pie diabético con osteomielitis, evidenciaron que es una terapia coadyuvante eficaz segura y fácil en combinación con un buen procedimiento quirúrgico, no se observó ninguna reacción adversa y una vez sanada la osteomielitis no recidivó.

Estudios más recientes también han explorado el uso de andamios y membranas que contienen HA para la regeneración tisular guiada en heridas crónicas y defectos óseos. Jing Han et al., (2020)<sup>26</sup> prepararon nanobarras de hidroxiapatita dopada con Ti (Ti-HAP) y la incorporaron en una matriz de quitosano (CS) para la cicatrización de heridas articulares. El apósito de hidrogel nanocompuesto CS/Ti-HAP mostró una

elevada actividad antibacteriana y viabilidad celular significativa, la evaluación in vivo de la eficacia de la cicatrización de heridas articulares reveló que el apósito CS/Ti-HAP demostró un efecto terapéutico más rápido que los grupos de quitosano y CS/HA.

El método de dopaje con Ti consigue una elevada tasa de cicatrización de heridas de hasta el 94,2% tras dos semanas de tratamiento. Por lo tanto, estos resultados indican claramente que los nanocompuestos CS/Ti-HAP pueden ser materiales prometedores para aplicaciones de cicatrización de heridas articulares.

También se ha reportado un tratamiento efectivo para mejorar la apariencia de cicatrices profundas dejadas por el proceso de acné vulgar, usando como bioestimulador sintético, HA asociada a suero fisiológico y un anestésico,<sup>27,28</sup> la HA estimula la producción de colágeno endógeno y fibroblastos dérmicos. Así pues, la HA demostró ser un producto versátil y seguro para el tipo de aplicación en cicatrices hipertróficas derivadas del acné vulgar, dado que es biocompatible, bioestimulante, favorece el soporte y la firmeza de la piel y regenera el tejido, con resultados notables al cabo de sólo un mes.

## Conclusiones

Los resultados revisados demuestran que la HA posee propiedades intrínsecas cicatrizantes. Su aplicación local en heridas acelera los procesos fisiológicos de cicatrización tanto en modelos animales como en pacientes humanos. La HA constituye un biomaterial prometedor en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de heridas crónicas y úlceras.

## Referencias

- 1.- Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y. and Longaker, M.T. (2008) Wound Repair and Regeneration. *Nature*, 453, 314-321.
- 2.- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>.
- 3.- Eming, S.A., Martin, P. and Tomic-Canic, M. (2014) Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Science Translational Medicine*, 6, 265sr6.
4. Essential clinical procedures. (2007). En Elsevier eBooks. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-3001-0.x5001-1>.
- 5.- Wu, S., Marston, W. A., & Armstrong, D. G. (2010). Wound Care: The role of advanced

wound healing Technologies. *Journal of Vascular Surgery*, 52(3), 59S-66S.

- 6.- Velazco, G., & Ortíz, R. (2009). Biomateriales a base de hidroxiapatita sintética para reparación ósea. *Ciencia Odontológica*, 6(1).
- 7.- Santos, M. I., Fernandes, M. H., & Alonso, J. M. (2009). Calcium hydroxyapatite/collagen composite for bone regeneration: in vivo studies. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 90(1), 272-279.
- 8.- Chen, Q., Zhu, C., & Thouas, G. A. (2012). Progress and challenges in biomaterials used for bone tissue engineering: bioactive glasses and elastomeric composites. *Progress in Biomaterials*, 1(1), 2.
- 9.- Cheng, L., Wang, T., Zhu, J., & Cai, P. (2016). Osteoinduction of calcium phosphate ceramics in four kinds of animals for 1 year: dog, rabbit, rat, and mouse. *Transplantation Proceedings*, 48(4), 1309-1314. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.09.065>
- 10.- Misic, A. M., Gardner, S. E., & Grice, E. A. (2014). The Wound Microbiome: Modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Advances in wound care*, 3(7), 502-510.
- 11.- A. A. Majeed and R. A. Al Naimi (2012). Role of Hydroxyapatite in Healing of Experimentally Induced Cutaneous Wound in Rabbits. *Al-Anbar J. Vet. Sci.*, Vol.: 5 No. (1) 74-81.
- 12.- Okabayashi, R., Nakamura, M., Okabayashi, T., Tanaka, Y., Nagai, A., & Yamashita, K. (2009). Efficacy of polarized hydroxyapatite and silk fibroin composite dressing gel on epidermal recovery from full-thickness skin wounds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 90B(2), 641-646. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31329>.
- 13.- Cunha, C. S., Castro, P., Sousa, S., Pullar, R. C., Tobaldi, D. M., Piccirillo, C., & Pintado, M. M. (2020). Films of chitosan and natural modified hydroxyapatite as effective UV-protecting, biocompatible and antibacterial wound dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 1177-1185.
- 14.- Wang, X., & Tang, M. (2022). Bioceramic materials with ion-mediated multifunctionality for wound healing. *Smart Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1002/smmd.20220032>.
- 15.- Yi, Z., Ma, W., Yang, Z., Zhang, H., Ma, J., Li, T., Niu, H., Zhou, Y., Yao, Q., Chang, J., Zhu, Y., & Wu, C. (2022). An ultralong hydroxyapatite nanowire aerogel for rapid hemostasis and wound healing. *Chemical Engineering Journal*, 430, 132912. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132912>.
- 16.- Lalehzar, S. S., Meamar, R., Talebi, A., & Fesharaki, M. (2022). Evaluation of the effectiveness of nano-hydroxyapatite particles in wound healing in an animal study. *Research Square (Research Square)*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2303590/v1>.
- 17.- Han, J., Qi, J. H., Du, J., & Zhang, G. (2020). Fabrication of chitosan hydrogel incorporated with Ti-doped hydroxyapatite for efficient healing and care of joint wound. *Materials Letters*, 278, 128415. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2020.128415>.
- 18.- Derakhshi, M., Naseri, M., Vafaeipour, Z., Malaekheh-Nikouei, B., Jafarian, A. H., & Ansari, L. (2023). Enhanced wound-healing efficacy of Electrospun mesoporous hydroxyapatite nanoparticle-loaded Chitosan nanofiber developed using Pluronic F127. *International*

Journal of Biological Macromolecules, 240, 124427. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124427>.

- 19.- Yi, Z., Ma, W., Yang, Z., Zhang, H., Ma, J., Li, T., Niu, H., Zhou, Y., Yao, Q., Chang, J., Zhu, Y., & Wu, C. (2022b). An ultralong hydroxyapatite nanowire aerogel for rapid hemostasis and wound healing. *Chemical Engineering Journal*, 430, 132912. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132912>.
- 20.- Olivas-Armendariz, I., Valencia-Gómez, L. E., Martel-Estrada, S. A., Vargas-Requena, C. L., & Rodríguez-González, C. A. (2016). Natural polymers aposites for skin regeneration. *Revista Mexicana De Ingenieria Biomedica*, 37(3), 235–249. <https://doi.org/10.17488/RMIB.37.3.4>.
- 21.- PEREIRA, G. A. & OLIVA, M. P. Efecacia de la Hidroxiapatita en la Cicatrización de Injertos óseos e Implantes Dentales: una Revisión Sistemática de la Literatura. *Int. J. Odontostomat.*, 8(3):425-432, 2014.
- 22.- Serracanta J., Ruiz M., Barret J.P (2014). Microcirugía y regeneradores dérmicos en el paciente quemado (Caso Clínico). *Heridas y Cicatrización* 15 (4) 24-43.
- 23.- Schwarz, F., Bieling, K., Latz, T., Nuesry, E., & Becker, J. (2006). Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *Journal of clinical periodontology*, 33(7), 491–499. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00936.x>.
- 24.- Hutting, K. H., De Stegge, W. B. A., Van Netten, J. J., Cate, W. A. T., Smeets, L., Welten, G. M., Scharn, D., De Vries, J. P., & Van Baal, J. G. (2021). Surgical treatment of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis with Gentamicin-Loaded calcium Sulphate-Hydroxyapatite biocomposite. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 371. <https://doi.org/10.3390/jcm10020371>.
- 25.- Karr J. C. (2011). Management in the wound-care center outpatient setting of a diabetic patient with forefoot osteomyelitis using Cerament Bone Void Filler impregnated with vancomycin: off-label use. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 101(3), 259–264. <https://doi.org/10.7547/1010259>.
- 26.- Han, J., Qi, J. H., Du, J., & Zhang, G. (2020). Fabrication of chitosan hydrogel incorporated with TI-doped hydroxyapatite for efficient healing and care of joint wound. *Materials Letters*, 278, 128415. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2020.128415>.
- 27.- Nakai, D. N. M., & Canevassi, P. M. B. T. (2022). USO DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO PARA DERMOVITALIZAÇÃO EM PELE COM CICATRIZ HIPERTRÓFICA: RELATO DE CASO. *Revista Eletrônica Da Estácio Recife*, 8(1). Recuperado de <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/677>.
- 28.- Cansado, V. D. C., & Días, F. F. (2023). Indução percutânea de colágeno no tratamento de cicatrizes de acne: relato de técnica. *E-Acadêmica*, 4(3), e0143441. <https://doi.org/10.52076/eacad-v4i3.441>.