



BIOCERÁMICAS: REGENERADORAS DE HUESO Y PORTADORAS DE SUSTANCIAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS

MARÍA VALLET REGÍ

Catedrática de Química Inorgánica, Universidad Complutense de Madrid

LAS CERÁMICAS CON APLICACIONES MÉDICAS SON UN INTERESANTE CAMPO DE investigación y desarrollo para la obtención de biomateriales útiles en la fabricación o fijación de implantes. Es posible diseñar nuevas cerámicas, sintetizarlas y caracterizarlas, para que, dentro de un campo multidisciplinario como es el de los biomateriales, puedan ser punto de partida para ensayos mecánicos, estudios en cultivos celulares, ensayos *in vitro* e *in vivo*, en los que participen científicos de diversos campos del conocimiento y que conduzcan a la fabricación de implantes. Hoy, dichos implantes son cada vez más demandados, como consecuencia de la mayor expectativa de vida. Sus aplicaciones se centran en la fabricación de implantes que no deban soportar cargas, como es el caso de la cirugía maxilofacial y del oído medio, el relleno de defectos óseos tanto en cirugía bucal como en cirugía ortopédica y el recubrimiento cerámico de implantes metálicos. La fabricación de sustratos portadores de células y factores bioquímicos para ingeniería tisular y la obtención de materiales nanoestructurados a semejanza de las estructuras jerárquicas complejas de los tejidos duros, huesos y dientes, es un campo de investigación muy atractivo. La posibilidad de funcionalizar las superficies cerámicas con distintas moléculas, de diferente naturaleza y tamaño, por medio de su adhesión al sustrato, así como la posibilidad de nanoestructurar de manera fisicoquímica y topográfica la superficie es un hito importante en la actualidad.

MARÍA VALLET REGÍ (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 1946) ES DOCTORA EN Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid, 1974. Catedrática, directora del Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica de la Facultad de Farmacia de la UCM desde 1990. Académica de número de la Real Academia de Ingeniería. Medalla número LII 'Prix Franco-Espagnol 2000', Société Française de Chimie. Miembro del Instituto de Magnetismo Aplicado «Salvador Velayos», U.C.M.-RENFE-CSIC, desde su fundación en 1988. Vicepresidenta de la Real Sociedad Española de Química desde 1999. Miembro del Comité Rector del Programa 'Science for Peace' de la OTAN desde julio de 1999. Miembro del Comité Nacional de la CNEAI. Miembro del International Advisory Board del *Journal of Mate-*

rials Chemistry (Royal Society of Chemistry) desde 1995. Miembro del Editorial Board del *Open Inorganic Chemistry Journal* (OIC) desde 2007. Miembro del Editorial Board del *Open Biomedical Engineering Journal* (OBE) desde 2007. Miembro del Comité de Selección de la revista *Cerámica Información*, editada por Faenza Editrice Ibérica, S.A., desde 1996. Miembro Honorario de la Materials Research Society de la India. Miembro del International Advisory Editorial Board del *Bulletin of Materials Science* desde 2004. Principales líneas de investigación: biocerámicas para la sustitución y reparación de tejidos óseos, síntesis de nanopartículas, fabricación de láminas delgadas por métodos químicos, no estequiometría en óxidos con estructura tipo perovskita y derivados, materiales magnéticos con estructura de tipo espinela y hexaferrita, superconductores de alta temperatura, óxidos semiconductores-sensores de gases, perovskitas con magnetorresistencia gigante. Coautora de 465 publicaciones en revistas internacionales de prestigio, 310 ponencias en congresos internacionales y 131 en congresos nacionales. Coautora de 11 libros.

BIOCERÁMICAS: REGENERADORAS DE HUESO Y PORTADORAS DE SUSTANCIAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS

MARÍA VALLET REGÍ

Catedrática de Química Inorgánica, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

LOS BIOMATERIALES SON MATERIALES IMPLANTABLES EN un organismo vivo. En la actualidad es posible sustituir casi todas las partes de un cuerpo humano. La discapacidad física y la edad están ligadas en forma estrecha. Si durante los 10 primeros años de vida la necesidad de sustituir partes dañadas del cuerpo humano es casi nula, cuando se alcanzan los 90 años el porcentaje puede alcanzar cotas muy elevadas. Pero mientras existan piezas de recambio hay esperanza no

sólo de vivir más años, sino de vivirlos con calidad de vida. Los biomateriales se fabrican con componentes naturales o artificiales, que por necesidad deben ser compatibles biológicamente con el cuerpo humano. Se utilizan para reparar o reemplazar un tejido natural dañado, por ejemplo, huesos, dientes, piel... y en un futuro próximo, tejidos de órganos como hígado, riñones. El objetivo que se persigue al utilizar biomateriales es salvar vidas, mejorar la calidad de vida, reducir el sufrimiento y contribuir a llegar en mejores condiciones al final de nuestra vida. Esta disciplina se enmarca dentro del campo de la ingeniería biomédica (véase la figura 1).

FIGURA 1

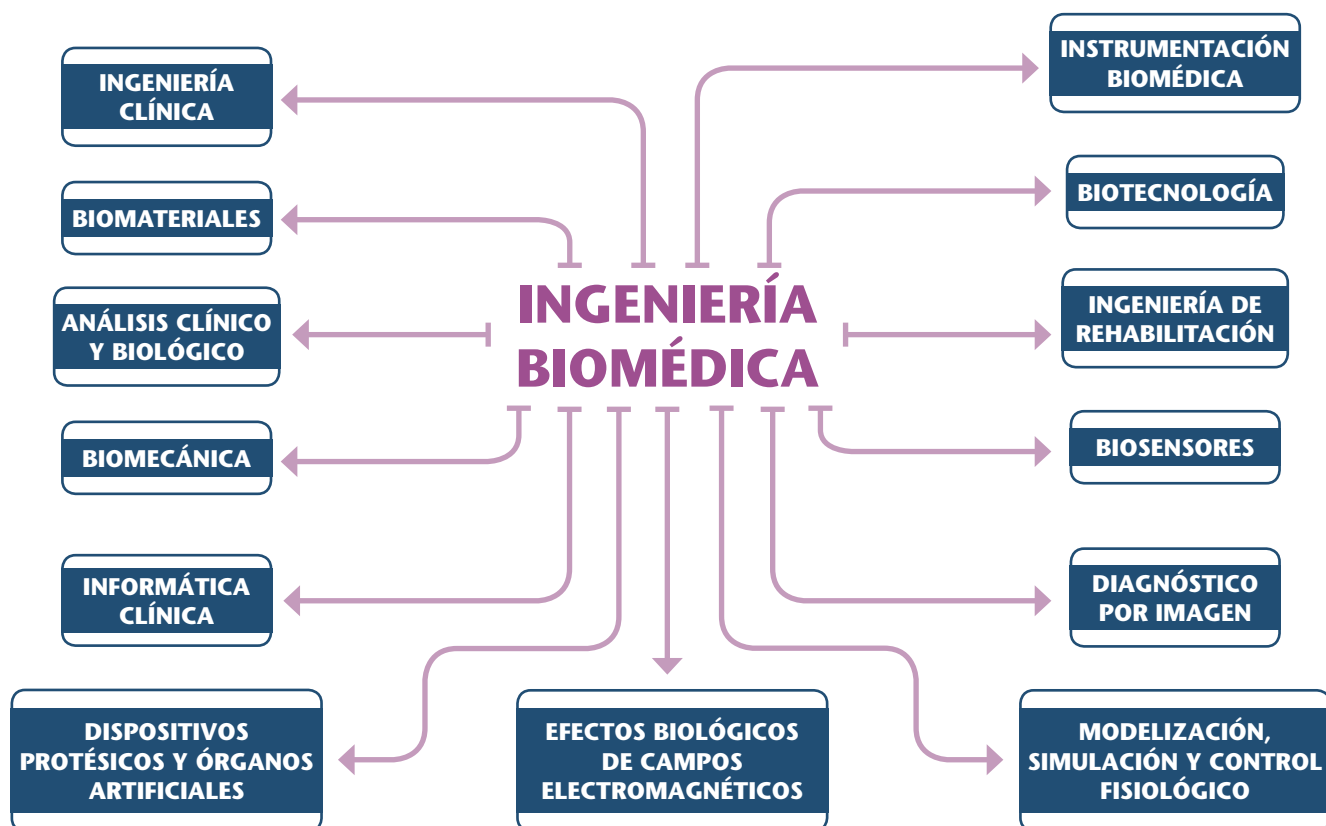


FIGURA 2

	ESPERANZA DE VIDA			
	Hombres		Mujeres	
	1980	1999	1980	1999
España	72.5	75.3	78.6	82.5
Media UE	70.6	74.6	77.2	80.9

Roma imperial:
22 años

Inicio s. XX
40 años

Año 2050:
21% habitantes del planeta
tendrá, más de 60 años:
viviremos más, pero ¿viviremos
mejor?

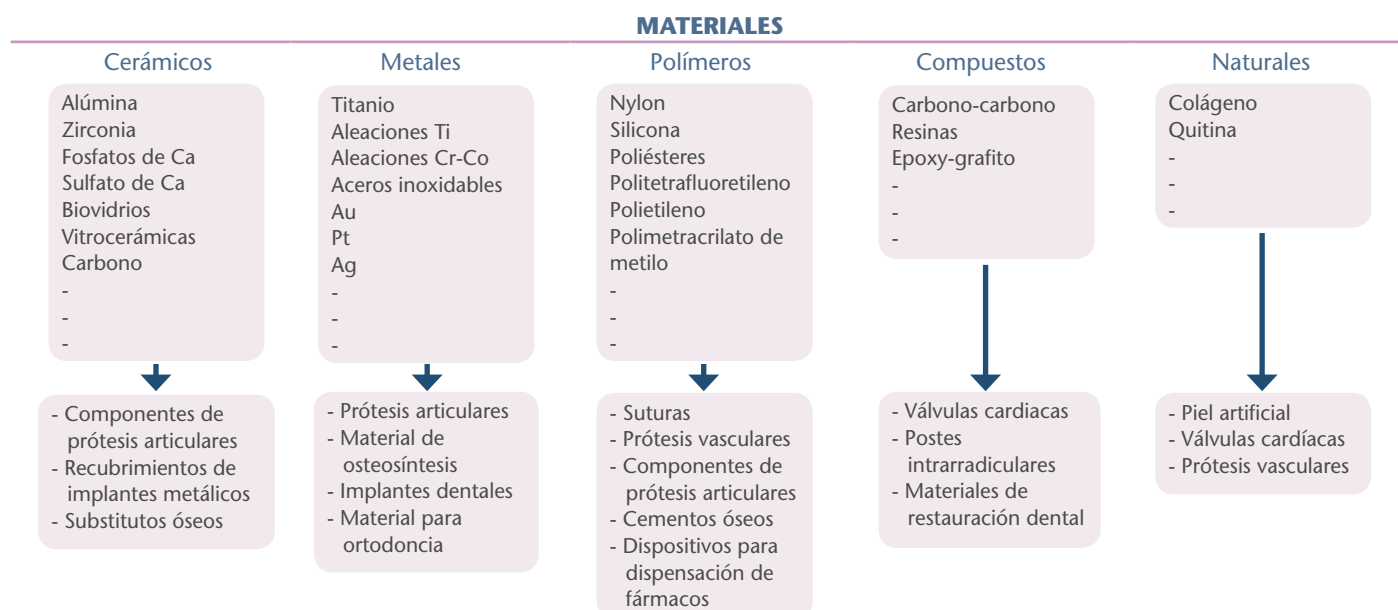
La esperanza de vida apunta hacia una subida espectacular en los próximos años. Por lo tanto, las noticias son buenas y malas a la vez. Buenas porque la mayoría de la gente prefiere morir cuanto más tarde mejor. Malas porque todavía hay mucho camino por recorrer en el mundo de los biomateriales y porque el incremento del costo de la asistencia médica será muy elevado. En cualquier caso, alargada la vida, el objetivo es vivir en buenas condiciones, tanto en el terreno social como económico o sanitario. En la figura 2 se ilustran estos datos.

Los mayores avances en el campo de los biomateriales se han producido en los países desarrollados, como consecuencia de la necesidad de proporcionar tratamiento clínico a un gran número de pacientes. El aumento de la expectativa de vida y la obligación de asegurar a los ciudadanos una cierta calidad de vida han sido factores clave. El aumento de la expectativa de vida ha incrementado a su vez, de forma considerable, el número de pacientes con problemas de osteoporosis. Si a esto unimos el aumento del parque automovilístico y la parte negativa de este avance social, los accidentes de tránsito, el número de problemas óseos ha crecido de forma alarmante en los últimos años. La búsqueda de posibles soluciones a los problemas de tejidos óseos hace que se produzca una gran demanda de

materiales para sustituir o reparar los huesos de manera artificial. Por otra parte, la mejora de las técnicas quirúrgicas ha hecho crecer a ritmo acelerado la demanda de prótesis, implantes y sistemas y aparatos médicos que deben trabajar en contacto con los tejidos corporales. Pero no sólo tejidos duros, también la sustitución de tejidos blandos ha dado lugar al desarrollo de un número importante de biomateriales. A más de 50 millones de personas en el planeta se les ha implantado algún tipo de prótesis. En la actualidad el mundo de los biomateriales se formula tres cuestiones: ¿qué calidad de vida proporcionarán? ¿Cuál es su precio? ¿Cuánto durará una prótesis implantada?

Los biomateriales, materiales implantables por vía intracorporal, pueden ser provisionales o definitivos, pero en cualquier caso deben llevar a cabo una función adecuada y no ocasionar daño alguno al organismo. Entre sus características no pueden faltar la de ser *biocompatibles* o biológicamente aceptables. Por lo tanto, factores decisivos a la hora de evaluar los biomateriales son su *biocompatibilidad* y su *duración*. Ya que tienen que permanecer en contacto con los tejidos vivos, es imprescindible que posean una buena compatibilidad, de modo que no se produzcan reacciones no deseadas en la interfaz tejido-material y mantengan sus prestaciones durante el tiempo que deban estar en servicio. Como es natural, ese tiempo será muy diferente según la función a la que esté destinado un determinado biomaterial. En la figura 3 se esquematizan los biomateriales utilizados en la actualidad y sus respectivas aplicaciones.

FIGURA 3



Un aspecto importante por destacar es que en los años 1970 los biomateriales eran materiales industriales a los que se les pedía que cumplieran con ciertos requisitos de aceptabilidad biológica. Sin embargo, en la actualidad se diseñan, fabrican y procesan muchos biomateriales con el único fin de que tengan una aplicación en el campo médico.

Es fácil comprender que el paciente, como usuario final, o el cirujano como utilizador, no necesitan biomateriales, sino componentes, piezas o aparatos y sistemas médicos fabricados con ellos. De hecho, los biomateriales se sintetizan y elaboran en específico para cada sistema o aparato médico. Ésta es una aproximación radicalmente diferente a la adoptada por tradición en el campo de los materiales, donde todavía hoy es posible encontrar aquellos desarrollados en el laboratorio en busca de aplicación industrial. Tal situación tiene profundas implicaciones puesto que el proceso de fabricación industrial está muy

ligado al desarrollo científico del material. Asimismo, la optimización de cada pieza o componente en función del biomaterial utilizado requiere un adecuado diseño *biomecánico y geométrico* que por necesidad debe ir unido a un *procesado* que permita, no sólo las mejores prestaciones de la pieza, sino su *reproductividad y fiabilidad* en toda la cadena de producción. Estos hechos, que no son nuevos en ingeniería, le dan una enorme versatilidad e interés al campo de los biomateriales, el cual, en constante evolución, ofrece excelentes oportunidades para el desarrollo de nuevos sistemas y la expansión de las aplicaciones actuales. No obstante, lo anterior requiere estudios de investigación avanzados para definir los verdaderos límites o las propiedades necesarias para la sustitución de tejidos con fiabilidad a largo plazo.

El trabajo en el campo de los biomateriales entraña un trabajo coordinado entre distintos expertos de diferentes áreas del conocimiento. Sin esta coordinación, absolutamente imprescindible, el trabajo en biomateriales no sería tal, dado que consistiría en el estudio aislado de distintos aspectos que, si bien pueden constituir estudios básicos interesantes, se escapan del objetivo final del biomaterial, que requiere la realización de muchas etapas, desde la identificación de una necesidad, hasta la aplicación clínica de la prótesis fabricada (véase la figura 4).

FIGURA 4

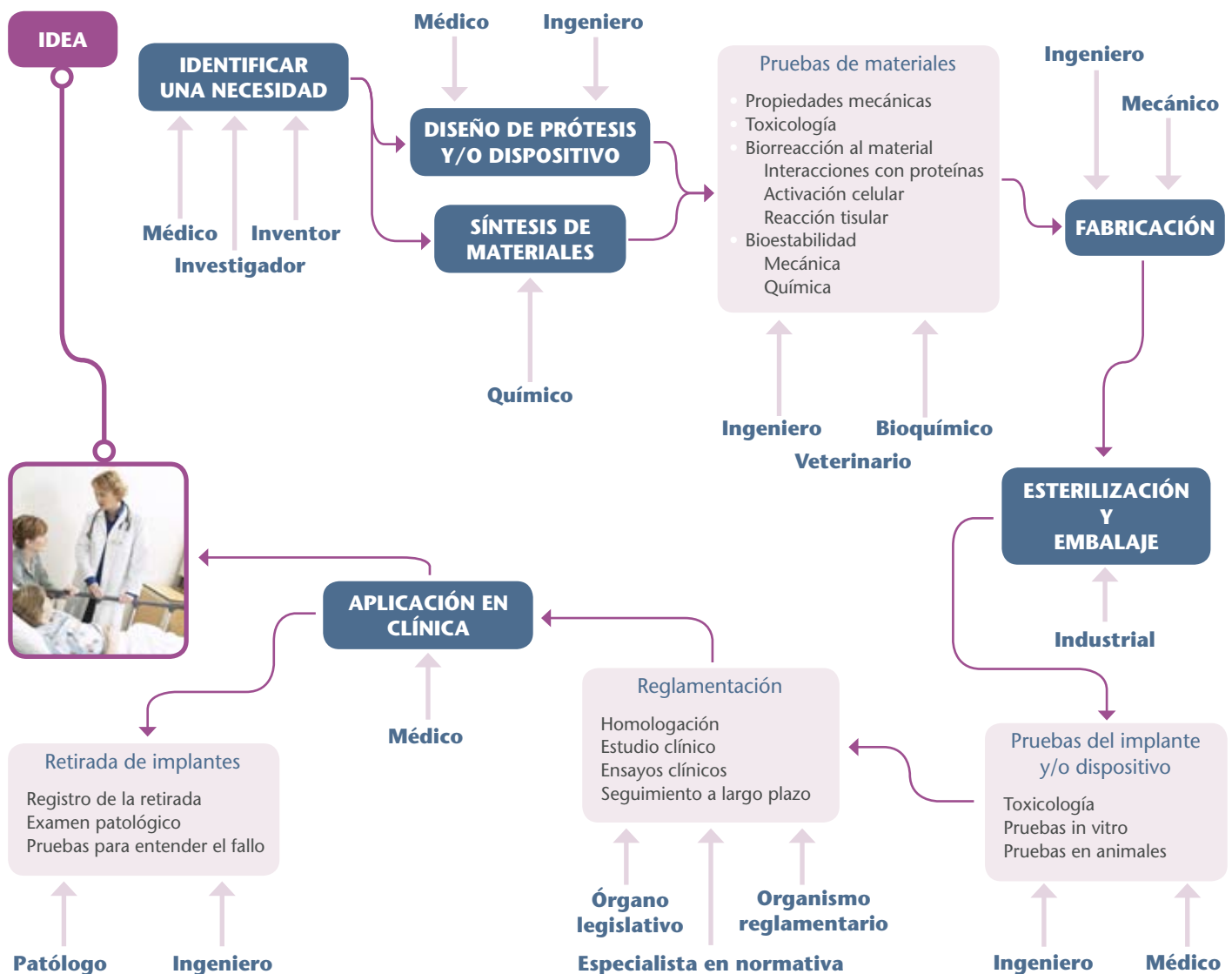
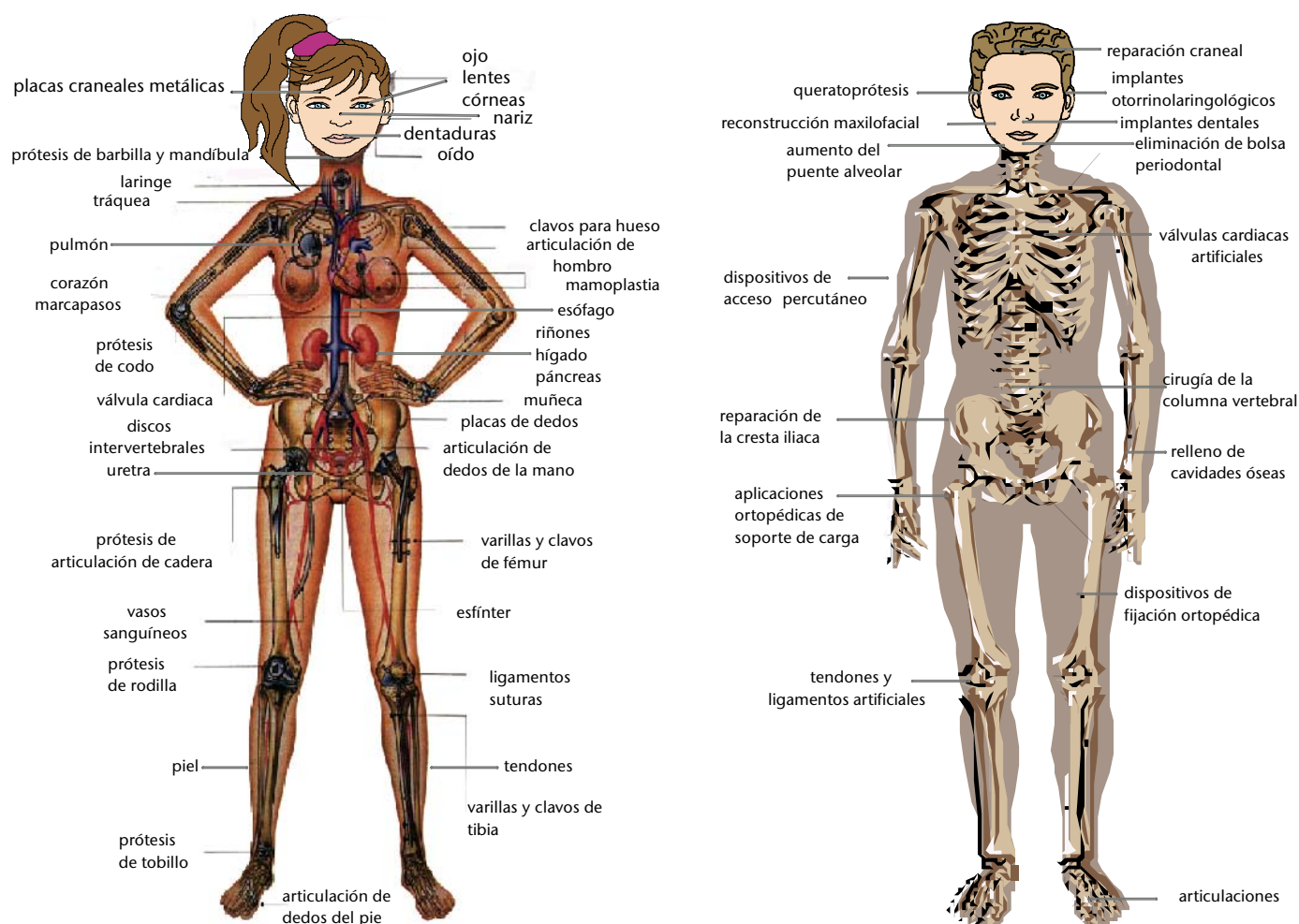


FIGURA 5



Piezas que pueden implantarse en el organismo

Biocerámicas para sustituir o regenerar tejido óseo

La enorme variedad del campo de los biomateriales se hace patente cuando intentamos enumerar algunas de sus áreas de actualidad y con proyección de futuro, tales como *materiales bioactivos* y *biodegradables*, *materiales "casi" bioinertes*, *dosificación controlada de fármacos*, *retirada de implantes*, *materiales inteligentes*, *dispositivos de invasión mínima*, *modulación de la regeneración tisular*, *materiales naturales e híbridos*, *nuevos métodos de evaluación*, *superficies e intercaras*, *materiales biomagnéticos*, *dispositivos electrónicos*,...

En cualquier caso, todo biomaterial debe ser biocompatible tanto en el aspecto *químico* como en *mecánica* y el *médico*. Los materiales utilizados como *biomateriales* tienen que poseer un carácter bien *inerte* o *tolerado*, bien *bioactivo*, y sus productos de degradación no deben originar toxicidad.

Cualquier problema por resolver en el campo de los biomateriales *nunca es sencillo*, ya que todos los problemas que se presenten serán siempre *multifactoriales* dada su naturaleza *multidisciplinar*.

El que los *biomateriales* sean tales implica una *composición adecuada* no sólo del *material implantado*, sino también de las *partículas liberadas* de cualquier implante, como consecuencia de su desgaste y de los *productos de degradación* a que pueda dar lugar. Pero la *tolerancia* y la *toxicidad* de cualquier sustancia dependen de la concentración en la que ésta se encuentra presente en el organismo humano.

BIOCERÁMICAS

Las cerámicas con aplicaciones médicas son un interesante campo de investigación y desarrollo para la obtención de biomateriales útiles en la fabricación y/o fijación de implantes. Con biomateriales en general, y biocerámicas en particular, se pueden recambiar muchas *piezas* de nuestro cuerpo. En la figura 5 se recoge un resumen de estas posibilidades.

En la actualidad, para realizar una sustitución ósea predomina la utilización de tejido donante, tanto de aloinjertos como de autoinjertos, si bien va en aumento el porcentaje relativo de materiales artificiales. Los tejidos donantes, frente a su buena biocompatibilidad, poseen una serie de claras desventajas, ya que son costosos, escasos, presentan riesgo de transmisión de enfermedades, entre otras, con respecto a los materiales sintéticos que, a la larga, acabarán por conquistar una parte importante de este mercado.



Los materiales cerámicos que se utilizan en cirugía reconstructiva pueden clasificarse en dos grandes grupos: *bioinertes* y *bioactivos*. Los *bioinertes* ejercen una influencia nula o muy pequeña en los tejidos vivos que los rodean, y su principal representante es la *alúmina*. Los *bioactivos* pueden enlazarse a los tejidos óseos vivos. Ciertas composiciones de vidrios y vitrocerámicas poseen esta propiedad, como también la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico, ensayados tanto en forma densa como porosa. El fenómeno de la bioactividad es un ejemplo más de la reactividad química del material cerámico con el entorno en el que se encuentra. Las primeras cerámicas que se utilizaron en aplicaciones médicas, la *alúmina* y la *zirconia*, son dos prototipos de cerámicas conocidas como *inertes*, razón fundamental por lo que fueron elegidas para su utilización en implantes. A estas cerámicas las caracteriza una cinética de reacción muy lenta, tanto que puede considerárselas como cerámicas “casi inertes”. Pero, como es natural, otras cerámicas tienen cinéticas de reacción más rápidas, e incluso muy rápidas. Al igual que en cualquier reacción química, el producto de reacción de una sustancia con su entorno puede conducir a un resultado no favorable, como es la corrosión de un metal, pero puede también conducir a un producto de reacción favorable que transforme químicamente el producto de partida en el producto final deseado. Éste es el caso de las *cerámicas bioactivas* que, en contacto con los fluidos fisiológicos, reaccionan químicamente en la dirección de producir hueso neoformado. Cuando se piensa en reparar una parte del esqueleto, *a priori* podrían existir dos posibilidades muy distintas: *reemplazar* la parte dañada, o *sustituirla* regenerando el hueso. Tal es el papel que juegan las biocerámicas bioactivas.

Desde el punto de vista estructural los materiales cerámicos pueden dividirse en sólidos cristalinos (*cerámicas*), en sólidos amorfos (*vidrios*) y en sólidos amorfos con núcleos de cristalización (*vitrocerámicas*), que a su vez pueden poseer carácter *inerte*, *bioactivo* o *reabsorbible*. Utilizaré estas clasificaciones para ilustrar algunos ejemplos de biocerámicas, pero antes, veamos cómo son los tejidos duros naturales que queremos sustituir, esto es, *huesos* y *dientes*.

TEJIDOS DUROS NATURALES: HUESOS Y DIENTES

Los huesos y los dientes de todos los vertebrados son materiales compuestos, *composites naturales*, en los que uno de los componentes es un sólido inorgánico, *hidroxiapatita carbonatada*. Aporta 65% de la masa total del hueso; el resto consiste en materia orgánica y agua.

La mayor parte de la materia orgánica está constituida por colágeno. Sus moléculas se asocian formando fibrillas y éstas, a su vez, se organizan en fibras que dan origen a diversas estructuras macroscópicas. Entre las moléculas quedan, de forma regular, pequeños compartimentos o espacios vacíos donde se depositan los nanocristales de la apatita, en un proceso de biomineralización controlado en el que intervienen más de doscientas proteínas ácidas diferentes. Dichas proteínas actúan como inhibidores, nucleadores o plantillas para el crecimiento epitaxial de los nanocristales, anclándolos al colágeno.

Los huesos tienen una composición, estructura cristalina, morfología, tamaño y orientación de las partículas específicos. La hidroxiapatita carbonatada de los huesos, contiene entre 4% y 8 % de carbonato, que se incrementa con la edad a costa del ión hidrógenofosfato. Los cristales son de tamaño nanométrico, con una longitud media de 50 nm, una anchura

de 25 nm y un espesor de sólo 2-5 nm, dispersos en la matriz orgánica. Su tamaño pequeño es un factor muy importante para explicar la solubilidad de las apatitas biológicas comparadas con las apatitas minerales. Tamaño pequeño y cristalinidad baja son dos características típicas de las apatitas biológicas que, junto con su composición no estequiométrica, desorden cristalino interno y presencia de iones carbonato en su red cristalina, permiten explicar su comportamiento.

Los huesos de los vertebrados, a diferencia de las conchas de los moluscos, pueden considerarse como un “*biomineral vivo*” porque en su interior existen células que están en constante actividad. El proceso de formación del hueso inicia con la acción de los osteoblastos, células especiales que sintetizan y segregan la matriz de colágeno en forma de una sustancia gelatinosa, el *osteóide*, que después se mineraliza por precipitación controlada de fosfato de calcio. Los osteoblastos quedan atrapados en el interior de la fase mineral y evoluciona a *osteocitos* que mantienen de forma constante la acción formadora de hueso. Por otra parte, otras células, los *osteoclastos*, catabolizan el hueso y lo destruyen. Este proceso dinámico de formación y destrucción del hueso permite su crecimiento durante la época de desarrollo del organismo, manteniendo su forma y consistencia, así como su regeneración cuando se produce una fractura. Al mismo tiempo, constituye el mecanismo de movilización y depósito de dos elementos esenciales, el fósforo y el calcio, de los que los huesos constituyen el almacén o reserva principal.

Los dientes tienen la misma naturaleza que los huesos, excepto en su capa superficial externa, el *esmalte*. El esmalte dental posee un contenido inorgánico mucho mayor que el del hueso, hasta 90%, así como de cristales prismáticos, mucho más grandes y muy orientados. Todo ello justifica su distinto comportamiento mecánico. De hecho, el esmalte se considera el material más duro y resistente del mundo biológico. Sin embargo, a diferencia del hueso, el esmalte dental de un organismo adulto no contiene células, por lo que no es capaz de regenerarse y cualquier deterioro que sufre resulta irreversible.

APATITAS Y OTROS FOSFATOS

El fosfato de calcio más utilizado en la fabricación de implantes es la hidroxiapatita, por ser el compuesto más parecido al componente mineral de los huesos. Presenta buenas propiedades como biomaterial, *biocompatibilidad*, *bioactividad*, *osteconductividad*, *unión directa al hueso*, entre otras. Dentro del abanico de los fosfatos de calcio existentes, o de posible formulación, es importante conocer la estrecha dependencia entre relación Ca/P, acidez y solubilidad. En efecto, cuanto menor es la relación Ca/P, mayor es la acidez y solubilidad de la mezcla. Para relaciones $Ca/P < 1$, tanto acidez como solubilidad son muy elevadas y estos parámetros disminuyen mucho para relaciones Ca/P próximos al valor 1.67, que es el valor de la hidroxiapatita estequiométrica, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$.

VIDRIOS BIOACTIVOS

Entre los materiales cerámicos, en el extremo opuesto desde el punto de vista microestructural a las cerámicas propiamente dichas, *sólidos cristalinos*, se encuentran los vidrios, *sólidos amorfos*, que pueden considerarse bien como sólidos con muy elevado desorden estructural, bien como líquidos

con muy elevada viscosidad. En cualquier caso, lo que distingue a una cerámica cristalina de un vidrio es el orden-desorden de su red.

En 1971 Hench y colaboradores descubrieron que ciertas composiciones de vidrios se enlazan al hueso. A dichos vidrios se les denominan *vidrios bioactivos* y han sido objeto de numerosos estudios, con vistas a su utilización clínica como implantes para la sustitución y reparación de tejidos óseos. La unión con el hueso se produce a través de una capa de hidroxycarbonatoapatita formada en la superficie de los vidrios bioactivos cuando entran en contacto con los fluidos biológicos. Dicha capa se forma como consecuencia de la alta reactividad de los vidrios en un medio acuoso, que propicia un rápido intercambio de los iones de la superficie del vidrio con los de los fluidos circundantes. Este proceso produce una variación de la concentración iónica del fluido y, a la vez, la formación de una capa de gel de sílice en la superficie del vidrio; ambos efectos favorecen la cristalización de hidroxycarbonatoapatita.

Durante las décadas de 1970 y 1980, los vidrios bioactivos se obtenían en exclusiva por el método tradicional de fusión y enfriamiento rápido, con lo que se producían materiales con superficie específica y porosidad muy pequeñas. La investigación en vidrios de fusión se ha dirigido sobre todo en dos direcciones: una, reforzar las propiedades mecánicas sin perder la bioactividad, lo que por lo general se ha abordado mediante la preparación de vitrocerámicas, y la otra, estudiar la influencia de la composición en la bioactividad. En la actualidad, vidrios y vitrocerámicas bioactivos se utilizan clínicamente con marcas registradas. Por otra parte, desde principios de los años 1990 se han comenzado a preparar vidrios bioactivos utilizando el *método sol-gel*. La cinética de formación de hidroxycarbonatoapatita observada en los ensayos *in vitro* con vidrios sol-gel es superior a la de los vidrios de fusión y la velocidad de crecimiento de hueso en los ensayos *in vitro* también lo es.

El incremento de bioactividad de los vidrios sol-gel se puede explicar teniendo en cuenta que las propiedades texturales del material, *área superficial*, *volumen de poro* y *distribución de tamaño de poro* tienen gran influencia en su reactividad. El comportamiento de la superficie de las vitrocerámicas es un factor clave en la respuesta del implante. Por eso su caracterización es imprescindible. Cuanto mayor superficie específica y porosidad, mayor reactividad, y por lo tanto,

cinética más rápida en la respuesta. Por otro lado, las células tienen claras preferencias por la forma de la superficie y su terminación, *lisa* o *rugosa*. Se ha puesto de manifiesto que la superficie específica y porosidad elevadas de los vidrios sol-gel tienen una marcada influencia en la cinética de formación de hidroxycarbonatoapatita. La mayor reactividad de los vidrios sol-gel frente a los de fusión se pone de manifiesto al comprobar que se ha descrito bioactividad para vidrios sol-gel con un contenido en SiO₂ tan alto como 90%. Con esa composición un vidrio de fusión sería muy estable y no bioactivo.

Los vidrios bioactivos reaccionan con los fluidos, y como producto de la reacción se forma carbonatoapatita. Este tipo de ensayos se pueden realizar en muy diversos fluidos, pero de cara a las aplicaciones que se buscan, una buena elección es utilizar un fluido fisiológico simulado, que tenga los mismos iones y en concentraciones similares a las del plasma⁽¹¹⁾. El ensayo *in vitro* se puede llevar a cabo en sistema *estático*, o en sistema *dinámico* para reproducir mejor las condiciones en las que se encontrará el vidrio cuando se ensaye *in vivo*.

Una vez crecida la capa de carbonatoapatita sobre la superficie de vidrio, se puede caracterizar por técnicas de superficie.

VITROCERÁMICAS

El desarrollo de las *vitrocerámicas* se inició en los años 60. Son cerámicas policristalinas obtenidas por cristalización controlada de vidrios, donde coexisten fases amorfa y cristalinas. Se obtienen sometiendo los vidrios a un tratamiento térmico adecuado, de tal forma que se logre cristalizar aproximadamente 90% de la masa vítrea, y que el tamaño de dichos cristales esté comprendido entre 0.1 y 1 μm. Para facilitar su síntesis se suelen añadir precipitados metálicos, lo cual facilita la nucleación y cristalización de fases cristalinas con tamaños inferiores a la micra. Estas vitrocerámicas poseen excelentes propiedades térmicas y mecánicas en comparación con las cerámicas tradicionales, y en el campo de los biomateriales se sintetizan con la esperanza de mejorar las pobres propiedades mecánicas de los vidrios, sus precursores, pero sin que el tratamiento térmico, o la adición de precipitados metálicos, afecte, o lo haga poco, a la bioactividad de los mismos.

VITROCERÁMICAS MAGNÉTICAS

Los vidrios y vitrocerámicas bioactivos apuntan otra utilidad en el campo de las cerámicas, la posible eliminación de células cancerígenas en huesos, mediante el método de hipertermia. Este método consiste en el calentamiento selectivo sobre una determinada zona. Por encima de 43 °C, las células cancerígenas, con menos vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas, por tanto menos oxigenadas que el resto de las células, son las primeras en morir cuando se les aplica un tratamiento térmico. Si éste es selectivo, esto es, 43 °C con un control en el tiempo de aplicación, se podría conseguir atacar a las células cancerosas sin alterar a las células sanas. La inclusión de agregados de material ferro o ferrimagnético en los vidrios y vitrocerámicas del sistema SiO₂-CaO-P₂O₅ podría ser una solución a este problema. Por un lado, se puede lograr la unión y crecimiento de hueso con la vitrocerámica bioactiva y, por otro, un aumento controlado de la temperatura mediante el ciclo de histéresis del material magnético y las corrientes de Foucault inducidas por un campo magnético externo variable con el tiempo.

MEZCLAS BINARIAS

Por otra parte, existen bastantes intentos de, a partir de mezclas bifásicas de fosfatos de calcio, sintetizar el componente mineral del hueso. Así se han preparado sustitutivos óseos basados en mezclas entre hidroxiapatita y β-fosfato tricálcico, que evolucionan, bajo condiciones fisiológicas, a carbonatoapatita. Estas reacciones están basadas en equilibrios entre la fase más estable, hidroxiapatita, y la más reabsorbible, β-fosfato tricálcico, que dan lugar a una mezcla que sufre una progresiva disolución en el cuerpo humano sirviendo como semilla de formación de nuevo hueso y la aportación de iones Ca²⁺ y PO⁴³⁻ al medio local. Este material se puede utilizar tanto como material inyectable, como en forma de recubrimientos y en todas aquellas aplicaciones derivadas de su uso como sustitutivo óseo en forma masiva, bien conformado en piezas, bien como relleno de defectos óseos. La variedad de mezclas bifásicas es enorme, utilizando fosfatos de calcio, vidrios, CaSO₄, etc.

CEMENTOS BIOACTIVOS DE FOSFATO DE CALCIO

Otra línea de investigación muy interesante es la de cementos bioactivos de fosfato de calcio. Éstos fraguan *in situ*, son muy compatibles con el hueso y supuestamente se reabsorben lentamente, proceso durante el cual el hueso natural va sustituyéndolos. Sin embargo, las propiedades de estos cementos, actualmente en uso, son aún insuficientes para una aplicación fiable. Existen problemas relativos a su rigidez mecánica, al tiempo de fraguado, a la técnica de aplicación sobre el defecto óseo y a sus propiedades biológicas finales. Pero recientemente se han descrito algunos avances en el desarrollo de nuevos cementos de fosfato de calcio que parecen resolver al menos alguna de estas dificultades. Por ejemplo, se reduce el tiempo de fraguado incluso en presencia de sangre y se mejora considerablemente su rigidez ante compresión.

En *cementos de fosfatos de calcio*, la técnica que se utiliza para su obtención es mezclar distintos componentes, entre los cuales uno de ellos tiene como misión fraguar dicha mezcla. En el caso concreto del cemento

de Constanz comercializado por Norian SRS, el producto formado es una carbonatoapatita (dalita) de baja cristalinidad con un contenido en carbonatos que alcanza 4.6%, y que sustituyen a los grupos fosfato (carbonatoapatita tipo B) de igual modo que se produce en los huesos. En la actualidad ya existen comercializados varios cementos de este tipo.

HÍBRIDOS ORGÁNICO-INORGÁNICO

Los huesos son materiales compuestos naturales con un componente inorgánico, *nanoapatitas*, dentro de una matriz orgánica. Pueden considerarse por tanto como materiales híbridos naturales orgánico-inorgánico.

Ambas fases se integran una en la otra a escala nanométrica. En base a la regeneración de tejido óseo se puede pensar en sintetizar nuevos materiales a imagen y semejanza de los tejidos naturales. Esto se está intentando desarrollar en la actualidad.

STAR GELS

En 1995 la compañía DuPont Corp. desarrolló un tipo de materiales híbridos que denominó *star-gels*, con propiedades mecánicas intermedias entre las de los vidrios tradicionales y las gomas elásticas.

Una variación en la composición de estos híbridos introduciendo una pequeña proporción de calcio ha permitido que además tengan un comportamiento bioactivo.

Esto hace pensar en un nuevo tipo de materiales como posibles sustitutos óseos a desarrollar en los próximos años.

RECUBRIMIENTOS CERÁMICOS

Para todas aquellas aplicaciones clínicas que requieran soportar carga se están utilizando implantes en su mayoría metálicos, lo que origina problemas importantes debido a: (a) la gran diferencia de propiedades mecánicas entre el implante artificial y el hueso natural, lo que da lugar a *rupturas*; (b) la presencia de iones que, procediendo del implante artificial, pueden ser tóxicos o perjudiciales y son causa de *dolor*, y (c) la imposibilidad de regenerar el hueso natural. Una alternativa, mientras no se logre un material similar al hueso, es recubrir el implante metálico con cerámicas. Esto se está realizando en la actualidad tanto en implantes dentales como en prótesis de cadera. El camino a recorrer es todavía muy largo, pero ya se comercializan algunos implantes metálicos recubiertos de cerámicas, y se sigue investigando para eliminar sus problemas.

El proceso de recubrimiento de un metal por una cerámica es complejo y existen muchos métodos para realizarlo. De él depende en gran parte el éxito clínico, ya que la calidad y la duración de la fijación en la interfaz dependen en gran medida de la pureza, tamaño de partícula, composición química del recubrimiento, espesor de la capa, y características superficiales del sustrato. Otra de las ventajas que se obtienen al recubrir un implante metálico por una cerámica es la reducción de la liberación de iones procedentes de la aleación metálica. La cerámica constituye una verdadera y eficaz barrera que ralentiza la cinética de difusión de iones metálicas al organismo vivo. Particularmente se está utilizando la hidroxiapatita, para





mejorar la fijación de las prótesis articulares de cadera, dado sus excelentes propiedades biológicas tales como atoxicidad y ausencia tanto de respuesta inflamatoria como de reacción fibrosa e inmunitaria.

MATERIALES MESOPOROSOS ORDENADOS DE ÓXIDO DE SILICIO

En 1992 un grupo de investigación de la compañía Mobil Oil sintetizó una nueva familia de materiales, denominada M41S, que poseía una distribución ordenada de poros, con tamaño muy homogéneo de valores comprendidos entre 2-10 nm. Estos materiales tienen un volumen de poro muy elevado, del orden de $1 \text{ cm}^3/\text{g}$, y una superficie específica comprendida entre $500 \text{ m}^2/\text{g}$ y $1000 \text{ m}^2/\text{g}$.

El esqueleto inorgánico de los materiales mesoporosos ordenados de sílice y de los vidrios bioactivos disponen de grupos silanoles que se pueden funcionalizar con una enorme variedad de moléculas orgánicas, tanto polares como apolares. Teniendo en cuenta la posibilidad de introducir distintas especies en las matrices mesoporosas para liberarlas posteriormente de forma controlada, se puede pensar en combinar esta propiedad con la bioactividad de las mismas, lo cual abre un nuevo campo de aplicación para estos materiales en ingeniería de tejidos, donde estos materiales pueden actuar como soportes celulares a los que incorporar proteínas, péptidos o factores de crecimiento, para posteriormente liberarlos al entorno promoviendo la proliferación y diferenciación celular.

VIDRIOS CON PLANTILLA

La posibilidad de sintetizar vidrios utilizando surfactantes directores de la estructura tal y como se procede en las síntesis de materiales mesoporosos de sílice conduce a los denominados "vidrios con plantilla". De esta forma se consiguen materiales con bioactividad equivalente o superior a los de los vidrios con una porosidad ordenada que los hace óptimos para pensar en introducir fármacos, péptidos, proteínas o factores de crecimiento para su posterior liberación controlada.

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN MATRICES CERÁMICAS

Un valor añadido en la fabricación de implantes cerámicos sería poder incluir fármacos tales como antibióticos, antiinflamatorios, anticancerígenos,...para ser posteriormente liberados de una forma gradual. En efecto, si se tienen en cuenta las estadísticas de infecciones en prótesis articulares de cadera el número oscila entre 2 y 4%, infecciones óseas que se elevan hasta un 45% en los clavos que se utilizan en fijadores externos. Uno de los principales problemas es como acceder a la zona de hueso infectado para suministrar el antibiótico adecuado. Si se logra agregarlo en el propio implante, sin duda alguna el valor añadido estaría conseguido.

Hay un hecho claro y es la necesidad de encontrar procedimientos de incorporación de fármacos a los biomateriales implantables, ya que en cualquier tipo de intervención quirúrgica el riesgo de infección es elevado. Si el antibiótico y/o antiinflamatorio puede ubicarse en el propio implante, no cabe duda que actuará mayoritariamente de forma local, aprovechando su acción allí donde haga falta sin perjudicar otras partes del organismo.

Conformar las cerámicas no es complicado. La tecnología cerámica ha desarrollado numerosos procedimientos, algunos tradicionales, otros novedosos, para resolver los problemas técnicos de cada problemática. La utilización de altas temperaturas es habitual para procesar cerámicas y darles la forma deseada. Y éste es el principal problema cuando se quieren incluir fármacos a estas cerámicas, ya que sus temperaturas de descomposición son muy bajas, frente a las altas temperaturas necesarias para conformar piezas cerámicas.

Las matrices cerámicas se pueden obtener con textura abierta y elevada superficie específica y porosidad. Esto se puede conseguir con cerámicas tradicionales tales como fosfatos, vidrios, cementos o cualquiera de sus combinaciones bifásicas, utilizando procedimientos adecuados, o sintetizando materiales mesoporosos ordenados con una distribución ordenada de canales y cavidades cuya matriz está formada exclusivamente por sílice.

Cualquiera de estas cerámicas que dispongan de numerosos poros con un tamaño adecuado donde quepan las moléculas del fármaco que se desee incluir son buenas candidatas para utilizarlas en liberación controlada.

En primer lugar el fármaco tendrá que ocupar los poros vacíos de la matriz cerámica para una vez llenos, proceder a su liberación controlada. Por tanto, el primer paso será diseñar los poros del material cerámico, controlando su número, su tamaño, su forma, su distribución, su conectividad y la posible funcionalización de su pared, en función del fármaco que se quiere utilizar.

Analicemos en primer lugar el tamaño que tienen algunas de las moléculas de los fármacos que serían útiles para las aplicaciones médicas en implantes, por ejemplo el ibuprofeno en su dimensión más larga mide 1 nm, la gentamicina 0,9 nm y el cisplatino 0.5 nm. En general el tamaño de las moléculas de fármacos se encuentra en el rango del nanómetro. Por lo tanto, cualquier material poroso puede albergar fácilmente estas moléculas si sus poros tienen tamaños superiores al nanómetro.

La porosidad de las matrices cerámicas puede ser ordenada o desordenada. Sin duda alguna, si la distribución de poros de la matriz cerámica es ordenada, la adsorción y liberación del fármaco correspondiente será más homogénea que en el caso de una distribución desordenada de poros de la matriz. Una matriz ordenada tiene el valor añadido de lograr resultados reproducibles, cosa complicada cuando la matriz es desordenada.

Pero para la adsorción y posterior liberación del fármaco no sólo hay que diseñar la porosidad de la matriz. Una vez seleccionado el fármaco que se quiere introducir hay que calcular la relación entre el tamaño del poro de la matriz y el tamaño de la molécula del fármaco a utilizar y estudiar tanto su solubilidad como la interacción de la pared del poro con la molécula del fármaco. Este último punto es esencial para ajustar los valores de liberación del fármaco a una cinética adecuada a la aplicación para la que está diseñada. En efecto, las paredes de las matrices cerámicas se pueden funcionalizar con una amplia variedad de especies químicas y de este modo lograr modificar sus propiedades de adsorción. Estas características las convierte en matrices susceptibles de alojar distintos fármacos y cederlos de manera sostenida durante periodos de tiempo prolongados a un medio apropiado.

ANTIBIÓTICOS EN VIDRIOS BIOACTIVOS

Sin embargo, como ya se ha indicado, los procesos que permitan incluir antibióticos durante las etapas de fabricación de las piezas implantables, necesariamente se tienen que realizar a temperaturas inferiores a las de

descomposición de los fármacos. Esto es especialmente complicado cuando se trata de fabricar piezas cerámicas con antibióticos, dado que los métodos tradicionales para su conformado requieren la utilización de altas temperaturas. No obstante, hay posibles soluciones a este problema, por ejemplo utilizar presión combinando la modalidad uniaxial con la isostática. De esta forma, el fármaco permanece inalterado y homogéneamente distribuido en la pieza cerámica.

Para ilustrar esta forma de conformado podemos elegir como matriz cerámica los vidrios bioactivos, que han mostrado poseer excelentes propiedades respecto a su biocompatibilidad y bioactividad, y son capaces de unirse íntimamente al hueso sin interposición de tejido fibroso, promoviendo de este modo la regeneración del mismo. Estos vidrios suelen aplicarse en forma de granulado, lo que en ocasiones dificulta la labor del cirujano porque es muy frecuente que se produzca la diseminación del material durante la intervención quirúrgica, de ahí la necesidad de conformarlos en piezas, pero en este caso, la dificultad consiste en cómo incorporar el antibiótico sin aplicar temperatura.

La posibilidad de disponer piezas constituidas exclusivamente por un vidrio bioactivo y un antibiótico, sin la presencia de componentes poliméricos, requirió la búsqueda de un procedimiento de conformado adecuado a este propósito. La idea fue que estas piezas permitieran una liberación controlada de antibiótico a escala local durante periodos de tiempo prolongados y, simultáneamente, el vidrio estimulara la regeneración del tejido óseo, siendo todos los componentes reabsorbibles a medio plazo, por lo que ninguno necesitara su posterior retirada.

FÁRMACOS EN MATRICES MESOPOROSAS DE SÍLICE

Aunque todavía hay mucho trabajo por hacer en este campo, ya se conocen algunos factores, tales como la influencia del tamaño del poro, de la estructura de la matriz mesoporosa y de la funcionalización de la pared del poro que influyen sobre la cinética de liberación controlada de muchos fármacos.

La carga del fármaco en la matriz mesoporosa se realiza por impregnación. Una vez cargado se procede a realizar el estudio *in vitro* de su liberación. Para ello pueden utilizarse distintas soluciones. En particular, al tratarse de la liberación



de un fármaco introducido en un implante, por tanto de un biomaterial que deberá realizar su función en el interior del cuerpo humano, una buena elección puede ser un fluido corporal simulado que sea muy parecido al plasma humano o utilizar suero fisiológico para no complicar todavía más el sistema de detección. En último lugar se procederá a la determinación de la concentración de fármaco liberado a la solución y el tiempo invertido en el proceso de liberación.

Durante el proceso de carga se produce una interacción entre los grupos silanol de la pared y determinados grupos del fármaco. El proceso de liberación se produce por difusión. En general una funcionalización adecuada de la pared del poro puede incrementar la cantidad de fármaco adsorbida y ralentizar el proceso de difusión del fármaco, al establecerse interacciones más fuertes que dificultan algo más el movimiento.

De hecho, la funcionalización de la pared parece ser el factor de más peso en el control de la liberación de fármacos. En efecto, el tiempo de liberación de la carga de ibuprofeno en una matriz MCM-41 se multiplica por un factor 4 cuando se funcionaliza su pared con grupos amino.

Tamaño de poro y estructura de matriz son factores a considerar y de hecho permiten modificar la liberación del fármaco, pero sus resultados, en general, son mucho menos significativos que los que pueden lograrse con una funcionalización adecuada.

Pero en cualquier caso hay que dar un salto significativo para lograr, con estas matrices, sistemas inteligentes de liberación de fármacos.

La doble posibilidad de aplicación de las matrices mesoporosas, como sistemas de liberación controlada de fármacos y como regeneradoras de hueso, da la oportunidad de combinarlas utilizando como carga péptidos, proteínas o factores de crecimiento que aceleren la regeneración de tejido óseo.

Por otra parte, cualquiera de las cerámicas que se han expuesto en este trabajo se pueden conformar en piezas con una porosidad diseñada, en la escala de las micras para utilización como sustratos en ingeniería tisular.

Sin duda estamos en una etapa de la investigación en biocerámicas que, cuanto menos, abre las puertas a nuevos materiales para regeneración y sustitución ósea.

4INGENIERÍA DE TEJIDOS

Esta área está en pleno apogeo investigador. Consiste en disponer de un andamio fabricado con un material artificial, por ejemplo, con una biocerámica. Sobre ella se cultivan células para que la pieza llegue a colonizarse. Esto puede realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta estrategia de reparación y sustitución de partes dañadas del organismo es claramente distinta a la de los implantes biomédicos tradicionales utilizados en la actualidad.

CONCLUSIONES

Las biocerámicas son biomateriales con buena biocompatibilidad y oseointegración y, a su vez, son los materiales más parecidos al componente mineral del hueso. Sin embargo, en la actualidad la utilización de cerámicas para aplicaciones que deban soportar cargas todavía está lejos, y la razón principal es que son rígidas y quebradizas. Por eso las aplicaciones de las biocerámicas están centradas en la fabricación de implantes que no deban soportar cargas, como es el caso de la cirugía del oído medio, en el relleno