

Hacia nuevos biomateriales: Aportes desde el campo de la Química Macromolecular

Gustavo A. Abraham^{1,2}, María Fernanda González^{1,3} y Teresita R. Cuadrado¹

¹Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA)
(UNMDP – CONICET), Av. J.B. Justo 4302, 7600 Mar del Plata, Argentina.

²Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC,
Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid, España.

³Casali Institute of Applied Chemistry, Hebrew University of Jerusalem,
Jerusalem 91904, Israel

INTRODUCCIÓN

Los biomateriales desempeñan actualmente un papel importante en la determinación de la calidad de vida de la población. Han logrado un gran impacto en medicina, pero aún quedan varios interrogantes por responder. El desarrollo de este campo comenzó con la investigación clínica (a fines de la década del 50) de dispositivos fabricados a través de procedimientos totalmente empíricos y con el estudio de materiales que se utilizaban en medicina pero que no habían sido pensados originalmente para tales aplicaciones. Después de 40 años se definen hoy dos áreas con características propias: Ciencia e Ingeniería de Biomateriales, que involucran día a día mayor cantidad de recursos humanos altamente capacitados. Los dispositivos médicos son el resultado de un largo trabajo de investigación y desarrollo de carácter multidisciplinario, que se inicia con el diseño y síntesis de biomateriales, específicos para cada aplicación y con capacidad de definir y controlar la respuesta biológica. La Química Macromolecular es una de las disciplinas que brindan un aporte fundamental para el desarrollo de instrumentos e implantes de alta prestación

al permitir el diseño de propiedades en masa y superficie. Entre los temas de estudio de este campo podemos destacar: síntesis de polímeros y copolímeros especiales de aplicación en diferentes áreas (Ingeniería de Tejidos, Elementos de Diagnóstico, Farmacia, por mencionar solo algunas), desarrollo de modificadores de superficie, obtención de hidrogeles, formulación de materiales bioabsorbibles y sistemas compuestos destinados a la liberación controlada de drogas. La producción de dispositivos bioestables y biocompatibles obliga además

a efectuar un completo análisis de las condiciones de procesamiento que garanticen la obtención de las estructuras y propiedades especificadas en la etapa de diseño. Previo a la introducción de un dispositivo biomédico en el mercado y a los efectos de cuantificar y acotar el riesgo clínico asociado al uso del mismo, toda investigación se completa con el desarrollo de un programa de investigación que incluye ensayos *in vivo* en animales y un período de evaluación clínica en pacientes.

¿QUÉ ES UN BIOMATERIAL?

El término *biomaterial* puede definirse a partir de la palabra *material* como una sustancia útil para hacer objetos y del prefijo *bio* que se emplea generalmente para indicar su relación con la vida. Si bien existen numerosas definiciones del término *biomaterial*, la comunidad científica ha propuesto por consenso que un biomaterial es "un material no vivo usado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con el sistema biológico".

Esta definición incluye diversos tipos muy diferentes de materiales: metálicos, cerámicos o polímeros, tanto



Figura 1.- Micrografía de la cara interna de un catéter de PVC obtenida por AFM. El material ha sufrido un aumento de la rugosidad inicial (nuevo 22 nm - actual 119 nm) luego de ser sometido a sucesivas y numerosas re-esterilizaciones debido a la pérdida de un aditivo incorporado a la formulación.

ÓRGANO	DISPOSITIVO	ETIOLOGÍA	MATERIALES
Ojo	Lente intraocular lentes de contacto vendaje corneal	Cataratas Problemas de la visión	Acrílico (polimetilmetacrilato), silicona (Sil), hidrogeles, Silicona-acrilatos. Colágeno.
Piso orbital	Piso orbital Banda escleral Ojo artificial	Fractura del orbital que conduce a visión doble Desprendimiento de retina Remoción por traumatismo o enfermedad	Politetrafluoroetileno (PTFE), silico- na, polietileno (PE), Ti (malla) Silicona Acrílico
Oído	Marco oído externo Tubo de ventilación	Pérdida congénita o traumática del oído externo Infección oído medio, oclusión del tubo de Eustaquio	Silicona, PE, policloruro de vinilo (PVC) PE, FC, silicona, acero inoxidable (A.Inox.)
Nariz	Rinoplastia	Nariz congénita en silla	Silicona
Barbilla	Prótesis de barbilla	Barbilla recesiva	Silicona
Boca	Prótesis mandibular Implantes dentales	Traumatismo, anquilosis Traumatismo, enfermedad	Proplast™ Acrílico, epoxi, PE ultra alta densi- dad, titanio, alúmina
Cara	Prótesis facial	Traumatismo	Acrílico, PVC, poliuretanos
Cuello	Stents traqueales Caja de voz	Reconstrucción traqueal Pérdida de la voz por laringectomía	Silicona Silicona, acetales, A.Inox.
Corazón y sistema vascular	Marcapasos cardíaco Prótesis valvulares Bombas intra-aórticas Oxigenadores sanguíneos Vasos sanguíneos y "stents"	Arritmia, bloqueo cardíaco Enfermedades valvulares Pacientes con necesidad de asisten- cia cardíaca Cirugía a corazón abierto Traumatismo, enfermedad	Epoxi, Sil, PTFE, A.Inox., Ti Carbon pirolítico, Ti, PFTE, silicona, tejido reprocesado Poliuretanos segmentados, copolí- meros uretano-silicona Policarbonato (PC), cauchos de sili- cona, poliacetales PVC, poliéster (dacrón, mylar) Aleac. superelásticas Ni-Ti Vinilos, poliacetales
Sistema digestivo	Almacenado de sangre y siste- mas de liberación Prótesis arteriales Suturas biodegradables	Traumatismo, cirugía, enfermeda- des Arteriosclerosis, aneurismas Traumatismo o enfermedad	Tejido de poliéster o PTFE Poliuretanos (PU), polilactidas Silicona, PVC, nylon, poliácridatos
Sistema urinario	Segmentos gastrointestinales Stent de uretra Esfínter urinario Membranas de hemodiálisis	Traumatismo o enfermedad Bloqueo de uretra por enfermedad Incontinencia urinaria Fallas del riñón	Silicona, PE Silicona Nylon, silicona, celulosa, PU, polia- crlonitrilo, cuprophane Silicona
Organos sexuales	Prótesis mamarias Organos Stent vaginal	Mastectomía subcutánea, sub- desarrollo o asimetría de mamas Reconstrucción por enfermedad o ausencia congénita	Silicona, PE
Esqueleto	Implante Placa craneal Articulaciones de rodilla, dedos, y otras. Placas de fijación de fracturas. Reparación de huesos Tendones artificiales	Trompas de Falopio Traumatismo Artritis, traumatismo Tendinitis, traumatismo	Silicona Acrílico, Ti (malla) Compuestos PE - fibra de carbono, PU, silicona, aceros, aleaciones Ti- Al-V, acrílicos, PE ultra alta densi- dad, dacrón Hidroxiapatita, acrílico. Silicona, poliéster

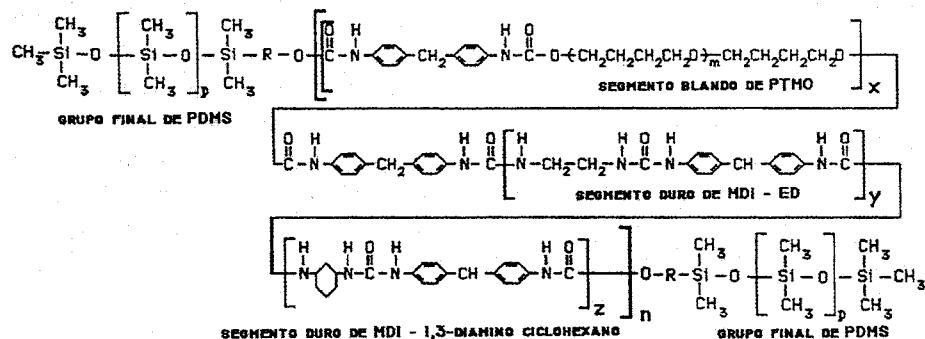


Figura 2.- Estructura química idealizada de un poliuretano segmentado con grupos terminales oligoméricos (polidimetilsiloxanos) desarrollado por Polymer Technology Group.

naturales como sintéticos, comúnmente usados para el diseño de materiales compuestos, con el fin de lograr formulaciones que reúnan las propiedades requeridas para una aplicación determinada.

Los biomateriales suelen clasificarse sobre la base de la duración y forma de contacto que mantienen con el organismo, como de uso temporario o permanente, intra o extracorpóreo y desde el punto de vista de la función como elementos de soporte, diagnóstico o tratamiento. Las formulaciones compuestas de biomateriales que contienen fármacos, donde el material no cumple otra función que la de regular la disponibilidad del fá-

maco adquiere la categoría de producto medicinal. También hay biomateriales que contienen moléculas capaces de responder a distintos estímulos del medio biológico que reciben el nombre de materiales inteligentes.

El campo de aplicación de los biomateriales es amplio y abarca desde elementos y dispositivos de uso masivo diario en centros de salud (por ejemplo: jeringas, vendajes, catéteres, bolsas para suero y sangre, recipientes para residuos), hasta piezas sofisticadas que se utilizan en la regeneración de tejidos o para el reemplazo de órganos. (Véase la Tabla 1: "Algunas aplicaciones de los Biomateriales").

El número de dispositivos biomédicos disponibles en el mercado muestra un continuo aumento y este hecho cobra importancia en la vida diaria al constituirse en factores determinantes de la factibilidad y el éxito de toda práctica médica. Por otro lado, la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchos problemas de salud son posibles gracias a la existencia de nuevos materiales, formulaciones y dispositivos.

EVOLUCION DEL CAMPO DE LOS BIOMATERIALES

Desde tiempos remotos, el hombre ha utilizado diferentes materiales para la fabricación de objetos, lo que definió el avance de grandes civilizaciones y el desarrollo de variadas tecnologías. En la década del 50, se regis-

tró un aumento significativo del número de casos de adaptación empírica de materiales convencionales en aplicaciones médicas. El avance del conocimiento y el creciente interés en disponer de dispositivos de alta prestación dio origen a la diferenciación de dos disciplinas, ciencia e ingeniería de biomateriales.

La evolución del campo de los biomateriales desde la selección intuitiva de materiales para implantes, antes de la Segunda Guerra Mundial hasta una disciplina científica e ingenieril en nuestra década puede, sin lugar a duda, apreciarse mejor a través de una rápida perspectiva histórica.

Los primeros indicios sobre el uso de implantes en seres humanos se remontan al 3.000 A.C. con los egipcios, y posteriormente los griegos y romanos quienes empleaban diferentes metales y materiales naturales para el tratamiento de heridas y enfermedades. Durante el siglo XVI se utilizaron oro y plata para la reparación dental y más tarde hilos de hierro para el tratamiento de fracturas. Hacia finales del siglo XIX, el desarrollo de técnicas de cirugía estéril y el uso de rayos X para observación, promovieron la búsqueda de metales que podrían ser usados en el interior del cuerpo. Al poco tiempo aparecieron inconvenientes originados por problemas de corrosión o por la ca-

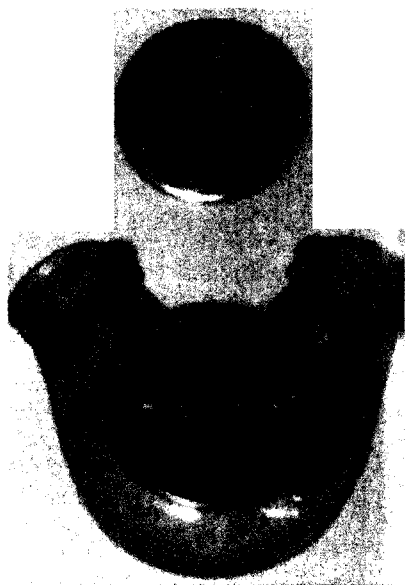


Figura 3.- Cámara sanguínea poliuretánica, componente fundamental en dispositivos de asistencia ventricular con sistema de bombeo por actuación mecánica de platos paralelos de acero 316L.

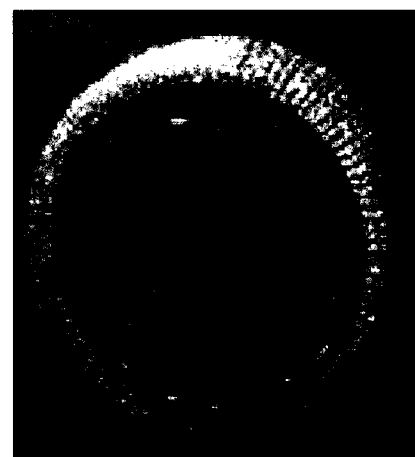
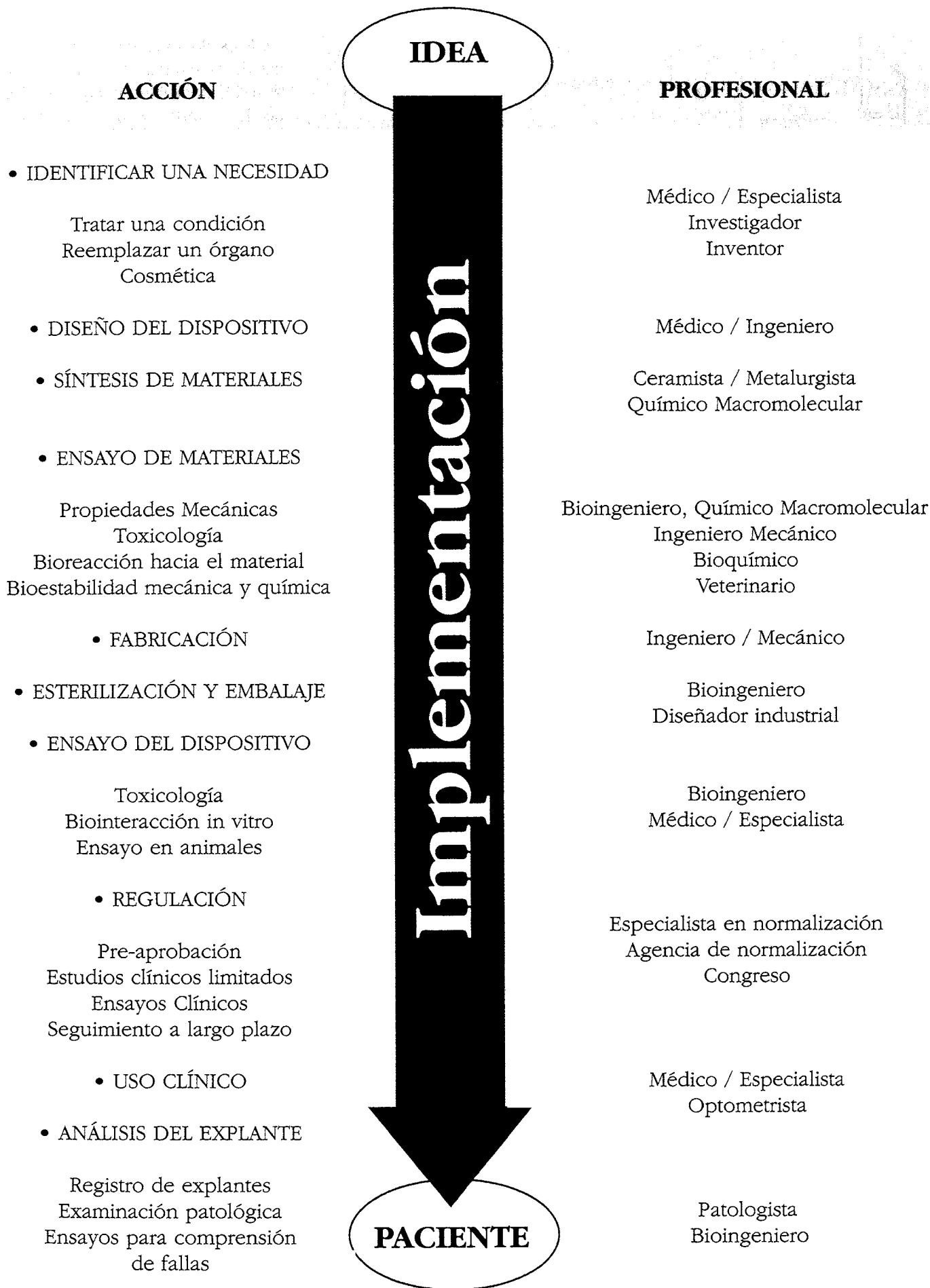


Figura 4.- Válvula cardíaca mecánica de grafito con recubrimiento de carbon pirolítico (modelo St. Jude Medical™) sostenida por una malla de poliéster tratada con iones plata como agente antimicrobiano.



Esquema 1: Etapas desde una idea original hasta el destinatario final

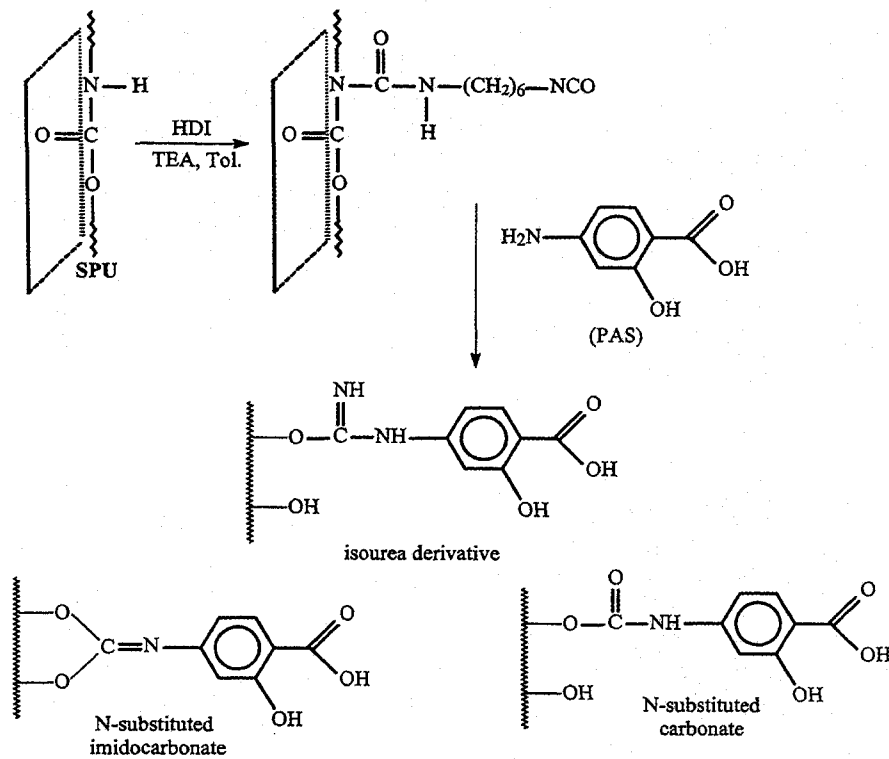


Figura 5.- Modificación superficial de poliuretanos con ácido p-aminosalicílico (PAS) un agente antiinflamatorio no esteroide.

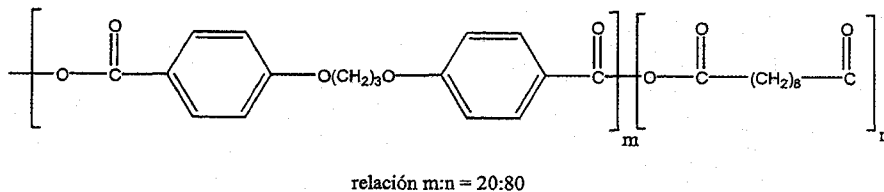


Figura 6.- Estructura química del copolímero Gliadel®, polianhídrido empleado para liberación de agentes anticancerígenos.

rencia de las propiedades mecánicas requeridas. Para superar estas dificultades se investigaron nuevas aleaciones tales como las aleaciones cromo-cobalto y los aceros inoxidables 18 % Ni - 8 % Cr (tipo 302). Hacia 1940 se mejoró la resistencia a la corrosión mediante el agregado de 2 - 4 % Mo (tipo 316) y hacia 1960 se redujo la cantidad de carbono en estos aceros inoxidables a menos del 0,03 % (tipo 316L), logrando una importante mejoría adicional. Posteriormente se introdujeron el titanio y sus aleaciones con niobio y tantalio, extendiéndose así el campo de aplicación de los materiales.

El desarrollo de biomateriales no metálicos comenzó también tempra-

mente con el uso de ligaduras para detener hemorragias y en técnicas quirúrgicas durante la Edad Media. Su desarrollo se aceleró a principios del siglo XX con la aplicación de apósitos craneales y con el descubrimiento de las suturas bioabsorbibles. Sin embargo, la investigación sistemática surge después de la Segunda Guerra Mundial, debido a la necesidad de rehabilitación de millones de inválidos de guerra. La aparición de antibióticos y el avance del conocimiento en el área de biología, ciencia y tecnología de materiales contribuyó al crecimiento acelerado de esta disciplina

La evidencia clínica de la tolerancia observada ante la oclusión de partículas metálicas en los cuerpos de los

soldados durante la guerra llevó a los médicos al uso empírico de implantes metálicos para defectos craneales o métodos de fijación interna de fracturas. De la misma manera, muchos pilotos de guerra, sufrían a menudo, inclusión ocular de astillas de poli(metilmacrilato), polímero vítreo empleado en las ventanillas de los aviones, sin que se viera afectada la funcionalidad del ojo. Estas observaciones alentaron la aplicación del poli(metilmacrilato) en oftalmología y ortopedia.

Durante las décadas del 40 y 50, la investigación y el desarrollo de los implantes estuvo exclusivamente en manos de cirujanos que probaban los materiales disponibles y los dispositivos para su aplicabilidad quirúrgica. Algunos de los implantes concebidos y probados bajo la dirección de profesionales médicos están todavía en uso, (por ejemplo: implante de cadera de Charnley, cemento acrílico y fibras de Blakemore para injertos vasculares).

Durante la década del 60 se publicaron los primeros estudios histopatológicos sobre diversas lesiones provocadas por la presencia de un implante, surgiendo el término biocompatibilidad para expresar el grado de aceptabilidad del material por parte del organismo vivo. La determinación de la biocompatibilidad para cada aplicación específica y cada sistema material-medio biológico implica la realización de diferentes ensayos de acuerdo a protocolos preestablecidos seguido del análisis estadístico de los resultados.

A finales de los años 60, los ingenieros ingresaron a los laboratorios de clínica médica, quirúrgica y dental y sus contribuciones comenzaron a aparecer en la literatura biomédica. El primer simposio de Biomateriales en la Universidad de Clemson (South Carolina, EE.UU.), en 1969, marca un punto de partida en la necesidad de integración de disciplinas complementarias a la ingeniería y medicina para el logro de un avance en el campo de los materiales biomédicos. La influencia del ingreso de la inge-

Durante la década del 60 se publicaron los primeros estudios histopatológicos sobre diversas lesiones provocadas por la presencia de un implante, surgiendo el término biocompatibilidad para expresar el grado de aceptabilidad del material por parte del organismo vivo.

nería al campo de los biomateriales se hizo evidente con la inclusión de los materiales cerámicos para el reemplazo de partes óseas, con la aplicación de técnicas de caracterización estructural y superficial de los materiales, a los efectos de correlacionar las respuestas biológicas observadas y con el desarrollo de materiales compuestos a los fines de ajustar las propiedades deseadas.

La comunidad científica que desarrollaba tareas en este campo se agrupó en diversas sociedades, tales como la Sociedad de Biomateriales (EE.UU.) (<http://www.biomaterials.org>) fundada en 1974 y la Sociedad Europea de Biomaterials (ESB) (<http://esb.itvd.uni-stuttgart.de>). Desde el primer Congreso Internacional sobre Biomateriales, desarrollado en 1978, se ha observado un crecimiento

notable en el número de trabajos científicos y en el número y nivel de los recursos humanos formados en el área, que se presentaron anualmente en las reuniones organizadas por las mencionadas sociedades.

La formación de recursos humanos en el campo de los biomateriales requiere la interacción de diferentes disciplinas. La ciencia y la ingeniería de biomateriales no pueden ser encuadradas fácilmente dentro de los límites curriculares de los estudios universitarios tradicionales.

Debido a esta naturaleza multidisciplinaria, estas disciplinas comparten áreas temáticas comunes a otros campos, en las que se distinguen cuatro constituyentes principales: ciencias básicas, especialidades médicas, ingeniería y ciencias biomédicas. Las ciencias básicas incluyen biología ce-

lular y molecular, ciencia de los materiales y ciencia de superficies. Las especialidades clínicas abarcan todos los campos tales como cardiología, neurología, ortopedia, oftalmología, odontología, etc. Dentro del campo de la ingeniería se encuentran principalmente las ingenierías de materiales, mecánica y química y dentro de las ciencias biomédicas se incluyen la cirugía, fisiología y anatomía, por nombrar algunas.

La ciencia y la ingeniería de biomateriales, más que ningún otro campo de la tecnología contemporánea, reúnen investigadores con diferente formación académica quienes deben mantener una comunicación clara y fluida. El esquema 1 ilustra las interacciones interdisciplinarias puestas en juego y las etapas usuales en el desarrollo de un biomaterial o dispo-



Figura 7.- Matriz proteica de colágeno para sembrado de células musculares y endoteliales.

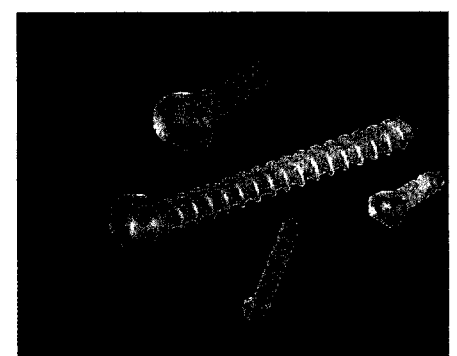


Figura 8.- Tornillos para fijación de fracturas de poli(L-ácido láctico) reforzado, poliéster biodegradable, fabricado por Bionx.

sitivo. Esto da una perspectiva de cómo diferentes disciplinas pueden trabajar en conjunto, desde la identificación de la necesidad de un biomaterial hasta el desarrollo, manufactura, implantación o remoción del mismo para su estudio en la etapa de investigación clínica.

El próximo Séptimo Congreso Mundial de Biomateriales tendrá lu-

gar en Sydney, Australia, en mayo de 2004 (<http://www.biomaterials.org.au>). Por su parte la Sociedad Europea de Biomateriales, efectuará su Conferencia Anual del 11 al 14 de septiembre de 2001 en Londres, estando prevista desarrollarse la siguiente en Barcelona (<http://www.esb2002.com>). Por otro lado, aquí en España se efectuó recientemente el I Congreso Ibérico de Biomateriales y Biosensores (<http://www.dep.uminho.pt/BIOAVILA2000>) que reunió a 150 investigadores para la presentación de los últimos avances científicos en estas áreas.

Las empresas fabricantes de equipamiento médico y tecnología para ser aplicada en el área, también tienen su lugar de reunión. Anualmente, la Exhibición y conferencia MEDTEC, reúne a los productores de dispositivos más calificados a nivel mundial. En dicha exhibición se exponen los últimos avances en ciencia y tecnología de biomateriales (<http://www.medtecshow.com>).

La comunidad científica tiene, además de los congresos, una abundante cantidad de revistas científicas en las que se presentan y se discuten los últimos desarrollos en el área. En las secciones "Revistas especializadas en Biomateriales" y "Algunos libros de Biomateriales", se mencionan las más relevantes.

NUEVOS BIOMATERIALES: OBJETIVOS Y TENDENCIAS

Durante el mes de mayo de 2000 se llevó a cabo en Hawái el Sexto Congreso Mundial de Biomateriales. En dicha ocasión, 2200 participantes provenientes del sector académico, gubernamental e industrial presentaron 1600 trabajos. La presencia de miembros de todas las Sociedades de Biomateriales del mundo (australiana, canadiense, europea, china, japonesa, coreana y estadounidense) constituyó a este evento en un foro muy importante para la discusión de nuevas ideas, revisión de conceptos hoy ya antiguos, presentación de tecnolo-



Figura 9.- Cable Gore Smoother® de Teflón empleado en reconstrucción de ligamentos, permite limpiar el canal, medir e introducir injertos.

gías y métodos avanzados de diseño, análisis, procesamiento y fabricación de materiales y dispositivos, gestación de proyectos de cooperación internacional y definición de las perspectivas en este campo.

Tradicionalmente se consideraba a un material adecuado para ser usado en contacto con el cuerpo cuando no producía ningún daño ni reacción adversa del organismo, y en esos casos el material era definido inerte. Sin embargo, con el tiempo se ha demostrado que todo cuerpo extraño causa alguna reacción en el organismo. La respuesta biológica desencadenada en presencia de los "commodities" es usualmente inespecífica, tiene una velocidad lenta y activa un rango amplio de procesos en forma simultánea de consecuencias impredecibles.

Para lograr una buena prestación del componente o dispositivo final implantable se deben tener en cuenta los requerimientos de la aplicación y llevar a cabo la selección o diseño y desarrollo de los materiales adecuados en cuanto a propiedades, procesabilidad del material para adquirir la forma de la pieza final, reproducibilidad, tanto del biomaterial como de la pieza, biocompatibilidad y bioestabilidad.

El término biocompatibilidad se confunde a veces con el de toxicidad. La prueba de toxicidad implica un primer paso de evaluación para alentar o descartar la utilización de una dada formulación.

Una vez que se ha comprobado que un biomaterial no libera al medio ningún compuesto tóxico, ya sea este último un contaminante constitutivo del material o se genere a través de procesos de biodegradación, su biocompatibilidad recae en otra serie de eventos que pueden ocurrir en la interfase, los cuales debemos conocer y controlar (formación de cápsula fibrosa, vascularización, inflamación, etc).

El avance del conocimiento alcanzado en las diferentes disciplinas involucradas en este campo ha llevado a la comunidad científica a la formulación de un nuevo objetivo a lograr: *una segunda generación de materiales y dispositivos avanzados en lo estructural y funcional y que posean la cualidad de interactuar con el medio biológico siendo activos en el sentido fisiológico y correctores de patologías durante periodos extendidos.* En este sentido, los avances en el área de ingeniería de tejidos, microsistemas y nanotecnologías contribuirán al logro de gran parte de este objetivo.

El progreso será definitivamente multidisciplinario, involucrando áreas tales como ingeniería de materiales, biología celular, ciencia de biomateriales (interacción material-medio biológico), química macromolecular, biología molecular, ingeniería genética, electrónica y microingeniería, informática, tecnología de adquisición y análisis de datos y estará condicionado por el cumplimiento de requerimientos específicos. Los más relevantes en algunas de estas áreas se mencionan a continuación:

Ciencia de biomateriales

- a) desarrollo de estándares de biocompatibilidad y métodos de ensayo que permitan minimizar el número de ensayos *in vivo*, aumentando la correlación de las respuestas *in vitro* con las observadas *in vivo* para lograr una mejor estimación del riesgo clínico

- b) desarrollo de sistemas para simulación de fenómenos de desgaste y contacto a largo plazo
- c) comprensión de los efectos de los tratamientos de la superficie de materiales sobre el comportamiento del medio biológico
- d) desarrollo de sistemas dinámicos células-material, materiales promotores de la regulación de la actividad celular, células estimuladas por las características superficiales de los materiales (ampliando así la función del biomaterial)

Ingeniería de biomateriales

- a) desarrollo de ingeniería de superficies incluyendo el desarrollo de micro y nanoarquitecturas
- b) perfeccionamiento en técnicas de caracterización de superficies e imágenes
- c) mejor transferencia del conocimiento alcanzado en etapas de investigación y desarrollo hacia tecnologías de diseño y procesos de manufactura
- d) incremento de la cantidad de proyectos de cooperación

Electrónica y microingeniería

- a) miniaturización de componentes móviles de sistemas bioartificiales
- b) desarrollo de elementos microingenieriles que se adapten a las condiciones locales cambiantes del medio biológico
- c) desarrollo de micro y nano mecanismos para mantenimiento, reparación y mejora de biomateriales utilizados en el reemplazo de órganos y en los tejidos de ingeniería
- d) integración de procesos de nanotecnología con la microingeniería

Informática

- a) desarrollo de técnicas y modelos que permitan predecir la correlación entre propiedades y prestaciones de dispositivos con la composición del material, parámetros de diseño y procesos aplicados
- b) generación de bases de datos acerca de biomateriales de uso médico
- c) desarrollo de sistemas para análisis y predicción de la prestación *in vivo*

NUEVOS BIOMATERIALES POLIMÉRICOS: APORTES DE LA QUÍMICA MACROMOLECULAR

La mayoría de los materiales poliméricos utilizados actualmente en dispositivos médicos son “*commodities*” o sea materiales estándar aplicados no solo en medicina, sino en otras áreas muy diversas. Los principales polímeros empleados en aplicaciones médicas y farmacológicas son polietileno de baja densidad (LDPE, acrónimo de low density polyethylene), en un 22% del total, policloruro de vinilo (PVC) 20%, poliestireno (PS) 20%, polietileno de alta densidad (HDPE, acrónimo de low density polyethylene), 12%, polipropileno (PP) 10%, poliésteres termorrígidos 4%, poliuretanos (PU) 2%, acrílicos 2%, nylon 2%, epoxis 1% y otros (poliacetales, celulósicos, poliésteres termoplásticos, policarbonatos, polisulfonas, siliconas, resinas urea-formaldehído) en un 5%.

Todos estos materiales tienen la característica de no haber sido originalmente diseñados para aplicaciones médicas, aunque han demostrado ser clínicamente aceptables. Por esta razón

en la literatura se los clasifica metafóricamente como “dinosaurios”, condenados a extinción, lo cual es factible frente a la tendencia existente hacia el desarrollo racional de nuevos materiales que permitan definir y controlar el tipo de respuesta biológica. Como establece la definición mencionada en la primera sección se intenta “interaccionar con el medio biológico”.

Resulta claro, entonces, que las fronteras del desarrollo de la ciencia e ingeniería de biomateriales están dadas por el entendimiento y control de las reacciones biológicas generadas en respuesta a la estimulación ejercida por un determinado sustrato. En este sentido los avances en la química macromolecular permitirán nuevas rutas de síntesis y mayor control de los procesos de polimerización, que llevan al diseño de biomateriales poliméricos con mejores prestaciones, y un conocimiento más profundo de las relaciones entre la estructura y propiedades de los mismos.

Los avances tecnológicos de la última década han sido relevantes para interpretar los fenómenos de interacción biomaterial-medio biológico. La morfología y la química superficial de los materiales así como la calidad de las estructuras biológicas adsorbidas o adheridas a las mismas puede investigarse de manera más precisa gracias a la aparición de nuevos métodos de caracterización tales como la microscopía de fuerza atómica (AFM, atomic force microscopy), y microscopía de efecto túnel (STM, scanning tunnel microscopy), espectroscopía electrónica para análisis químicos (ESCA, electron spectroscopy for chemical analysis, también conocida como

Sobre la base de la observación del orden estructural de substratos, del reconocimiento de macromoléculas y sitios específicos de reacción que definen una respuesta será posible en un futuro cercano el diseño de dispositivos de alta prestación con superficies capaces de definir y controlar las bioreacciones.

XPS, x-ray photoelectron spectroscopy) y ToF-SIMS (time of flight – secondary ion mass spectrometry). Las dos primeras permiten conocer la topografía superficial y el arreglo molecular en diversos substratos a escala del nanometro, mientras que AFM en particular hace posible el análisis de muestras (biomateriales o material-depósito biológico) sumergidas en un medio líquido de interés. Las otras dos técnicas se utilizan para el análisis químico elemental en el rango de 1 – 10nm, proveyendo información de la naturaleza del medio y de la concentración de los átomos presentes en la superficie desde Li hasta U., excepto H y He.

Por otra parte el desarrollo de la microscopía ambiental electrónica de barrido (ESEM, environmental scanning electron microscopy) permite la observación de materiales en el medio en el que se desempeñan utilizando bajo vacío.

De esta manera se obtienen los datos necesarios para correlacionar la química y topografía de cada biomaterial con los procesos biológicos estimulados. Sobre la base de la observación del orden estructural de substratos, del reconocimiento de macromoléculas y sitios específicos de reacción que definen una respuesta será posible en un futuro cercano el diseño de dispositivos de alta prestación con superficies capaces de definir y controlar las bioreacciones.

Un caso común observado en la práctica hospitalaria habitual es la reesterilización de dispositivos biomédicos. En muchos casos los procedimientos adoptados introducen cambios físico-químicos en masa y superficie de los biomateriales así como alteraciones topográficas importantes. La escala de rugosidad es un factor determinante del fenómeno de adhesión celular. Valores del orden de 50 nm resultan significativos para el proceso de adsorción de proteínas, evento que ocurre inmediatamente después que un dispositivo toma contacto con el medio biológico y antes de que las células se acerquen al substrato. Dado que las células respon-

REVISTAS ESPECIALIZADAS EN BIOMATERIALES

- Advanced Drug Delivery Reviews* (Elsevier)
- American Society of Artificial Internal Organs Transactions*
- Annals of Biomedical Engineering* (Blackwell - Official Publication of the Biomedical Engineering Society)
- Artificial Organs* (Raven Press)
- Artificial Organs Today* (T. Agishi, ed., VSP Publishers)
- Biomacromolecules* (American Chemical Society)
- Biofouling* (Harwood Academic Publishers)
- Biomaterial-Living System Interactions* (Sevastianov, ed., BioMir)
- Biomaterials* (incluye también *Clinical Materials*) (Elsevier)
- Biomaterials, Artificial Cells and Artificial Organs* (T.M.S. Chang, ed.)
- Biomaterials Forum* (Society for Biomaterials)
- Biomaterials: Processing, Testing and Manufacturing Technology* (Butterworth)
- Biomedical Materials* (Elsevier)
- Biomedical Materials and Engineering* (T. Yokobori, ed., Pergamon Press)
- Biosensors and Bioelectronics* (Elsevier)
- Cell Transplantation* (Pergamon)
- Cells and Materials* (Scanning Microscopy International)
- Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (Elsevier)
- Drug Targeting and Delivery* (Academy Press)
- European Medical Device Manufacturer* (Canon Communications LLC Publication)
- Frontiers of medical and Biological Engineering* (Y. Sakurai, ed., VSP Publishers)
- International Journal of Artificial Organs* (Wichtig Editore)
- Journal of Bioactive and Compatible Polymers* (Technomic Publishing Co.)
- Journal of Biomaterials Applications* (Technomic Publishing Co.)
- Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition* (VSP Publishers)
- Journal of Biomedical Materials Research* (incluye también *Journal of Applied Biomaterial*) (Wiley - Official Publication of the Society for Biomaterials)
- Journal of Controlled Release* (Elsevier)
- Journal of Drug Targeting* (Harwood Academic Publishers)
- Journal of Long Term Effects of Medical Implants* (CRC Press)
- Materials in Medicine* (Chapman and Hall - Official Publication of the European Society for Biomaterials)
- Medical Device and Diagnostic Industry* (Canon Publications)
- Medical Device Research Report* (AAMI)
- Medical Device Technology* (Advanstar Communications Limited)
- Medical Plastics and Biomaterials* (Canon Communications, Inc.)
- Nanobiology* (Carfax Publishing Co.)
- Nanotechnology* (an Institute of Physics Journal)
- Tissue Engineering* (Mary Ann Liebert, Inc.)

ALGUNOS LIBROS DE BIOMATERIALES

- G. Heimke, *Osseo-Integrated Implants*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1990.
- M. Chasin and R. Langer, *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 45. Marcel Dekker, Inc., 1990.
- D. Williams (ed.), *Concise Encyclopedia of Medical and Dental Materials*. 1st.ed., Pergamon Press, Oxford, UK, 1990.
- T. Yamamuro, L.L. Hench and J. Wilson, *CRC Handbook of Bioactive Ceramics*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1990.
- C.P. Sharma and M. Szycher, *Blood Compatible Materials and Devices - Perspectives Towards the 21st. Century*. Technomic, 1991.
- M. Szycher (ed.), *High Performance Biomaterials - A comprehensive Guide to Medical and Pharmaceutical Applications*. Technomic, 1991.
- G.W Hastings (ed.), *Cardiovascular Biomaterials*, Springer-Verlag, London Ld, 1992.
- S. Dumitriu (ed.), *Polymeric Biomaterials*. Marcel Dekker, Inc. 1994.
- M.A. Barbosa and A. Campilho (eds.), *Imaging Techniques in Biomaterials*. North Holland Elsevier Science B.V., 1994.
- S.L. Cooper, C.H. Bamford, T.Tsuruta, *Polymer Biomaterials in Solution, as Interfaces and as Solids*. VSP, The Netherlands, 1995.
- J. Black, G. Hastings, *Handbook of Biomaterial Properties*, Chapman & Hall, United Kingdom, 1997.
- K.M. Witkin, *Clinical Evaluation of Medical Devices*, Chapman & Hall, United Kingdom, 1997.
- Antala, D. Mooney (eds.) D.P. Vacanti, R. Langer (ass. eds.) *Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds*, Birkhäuser, Boston, 1997.
- Domb, Kost J. and D.M. Wiseman (eds.), *Handbook of Biodegradable Polymers*, Harwood Academic Publishers, 1997
- C.W. Patrick, A.G. Mikos, L.V. McIntire, *Frontiers in Tissue Engineering*. Elsevier Science, New York, 1998.

ALGUNOS SITIOS EN INTERNET CON INFORMACION ACTUALIZADA:

- European Biomaterials Network : <http://www.biomateria.com>
- Ciencia de Biomateriales y su aplicación en la industria de dispositivos médicos: <http://www.devicelink.com>
- Biomaterials network: <http://www.biomat.net>
- Tecnología y Diseño de equipamiento Médico: <http://www.medtecshow.com>

den específicamente a la naturaleza del film proteico inicial, éste ejerce una función controlante de la posterior bioreacción ante la presencia del implante. El aumento de rugosidad constituye de esta manera un daño topográfico irreversible y potencialmente de riesgo para la interacción de dicha superficie con sangre.

El desarrollo de diversos tipos de modificación superficial en los que se utilizan estructuras macromoleculares ha permitido nuevas formas de controlar la química superficial tanto de dispositivos basados en materiales poliméricos como metálicos y cerámicos.

La introducción de aditivos modificadores de superficies en polímeros biomédicos para mejorar la tromboresistencia de cámaras sanguíneas, injertos vasculares y catéteres es una vía de modificación actualmente en uso pero presenta algunas limitaciones en cuanto la fabricación de piezas finales, tales como heterogeneidades en la distribución del aditivo o posibilidad de eliminación del mismo con generación de defectos superficiales, entre otras. La síntesis de aditivos macromoleculares (Pesos Moleculares $\sim 10^6$) o cadenas poliméricas con grupos finales que posean actividad superficial (Pesos Moleculares $\sim 10^5$), permite resolver algunos de los problemas asociados con la utilización de aditivos de bajo peso molecular (migración, toxicidad, alteración de propiedades de las matrices, etc.).

Una técnica que no ha perdido vigencia en la modificación superficial, es la utilización de plasma generado por radiofrecuencia para el injerto superficial de grupos funcionales que sirven como sitio de reacción para nuevas estructuras macromoleculares. Esta técnica tiene la gran ventaja de actuar exclusivamente en la superficie sin producir alteraciones en el resto del material.

Los hidrogeles poliméricos, componentes hidrofílicos entrecruzados, insolubles en agua a temperatura, pH, y fuerza iónica fisiológica, son utilizados ampliamente como modificadores de superficies de biomateriales dando por

LECTURAS SUGERIDAS PARA INTRODUCCION GENERAL AL TEMA

- Peppas N.A., Langer R., New challenges in Biomaterials, Science, 263:1715-1720, 1994.
 Von Recum A.F., Laberge M., Educational Goals for Biomaterials Science and Engineering: Prospective View. Journal of Applied Biomaterials, 6:137-144, 1995.
 Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J. y Lemons J.E., "Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine". Academic Press, 1996.
 Lanza R.P., Langer R. y Vacanti J., "Principles of tissue engineering", Academic Press, 2000.
 Williams D.F., "Reconstructing the body. Vol.I: Implants in surgery. Vol.II: Biomaterials and Tissue Engineering for the 21st Century", Liverpool University Press, Liverpool, U.K, 2000.
 Tecnología y Diseño de equipamiento Médico: <http://www.medtecshow.com>

resultado la disminución de coeficientes de fricción y el control de la adsorción de proteínas específicas o la adhesión de microorganismos.

Otro tema de interés lo constituye el diseño de nuevas macromoléculas para ser usadas como recubrimientos poliméricos capaces de cumplir dos funciones simultáneas: la de modificador de las propiedades superficiales y fuente de suministro controlado de fármacos.

En el campo de la liberación controlada de principios activos vemos que la síntesis de macromoléculas ha posibilitado el desarrollo de sofisticados sistemas de liberación controlada. El diseño de nuevos sistemas degradables o no degradables que permitan la liberación de diferentes agentes activos mediante diversos mecanismos (ruptura de enlaces covalentes fármaco-cadena polimérica, degradación de la matriz o difusión a través de la matriz polimérica), es un tema de investigación de gran interés a nivel mundial. Las formulaciones biodegradables hicieron posible el suministro controlado de nuevos antígenos, proteínas y drogas de alto peso molecular los cuales no podían difundir a través de las matrices poliméricas convencionales.

En determinadas aplicaciones resulta importante disponer de materiales bioabsorbibles (constituidos por moléculas que sufren biodegradación en fragmentos metabolizables por el organismo, los cuales son expulsados comúnmente vía orina y respiración,

que puedan ser hidrolizados in vivo a una velocidad controlada. Para otras aplicaciones se requiere contar con materiales con una estabilidad hidrolítica y enzimática muy alta lo cual obliga al diseño y síntesis de macromoléculas especiales. Tal es el caso de las nuevas familias de policarbonatos-uretanos, donde la bioestabilidad esta dada por las uniones carbonato adyacentes a la cadena hidrocarbonada, lo cual le confiere a esta familia de materiales una estabilidad oxidativa importante, haciéndolos muy atractivos para aplicaciones tales como recubrimientos de cables de marcapasos, dispositivos de asistencia ventricular, catéteres, stents (mueles) y otros dispositivos biomédicos.

El diseño de sistemas poliméricos inyectables es un ejemplo claro del aporte de la química de polímeros para el desarrollo de procedimientos quirúrgicos no invasivos. Estos materiales deben ser líquidos de baja viscosidad a temperatura ambiente para facilitar su inyección y una vez situados en condiciones fisiológicas su viscosidad debe aumentar para adecuarse a los requerimientos de la aplicación. Los polímeros utilizados en estos casos pueden alcanzar las condiciones finales mediante mecanismos diferentes, por ejemplo pueden ser monómeros líquidos que polimericen en el sitio de aplicación, o bien polímeros con propiedades de gelación térmica tales que al aumentar la temperatura (desde temperatura ambiente

hasta la temperatura corporal) aumente su viscosidad.

Finalmente, la química macromolecular ha brindado también un gran aporte al desarrollo de sistemas poliméricos biodegradables dirigidos al reemplazo de tejidos dañados (piel, cartílago, hueso, nervios y vasos sanguíneos). El área de "ingeniería de tejidos" muestra hoy un crecimiento exponencial y existe la perspectiva de que se mantenga este ritmo debido a la utilización de conocimientos y recursos provenientes de otras disciplinas que también experimentan actualmente una evolución acelerada, tales como la ingeniería genética, biología, ciencia de materiales, medicina y electrónica.

En resumen, la síntesis de nuevas estructuras poliméricas constituye el paso inicial necesario para el desarrollo de dispositivos biomédicos de alta prestación. El diseño racional de un biomaterial, que formará parte de un sistema implantable o de un dispositivo destinado a una práctica terapéutica o quirúrgica, comienza con la selección de los reactivos químicos y método de síntesis adecuado. Finalmente es necesario remarcar que tanto la calidad físico-química de las macromoléculas sintetizadas como el método de fabricación elegido y los parámetros de proceso seleccionados, condicionarán el logro de las propiedades deseadas (en masa y superficie) de los dispositivos producidos.