



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA

**BIOMATERIALES EN CIRUGÍA
ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA**

**Una continua evolución hacia la
ingeniería tisular**

**Discurso para la recepción pública del Académico Electo
ILMO. SR. D. JESÚS PINO MÍNGUEZ**

**y contestación del Académico Numerario
ILMO. SR. D. MIGUEL GELABERT GONZÁLEZ**



A CORUÑA 26 DE ABRIL DE 2019



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA

**BIOMATERIALES EN CIRUGÍA
ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA**

**Una continua evolución hacia la
ingeniería tisular**

**Discurso para la recepción pública del Académico Electo
ILMO. SR. D. JESÚS PINO MÍNGUEZ**

**y contestación del Académico Numerario
ILMO. SR. D. MIGUEL GELABERT GONZÁLEZ**



A CORUÑA 26 DE ABRIL DE 2019

Diseño, Maquetación e Impresión:

GRAFISANT, S.L.

ISBN: 978-84-09-11250-0

D. Legal:

C 715-2019

■ SALUTACIÓN AL NUEVO ACADÉMICO	7
■ DISCURSO DE INGRESO	9
■ 1. SALUTACION Y AGRADECIMIENTOS.....	15
■ 2. INTRODUCCION	17
■ 3. BIOMATERIALES	23
■ 3.1. Definición	23
■ 3.2. Requisitos de los biomateriales	23
■ 3.2.1. <i>Biocompatibilidad</i>	24
■ 3.2.2. <i>Esterilizabilidad</i>	25
■ 3.2.3. <i>Funcionalidad</i>	25
■ 3.2.4. <i>Manufacturabilidad</i>	26
■ 3.3. Interacciones de los tejidos biológicos con biomateriales	26
■ 3.4. Clasificación de los biomateriales	27
■ 3.5. Materiales de Primera Generación.....	29
■ 3.5.1. <i>Materiales Metálicos</i>	29
■ 3.5.2. <i>Materiales cerámicos</i>	32
■ 3.5.3. <i>Polímeros</i>	32
■ 3.6. Materiales de Segunda Generación	35
■ 3.6.1. <i>Metales</i>	35
■ 3.6.2. <i>Cerámicas</i>	39
■ 3.6.3. <i>Polímeros</i>	41
■ 3.6.4. <i>Composites</i>	42
■ 3.7. Materiales de tercera generación. Ingeniería de tejidos	42
■ 3.7.1. <i>Andamios</i>	44
■ 3.7.2. <i>Señales</i>	44
■ 3.7.3. <i>Células</i>	46
■ 3.8. Materiales de cuarta generación	49
■ BIBLIOGRAFIA.....	52
■ DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	63
■ ELOGIO DEL NUEVO ACADÉMICO.....	67
■ COMENTARIOS AL DISCURSO	70

■ SALUTACIÓN AL NUEVO ACADÉMICO



El día de hoy, 26 de Abril, ingresa, para ocupar el sillón de Académico Numerario de “**Cirugía Ortopédica y Traumatología**” el Ilmo. Sr. D. Jesús Pino Mínguez, ocupando el puesto número 41 del “Escalafón” corporativo, quedando adscrito a la “Sección 2^a” (Cirugía) en la que además y por razón estatutaria de ser el último ingresado en la misma, lo hace con el cargo de “Secretario” en el que sustituye al Ilmo. Sr. D. Julián Álvarez Escudero, titular de la plaza de “Anestesia y Reanimación”.

El Dr. Pino viene a sustituir, en la especialidad que le es propia, a quien fue su ilustre predecesor, el Ilmo. Sr.

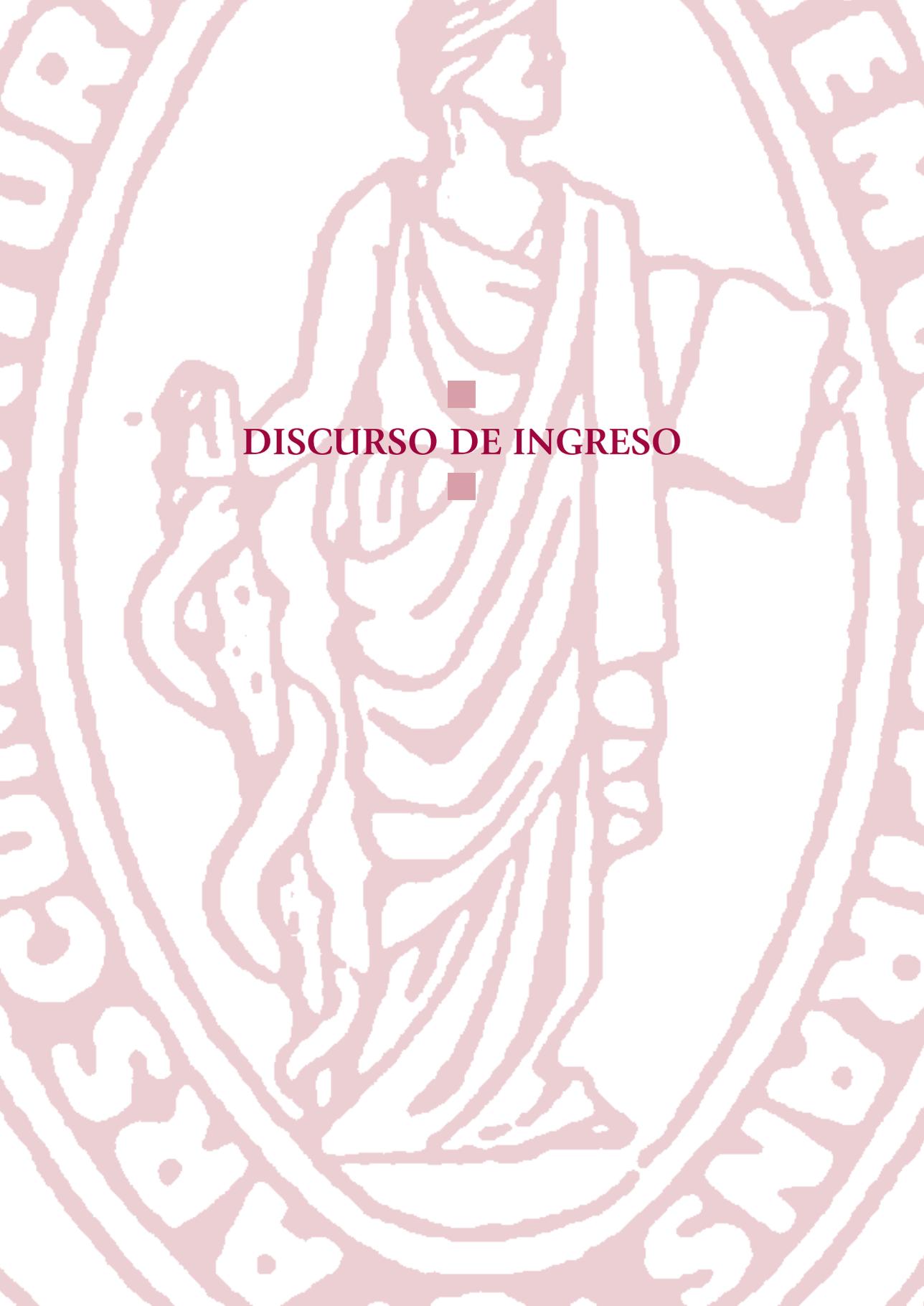
José Couceiro Follente quien, “electo” en 1995, ingresó seis años más tarde, el 15 de Junio de 2001.

Por mi condición de Presidente, y por tanto en nombre y representación de todo el “cuerpo académico” felicito a nuestro nuevo compañero corporativo, deseándole los mayores éxitos en el desempeño de las actividades que deberá desempeñar al servicio de la “Regia Corporación”, que deseamos sea intensa y fructífera, como cabe esperar de su personalidad entusiasta y disponible y de su prestigio como especialista. Dicha felicitación la hacemos extensiva a su Sra. Esposa Dña. Rosa M^a. Villar Liste y demás familia.

La “Junta de Gobierno” agradece también al Ilmo. Sr. Miguel Gelabert, su “Bibliotecario” y “Académico de Neurocirugía”, que haya aceptado realizar el preceptivo “Elogio” del nuevo Académico.

José Carro Otero
Presidente



The background of the page features a large, stylized, light blue seal of the University of the Pacific. The seal is circular and contains a central figure of a woman in classical attire, holding a book and a staff. The text "UNIVERSITY OF THE PACIFIC" is written around the perimeter of the seal.

■
DISCURSO DE INGRESO
■



PINO MÍNGUEZ, Jesús
Académico Numerario del “sillón” de
Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Número 41 del escalafón

Ingreso: día 26 de abril de 2019

BIOMATERIALES EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

Una continua evolución hacia la ingeniería tisular

■ 1. SALUTACION Y AGRADECIMIENTOS

- Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia.
- Excmas. e Ilmas. Autoridades y Representaciones.
- Ilmos. Sra. y Sres. Académicos Numerarios.
- Sras. y Sres. Académicos Correspondientes.
- Queridos familiares y amigos.
- Sras. y Sres.

Consciente del altísimo honor que se me ha concedido, quiero que mis primeras palabras sean para expresar mi mas sincera gratitud a todos los miembros de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia por el privilegio que me han otorgado, de formar parte de esta Regia Institución como académico numerario en el sillón de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Quiero también expresar mi agradecimiento a los Ilustres Académicos que avalaron mi candidatura Ilustrísimos Sres. Miguel Gelabert Gonzalez, Ramiro Varela Cives y Francisco Javier del Toro Santos.

El concepto de Academia (en griego Ακαδημία) lo crea Platón al fundar la primera, con el nombre del legendario héroe mitológico Academo. La ubica en el “demo” de Kolonos, a un kilómetro al noroeste de la ciudad, en unos terrenos adquiridos por Platón en el 384 a. C., allí existía un olivar, un parque y un gimnasio. La instrucción que impartía en este lugar incluía el estudio de las matemáticas, la dialéctica y las ciencias naturales. La gran trascendencia del trabajo intelectual desarrollado en esta academia hizo que fuese imitada por instituciones con fines parecidos desde la antigüedad hasta nuestros días. Históricamente las Academias han dado pie al gran cuerpo de creencias centrales en el pensamiento occidental.

Como ocurre siempre en cualquier institución, el ser en este caso, académico, no confiere a la persona un valor especial per se, sin embargo, la enorme cantidad de personas intelectualmente ilustres que han formado parte de las academias si les otorga a éstas, todo el valor de las obras de sus miembros. Esto reviste un especial compromiso para los académicos

sobre los que recae la responsabilidad individual de dar prestigio a la Academia como institución pública.

Ocupar el sillón de Traumatología y Cirugía Ortopédica de esta ilustre Institución me supone una enorme ilusión, así como un importante e ineludible reto.

Quiero con esto expresar que, a mi sentimiento de agradecimiento por la aceptación de los miembros de esta academia de mi ingreso, debo unir mi compromiso con la Institución a cuyo esplendor deberé contribuir con mi modesta aportación y este compromiso es ineludible.

Quiero a continuación tener un recuerdo especial al profesor José Couceiro Follente, anterior Académico que ocupó el Sillón de Traumatología al que tuve un especial cariño como amigo, mi respeto como maestro y mi admiración por su trayectoria ilusionada, apasionada en el desarrollo y progreso de la Traumatología y C. Ortopédica en Galicia. Estoy convencido que fue el impulsor y modernizador de la Cirugía Ortopédica en nuestra comunidad. En los años que dedicó a la asistencia y a la docencia tanto en Ferrol como en Santiago de Compostela dejó una enorme cantidad de discípulos y colegas en general marcados por el sello de su brillante trayectoria, fue un profesional que dominaba todos los campos de la Cirugía Ortopédica, así mismo nos inculco el interés por la investigación biomédica y lo facilito creando el Instituto de Ortopedia y Banco de Tejidos, en definitiva, desarrolló una actividad ingente con resultados importantes. Su principal dedicación y pasión fue la cirugía y como cirujano vivió hasta el final de sus días. Seguirá vivo, por mucho tiempo en el recuerdo de los que compartimos vida, afanes, éxitos y fracasos con él.

■ 2. INTRODUCCION

Según las Naciones Unidas, aproximadamente más de 962 millones de personas tenían más de 60 años en el año 2017. Las Naciones Unidas también han calculado que para 2050, es probable que el número de personas mayores aumente de forma sensible.

Las enfermedades musculoesqueléticas representan la mitad de todas las patologías crónicas en personas mayores de 50 años de edad en países desarrollados y suponen la mayor causa de discapacidad y también del mayor costo para los Sistemas de Salud en países desarrollados. Además, se prevé que el porcentaje de personas mayores de 50 años de edad afectadas por enfermedades óseas se duplicará en 2020, por lo tanto, es de esperar que este envejecimiento de la población y la demanda de una buena calidad de vida, impulse el crecimiento en las necesidades de biomateriales en C. Ortopédica¹.

Ciertas enfermedades del sistema musculoesquelético se podrán tratar con medicamentos para aliviar el dolor y mejorar la función. Pero otras muchas, como las fracturas, la patología degenerativa articular, osteoporosis, tumores, metástasis óseas, patologías de columna vertebral y otros problemas, pueden necesitar intervención quirúrgica e implantación de dispositivos², siendo los biomateriales artificiales o naturales la única solución para este tipo de problemas que en la práctica quirúrgica se van a centrar en 5 aplicaciones principales:

- (i) Cirugía reconstructiva de las articulaciones.
- (ii) Implantes espinales.
- (iii) Productos orto-biológicos.
- (iv) Tratamiento de neoplasias, metástasis e infecciones óseas
- (v) Implantes para el tratamiento de las fracturas.

El éxito de estos implantes va a depender de la interconexión de diversos factores dependientes del cirujano, del paciente y del propio implante, Pero el cirujano va a jugar un papel crucial, no solo a través de su técnica y experiencia quirúrgica, sino también en la elección del diseño, tipo y

características biológicas y biomecánicas del dispositivo a implantar según las necesidades del paciente, el cual va a su vez a jugar un papel crucial según respuesta biológica que desencadene este material implantado.

Tradicionalmente, el desarrollo en Biomateriales ha venido marcado por el desarrollo en los campos de ingeniería aeronáutica, mecánica y electrónica, a través de un proceso de transferencia tecnológica. Como resultado, y a pesar de los avances conseguidos hasta el momento, la complejidad que presenta, por ejemplo, reemplazar la naturaleza y funcionalidad de tejidos naturales, ha tenido muchas limitaciones en diversas aplicaciones. El desarrollo de nuevos Biomateriales se basa, por tanto, en una innovación multidisciplinar y en cierta medida en la capacidad de "imaginar" dichas aplicaciones. La multi-disciplinariedad es un requisito esencial de la investigación biomédica. La evolución de la biología es muy rápida y genera una gran cantidad de información, haciéndose necesaria la convergencia de científicos procedentes de las ciencias "duras", como la física, matemáticas e ingeniería y las ciencias biológicas y la medicina.

Actualmente, se han desarrollado alrededor de 2.700 tipos de dispositivos médicos considerados como Biomateriales. En USA se estima que se realizan unos 3 millones de implantes médicos anuales. En Europa, se implantan anualmente alrededor de 275.000 prótesis de cadera, siendo de fabricación europea sólo el 15%. Se pronostica que el aumento del uso de prótesis crecerá a un ritmo de un 6% anual, con un incremento de los costes asociados de un 10%.

En lo que respecta al sector de la industria los implantes en Cirugía Ortopédica facturaron en USA en el año 2008, 14 Billones de US\$ y en el año 2012, 23 billones de US\$³.

Los biomateriales, históricamente han estado muy unidos a la medicina y especialmente a la cirugía desde la antigüedad.

Recientemente, en el 2007 se ha descubierto en Egipto una de las prótesis más antiguas del mundo, que data entre 1000-600 a.C. Científicos de la Universidad de Manchester, encontraron un dedo gordo artificial en el pie de una momia que sería la prótesis funcional más antigua

del mundo, se trata de un dedo, de cuero y madera, actualmente en el Museo del Cairo.



► Figura 1. Prótesis de dedo del pie de cuero y madera Museo del Cairo.

De esa misma época Richard Jackson de la Universidad de Brigham Young, en Estados Unidos, descubrió en otra momia egipcia, de 3000 años de antigüedad (siglos XVI-XI a.C.), un clavo de 23 centímetros de longitud de hierro fijado con resina al hueso a nivel de la rodilla para conseguir una artrodesis de la misma.



► Figura 2. Clavo de 23 centímetros de longitud de hierro fijado con resina al hueso.

Es un hecho conocido el que los fenicios, etruscos, chinos y aztecas empleaban el oro en cirugía dental, hace más de 2000 años.

Hipócrates (Cos 460 a.C.) tenía un conocimiento exhaustivo de las fracturas, conocía los principios de la tracción y contra-tracción. Desarrolló férulas especiales para las fracturas de tibia, similares a un fijador externo. También ideó el banco Hipocrático o "scamnum" para el tratamiento de deformidades ortopédicas. Considero que todos los avances que Hipócrates nos ha legado, así como su observación clínica cuidadosa y pensamiento racional, deben ser especialmente reconocidos por todos los profesionales.

El erudito romano Plinio el Viejo (23-79 d. C.) escribió sobre un general romano de la Segunda Guerra Púnica (218-210 a. C.) a quien le amputaron el brazo derecho. Se le colocó una mano de hierro para que sostuviera el escudo y pudo volver al campo de batalla.

Se atribuye a Rhazés (850-923d.C.), médico persa, la utilización del yeso por primera vez en medicina, en su tratado médico "Hawi ". Otro persa, Abu Mansur Muwaffak describió la colocación de yesos para fracturas y otras lesiones óseas de los miembros.

Ambroise Pare (Francia 1532) Diseñó una gran variedad de fórceps, instrumentos y férulas de todas clases. Con la ayuda de fabricantes de armaduras, diseñó miembros artificiales de hierro. La mayoría tenían una finalidad cosmética, Paré también diseñó un corsé para escoliosis y una bota para pies zambos.

Nicholas Andry (1658-1759) fue profesor de Medicina en la Universidad de París y decano de la facultad de física, en 1741, a la edad de 81 años, publicó un famoso libro llamado Orthopaedia: O el Arte de Corregir y Prevenir Deformidades en Niños por métodos que pueden ser fácilmente aplicados por los mismos padres o por los encargados de la educación de los niños.

En este libro, Andry introduce la palabra Ortopedia, la cual deriva de las palabras griegas: derecho y niño.

En 1829, H. S. Levert realizó los primeros estudios tendientes a determinar la compatibilidad biológica de materiales para implantes, ensayando plata, oro, plomo y platino en perros.

En 1870, el cirujano inglés Lord Joseph Lister introduce las técnicas quirúrgicas asépticas, las que reducen la infección abriendo así las puertas a las modernas prácticas quirúrgicas.

En 1886, el cirujano alemán H. Hansmann empleó por primera vez placas de acero para facilitar la reparación de fracturas de huesos. Éstas adolecían de defectos de diseño y se deterioraban rápidamente en el cuerpo humano.

Años más tarde, en el 19° Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía se presentaron los primeros conceptos para el implante total de cadera, algunos de los cuales todavía están en práctica.

En 1893, W. A. Lane desarrolla un sistema de tornillos de carbón para placas de fijación de fractura de huesos.

En los inicios del siglo XX con el descubrimiento de la penicilina en 1928, por Alexander Fleming y el desarrollo de los rayos X, animó a los cirujanos a realizar implantes al tener mas control sobre la infección.

En 1931, un cirujano de Boston, Marius Smith-Petersen desarrolla un dispositivo de vidrio destinado a la aplicación en prótesis parciales de cadera y clavos para la fijación de huesos.

En 1936, se introducen las aleaciones base cobalto para cirugía ortopédica, gracias a los trabajos de C. S. Venable y W. G. Stuck. Estas aleaciones se convirtieron en las más populares dentro del campo de la ortopedia.

En 1938, cirujanos británicos llevan a cabo el primer reemplazo total de cadera, como consecuencia de los desarrollos generados por la medicina durante la Segunda Guerra Mundial, se introducen nuevas técnicas ortopédicas y quirúrgicas.

En 1943, P. H. Harmon experimentó con copas de acrílico para reemplazo de la articulación de cadera y tres años más tarde, los hermanos Judet en Francia introducen una prótesis de cadera de acrílico, pero ésta demostró

ser muy débil, con lo que se concluye que debe realizarse un esfuerzo para estudiar y mejorar las aleaciones metálicas como candidatas para futuras prótesis.

En 1959 se produce un hito que pasará a ser el más importante dentro de la historia de los implantes de cadera. El cirujano ortopedista inglés Sir John Charnley comienza un estudio sistemático de reemplazos totales de cadera con un bajo coeficiente de fricción, siendo el primero en introducir el polímero Teflón como integrante del reemplazo de cadera y al polimetilmetacrilato como cemento para unir los implantes al hueso⁴. Posteriormente, estos cementos fueron refinados a efectos de producir una adhesión a más largo plazo.

En la década de los 70 comienza el uso de materiales porosos para asegurar el crecimiento del hueso alrededor del implante, en la siguiente década, se mejoraron sustancialmente, tanto los materiales como las técnicas quirúrgicas. En 1984, el cirujano William Harris, en colaboración con el MIT (Massachusetts Institute of Technology) desarrolla el equipamiento necesario para medir in vivo (en el cuerpo de un ser vivo) la presión real a la que es sometida una prótesis de cadera funcional, y finalmente en ese mismo año, se introduce el sistema modular de reemplazo de cadera que consistía en una prótesis formada por varias partes cambiables.

■ 3. BIOMATERIALES

■ 3.1. Definición

Con el fin de mejorar nuestra comprensión en el campo de los biomateriales es importante definir lo que es un biomaterial, una serie de conceptos se han desarrollado para dicho termino. Hasta hace poco, la definición mas utilizada fue una de consenso alcanzada en el *Consensus Conference of the European Society for Biomaterials* celebrado en Chester (Reino Unido) en marzo de 1986 como: *“Un material diseñado para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del cuerpo”*⁵

Sin embargo, en septiembre del 2009 una definición mas avanzada fue introducida definiendo a un biomaterial como: *“cualquier sustancia o combinación de sustancias diseñadas para interaccionar con componentes de sistemas biológicos vivos en el curso de cualquier procedimiento diagnostico, o terapéutico en medicina humana o veterinaria”*.

Tradicionalmente en los estudios de biomateriales, se ha realizado un enfoque de cuestiones, tales como la biocompatibilidad, la reacción del tejido receptor hacia el implante, la citotoxicidad y las propiedades estructurales del implante⁶. Estos aspectos son importantes y proporcionan las bases científicas para un entendimiento claro y bastante exitoso de los materiales utilizados en la práctica clínica, *pero hoy en día se esta dando un paso mas adelante en la ciencia de la implantología del futuro, con el desarrollo de la ingeniería tisular.*

■ 3.2. Requisitos de los biomateriales

La disciplina que estudia los biomateriales se basa en el conocimiento de la *interacción sinérgica con el receptor* y ese conocimiento abarca la descripción de su estructura, composición, características, propiedades, comportamiento en medio biológico, manejo y aplicaciones. Ciencias biológicas, ciencias químicas, ciencias mecánicas, ciencias físicas, ingeniería y ciencias medicas son necesarias para la comprensión de todas las interacciones entre los biomateriales y el tejido vivo, con el fin de que estos biomateriales desempeñen su función adecuadamente.

Dado que en el cuerpo humano existe un ambiente altamente corrosivo, se imponen requisitos muy estrictos en las propiedades de los materiales candidatos a ser implantados, así factores decisivos a la hora de evaluar los biomateriales son su biocompatibilidad y su duración por lo tanto es necesario 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.

Este es un concepto importante a tener en cuenta; por lo tanto, un biomaterial debe de ser biocompatible, no cancerígeno, resistente a la corrosión, de baja toxicidad y escaso desgaste⁷.

Sin embargo, dependiendo de su aplicación, diferentes requerimientos pueden surgir y en ocasiones estos requerimientos pueden ser completamente opuestos. Un ejemplo sería el par cerámica/cerámica en la prótesis de cadera, que consigue una gran dureza y resistencia para evitar la emisión de partículas, pero presenta una gran fragilidad. Generalmente los requisitos de los biomateriales pueden ser agrupados en 4 amplias categorías⁸: Biocompatible, Esterilizable, Funcional y Manufacturable.

3.2.1. Biocompatibilidad

Cuando un biomaterial entra en contacto con un organismo vivo, este reacciona ante las superficies del mismo por diferentes mecanismos: El primero es el contacto del material en el medio extracelular, causante en algunos casos de la reacción de toxicidad , pero en otros casos será de adhesión y estas reacciones habitualmente son mediadas por la superficie topográfica del implante^{9,10}.

Si nos centramos en los metales, en lo referente a la solución o reacción química del biomaterial con el organismo, se crea un fenómeno específico dependiente de cada biomaterial en el que se forman 3 capas diferenciadas: La primera es el propio metal, la segunda es la capa de interfaz tejido-metal y la tercera el tejido¹¹. Se han considerado 3 definiciones de biocompatibilidad la oficial, la normativa y la practica.

La definición oficial de biocompatibilidad, consensuada en la Conferencia celebrada en Chester de la European Society for Biomaterials de 1987¹², donde se expone que la biocompatibilidad es la capacidad de un material

de ser utilizado en una aplicación específica, con una respuesta adecuada del tejido receptor, esta misma sociedad en el año 1986 había dado la definición normativa de biomaterial.

Esta es una definición amplia, pero que no profundiza sobre cómo se puede medir. Esta carencia se suple con la normativa ISO 10993-1 sobre biocompatibilidad donde se detallan una serie de ensayos ¹³ que debe superar un biomaterial para ser considerado biocompatible. La norma es útil sobre todo para detectar posibles daños irreversibles sobre los tejidos, o sobre el organismo en general, producidos por el uso de una muestra de material ensayado. Estos daños hacen referencia a la posible geno-toxicidad, carcinogenicidad, toxicidad sobre el feto en gestación, citotoxicidad, alergias, sensibilización al mismo y efectos de los residuos procedentes de la esterilización.

Un estallido inicial de la respuesta inflamatoria es esperado y en ocasiones es considerado esencial en los procesos de curación, sin embargo, un proceso inflamatorio prolongado no es deseable y puede inducir a necrosis tisular o incompatibilidad¹².

Si el material después de aproximadamente un mes de implantación, queda envuelto en una capa de tejido fino, blando (fibroso o cartilaginoso) avascular y si esta reacción es poco agresiva, un cirujano de forma práctica considerara que el material es biocompatible. De acuerdo con esta propiedad, en la práctica clínica, se intentará buscar una aplicación terapéutica adecuada para el material¹⁴.

3.2.2. Esterilizabilidad

El biomaterial debe de ser capaz de soportar la esterilización, estas técnicas incluyen rayos gamma, gas, autoclave y no debe tener interacción, ni debe de afectarse, por ninguno de estos procesos.

3.2.3. Funcionalidad

La funcionalidad de un biomaterial depende de su capacidad de adaptarse o conseguir la forma adecuada para desempeñar una función particular.

3.2.4. Manufacturabilidad

Frecuentemente se ha dicho que hay diversos materiales adecuados para ser biocompatibles, sin embargo, es frecuente que, en algunos casos, durante el proceso de fabricación, este altere sus propiedades funcionales por lo que, los ingenieros de materiales pueden y deben contribuir de una forma significativa a mejorar o conseguir mantener esta propiedad durante el proceso de fabricación.

■ 3.3. Interacciones de los tejidos biológicos con biomateriales

Cuando un biomaterial es implantado en el cuerpo humano inicialmente interacciona con la sangre, consecuentemente la superficie expuesta del biomaterial será cubierta por las proteínas del plasma del huésped. Ahora la adsorción de proteínas es responsable, por modulación de la conducta de las células y de que estas se adhieran a la mencionada superficie¹⁵. Una vez adheridas las proteínas, se origina una determinada cascada de eventos según las respuestas celulares específicas. Por ejemplo, es conocido que el fibrinógeno inicia la respuesta inflamatoria aguda¹⁶ Para algunos autores, la rugosidad de la superficie y la composición del biomaterial, han sido mostrados como los más importantes parámetros en la regulación de la actividad celular en el proceso de osteointegración¹⁷. Sin embargo, se están realizando esfuerzos para confeccionar una superficie de biomaterial que promueva la adsorción de la matriz proteica y esta a su vez guíe la respuesta celular¹⁸.



► Figura 3. Superficie de titanio con fibrinógeno adherido, obtenido con microscopia de fuerza atómica y por SEM.

Este es el motivo por el que la adsorción del fibrinógeno en la superficie de biomateriales es importante para la valoración de su biocompatibilidad. Siendo en ocasiones muy interesante su adhesión a las superficies de biomateriales para la integración del implante como es el caso de los biomateriales empleados en Cirugía Ortopédica y en Odontología. En cambio, la adhesión de fibrinógeno a otros biomateriales como son las prótesis valvulares y prótesis vasculares puede ser negativa en lo que respecta a facilitación de procesos trombóticos en las mismas. Además del fibrinógeno la presencia de proteínas adsorbidas tales como albúmina, factores del complemento, fibronectina, vitronectina, γ globulinas, modulan las interacciones de las células inflamatorias y pueden inducir respuestas de aceptación o de rechazo¹⁸. La forma en la que las células reaccionarán a esta superficie dependerá de las propiedades químicas de esta (hidrofobicidad, dureza, etc.), de la microestructura (porosidad, tamaño de poro, área efectiva, etc.) y de las propiedades mecánicas del material (módulo de elasticidad, etc.).

■ 3.4. Clasificación de los biomateriales

Según su origen^{5,1}:

- Materiales biológicos:
 - Tejidos blandos (Piel, tendón, pericardio)
 - Tejidos duros (hueso, dentina)
- Materiales Sintéticos:
 - Polímeros (Polimetilmetacrilato, PEEK, etc.) Tienen propiedades cercanas a los tejidos vivos. Son los biomateriales más usados en implantes e ingeniería de tejidos.
 - Metales (Acero, Ti, Ti-aleaciones, Cr-Co, Ta) Poseen buenas propiedades mecánicas. Usados, por ejemplo, en prótesis ortopédicas, implantes dentales.
 - Cerámicas (Alúmina, hidroxiapatita, fosfato tricalcico, etc.) Son químicamente inertes y estables. Usados, por ejemplo, en prótesis óseas, válvulas de corazón.

-
- Materiales compuestos (Composites) Sus propiedades son muy variadas según los elementos que los constituyan. Usados en todos los campos de la bioingeniería.

Según su respuesta biológica⁹:

- Biotolerados Son encapsulados por una capa de tejido conjuntivo fibroso (PMMA, acero inoxidable, Cr-Co).
- Bioinertes. La superficie del material, es recubierta por una capa de óxido estable, presenta contacto directo con el hueso, y no se produce inhibición de la osteogénesis (Ti, Ti-aleaciones, alúmina, circonia).
- Bioactivos producen un enlace químico directo con el hueso circundante (fosfato cálcico, hidroxiapatita, biovidrios), gracias a su capacidad para fijar proteínas inductoras en su superficie.

Al tratar de entender la evolución de la investigación de los biomateriales y su disponibilidad clínica una nueva clasificación se está desarrollando según la investigación realizada en biomateriales en los últimos 60 años, cuatro generaciones diferentes parecen estar claramente marcadas¹⁹.

- Materiales (primera generación), bioinertes.
- Materiales (segunda generación), bioactivos y biodegradables.
- Materiales (tercera generación). diseñados para estimular respuestas celulares específicas a nivel molecular.
- Materiales (cuarta generación) Gracias al desarrollo del conocimiento sobre la interacción biomaterial/medio biológico a nivel molecular, celular y tisular, ha sido posible elaborar biomateriales que se caracterizan por la capacidad de estimular células específicas para ayudar al cuerpo a curarse y a reparar sus propios tejidos de manera natural siguiendo procesos fisiológicos

Estas cuatro generaciones No deben interpretarse de forma cronológica, pero sí conceptual, ya que cada generación representa una evolución en los requisitos y propiedades de la materiales involucrados Esto significa que en la actualidad, la investigación y el desarrollo todavía se está dedicando a los biomateriales que según sus propiedades, podría ser considerado de primera o segunda generación, además los materiales

de una nueva generación, no necesariamente anulan el uso de los de la anterior, de hecho *biomateriales de primera generación*, se utilizan con éxito en una amplia gama de aplicaciones, pero si que es cierto que los materiales de *tercera y cuarta generación abrirán nuevas posibilidades de tratamientos y aplicaciones pero no están destinados a sustituir a los materiales de generaciones anteriores.*

■ 3.5. Materiales de Primera Generación

Cuando los materiales sintéticos fueron utilizados por primera vez en aplicaciones biomédicas el único requisito era “lograr una combinación adecuada de propiedades físicas, para emparejarlos con el tejido reemplazado con una mínima respuesta tóxica sobre el huésped”²⁰. Estos fueron los de “primera generación”, según la clasificación de Hench, porque eran “inertes” con el fin de evitar la respuesta inmune y la reacción de cuerpo extraño al mínimo.

3.5.1. Materiales Metálicos

Como dijimos anteriormente los materiales metálicos, utilizados en implantes quirúrgicos, fueron fundamentalmente el oro y la plata hasta el siglo XVIII. Posteriormente empezaron a utilizarse los aceros y ya en el siglo XX, aparecieron los aceros inoxidables y las aleaciones de cromo-cobalto-molibdeno, siendo en la década de los años 40 cuando se introdujo el titanio y sus aleaciones en el campo de la medicina. No todos los materiales metálicos son aceptados biológicamente por parte de los tejidos. Deben poseer una buena reacción a la corrosión, la corrosión es un proceso electroquímico superficial que puede debilitar un implante además de liberar cantidades considerables de iones metálicos que pueden provocar reacciones indeseables tanto a nivel local, como sistémico.

Los metales que superan estas condiciones son los aceros inoxidables, las aleaciones de base cobalto, el titanio y sus aleaciones y otros de menor uso como el tantalio y metales nobles como el platino y el oro.

El acero inoxidable ha sido ampliamente utilizado en traumatología, dispositivos temporales como placas de osteosíntesis para fracturas, tornillos y las primeras prótesis de cadera cementadas²¹ entre otros,

debido a su relativo bajo costo, disponibilidad y fácil procesamiento. Su uso en las prótesis articulares ortopédicas está en la actualidad restringida, porque otras aleaciones metálicas, como las basadas en Ti y Co-Cr, exhiben superiores propiedades mecánicas, superior resistencia a la corrosión y mucho mejor osteointegración.

En la actualidad unos nuevos aceros inoxidable denominados austeníticos que son aceros fabricados con el contenido de cromo y níquel en las siguientes proporciones 16% a 26% de cromo y 6% a 22% de níquel. Los aceros austeníticos tienen considerablemente mejor resistencia a la corrosión que los aceros martensíticos y ferríticos, y se caracterizan por su excelente resistencia mecánica y resistencia a la oxidación a elevadas temperaturas. Esto es un claro ejemplo de nuevos materiales con un rendimiento mejorado que se han desarrollado cronológicamente durante la segunda generación, pero que desde un punto de vista conceptual pertenece a la primera. La resistencia al desgaste del acero inoxidable austenítico es bastante pobre y esta es la razón por la cual en estudios tribológicos de fricción de par metal-metal en articulaciones como la cadera (cabeza femoral y copa acetabular) se descartaron, debido a que al ser sometidos a fricción generan un número no desdeñable de partículas de residuos metálicos de desgaste que inducen a un rápido aflojamiento del implante, al desencadenar reacciones inflamatorias locales además, esas partículas metálicas han deportado alta toxicidad al paciente y genotoxicidad en la mujer fértil. Es por lo que cuando se utilizan cabezas femorales metálicas se deben utilizar copas acetabulares de polietileno ultra alto peso molecular.

El titanio fue descubierto en 1791 por William Gregor, cuando estudiaba un metal gris plata que había encontrado. Poco después en 1795 un químico austriaco Martin Kalprotz le dio el nombre de titanio. Es el noveno elemento más abundante de la corteza de la tierra. Virtualmente se encuentra en todas las rocas ígneas y sus sedimentos, El mineral más importante del que se extrae el titanio es el rutilo (óxido de titanio) muy abundante en áreas costeras. El titanio como metal no se usó fuera de laboratorio, hasta que en 1946 William Justin Kroll, desarrolló un método para poder producirlo comercialmente, mediante reducción del $TiCl_4$, con magnesio, y este método, llamado método de Kroll, fue el primer

proceso que permitió la obtención de cantidades apreciables de titanio y es el método utilizado en la actualidad.

En la década de los años 50 el Gobierno de los Estados Unidos potenció los estudios relativos al titanio y a sus aleaciones, ya que, debido a sus excelentes propiedades, caracterizadas por una densidad reducida, una excelente relación resistencia mecánica/densidad y un buen comportamiento a altas temperaturas, las aleaciones de titanio constituyen un material muy útil en los campos de la industria aeroespacial y militar. En la década de los 60, se amplió su uso a otras aplicaciones como la industria química, debido a su excelente resistencia a la corrosión²².

Por lo tanto, el titanio y sus aleaciones, tras originalmente haber sido utilizadas en aeronáutica, se convirtieron en materiales de gran interés en el campo biomédico, debido a sus excelentes propiedades que incluyen un módulo elástico moderado de aproximadamente 110 GPa, una Buena resistencia a la corrosión y baja densidad (aprox. 4700 kg mK3). Fue después Branemark en 1964²³ que descubrió lo que él llamó la oseointegración, “fenómeno por el que el titanio y sus aleaciones son capaces de unirse quedando integrado en el hueso”. La osteointegración es un tema muy relevante para el anclaje de implantes en el hueso circundante, Se está haciendo un gran esfuerzo en el diseño y optimización de superficies de biomateriales. Avances en el estudio de las interacciones entre entidades biológicas (proteínas y células) y materiales de superficie han señalado el papel esencial que juegan los parámetros de superficie biomaterial tales como rugosidad²¹ la humectabilidad²⁴ y carga electrostática²⁵.

Las aleaciones de cobalto utilizadas como biomateriales se pueden dividir en dos tipos: la aleación moldeable CoCrMo y las aleaciones forjadas CoNiCrMo. Los dos elementos básicos son el cobalto (65 %) y cromo (35 % en peso) que forman una solución sólida. Se añade Mo para producir un grano más pequeño que produce una mayor resistencia después de moldear o forjar. Las aleaciones moldeadas fueron las primeras utilizadas para acetábulos de prótesis total de cadera. Un aspecto que se debe tener en cuenta para la aplicación de esta aleación es que el ritmo de la liberación del níquel difiere sustancialmente del acero inoxidable 316L y por tanto debe desaconsejarse a personas susceptibles de alergia

al níquel. Asimismo, deben evitarse las soldaduras en esta aleación ya que las uniones son lugares propicios para la aparición de corrosión. El módulo de elasticidad de las aleaciones base cobalto, está entre 220 y 234 GPa que es superior incluso al de los aceros inoxidable (200-210 GPa). Este hecho afecta sin duda al proceso de transferencia de carga entre el implante y el hueso.

Otro biomaterial metálico es el Tantalio, Los implantes de tantalio tienen una estructura porosa, con el fin de conseguir que el hueso neoformado crezca dentro de estos microporos. Cuando se prepara como metal trabecular, su porosidad es del 80-85 %, y el tamaño medio de sus poros es de aproximadamente 500 micras. La estructura completa tiene un módulo elástico intermedio entre el hueso cortical y el hueso esponjoso

3.5.2. Materiales cerámicos

Los biomateriales cerámicos de primera generación más empleados son la alúmina, circonia y varias cerámicas porosas. Estos materiales no metálicos tienen una gama limitada de formulaciones y su microestructura es altamente dependiente del proceso de fabricación aplicado sobre todo en lo que se refiere a los procesos térmicos empleados en su fabricación. Su aplicación pionera en cirugía ortopédica fue en las cabezas femorales de las prótesis de cadera y en cúpulas acetabulares donde demostraron una excelente resistencia a la corrosión y al desgaste con una buena compatibilidad y nula toxicidad, pero por otro lado presentan fragilidad, y escasa tenacidad²⁶. Esta es la razón por la cual una combinación ampliamente aceptada consiste en utilizar alúmina para la cabeza de la articulación de la cadera. Mientras que el componente acetabular está hecho de polietileno ultra alto peso molecular PE (UHMWPE)

3.5.3. Polímeros

Algunos ejemplos de polímeros de la primera generación son caucho de silicona, PE, resinas acrílicas, Poliuretanos, polipropileno (PP) y el más conocido el polimetilmetacrilato (PMMA).

3.5.3.1. Polimetilmetacrilato. (PMMA).

Los cementos óseos acrílicos han jugado un papel clave en el anclaje de prótesis al hueso circundante en artroplastias cementadas²¹. Estos cementos

se iniciaron con la base de los cementos dentales y posteriormente se utilizaron en la cirugía ortopédica con la ayuda del químico D Smit. Están formados por dos componentes, por un lado, el polvo que es un prepolimerizado y por otro un monómero en fase líquida activo acelerador y estabilizador, estos dos componentes se mezclan en una pasta que después de la polimerización el monómero se endurece y proporciona una excelente fijación primaria de los implantes, pero no promueve una fijación secundaria biológica. Hay una serie de inconvenientes asociados a su uso: El monómero residual puede entrar en el torrente sanguíneo produciendo una embolia grasa, la gran exotérmica en el entorno puede producir necrosis térmica del hueso circundante, la contracción del cemento durante la polimerización produce brechas y pérdida de contacto entre el cemento y la prótesis o entre el cemento y el hueso.

Recientemente, los cementos acrílicos han sido utilizados en técnicas de refuerzo vertebral percutáneo vertebroplastia y cifoplastia^{27,28}, dos procedimientos quirúrgicos destinados a reforzar lesiones del cuerpo vertebral por fracturas habitualmente patológicas, bien por osteoporosis o por procesos tumorales y metastáticos, para estabilizarlo y restaurarlo. El PMMA utilizado en las técnicas de refuerzo vertebral, tiene unas características algo diferentes al convencional, en lo que respecta a la mayor viscosidad, menor capacidad exotérmica, suele estar mezclado con contraste radiopaco²⁹. Pero no mejora su osteointegración respecto a los convencionales, habiéndose detectado pequeñas necrosis óseas en las vértebras tras las técnicas de refuerzo vertebral²⁵. Es por este motivo por lo que se han buscado alternativas a estos cementos. A este respecto nuestro grupo³⁰ consiguió una buena osteointegración en estudios "in Vitro" al mezclar PMMA, con Hidroxiapatita al 20%, concentración en la que no se ven alteradas las propiedades biomecánicas del PMMA, en las que apreciamos proliferación y adhesión de osteoblastos a este cemento, así como ausencia de toxicidad sobre los mismos, en este mismo estudio conseguimos diferenciar células madre mesenquimales a osteoblasto al cultivarlas sobre este PMMA mezclado con Hidroxiapatita trabajo que obtuvo premio a la mejor comunicación en el Congreso de la Sociedad Iberoamericana de columna vertebral en el año 2013.



► Figura 4. Superficie de cemento PMMA con HA al 20%, y con células madre mesenquimales adheridas.

3.5.3.2. Elastomeros de silicona

La silicona, es un polímero sintético cuya composición química es de Silicio-Oxígeno, es flexible y suave al tacto, no se desgasta, no envejece, no exuda nunca, evitando su deterioro y corrosión sobre los materiales que estén en contacto con la misma, tiene gran resistencia a todo tipo de uso, no es contaminante. La silicona posee una resistencia a la tracción de 70 Kg/cm² con una elongación promedio de 400%. A diferencia de otros materiales, la silicona mantiene estos valores aun después de largas exposiciones a temperaturas extremas su utilización en medicina va desde implantes de senos, implantes testiculares, implantes pectorales, lentes de contacto, y una gran variedad de usos médicos.

En Cirugía Ortopédica los implantes de silicona fueron introducidos por primera vez por Swanson a mediados de la década de 1960³¹ para la realización de artroplastias de las articulaciones cabeza de radio, metacarpofalángicas, metatarsfalángicas, en pacientes con severas deformidades de las manos habitualmente provocadas por la artritis reumatoide consiguiendo mejoras en el dolor y la movilidad. Pero las frecuentes roturas de estos implantes de silicona como otras complicaciones como subluxación, aflojamiento y abrasión han limitado su uso actualmente³².

En los 2 últimos años se está utilizando en técnicas de refuerzo vertebral percutáneo compitiendo con el PMMA, la llamada elastoplastia³³.

3.5.3.3. *Fibra de carbono*

Las fibras de carbono también se han utilizado en ortopedia como Biomateriales de primera generación, principalmente como ligamentos, implantes en la columna vertebral³⁴ y también en alguna prótesis auditiva. Sin embargo, la principal preocupación con estos implantes es su liberación de residuos de carbono en los alrededores tejidos lo que ha provocado efectos adversos al depositarse en las células causando apoptosis³⁵. En consecuencia, esto significa que el uso de estos materiales debe mantener restricciones a menos que se evite la liberación de residuos de carbono, por lo que en la actualidad su uso está limitado a placas de osteosíntesis tanto en huesos largos como en columna vertebral dado que al ser radiopacas y no alterar la señal en estudios RMN pueden ser útiles en cirugía tumoral para el seguimiento por imagen del paciente³⁶.

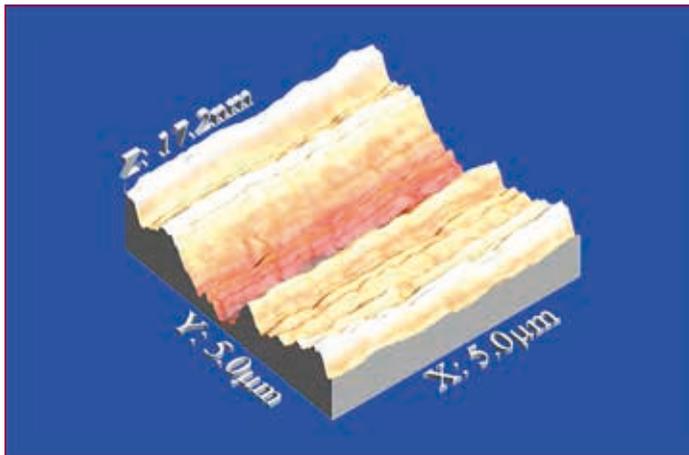
■ 3.6. Materiales de Segunda Generación

La segunda generación de biomateriales aparecieron a finales de los años 80 y primeras décadas de los 2000, y este periodo se definió por el concepto de “bioactividad” caracterizado por el desarrollo de materiales llamados bioactivos por su capacidad para interactuar con tejidos biológicos con el fin de mejorar la respuesta por la interacción de estos materiales sobre las células con el objeto de activar y dirigir comportamientos específicos, como la mineralización, adhesión etc.

3.6.1. *Metales*

Ninguno de los materiales metálicos utilizados en ortopedia es bioactivo “per se”. Sin embargo, modificaciones de sus superficies pueden conseguir que lo sean. La primera sería el desarrollo de superficies nanotexturizadas ya sea por casualidad o diseño, podría optimizar la adhesión y crecimiento celular en las superficies de los implantes. Así una manipulación simple, como la rugosidad de una superficie para aumentar la nanotextura, ha demostrado que aumenta la adhesión y el crecimiento celular sobre el titanio. Es por lo que la industria ha mostrado un interés creciente en el desarrollo de procesos enfocados a la manipulación de estas superficies³⁷. El efecto de las propiedades

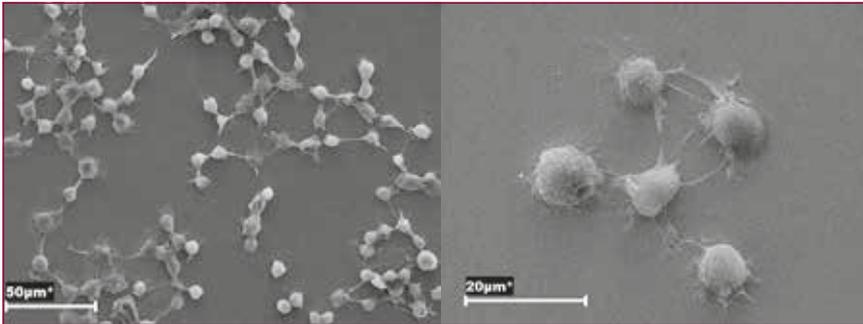
físicas de la superficie, como es la topografía sobre el comportamiento celular es un proceso bastante reciente, este concepto ha permitido racionalizar el efecto que la rugosidad tiene sobre la respuesta celular como así ha demostrado nuestro grupo sobre las superficies de titanio. Trabajo que obtuvo el premio de investigación de la Academia Medico Quirúrgica de Santiago de Compostela año 2009



► Figura 5. Rugosidad de superficie de Ti medido por microscopia de fuerza atómica.

Por lo tanto, varios enfoques pueden ser considerados para obtener metales bioactivos:

1. Tratamientos químicos mediante la aplicación de diferentes sustancias químicas podremos cambiar la superficie de los biomateriales uno de los cuales es la *implantación iónica*. Este procedimiento consiste en acelerar iones de un material determinado bajo un campo eléctrico e impactarlo contra el sólido que se quiere modificar. De esta forma podemos cambiar las propiedades superficiales del metal por ejemplo la incorporación de iones de plata al titanio favorecer la adherencia celular y limitar el crecimiento de determinadas bacterias³⁸.



► Figura 6. Osteoblastos adheridos a superficie de titanio tomada por SEM.

2. Silanización: La silanización consiste en añadir moléculas de silano a la superficie del metal³⁹. El grupo silano (SiH_4) puede ser modificado para dar diferentes propiedades a la superficie a tratar, con lo que se favorece la adhesión celular.
3. Autoformación de monocapas: Es un mecanismo de tratamiento de superficies semejante al anterior, pero aquí en vez de crearse las membranas por la tensión superficial, creamos una capa ordenada por fuerzas de Van Der Waals tras la aplicación de una energía externa⁴⁰. De esta forma podemos crear grupos funcionales como anhídros, perfluoruros, fosfatos, etilenglicol, etc.
4. Impresión de microcontacto: Mediante este tratamiento podemos crear patrones en un micromolde de silicona. Este se impregna con proteínas, silanos o polímeros y se aplica a la superficie a tratar^{39, 41} con lo que se mejora la adhesión y proliferación celular.
5. Coberturas: El tratamiento mediante cobertura con determinados materiales es un proceso que favorece la osteointegración de implantes. Para ello, las cerámicas biológicas sobre todo la Hidroxiapatita⁴² se emplean en tratamientos de recubrimiento para incrementar la adhesión de células que se diferenciaron a osteoblastos. Estos implantes recubiertos, por una parte, deben conseguir una estabilidad primaria inicial suficiente para que la capa de hidroxiapatita establezca una unión efectiva con el hueso circundante; por otra parte, la

fijación de la hidroxiapatita al sustrato metálico debe ser perdurable. Existen diferentes técnicas para la aplicación de un recubrimiento de hidroxiapatita sobre un sustrato metálico que pueden condicionar las condiciones químicas, metálicas y biológicas de la cobertura. Actualmente las técnicas más utilizadas son las basadas en un spray de plasma⁴³. Otros sistemas como la electroforesis obtienen capas de hidroxiapatita menos uniformes y con una pobre fijación al sustrato metálico⁴⁴.

6. Texturización: Con esto lo que se consigue es modificar la forma de la superficie del material con el fin de modificar sus relaciones con el medio en el que se encuentran. Al realizar estas modificaciones podemos cambiar las propiedades tribológicas, mecánicas y químicas en la superficie del material⁴⁵, pero quizás lo que más nos interese es poder cambiar la forma en la que la superficie interacciona con las proteínas y células del medio en el que se encuentra, cambiando sus propiedades osteointegradoras. Desde el punto de vista de la respuesta celular, al cambiar una superficie pulida por una rugosa, favorecemos la adhesión celular y su diferenciación a osteoblastos, y escogiendo patrones determinados podemos favorecer o impedir esta reacción⁴⁶. Recientemente se ha modificado la superficie de biomateriales con láser de alta potencia, con pulsos de foto segundos de duración, lo que genera modificaciones de superficie en el espectro nanométrico. Estos tratamientos con láser crean patrones periódicos en función de las propiedades del haz de luz que favorecen la respuesta celular y consiguen que la matriz extracelular se oriente con patrón específico y sobre ésta superficie las células se adhieren con un patrón anisotrópico que recuerda más al tejido óseo vivo⁴⁶. De esta forma la matriz extracelular se orienta en función del dibujo/patrón periódico creado por el láser y las células se adhieren al mismo de forma anisométrica de la misma forma que lo hacen en el hueso vivo. Nuestro Grupo ha demostrado que las superficies modificadas por pulsos periódicos de láser LIPSS favorece la diferenciación de células madre mesenquimales a osteoblastos cuando están adheridas a esta superficies⁴⁷

3.6.2. Cerámicas

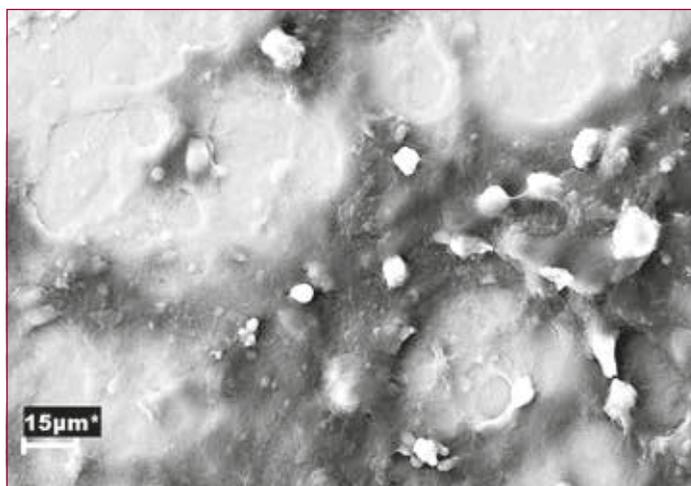
Larry Hench⁴⁸ estableció una clasificación actual de biomateriales cerámicos el que los agrupa en 3 clases de acuerdo con la respuesta desarrollada en la interfaz, tejido vivo/implante.

- a) Cerámicas bioinertes serían las descritas anteriormente como de primera generación No presenta interacción química o biológica las mas representativas son la Alúmina y la Circonia ⁴⁹
- b) Cerámicas bioactivas (semi-inerte) Existe una fuerte unión en la interfaz hueso/implante Los fosfatos cálcicos son las llamadas cerámicas bioactivas ya que se fijan químicamente al hueso. Se han utilizado principalmente como rellenos de defectos óseos⁵⁰.

El silicio juega un papel esencial en la formación ósea, de hecho, se sabe que los iones de silicio están involucrados en el proceso de calcificación de los huesos jóvenes⁵¹. Así, la presencia de silicio en cerámicas biológicas y en los biovidrios tienen un significativo efecto en el proceso de osteogénesis. De hecho, se ha demostrado que la incorporación de silicio en apatitas induce la formación de una mayor cantidad de tejido óseo, que en las no cubiertos⁵²

- c) Cerámicas biodegradables o absorbibles existe una degradación y absorción por el tejido circundante. La hidroxiapatita es el principal compuesto inorgánico del tejido óseo, es una apatita compuesta esencialmente por fósforo y calcio, su fórmula corresponde a $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ con una relación calcio-fósforo de 1,67⁵³, aunque algunos materiales han sido llamados hidroxiapatita por diversos investigadores en realidad presentan unas relaciones Ca/P variables que van de 2.0 a valores tan bajos como 1,3. Sin embargo la American Society for Testing and Materials ha determinado los patrones de referencia tanto para la hidroxiapatita (1989) como para los fosfatos tricálcicos (1987) de modo que su pureza pueda ser determinada y controlada⁵⁴. Así la relación calcio-fosforo de la Hidroxiapatita debe ser como se ha comentado de 1,67 mientras que la de los fosfatos tricálcicos será de 1.538.

La Hidroxiapatita es un material biocompatible y de baja degradación, no es soluble en la mayoría de los fluidos conocidos, no crea tejido fibroso durante el proceso de implantación por lo que es completamente inocua. Además, debido a su osteoconductividad, permite movilizar los iones Ca^{2+} del tejido óseo condicionando y consolidando la unión hueso-implante. Cabe destacar que los procesos de osteointegración y osteoconducción del a HAp, están influenciados por sus propiedades físico-químicas, incluyendo el tamaño, la morfología del grano, estructura cristalina, porosidad, textura superficial y relación Ca/P.



► Figura 7. Superficie de Hidroxiapatita con osteoblastos adheridos a su superficie.

Las cerámicas bioactivas, como la hidroxiapatita, han demostrado en estudios realizados a lo largo de las últimas tres décadas ser biocompatible, no tóxicas y capaces de unirse al hueso, permitiendo una verdadera osteointegración⁵⁵. Nuestro grupo demostró en estudios nanométricos de biocompatibilidad que la hidroxiapatita era superior a otros biomateriales en la capacidad de adhesión de osteoblastos, trabajo que obtuvo el Premio Mauricio Riosalido de Investigación en Cirugía Ortopédica otorgado por la SECOT en el año 2009.

Otra consideración a tener en cuenta con la hidroxiapatita es su capacidad de osteoinducción.⁵⁶ Una de las primeras definiciones de osteoinducción, fue propuesta en 1968 por Alexander Friedenstein "La inducción de las células indiferenciadas para formar células osteoprogenitoras. Fueron pioneros los descubrimientos del Traumatólogo americano Marshall Urist el cual descubrió que la matriz ósea desmineralizada induce la formación de tejido óseo en músculos de varios modelos animales, también su descubrimiento de la Proteína Morfogenética Ósea BMP como único inductor de la formación heterotópica de tejido óseo. Basado en sus estudios, Urist³⁶ definió el proceso de neoformación de hueso, por los procesos de autoinducción como "el mecanismo de diferenciación celular para formar tejido óseo debido a efecto físico químico sobre otro tejido"

3.6.3. Polímeros

Esta segunda generación se caracterizó por el desarrollo de biomateriales reabsorbibles que muestren una descomposición química controlada y la reabsorción de las cadenas poliméricas, Pueden ser de origen natural o sintético. En las últimas décadas, estos materiales han sido utilizados en muchas aplicaciones ortopédicas como la sustitución ósea, Reparación de fracturas, intento de reparación de cartílago, menisco y también como suturas, varillas, tornillos y placas⁵⁷.

Desde un punto de vista mecánico el polímero deberá tener unas propiedades semejantes a un biomaterial metálico, el uso de estos implantes bioabsorbibles tienen varias ventajas sobre el uso de los tradicionales metálicos como reducir el efecto de protección contra el estrés, eliminar las subsiguientes cirugías que puedan ser necesarias para retirar el implante metálico, mejorar la imagen diagnóstica postoperatoria evitando los artefactos. La biodegradabilidad se origina principalmente por hidrólisis de la cadena principal del polímero y en menor medida, por actividad enzimática⁵⁸. Los tiempos de degradación dependen de múltiples factores como la cristalinidad del polímero, peso molecular, térmica, porosidad, concentración de monómeros, geometría y localización del implante. En un Medio acuoso, el agua penetra en la mayor parte del polímero y forma enlaces químicos de la fase amorfa, acortando las cadenas de polímeros⁵⁹.

3.6.4. Composites

Los primeros composites eran biomateriales compuesto por una matriz (resina) y un refuerzo de fibras naturales⁶⁰. Este tipo de materiales a menudo imitan la estructura de tejidos vivos involucrados, pero en sus inicios presentaron importantes problemas sobre todo por la incapacidad de moldear el implante para adaptarse al paciente o el método de fabricación, que era costoso y complejo.

En la década de 1980, los compuestos bioactivos de segunda generación se desarrollaron a medida que los cirujanos pudieron dar forma a estos implantes para adaptarse a sus pacientes, la aplicación de estos materiales ha sido más exitosa y el hecho de ser bioactivo ha llevado a uniones más fuertes entre el implante y el hueso de soporte, por lo que los implantes han progresado hasta su uso clínico después de su tratamiento inicial. Sin embargo, la mayoría de estos solo podrían usarse en aplicaciones de baja carga. Pero ya en la década de 2000 el número de implantes compuestos en aplicación clínica ha aumentado sustancialmente. Las mejoras provienen de la aplicación de tecnologías de compuestos de ingeniería para aumentar las propiedades mecánicas y el uso de componentes bioactivos para aumentar la bioactividad de los materiales y dispositivos.

■ 3.7. Materiales de tercera generación. Ingeniería de tejidos

Los biomateriales de tercera generación están destinados a ser nuevos. Materiales que son capaces de estimular respuestas celulares específicas a nivel molecular iniciando de esta forma la ingeniería tisular. Langer y Vacanti⁶² dieron una definición clara de la ingeniería de tejidos como un campo interdisciplinario que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida, hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función del tejido.

Sin lugar a dudas, la ingeniería de tejidos tiene como objetivo proporcionar una solución permanente al reemplazo de tejidos que son defectuosos o se han deteriorado debido a diferentes condiciones patológicas. *Se ha convertido en una alternativa prometedora al trasplante de tejidos u órganos.* Dentro de este enfoque utiliza herramientas interdisciplinarias para

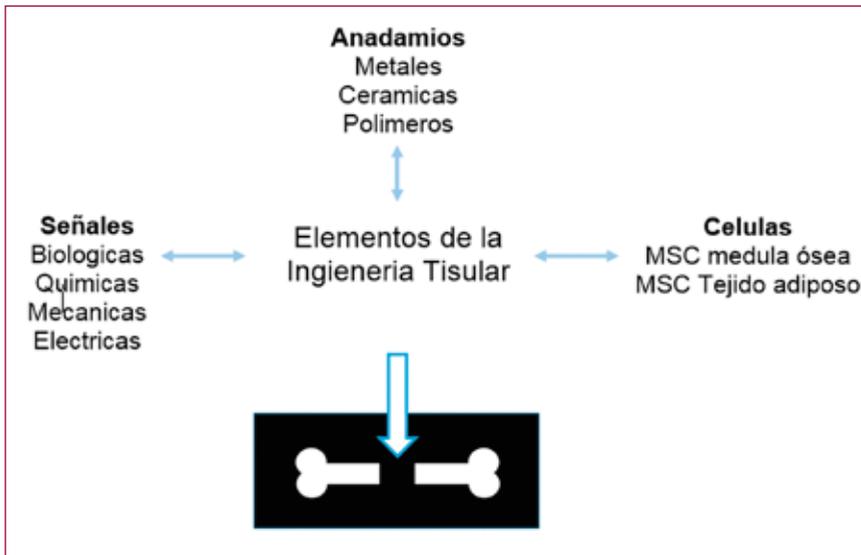
producir dispositivos que tienen el potencial de integración y regeneración de un tejido funcional específico tras su implantación.

En el campo de la ortopedia⁶³, la estrategia de ingeniería de tejidos tiene puestos sus objetivos en una serie de patologías músculo esqueléticas como la pseudoartrosis en las fracturas, las osteonecrosis, la reparación de defectos óseos y defectos osteocondrales, las infecciones osteoarticulares y como nuevo reto el tratamiento de tumores y de las metástasis óseas.

Fundamentalmente, el paradigma de la ingeniería⁶⁴ de tejidos consiste en 3 elementos (la llamada triada de la ingeniería tisular)

- Soportes o Andamios (Scaffolds)
- Generación de señales
- Células

Estos 3 elementos se pueden combinar o ser utilizados de forma independiente para intentar generar tejidos en un número ilimitado de situaciones.



► Figura 8. Paradigma de la ingeniería de tejidos en Cirugía Ortopédica.

3.7.1. Andamios

Los andamios o soportes de ingeniería tisular son biomateriales citocompatibles a los que las células pueden adherirse y / o reemplazar con la matriz extracelular y generar los tejidos nativos. Pueden ser de dos o tres dimensiones ((2 o 3D). Debido a su sistema abierto de poros interconectados, el andamio proporciona un entorno mecánicamente estable que puede albergar las células requeridas y los componentes biológicos y así permitir la migración, adherencia y crecimiento celular, al mismo tiempo apoyar la organización del tejido en crecimiento cuando este se implanta in vivo ⁶⁵.

Sobre la base de la composición del material, los andamios se pueden dividir en 3 clases básicas: metales, cerámicas y polímeros.

Los andamios también pueden dividirse aún por su origen (naturales sintéticos e híbridos) y su capacidad de degradación (no reabsorbibles o reabsorbibles)

Muchas consideraciones son importantes en la selección de un andamio para ortopedia, con el fin de obtener propiedades mecánicas y durabilidad son de suma importancia para un dispositivo exitoso. Otro factor importante a considerar es la tasa de reabsorción, si un andamio se reabsorbe demasiado rápido, puede que no sea capaz de soportar el crecimiento de nuevos tejidos. Si un andamio resorbe demasiado lento, puede no integrarse completamente con los tejidos circundantes y puede presentar riesgos asociados como cuerpos extraños crónicos.

El efecto del andamio sobre las células nativas puede ser importante a la hora de elegir un material⁶⁶. Los andamios pueden ser osteoconductores (es decir, permitir el crecimiento de los huesos, como los sulfatos de calcio⁶⁶) o osteoinductores (es decir, promover activamente el crecimiento óseo en un defecto como la Hidroxiapatita). También ciertos andamios con propiedades cuidadosamente seleccionadas pueden reclutar células madre y dirigir su diferenciación hacia el tejido adecuado de elección⁶⁷.

3.7.2. Señales

Son el paradigma de la ingeniería de tejidos, podríamos definirlos como factores ambientales generados externamente que activan mecanismos

in vivo de la regeneración tisular, induciendo a las células a crear tejidos viables que pueden influir en la regeneración de los mismos. Como en el caso de los andamios, estas señales se pueden desglosar en subcategorías incluyendo señales biológicas, químicas, mecánicas y eléctricas.

3.7.2.1. Señales biológicas

En Ortopedia, la señal biológica más utilizada es rhBMP-2, un potente factor de crecimiento osteogénico. Productos clínicos que contienen rhBMP-2 han sido aprobados por la FDA⁶⁹. Sin embargo, últimamente parece que rhBMP-2 está asociado con un riesgo sustancialmente mayor de eventos adversos como su asociación con neoplasias malignas como el osteosarcoma⁷⁰.

Otra fuente común de señales biológicas utilizadas en ingeniería de tejidos es el plasma rico en plaquetas (PRP) y sus diferentes variantes⁷¹. PRP es una combinación de componentes sanguíneos que son aislados y concentrados (por centrifugación). Si bien el uso de PRP es atractivo debido a la facilidad de obtención, su eficacia real en la regeneración musculoesquelética actualmente es incierta⁷². Otras señales biológicas serían, hormonas o diversos péptidos que estimularían la proliferación del tejido requerido en el proceso reparador.

Además de estos factores biológicos, las señales también pueden ser generadas por las propias células a través de técnicas de ingeniería genética, aunque existe alguna controversia sobre la seguridad para los enfoques in situ^{73,74}. Y se debe investigar también la posible carcinogenicidad asociada⁷⁵.

3.7.2.2. Señales químicas

Las señales químicas pueden promover la curación al influir en la vía inflamatoria o actuando directamente en las células, secuencias peptídicas. El estudio de señales químicas es un área de interés creciente en la comunidad de la medicina regenerativa⁷⁶. Los antibióticos son un ejemplo de señales químicas en ingeniería de tejidos.

En un defecto ortopédico infectado como un secuestro, tras su limpieza se pueden introducir antibióticos específicos encapsulados para la administración local dentro de un andamio y regular su liberación para estimular la curación⁷⁷.

3.7.2.3. Señales mecánicas

Las señales mecánicas se han utilizado durante mucho tiempo para estimular el crecimiento y formación ósea como en la llamada osteogénesis de distracción. Estudios recientes han demostrado que las señales mecánicas pasivas proporcionadas por los andamios (como la rigidez del sustrato, la rugosidad y la porosidad) Puede influir en la diferenciación de las células madre hacia líneas celulares específicas⁷⁸.

3.7.2.4. señales eléctricas

Las señales eléctricas han demostrado ser importantes en la generación de tejido musculoesquelético funcional como la neo-inervación de neotejidos⁷⁹, pero no han sido explorados tan a fondo en relación con otras señales celulares para aplicaciones de ingeniería de tejidos en ortopedia⁸⁰.

3.7.3. Células

Con el fin de crear tejidos vivos, así como la integración de la ingeniería de vida con tejidos del huésped nativo, las células deben estar presentes, las células se pueden implantar en un andamio por diversos métodos como la liberación de quimioquinas⁸¹, la unión de ligandos celulares al andamio⁸², también tiene mucha importancia la capacidad de osteoconducción y osteoinducción, de los andamios.

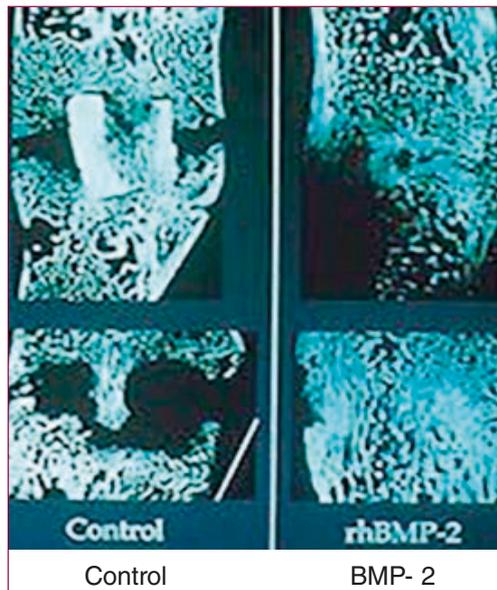
Además, la ingeniería tisular puede implicar la manipulación celular, que no es un tema simple ni directo, y además representa un inconveniente principal para el uso generalizado de esta técnica en los hospitales.

El mejor y más eficaz tipo de célula comúnmente utilizado es la célula madre mesenquimal (MSC)⁸³. Dependiendo de su entorno, los MSC tienen la capacidad para diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, mioblastos, y tenocitos así como otras células adultas⁸⁴. Comparado con otras poblaciones de células madre, como las células progenitoras neurales, las MSC son relativamente más fáciles de cosechar, sin embargo, la fuente óptima para MSC es controvertida en este momento.

El estándar oro son MSC extraídas por aspirado de médula ósea; sin embargo, las MSC derivadas de tejido adiposo están generando interés en

este campo debido a su mayor disponibilidad, menores costos y facilidad de expansión⁸⁵. Células MSC derivadas del líquido amniótico es otra fuente interesante que ha sido recientemente investigada demostrando tener capacidad de osteogénesis y condrogénesis en pequeños modelos animales^{86,87}. La sangre del cordón umbilical también esta siendo investigada para la osteogénesis.

El origen de estas MSC^{88,89} pueden afectar la calidad de la reparación del tejido⁹⁰. Inicialmente, se creía que el mecanismo primario de acción de las MSC implantadas dentro de un defecto óseo era estructural y se asumió que las propias MSC implantadas proliferarían, se diferenciarían y generarían la propia matriz extracelular requerida para reparar el defecto, sin embargo, estudios recientes han revelado los tremendos efectos pleiotrópicos de las MSC.



► Figura 9. Artrodesis vertebral intersomatica a los 3 meses en ovejas, grupo control con injerto intersomatico, grupo BMP-2 colocación de esponja intersomatica con BMP.”

Las células, MSC secretan una variedad de citoquinas y modulan reacciones inflamatorias, así como las vías de respuesta inmune⁹¹. Debido a estos efectos inmunomoduladores la implantación de MSCs alogénicas lleva mínimo riesgo de rechazo por parte del huésped y están disponibles comercialmente.

Las MSC se están explorando en una serie de ensayos clínicos para una Multitud de enfermedades autoinmunes⁹² un reciente informe ha demostrado que ninguna infección o tumor se ha desarrollado en pacientes tratados con MSC para la osteoartritis en 11 años de seguimiento⁹³. También se han ensayando estrategias acelulares, estas presentan ventajas sobre productos que contienen células⁶⁷, que puedan conllevar un riesgo potencial de rechazo o transmisión de la enfermedades, que tienen las poblaciones celulares heterogéneas. Por ejemplo, está claro que rhBMP-2 combinado con un andamio de colágeno tiene una amplia capacidad de regeneración en las artrodesis de la columna vertebral consiguiendo la fusión sin la adición de ningún MSC exógeno⁹⁴. Sin embargo, para enfermedades complejas como la osteonecrosis, cuando se requieran capacidades inmunomoduladoras y pleiotrópicas se pueden requerir de MSC para tratamiento⁹⁵.

Otro importante avance en lo que respecta a los biomateriales de tercera generación en la elaboración de andamios es la impresión 3D, es una técnica muy prometedora para el procesamiento de implantes metálicos específicos de cada paciente para crear arquitecturas complejas con características internas controladas de nano, micro y macro escala, con una geometría externa personalizada. Sin embargo, en la actualidad, hay una serie de cuestiones que deben ser tenidas en cuenta en la elaboración de estos sofisticados implantes para su uso clínico. Estos incluyen avances en visualización y técnicas de modelización. De hecho, a pesar de que las tomografías computarizadas se producen en cortes muy finos, la imagen solo puede generar la acumulación de los múltiples segmentos, convirtiéndose en una fuente de error. Si bien este error puede no ser significativo para las características de macroescala, como la elaboración de una hemipelvis o cualquier estructura ósea, su impacto a nivel de micro y nano escala puede ser significativo. Además, la resolución de los métodos de montaje también deben mejorar para la recreación fiel

de las arquitecturas modeladas. Una vez superados estos obstáculos, la impresión 3D de los implantes puede convertirse en una modalidad segura e indispensable en medicina personalizada⁹⁶.

■ 3.8. Materiales de cuarta generación

Gracias al desarrollo del conocimiento *de los avances en proteómica celular y genómica*, así como sobre la interacción biomaterial/medio biológico a nivel molecular, celular y tisular, ha sido posible elaborar biomateriales que se caracterizan por la capacidad de estimular células específicas para ayudar al cuerpo a autocurarse y a reparar sus propios tejidos de manera natural siguiendo procesos fisiológicos⁹⁷. Estos materiales son los biomateriales de **cuarta generación**, también llamados “biomateriales inteligentes”. Están considerados más como una herramienta que ayudara a la autocuración del propio organismo .

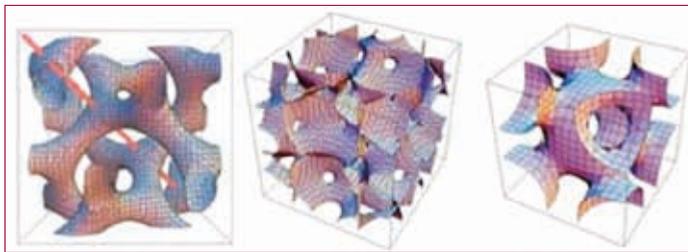
Para conseguir este objetivo es necesario que existan fuertes interacciones entre los elementos constituyentes en la ingeniería tisular principalmente a base de modificar y mejorar los andamios y las señales con el fin de obtener un microambiente adecuado para reparar tejidos estructurales y funcionales, o sea la regeneración de tejidos in situ a través del desarrollo de un andamio específico para el objetivo deseado. Este andamio debe poder controlar de manera eficiente el microentorno del huésped y reclutar células madre del progenitor, utilizando la propia capacidad de regeneración del cuerpo.

En la actualidad, los materiales híbridos se están investigando exhaustivamente con el objetivo de imitar el microambiente del líquido extracelular para poder desarrollar productos bioactivos resistentes y rentables con el fin de modificar andamios para la ingeniería del tejido óseo⁹⁸. Este enfoque es de gran interés para los científicos que trabajan en este campo, ya que permite la fabricación de materiales que en su composición pueda combinar las propiedades sinérgicas de los diferentes constituyentes. Por ejemplo, un polímero sintético y un vidrio pueden asociarse como un material único en el que el vidrio constituye la fase bioactiva de la matriz y el polímero las propiedades mecánicas, sin embargo, estos híbridos presentan dos inconvenientes principales: El primero es su degradación no homogénea

en los fluidos corporales. Aunque se ha demostrado que estos materiales poseen interacciones químicas a nanoescala⁹⁹, estas interacciones suelen ser débiles (es decir, van der Waals, iónicas, enlaces de hidrógeno) y fáciles de romper, como consecuencia, esto conduce a un desprendimiento rápido y no homogéneo de las diferentes fases.

El segundo inconveniente es que para ser reconocido como un implante temporal exitoso, los andamios deberían degradarse a una velocidad que coincida con la formación del nuevo tejido para no alterar sus propiedades mecánicas¹⁰⁰.

Dentro de este grupo de materiales híbridos orgánico/inorgánico se ha convertido en un importante tema de estudio y dentro de estos los llamados materiales mesoporosos están recibiendo un creciente interés por parte de la comunidad científica, en los que el recubrimiento de sílice determina sus propiedades fisicoquímicas y les otorga propiedades destacadas como una estructura mesoporosa muy estable, altas superficies de contacto (1000 m²/g), volumen de poro grande, regular con diámetros ajustables (2–50 nm) y sistemas de canales porosos organizados homogéneamente en estructura hexagonal (2D) o cúbica (3D). Estos biomateriales tienen un importante interés en aplicaciones de catálisis, separación, adsorción, sensores y administración de medicamentos¹⁰¹.



► Figura 10. Ultraestructura del microporo en material mesoporoso.

A estos biomateriales de cuarta generación se le puede aplicar distintos estímulos bioeléctricos o magnéticos (señales).

Se pueden manipular las señales bioeléctricas celulares para estimular la regeneración tisular y monitorizar las respuestas celulares y a su vez

permitir la comunicación con los tejidos del huésped utilizando señales piezoeléctricas¹⁰². Al parecer la estimulación piezoeléctrica tiene muchos efectos beneficiosos notables, incluida la mejora de la regeneración ósea y nerviosa in vivo.

También a estos materiales se les puede añadir sustancias con propiedades magnética como la magnetita, a través de la cual nosotros podremos regular, a nivel local y nanométrico la salida al medio extracelular de diferentes sustancias y medicamentos, como antibióticos, antineoplásicos, BMP etc... Para la elaboración y estudio de estos biomateriales se ha acaba de crear una Red Multidisciplinar dentro de la USC, a la que me honra pertenecer en la que esperamos a corto plazo tener los primeros resultados.

En conclusión, en el momento actual las opciones en el tratamiento de las diferentes patologías ósteoarticulares está en continuo desarrollo y se están abriendo nuevas direcciones en el campo de la regeneración ósea con enfoques mecánicos y biológicos con especial atención a los andamios (Scaffolds) y las señales, que cada vez toman mas protagonismo en esta reparación del tejido óseo, paralelamente, el campo de los biomateriales esta en continua evolución y ahora la tecnología es capaz de crear soluciones que imitan la características biológicas y materiales del tejido a sustituir.

Así mismo los avances técnicos como la creación de estructuras 3D, permite la elaboración de implantes a medida con estructuras mecánica y biológicamente complejas que pueden conducir a la regeneración e inducir la capacidad de curación intrínseca propia del nuestro organismo.

He dicho.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Haralson RH, Zuckerman JD. Prevalence, health care expenditures, and orthopedic surgery workforce for musculoskeletal conditions. *Jama*. 2009; 302 (14):1586-1587.
2. International A. Handbook of materials for medical devices. ASM international; 2003.
3. Freedonia Group. Orthopedic Implants: US Industry Forecasts for 2012 and 2017. USA, 2008.
4. Goto E, Teranishi T, Tsuji M, Ando M. Long-term clinical results of Charnley total hip arthroplasty using a matte satin-finished stem: a 30-year average followup study. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2014;19(6):959-64.
5. Cordero A. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Actualizaciones Fundación SECOT 3. Barcelona (España). Ed. Masson;2003
6. Jamisson RD, Gilbertson LN. Composite materials for implants, applications in the human body (American Society of testing and Materials). Philadelphia USA: 1993 ASTM STP 1178
7. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ and Lemonds JE editors. Biomaterials. Science: an introduction to materials in medicine. New York (NY): Elsevier Sc; 1996.
8. Teoh S.H. Introduction to biomaterials engineering and processing. In: *Engineering Materials for biomedical applications*. Vol. I (USA): Ed. World Scientific; 2004. p. 1-4.
9. Yaszemski MJ. Biomaterials in orthopedics. New York: M. Dekker; 2004. vi, 457 p.
10. Chang H, Wang Y, Eberli D. Regenerative Medicine and Tissue Engineering—Cells and Biomaterials. InTech, Rijeka, Croatia. 2011:569
11. Kasemo B, Lausmaa J. Material-tissue interfaces: the role of surface properties and processes. *Environmental health perspectives*. 1994; 102 Suppl 5:41- 5.

12. Willians DF, editors. Definitions in Biomaterials proceeding of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials. Chester, Progress en Biomedical Engineering. Amsterdam: Elsevier; 1987.
13. High Performance Biomaterials. Part. 2 Fundamental proprieties and test methods. Pennsylvania (USA). Ed. Michael Szycher Tecnomicy Publishing Co; 1991. p. 37-142.
14. Greco R.S. Implantation Biology. In: The host response and biomedical devices. New York: John Wiley & Sons; 1988.
15. Jenney CR, Anderson JM, Adsorved serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behaviour. *J Biolog Mater Res.* 2000; 49:435-47.
16. Tang L, Faton JW. Fibrinogen mediates acute inflammatory response to biomaterials. *J Exp Med.* 1993; 178:2147-56.
17. Diener A, Niever B, Lüten F, Becker P, Beck U, Neumann HG, Rychly J. Control of focal adhesion dynamics by material surface Characteristics. *Biomaterials* 2005; 52:413-21.
18. Horbett TA, Brash JL. Proteins and interfaces II. *Fundament Appl*
19. Hench, L. & Polak, J. 2002 Third generation biomedical materials. *Science* 295, 1014–1017.
20. Banhart, J. 2001 Manufacture, characterisation and application of cellular metals and metal foams. *Prog. Mater. Sci.* 46, 559–632.
21. Charnley, J. 1960 Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J. Bone Joint Surg.* 42B, 28–30.
22. Gluszek J, Masalski J, Furman P, Structural and electrochemical examinations of PACVD TiO₂ films in Ringer solutions. *Biomaterials* 997; 18:789-94.
23. Branemark, P. I., Breine, U., Johansson, B., Roylance, P. J., Röckert, H. & Yoffey, J. M. 1964 Regeneration of bone marrow. *Acta Anat.* 59, 1-46.
24. Anselme, K., Bigerelle, M., Noel, B., Dufresne, E., Judas, D. Hardouin, P. 2Qualitative and quantitative study of human osteoblast adhesion on materials with various surface roughnesses. *J. Biomed. Mater. Res* 49, 155–166.

-
25. Webb, K., Hlady, V. & Tresco, P. A. Relationships among cell attachment, spreading, cytoskeletal organization, and migration rate for anchorage-dependent cells on model surfaces. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, 49, 362–368
 26. Hench, L.L. & Wilson, J. 1993 *Introduction to bioceramics*. Singapore: World Scientific.
 27. Phillips, F. M. Minimally invasive treatments of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2003, 28, S45–S53.
 28. Togawa D, Bauer TW, Lieberman IH, Takikawa S. Histologic evaluation of human vertebral bodies after vertebral augmentation with polymethyl methacrylate. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Jul 15; 28(14):1521.
 29. Carrodeguas, R. G., Vazquez, B., San Roman, J. & Madronero, A. 2002 Barium titanate-filled bone cements I. Chemical, physical and mechanical characterization. *Int. J. Polym. Mater.* 51, 591–605. (doi:10.1080/714975801).
 30. Pino Mínguez J, Jorge Mora A, Couceiro Otero R, García Santiago C. Study of the viability and adhesion of osteoblast cells to bone cements mixed with hydroxyapatite at different concentrations to use in vertebral augmentation techniques. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015 Mar-Apr;59 (2):122-8.
 31. Swanson, A. B. 1968 Silicone rubber implants for replacement of arthritic or destroyed joints in the hand. *Surg. Clin. North Am.* 48, 1113–1127.
 32. Hirakawa, K., Bauer, T. W., Culver, J. E. & Wilde, A. H. 1996 Isolation and quantitation of debris particles around failed silicone orthopaedic implants. *J. Hand Surg.* 21, 819–827.
 33. Bornemann R, Rommelspacher Y, Jansen T R, Sander K, Wirtz, DC, Pflugmacher R, Elastoplasty: A Silicon Polymer as a New Filling Material for Kyphoplasty in Comparison to PMMA-Pain Physician 2016; 19:E885-E892.
 34. Tullberg, T. Failure of a carbon fiber implant. A case report. *Spine* 1998, 23, 1804–1806.
 35. Brandwood, A., Noble, K. R. & Schindhelm, K. 1992 Phagocytosis of carbon particles by macrophages in vitro. *Biomaterials* 13, 646–648

36. Salame K, Ouaknine G E R, Razon N, Rochkind S. The use of carbon fiber cages in anterior cervical interbody fusion. *Neurosurg Focus* 12 (1):Article 1, 2002.
37. Kim JS, Kang SM, Seo KW, et al. Nanoscale bonding between human bone and titanium surfaces: osseohybridization. *Biomed Res Int* 2015; 2015:960410.
38. Krischok S, Blanck C, Engel M, Gitt R, Ecke G, Schawohl. Spie L, Schrempel F, Hildebrand G Liefeth K. Influence of ion implantation on titanium surfaces for medical applications, *Surface Science* Volume 601, Issue 18, 15 September 2007, Pages 3856-3860.
39. Vanderleyden RKs Comparative Study of Silanisation Reactions,. *Surfaces Science* 2006, pp 262-263.
40. Ducheyne, P., Radin, S. & Heughbaert, C. 1990 Calcium phosphate ceramic coating on porous titanium: effect of structure and composition on electrophoretic deposition, vacuum sintering and in vitro dissolution. *Biomaterials* 11,244–254.
41. Ratner BD. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 2nd ed. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press; 2004. xii, 851.
42. Furlong R. The application and clinical behaviour of hidroxyapatite ceramic in prosthetic coatings. *J Bone Joint Surg. Br.* 1998; 80:31- 32.
43. De Groot, K., Klein, C. P., Wolke, J. G. & Bliciek-Hogervorst, J. M. 1990 Plasma-sprayed coatings of calcium phosphate. In *CRC handbook of bioactive ceramics*, vol. II (eds T. Yamamuro, L. L. Hench & J. Wilson), pp 133–142, Boca Raton, FL: CRC Press Inc
44. Serekian P. Process application of hydroxyapatite coating. En: Greesing R. and Manley MT editors. *Hydroxyapatite coating in orthopaedic surgery*. New York: Raven Press. Ltd 1993; p. 405-409
45. Kurella A, Dahotre NB. Review paper: surface modification for bioimplants: the role of laser surface engineering. *Journal of biomaterials applications*.2005; 20 (1):5-50
46. Fu J, Hu Y, Guo Z, Zhang Y, Hao Y, Li S. Effect of surface microtopography of titanium material on the behaviors of rabbit osteoblast in vitro. *Applied Surface Science*. 2008; 255 (2):286-9.

-
47. Matsugaki A, Aramoto G, Ninomiya T, Sawada H, Hata S, Nakano T. Abnormal arrangement of a collagen/apatite extracellular matrix orthogonal to osteoblast alignment is constructed by a nanoscale periodic surface structure. *Biomaterials*. 2015; 37:134-43.
 48. Jorge Mora A., Imaz N, Garcia Lecina E., O'Connor GM., Gómez Vaamonde R., Alonso Perez R., Franco Trepate E., García Santiago C, Pino Minguez J., Nieto D In Vitro response of bone marrow mesenchymal stem cells (hBMSCs) On laser-induced periodic structures surface for hard Tissue replacement: Comparison between tantalum and titanium. *Optics and Lasers in Engineering*, 2018. 11 34-41.
 49. Hench LL Bioceramics: from concept to clinic. *J. AM Ceram. Soc.* 1991, 24, 1487-1510.
 50. Villiermaux, F. 2000 Zirconia–alumina as the new generation of ceramic–ceramic THP: wear performance evaluation including extreme life conditions. In *Transactions of the Sixth World Biomaterials Congress, Society for Biomaterials*.
 51. Vogel, M., Voigt, C., Gross, U. & Müller-Mai, C. 2001 In vivo, comparison of bioactive glass particles in rabbits. *Biomaterials* 22, 357–362.
 52. Carlisle, E. M. 1970 Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science*, 1970, 167, 279–280.
 53. Patel, N., Best, S. M., Bonfield, W., Gibson, I. R., Hing, K. A., Damien, E. Revell, P. A. A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and Silicon substituted hydroxyapatite granules. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2002, 13, 1199–1206.
 54. Manley M. Calcium phosphate biomaterials: a review of the literature. En: Geesink R and Manley M. Editores. *Hydroxylapatite coatings in orthopaedic surgery*. New York: Raven press, Ltd; 1993. p.1-23.
 55. Jaffe W, Scott B. Current concepts review. Total hip arthroplasty with hydroxylapatite coated prosthesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1996; 78:1918-1934.
 56. Takagi, S., Chow, L. C. & Ishikawa, K. 1998 Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials* 19, 1593–1599.
 57. Cao, W. & Hench, L. L. 1996 Bioactive materials. *Ceram. Int.* 22, 493–507.

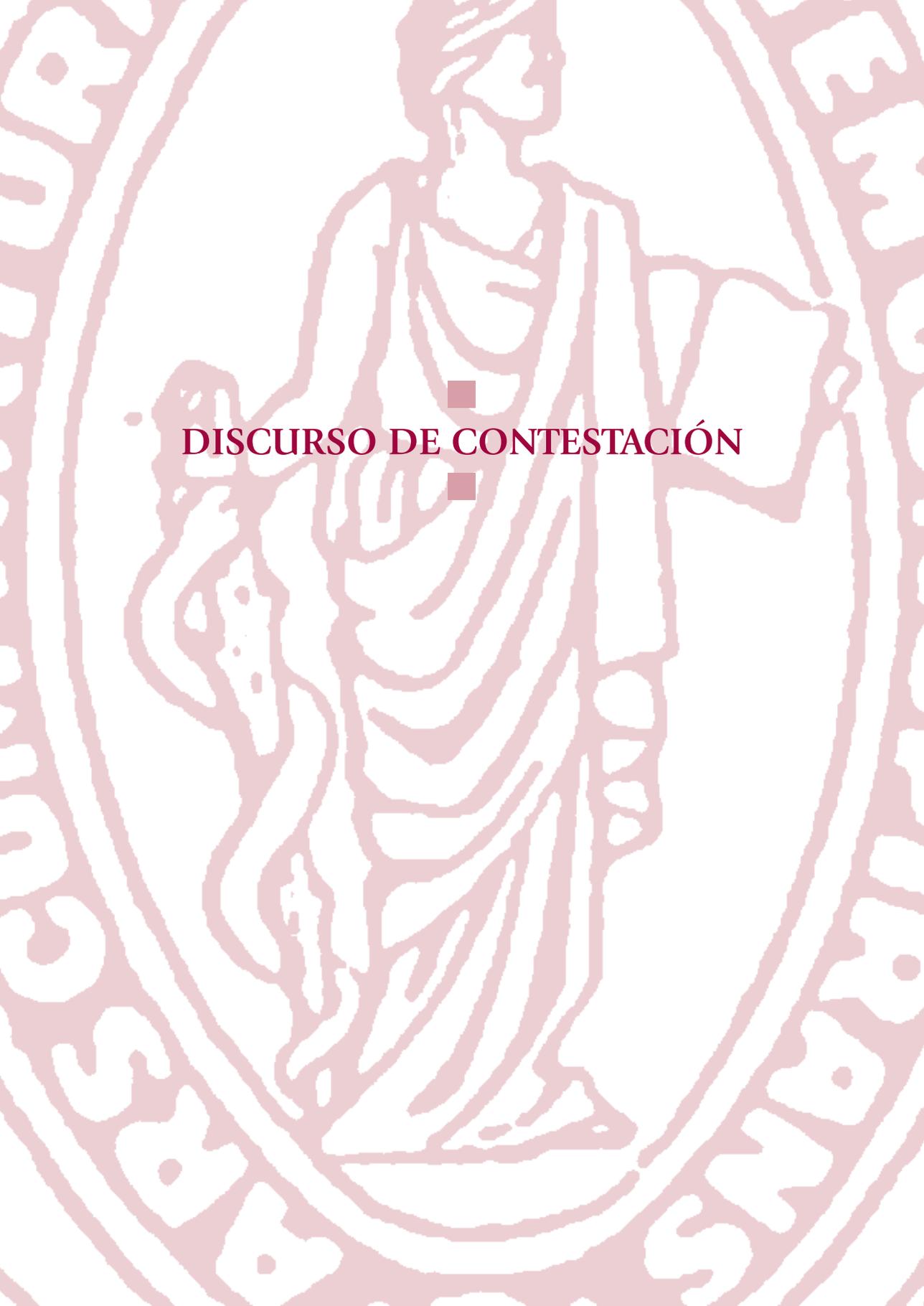
58. Ciccone, W., Motz, C., Bentley, C. & Tasto, J. 2001 Bioabsorbable implants in orthopaedics: new developments and clinical applications. *J. Am. Acad. Orthop.Surg.* 9, 280–288.
59. Li, S. M. & McCarthy, S. 1999 Further investigations on the hydrolytic degradation of poly (DL-lactide). *Biomaterials* 20, 35–44.
60. Gopferich, A. 1996 Mechanism of polymer degradation and erosion. *Biomaterials* 17, 103–114.
61. Scholz M-S, Blanchfield JP, Bloom LD, The use of composite materials in modern orthopaedic medicine and prosthetic devices: A review. November 2011 *Composites Science and Technology* november 2011, 71(16):1791-1803.
62. Praveen Kumar A Jackson Irudhayam S 2, Naviin D. A Review on Importance and Recent Applications of Polymer Composites in Orthopaedics *International Journal of Engineering Research and Development*, Volume 5, Issue 2 (December 2012), PP. 40-43.
63. Langer R, Vacanti JP *Tissue Engineering*, Science, New Series, Vol. 260, No. 5110. (May 14, 1993), pp. 920-92.
64. Tataru A M, Mikos AG, *Tissue Engineering in Orthopaedics*, *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98:1132-9.
65. Atala A, Kasper FK, Mikos AG. Engineering complex tissues. *Sci Transl Med.* 2012 Nov 14; 4(160):60rv12.
66. Robert M. Nerem. Cellular engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, September 1991, Volume 19, Issue 5, pp 529–545.
67. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN; American Academy of Orthopaedic Surgeons. The Committee on Biological Implants. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am.*2001; 83(Suppl 2 Pt 2):98-103.
68. Schuttler KE, Efe T. Tissue regeneration in orthopedic surgery—do we need cells? *Technol Health Care.* 2015; 23(4):403-9.
69. Ravichandran R., Gandhi S., Sundaramurthi D., Sethuraman S., Krishnan UM Hierarchical mesoporous silica nanofibers as multifunctional

-
- scaffolds for bone tissue regeneration *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2013 Vol. 24, No. 17, 1988–2005.
70. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J.* 2011 Jun; 11(6):471-91.
 71. Skovrlj B, Koehler SM, Anderson PA, Qureshi SA, Hecht AC, Iatridis JC, Cho SK. Association between BMP-2 and carcinogenicity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Dec; 40(23):1862-71.
 72. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (platelet-rich plasma-PRP, platelet-rich fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Jan; 4(1):3-9. Epub 2014 May 8.
 73. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E, Ayeni OR, Bhandari M. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Feb 15; 94(4): 298-307.
 74. Lu CH, Chang YH, Lin SY, Li KC, Hu YC. Recent progresses in gene deliverybased bone tissue engineering. *Biotechnol Adv.* 2013 Dec; 31(8):1695-706. Epub 2013 Aug 29.
 75. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. Orthopedic gene therapy—lost in translation? *J Cell Physiol.* 2012 Feb; 227(2):416-20.
 76. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 Jan; 3(1):24-40.
 77. Laurencin CT, Ashe KM, Henry N, Kan HM, Lo KW. Delivery of small moleculesfor bone regenerative engineering: preclinical studies and potential clinical applications. *Drug Discov Today.* 2014 Jun; 19(6):794-800. Epub 2014 Feb 6.
 78. Shah SR, Kasper FK, Mikos AG. Perspectives on the prevention and treatment of infection for orthopaedic tissue engineering applications. *Chin Sci Bull.* 2013; 58 (35):4342-8.

79. Banks JM, Mozdzen LC, Harley BA, Bailey RC. The combined effects of matrix stiffness and growth factor immobilization on the bioactivity and differentiation capabilities of adipose-derived stem cells. *Biomaterials*. 2014 Oct; 35(32):8951-9. Epub 2014 Jul 30.
80. Chen MC, Sun YC, Chen YH. Electrically conductive nanofibers with highly oriented structures and their potential application in skeletal muscle tissue engineering. *Acta Biomater*. 2013 Mar;9 (3):5562-72. Epub 2012 Oct 23.
81. Qazi TH, Mooney DJ, Pumberger M, Geissler S, Duda GN. Biomaterials based strategies for skeletal muscle tissue engineering: existing technologies and future trends. *Biomaterials*. 2015; 53:502-21. Epub 2015 Mar 21.
82. Ito H. Chemokines in mesenchymal stem cell therapy for bone repair: a novel concept of recruiting mesenchymal stem cells and the possible cell sources. *Mod Rheumatol*. 2011 Apr; 21(2):113-21. Epub 2010 Sep 10.
83. Siebers MC, ter Brugge PJ, Walboomers XF, Jansen JA. Integrins as linker proteins between osteoblasts and bone replacing materials. A critical review. *Biomaterials*. 2005 Jan; 26(2):137-46.
84. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
85. Al-Nbaheen M, Vishnubalaji R, Ali D, Bouslimi A, Al-Jassir F, Megges M, Prigione A, Adjaye J, Kassem M, Aldahmash A. Human stromal (mesenchymal) stem cells from bone marrow, adipose tissue and skin exhibit differences in molecular phenotype and differentiation potential. *Stem Cell Rev*. 2013 Feb; 9(1):32-43.
86. Veronesi F, Maglio M, Tschon M, Aldini NN, Fini M. Adipose-derived mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering: state-of-the-art in in vivo studies. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Jul;102(7):2448-66. Epub 2013 Aug 7.
87. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, Mostoslavsky G, Serre AC, Snyder EY, Yoo JJ, Furth ME, Soker S, Atala

-
- A. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol.* 2007 Jan;25(1):100-6. Epub 2007 Jan 7.
88. Nogami M, Tsuno H, Koike C, Okabe M, Yoshida T, Seki S, Matsui Y, Kimura T, Nikaido T. Isolation and characterization of human amniotic mesenchymal stem cells and their chondrogenic differentiation. *Transplantation.* 2012 Jun 27;93 (12):1221-8.
89. Tan Q, Lui PP, Rui YF, Wong YM. Comparison of potentials of stem cells isolated from tendon and bone marrow for musculoskeletal tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2012 Apr; 18 (7-8):840-51. Epub 2011 Dec 13.
90. Wen Y, Jiang B, Cui J, Li G, Yu M, Wang F, Zhang G, Nan X, Yue W, Xu X, Pei X. Superior osteogenic capacity of different mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Nov; 116(5):e324-32. Epub 2012 Jul 26.
91. Giuliani A, Manescu A, Langer M, Rustichelli F, Desiderio V, Paino F, De Rosa A, Laino L, d'Aquino R, Tirino V, Papaccio G. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications. *Stem Cells Transl Med.* 2013 Apr;2(4):316-24. Epub 2013 Mar 15.
92. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011 Jul 8;9 (1):11-5.
93. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, Granton J, Stewart DJ; Canadian Critical Care Trials Group. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e47559. Epub 2012 Oct 25.
94. Wakitani S, Okabe T, Horibe S, Mitsuoka T, Saito M, Koyama T, Nawata M, Tensho K, Kato H, Uematsu K, Kuroda R, Kurosaka M, Yoshiya S, Hattori K, Ohgushi H. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med.* 2011 Feb; 5(2):146-50.

95. Burkus JK, Heim SE, Gornet MF, Zdeblick TA. Is INFUSE bone graft superior to autograft bone? An integrated analysis of clinical trials using the LT-CAGE lumbar tapered fusion device. *J Spinal Disord Tech.* 2003 Apr;16(2):113- 2.
96. Prasad K, Bazaka O, Chua M , Rochford M, Fedrick L, Spoor j, Symes R, Tieppo M, Collins C, Cao A , Markwell D , Ostrikov K and Bazaka K. *Metallic Biomaterials: Current Challenges and Opportunities Materials* 2017, 10, 884
97. Ning CH. Zhou L, Tan G. Fourth-generation biomedical materials. *Materials Today* 2016 Volume 19, Number 1
98. Sachot N, Engel E, Castaño O , *Curr. Org. Chem.*, 2014, 18 , 2299 -2314
99. Poologasundarampillai G, . Ionescu C, Tsigkou O , Murugesan M, Hill RG , . Stevens M , Hanna V, Smith ME, Jones R J , *J. Mater. Chem.*, 2010, 20 , 8952 -8961
100. Jones RJ , *Acta Biomater.*, 2013, 9 , 4457 -4486
101. Hernigou P, Flouzat-Lachaniette CH, Delambre J, Poignard A, Allain J, Chevallier N, Rouard H. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone.* 2015 Jan; 70:102-9. Epub 2014 Jul 10.
102. Nguyen, TD, Deshmukh N. Nagarah, J.M Kramer, T. Purohit, PK, Berry, MJ.,McAlpine, M.C Piezoelectric nanoribbons for monitoring cellular deformations. *Nature Nanotechnology.* Volume 7, Issue 9, September 2012, Pages 587-593.



■
DISCURSO DE CONTESTACIÓN
■



GELABERT GONZÁLEZ, Miguel
Académico Numerario del "sillón" de
Neurocirugía.

Número 32 del escalafón

Ingreso: día 28 de febrero de 2014

■ ELOGIO DEL NUEVO ACADÉMICO

- Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia,
- Excmas. e Ilmas. autoridades y representaciones,
- Ilmos Sra. Y Sres. Académicos Numerarios,
- Sras. Y Sres. Académicos Correspondientes,
- Distinguido amigo y nuevo compañero,
- Sras. Y Sres.

La Real Academia de Medicina de Galicia se enriquece y enorgullece hoy al recibir como nuevo académico de número al Ilmo. Sr. Jesús Pino Mínguez que ocupará a partir de hoy el sillón de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Agradezco en primer lugar al Preidente y Junta de Gobierno de esta docta Corporación el haberme elegido como portavoz de la misma, para dar la bienvenida, y responder en nombre del Cuerpo Académico al discurso de recepción, expresando también el sentimiento de alegría de los mismos por esta nueva incorporación.

El Dr. Jesús Pino, viene a llenar un hueco en esta Academia dejado por su predecesor el querido Profesor José Couceiro Follente, maestro de la traumatología y persona de carácter abierto, alegre e innovador que, durante su etapa en esta casa, gustaba de participar en las sesiones científicas organizadas.

El Dr. Pino, burgalés de nacimiento, pero gallego de adopción, es el ejemplo de profesional forjado a si mismo, como denominó el senador americano Henry Clay para definir aquellos individuos que, como el Dr. Pino, con gran esfuerzo personal durante su etapa de estudiante, simultaneó trabajo físico e intelectual hasta llegar a licenciarse en Medicina y Cirugía en la Universidad de Valladolid. Durante su etapa universitaria ya mostro su interés por la cirugía, siendo alumno interno del departamento del mismo nombre en su universidad. Tras obtener la licenciatura realizará la especialidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología en el Hospital de Burgos, bajo la dirección del Dr. Blanco Poza, discípulo del prestigioso traumatólogo Palacios Carvajal.

El Dr. Pino llega a Santiago a principios de los años 90 y exceptuando un período de tiempo en que ejerció la jefatura de Servicio de Traumatología en el Hospital de Ourense, su actividad profesional transcurre ligada al Hospital y a la Universidad de Santiago de Compostela.

Tuve la fortuna de conocerlo al poco de su llegada a Santiago, ya que, en aquel momento, los servicios de Neurocirugía y Traumatología compartíamos planta de hospitalización en viejo hospital de Galeras. Rápidamente empezó a destacar por su capacidad de trabajo, pero sobre todo por su habilidad quirúrgica. En los años sucesivos, el nuevo Académico combinó su trabajo como traumatólogo con un interés notable por la investigación en su área de trabajo, desarrollando su tesis doctoral titulada: "Estudio nanométrico de biocompatibilidad y adhesividad celular a biomateriales utilizados en cirugía ortopédica", dirigida por el Prof. Couceiro, por la que obtuvo la máxima calificación. Al contrario de lo que ocurre con muchos doctores, su tesis no fue un punto y aparte, sino un punto y seguido, siendo el inicio y la consolidación, de su interés con los biomateriales.

Trabajó durante años en el Instituto de Ortopedia de la Universidad de Santiago de Compostela, primero bajo la dirección del Prof. Couceiro y más tarde colaborando de manera muy activa con el doctor en Biología, Ramiro Couceiro con el que desarrolló numerosas publicaciones y codirigió diversas tesis doctorales.

Participó en diversos ensayos clínicos nacionales e internacionales, así como en proyectos de investigación tanto de carácter básico como clínico. A lo largo de su dilatada vida profesional ha realizado visitas y estancias en prestigiosos centros clínicos y de investigación en la patología del aparato locomotor, entre los que se encuentran el Minnesota Spine Institute y el Norton Hospital de Louisville en Estados Unidos, y en los hospitales germánicos de Kiel y Hamburgo, así como en numerosos centros españoles punteros en la cirugía del raquis.

Su actividad asistencial se reparte en dos grandes espacios: la ortopedia infantil, especialidad compleja en la que es un referente en nuestra Comunidad y la cirugía del raquis, especialmente la centrada en las grandes deformidades espinales.

Paralelamente a su actividad asistencial como traumatólogo, discurre su labor docente, iniciada como profesor asociado en el año 2008, siendo en la actualidad el responsable de la docencia de las enfermedades del sistema musculoesquelético de la USC. Fue así mismo tutor de residentes del Hospital Clínico de Santiago durante 10 años.

Ha impartido docencia en numerosos másteres de especialización siempre relacionados con la patología del aparato locomotor, tanto en la Universidad Compostelana como en diversos centros nacionales.

Su trabajo en el campo de la investigación se ve reflejada además de su Tesis Doctoral, por la dirección de diferentes proyectos de investigación, la mayoría de ellos ligados al empleo y desarrollo de biomateriales.

De sus trabajos y publicaciones científicas, que sería prolijo enumerar, destacan dos líneas de investigación: las que versan sobre los biomateriales y las relacionadas con los factores inflamatorios en el cartílago articular. Fruto de estos trabajos, ha sido editor de 3 libros y participado en otros 8 como autor de diferentes capítulos y ha publicado más de 50 artículos en revistas nacionales e internacionales.

Pertenece a diversas sociedades científicas de la especialidad y es miembro de honor de la Sociedad de Pediatría de Galicia, reconocimiento que recibió con gran satisfacción.

No puedo dejar de mencionar los rasgos que mejor lo definen; es una persona trabajadora, abierta y amigo de sus amigos, disfruta enormemente de sus jornadas de pesca en la ría de Arousa y es un ávido lector de literatura histórica.

■ COMENTARIOS AL DISCURSO

Posiblemente, esta tarde el nuevo académico se encontraría más cómodo hablando sobre algún tema de ortopedia infantil o de cirugía del raquis, aspectos sobre los que es un experto reconocido, pero ha preferido elegir un tema novedoso y sobre el que, como he comentado previamente, ha centrado su actividad investigadora en los últimos 20 años. Por otro lado, los biomateriales no deben ser ajenos a todo aquel facultativo practique o no el arte de la cirugía, ya que constituyen un nexo común a todas las especialidades quirúrgicas, como lo pudieran ser las suturas, el bisturí o los drenajes.

El nuevo académico inicia su relato con una revisión histórica sobre el uso de biomateriales desde la más remota antigüedad, haciendo alusión a dispositivos empleados en el antiguo Egipto, 1000 años antes de Cristo, o un primer ejemplo de combinación de dos biomateriales en un clavo intramedular de 23 cm sujeto con una resina adhesiva y aplicado sobre una rodilla. Tras repasar los elementos más empleados por nuestros predecesores como el oro y la plata, que además de su actividad reparadora, tenían en algunas culturas un valor añadido, al ser considerados como un signo de distinción. En su relato, va desgranado lentamente la aparición de nuevos materiales hasta llegar al siglo XX, momento en el que se produce una verdadera revolución en el desarrollo de los mismos. Tres acontecimientos ocurridos a lo largo de este siglo han dado un gran impulso investigador en este campo científico: primero los avances realizados con fines bélicos durante las dos grandes guerras mundiales, pero también, la frenética carrera espacial entre las dos grandes potencias, tratando de encontrar materiales cada vez más duros, livianos y resistentes que aumentasen la seguridad y comodidad de las misiones espaciales. Así, surgieron en estos años el acero inoxidable, el titanio, el teflón o el metacrilato, elementos habituales en nuestra vida cotidiana y profesional.

Como ha pasado con otros paradigmas quirúrgicos, el concepto de biomaterial ha ido cambiando, evolucionando me atrevería a decir, según ha progresado el conocimiento. Su primera definición consensuada es relativamente joven los considera como: *"materiales diseñados para actuar*

interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del cuerpo". Recientemente se amplía la definición al considerarlos como: "materiales únicos o en combinación, diseñados para interactuar con componentes de sistemas biológicos vivos en el curso de cualquier procedimiento diagnóstico, o terapéutico en medicina humana o veterinaria".

Seguidamente el Prof. Pino expone los cuatro requisitos básicos que debe tener un biomaterial: biocompatible, esterilizable, funcional y manufacturable, a los que me atrevería a añadir: sostenible, accesible y fácilmente reciclable.

Los orígenes de los biomateriales son muy diversos, pudiendo tratarse de compuestos sintéticos como polímeros, aleaciones de diversos materiales, cerámicas, etc. o bien de origen biológico cuyo primer exponente fue posiblemente el catgut, biomaterial de origen animal empleado durante décadas como un importante material de sutura. El Dr. Pino alude también en su exposición, a la evolución cronológica de los materiales, incluyendo dentro de la última generación aquellos diseñados para estimular respuestas celulares específicas a nivel molecular.

Me van a permitir que conduzca el tema de los biomateriales al campo de la neurocirugía para que tengamos una visión del futuro de los mismos. Como es sabido, nuestro sistema nervioso central gracias a su especial relevancia para la vida, presenta un doble mecanismo de protección. Contra la isquemia dispone de un entramado anastomótico en la base del cerebro, conocido como polígono de Willis que se ve complementado por las anastomosis intra-extracraneales. El segundo mecanismo tiene un ambiente celular, es la denominada barrera hematoencefálica y cuyo objetivo primordial es proteger al cerebro de la entrada en el mismo de diferentes macromoléculas.

Es por ello, que cuando nos enfrentamos al diseño de fármacos orientados a las patologías del sistema nervioso central, surge el mismo dilema: ¿podremos obviar la barrera hematoencefálica para llevar estas sustancias al interior de las células cerebrales? Hoy podemos decir que sí y disponemos al menos de dos procedimientos que lo permiten y que están vehiculizados por biomateriales.

Podríamos considerar como biomaterial un virus manipulado genéticamente para emplear como un vector que transporte fragmentos de ARN al interior de células tumorales, sin dudas creo que sí. Si recordamos las características de un biomaterial este virus vectorial es biocompatible ya que su vida se desarrolla intracelularmente, es *funcional* pues dispone de capacidad para adaptarse a un nuevo huésped y tiene una misión clara como es la transferencia de ADN, es así mismo manufacturable, sin duda ya que precisa de una manipulación en el laboratorio para modificar su comportamiento y su carga genética, e interacciona con los tejidos biológicos. Por lo tanto, nos adentramos en otro mundo de biomateriales a los que espera un futuro impensable.

Lo mismo podemos decir de aquellos compuestos que implantados directamente sobre un órgano facilitan la difusión de un fármaco, son los llamados: *Local Drug Delivery System* (sistema local de administración de fármacos) cuya primera aplicación fue realizada por el odontólogo Max Goodson en 1979 para tratamiento de la periodontitis. Pero sin lugar a dudas este procedimiento donde tiene una mayor difusión es en diversos procesos neurológicos, ya que ayudan a difundir un agente químico sobre nuestras neuronas. Estos nuevos biomateriales transportadores deben tener dos nuevas particularidades que no habían sido tenido en cuenta previamente: ser biodegradables y que sus metabolitos sean atóxicos y fácilmente eliminados. No hablo de futuro es una realidad y dese hace más de 10 años empleamos un fármaco la carmustina que podemos depositar sobre lechos tumorales y que tienen una actividad antitumoral. Como pueden apreciar se abre ante nosotros un nuevo mundo de investigación y desarrollo en el campo de estos materiales y donde la nanotecnología no es una esperanza de futuro sino una realidad tangible.

Como colofón creo firmemente que la Real Academia ha tenido un gran acierto en elegir y recibir hoy al Dr. Jesús Pino como nuevo miembro del cuerpo académico. Su valía personal y profesional estoy seguro que redundará en beneficio de la sociedad y de esta Institución.

He dicho.



REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA



BAJO EL ALTO PATROCINIO
DE LA CORONA



REAL ACADEMIA TRANSFERIDA A LA
XUNTA DE GALICIA

PLACA DE ORO AL MÉRITO SANITARIO DE GALICIA
MEDALLA DE ORO DE LA CIUDAD DE A CORUÑA
MEDALLA DE ORO DE GALICIA