

BIOMATERIALES:
REPUESTOS PARA EL CUERPO HUMANO

Excelentísimo Señor Presidente,
Excelentísimos Señoras y Señores,
Señoras y Señores; queridos amigos:

Quisiera comenzar este discurso expresando en primer lugar, mi alegría y agradecimiento a los miembros de esta Real Academia de Ingeniería por su generosa acogida y por el honor que me hacen con su elección.

Desde el terreno de la gratitud, quisiera hacer mención de las personas que más directamente me han ayudado y estimulado a lo largo de mi carrera científica. Pero por suerte para mí, a lo largo de los años, han sido muchas las personas que han contribuido a que yo esté hoy aquí. Por eso, he desistido de abrumarles con la larga lista de nombres que debería incluir, pero no quiero dejar de citar en este momento a mis padres, que con su ejemplo, cariño y enseñanzas me han ayudado y guiado siempre y a mis hijos Ignacio, Alvaro y Natalia, que desde muy chiquitines entendieron como normal mi actividad investigadora.

Por supuesto, mi gratitud a mis profesores y maestros a lo largo de mi carrera docente e investigadora, que me fue conduciendo desde la Química, al Estado Sólido y a la Ciencia de Materiales. Un reconocimiento especial al profesor José González Calbet. Juntos iniciamos, hace 24 años la formación de un grupo de investigación que hoy está repartido entre las Facultades de Químicas, Farmacia y el Instituto de Magnetismo Aplicado.

Y por último, mi agradecimiento a mis colaboradores de todos estos años, sin olvidar a todos los licenciados, estudiantes de tercer ciclo y doctores que han trabajado conmigo y que han contribuido al trabajo científico que ha hecho posible que los miembros de esta Academia se hayan fijado en mí para ser propuesta como nuevo miembro.

Quiero hacer una mención especial en el capítulo de agradecimientos a mi amigo el profesor Roberto Fernández de Caleyá. Él ha sido el motor de muchísimas mejoras en el sistema de evaluación e investigación de este país. De entre todas ellas, yo le debo especial gratitud por haber hecho posible y fácil que pueda investigar todo aquel que quiera trabajar, por su amistad, y por haber sido mi mentor en esta estupenda aventura de la Academia.

Por último, mis más sinceras gracias, al profesor Avelino Corma por el honor que me hace con su contestación.

He elegido centrar mi discurso de investidura en biomateriales, disciplina integrada en Ciencia de Materiales, con un auge indiscutible en la actualidad, entre otras razones, porque cada vez van a ser más necesarios, como consecuencia del aumento de la expectativa de vida. En efecto, reconstruir partes dañadas del ser humano ya es una realidad. Pero si se extrapola las partes al todo, ¿se está hablando de ciencia-ficción? ¿Dónde termina la ciencia-ficción y empieza el hecho científico? ¿Hasta dónde puede llegar la ciencia en la elaboración de prótesis, dispositivos y cementos óseos?.

Más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis y es un hecho bien conocido en nuestra sociedad la utilidad y necesidad de todo tipo de implantes, siendo raro que en nuestro entorno próximo no conozcamos algún caso de familiar o amigo que los necesite.

Los biomateriales están destinados a su aplicación en seres vivos, y para su fabricación se requiere la coordinación de expertos de muy diversos campos. El campo de los biomateriales ha experimentado un espectacular avance en los últimos años. Una motivación importante para ello ha sido el hecho de que la esperanza de vida aumente de forma considerable. Según los demógrafos de Naciones Unidas, dentro de unos 5 años es muy probable que haya más personas de más de 60 años que niños de menos de 15. Hoy en día una de cada diez personas tiene 60 años o más, pero en el año 2050 se prevé que será una de cada cinco. Y se prevé también que el número de los que tienen unos 80 años se multiplicará por cinco. La longevidad masiva tiene implicaciones individuales relacionadas con mantener la calidad de vida.

Estos factores sociológicos han impulsado un gran avance en Biomateriales, potenciando la investigación en este campo. Si a esto se le añade la mejora de las técnicas quirúrgicas, se puede entender el crecimiento acelerado en la utilización de prótesis, implantes, sistemas y aparatos médicos que deben trabajar en contacto con los tejidos corporales.

Los biomateriales deben cumplir con las condiciones de partida de ser biocompatibles y asegurar una determinada vida media. A su vez, tienen

que aportar las prestaciones específicas que requiera la aplicación a que vayan destinados.

Inicialmente, que fue hace relativamente poco tiempo, durante el último tercio del siglo xx, los biomateriales eran esencialmente materiales industriales seleccionados con el criterio de que fueran capaces de cumplir ciertos requisitos de aceptabilidad biológica. Sin embargo, en la actualidad muchos biomateriales son diseñados, sintetizados y procesados con el único fin de tener una aplicación en el campo médico.

En la actualidad, el mundo de los biomateriales se formula tres importantes cuestiones:

- ¿Qué calidad de vida proporcionarán?
- ¿Cuánto durarán?
- ¿Cuál es su precio?

Las respuestas no son en ningún caso satisfactorias al cien por cien; sin embargo, sí son positivas en líneas generales para un elevado número de pacientes. Para llegar, o al menos aproximarse a ese cien por cien deseado hay todavía mucho trabajo por hacer, desde los campos investigador, médico, técnico e industrial.

A los biomateriales, materiales implantables intracorporalmente, se les exige que lleven a cabo una función adecuada, y no ocasionen ningún daño al organismo. Entre sus características no puede faltar la de ser *biocompatibles*, esto es, biológicamente aceptables. Factores decisivos a la hora de evaluar los biomateriales son su *biocompatibilidad* y su *duración*, ya que estos materiales tienen que permanecer en contacto con los tejidos vivos, por lo que es imprescindible que posean una buena compatibilidad, es decir, que no se produzcan reacciones no deseadas en la interfaz tejido-material, y que mantengan sus prestaciones durante el tiempo que tengan que estar en servicio. Naturalmente, ese tiempo será muy diferente según la función a que esté destinado un determinado biomaterial y podrán seleccionarse distintos materiales para fabricar un implante, en función de que éste sea *provisional* o *definitivo*.

Los materiales utilizados en la fabricación de *biomateriales* se seleccionan teniendo en cuenta el tipo de aplicación a la que vayan destinados. En general, los materiales sustitutivos de tejidos blandos son diferentes

de los sustitutivos de tejidos duros o de los empleados en la fabricación de dispositivos.

Un aspecto importante a destacar es que los biomateriales empezaron siendo materiales industriales a los que se les pedía que cumplieran con ciertos requisitos de aceptabilidad biológica. En la actualidad, sin embargo, 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 biomateriales. De hecho, los *biomateriales se sintetizan y elaboran específicamente para cada sistema o aparato médico*. Esta es una aproximación radicalmente diferente a la adoptada tradicionalmente en el campo de los Materiales, donde todavía hoy es posible encontrar materiales desarrollados en el laboratorio en busca de aplicación industrial. Esta situación tiene profundas implicaciones puesto que el proceso de fabricación industrial está muy ligado al desarrollo científico del material. Así mismo, la optimización de cada pieza o componente en función del biomaterial utilizado requiere un *adecuado diseño biomecánico y geométrico* que necesariamente debe ir unido a un *procesado* que permita, no sólo las mejores prestaciones de la pieza, sino su *reproducibilidad y fiabilidad* en toda la cadena de producción. La utilización de sistemas informáticos para el diseño de implantes puede permitir la fabricación de prótesis individualizadas, en función del estado en que se encuentre el tejido óseo del paciente y del tipo de fractura de que se trata. El modelado y simulación numérica del comportamiento de órganos, posibilita el desarrollo de nuevos y mejores implantes. Estos hechos, que no son nuevos en ingeniería, le dan una enorme versatilidad e interés al campo de los biomateriales. Todo este campo, en constante evolución, ofrece excelentes oportunidades para el desarrollo de nuevos sistemas y la expansión de las aplicaciones actuales. Sin embargo, esto requiere estudios de investigación avanzados para definir los verdaderos límites o las propiedades necesarias para la sustitución de tejidos con fiabilidad a largo plazo. Esta Real Academia de Ingeniería ha sido sensible a la importancia de la *Bioingeniería* y a los muchos problemas planteados y por resolver, y dedicó su *Informe nº 3* a un estudio sobre simulación del comportamiento óseo y su aplicación al diseño de implantes, presentado por el Excmo. Sr. D. Enrique Alarcón y, re-

alizado por los señores Doblaré y García. Este informe presenta un nuevo modelo de remodelación ósea, basado en los principios de la *Mecánica del Diseño Continuo*, que permite reproducir bastante rigurosamente los resultados experimentales disponibles, así como las pautas cualitativas más importantes de la evolución de la estructura ósea, incluyendo el nivel de anisotropía, la direccionalidad de la misma y el proceso de crecimiento-reabsorción del hueso, tanto en el interior como en la superficie.

La industria de los biomateriales incluye organizaciones y empresas que diseñan, fabrican y manufacturan materiales que se utilizan en los campos de las ciencias de la vida y de la salud. Los biomateriales se pueden clasificar en *biomédicos*, de origen artificial, (metales, cerámicas, polímeros) y *biológicos*, esto es, de origen natural, animal o humano, (colágeno, quitina...). La industria relacionada con este sector, o mejor aún, la disciplina *Ingeniería Biomédica* engloba *Biomecánica*, *Biosensores*, *Modelado, simulación y control fisiológico*, *Instrumentación biomédica*, *Análisis médico y biológico*, *Ingeniería de rehabilitación*, *Dispositivos protésicos y órganos artificiales*, *Informática médica*, *Biotecnología*, *Ingeniería clínica*, *Efectos biológicos de campos electromagnéticos*, *Imagen médica* y *Biomateriales*, siendo a estos últimos a los que corresponde el diseño y desarrollo de materiales bioimplantables.

El papel que juegan los materiales en la industria depende de su aplicación. Los productos utilizados en grandes cantidades así como de un solo uso pueden conducir la investigación hacia alternativas competitivas en coste. El desarrollo de nuevos materiales se dirige fundamentalmente hacia productos que permitan reducir tanto complicaciones como el período de estancia en el hospital, incluso a pesar de que pueda incrementarse su valor.

El trabajo en el campo de los *biomateriales* implica necesariamente un trabajo coordinado entre distintos expertos de distintas áreas de conocimiento. Sin esta coordinación, absolutamente imprescindible, el trabajo en biomateriales no es tal, ya que consistiría en el estudio aislado de diferentes aspectos que, si bien pueden constituir estudios básicos interesantes, se escapan del objetivo final del biomaterial, que requiere la realización de muchas etapas, que se inicia con la fabricación del material a utilizar, se sigue con el procesado y control tanto de calidad como biosa-

nitario, y se finaliza con la aplicación clínica y seguimiento de la misma. Para cada necesidad hay que diseñar y fabricar un biomaterial específico y la selección de expertos, consecuentemente, será diferente.

La enorme variedad del campo de los biomateriales se hace patente cuando tratamos de enumerar algunas de sus áreas de actualidad y con proyección de futuro tales como *materiales bioactivos y biodegradables, materiales "casi" bioinertes, biosensores, 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 interfases, materiales biomagnéticos, dispositivos electrónicos...*

En cualquier caso, todo biomaterial tiene que ser biocompatible tanto *química* como *mecánica* y *médicamente*. Los materiales utilizados como *biomateriales* tienen que poseer un carácter bien *inerte* o *tolerable*, bien *bioactivo*, y sus productos de degradación no deben originar toxicidad. Son varios los factores a tener en cuenta en el control de la bioactividad y, por supuesto, hay que tener en cuenta la reacción de las células frente a la composición química de la superficie del biomaterial, la forma de dicha superficie (curva, plana...), el acabado superficial (liso, rugoso), y la respuesta de la célula frente a las deformaciones que puede sufrir.

Cualquier problema a 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*.

Los biomateriales se utilizan tanto para la reconstrucción del organismo, como para darle soporte. Las propiedades de un material implantable dependen de factores *biológicos, mecánicos* y *cinéticos*. El campo de los biomateriales, precisamente por su carácter *multidisciplinar*, obliga a considerar simultáneamente muchos factores.

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 tanto *tolerancia* como *toxicidad* de cualquier sustancia en el organismo humano son función de la concentración en la que se encuentra presente. Esto es un hecho bien

conocido en Química Bioinorgánica que estudia los elementos que intervienen en la bioquímica de los humanos, lo que puede relacionarse con la composición que debe tener un determinado biomaterial para que cumpla las normas de no toxicidad. Puede también relacionarse la dosis de cualquier elemento esencial con su respuesta esperada, factor muy importante a la hora de elegir, no sólo la *composición*, sino la posible *concentración* de las sustancias que intervienen en el implante, teniendo también en cuenta los productos de degradación a que pueda dar lugar.

Atendiendo a la naturaleza del material artificial con el que se fabrica un implante, se puede establecer una clasificación en materiales *cerámicos*, *metálicos*, *poliméricos* o *materiales compuestos*.

Los *biomateriales poliméricos*, ampliamente utilizados en clínica, deben su éxito a las enormes posibilidades que presentan, tanto en variedad de compuestos, como en ofrecer la posibilidad de fabricarlos de muy distintas maneras, con características bien determinadas, y con facilidad de conformarlos en fibras, tejidos, películas o bloques. Pueden ser tanto *naturales* como *sintéticos* y, en cualquier caso, se pueden encontrar formulaciones *bioestables*, esto es, con carácter permanente, particularmente útiles, para sustituir parcial o totalmente tejidos u órganos lesionados o destruidos, y *biodegradables*, esto es, con carácter temporal, por tanto, con una funcionalidad adecuada durante un tiempo limitado, el necesario mientras el problema subsista. Tanto en *implantes quirúrgicos*, como en *membranas protectoras* o en *sistemas de dosificación de fármacos* existen aplicaciones de este tipo de materiales y particular importancia tienen los *cementos óseos acrílicos*, que han encontrado importantes campos de aplicación, en particular, en odontología y traumatología, dadas las importantes ventajas que presentan frente a otros cementos, como son su fácil aplicación y su rápida polimerización. Sin embargo, por desgracia presentan desventajas, tales como el calor que se desprende durante la polimerización, que conduce en muchos casos a problemas de citotoxicidad, y a la contracción que sufre una vez endurecido, lo que origina micromovilidad de la prótesis fijada y, frecuentemente, conduce a problemas de osteolisis y/o desgaste del cemento. Sin embargo, pese a estos problemas, su utilización hoy por hoy es prácticamente insustituible.

De los *biomateriales metálicos*, cabría señalar, en términos generales, que el número de metálicos que se utilizan en la fabricación de implantes es

muy limitado, si tenemos en cuenta que más de tres cuartas partes del sistema periódico son elementos metálicos. El primer requisito para su utilización en implantes es que *sean tolerados por el organismo*, por lo que es muy importante la dosis que puedan aportar a los tejidos vivos. Otro requisito también imprescindible es que tengan una *buena resistencia a la corrosión*. Todo químico conoce bien que la corrosión es un problema general de los metales, más aún si están inmersos en un medio hostil como es el organismo humano, y a temperaturas del orden de 37°C. Sin embargo, algunos metales se escapan, por lo menos en principio, a este problema, como son los metales preciosos. Otros, al formar una capa de óxido en su superficie, la pasivan, protegiendo el interior del metal al evitar que avance la corrosión, como ocurre en el titanio.

En cualquier caso, los metales se utilizan con éxito en diversos implantes, en particular, cuando es imprescindible soportar carga, como ocurre en las prótesis de cadera, donde se utilizan aleaciones de Co-Cr y Ti-Al-V. Pese a los problemas que puedan originar, como metalosis, hoy por hoy no tienen sustitutivos en implantes que deban soportar carga.

De los *biomateriales cerámicos*, a primera vista podría pensarse que su principal ventaja es su baja reactividad química, por tanto, su carácter inerte, que conlleva una clara biocompatibilidad. Pero no todas las biocerámicas son inertes y, de hecho, muchos materiales cerámicos que se utilizan en cirugía reconstructiva son *bioactivos*.

Las cerámicas con aplicaciones médicas constituyen 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. Las aplicaciones de las biocerámicas hoy en día 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, pero su futuro es mucho más ambicioso.

Las biocerámicas se introducen en una época (década de los 70) en la que comenzaban a detectarse fracasos en los biomateriales utilizados hasta ese momento, como eran el *acero*, *aleaciones de cobalto* y *polimetil*

metacrilato. El fracaso se debía, entre otras razones, a la encapsulación de estos materiales, lo que hizo dirigir la mirada hacia las cerámicas, en un intento de buscar una buena oseointegración. Sin embargo, la fragilidad de las biocerámicas restringió, en gran medida, su campo de aplicación, seleccionando sólo funciones que no necesitaran elevadas prestaciones mecánicas, a excepción de la alúmina y la zirconia, que se emplearon y emplean en articulaciones de cadera.

Hay que tener presente que las biocerámicas podrían ser los biomateriales ideales, ya que poseen una buena biocompatibilidad y oseointegración y, a su vez, son los materiales más parecidos al componente mineral del hueso. Cuando se piensa en reparar una parte del esqueleto, a priori podrían existir dos posibilidades muy distintas, en función de *reemplazar* la parte dañada, o *sustituirla* regenerando el hueso. Este planteamiento hace pensar en un campo de investigación muy importante, dirigido a conseguir biocerámicas basadas en fosfatos de calcio, que tengan buena resistencia mecánica y que puedan conducir a la regeneración de hueso. En esta dirección podría pensarse en reforzar las biocerámicas ya conocidas, por ejemplo, sintetizando *biocomposites* que mejoren los pobres aspectos mecánicos de las cerámicas y profundizar en el estudio del mecanismo de formación del hueso natural para buscar las condiciones de síntesis que permitan obtener en el laboratorio biomateriales compuestos orgánico-inorgánico con propiedades mecánicas aceptables. El objetivo final de la comunidad científica que trabaja en este campo es fabricar *hueso artificial* equivalente al *hueso natural*.

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 son costosos, escasos y presentan riesgo de transmisión de enfermedades, 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 intervenciones 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 pró-

xima 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 *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: 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 *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, 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.

Desde el punto de vista estructural los materiales cerámicos se pueden dividir en sólidos cristalinos, las *cerámicas*; en sólidos amorfos, los *vidrios* y en sólidos amorfos con núcleos de cristalización, las *vitrocerámicas* que, a su vez, pueden poseer carácter *inerte*, *bioactivo* o *reabsorbible*. Utilizaré esta clasificación para ilustrar algunos ejemplos de biocerámicas, 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 só-

lido 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 pequeñas fibras 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. Estas proteínas actúan como inhibidores, nucleadores o como 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, 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 sólo 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. Ninguna apatita biológica presenta la relación Ca/P estequiométrica, pero todas ellas tienden a la relación estequiométrica a medida que los tejidos maduran o envejecen, lo que va unido a un aumento de su cristalinidad. Todo esto puede tener una marcada significación fisiológica, ya que el tejido joven, menos cristalino, puede desarrollarse y crecer más fácilmente y, a la vez, ser el almacén de otros elementos que irá utilizando el organismo en su desarrollo, ya que, como consecuencia del carácter marcadamente no estequiométrico de las apatitas, es fácil sustituir cantidades variables de muchos iones tales como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cl^- , F^- , PO_4H^{2-} ...

Cuando las apatitas se van haciendo más cristalinas, el intercambio y el crecimiento se van haciendo más difíciles. Como inciso en este punto, tal vez vale la pena resaltar que, debido a la facilidad de sustitución de las apatitas, seguramente el hueso es un importante sistema desintoxicador

de metales pesados, ya que éstos, en forma de fosfatos insolubles, pueden quedar retenidos en los tejidos duros sin alterar de forma importante sus propiedades estructurales.

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 proceso 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. 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 cristalinidad entre hueso y dentina es similar, mientras que en el esmalte es significativamente mayor. 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.

Las estructuras de los materiales compuestos minerales llevan implícita la sabiduría de muchos millones de años de evolución. Las fases minerales que forman los organismos se pueden intentar reproducir también en el laboratorio o por vías geoquímicas. Sin embargo, las condiciones bajo las cuales se forman son muy distintas, pues en el entorno biológico prevalecen unas condiciones mucho menos estrictas. Es importante des-

tacar el hecho de que los minerales biogénicos suelen diferir de sus correspondientes inorgánicos en dos aspectos muy concretos: la morfología y el modo en que se ordenan dentro del sistema biológico (denominado generalmente *textura* o *ultraestructura*). Es muy probable que existan mecanismos generales para la formación de estos minerales y, si pudiésemos entender los *principios comunes* que determinan la formación de tales materiales, sería posible generar nuevos materiales o modificar los ya existentes para una amplia gama de aplicaciones en ciencia de materiales, incluyendo el campo de los biomateriales.

El diseño de materiales compuestos en ingeniería está influido por las complejas estructuras y múltiples funciones de los tejidos biológicos tanto duros como blandos. Estos materiales biológicos incluyen tejidos blandos tales como las mucosas y los cartílagos, y tejidos duros tales como los dientes y los caparazones de moluscos. Estamos aprendiendo a producir materiales más complejos inspirados en la Naturaleza. Hay que profundizar más en las relaciones entre propiedades estructurales y físicas de las superficies naturales, muy complejas desde el punto de vista jerárquico. Sin duda, las ideas que se pueden sacar del estudio de los tejidos biológicos, constituyen una valiosa fuente de inspiración en el diseño de nuevos materiales avanzados en bioingeniería.

Los huesos, como andamiaje de soporte del cuerpo, pueden mostrar diferentes tipos de integración entre material orgánico e inorgánico, lo que produce variaciones considerables en las propiedades mecánicas. La proporción entre ambos componentes refleja el compromiso entre dureza (alto contenido inorgánico) y elasticidad o resistencia a la fractura (bajo contenido inorgánico). Los intentos de sintetizar materiales sustitutos del hueso para aplicaciones clínicas, *biocerámicas*, que sean fisiológicamente tolerables, esto es *biocompatibles* y estables a largo plazo, hasta el momento sólo han tenido un éxito relativo. Se ha demostrado así la superioridad y complejidad de la estructura natural.

El hueso presenta unas propiedades físicas y mecánicas poco usuales, pues es capaz de soportar su propio peso, resistir fuerzas muy agudas, doblarse sin astillarse y es flexible, sin llegar a la fractura dentro de ciertos límites predefinidos. Por otra parte, el hueso actúa también como depósito de iones tanto para cationes como para aniones. Desde el punto de vista del material, el hueso es trifásico: las fibras orgánicas, *colá-*

geno, se pueden comparar a los cables de acero del hormigón armado; la fase cristalina inorgánica, hidroxapatita carbonatada, se asemeja a una cerámica recocida y la matriz ósea sería parecida a una sustancia molida que desempeña diversas funciones celulares. Sus propiedades únicas, tanto físicas como mecánicas, son el resultado directo de las interacciones atómicas y moleculares intrínsecas a este material compuesto tan inusual. Además de su composición microestructural, la arquitectura macroestructural, estructura ligera, determina las propiedades mecánicas del hueso. Por ejemplo, el fémur humano puede soportar cargas de hasta 1.650 Kg.

La rigidez, resistencia y dureza del hueso están relacionadas con su contenido mineral. Aunque la resistencia y la rigidez aumentan linealmente al aumentar el contenido de mineral, la dureza no muestra la misma relación y hay una composición mineral óptima que conduce a la máxima dureza del hueso. Claramente, este tipo de comportamiento es la razón por la que el hueso contiene una cantidad restringida de mineral en relación a la matriz orgánica.

Las partes "duras" producidas por el organismo son materiales extremadamente complejos donde tanto los componentes minerales como macromoleculares cumplen diversos cometidos en la generación de un material con características físico químicas concretas. Es evidente que los materiales formados están en equilibrio dinámico con su entorno y van cambiando con la edad. Todos estos factores son de gran importancia en el diseño de nuevos materiales y en el desarrollo de los materiales existentes para aplicaciones en biomateriales.

APATITAS Y OTROS FOSFATOS

El fosfato de calcio más utilizado en la fabricación de implantes es la hidroxapatita, por ser el compuesto más parecido al componente mineral de los huesos. Presenta buenas propiedades como biomaterial, tales como *biocompatibilidad*, *bioactividad*, *osteoconductividad* y *unión directa al hueso*.

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 $\text{Ca/P} < 1$, 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, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

VIDRIOS BIOACTIVOS

Dentro de los materiales cerámicos, en el extremo opuesto a las cerámicas desde el punto de vista microestructural, 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.

En 1971, Hench y col. descubrieron que ciertas composiciones de vidrios se enlazaban al hueso. A dichos vidrios se les denominó *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, simultáneamente, la formación de una capa de gel de sílice en la superficie del vidrio, favoreciendo ambos efectos la cristalización de hidroxycarbonatoapatita. Esta apatita crecida sobre la superficie de las piezas de vidrio es semejante a las apatitas biológicas, esto es, nanocristalina y no estequiométrica con presencia de carbonato.

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. 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 uti-

lizando 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*. 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 hidroxycarbonatoapatita 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.

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.

VITROCERÁMICAS

El desarrollo de las *vitrocerámicas* se inició en los años 60. Son cerámicas policristalinas obtenidas por cristalización controlada de vidrios, donde coexisten fases amorfas 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 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 un 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 puede conseguir atacar a las células cancerosas sin alterar a las células sanas. La inclusión de agregados de material ferro o ferromagnético en los vidrios y vitrocerámicas del sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ es una solución a este problema. Por un lado, se logra 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 aportando iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} al medio local. Este material se puede utilizar conformado en piezas, en forma de recubrimientos o inyectado. En la actualidad, se están preparando muy diversas mezclas bifásicas con distintos fosfatos de calcio, vidrios, y sulfatos de calcio entre otros.

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.

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. Una alternativa, para paliar en parte estos problemas 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, aunque el camino a recorrer es todavía muy largo para mejorar estos productos.

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. En particular, se está utilizando la hidroxiapatita, para mejorar la fijación de las prótesis articulares de cadera, dadas sus excelentes propiedades biológicas tales como atoxicidad y ausencia tanto de respuesta inflamatoria como de reacción fibrosa e inmunitaria.

INTERFAZ IMPLANTE-TEJIDO BIOLÓGICO

Existe un amplio campo interdisciplinar donde se estudian las propiedades y procesos en las intercaras entre materiales sintéticos y entornos biológicos. Pueden, además fabricarse superficies biofuncionales para mejorar la unión entre la pieza implantada y el tejido vivo.

Los materiales empleados en tecnología biomédica se diseñan, en gran medida, buscando que presenten interacciones biológicas concretas y deseables con su entorno, en vez de la antigua práctica habitual que consistía en intentar adaptar materiales tradicionales a las aplicaciones biomédicas. Por otra parte, los investigadores de ciencia de materiales están aprendiendo cada vez más de los materiales presentes en la Naturaleza, desde los caparazones de los moluscos hasta el tejido blando de animales y los tejidos duros de los vertebrados, para poderlos imitar en la fabricación de materiales sintéticos. La combinación de estas dos áreas de trabajo constituye la *bioingeniería de materiales*. Es posible establecer un conjunto razonablemente completo de características comunes a todos los materiales de bioingeniería. Entre ellas el **autoensamblaje** –a menudo estos materiales se apoyan en el contenido de información integrada en las moléculas estructurales para determinar el orden y organización del material–, la **estructura jerárquica** –en la mayoría de ellos es esencial utilizar distintas escalas de longitud para estudiar su estructura, que se forma de manera espontánea y simultánea mediante el autoensamblaje–, la **síntesis de precisión** –una idea fundamental en las estructuras de materiales biológicos es la de macromoléculas construidas de una manera precisa–, la **plantilla** –a menudo, las estructuras ordenadas de los materiales de bioingeniería se propagan a partir de un elemento o conjunto de instrucciones–, y las **interacciones específicas y no específicas** –las fuerzas implicadas en la cohesión de las estructuras de biomateriales–. En el futuro, una combinación cuidadosamente elegida de entre este conjunto de características nos permitirá diseñar superficies de bioingeniería que sean capaces de dirigir y controlar una respuesta biológica deseada. En última instancia, las superficies de bioingeniería se convertirán en importantes herramientas para la comprensión y el análisis de las interacciones de los materiales en la Naturaleza.

En efecto, las superficies de los implantes juegan un papel fundamental en biología y medicina, dado que la mayoría de las reacciones biológicas

tienen lugar en las superficies y las intercaras. Si analizamos los siglos, la evolución y el impacto del estudio de las superficies en biomedicina, podemos constatar que en el siglo XIX se obtuvieron las primeras evidencias de que las superficies controlan las reacciones biológicas, pero hasta el último cuarto del siglo XX no se produjeron los avances en la instrumentación que permitieron estudiar y analizar las superficies y han potenciado, considerablemente, la capacidad para caracterizar la composición superficial y la estructura molecular de los biomateriales.

Cuando la ciencia de superficies empezó a despegar como campo de investigación por sí mismo, hace ya más de treinta años, poco se sabía incluso de los sistemas modelo más sencillos, y la cantidad y sofisticación de las herramientas experimentales y teóricas disponibles era muy limitada en comparación con la situación actual. La estructura electrónica de las superficies era prácticamente desconocida, no se sabía por ejemplo cómo se dispersaban los electrones de baja energía por los átomos superficiales, impidiendo el uso de LEED como herramienta cuantitativa; las posiciones y orientación de CO en cualquier superficie eran totalmente desconocidas, y se estaba muy lejos de conocer las superficies de energía potencial cuantitativa para dinámicas de disociación o reacción (ni tan siquiera se conocían sus secciones unidimensionales). Era imposible calcular las energías totales con precisión química.

En lo que respecta a los sistemas simples, la situación actual es justamente la contraria; se pueden calcular las energías totales, las estructuras electrónicas y atómicas, y la dinámica de redes en superficies se conoce con gran detalle. Las superficies de energía potencial se pueden calcular para la disociación o reacción de moléculas simples, y el conocimiento es conceptualmente claro incluso para sistemas mucho más complejos. Factores importantes en este avance han sido el desarrollo de nuevas sondas experimentales, la preparación avanzada de sistemas modelo bien definidos, el desarrollo de métodos teóricos y de sistemas de simulación para describir tanto los sistemas modelo bajo estudio como la interacción de las sondas experimentales (electrones, fotones, iones, puntas SPM, etc.) con las superficies, así como el enorme incremento en la potencia de computación. Este desarrollo ha permitido explorar de forma amplia y sistemática, desde el punto de vista teórico y experimental, sistemas modelo de diversa complejidad, que han ido despejando el camino, sucesivamente, hacia un conocimiento genuino y

cuantitativo en la actualidad de los modelos más simples, y hacia un conocimiento conceptual y/o semicuantitativo de los sistemas más complejos.

Avances similares se han producido en Ciencia de Materiales y en Biología Molecular. La combinación de todos estos progresos ha permitido desarrollar un modelo biológico para la ciencia de superficies, donde el objetivo final es lograr un conocimiento detallado del control que ejercen las propiedades superficiales de un material sobre la reactividad biológica de una célula que interaccione con dicha superficie. Numerosos ejemplos demuestran que las propiedades superficiales de un material están directamente relacionadas con su comportamiento biológico *in vitro*, en cuestiones tales como la adherencia de proteínas y el crecimiento celular. El reto consiste en desarrollar plenamente un modelo biológico para el estudio de superficies en el enormemente complejo e interactivo entorno biológico *in vivo*, donde las proteínas, por un lado, están dentro de la escala nanométrica y las células, por otro, dentro de la micrométrica.

El intento de diseñar materiales biomiméticos que combinen materiales sintéticos con posiciones de reconocimiento celular resulta atractivo. Dentro de este tipo de materiales híbridos, uno de los retos es proporcionar superficies con propiedades mejoradas de solidez mecánica y/o degradación, porosidades adecuadas a su funcionalidad y actividades biológicas concretas.

Existen dificultades para escoger tipos específicos de células entre un universo de numerosas células diferentes y para inducir funciones y arquitecturas en múltiples células cuando interaccionan con la superficie de un material biomimético. Una posibilidad podría ser el moldeado de proteínas, utilizando diversos ligandos con elevado reconocimiento específico y que su ubicación espacial sólo sea posible en ciertas zonas, para lograr un esquema concreto de organización celular. Sin embargo, las proteínas micro elaboradas en una superficie pueden modificar su conformación, es decir, pueden desnaturalizarse en esa superficie, lo que disminuiría drásticamente la eficacia en la respuesta del receptor celular en un entorno de tejido vivo. El reto consiste en obtener superficies a las que puedan unirse proteínas sin modificar la actividad de las células.

INGENIERÍA DE TEJIDOS

La ingeniería de tejidos, iniciada hace una década, está 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. La posibilidad de conformar piezas cerámicas con porosidad diseñada, para utilizarlas como sustratos en ingeniería tisular abre un espectacular futuro para los fosfatos de calcio y otras biocerámicas. Sobre el sustrato se cultivan células para que la pieza llegue a colonizarse. Esto puede realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Uno de los objetivos primordiales es el desarrollo de materiales para lograr la reparación funcional y la reconstrucción de estructuras biológicas. En este sentido se está dedicando especial atención a la obtención y caracterización de superficies de diferentes sustratos, para su aplicación en el desarrollo de andamios tridimensionales utilizables en ingeniería de tejidos. Uno de los aspectos prioritarios es el estudio y modificación de las propiedades superficiales de los sustratos, con el fin de modular su interacción con entidades biológicas tales como macromoléculas y células.

La estrategia de reparación y sustitución de partes dañadas del organismo será en un futuro próximo claramente distinta a la de los implantes biomédicos tradicionales, utilizados en la actualidad.

REFERENCIAS

1. Mann, S., Webb, J., Williams, RJP, (1989). "Biom mineralization. Chemical and Biochemical perspectives". VCH. Germany.
2. Vallet-Regí, M., (1997). "Introduction to the world of biomaterials". Anales de Química. International Edition. Suplemento 1 vol. 93.1, S6-S14.
3. Doblaré, M., García, JM., (2000). "Informes a la Academia de Ingeniería" nº 3. Presentado por Excmo. Sr. D. Enrique Alarcón.
4. Heimke, G., (1989). Angew. Chem., Int.Ed.Engl 28, 111.
5. Hench, LL., Pollack, JM., (2002). Science 295, 1014-1017.
6. Carlisle, EM., (1970). Science 167, 179.
7. LeGeros, RZ., (1965). Nature 206, 403.
8. Hench, LL., (1991). J. Am. Ceram. Soc. 74, 1487.
9. Vallet-Regí, M., Ragel, CV., Salinas, AJ., (2003). "Glasses with medical applications". Microreview. European Journal of Inorganic Chemistry. 1029-1042.

10. Constanz, BR., Ison, IC., Fulmer, MT., Fulmer, RD., Poser, RD., Smith, ST., Vanwagener, M., Ross, J., Goldstein, SA., Jupiter, JB., Rosental, DI., (1995). *Science* 267, 1796.
11. Vallet-Regí, M., González-Calbet, JM., (2003). "Calcium phosphates in the substitution of bone tissue". Review. *Progress in Solid State Chemistry*. En prensa.
12. Vallet-Regí, M., Rámila, A., (2000). "A new bioactive glass and changes in porosity during the growth of a carbonate hydroxyapatite layer on glass surface". *Chemistry of Materials* 12, 961-965.
13. Martínez, A., Izquierdo-Barba, I., Vallet-Regí, M., (2000). "Bioactivity of a CaO-SiO₂ binary glasses system". *Chemistry of Materials* 12, 3080-3088.
14. Vallet-Regí, M., Pérez-Pariente, J., Izquierdo-Barba, I., Salinas, AJ., (2000). "Composition variations in the calcium phosphate layer growth on gel glasses soaked in a simulated body fluid". *Chemistry of Materials* 12, 3770-3775.
15. Vallet-Regí, M., (2001). "Ceramics for medical applications". Perspective article. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* 02, 97-108.
16. Pérez del Real, R., Arcos, D., Vallet-Regí, M., (2002). "Implantable magnetic glass-ceramic based on (Fe, Ca) SiO₃ solids solutions". *Chemistry of Materials* 14, 64-70.
17. Arcos D., Pérez del Real, R., Vallet-Regí, M., (2002). "A novel bioactive and magnetic biphasic material". *Biomaterials* 23, 2151-2158.
18. Pérez del Real, R., Wolke, JGC., Vallet-Regí, M., Jansen, JA., (2002). "A new method to produce macropores in calcium phosphate cements". *Biomaterials* 23, 3673-3680.
19. Rámila A., Padilla, S., Muñoz, B., Vallet-Regí, M., (2002). "A new hydroxyapatite/glass biphasic material: in vitro bioactivity". *Chemistry of Materials* 14, 2439-2443.
20. Arcos D., Peña, J., Vallet-Regí, M., (2003). "Influence of a SiO₂-CaO-P₂O₅ sol-gel on the bioactivity and controlled release of a ceramic/polymer/antibiotic mixed materials". *Chemistry of Materials* 15(21), 4132-4138.
21. Ragel, CV., Vallet-Regí, M., (2000). "In vitro bioactivity and gentamicin release from glass-polymer-antibiotic composites" *J. Biomed. Mater. Res.* 51, 424-429.
22. Cabañas, MV., Vallet-Regí, M., (2003). "Calcium phosphate coatings deposited by aerosol chemical vapour deposition". *J. Mater. Chem.* 13, 1104-1107.
23. Castner, DG., Ratner BD, (2002). *Surface Science* 500, 28-60.
24. Tirrell, M., Kokkoli, E., Biesalski, M., (2002). *Surface Science* 500, 61-83.
25. Kasemo, B., (2002). *Surface Science* 500, 656-677.
26. Hartgerink, JD., Beniash, E., Stupp, SI., (2001). *Science* 294, 1684-1688.

CONTESTACIÓN

EXCMO. SR. D. AVELINO CORMAS CANO

Excelentísimo Sr. Presidente
Excelentísimos Señoras y Señores
Señoras y Señores, queridos amigos y compañeros:

Quiero en primer lugar agradecer a la Academia de Ingeniería que me haya concedido el placer y el honor de contestar el discurso de la nueva académica, así como dar la enhorabuena a la Academia por el Ingreso de la Profesora María Vallet Regí.

Conocí a María en el año 1984, en un tribunal de oposición. Y digo conocí porque en esas condiciones resulta más fácil y más rápido conocer a las personas en algunas de sus limitaciones y grandezas.

Era aquella una de esas oposiciones en la que bajo un enunciado genérico competían investigadores de campos tan diversos, o al menos en aquel tiempo me lo parecían, como los de química orgánica, ciencia de materiales, complejos de metales de transición, catálisis... En esa semana de muchas horas de convivencia me llamaron la atención dos aspectos de María: Por una parte su vasto conocimiento de la química que le llevaba a discutir con los diferentes candidatos sobre temas tan distintos como los que he descrito anteriormente. Por otra parte me impresionó su profesionalidad y objetividad a la hora de juzgar los méritos de los candidatos. No es pues de extrañar que María haya sido requerida continuamente para formar parte de comités científicos. Aquel fue el inicio de una buena amistad que ha ido más allá, ya que me honro de haber trabajado juntos en un tema que nos apasiona: el diseño molecular de materiales.

La carrera profesional de María no se diferencia mucho en sus características de los biomateriales, ya que viene determinada por su flexibilidad, adaptabilidad y capacidad de interaccionar positivamente con su entorno. Nótese, que a lo largo de su carrera ha trabajado en temas tan diversos, aparentemente, como : Biocerámicas, óxidos magnéticos, superconductores, magnetorresistencia colosal, no estequiometría en óxidos, transición orden desorden, síntesis de nanopartículas y caracterización microestructural; y en todos estos campos ha llevado a cabo excelentes aportación. Si uno analiza cronológicamente los temas de investigación a los que acabo

de referirme, observará que todos ellos fueron, han sido y son temas emergentes en los periodos en los que María dedicó o viene dedicando su máximo esfuerzo.

Así, a principios de los ochenta ya intentaba modificar las propiedades de ferritas con características de imanes permanentes desarrollando materiales con pequeño tamaño de partícula, que hoy, claro está, denominaríamos nanomateriales con el fin de aumentar nuestras posibilidades de financiación. A finales de los ochenta fueron los superconductores de alta temperatura, y desde principios de los noventa dedica la mayor parte de su labor investigadora a los biomateriales cerámicos.

De entre todas estas líneas de investigación la de los biomateriales cerámicos es la que mejor plasma las características de flexibilidad, adaptabilidad y capacidad de interaccionar positivamente con el entorno que caracterizan a la nueva académica. Pensemos por un momento que transferimos súbitamente a un investigador dedicado a estudios de la superconductividad, a un departamento de farmacia en el que, lógicamente, el tema de superconductividad carece del más mínimo interés. No hay duda que para muchos de nosotros esto hubiera representado una profunda discontinuidad en nuestra actividad investigadora sino un aterrizaje suave a nuevas situaciones de equilibrio (al menos metaestable) de menor energía. Afortunadamente para la ciencia, para su nuevo departamento y para ella misma, María se adaptó a la nueva situación y con una energía que no se somete a principios termodinámicos, supo: Abrir una línea de investigación de gran impacto e interés en su nuevo entorno, como es el desarrollo de biomateriales cerámicos; formar un grupo joven y dinámico; y ser madre y padre de hijos adolescentes.

Sus resultados científicos han sido descritos en detalle en cuatrocientos trabajos capítulos de libros y varias patentes que han tenido y tienen un fuerte impacto internacional. El reconocimiento de sus pares le ha llevado a ocupar la vicepresidencia de la Real Sociedad Española de Química y la Presidencia de la Comisión de Química de la CNEAI, así como a participar en varias comisiones internacionales.

De entre todos sus temas de investigación, me ha interesado (quizás por afinidad) el de los materiales biocerámicos. En él inciden la síntesis de

nuevos materiales, su caracterización microestructural, su conformado, e ingeniería biomecánica. En la labor realizada por María en la síntesis de nuevos materiales-biomateriales, se puede apreciar cómo los conocimientos adquiridos y desarrollados a lo largo de su carrera métodos sol-gel afloran y sirven de base para sus nuevos objetivos especialmente en el campo de la liberación controlada de fármacos. Coincido, plenamente con ella en que los nuevos métodos de síntesis basados en el autoensamblaje entre moléculas orgánicas e inorgánicas para preparar materiales estructurados, es el camino a seguir. Más aún, y amparado en mi ignorancia, me atrevería a decir que tal vez se debería partir de las propias proteínas, o mimicos de éstas para producir los biomateriales por autoensamblaje formando una red de canales micro y mesoporosos. Una posterior eliminación de estas proteínas dejaría sin embargo su "huella" en el sólido. El negativo de estas proteínas en el sólido debería favorecer el reconocimiento molecular, y por tanto la biocompatibilidad. Esto, unido al diseño de los microporos para que funcionaran como auténticos canales para el control de la difusión y adsorción de cationes ó aniones, nos permitiría, quizás, acercarnos un poco más al proceso real.

De todo lo dicho anteriormente, se puede deducir fácilmente, que para afrontar con éxito el desarrollo de biomateriales se necesitarán equipos multidisciplinares formados por matemáticos, físicos, Ingenieros, químicos y bioquímicos con suficiente masa crítica.

Este es un gran reto de la investigación en España. Nos sobra individualismo y continuismo, y nos falta interdisciplinaridad y aceptar un mayor riesgo en nuestros planteamientos.

A conseguir este reto se aplicó nuestro compañero Roberto Fernández de Calella con una dedicación e inteligencia fuera de lo normal. Su impulso desde la ANEP y el Ministerio de Educación y Ciencia fue fundamental para el desarrollo de la investigación en España en los últimos 25 años. Tanto María como yo mismo somos producto de la política Investigadora que él impulsó.

Quiero terminar reivindicando el humanismo. Los científicos y más aún si cabe los académicos debemos ir más allá de la persona especialista hacia la persona total. Como dice Emilio Lamo de Espinosa en su artículo "in-

formación, ciencia, sabiduría (El País 22-1-(1994)), en esta época vivimos anegados de información, con sólidos y eficaces conocimientos científicos, pero ayunos casi por completo de sabiduría".

Es por esto por lo que he tomado unos versos de un Académico, Investigador, y humanista el Profesor Francisco García Olmedo en su Natura según Altoío. A través de mis ojos, mi cerebro los ha interpretado libremente y es así como se los transmito a María que ama profundamente la ciencia.

"Si tanto la quieres búscala,
Pero no lo hagas
Por los caminos errados
De los que pretenden haberla vislumbrado.
Investiga bajo el cero,
No en el infinito
O en la falsa belleza
De los algoritmos.
Busca detrás de la nada,
No en el desierto
O en la aparente perfección de
La piedra.
Busca donde no alcanzan
Las raíces de lo expresado,
En lo negro sin dimensiones
Tampoco la busques
En el edificio en llamas
Sino en la cenizas.
Si tanto la deseas
Parte ya."

Avelino Corma Canós