

BIOCERÁMICAS

INTRODUCCIÓN

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^(1,2). La **figura 1** 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 está aumentando el porcentaje relativo de materiales artificiales. Los tejidos donantes, frente a su buena biocompatibilidad, tienen una serie de claras desventajas, ya que



María Vallet-Regí

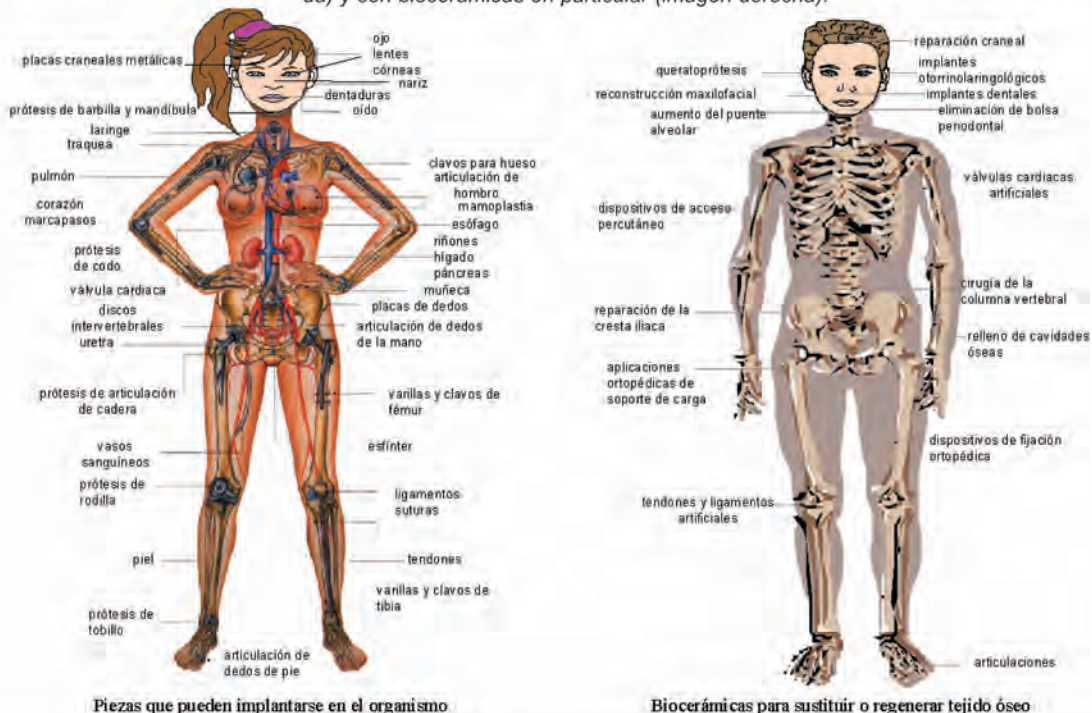
Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

son costosos, escasos, presentan riesgo de transmisión de enfermedades, etc., frente a los materiales sintéticos, que a la larga, acabarán por conquistar una parte importante de este mercado. Se estima que el mercado mundial actual para estos productos tiene un valor de más de 1.000 millones de euros, con una tasa de crecimiento anual del 7,7%. Con el aumento en el número de complejas interven-

ciones quirúrgicas de revisión y el consiguiente aumento en la utilización de material de relleno óseo, parece razonable estimar que este mercado superará los 2.000 millones de euros durante la próxima década. Existe la opinión generalizada de que se trata de un área todavía sin explotar.

Los materiales cerámicos que se utilizan en cirugía reconstructiva se pueden clasificar en dos grandes grupos: *bioinertes* y *bioactivos*. Los *bioinertes* tienen una influencia nula o muy pequeña en los tejidos vivos que los rodean, y su principal representante es la *alumina*. 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

Figura 1: Representación esquemática de posibles sustituciones del cuerpo humano con biomateriales en general (imagen izquierda) y con biocerámicas en particular (imagen derecha).



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: la solución elegida en ensayos *in vitro*, y los fluidos fisiológicos en ensayos *in vivo*. Las primeras cerámicas que fueron utilizadas en aplicaciones médicas, la *alumina* 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 naturalmente otras cerámicas tienen cinéticas de reacción más rápidas, e incluso muy rápidas. Como 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. Este 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.

Este es el papel que juegan las bio-cerámicas bioactivas.

Desde el punto de vista estructural los materiales cerámicos se pueden dividir 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 bio-cerámicas, pero antes, vamos a ver como 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*, donde uno de los componentes es un sólido inorgánico, *hidroxiapatita carbonatada*. Aporta el 65% de la masa total del hueso siendo el resto materia orgánica y agua.

La mayor parte de la materia orgánica está constituida por colágeno. Sus moléculas se asocian formando fibrillas y estas a su vez se organizan en fibras que dan origen a diversas estructuras macroscópicas (Figura 2). Entre las moléculas quedan, de forma regular, pequeños compartimentos o espacios vacíos donde se depositan los nanocristales de la apatita, en un

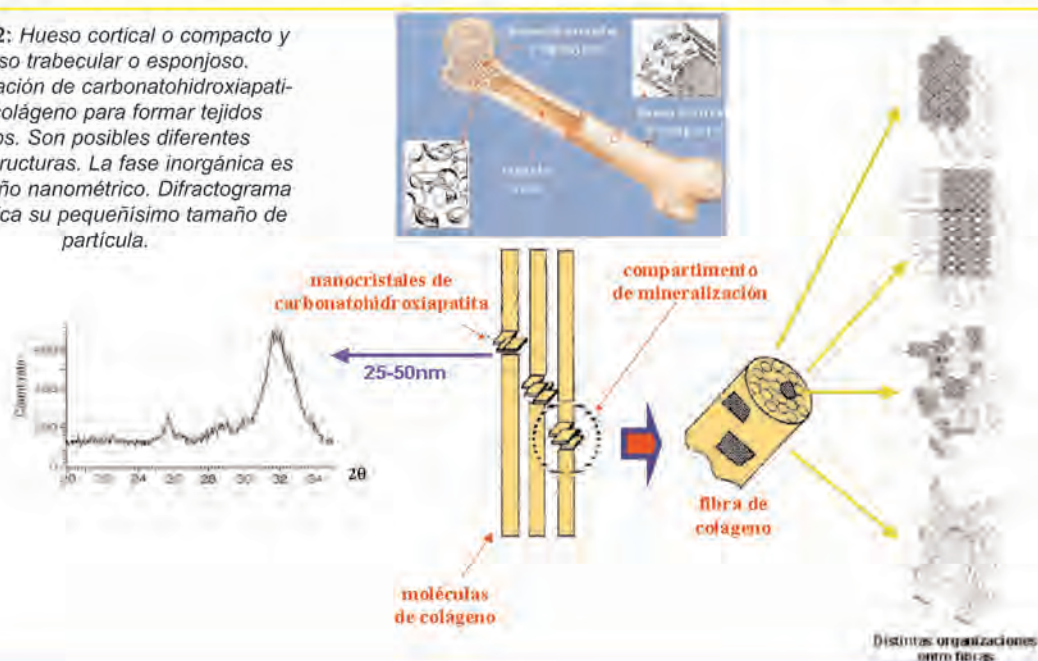
proceso de biomineralización controlado en el que intervienen más de doscientas proteínas ácidas diferentes. Estas proteínas actúan como inhibidores, nucleadores ó como plantillas para el crecimiento epitaxial de los nanocristales, anclándolos al colágeno⁽³⁾.

Los huesos tienen una composición, estructura cristalina, morfología, tamaño y orientación de las partículas, específicas. La hidroxiapatita carbonatada de los huesos, tiene un contenido en carbonato entre el 4 y 8 % 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 solo 2-5 nm, dispersos en la matriz orgánica. Su pequeño tamaño es un factor muy importante para explicar la solubilidad de las apatitas biológicas comparadas con las apatitas minerales. Pequeño tamaño y baja cristalinidad son dos características típicas de apatitas biológicas, que junto a su composición no estequiométrica, desorden cristalino interno y presencia de iones carbonato en su red cristalina permiten explicar su comportamiento (Figura 3).

Los huesos de los vertebrados a diferencia de las conchas de los moluscos se pueden considerar como un "*biomineral vivo*" porque en su interior existen células que están en constante actividad. El pro-

Figura 2: Hueso cortical o compacto y hueso trabecular o esponjoso.

Organización de carbonato-hidroxiapatita y colágeno para formar tejidos duros. Son posibles diferentes microestructuras. La fase inorgánica es de tamaño nanométrico. Difractograma que indica su pequeñísimo tamaño de partícula.



Apatitas biológicas

Figura 3: Estructura cristalina de la hidroxicarbonatoapatita. Diagramas de difracción de RX de esmalte, dentina y hueso. Espectros infrarojos de esmalte, dentina y hueso.

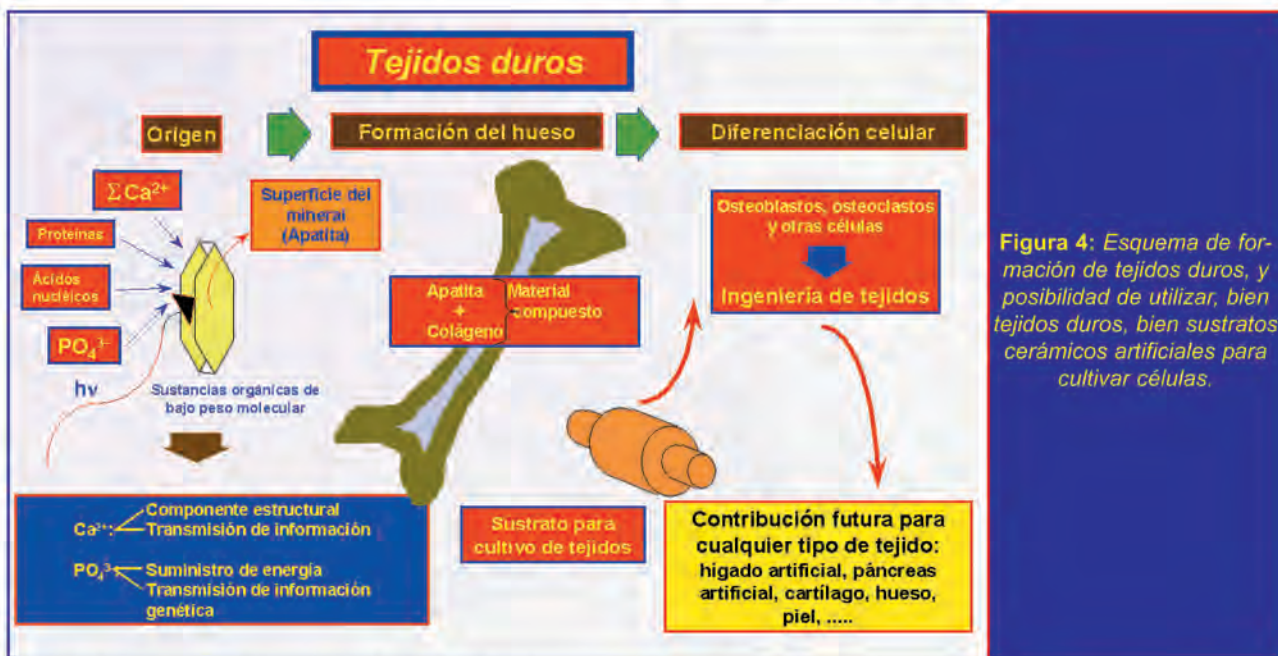
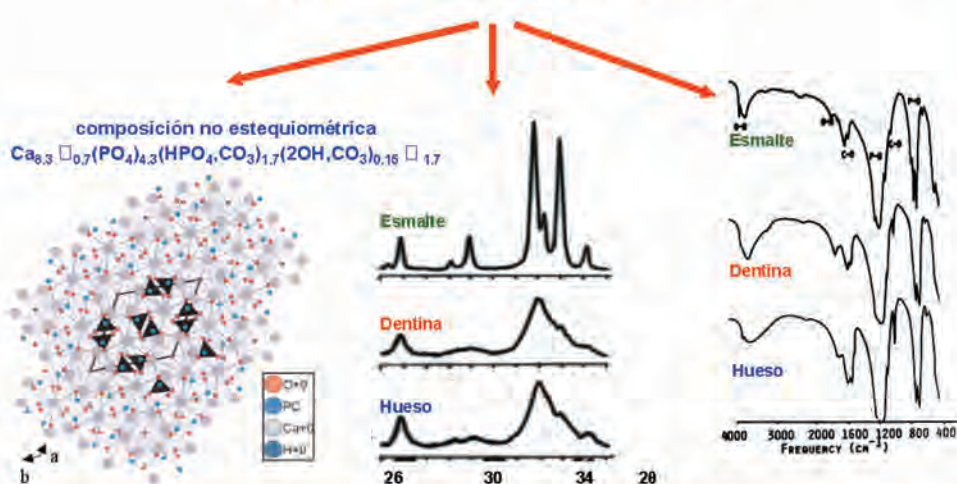


Figura 4: Esquema de formación de tejidos duros, y posibilidad de utilizar, bien tejidos duros, bien sustratos cerámicos artificiales para cultivar células.

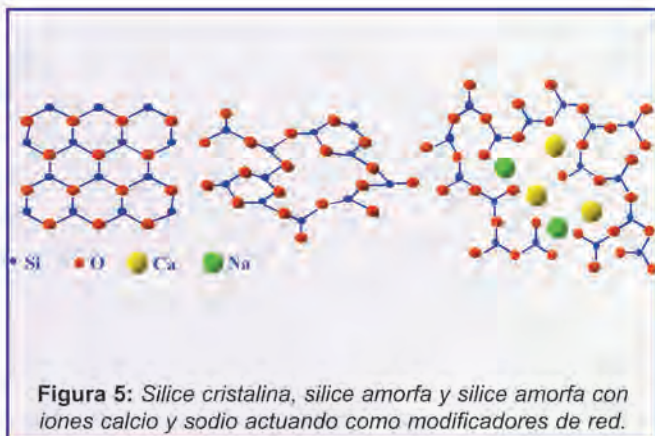
ceso de formación del hueso se inicia por la acción de los osteoblastos, células especiales que sintetizan y segregan la matriz de colágeno en forma de una sustancia gelatinosa, el *osteóide*, que posteriormente se mineraliza por precipitación controlada de fosfato de calcio. Los osteoblastos quedan atrapados en el interior de la fase mineral evolucionando a *osteocitos* que mantienen de forma constante la acción formadora de hueso (**Figura 4**). Por otra parte otras células, los *osteoclastos*, catabolizan el hueso destruyéndolo. Este proceso dinámico de formación y destrucción del hueso permite su crecimiento durante la época de desarrollo del organismo, manteniendo

su forma y consistencia, y 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 tiene un contenido inorgánico mucho mayor que el del hueso, hasta un 90 %, y contiene cristales prismáticos, mucho más grandes y muy orientados. La diferencia en cristalinidad y contenido en carbonato entre hueso-dentina (similares) y esmalte son patentes (**Figura 3**). Todo ello justifica su dis-

tinto 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*, *osteo-*



conductividad, unión directa al hueso, etc., 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 elevados, y estos parámetros disminuyen mucho para relaciones Ca/P próximos al valor 1.67, que es el valor de la hidroxiapatita estequiométrica, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ⁽⁴⁾.

VIDRIOS BIOACTIVOS

Dentro de 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 elevadísimo desorden estructural, bien como líquidos con elevadísima viscosidad. En cualquier caso, lo que distingue a una cerámica cristalina de un vidrio es el orden-desorden de su red (Figura 5).

En 1971 Hench y col. descubrieron que ciertas composiciones de vidrios se enlazan al hueso^(5,6) (Figura 6). A dichos vidrios se les denomina 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 hidroxicarbonatoapatita formada en la superficie de los vidrios bioactivos cuando

Composición (% en peso)

	Vidrio habitual	Bioglass 45S5
SiO ₂	70-74	45
Na ₂ O	} 13-16	24.5
K ₂ O		—
CaO	10-12	24.5
MgO	1-4	—
P ₂ O ₅	—	6.0
Al ₂ O ₃	1-3	—

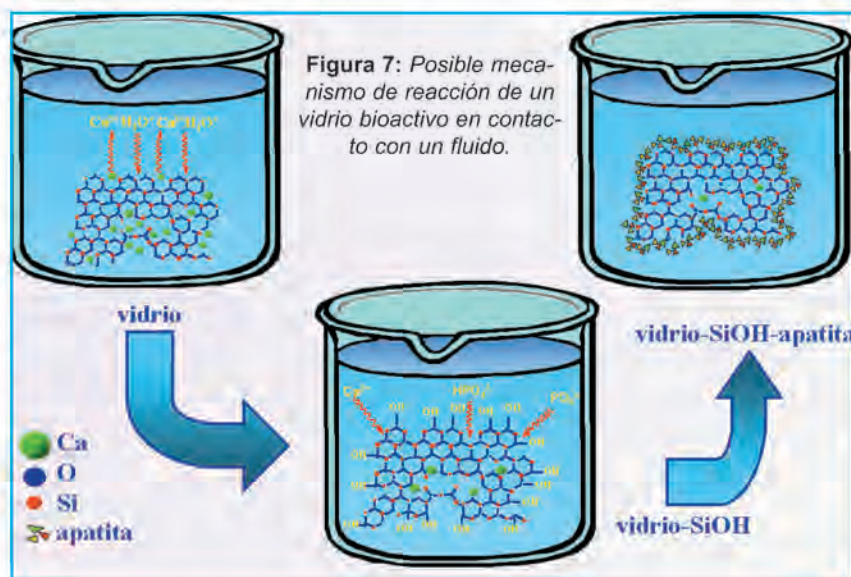
Figura 6: Composición de un vidrio corriente y de un vidrio bioactivo, comercializado con el nombre de Bioglass 45S5.

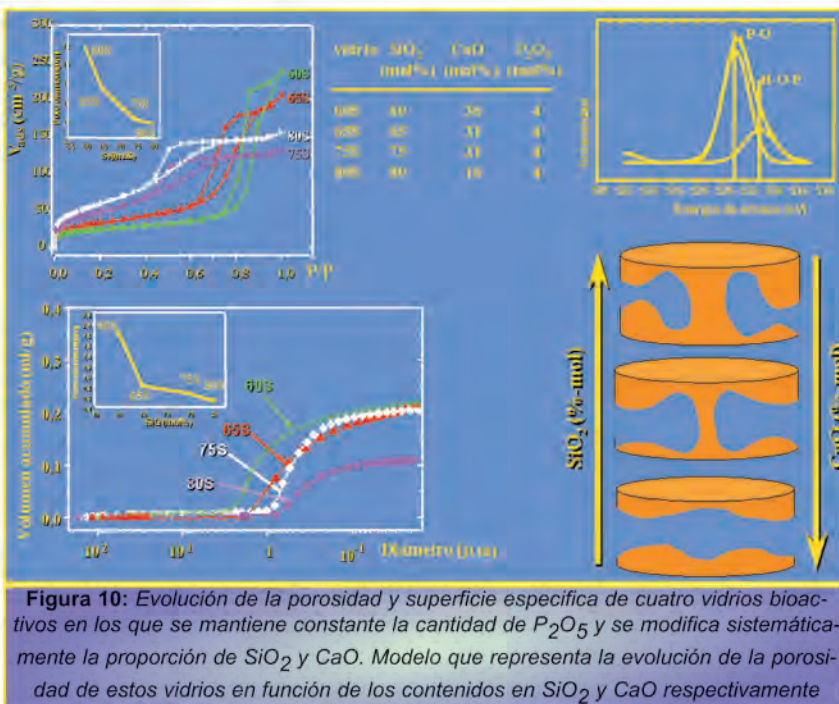
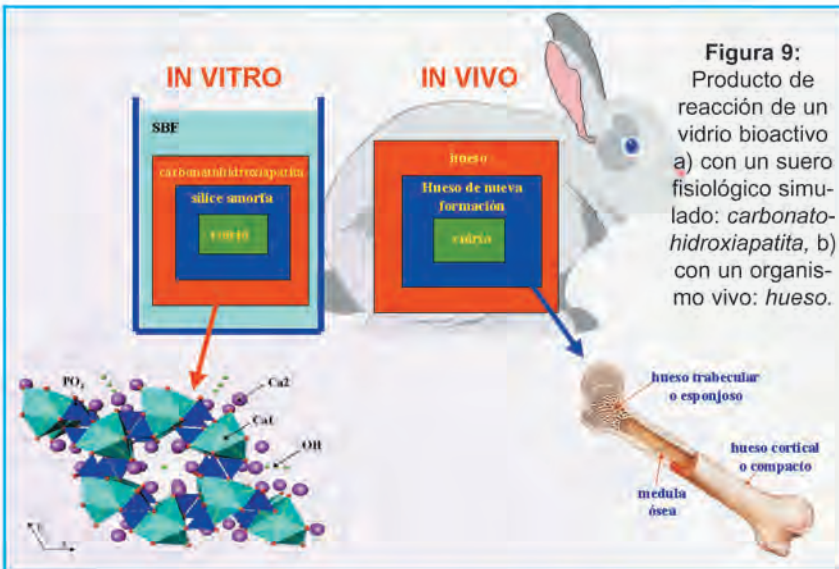
entran en contacto con los fluidos biológicos. Dicha capa se forma como consecuencia de la alta reactividad de los vidrios en un medio acuoso, que propicia un rápido intercambio de los iones de la superficie del vidrio con los de los fluidos circundantes. Este proceso produce una variación de la concentración iónica del fluido y, simultáneamente, la formación de una capa de gel de silíce en la superficie del vidrio, favoreciendo ambos efectos la cristalización de hidroxicarbonatoapatita. La figura 7 esquematiza un posible mecanismo.

Durante las décadas de los 70 y los 80, los vidrios bioactivos se obtenían exclusivamente por el método tradicional de fusión y enfriamiento rápido, produciéndose materiales con superficie específica y porosidad muy pequeñas (Figura 8). La investigación en vidrios de fusión se ha dirigido principalmente en dos direcciones: una, reforzar las propiedades mecánicas sin perder

la bioactividad, lo que se ha abordado generalmente preparando vitrocerámicas, y la otra, estudiar la influencia de la composición en la bioactividad. En la actualidad, vidrios y vitrocerámicas bioactivos se están utilizando clínicamente con marcas registradas. Por otra parte, desde principios de los años 90 se han comenzado a preparar vidrios bioactivos utilizando el método sol-gel (Figura 8). Todavía no se ha aprobado la utilización en clínica humana de ningún vidrio sol-gel pero, teniendo en cuenta que la cinética de formación de hidroxicarbonatoapatita observada en los ensayos *in vitro* es superior a la de los vidrios de fusión, y que la velocidad de crecimiento de hueso en los ensayos preliminares realizados en animales también lo es, no resulta aventurado suponer que los vidrios sol-gel serán utilizados clínicamente en un futuro muy próximo (Figura 9).

El incremento de bioactividad de los vidrios sol-gel se puede explicar

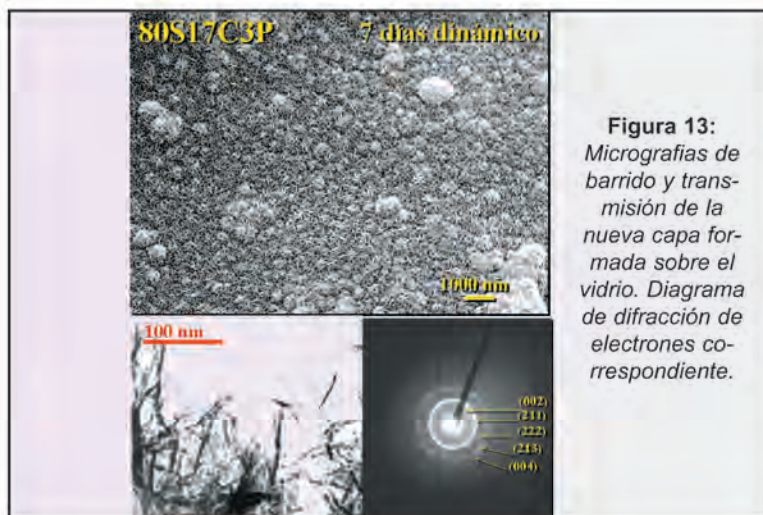
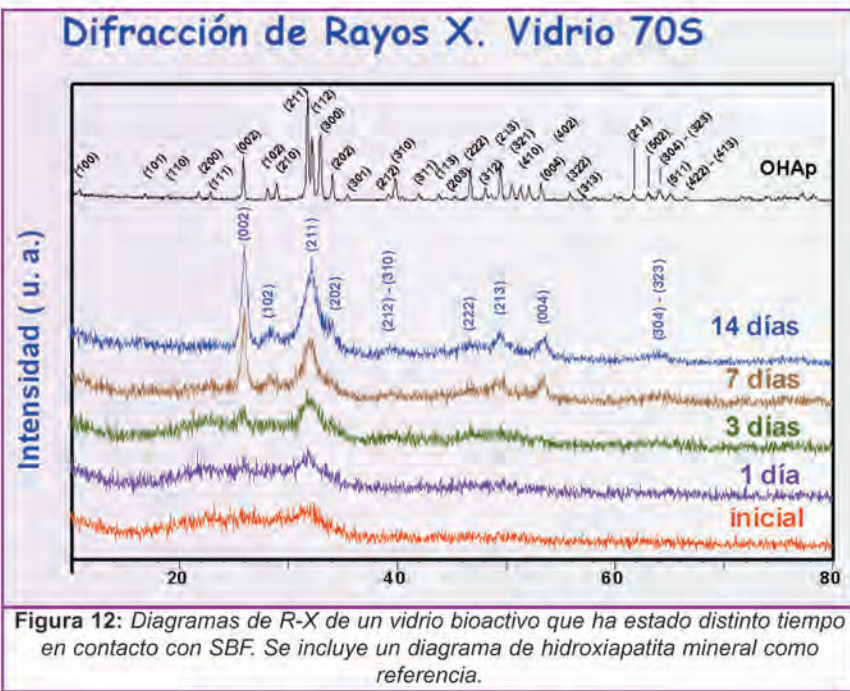
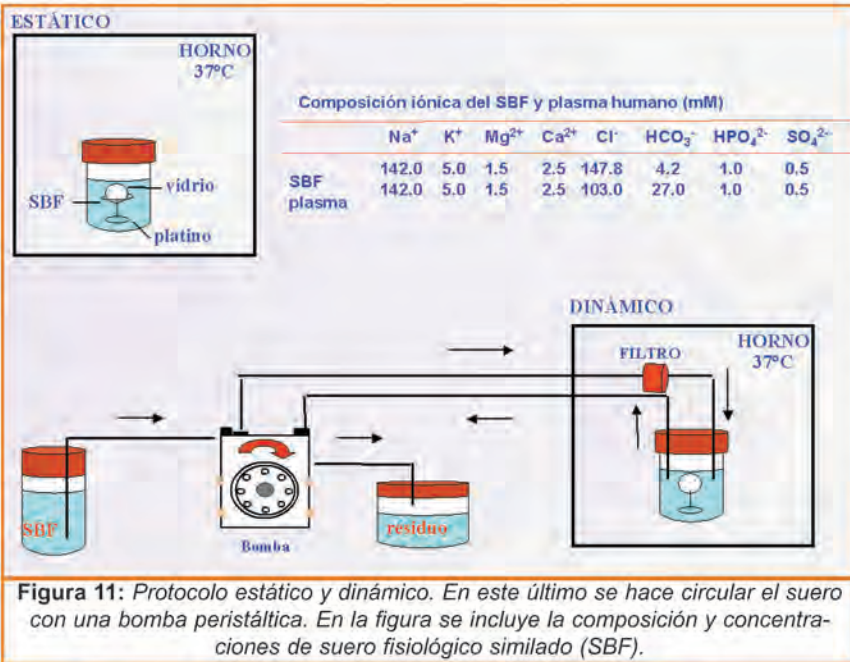




teniendo en cuenta que las propiedades texturales del material, *área superficial, volumen de poro y distribución de tamaño de poro* tienen gran influencia en su reactividad. El comportamiento de la *superficie* de las biocerámicas es un factor clave en la respuesta del implante. Por eso su caracterización es imprescindible. Cuanto mayor superficie específica y porosidad, mayor reactividad, y por 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*. Recientemente 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^(7,8,9) (**Figura 10**). 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 el 90%. Con esa composición un vidrio de fusión sería muy estable y no bioactivo⁽¹⁰⁾.

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*^(12,13). La **figura 11** esquematiza ambos dispositivos.

Una vez crecida la capa de carbonatoapatita sobre la superficie de vidrio, se puede caracterizar por técnicas de superficie^(1,14). Como ejemplo, veamos la información que nos suministra la incidencia rasante de difracción de RX (**Figura 12**). Podemos seguir la evolución de la capa que se está formando. En efecto, al cabo de 3 días el perfil de difracción es muy similar al del hueso (comparar con **figuras 2 y 3**),



siendo más evidente a tiempos mayores.

La microscopía de barrido (SEM) nos permite visualizar la morfología de la capa de carbonatoapatita, y la de transmisión (TEM), la forma acicular de sus cristales, así como su tamaño, que oscila entorno a los 50 nm. La difracción de electrones permite afirmar que se trata de un material policristalino nanométrico, donde los halos de difracción pueden corresponder a una fase tipo apatita (Figura 13).

El espesor de la capa se puede estudiar por SEM, practicando un corte transversal a la muestra, como puede observarse en la figura 14. Los espesores que se alcanzan oscilan entre 2 y 10 μm.

La técnica de espectroscopía de dispersión de energías (EDS) nos confirma que la composición química de esta capa es calcio y fósforo, y la técnica de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (IRTF) la presencia de carbonatos.

Cada una de estas técnicas, individualmente, no permitirían concluir que la capa recién formada sobre la superficie de estos vidrios bioactivos es carbonatohidroxiapatita, pero la conjunción de la información recogida por todas ellas, nos conduce a afirmar que la apatita crecida sobre la superficie de estas piezas es semejante a las apatitas biológicas, esto es, nanocristalina y no estequiométrica con presencia de carbonato.

Otras técnicas como resonancia magnética nuclear de sólidos (RMN) y espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) pueden reforzar la caracterización de esta capa⁽¹⁵⁾.

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 el 90% de la masa vítrea, y que el tamaño de

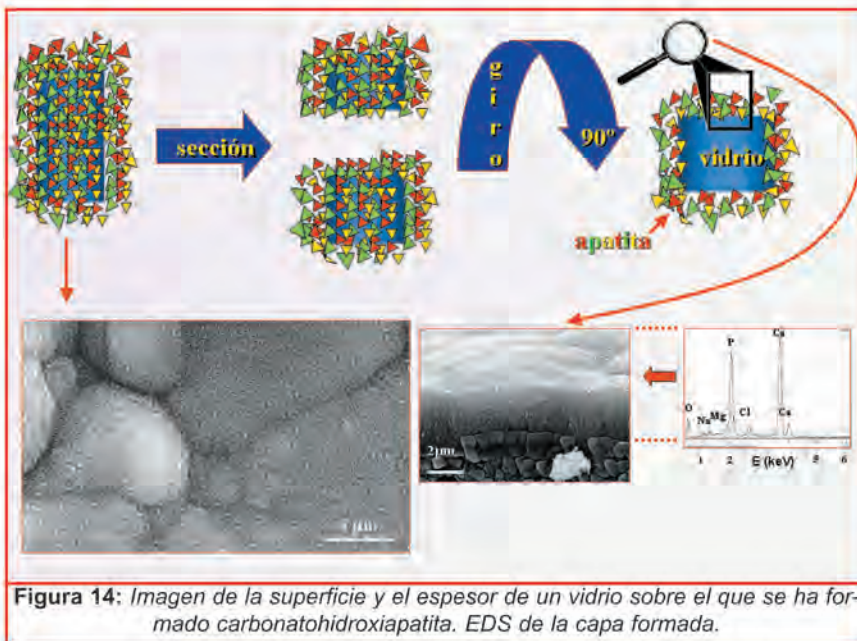


Figura 14: Imagen de la superficie y el espesor de un vidrio sobre el que se ha formado carbonato de hidroxipatita. EDS de la capa formada.

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 mejorara las pobres propiedades mecánicas de los vidrios, sus percursoros, pero sin que el tratamiento térmico, o la adición de precipitados metálicos, afecte, o lo haga poco, a la bioactividad de los mismos⁽¹⁶⁾.

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 las 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

las cancerosas sin alterar a las células sanas. La inclusión de agregados de material ferro o ferrimagnético en los vidrios y vitrocerámicas del sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ podría ser una solución a este problema (Figura 15). 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^(17,18,19).

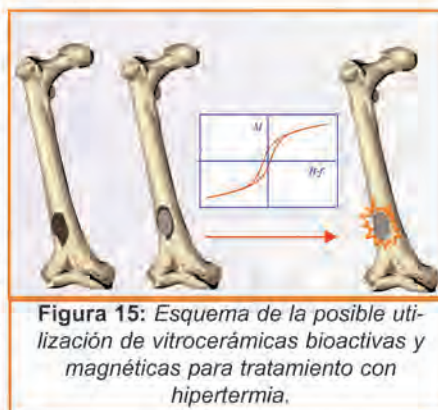


Figura 15: Esquema de la posible utilización de vitrocerámicas bioactivas y magnéticas para tratamiento con hipertermia.

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 sustitutos óseos basados en mezclas entre hidroxipatita y α -fosfato

tricálcico, que evolucionan, bajo condiciones fisiológicas, a carbonatoapatita. Estas reacciones están basadas en equilibrios entre la fase más estable, hidroxipatita, y la más reabsorbible, α -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 Ca^{2+} y PO_4^{3-} 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. En la actualidad, se están preparando muy diversas mezclas bifásicas con diversos fosfatos de calcio, vidrios, CaSO_4 , etc....^(20,21,22,23)

CEMENTOS BIOACTIVOS DE FOSFATO DE CALCIO

Otra línea de investigación actual y muy interesante es la de cementos bioactivos de fosfato de calcio. Estos cementos 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⁽²⁴⁾ comercializado por Norian SRS, el produc-

to formado es una carbonatoapatita (dalita) de baja cristalinidad con un contenido en carbonatos que alcanza un 4.6%, y que sustituyen a los grupos fosfato (carbonatoapatita tipo B) de igual modo que se produce en los huesos.

RECUBRIMIENTOS CERÁMICOS

En la actualidad 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 (Figura

16). 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⁽²⁵⁾.

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 metálicos al organismo vivo. En particular se está utilizando la hidroxapatita, 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.

INGENIERIA DE TEJIDOS

Este área, iniciada hace una década, esta en pleno apogeo investigador y dando los primeros frutos en desarrollo. 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 (Figura 17 y Figura 4). Esto puede realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*.

La 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 podrían ser biomateriales ideales, ya que poseen una 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 de defectos óseos tanto en cirugía bucal como en cirugía ortopédica y en el recubrimiento de implantes dentales y articulaciones metálicas. Actualmente, se está investigando en la síntesis de híbridos orgánico-inorgánico, la fabricación de cemen-

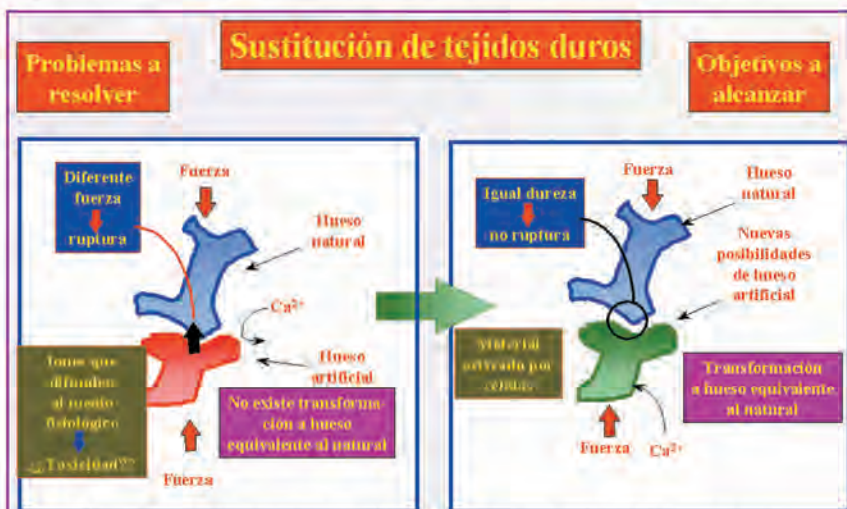


Figura 16: Problemas y posibilidades en sustitución de tejidos duros.



Figura 17: Esquema de utilización de sustratos en ingeniería de tejidos.

tos basados en fosfatos de calcio, la preparación de mezclas bifásicas para obtener el componente mineral del tejido óseo, lo más similar posible al natural de las apatitas biológicas, y la fabricación de sustratos portadores de células y factores bioquímicos para ingeniería tisular. La obtención de materiales nanoestructurados a semejanza de las estructuras jerárquicas complejas de los tejidos duros, *huesos y dientes*, es otro campo de investigación muy atractivo, donde ya

empiezan a lograrse resultados interesantes⁽²⁶⁾. Por último, la posibilidad de funcionalizar las superficies con distintas moléculas, de diferente naturaleza y tamaño, por medio de su adhesión al sustrato, así como la posibilidad de nanoestructurar fisicoquímica y topográficamente la superficie, podrá permitir a medio plazo actuar de manera selectiva sobre las especies biológicas, tales como proteínas, péptidos,

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todo mi grupo de investigación el trabajo que están realizando en biocerámicas y al Ministerio de Ciencia y Tecnología, a la Comunidad de Madrid y a la Universidad Complutense de Madrid su ayuda económica. A Pilar Cabañas y Jose Manuel Moreno su amistad y ayuda en el procesado de texto y figuras.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Vallet-Regí. Perspective article. *J. Chem. Soc.*, Dalton Trans. **02**, 97-108, 2001.
2. Handbook of biomaterial properties. Ed. By J. Black and G. Hasting, Chapman and Hall, 1998.
3. *Introducción a la Química Bioinorgánica*. M.Vallet, J.Faus, J.Moratal, E.García-España. Editorial Síntesis. Madrid. 2003.
4. L.M. Rodríguez-Lorenzo, M. Vallet-Regí. *Chemistry of Materials*, **12** (8), 2460-2465, 2000.
5. Hench, LL et al. *J. Biomed. Mater. Res.*, **2**, 17, 1971.
6. Hench, L.L. et al. *Science*, **295**, 1016, 2002.
7. J.Pérez Pariente, F. Balas, M. Vallet-Regí. *Chemistry of Materials*, **12**, 750-755, 2000.
8. M. Vallet-Regí, A. Rámila. *Chemistry of Materials*, **12**, 961-965, 2000.
9. M. Vallet-Regí, D. Arcos and J. Pérez-Pariente. *J. Biom. Mat. Res.* **51**, 23-28, 2000.
10. A. Martínez, I. Izquierdo-Barba and M. Vallet-Regí. *Chemistry of Materials*, **12**, 3080-3088, 2000.
11. T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro. *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 721, 1990.
12. I. Izquierdo-Barba, A.J. Salinas, M. Vallet-Regí. *J. Biomed. Mater. Res.* **51**, 191-199, 2000.
13. A. Rámila, M. Vallet-Regí. *Biomaterials*. **22/16**, 2301-2306, 2001.
14. M. Vallet-Regí, C.V. Ragel, A.J. Salinas. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1029-1042, 2003.
15. M. Vallet Regí, J. Pérez-Pariente, I. Izquierdo-Barba, A.J. Salinas. *Chemistry of Materials*. **12**, 3770-3775, 2000.
16. J. Román, S. Padilla and M. Vallet-Regí. *Chemistry of Materials*. **15**, 798-806, 2003.
17. R.P. del Real, D. Arcos and M. Vallet Regí. *Chemistry of Materials*. **14**, 64-70, 2002.
18. D.Arcos, R.P. del Real and M. Vallet-Regí. *Biomaterials*. **23**, 2151-2158, 2002.
19. D.Arcos, R.P. del Real and M. Vallet-Regí. *J. Biomed. Mater. Res.* **71-78**, 2003.
20. C.V. Ragel, M. Vallet-Regí, L.M. Rodríguez-Lorenzo. *Biometaterials*, **23**, 1865-1872, 2002.
21. A. Rámila, S. Padilla, B. Muñoz and M. Vallet-Regí. *Chemistry of Materials*. **14**, 2439-2443, 2002.
22. M. Vallet-Regí, A. Rámila, S. Padilla, B. Muñoz. *J. Biomed. Mater. Res.* 2003.
23. M.V. Cabañas, L.M. Rodríguez Lorenzo, M. Vallet-Regí. *Chemistry of Materials*. **14**, 3550-3555, 2002.
24. B.R. Constantz et al. *Science*, **267**, 1772, 1995.
25. I. Izquierdo-Barba, A. Asenjo, L. Esquivias and M. Vallet-Regí. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2003.
26. J.D. Hartgerink, E. Beniash y S.I. Stupp. *Science*, **294**, 1684-1688, 2001.