

# BIOMATERIALES

4º Biomedicina USJ – Sara Escudero – 2024/2025

## **1 - Introducción a los biomateriales**

- 1.1 - Antecedentes históricos y evolución de los biomateriales. Definiciones y conceptos generales.
- 1.2 - Propiedades mecánicas de los biomateriales
- 1.3 - Definición, clasificación y propiedades de los biomateriales
  - 1.3.1 - Biometales
  - 1.3.2 - Biocerámicas
  - 1.3.5 - Biomateriales poliméricos
  - 1.3.6 - Biocompuestos

## **2 - Uso de biomateriales en aplicaciones biomédicas**

- 2.1 - Implantes ortopédicos
- 2.2 – Implantes dentales (Endodoncia e Implantología Oral)
- 2.3 - Dispositivos para el sistema cardiovascular
- 2.4 - Aplicaciones en la curación de heridas
- 2.5 - Aplicaciones en ginecología
- 2.6 – Biosensores implantables (Dispositivos electrónicos)

## **3 - Regulación y normativa sobre el uso de biomateriales**

## **4 - Comportamiento de los biomateriales en entornos biológicos**

- 4.1 - Respuesta del huésped a los biomateriales
- 4.2 - Reacciones adversas provocadas por los biomateriales (interacción biomat con sangre 5.3)
- 4.3 - Infecciones asociadas a los implantes
- 4.4 - Interacción de los biomateriales con el medio biológico
- 4.5 – Calcificación patológica de los biomateriales

## **5 - Biocompatibilidad**

- 5.1 – Biocompatibilidad, toxicidad y evaluación de la citotoxicidad in vitro de biomats
- 5.2 - Evaluación in vivo/preclínica de los dispositivos médicos
- 5.3 - Verificación y validación en el desarrollo de dispositivos médicos
- 5.4 - Fallo de dispositivos médicos: recuperación, evaluación y análisis de fallos

## **6 – Biomateriales en ingeniería de tejidos**



# Tema 1: Introducción a los biomateriales

## Contenidos

- 1.1 - Antecedentes históricos y evolución, definiciones y conceptos generales.
- 1.2 - Propiedades mecánicas de los biomateriales
- 1.3 - Definición, clasificación y propiedades de los biomateriales
  - 1.3.1 - Biometales
  - 1.3.2 - Biocerámicas
  - 1.3.3 - Biovidrios
  - 1.3.4 - Biocementos
  - 1.3.5 - Biomateriales poliméricos
  - 1.3.6 - Biocompuestos
  - 1.3.7 - Biomateriales naturales

## 1.1 Antecedentes, evolución, definiciones y conceptos

### ¿Qué es un biomaterial?

“Todos aquellos **materiales**, **exceptuando fármacos y suturas**, que se utilizan como **implantes**.” Cohen, 1967

- **Lista de materiales** que propuso:
  - Metales
  - Huesos y derivados de hueso utilizados como injertos
  - Plásticos
  - Cerámicas
  - Materiales compuestos (composites)
- Materiales **fuera** de estas categorías:
  - Materiales biológicos blandos (colágeno, piel, tejido adiposo)
- Según Cohen un material sólo puede definirse "**biomaterial**":
  - basándose en **experiencias previas**, mediante un proceso de **ensayo y error**
  - Esta definición no tiene en cuenta si el material interactúa activamente con el entorno biológico (cuerpo humano), cuándo y cómo lo hace
  - cualquier material que se haya utilizado para **fabricar un implante** con un **resultado** razonablemente **positivo** puede denominarse biomaterial.
- Diferencia
  - Materiales usados con **fin funcional**
  - Materiales usados con **fin estético**

Materiales usados con fin funcional



Empaste de oro

vs

Materiales usados con fin estético



Decoración dental con gemas

“Un biomaterial es una sustancia inerte desde el punto de vista farmacológico, diseñada para ser implantada o incorporada a un sistema vivo.” Annual International Biomaterial Symposium, 1974

- **Exclude** todo material **bioactivo** → debe ser **material inerte** (que no interactúan con las cels/tejido)
  - 1ª generación de biomateriales: fueron elegidos para ser lo más **bioinertes** posibles para minimizar la cicatrización del tejido donde se iba a implantar
- Se priorizaba que **no** hubiese una **respuesta negativa** por parte del organismo respecto a los potenciales beneficios de sus efectos bioactivos

“Sustancia (distinta de un medicamento) o combinación de sustancias, de origen sintético o natural, que puede utilizarse durante un periodo de tiempo, como un todo o como parte de un sistema que trata o sustituye cualquier tejido, órgano o función del cuerpo.” National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on the Clinical Applications of Biomaterials, 1982

- Incluye materiales **inertes y activos**
- Señala la importancia de que un biomaterial tiene que **durar largo tiempo** y **evitar reacciones adversas** en su aplicación inicial

“Un biomaterial es un material no viable utilizado en un producto sanitario, destinado a interactuar con sistemas biológicos.” Williams, 1987

- Esta def no excluye explícitamente los fármacos
- Concepto de no viable: biomateriales no pueden ser o estar compuesto de tejidos vivos en el momento de su aplicación
- Excluye huesos, ligamentos, córneas, injertos de piel

“Cualquier sustancia o combinación de sustancias, que **no sean fármacos**, de origen sintético o natural, que pueda utilizarse durante cualquier periodo de tiempo, que aumente o sustituya parcial o totalmente cualquier tejido, órgano o función del cuerpo, con el fin de mantener o mejorar la calidad de vida del individuo.”

Consensus Conference of Chester, UK, 1991

- La **+IMP** & completa
- Un material sólo puede definirse como biomaterial si los **beneficios** obtenidos de su aplicación son claramente **superiores a sus inconvenientes**.
- Introduce un concepto subjetivo: **mejorar calidad vida**

## Antecedentes históricos

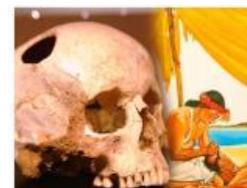
**Clasificación de biomateriales** según el nivel del conocimiento tecnológico:

- **Primitivo:** materiales que se producen de forma natural y que sólo se remodelan utilizando herramientas manuales.
- **Artesanales:** materiales que se refinan una vez, utilizando una rama específica de la tecnología
- **Transformados:** materiales que requieren una transformación física o química adicional



**Trepanación craneal** → Antes del 3000 a.C (prehistoria):

- 7300-6200 a.C: cementerios del Mesolítico y Neolítico en Kiev (Ucrania)
- 5100 a.C: sitio de enterramiento en Alsacia (Francia)
- 800-100 a.C: culturas preincaicas, los Andes (Perú)



**Implantes dentales** en civilizaciones tempranas

- Mayas 600 d.C: dientes de **nácar** a partir de conchas marinas → signos de Osteointegración.
- Necrópolis romana en Francia 200 d.C: implante dental de **hierro forjado** → signos de osteointegración



## Suturas

- Indicios de suturas en el Neolítico
- Primeros egipcios usaban suturas de **lino**
- Uso de **catgut** en la Edad Media en Europa
- **Cabezas de hormigas** en Sudáfrica y la India
- Ligaduras de alambre de **oro**. Galeno de Pérgamo 130-200 d.C
- Suturas de alambre de **plomo**. Philip Physick, Pensilvania, 1816
- Suturas de alambre de **plata**. J. Marion Sims, Alabama, 1849.



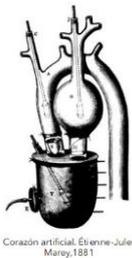
Sutura con cabezas de hormigas



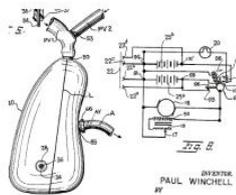
Hilo de sutura hecho de catgut

## Corazón artificial y perfusión de órganos

- 1828-1868: experimentos de **perfusión** de órganos con bombas que impulsan sangre
- 1881: dispositivo de **corazón artificial**. Étienne-Jules Marey.
- 1938: libro The culture of organs, C. Lindbergh, A. Carrel
- 1950: primer corazón artificial patentado por Dr. Paul Winchell
- 1957: corazón artificial en **animales**. Dr. Willen Kolff → **1er corazón artificial** implantado en perro
  - o Poli(cloruro de vinilo) termoestable utilizando moldes huecos para evitar costuras
- 1966, Dr. DeBakey: implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda en humanos
- 1969, Dr. Cooley Dr. Hall: implantación de un corazón artificial de **poliuretano**
- 1982-1985, Dr. DeVries: implantaron corazones artificiales Jarvik. Supervivencia de 620 días



Corazón artificial, Étienne-Jules Marey, 1881



PAUL WINCHELL



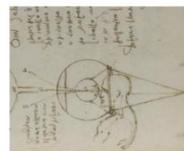
Prototipo corazón artificial. W Kolff



Dispositivo Jarvik 7

## Lentes de contacto

- 1508: Leonardo **Da Vinci** desarrolla el concepto de **lente de contacto**
- 1632: Rene Descartes teoriza sobre una lente de contacto corneal
- 1837: Sir John FW Herschel sugiere que las lentes de **crystal** pueden proteger el ojo
- 1860: optometrista A.E. Fick primeras lentes de contacto de cristal con buenos resultados
- 1936-1948: empiezan a desarrollarse lentes de contacto de **plástico**



Boceto de Leonardo Da Vinci



Lentes de contacto de cristal

## Desarrollo de biomateriales después de la 1ª Guerra Mundial

- Nuevos materiales metálicos, cerámicos y poliméricos pasaron de estar restringidos a disponibles
- Materiales **duraderos e inertes** para sustituir partes del cuerpo enfermas o dañadas
- **Materiales** originalmente **fabricados para aviones**, automóviles, relojes y radios
- Primeros **biomateriales** que se emplearon: siliconas, poliuretanos, teflón, nailon, metacrilatos, titanio y acero inoxidable

### Desarrollo de biomateriales después de la 2ª Guerra Mundial

- Capacidad de **innovación** por parte de **personal sanitario** (médicos, dentistas)
- **NO** hay **regulación** gubernamental
- Uso de materiales **nuevos** con alto factor de **riesgo de fallar**

### Lentes intraoculares

- Sir Harold Ridley, MD (1906-2001): inventor de las lentes intraoculares de plástico
  - o Observó que aviadores tenían fragmentos de **plástico** (esquirlas de Polimetil metacrilato) incrustados en los ojos, y que no habían generado reacción adversa
    - Observación temprana de **biocompatibilidad** en humanos
- Reemplazo en operaciones de cataratas
- 1949: primera implantación en humanos



(Apple DJ, Sims J., 1996)

### Prótesis de cadera

- 1891, Theodore Gluck: primer reemplazo de cadera con **Bola de marfil cementada**.
- Numerosos intentos de reemplazo de cadera entre 1920 y 1950 con diferentes materiales:
  - o Hemisferio de vidrio.
  - o Aleaciones de **romo-cobalto** y **acero inoxidable**
  - o Acrílicos dentales de secado rápido para pegar prótesis al hueso
- 1956, McKee y Watson-Farrar: reemplazo total de cadera con un cotilo acetabular de **metal** que se cementó en su lugar
- 1961, Dr. Charnley: cotilo de **polietileno** y cementos de **polimetil metacrilato**



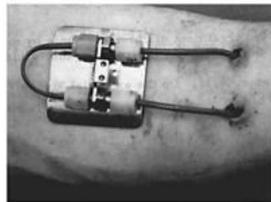
### Implantes dentales

- 1809. Maggiolo: anclaje de **oro** en una extracción dental reciente para después implantar un diente
- 1887: mismo procedimiento pero con **platino**
  - Oro y platino dieron malos resultados a largo plazo
- 1937, Strock: implante de tipo **tornillo** de Vitallium (aleación de varios metales)
- 1952, Dr Branemark: introduce el **titanio**



### Riñón artificial

- 1910, John Jacob Abel: primer intento de eliminar toxinas de la sangre en conejo
- 1943, Willem Kolff: sistema de diálisis con **membrana de celulosa**
- 1960, W. Kolff: “washing machine artificial kidney”
- 1960, Dr. Belding Scribner y Quinton: derivación implantada entre una arteria y una vena que sobresalía por la piel en forma de “U”.
  - o Uso de **Teflon** para los tubos para acceder a los vasos
  - o Manguito de costura a través de la piel
  - o Tubo de **silicona** para el flujo sanguíneo



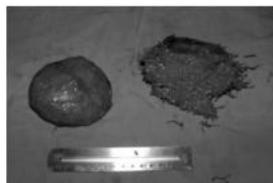
Derivación en U Quinton-Scribner



Aparato de diálisis

### Implantes mamarios

- Sustitutos de la inyección directa de sustancias para el aumento de pecho por malos resultados
- 1950s: **esponjas** de **poli(vinil alcohol)** implantadas como prótesis mamarias con pobres resultados
- 1960s: se inventaron los primeros implantes de **silicona**



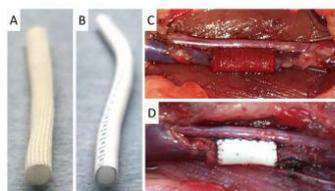
Implantes de esponja



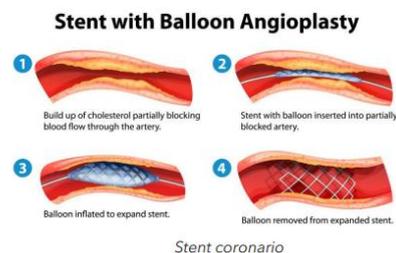
Implantes de silicona

### Injertos vasculares y endoprótesis (stents)

- 1901-1910, Dr. Carrel: desarrolló métodos de **sutura** de vasos. Premio Nobel en Medicina 1912
- 1942, Blackmore: **tubos metálicos** de Vitallium para sustituir defectos arteriales en soldados
- 1952: primer implante de un **injerto vascular**
- Dr. Julio Palmaz: inventor del stent coronario para tratar enfermedad coronaria oclusiva
  - o Estructura de **malla expansible** que mantiene abierta la luz tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)



Injerto vascular sintético



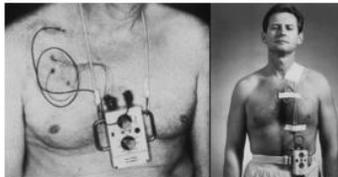
Stent coronario

## Marcapasos

- 1930-1931: invención del marcapasos portátil
- 1950, J Hopps: invención del marcapasos de tubo vacío
- 1952, PM Zoll: marcapasos de tamaño más portátil, estimulación del corazón mediante electrodos en el pecho
- 1957-1958, E Bakken: primer marcapasos **transistorizado** (externo) portátil → quemaduras
- 1959, W Greatbatch y WM Chardack: invención del primer marcapasos totalmente **implantable**



Marcapasos portátil Albert Hyman Model II



Marcapasos modelo 5800



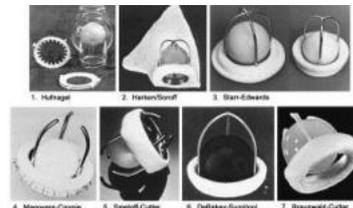
Marcapasos implantable

## Válvulas cardíacas

- 1952, C Hufnagel: primer implante de válvula de tubo **polimetil metacrilato** y una pelota de **nylon** en un corazón latiendo
- 1960, A Starr: reemplazo de la válvula mitral. Pelota de **silicona** y una caja de **polimetil metacrilato**
  - o Buenos índices de supervivencia
  - o Mayores problemas relacionados con trombosis y durabilidad
- 1969, W Hancock: desarrolló la primera válvula cardíaca de tejido valvular basada en válvulas de **cerdo** tratadas con **glutaraldehído**



Starr-Ross



1. Hufnagel 2. Herman-Starr 3. Starr-Ross  
4. Magovern-Corliss 5. Smedley-Cutter 6. Dufekay-Guyton 7. Braunwald-Cutter

## Materiales diseñados específicamente para aplicaciones biomédicas:

- Siliconas
- Poliuretano
- Teflón (politetrafluoroetileno, PTFE)
- Hidrogeles
- Ácido poli(láctico-glicólico)
- Hidroxiapatita
- Bioglass
- Titanio

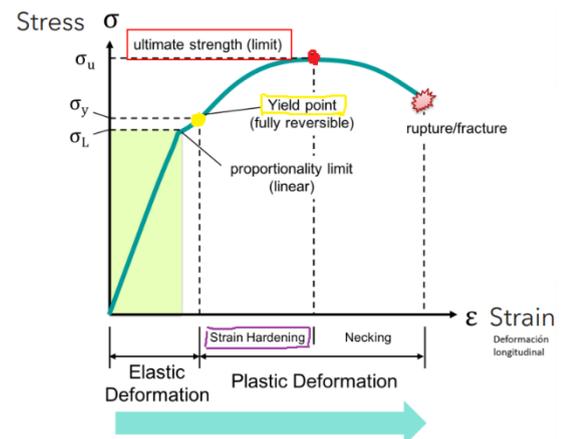
## 1.2 Propiedades mecánicas de los biomateriales

**Def:** Conjunto de **parámetros medibles** de un **material** que permiten **predecir su comportamiento** en diferentes situaciones

**Propiedades mecánicas** a tener en cuenta:

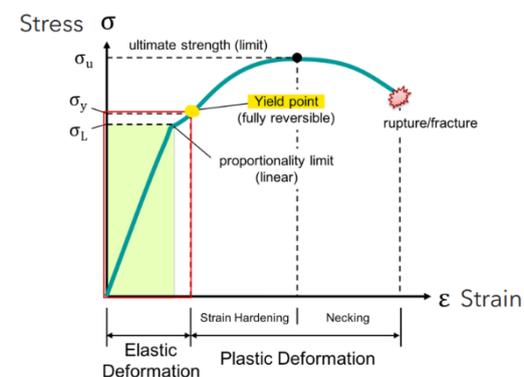
### 1. Resistencia a la tensión

- **Def:** capacidad del biomaterial para **resistir fuerzas** que intentan **estirarlo**.
- Es **crucial** en **aplicaciones** donde el **biomaterial** está **sometido a tensiones** (ex: tendones artificiales o implantes dentales)
- **Factores que influyen:**
  - **Estrés:** presión realizada sobre un material (Stress)
  - **Deformación longitudinal** del material (Strain)
  - **Strain hardening:** **endurecimiento** por tensión
  - **Yield point:** límite elástico
  - **Resistencia máxima:** ultimate strength (límite)
- **Etapas:**
  - 1º hay deformación elástica
  - 2º deformación plástica (estará más tenso y duro)
  - 3º ruptura



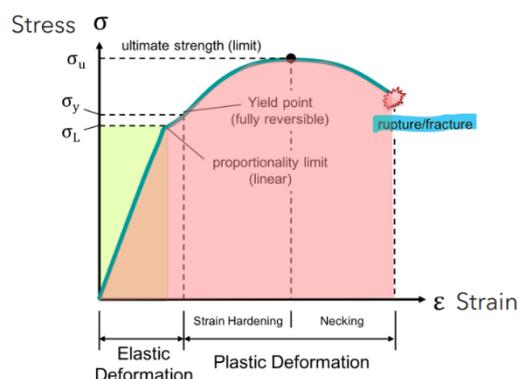
### 2. Módulo de elasticidad / Módulo de Young

- **Def:** mide la **rigidez** del **biomaterial**, es decir, su capacidad para **deformarse elásticamente (recuperar su forma original)** bajo carga.
- Es crucial en estructuras como huesos artificiales, donde se requiere un **equilibrio entre rigidez y flexibilidad**
- **Factores que influyen:**
  - **Estrés:** presión realizada sobre material (Stress)
  - **Deformación longitudinal** del material (Strain)
  - **Yield point:** límite elástico
- Se deforma elásticamente hasta superar el yield point (límite elástico)



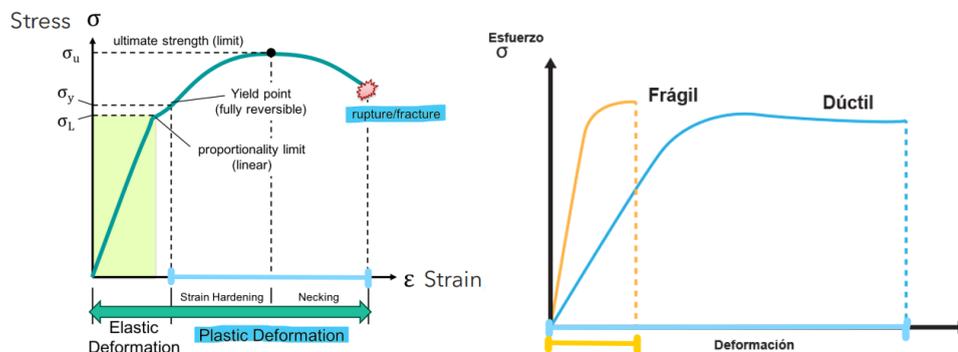
### 3. Tenacidad

- **Def:** capacidad del biomaterial para **absorber energía** antes de fracturarse.
- Es vital en aplicaciones donde el **material** puede estar **sujeto a impactos** (ex: prótesis de cadera).



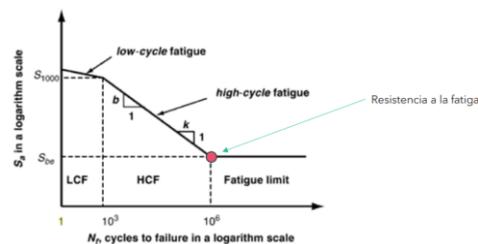
#### 4. Ductilidad

- **Def:** capacidad del biomaterial para **deformarse plásticamente** antes de romperse.
- Un biomaterial con buena ductilidad puede adaptarse mejor a las formas del cuerpo sin romperse
- **Tipos** de materiales:
  - o **Frágil** (brittle): tiene baja deformación al llegar a rotura (small strain at fracture)
  - o **Dúctil**: se deforma mucho antes de llegar a la rotura (large strain at fracture)



#### 5. Resistencia a la fatiga

- **Def:** capacidad del biomaterial para **soportar cargas cíclicas** repetidas sin fallar.
- Es importante en implantes que están sometidos a esfuerzos repetitivos (ex: marcapasos, prótesis articulares).



#### 6. Otras propiedades

- **Dureza:** Es la **resistencia** del biomaterial a la **deformación permanente**.
  - o Es esencial para biomateriales que estarán en contacto con otros tejidos o dispositivos (ex: en la superficie de prótesis dentales)
- **Viscoelasticidad:** Describe el comportamiento del biomaterial que muestra tanto **propiedades viscosas como elásticas**.
  - o Es crucial donde se requiere una combinación de amortiguación y elasticidad (ex: tejidos blandos artificiales, como cartílagos)
- **Coefficiente de fricción:** coeficiente de fricción adecuado puede **reducir el desgaste** y **mejorar vida útil** del implante.
  - o Importante en biomateriales que interactúan con otros tejidos o dispositivos móviles (ex: prótesis articulares)
- **Biodegradabilidad:** no es una propiedad mecánica
  - o Es relevante en biomateriales diseñados para ser **absorbidos o descompuestos** en el cuerpo después de cumplir su función (ex: suturas o matrices para regeneración tisular).
  - o La degradación debe ocurrir de manera controlada sin comprometer la integridad mecánica del biomaterial antes de tiempo

## 1.3 Definición, clasificación y propiedades de los biomateriales

### 1.3.1 – Biomateriales metálicos (biometales)

#### 1. Acero inoxidable

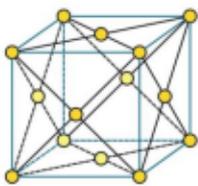
- Nombre genérico para las **aleaciones basadas en hierro** → Fe + Cr + Ni
- **Clasificación** por su composición química: Tipo cromo / Tipo cromo-níquel
- **Clasificación** según su **estructura reticulada**:

- **Acero inoxidable AUSTENÍTICO (FCC):**

- Muchos átomos juntos

- **Aplicación:**

- Gran número de dispositivos médicos no implantables
  - ex: Cánulas, cubetas de impresión dental, utensilios quirúrgicos, agujas hipodérmicas, esterilizadores de vapor, armarios de almacenamiento en el trabajo, superficies y retractores torácicos
- Varios **implantes** temporales → Ex: Placas fractura, tornillos fijación, clavos cadera
- Reemplazo total de **cadera** → Ex: Vástago de prótesis total de cadera



Austenítica (FCC)

Austenítico



Agujas hipodérmicas



Cánulas



Utensilios



Placas de fractura



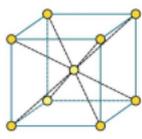
Reemplazo total de cadera

- **Acero inoxidable FERRÍTICO (BCC):**

- conformación cuadrada

- **Aplicación:** Instrumentos quirúrgicos muy limitados

- Ex: Asas macizas para instrumentos, clavos guía y elementos de fijación



Ferrítica (BCC)

Ferrítico



Clavos guía



Elementos de fijación



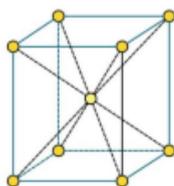
Asas para instrumentos

- **Acero inoxidable MARTENSÍTICO (BCT):**

- conformación rectangular

- **Aplicación:** Instrumentos quirúrgicos y dentales

- Ex: Curetas óseas, cinces dentales, exploradores, elevadores radiculares y escaladores, forceps, hemóstatos, retractores, escalpelos



Martensítica (BCT)

Martensítico



Cureta ósea



Escalpelo



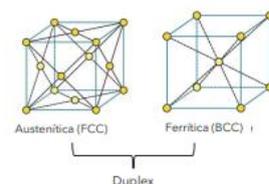
Fórceps dental



Hemóstato

- **DÚPLEX (austenítico + ferrítico):**

- puede cambiar de una estructura a otra cuando se someten a fuerzas
- Todavía NO aplicable en el cambio de la biomedicina



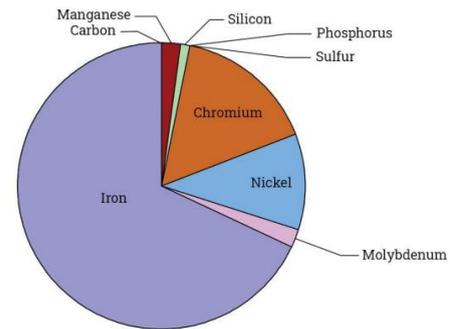
Austenítica (FCC)

Ferrítica (BCC)

Duplex

**Composición** → Resistencia a la corrosión

- **Hierro (Fe)** (65%)
- **Cromo (Cr)** (11-30%)
  - o Debe tener mínimo % Cr del **11%** → **Evita** formación de **óxido**
  - o Gran afinidad por oxígeno cuando forma parte del acero
  - o Formación de **film** rico en óxido de cromo en la **superficie** del **acero** inoxidable
  - o Promueve la **curación** en presencia de oxígeno
- **Níquel (Ni)**
  - o Mejora la **resistencia a la corrosión** por formación de óxido de níquel en la superficie del acero inoxidable
  - o Elemento principal para la formación de estructuras compactas → pq se forman enlaces químicos +fuertes
- **Molibdeno (Mo)**
  - o Mejora la **resistencia a corrosión** por formación de **picaduras** en el metal (por la formación de carburo de cromo)
- **Nitrógeno (N)**
  - o Mejora la **resistencia a la corrosión** por formación de picaduras y por grietas
  - o Sustituto del níquel → Mejora resistencia a corrosión y desgaste y biocompatibilidad
  - o Aumenta la **resistencia mecánica**
- **Manganeso (Mn)** → Facilita el **manejo del acero** a alta temperatura mediante la formación de un sulfuro de alta fusión

**Propiedades mecánicas** (no hace falta saberelo)

- Módulo elástico (rigidez): 193 GPa
- Tensile strength: 485 MPa
- Yield strength: 170 MPa

**Problemas y retos actuales**

- **Agrietamiento** por corrosión bajo tensión → problema IMP en los metales
  - o No se previene con las aleaciones de acero
  - o Fallo **frágil e inesperado**
  - o Propio de **metales** dúctiles o resistentes **sometidos** a una **tensión de tracción** en un entorno de corrosión leve
  - o Se produce en medios **ricos en cloruros** → el fluido corporal es acuoso y rico en cloruros
- Tienen **uso a corto plazo** (meses-años) → no garantiza ausencia de fallos en el acero inoxidable, y tiempo en que aparecen fallos es variable
- **Fallos** que suelen aparecer en implantes con acero 316L:
  - o Fallos por fatiga (cuando sometes al material a fuerza constante y repetitiva se rompe)
  - o Acabado superficial pobre
  - o Grietas y corrosión
  - o Solución: mejorar con acabado superficial y un tratamiento de calidad.



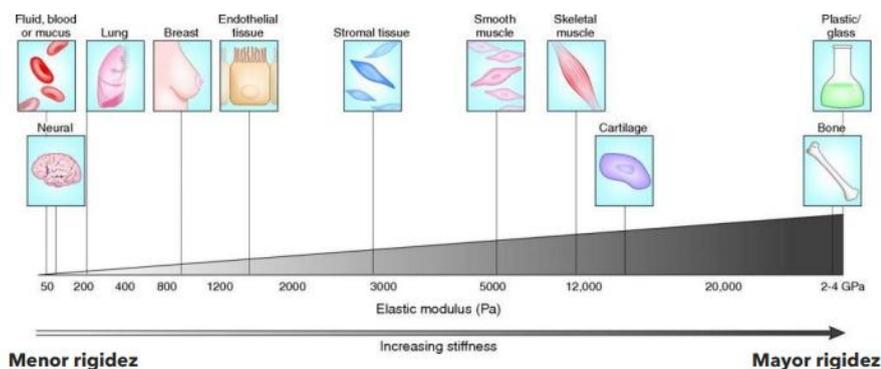
Stress corrosion cracking

- **Efectos adversos del níquel:**
  - Se está intentando hacer sustitución por nitrógeno (N) para aplicaciones médicas → Mejora resistencia a corrosión y desgaste y biocompatibilidad
- Efecto de **protección contra la tensión** (Stress-shielding effect)
  - **Causa:** módulo de elasticidad del material metálico del implante (200GPa) es mayor al módulo de elasticidad del hueso (10-30 GPa)
  - **Def:** Fenómeno que ocurre cuando un implante metálico es muy rígido (absorbe la mayoría del estrés mecánico, soportando más carga de la que debería y “protegiendo” al hueso circundante cargas normales) → el hueso no experimenta tensiones habituales necesarias → deja de haber remodelación ósea (adaptación a las cargas mediante formación y reabsorción de hueso)
    - En presencia de carga, el hueso se fortalece; si disminuye la carga → el hueso se debilita y pierde masa
  - **Consecuencias:**
    - **Reducción densidad ósea, y debilitamiento** del hueso de alrededor del implante (atrofia ósea) → Fragilidad → **Fracturas**
    - Fallo del implante → Aflojamiento del implante (no estará tan bien sujeto al hueso)
    - Reducción de la osteointegración → reduce efectividad y longevidad
  - **Factores que influyen:**
    - Diferencia en el módulo de elasticidad entre los materiales del implante vs el hueso (si el material de implante es mucho +rígido que el hueso)
    - Tamaño y diseño del implante
  - **Estrategias para reducir el efecto:**
    - Uso de materiales con módulo elástico más bajo (similar al del hueso) → Nuevos materiales
    - Diseños optimizados de implantes → Estructuras porosas (simulan la estructura del hueso)
    - Revestimientos y tratamientos de superficie → Materiales bioactivos (ex: recubrir el implante con sustancia que favorezca la regeneración del hueso y la osteointegración)



El biomaterial debe parecerse al tejido que se quiere simular

**Según módulo elástico:** (el hueso es el +rígido)



## 2. Aleaciones de cobalto

- **Composición:**
  - o **Cobalto (Co)** y **cromo (Cr)**
  - o Mezclados con pequeñas cantidades de carbono (C), hierro (Fe), níquel (Ni), Silicio (Si) manganeso (Mn) o molibdeno (Mb)
- **Características** Co-Cr
  - o **resistente a oxidación y desgaste**
  - o excelente **biocompatibilidad**
- **Estructura** cristalográfica del **cobalto:**
  - o Propiedades magnéticas
  - o Resistencia a la corrosión y el desgaste
  - o **Estabilidad** a largo plazo



### Resistencia a la corrosión

- **No resistente** a la corrosión (pero tiene resistencia a la corrosión superior a la del acero inoxidable) **¿?**
- Se forma una de **capa de óxido** ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) en el material cuando está en entorno de fluidos corporales
- Uso inicial como moldes

Elemento	Resistencia a la corrosión	Microestructura	Propiedades mecánicas
<b>Cr</b>	Formación de óxido resistente a la corrosión	Forma estructura cristalográfica	Mejora resistencia al desgaste
<b>Mo</b>	Aumenta la resistencia a la corrosión	Minimiza el tamaño del grano	Mejora el reforzamiento por solución sólida
<b>Ni</b>	Aumenta la resistencia a la corrosión		Mejora el reforzamiento por solución sólida Aumenta la moldeabilidad
<b>C</b>		Forma estructura cristalográfica	Mejora resistencia al desgaste Aumenta la moldeabilidad
<b>W</b>	Disminuye la resistencia a la corrosión	Reduce la contracción, la cavidad, el agujero de soplado de gas y la segregación	Mejora el reforzamiento por solución sólida Disminuye la resistencia a la fatiga por corrosión

NO hace falta estudiarse la tabla, es solo para que la tengamos → Los diferentes elementos de esta aleación mejoran las propiedades

### Propiedades mecánicas

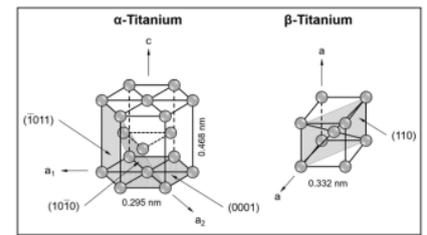
- **Mejores propiedades mecánicas** que el acero inoxidable por la estructura cristalográfica del **cobalto**
- **Módulo elástico** del Co: 210 GPa en tracción y 180 GPa en compresión (**similar** a Fe y Ni)
- **Mayor resistencia al desgaste y fatiga** que aleaciones de Fe por sus estructuras empaquetadas hexagonal (HCP) y FCC
  - o Transformación de parte de la matriz de estructura cristalina de FCC a HCP en respuesta a la tensión durante el trabajo en frío
  - o Cromo, wolframio, molibdeno, carburos metálicos: **aumentan la resistencia a la fatiga**

### Problemas y retos actuales

- **Coste económico** alto en comparación con el acero inoxidable
- **Efecto de protección frente a la tensión** (stress-shielding effect): aleaciones Co tienen módulo elástico alto (220-230 GPa) en comparación con módulo hueso (10-30GPa) → disminuye densidad ósea → debilitamiento del hueso y **fractura**
- **Liberación de iones** de Ni, Cr y Co:
  - o Efectos tóxicos
  - o Reacciones alérgicas
  - o Inflamación en la zona

### 3. Aleaciones de titanio

- Elemento de baja densidad
- Titanio puro: sufre **transformación alotrópica** a 885°C
  - Pasa de estructura HCP → a estructura BCC (cambia su conformación en el espacio)
- Clasificación por su **microestructura**:
  - **Titanio puro comercial (CP-Ti) / Aleaciones α-Ti (HCP)**
    - estructura **+compacta**, mejores propiedades, más estable
    - Módulo elástico aprox la mitad que acero inoxidable y aleaciones CoMb
    - El resto de propiedades mecánicas dependen de la composición de la aleación
    - **Ventajas:**
      - Excelente **resistencia a corrosión y biocompatibilidad**
      - Ductilidad alta
    - **Desventaja:** Resistencia relativamente baja en comparación acero inox y aleaciones Co
    - **Uso:** dispositivos que no tengan que soportar cargas fuertes y que necesiten resistencia a corrosión → estuche marcapasos, bomba administra fcos, implante dental, grapas cirugía
  - **Aleaciones β-Ti (BCC):**
    - Bajo módulo elástico, más próximo al del hueso
    - **Desventaja:** Escasa resistencia al desgaste → por eso no se usa
    - **Usos:** no tiene aplicaciones médicas **??** implantes quirúrgicos
  - **Aleaciones α-β → Ti6Al-4V:** 45% del total de la producción de Ti
    - **Usos:**
      - Reemplazo total de articulaciones (cadera y codo) Ti6Al-7Nb
      - Vástagos femorales para cadera y Componentes de la columna vertebral
      - Elementos de fijación: placas, clavos, varillas, tornillos y alambres Ti-3Al-2,5V



Alfa-Ti: Estructura cristalina hexagonal compacta (HCP)

Beta-Ti: Estructura cristalina cúbica centrada en el cuerpo (BCC)

### Resistencia a la corrosión

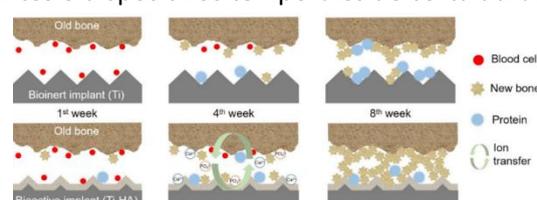
- Titanio puro y aleaciones: **excelente resistencia a corrosión** en condiciones diferentes (de oxidación, neutralidad y reducción) pq se forma una **película de óxido** estable, protectora y adherente (se adhiere al tejido)
  - Mayor resistencia a la corrosión que acero inoxidable y aleaciones cobalto
- **Módulo de Young menor** → menor rigidez que acero inoxidable y aleaciones Co
- **Mayor biocompatibilidad** que acero inoxidable y aleaciones de Co

### Capacidad de fijación ósea

- Es una **característica única** y muy importante **del titanio** y aleaciones de titanio
- Capacidad de integración/**fusión con el hueso**
- Ocurre por la formación de titanato (ej.  $\text{Na}_2\text{TiO}_3$ ) en superficie de aleaciones de Ti → hay **intercambio de iones** entre titanato y los fluidos corporales → formación de **materiales óseos** (Ca y P) en la superficie de los **implantes de titanio**
- **Recubrir con TiO<sub>2</sub>** (titanio) **mejora adhesión ósea** (hay implantes bioactivos de titanio usados en eso)
- **Uso:** implantes permanentes o dispositivos temporales de corta duración



(E) An assembly of hip implant parts (F) Individual HIP implant parts



### Problemas y retos actuales

- **Reacción adversa** de los tejidos por **desgaste** de la prótesis
- **Mala resistencia al desgaste** en una articulación, en comparación con aleaciones de cobalto
  - o Solución: mejorar resistencia al desgaste modificando superficie del producto o añadiendo elementos metálicos duros

**RESUMEN Comparación entre las 3 aleaciones:** Son las +comúnmente usadas, resumido:

- **Aleaciones basadas en Fe** (acero inoxidable)
  - o **Ventajas:**
    - Buena resistencia a corrosión y fatiga en aplicaciones a **corto plazo**
    - Coste bajo
    - Fácil de mecanizar
  - o **Inconvenientes:**
    - Tendencia a corrosión en aplicaciones a largo plazo
    - Elevado módulo elástico (hueso pierde densidad)
    - **Alergia** a Ni y Cr
  - o Aplicaciones: Instrumentos, Dispositivos temporales, Implantes permanentes
- **Aleaciones basadas en Co**
  - o **Ventajas**
    - Buena resistencia a corrosión a **largo plazo**
    - Mejor resistencia a fatiga y desgaste
    - Biocompatibilidad
  - o **Desventajas:**
    - Difícil producción
    - Coste económico alto
    - Elevado módulo elástico (hueso pierde densidad)
    - **Alergia** a Co Ni y Cr
  - o Aplicaciones: Implantes articulares permanentes
- **Aleaciones de Titanio**
  - o **Ventajas:**
    - Ligero
    - Excelente resistencia a corrosión
    - Mejor biocompatibilidad
    - Libre de metales relacionados con alergias
    - Módulo elástico bajo
  - o **Desventajas:**
    - Menor resistencia a desgaste y cizalladura
  - o Aplicaciones:
    - Implantes permanentes, Vástago de prótesis de cadera, Tornillos dentales, Dispositivos temporales

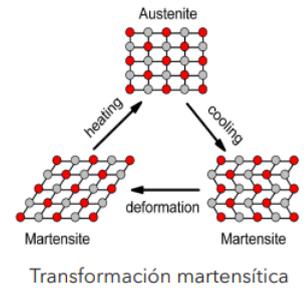
Acero inoxidable < CoCrMo < NiTi < Ti-6Al-4V

Mala Resistencia a la corrosión Buena

#### 4. Aleaciones de Niquel-Titanio (Nitinol)

- Efecto de **memoria de forma** unidireccional (es característico de estos materiales)
  - **Recuperación forma original**
    - Transformación de fase: desplazamiento de red de átomos → Nueva estructura
    - Este material tiene una **memoria estable** (si estas deformando el material constantemente, siempre vuelve a su posición original) y **deformación reversible** (pseudoelasticidad)
    - Pasos:
      1. **Deformación** por bajada temperatura → le da mayor flexibilidad
      2. Fijación de la forma → no puede volver a forma original (que era lineal)
      3. **Recuperación de la forma original** al aplicar estímulo (aumento de temperatura)
- **Uso: stents** en vasos sanguíneos para abrir la luz del vaso
- Fácil manejo
- **Propiedades mecánicas**
  - Dependientes de la deformación por **temperatura**
  - Módulo de Young: 30-80 Gpa (+cerca de **módulo elástico de hueso** que acero inoxidable, aleaciones de Co y Ti) → rigidez +parecida a huesos
  - Gran **deformación elástica** 10%
  - Buena **resistencia a corrosión y fatiga**



#### 5. Otros metales

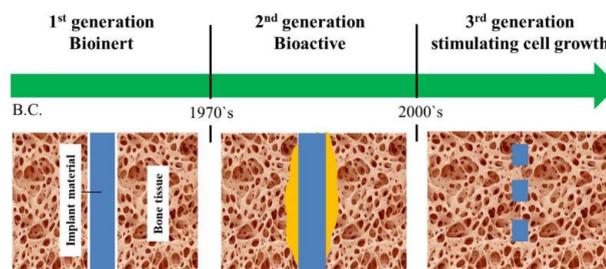
- **Tantalo**
  - Excelente **resistencia a corrosión**
  - No tóxico, **alta biocompatibilidad**
  - Usos:
    - Hilos de sutura, láminas y hojas para anastomosis nerviosas, clips para la ligadura de vasos, grapas para procedimientos abdominales
    - **Recubrimientos** de otros metales
    - se emplea para crear **andamiaje poroso** (pq es un Metal trabecular)
- **Aleaciones de circonio**
  - Elemento usado en aleaciones por su gran **resistencia a corrosión**
  - Gran **biocompatibilidad** (la mayor de todos los metales)
  - Componentes de **baja toxicidad**
  - Usos: Componente de implante de cerámica de rodilla
- **Plata**
  - Sales de plata: carcinogénicas
  - **Toxicidad** moderada de los iones de plata y compuestos
  - Propiedades **antimicrobianas**: apósitos para heridas, antisépticos tópicos, tto antimicrobiano de superficie para dispositivos como catéteres
  - Aplicaciones quirúrgicas para dispositivos estructurales: placas de soporte craneal, alambre de sutura, clips de aneurisma y cánulas de traqueotomía
- **Aleaciones de magnesio**



- Potenciales aplicaciones debido a:
  - Macroelemento presente en el cuerpo: **buena reabsorción y alta biocompatibilidad**
  - **Densidad** cercana a la del hueso: 1,8-2,1 g/cm<sup>3</sup>
  - **Módulo elástico similar** al hueso
  - Rangos de **corrosión controlables** en medios fisiológicos

### Generaciones de biometales que se han usado:

- **1ª Gen → Bioinertes:** no causan daño tisular
  - Ausencia de daño en el tejido reparado (no causan daño tisular)
  - Biomateriales prácticamente **inertes** para implantes
  - **Inconveniente:** **separación** de los implantes del tejido
  - Ex: aleaciones de Co y acero inoxidable
- **2ª Gen → Bioactivos:** se unen al tejido
  - Con **bioactividad** superficial: **adhesión del implante al tejido** (evitar que el cuerpo forme una capsula que afloja el implante)
  - **Inconveniente:** **longevidad** limitada
  - Ex: Aleaciones de titanio
- **3ª Gen → Biodegradación**
  - Estructuras temporales capaces de degradarse
  - Provocan **regeneración tisular**
  - Ex: aleaciones de magnesio



### ACTIVIDAD KAHOOT REPASO EXAMEN → importante las características únicas de cada material

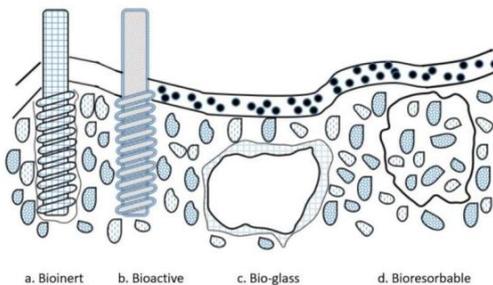
1. **El acero inoxidable con estructura austenítica es el único que se emplea para implantes** – verdadero
2. **El cromo es el componente principal del acero inoxidable** – falso (es hierro, luego Cr y luego Níquel)
3. **El níquel puede sustituirse por el nitrógeno en el acero inoxidable y aumenta la resistencia mecánica** – verdadero (interesa sustituir pq además de aumentar resistencia mecánica, tiene estructura +compacta y estable, y níquel tiene +reacciones adversas)
4. **El módulo elástico de un biomaterial metálico es menor que el del hueso** – falso (es al revés, el material metálico es mucho más rígido que el hueso)
5. **La liberación de iones metálicos puede generar reacciones alérgicas** – verdadero
6. **Los implantes de aleaciones de cobalto tienen la capacidad única de fusionarse con el hueso donde se implantan** – falso
7. **El nitinol tienen la capacidad para recordar su forma original** – verdadero
8. **Las aleaciones de circonio se utilizan como andamiaje poroso** – falso (son las de titanio)

### 1.3.2 – Biomateriales cerámicos (Biocerámicas)

Diferencia con los biomateriales metálicos: **Fragilidad** de los materiales cerámicos

- Debido al tipo de enlaces que tienen (enl covalentes o iónicos) → **no tolerancia a la deformación** en estructuras reticulares
- **Imperfecciones estructurales** → lugares preferentes de deformación
- Rendimiento mecánico de la cerámica muy **sensible a defectos**
- **Defectos microscópicos (micro fisuras y microporos)** → causa de la fractura
  - o Enfriamiento tras la fusión
  - o Defectos **NO pueden eliminarse** en la fabricación
- Buen material estructural bajo cargas de compresión
- En condiciones de esfuerzo por tracción → sufren **flexión** (es un resultado pobre)

**Clasificación** según reactividad biológica (según como responden al ponerse en contacto con el cuerpo):

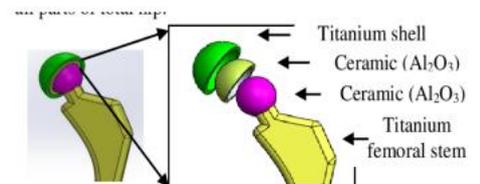


#### 1. Cerámicas biológicamente inertes: $Al_2O_3$ y $ZrO_2$

- El implante no provoca reacción en el tejido
- Son **1ª** generación

**$Al_2O_3$**  (óxido de aluminio o alumina)

- Excelente **resistencia a corrosión** del aluminio debido a la formación de película de  $Al_2O_3$
- Compuesto inerte → no impacto químico en el organismo → **gran biocompatibilidad**
- **Propiedades mecánicas:**
  - o Alta densidad
  - o Alta **resistencia al desgaste** → Mantiene función
  - o Alta **resistencia** → Soporta grandes fuerzas sin romperse



**$ZrO_2$**  (circonia u óxido de circonio)

**Ventajas** sobre el óxido de aluminio:

- Mayor tenacidad a la fractura
- Mayor resistencia a la flexión
- Menor módulo de Young (es más similar al hueso)

**Problemas:**

- **Reducción de la resistencia** con el tiempo en fluidos fisiológicos
- Propiedades desfavorables de desgaste y fricción
- Radioactividad potencial del material por presencia de Torio (Th) y uranio (U), que tienen vida semi larga y son caros de separar del óxido de circonio
- Radiación alfa → mutagénesis en el tejido

## 2. Cerámicas con superficie bioactiva: hidroxiapatita cristalina (HA) y fosfato de calcio

- Son **2ª** generación
- Cerámicas bioactivas:
  - La **superficie** del material es **bioactiva**: interacción y efecto positivo sobre el tejido circundante en el que se implanta → Capacidad de unión con el tejido
    - Limitación del término a materiales bioactivos superficiales
  - Cerámicas bioactivas de superficie **NO son reabsorbibles** en el cuerpo (no va desapareciendo, se queda permanente)
  - **3 tipos de cerámicas bioactivas** de superficie:
    - **Hidroxiapatita** y **fosfatos de calcio** relacionados
      - **Fosfato cálcico**: familia de minerales que contienen iones  $Ca^{2+}$  y fosfatos  $PO_4$ 
        - Fosfato tricálcico:  $Ca_3 PO_4 2$
        - Fosfato dicálcico anhidro:  $Ca_2 H_2 PO_4 2$
        - Fosfato dicálcico dihidrato:  $Ca_2 H_2 PO_4 2 \cdot 2 H_2 O$
      - **Apatita**: grupo de minerales fosfatados
        - Hidroxiapatita:  $Ca_{10} PO_4 6 OH$
        - Fluorapatita:  $Ca_{10} PO_4 6 F_2$
        - Clorapatita:  $Ca_{10} PO_4 6 Cl_2$
        - Bromapatita:  $Ca_{10} PO_4 6 Br_2$
      - Fosfatos de calcio y apatita no se utilizan para implantes de carga por sí solos
      - Propiedades mecánicas:
        - Propiedades de los fosfatos cálcicos **varían** según: cristalinidad, tamaño de grano, porosidad y composición
          - Alta cristalinidad, baja porosidad, pequeño tamaño de grano → +rigidez, resistencia a compresión y tracción, tenacidad a fractura
        - **Resistencia a compresión**: Hidroxiapatita mejor que la del hueso
        - **Resistencia a tracción y Tenacidad** a fractura:
          - Hueso mejor que la hidroxiapatita pq 30 % de la masa ósea del hueso compuesta por fibras colágeno → resistente y flexible
    - **Vidrios bioactivos**
      - Los vidrios más bioactivos se componen de  $SiO_2$ ,  $Na_2O$ ,  $CaO$  y  $P_2O_5$
      - Bioglass (marca comercial): 45%  $SiO_2$ , 24,5%  $Na_2O$ , 24,4%  $CaO$  y 6%  $P_2O_5$
      - **Bioreactividad** de estos materiales (como se relacionan con el tejido donde se implantan) → depende de su **composición**
      - Uso en combinación con polímeros → formación de materiales compuestos → Potencial capacidad de regeneración ósea
      - **Ventaja** principal de los vidrios bioactivos:
        - **Control** de **unión al hueso** y cinética de **biodegradación** modificando sus propiedades químicas
        - **Adaptación** a nivel molecular variando composición o procesamiento térmico
        - Posibilidad de **diseñar vidrios** con propiedades específicas para cada **aplicación clínica concreta**

- **Vitrocerámicas bioactivas**: solo para saberlo
  - Materiales policristalinos de grano fino
  - Sólo determinadas composiciones de vidrio (como algunos vidrios bioactivos) son precursoras adecuadas para las vitrocerámicas
  - Vitrocerámicas biomédicas para la **reparación de huesos dañados**

### **3. Cerámicas biodegradables**: cristales de $SiO_2 - CaOP_2O_5 - Na_2$

- Son **2ª** generación
- Propiedades fundamentales: **Biocompatibilidad** y **degradabilidad** (se reabsorbe el material cuando lleva un tiempo en contacto con el tejido donde se implanta)
- **Tipos** cerámicas biodegradables
  - Hidroxiapatita amorfa
  - Fosfatos de calcio amorfos
  - Vidrios de silicato y vitrocerámicas
- **Diferencias** respecto a cerámicas bioactivas (hidroxiapatitas y fosfatos cálcicos):
  - Control de diferentes propiedades químicas
  - Índice de adhesión al tejido
  - Cinética de degradación
  - Posibilidad de diseño con propiedades específicas para una aplicación clínica concreta

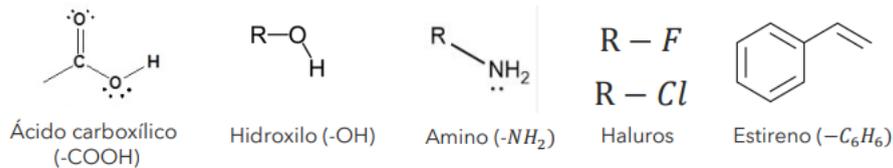
### **4. Cerámicas Tissue self-reneration inducers**

- Son **3ª** generación
- **Regeneración** tisular

### 1.3.5 Biomateriales poliméricos

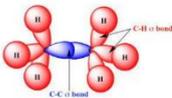
#### ¿Qué son los polímeros?

- **Polímero:** molécula de gran tamaño (macromolécula) compuesta por monómeros (unidades repetitivas)
- **Carbono:** molécula más importante en los polímeros
  - o Se unen C-C por Enlaces fuertes → forman cadenas largas o redes
  - o Cadena de C y átomos laterales de H:
    - Puede sustituirse por otros átomos y cadenas → Gran variedad de polímeros
    - Unión de grupos funcionales: cambian propiedades químicas y físicas

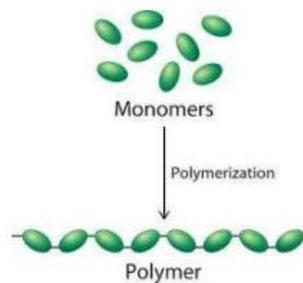
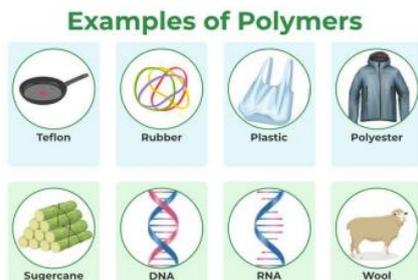


#### ¿Por qué son flexibles los polímeros?

- o Más blandos y extensibles que metales y cerámica → Larga cadena flexible de polímeros
- o **Enlace sigma (σ):** enl covalente que se forma cuando 2 átomos comparten un par de e- → permite al enlace girar (movimiento rotacional) → le da **Flexibilidad**

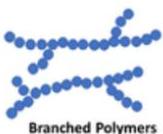


#### Ejemplos:

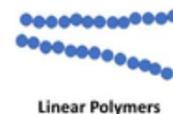


#### Clasificación según las estructuras

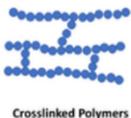
- **Polímero lineal:** Una cadena principal → **POLÍMEROS TERMOPLÁSTICOS**
- **Polímeros ramificados** → son **POLÍMEROS TERMOPLÁSTICOS**



- o Una cadena principal con 1 o + cadenas laterales que pueden ser:
  - Cadenas del mismo polímero
  - Cadenas de polímeros diferentes: **copolímeros** en estrella, en cepillo y en peine

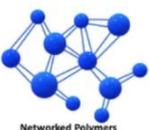


#### - Polímeros entrecruzados (Elastoméricos) → **POLÍMEROS TERMOESTABLES**



- o Polímeros con cadenas poco entrecruzadas → “elastoméricos” pq son **+flexibles**
- o Este tipo de polímeros se sintetizan por una unión química de las cadenas de polímeros → término llamado “**Curado**” por reacción térmica o por radiación UV

#### - Polímeros entrecruzados en forma de red (Rígidos) → **POLÍMEROS TERMOESTABLES**



- o Polímeros altamente entrecruzados: son **rígidos**
- o Unión química de las cadenas de polímeros → **Curado** por reacción térmica o por radiación UV

## Clasificación según las propiedades mecánicas

### **POLÍMEROS TERMOPLÁSTICOS**

- Estructura: polímeros **lineales** o **ramificados** (no entrecruzados)
- Procesabilidad: Reprocesables y reciclables
- Resistencia al calor: Menor resistencia al calor
- Comportamiento al calentarse: al aplicar **temp** se ablandan y se vuelven **flexibles/moldeables** moldearse repetidamente y vuelven a su estado sólido al enfriarse
  - o **Sensibilidad a temp y vel de deformación**: al disminuir temp y aumentar vel de deformación → aumenta resistencia (se vuelve más duro cuando se enfría)
  - o **Propiedades mecánicas dependen de la temp** y de la velocidad de la deformación aplicada
- Aplicaciones en biomateriales: Implantes temporales, dispositivos médicos reutilizables
- Ejemplos: Polietileno (**PE**), Polipropileno (**PP**), Polietileno tereftalato (**PET**)
- Propiedades mecánicas: Menor rigidez y resistencia
  - o Pequeños límites elásticos (100%)
- Costo: Generalmente más bajos
- **Efectos del peso molecular (longitud)**: cuanto +largas sean las cadenas del polím → será +fuerte/duro
- **Efectos de las cadenas laterales**: hace que haya +flexibilidad por aumento de espacio entre cadenas
- **Efectos de composición química**: sustitución C de por O<sub>2</sub> o S → +libertad rotación y flexibilidad

### **POLÍMEROS TERMOESTABLES**

- Estructura: Redes tridimensionales (Redes **poco entrecruzadas**, actúan como micromuelles)
- Procesabilidad: No reprocesables ni reciclables
- Resistencia al calor: Alta resistencia al calor
- Comportamiento al calentarse: Se descomponen sin ablandarse
- Aplicaciones en biomateriales: Implantes permanentes, adhesivos médicos
- Ejemplos: **Resinas** epoxi, poliuretanos, resinas fenólicas
  - o **RESINAS TERMOESTABLES**: Material polimérico **rígidos, duro, quebradizo** por alta densidad entrecruzado
- Propiedades mecánicas: Alta rigidez y resistencia, Duros y Quebradizos
  - o **Grandes deformaciones** bajo tensión sin romperse y recuperar estado original al eliminar la tensión
  - o **Superelasticidad**: tensión elástica máxima >100%, hasta 1000% •
  - o Viscoelasticidad: **comportamiento elástico** dependiente del tiempo
  - o **Histéresis**: fenómeno que se da en ciclos de carga-descarga (cuando aplicas una fuerza de forma repetida) este tipo de materiales no recuperan completamente su forma original
- Costo: generalmente más altos

## Clasificación polímeros según su reactividad biológica

### 1. SUPERFICIE BIOEROSIONABLE

- Termoplásticos y elastoméricos
- **Poliuretano (PU)**

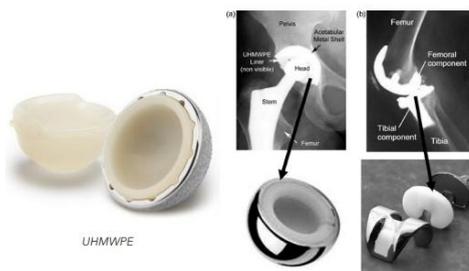
### 2. POLÍMEROS BIOINERTES.

En este grupo entran los termoplásticos, elastoméricos, y termoestables

- **Poliolefina**
  - o Tipo de polímero que está formado por **monómeros de olefinas** (alquenos)
  - o 2 + comunes: PE y PP

#### ▪ **Polietileno (PE)**

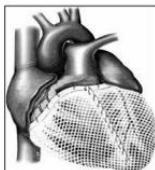
- Polímero más sencillo
- Usos: Envases de plástico, prótesis de cadera
- Comercializado en 3 tipos de calidad principales:
  - o Baja
  - o Alta
  - o **UHMWPE** Ultraalta → Ultrahigh-molecular-weight polyethylene



- altamente entrecruzado, Cadenas muy largas, la principal transfiere la carga a lo largo esta → refuerza interacciones intermoleculares → Material muy resistente
- Es el **menos flexible** (menos que PP y PET)
- +40 años de uso como biomaterial
- Uso: implantes articulares (prótesis de cadera, rodilla, tobillo y hombro) → estándar para la sustitución total de cadera y otras articulaciones

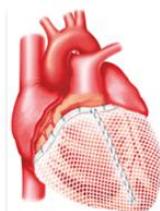
#### ▪ **Polipropileno (PP)**

- Termoplástico que pertenece a un subgrupo de poliolefinas: Poli- $\alpha$ -olefinas: polímeros que se forman a partir de  $\alpha$ -olefinas
  - o Polipropileno forma más simple de poli- $\alpha$ -olefinas •
- Estructura similar a PE
- **Buena flexibilidad, mayor que PE**
- **Alta resistencia** a la fatiga por flexión
- Excelente **resistencia al agrietamiento** por tensión ambiental
- Usos: Prótesis de articulaciones de dedos, dispositivos de soporte cardíaco



#### ▪ **Tereftalato de polietileno (PET)**

- Termoplástico de la familia de los **poliésteres** •
- Grupo bencilo confiere **buena flexibilidad, mayor que PE** •
- Alrededor del 18% de producción mundial de polímeros •
- Tercer polímero más producido. (1º PE y 2º PP) •
- Uso: PET textil → dispositivos de apoyo cardíaco



### ▪ Polímero acrilato

- Polímero termoestable
- Polimeriza 1 monómero de acrilato → Polímeros de acrilato:
  - **Acrilato**: sales + ésteres de ác. acrílico (ácido carboxílico más simple)
- 2 más comunes:

- Polimetacrilato (**PMA**)
- **Polimetilmetacrilato (PMMA)**



- Transparente, resistente y ligero •
- Densidad menor a vidrios de silicato •
- **Buena resistencia** al impacto
- Excelente resistencia química → altamente **biocompatible**
- **Usos**: **cemento óseo** prótesis de cadera → fijación y elasticidad, relleno/filler para hueso cavity, diente artificial
- **Problema**: contrae durante polimerización → **afloja** implante
- Uso reducido

### - Polímeros de fluorocarbono

- Politetrafluoroetileno (**PTFE**) “Teflón”



Vasos sanguíneos artificiales



- **Termoplástico**
- Unidad de repetición similar a la del PE, no puede entrecruzarse y formar elastómero. Átomos de H sustituidos por F (enl C-F muy estables)
- Muy estable
- **Resistente a corrosión** (Inerte químicamente)
- Muy **biocompatible**
- **Impermeable**
- Duración a **largo plazo** (durante toda la vida útil de la reparación)
- Uso: vasos sanguíneos artificiales (flexibilidad)

### - Silicona

- Silicona: siloxanos polimerizados (polisiloxanos)
  - **Siloxano**: gr funcional con enl Si-O-Si
  - Son **polímeros mixtos** inorgánico-orgánicos: cadena principal inorgánica (SiO), gr laterales orgánicos
- Polidimetilsiloxano (**PDMS**)
- Fabricación:
  - Curado por condensación con entrecruzante ácido
  - Curado por adición mediante oligómeros con grupos vinilo
- Características:
  - Enlaces Si-O menor energía que C-C → +estables e inertes → Uso: implantes médicos
  - Polisiloxano **muy flexible** en comparación con PE
  - Red de cadenas poliméricas poco compactas: buena **permeabilidad al oxígeno**
  - Silicio es **hidrofóbico**
    - **Ventaja** para injertos vasculares / **Desventaja** para lentes de contacto

### - **Poliuretano (PU)**

- Pueden ser **termoplásticos o termoestables** •
- Familia de copolímeros •
- Cadena principal compuesta por unidades alifáticas (lineales) o aromáticas (cíclicas/hexagonales), unidas por grupos uretano polares
- **Gran diversidad** de composiciones químicas y propiedades mecánicas
- Polímeros sintéticos **+ utilizados** en aplicaciones **biomédicas** por su versatilidad
- Usos: **dispositivos cardiovasculares** (bolsas de sangre, catéteres vasculares, válvulas cardíacas, aislantes en marcapasos cardíacos, injertos para acceso vascular, bypass...)

### 3. POLÍMEROS BIODEGRADABLES / BIOABSORBIBLES

Termoplásticos y elastoméricos

#### - **Biodegradación de los polímeros (cadenas largas polímeros → segmentos +cortos)**

- Polímeros se deterioran por **factores ambientales**: calor, luz o productos químicos
  - Degradación fotoinducida, térmica, química
- **Pérdida de propiedades** estructurales y químicas → Desintegración química de los productos
- La degradación en entornos biológicos (cuerpo humano) ocurre por un tipo de degradación química → da lugar a la reabsorbibilidad de los biomateriales
  1. Escisión de polímeros sintéticos mediante reacciones químicas → Cortan el polímero en Subproductos de bajo peso molecular
    - **Mecanismos abióticos** → no implica ataque biológico → Descomposición química del Polímero → Hidrólisis u oxidación → Productos más simples
    - **Mecanismos bióticos** → Organismos vivos → Descomposición metabólica del Polímero → Hidrólisis (Hidrolasas) tras colonización de células en superficie del polímero → Proceso capa a capa
  2. Se transportan al interior de las células, donde se metabolizan
  3. Se excretan

#### - **Ventajas** de **implantes** temporales fabricados con **biomateriales degradables**:

- **No es necesaria 2ª intervención** quirúrgica para retirar un dispositivo temporal: suturas quirúrgicas, stents cardíacos y clavos ortopédicos. → pq se degradan solos, no hace falta 2ª cirugía para retirarlos
- **Eliminación de la inflamación crónica** asociada a la reacción a un cuerpo extraño
- Posibilidad de administrar fármacos
- Potencial para lograr un tto basado en bioingeniería y **regeneración de tejidos**

#### - **Poliésteres**: polímeros con **gr éster** (-COO-) en su cadena principal

- **Éster**: molécula formada a partir de reacc de ácido carboxílico (grupo - COOH) con compuesto hidroxílico (-OH, alcohol) por reacción de esterificación.
- **Termoplásticos**
- **Degradación** por Hidrólisis mediada por enzimas celulares
- Se han hecho Estudios sobre **suturas**: •
  - Reabsorción de PGA → 4-6 meses
  - Reabsorción de PLA → 2 años
  - Reabsorción de copolímeros y mezclas de PGA y PLA → Semanas



Suturas quirúrgicas autorreabsorbibles



- Más rápido que sus homopolímeros por sí solos
- **Biocompatibilidad**
  - **Toxicidad** depende de los productos que surgen de la biodegradación •
  - Productos de degradación de PGA, PLA y PCL: ácido glicólico, ácido láctico, ácido primérico → Entrada al **ciclo de Krebs** convertidos ácido pirúvico (pq son Subproductos metabólicos naturales del organismo)
  - Si hay en **exceso** → **inflamación** en zonas quirúrgicas
- **Tipos:**
  - Ácido poliláctico (**PLA**)
  - Ácido poliglicólico (**PGA**)
  - Sulfuro de polifenileno (**PPS**)
  - **PHA (Poliésteres)**
    - Los polihidroxicanoato (PHA): poliésteres naturales producidos por bacterias
    - Biocompatibilidad • Toxicidad de un producto de PHA depende de su síntesis y a su proceso de fabricación
    - **Biodegradación** • Más lenta que PLA y PGA
    - Aplicaciones médicas • Ingeniería tisular
  - **Poliéster elastomérico: PPS**
    - Sulfuro de polifenileno (PPS): familia de elastómeros de poliéster entrecruzados
    - Biodegradación y biocompatibilidad •
      - Degradación rápida in vivo → Varias semanas •
      - Productos de degradación: poliol y ác sebático → Monómeros endógenos
      - Poco tóxicos
    - Propiedades mecánicas: PPS son **más blandos** que PGA, PLA, PCL y PHA
- **Poliéster: PEG**
  - Polietilenglicol (PEG): tipo de poliéster más importante desde el punto de vista comercial
  - Aplicaciones •
    - PEG muy soluble en agua → Formación de hidrogeles •
    - No tóxico •
    - Amplia gama de aplicaciones farmacéuticas y alimentarias •
    - Excipientes, líquidos orales, cápsulas blandas, pomadas, aglutinantes, recubrimientos de películas, lubricantes, cremas,...

### **Polímeros naturales** (dentro de los biodegradables, todos eran biosintéticos excepto estos)

- **Resilina**
  - Proteína elastomérica que se encuentra en muchos insectos •
  - Actualmente se sintetiza en el laboratorio •
  - Ingeniería de tejidos
- **Seda**
  - Seda natural: producida por artrópodos (gusanos de seda y arañas) •
  - Ingeniería de tisular para diversos tejs y órganos: hueso, cartílago, ligamento, tej vascular, piel

**RESUMEN** Lista polímeros y usos:

Polímero Sintético	Aplicaciones Biomédicas
Poliétileno (PE)	Prótesis, dispositivos de diagnóstico
Polipropileno (PP)	Suturas, mallas quirúrgicas
Polimetilmetacrilato (PMMA)	Lentes intraoculares, cementos óseos
Poliuretano (PU)	Catéteres, vendajes, implantes
Politetrafluoroetileno (PTFE)	Injertos vasculares, prótesis
Ácido Poliláctico (PLA)	Andamios para ingeniería de tejidos, liberación controlada de fármacos
Policaprolactona (PCL)	Suturas, matrices para regeneración tisular
Polivinil Alcohol (PVA)	Hidrogeles, sistemas de liberación de fármacos
Poliétilenglicol (PEG)	Modificación de superficies, sistemas de liberación de fármacos
Poliétileno Tereftalato (PET)	Injertos vasculares, prótesis ortopédicas

**ACTIVIDAD KAHOOT** polímeros

1. **El hidrogeno es el elemento mas importante de los polímeros** – falso es el C
2. **El uhmwpe es un tipo de polietileno (PE) de baja calidad** – falso (es de ultra alta)
3. **El tereftalato de polietileno (PET) y el PP son más flexibles que el polietileno (PE)** – verdadero
4. **Entre las propiedades del PTFE se encuentran:** todas son correctas (termoplastido, altamente durable, biocompatible)
5. **Cual es el polímero más sencillo utilizado como biomaterial?** Polietileno (PE)
6. **La silicona es menos flexible que el polietileno (PE)** - falso

### 1.3.5 Biomateriales compuestos (biocompuestos)

**Materiales compuestos:** aquellos que se forman por la **unión de dos o más materiales** para conseguir la combinación de propiedades que no es posible obtener en los materiales originales. → mejorar las propiedades

- **Ventaja:** adaptación de su estructura dependiendo del objetivo para el que se vaya a usar
- Los **componentes** individuales permanecen separados y distintos dentro de la estructura acabada (matriz y agente)
- Mezcla de polímeros formada por matriz amorfa blanda incrustada con partículas de resina dura
  - Agente reforzante
  - Matriz
- **Clasificación**
  - **según la forma de la fibra:**
    - Reforzados **con partículas:** Los materiales compuestos se refuerzan mediante partículas dispersas.
    - Reforzados con monofilamentos/**fibras:** los composites contienen fibras continuas (alineadas) o cortas
    - Multifilamento/**reforzado estructural:** los materiales compuestos son laminados, paneles intercalados o una red porosa.
  - **según la naturaleza de la matriz:**
    - Compuestos de matriz **polimérica**
    - Compuestos de matriz **metálica**
    - Compuestos de matriz **cerámica**
- **Compuestos naturales:**
  - Son hueso, diente (dentina y esmalte) y cartílago
    - Componentes del **hueso:**
      - Inorgánicos: 70% wt. Hidroxiapatita (Ca, P, O, H)
      - Orgánicos: 30% wt. 95% colágeno → Proteína fibrosa
    - Componentes de la **dentina:** 70 % apatita y 30% colágeno
  - Con Estructuras complejas: porosas, reticuladas, fibrosas
- **Compuestos dentales**
  - Empaste dental compuesto (blanco): matriz de resina de acrilato
    - Resistencia al desgaste
    - Disminuye la contracción
    - Impulsados por su estética mejorada
- **Hueso artificial**
  - Se está intentando hacer hueso artificial utilizando Compuestos de matriz polimérica reforzados con cerámica
  - Exploración de posibles combinaciones de:
    - Biomateriales poliméricos: PLA, PGA, PCL, PMMA,...
    - Biocerámicas: hidroxiapatita, fosfatos de calcio, vidrios bioactivos...
  - Ninguno de los huesos artificiales desarrollados es comparable al hueso natural



## Tema 2: Uso de biomateriales en aplicaciones biomédicas

### Contenidos

- 2.1 - Implantes ortopédicos (cadera, rodilla, columna vertebral,
- 2.2 - Dispositivos para el sistema cardiovascular
- 2.3 - Endodoncia e Implantología Oral
- 2.4 - Aplicaciones en la curación de heridas
- 2.5 - Dispositivos electrónicos
- 2.6 - Aplicaciones en ginecología

### 2.1 Implantes ortopédicos

**Requisitos** ideales para prótesis:

- **Biocompatibles**
- **Resistentes** al uso (a corrosión, desgaste, fricción...) → que duren en el tiempo
- **Económicamente** sostenibles

### Prótesis de cadera

**Causas** que llevan a usar prótesis:

- Artrosis avanzada
- Fracturas de cadera
- Necrosis avascular de la cabeza femoral
- Deformidades congénitas o adquiridas
- Tumores óseos
- Osteoporosis



**Clasificación según el tipo de prótesis:**

- **Prótesis total de cadera:** se cambian todos los componentes anatómicos de la cadera por vástago, cabeza y la copa acetabular
- **Prótesis parcial de cadera:** sólo se cambia la cabeza femoral (que está afectada) y se mantiene íntegra la cavidad acetabular
- **Prótesis de recubrimiento de cadera:** se reemplazan las superficies desgastadas de la cabeza y la cavidad acetabular. Poco usada

**Tipo de anclaje:**

- **Sin cemento:** hay fijación biológica (hay osteogénesis que fija la prótesis)
- **Cementado:** se rellena con un material polímero → curado rápido en pelvis o fémur (pega hueso a prótesis)
- **Híbrido:** uno de los componentes se cementa y el otro no → Componente acetabular tiene anclaje sin cemento y vástago femoral anclaje con cemento

Las **cerámicas** en una prótesis de cadera aportan:

- Resistentes a corrosión, oxidación y fuerzas de compresión
- Comparadas con metales son frágiles a fuerzas de cizallamiento o tensión

Óxido de aluminio (**alúmina**) menos resistente a la fractura y tensión que óxido de zirconio (**zirconia**)

**Polietilenos** de alto peso molecular con enlaces cruzados (Longevity, Zimmer...) → **Reduce tasa de desgaste**

**Partes de la prótesis de cadera:**

- **Vástago** (cementado o no cementado):
  - Componente anclado en el fémur
  - Puede estar **formado por**:
    - Titanio
    - Cromo-cobalto (Lubinus)
    - Acero inoxidable (Orthinox)
  - **Rigidez** del vástago depende del:
    - Módulo de elasticidad (el del Titanio es 50% menor que Cr-Co)
    - Diámetro
  - Efecto protector de carga: es menor con Titanio que con Cr-Co
- **Cotilos** (cementados o no cementados):
  - Componente que va en el acetábulo o pelvis
  - Puede estar **formado por**:
    - Titanio
    - Cr-Co
    - Acero inoxidable
    - Cerámica
    - Metales ultra porosos (Tantalio-Zimmer, TritaniumStryker...)
  - **Recubrimiento** de superficie: **Hidroxiapatita** → regeneración del hueso circundante (aumenta fijación de la prótesis al hueso)
- **Par de fricción**: cabeza femoral + inserto acetabular
  - **Cabeza femoral**: bola que va al final del vástago femoral
  - **Inserto acetabular**: carcasa interior dentro del cotilo metálico
  - Puede estar **formado por**:
    - Cerámicas
    - Polietilenos de alta densidad
    - Aleaciones de metal
  - **Objetivo** de las superficies de fricción: que haya mínima generación de partículas de desgaste
    - Al haber **fricción** de los componentes se va desgastando → se liberan **partículas** que pueden provocar reacción **inflamatoria** → destrucción del hueso (**osteólisis**) → **aflojamiento** de la prótesis
  - **Punto débil** en las artroplastia convencionales es el desgaste del polietileno
    - Polietileno tratado con **vitamina E** para disminuir la degradación por oxidación del polietileno (evitar su desgaste)
  - **Ejemplos**:



## Implante de rodilla

**Causas** +comunes que llevan a su uso: Artrosis, Artritis reumatoide, Lesiones previas (fracturas o traumatismos), Deformidades, Dolor persistente

### Componentes:

- **Elemento femoral:** va fijado a la tibia
  - o Materiales usados habitualmente:
    - Aleaciones Cr-Co
    - Zirconia (mejor resultado que Cr-Co)
- **Inserto de la tibia:** hace función de menisco
  - o Materiales usados habitualmente:
    - Titanio
    - Aleaciones Cr-Co
    - Polietileno de ultra-alto peso molecular (UHMWPE)
- **Elemento tibial:** se inserta en tibia
- **Rótula:** botón de polietileno (no siempre se protetiza, aka no siempre se cambia la rótula)



## Implante de columna vertebral

**Causas** +comunes que llevan a su uso: Degeneración de discos intervertebrales, Fracturas vertebrales, Escoliosis, deformidades, Osteoporosis, Tumores o infecciones

### Componentes:

- **Jaula**
  - o Procedimiento de implementación: Fusión intervertebral anterior y posterior
  - o Función: Restaura la altura del disco colapsado desde adentro hacia afuera, reducción fractura
  - o Materiales usados: Titanio, PEEK, Cerámica, Acrílico (polimetilmetacrilato)



Jaula

- **Tornillos**
  - o Implementación: por fijación
  - o Función: sostiene vértebras juntas para fijar placas y varillas.
  - o Materiales usados: **Titanio** (Ti6Al4V)



Tornillos



Varillas

- **Varillas**
  - o Procedimiento de implementación: Implante espinal que se fusiona a la columna vertebral
  - o Función: da estabilidad al implante espinal. Utilizado en cirugía de corrección de escoliosis
  - o Materiales: Titanio, CoCr, PEEK, Acero inoxidable

- **Placas**
  - o Función: Estabilización espinal
  - o Materiales: Titanio, CoCr, PEEK, Acero inoxidable



Placas

### Implante de columna vertebral

Materials	Advantages	Disadvantages	Application
Stainless steel	Very strong Very stiff Easily doped/alloyed to be stronger Inexpensive	Corrosion Relatively poor biocompatibility High artifacts in imaging	Scoliosis correction (rods) Formerly used in screws; now mostly replaced by titanium
Titanium	Lightweight Strong Flexible Biocompatible Easily doped/alloyed to be stronger	Relatively Expensive Some artifacts during imaging	Screws Rods Plates Cages
PEEK	Lightweight Flexible Relatively Inexpensive Biocompatible Easily doped/coated for improved grafting Low artifacts on imaging	Low Young's modulus Some grafting issues, but improved with coatings	Rods Cages Disc replacement
CoCr	Strong Flexible Biocompatible	Relatively expensive High artifacts on imaging	Adolescent scoliosis correction (rods) to provide a more flexible buttress for the spine to curve about.
Ceramic	Relatively inexpensive Biocompatible Wear resistant Easily doped	Brittle Grafting issues, but can be improved with coating/doping	Used in cage biomaterials Doped with A/W
Nitinol	Strong "Memory metal" (shape recovery)	Relatively expensive Sometimes not stiff enough for proper correction	Not frequently used, but can be implemented for young scoliosis correctional surgery.
Tantalum	High frictional characteristics Low Young's modulus	Very expensive Not stiff enough for some spinal corrections.	Not frequently used due to its price. Has primarily been phased out completely by titanium.

PEEK, polyetheretherketone; CoCr, cobalt-chromium alloys; A/W, Apatite-Wollastonite.

## Implantes temporales

Materiales: acero inoxidable, titanio

- **Placas y tornillos metálicos:**
  - **Placas** de ángulo fijo: se utilizan para estabilizar fracturas complejas
  - **Clavos** intramedulares: insertados en el canal medular del hueso largo → estabilizar fracturas
- **Tornillos de fijación:**
  - Utilizados para juntar y mantener en su lugar fragmentos óseos pequeños o para fijar placas metálicas
- **Clavos cefalo-medulares:**
  - Uso en fracturas de cadera (se insertan desde la parte superior del fémur hacia la rodilla y se fijan con tornillos). Son alternativa a las placas metálicas.

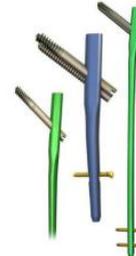
Placas y Tornillos



Tornillos de Fijación



Clavos cefalomedulares



## 2.2 Implantes dentales

**Enfermedades bucodentales +comunes:** Caries y Enf periodontal

Ttos estándar:

- **Empastes** dentales para las caries
- Raspado de dientes para los problemas periodontales
- Extracción quirúrgica
- Implantación de **prótesis** dentales



**Biomateriales usados: Metálicos, Cerámicos, Poliméricos, Materiales compuestos**

- **Aleaciones de amalgama**
  - Usos:
    - Obturaciones directas (rellenar el hueco)
    - Amalgama HgAgSn usada en empastes dentales
- **Metales nobles y aleaciones**
  - Usos:
    - Obturaciones directas
    - **Puentes**
    - Restauraciones de porcelana fundida sobre metal
    - En **coronas** o sustituciones dentales totales
  - Características:
    - Buena resistencia a la oxidación y corrosión
    - Conservan la integridad de la superficie en ambiente húmedo y seco → Boca
  - Tipos:
    - **Oro (Au):** puentes, empastes, coronas
    - **Paladio (Pd):** puentes, empastes, coronas
    - **Plata (Ag):** provoca gran corrosión en la cavidad bucal (no se usa)
- **Metales base y aleaciones**
  - Usos en:
    - Estructuras de dentaduras parciales/postizas
    - Restauraciones porcelana-metal
    - **Coronas y puentes**
    - Alambres y **brackets**
    - Implantes
- **Cerámica**
  - Usos en:
    - Implantes
    - Restauraciones de porcelana y metal
    - **Coronas**
    - **Carillas**
    - Cementos
    - Dentaduras postizas



Puente



Corona



Alambre y brackets



Carilla



- **Polímeros**
  - Usos en:
    - Prótesis
    - Dientes de plástico
    - Cementos
- **Materiales compuestos (composites)**
  - Usos en:
    - Sustitución estructura dental ausente
    - Modificación de color o contorno de diente

### **Biomateriales metálicos**

- **Amalgama HgAgSn** en empastes dentales
- **Aleaciones con base de cobalto y Ti6Al-4V/Nb**
  - Uso en sustitución de raíces dentales en implantes endodónticos (tornillos)
- **Acero inoxidable y aleaciones NiTi:**
  - Uso en arcos de alambre correctores (brackets)

### **Requisitos especiales de los empastes dentales:**

- **Solidificación in situ** a una temperatura cercana a la temperatura corporal
- **Baja contracción:** que el empaste no cambie de volumen durante la solidificación pq causa problemas de desprendimiento
- Buena **resistencia a compresión** (para poder masticar)
- Magnífica **resistencia a fricción y desgaste**

### **Los 2 +usados:**

- **Empaste dental compuesto (blanco):** formado por matriz de **resina de acrilato**
  - Resistencia al desgaste
  - Disminuye la contracción
  - Impulsados por su estética mejorada
- **Aleaciones de amalgama HgAgSn:**
  - Resistencia a la corrosión razonable



Amalgama



Emplastes blancos

## 2.3 Dispositivos para el sist cardiovascular

### Válvulas cardíacas

- Se reemplazan cuando hay válvulas dañadas (infección, congénito...)
- **Materiales + comunes:** titanio, acero inoxidable, y polímeros como el politetrafluoroetileno (PTFE).
- **Tipo de Válvulas:**
  - **Mecánica:** con elementos **metálicos**
    - **Ventajas:**
      - Alta durabilidad
      - Facilidad de fabricación con propiedades mecánicas robustas
    - **Desventajas:**
      - Formación de coágulos sanguíneos debido al alto estrés de cizallamiento
      - Mayor riesgo de infección
  - **Biológica**
    - **Ventaja:** Semejanza con los tejidos nativos
    - **Desventajas:**
      - Durabilidad limitada
      - Difícil fabricación
  - **Polimérica**
    - **Formadas por**
      - Polímeros **sintéticos:** PE, PGA, PLA, PU, PCL, PMMA, PVA, PTFE...
      - Polímeros **naturales:** colágeno, fibrina, elastina, ácido hialurónico
      - Si juntas sintéticos + naturales → Composite scaffolds
    - **Ventajas:**
      - Procesable mediante técnicas novedosas (fabricación aditiva y electrohilado), permitiendo personalización y creación de geometrías complejas
      - Propiedades mecánicas similares al tejido nativo (módulo elasticidad +similar al del tej corazón)
      - Menor riesgo de infección
    - **Desventajas:**
      - Durabilidad limitada
      - Propiedades mecánicas dinámicas pobres
    - **Características:**
      - Alta resistencia
      - Buena tasa de degradación
      - Porosidad y microestructuras
      - Biocompatibilidad
      - Versatilidad química

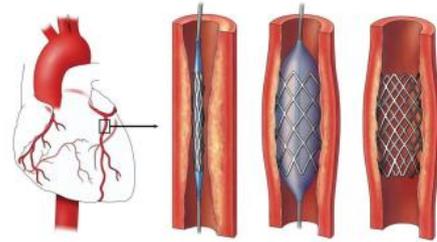


## Stents

**Def:** Dispositivos que se utilizan para **mantener abiertas las arterias**

### **Causas de su uso:**

- Cardiopatía coronaria
- Angina de pecho
- Arteriopatía periférica
- Aneurisma aórtico o de la carótida
- Estenosis de la arteria renal

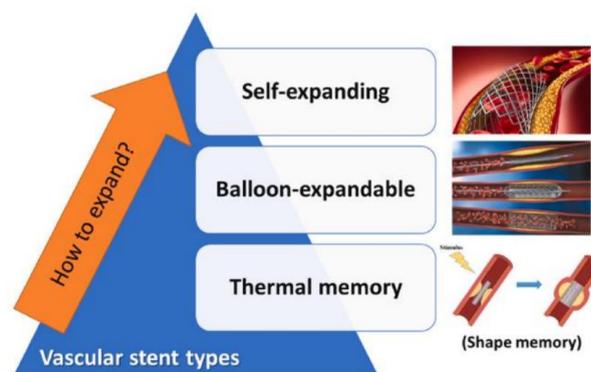


### **Materiales + comunes:** compuesto por

- **Nitinol** (+imp)
- Acero inoxidable (en desuso)
- Cromo-Cobalto
- Polímeros biodegradables (restauran la función del tejido y el material se reabsorbe por el cuerpo y desaparece de la zona tras hacer su función)

### **Tipos de stents:**

- Según **material**
  - o Stent de **metal desnudo**
  - o Stent **liberador de fcos** (metal recubierto por fco, al contactar con endotelio libera fcos para ayudar a regenerar el tejido)
  - o Andamio **vascular bio-reabsorbible**
- Según **forma de actuar:**
  - o Stents **expandibles con balón:**
    - Se introduce el stent comprimido en un balón desinflado. Una vez colocado en la posición del vaso deseada, se coloca el balón y se hincha el balón dejando el stent ahí)
  - o Stents coronarios **auto-expandibles:**
    - El stent se mete comprimido en una vaina y al retirar la vaina el stent por sí solo se expande
  - o Stents con **memoria térmica:** hechos con **Nitinol**
    - Antes de introducir el stent lo hacen +pequeño aplicando calor, al ponerlo en el vaso diana, el stent vuelve a su forma original (expandida)



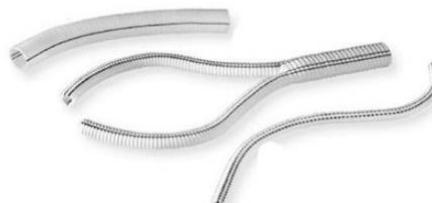
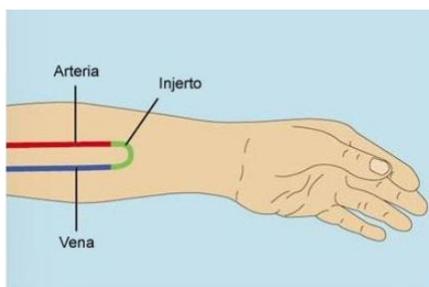
## Injertos vasculares

**Aplicación:** tubo que reemplaza o repara vasos sanguíneos dañados

**Materiales + comunes:** PLC, PLCL, PGA, PLA, PEG, colágeno

### Tipos:

- **Grande**
  - Causas de uso:
    - Aneurisma aórtico
    - Disección aórtica
  - Reparación Quirúrgica: Reemplazo quirúrgico
  - **Materiales injerto sintético:**
    - Tereftalato de polietileno (Dacron)
    - Politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)
    - Poliuretano
  - **Solo** cuando el vaso tiene diámetro de **18–30mm**
- **Mediano**
  - Causas:
    - Enfermedad de la arteria carótida
    - Enfermedad de las extremidades inferiores
    - Enfermedad arterial (por encima de la rodilla)
    - Fístula arteriovenosa
  - Reparación Quirúrgica: Reemplazo, Bypass, Parche
  - Injerto sintético no disponible hacer
  - **Solo** cuando el vaso tiene diámetro de **5–10mm**
- **Pequeño**
  - Causas:
    - Enfermedad de la arteria coronaria
    - Enfermedad de las extremidades inferiores
    - Arterial (por debajo de la rodilla)
  - Reparación Quirúrgica: bypass (une vasos)
  - Injerto sintético no disponible hacer
  - **No disponible** a ningún diámetro



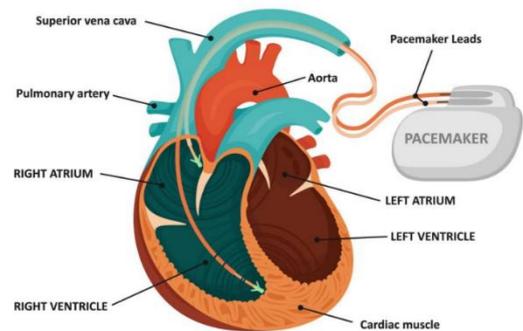
## Marcapasos

### Causas de su uso:

- Bradicardia sintomática
- Bloqueo auriculoventricular
- Insuficiencia cardíaca
- Síndrome del seno enfermo
- Angina o insuficiencia cardíaca secundaria a bradicardia

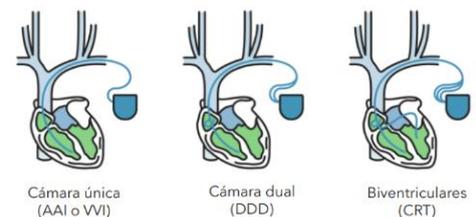
### 3 componentes principales:

- Generador de impulsos
- Cables (tocan la pared cardíaca)
- Electrodo en cada cable



### Materiales + comunes

- **Titanio:** durabilidad y conductividad → usado en los electrodos
- **Aleaciones de cobalto** → usado en los electrodos
- **Acero inoxidable** → usado en los electrodos y generador de estímulos
- **Polímeros** → usados en los cables y partes internas del marcapasos



### Tipos:

- **Marcapasos de cámara única** (AAI o VVI): el generador envía **estímulos** eléctricos a **1 sola cámara** del corazón, ya sea la aurícula (AAI) o el ventrículo (VVI).
- **Marcapasos de cámara dual** (DDD): el generador **estimula** tanto **aurícula como ventrículo** → coordina los latidos de ambas cámaras para mejorar la eficiencia del corazón.
- **Marcapasos bi ventriculares** (CRT): usados en pacientes con insuficiencia cardíaca, **estimulan ambos ventrículos** → sincroniza sus contracciones y mejorar la función cardíaca

## Corazón artificial

### Causas de su uso: dispositivo temporal

- Insuficiencia cardíaca terminal, Ruptura o perforación ventricular
- Esperando un trasplante de corazón
- Arritmias ventriculares no controladas, Complicaciones de defectos cardíacos congénitos

### Materiales + comunes utilizados

- **Polímeros:** PU y PE
- **Metales:** aleaciones de titanio y acero inoxidable
- **Biomateriales avanzados:** hidrogeles y elastómeros
- **Materiales compuestos:** combinación de polímeros y cerámicas



### Componentes principales:

- **2 ventrículos** artificiales y **4 válvulas** mecánicas
- **Controlador externo:** conectado al corazón artificial por tubos. Mantiene el ritmo y fuerza del bombeo
- **Fuente de energía:** carrito con batería portátil

### SynCardia TAH

- Es el único TAH (Total Artificial Heart) aprobado por la FDA y UE
- Uso: Reemplazo completo de ventrículos y válvulas cardíacas → puente al trasplante en pacientes en riesgo inminente de muerte por insuficiencia ventricular
- Composición:
  - o **Ventrículos de poliuretano**
  - o **Válvulas** mecánicas de disco basculante de **carbón pirolítico, titanio y PTFE**

## 2.3 Aplicación de biomateriales en curación de heridas

### - Capas de la piel

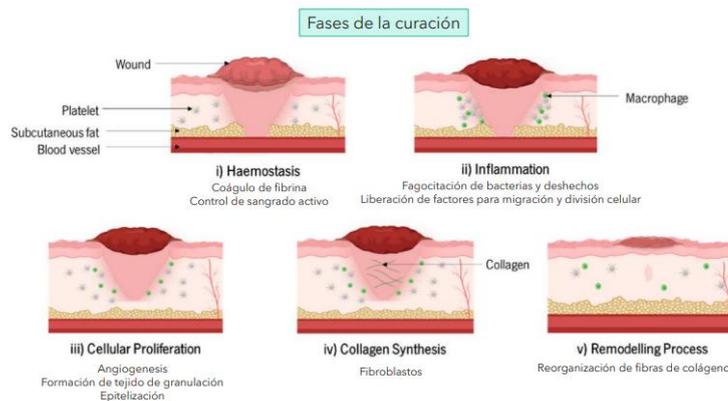
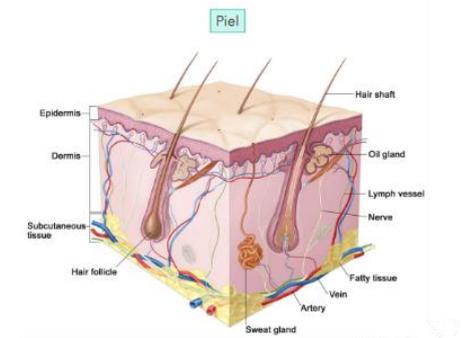
- Epidermis (externa)
- Dermis
- Subcutáneo

### - Tipos de heridas:

- Heridas superficiales
- Heridas de espesor parcial
- Heridas de espesor total

### - Fases de curación

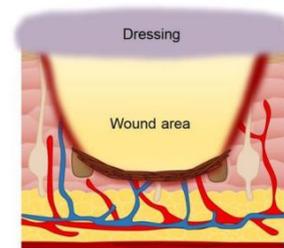
1. **Hemostasis:** Coágulo de fibrina y Control de sangrado activo
2. **Inflamación:** Fagocitación de bacterias y desechos, Liberación de factores para migración y división celular
3. **Proliferación celular:** Angiogénesis, Formación de tejido de granulación y Epitelización
4. **Síntesis de fibras de colágeno** por los fibroblastos
5. **Remodelación del tejido:** se reorganizan las fibras de colágeno



## Apósitos para heridas (dressing)

### Clasificación

- Apósitos para **heridas convencionales:**
  - Sellan el entorno de la herida para evitar infecciones
  - Entorno húmedo para promover curación
- Apósitos **avanzados:**
  - Usan biomateriales
  - Incorporación de productos biológicos
  - Estimulación de procesos para mejorar la curación:
    - Migración celular
    - Producción de componentes de la MEC



### Según naturaleza de acción:

- **Productos pasivos:** apósitos tradicionales (tiritas, gasas...)
- **Productos interactivos:** películas poliméricas transparentes → permeable a H<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub> → prevención infección. Usadas para heridas con exudados
- **Productos bioactivos:** materiales con actividad endógena (proteoglicanos, colágeno, alginato, quitosano...)

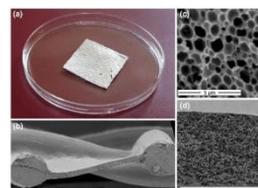
### Características deseables de un apósito ideal

- Proporciona **limpieza de la herida**: Aumentar la **migración y activación de leucocitos** al lecho de la herida → liberen enzimas que **eliminen las partículas extrañas**.
- Proporciona un **entorno húmedo**: La **cicatrización** de las heridas es **+rápida** en entorno húmedo
  - Los efectos beneficiosos de un entorno húmedo vs un entorno seco incluyen:
    - Prevención de deshidratación tisular y la muerte celular
    - Aceleración de la angiogénesis
    - Aumento de la descomposición del tejido muerto
    - Potenciación de la interacción de los factores de crecimiento con sus células diana
- **Elimina el exceso de exudado en heridas crónicas**: Los exudados de la herida contienen enzimas que degradan el tejido, componentes de la MEC y factores de crecimiento, y bloquean proliferación céls responsables de la cicatrización de la herida → provoca **retraso en la cicatrización** de la herida
- Favorece la **permeabilidad al O<sub>2</sub> o el intercambio gaseoso**:
  - niveles elevados de **O<sub>2</sub>** tisular estimulan la **epitelización** y la activación de los **fibroblastos**,
  - niveles bajos de O<sub>2</sub> tisular estimulan la angiogénesis durante el proceso de cicatrización
- Proporciona **protección contra infección microbiana**: La infección microbiana prolonga la fase inflamatoria de la cicatrización de la herida y crea un olor desagradable
- **Mantiene la temperatura de la herida**: Una temperatura tisular óptima mejora el **flujo sanguíneo** al lecho de la herida y aumenta la **migración de las células**
- **Rentable, cosméticamente aceptable, biocompatible y elástico**: El apósito debe realizarse en función de la relación coste-beneficio

Características físicas	Características químicas	Características tecnológicas y de fabricación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener la humedad en el lecho de la herida</li> <li>• Permeabilidad al agua y a los gases</li> <li>• Capacidad para absorber exudados de la herida</li> <li>• Proteger la piel alrededor de la herida</li> <li>• Proporcionar protección mecánica</li> <li>• Adaptabilidad a la forma del cuerpo</li> <li>• Protección contra bacterias y otros agentes infecciosos</li> <li>• Mantenimiento de la temperatura</li> <li>• Facilidad de uso</li> <li>• Fácil de retirar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biocompatibilidad</li> <li>• Tasa de degradación adecuada</li> <li>• Ausencia de toxicidad del polímero y sus derivados</li> <li>• Ausencia de estimulación inflamatoria</li> <li>• No alergénico</li> <li>• Actividad antimicrobiana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparación fácil y económica</li> <li>• Reproducibilidad</li> <li>• Estabilidad mecánica</li> <li>• Fácil esterilización</li> <li>• Larga vida útil</li> </ul>

### Propiedades de los BIOMATERIALES en la curación de heridas

- Deben ser **biocompatibles**
  - Los biomateriales deben ser capaces de **interactuar con los sistemas biológicos sin causar daños**
  - **No** deben desencadenar **reacciones adversas** en los sistemas biológicos
  - **Ausencia de daño o impacto negativo** en las entidades biológicas
- Deben ser **biodegradables**
  - Los biomateriales deben **descomponerse lentamente con el tiempo**, de forma similar a la regeneración de la piel tras una lesión
  - Deben descomponerse en elementos no nocivos (inocuos)
- Tener **porosidad**
  - Los poros facilitan la **infiltración celular**
  - Permiten la **difusión de nutrientes y oxigenación**
  - Permite la **eliminación de residuos**



- Tener **resistencia mecánica**
  - Influencia en las fuerzas mecánicas y la **integridad estructural**
  - **Resistencia** a la fractura
  - Capacidad de carga
  - Debe tener **propiedades mecánicas similares** a las del **tejido sustituido**
- **Estructura**
  - Es importante para determinar el crecimiento y regeneración tisular
  - Hay que tener en cuenta:
    - Arquitectura
    - Interconectividad
    - Hidrofobicidad
    - Hidrofilicidad

## Sustitutos de la piel

### Tipos

- Basados en **capa original**: epidermal, dermal, dermal-epidermal
- Basados en **durabilidad**: temporal, permanente
- Basados en **componentes biológicos**: biológico, sintético, biosintético

### Utilizados en la práctica clínica

- **Autoinjerto**: coges un trozo tejido cutáneo tuyo de 1 parte del cuerpo y la implantas en la zona dañada
- **Aloinjerto**:
  - Utiliza **tejido cutáneo de otro individuo de la misma especie**
  - Procede de un donante humano, normalmente cadavérico.
  - Garantiza la **disponibilidad inmediata** de piel **sana y viable** para el trasplante.
  - Se emplea en **heridas, quemaduras o lesiones** en las que los autoinjertos son poco prácticos o de zonas limitadas
  - Especialmente beneficioso para casos que requieren una **cobertura temporal**
- **Autoinjerto de epitelio cultivado**
  - Sustituto cutáneo avanzado: coges biopsia de **céls epiteliales** del **propio paciente** y las **cultivas in vitro**
  - Ofrece una alternativa celular en el campo de la **regeneración cutánea** piel
  - Permite transformar **pequeña biopsia** en → **injerto cutáneo extenso**
  - Supera con eficacia la limitación de la zona donan
- **Sustitutos sintéticos de piel**
  - **Replica la estructura y funcionalidad** de la **piel natural**
  - Diseñado específicamente para aplicaciones en ingeniería de tejidos cutáneos
  - Hecho con **materiales sintéticos**, **andamios biomiméticos** y **componentes bioactivos**

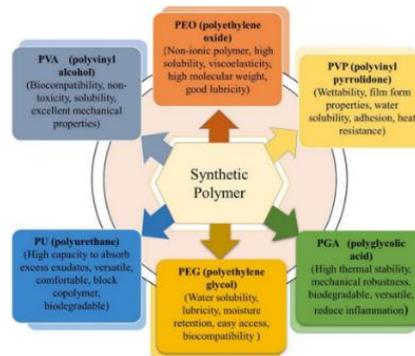


**Polímeros naturales:** facilitan el proceso de curación y cicatrización herida

- Alginato
- Celulosa
- Quitosano/quitina
- Dextrano
- Ácido hialurónico
- Almidón
- Agarosa
- Seda
- Fibrina
- Colágeno
- Fibronectina
- Queratina
- Elastina
- Gelatina

**Polímeros sintéticos**

- Alcohol polivinílico (PVOH)
- Poli-N-vinilpirrolidona (PVP)
- **Poliuretano (PU)**
- **Ácido poliláctico (PLA)**
- **Ácido poliglicólico (PGA)**
- Ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)
- **Poli-ε-caprolactona (PCL)**
- **Polietilenglicol (PEG)**



**Fuentes celulares**

Hay diferentes fuentes celulares que se emplean para que prolifere/regenere el tejido epitelial: queratinocitos, fibroblastos, cels mesenquimales, cels pelo foliculares madre

➔ pueden añadirse en un **modelo de sustituto para la piel** para favorecer regeneración

**Ejemplos tipos de sustitutos de la piel**

- Sustituto andamiaje con colágeno para que las cels crezcan y luego membrana de silicona



**KAHOOT**

- **Los apósitos avanzados pueden incorporar productos biológicos:** verdadero
- **Los productos interactivos son películas poliméricas permeables a agua y oxígeno?** Verdadero
- **La cicatrización es más rápida en un entorno seco?** Falso
- **Niveles elevados de oxígeno tisular estimulan la epitelización?** Verdadero (el O<sub>2</sub> en la herida estimula oxigenar el tejido y la proliferación celular)
- **La porosidad de los materiales para los apósitos dificulta la difusión de nutrientes y oxígeno?** Falso
- **Aloinjerto se refiere a utilizar tejido cutáneo de otro individuo de otra especie diferente?** Falso
- **El poliuretano es un polímero natural que tiene capacidad de absorber el exceso de exudado?** Falso (es polímero sintético, NO es natural)

## 2.3 Aplicaciones en ginecología

### Dispositivo intrauterino (DIU)

#### - Tipos:

##### ○ **Dispositivos intrauterinos de cobre** (DIU-Cu)

- Se desarrolló en 1984 → No ha cambiado desde su comercialización en 1988
- Alambre de Cobre enrollado a su alrededor
- Método **reversible**, de **acción prolongada**
- Es un método **NO hormonal** (no existen otras alternativas NO hormonales reversibles a largo plazo aparte de los DIU-Cu → hay necesidad de desarrollar método anticonceptivo alternativo no hormonal
  - Es la única **alternativa a los métodos anticonceptivos hormonales** (que tienen efectos secundarios físicos y psicológicos)



##### ▪ Funcionamiento:

- Ralentiza el movimiento de los espermatozoides
- Disminuye capacidad de espermatozoides para fertilizar el óvulo
- Altera revestimiento uterino

##### ▪ **Alta eficacia** pero provoca **efectos secundarios** tras implantación:

- Menstruaciones más prolongadas y abundantes
- Mayor sangrado
- Mayor dismenorrea

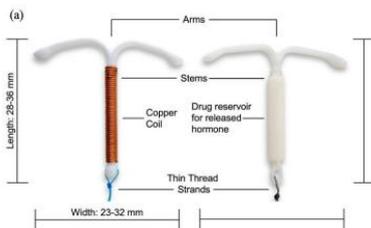


##### ▪ Origen de los efectos secundarios del DIU de Cu:

- Al insertar el DIU Cu → hay liberación y alta concentración **iones Cu** → **corrosión rápida** por el desequilibrio con el entorno uterino provoca:
  - **respuesta inflamatoria** en el revestimiento uterino
  - genera especies reactivas de oxígeno (ROS) → provocan daño en componentes celulares e inflamación
- Al estabilizarse la interfaz metal (Cu) y entorno uterino → la liberación de iones Cu disminuye

##### • Posibles soluciones a liberación iones Cu

- **Uso de films de polímeros** (Polietileno de baja densidad, PLGA)
  - Reducción de la liberación de iones → Corrosión reducida
- **Desarrollo de aleaciones de cobre (Cu)**
  - Modificación de composición del metal y de la microestructura
  - Aleación Cu-Zn / Aleación Cu-Zn-Al



##### ○ **DIU hormonal:**

- Libera poco a poco Hormona (levonorgestrel)
- Funcionamiento:
  - Espesa mucosidad del cuello uterino
  - Altera el revestimiento uterino
  - Puede impedir que los ovarios liberen un óvulo

## Malla quirúrgica para reconstrucción del suelo pélvico

- Se emplean cuando hay disfunción del suelo pélvico pq puede provocar:

- Trastornos ginecológicos
- Incontinencia urinaria
- Prolapso/salida de los órganos pélvicos



- Hay 2 aproximaciones:

- **Método quirúrgico común: injertos biológicos**

- **Tipos:**

- **Aloinjertos** en los que se coge un trozo de fascia lata (tejido conectivo)
    - **Xenoinjerto**

- **Desventajas:**

- Propiedades mecánicas generalmente inadecuadas
    - Reserva limitada de donante
    - Riesgos de **infección** de herida y transmisión de virus

- **Mallas sintéticas** de polímeros

- Es +ideal pq **no hay riesgo infecciones**
  - Formas de fabricación de las mallas: impresión 3D, tejido, electrospinning
  - Parámetros a tener en cuenta: porosidad de la malla, tipo de fibra empleada, diámetro de la fibra, flexibilidad, biodegradable, tipo de material empleado

- Tipo de material empleado:

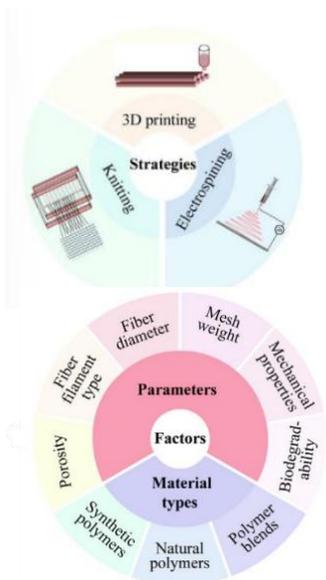
- **Polímeros sintéticos:**

- Polipropileno (PP el +utilizado)
        - Fluoruro de polivinilideno (PVDF)
        - Ácido poliláctico (PLA)

- **Polímeros naturales:**

- Fibroína de seda
      - Colágeno → coating/revestimiento para mallas
      - Celulosa

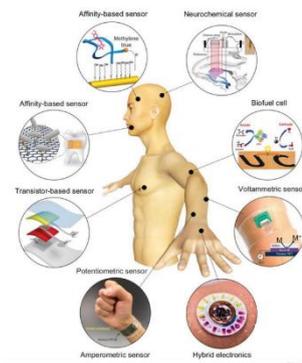
- Que la malla no sea rígida para no dañar órganos, que no provoque **Inflamación, dispareunia** (relaciones sexuales dolorosas)



## 2.3 Biosensores implantables (dispositivos electrónicos)

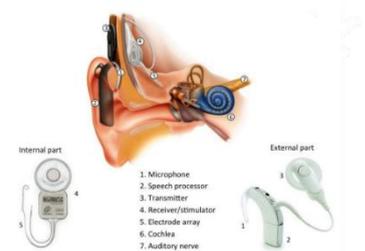
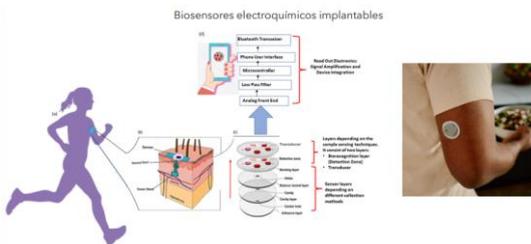
### Aplicaciones

- **Diagnóstico de enfermedades:** muestras de sangre, orina, fluidos corporales
- **Monitoreo de glucosa:** diabetes
- **Detección de patógenos:** detectar presencia de bacterias, virus y otros patógenos en muestras clínicas
- **Control de calidad de medicamentos:** detectar contaminantes, verificación composición química
- **Investigación biomédica:** estudio de procesos biológicos a nivel molecular y celular

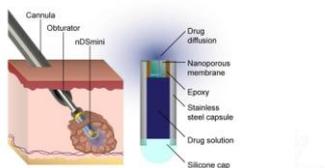


### Ejemplos

- **Biosensores electroquímicos implantables:** sensor de glucosa (detecta pico de glucosa y avisa)



- **Sistemas cocleares implantables y conjuntos de electrodos:** implante coclear para detectar sonidos de fuera y generar estímulos a la cóclea
- **Dispositivos implantables para la administración de fcos:** implantes subdérmicos que hacen una liberación prolongada del fco



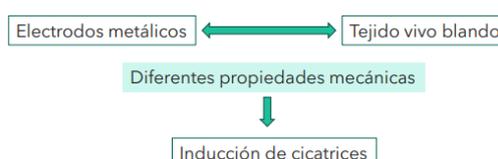
### 3 elementos en los biosensores

- **Materiales electrónicos** con los que se hacen los **electrodos** implantables
  - o **Rendimiento** del dispositivo depende de las **propiedades del material electrónico:** conductividad, densidad, ductilidad, rigidez, actividad química, resistencia a la corrosión y oxidación, toxicidad, biocompatibilidad, biodegradabilidad...
  - o **Materiales electrónicos** +usados en electrodos implantables: **materiales metálicos**

Materiales electrónicos representativos para electrodos implantables

Tipo	Materiales	Aplicaciones típicas
★ <b>Materiales metálicos</b>	Pt, Au, Ag, Zn, Mg	Estimulación neurológica, biosensores implantables
<b>Nanomateriales de carbono</b>	Nanotubos de carbono, grafeno	Biosensores implantables, sistemas protésicos neurales implantables
<b>Nanomateriales de metal y óxido de metal</b>	Nanopartículas de oro, nanopartículas magnéticas	Biosensores implantables Interfaces neuronales implantables
<b>Nanomateriales compuestos híbridos</b>	Nanocompuestos que incluyen nanopelículas, nanotubos y nanocables	Biosensores implantables, detector de glucosa implantable
<b>Semiconductores</b>	Si y sus derivados	Monitorización de presión intracraneal y temperatura

- **Reto:** los electrodos metálicos tienen propiedades mecánicas diferentes al tejido vivo donde se implantan → pueden provocar **cicatrices**



- **Material del sustrato**

- **Base o superficie física** sobre la que se ensamblan y **fijan los componentes** del biosensor
- Proporciona soporte mecánico y estabilidad a los componentes

Tipo	Materiales	Aplicaciones típicas
<b>Polímeros sintéticos</b>	PU, PMMA, PEG, PCL, PDMS,...	Monitorización subcutánea de glucosa, biodetección transdérmica, electrodos neurales,...
<b>Polímeros naturales</b>	Quitosano, seda, alginato, colágeno, gelatina,	Biosensores implantables, electrónica biodegradable
<b>Metales</b>	Acero inoxidable, Ti, Al, Mg, Co	Biosensores implantables, monitorización de glucosa, administración transdérmica de fármacos, administración de estimulación eléctrica en tejidos,...

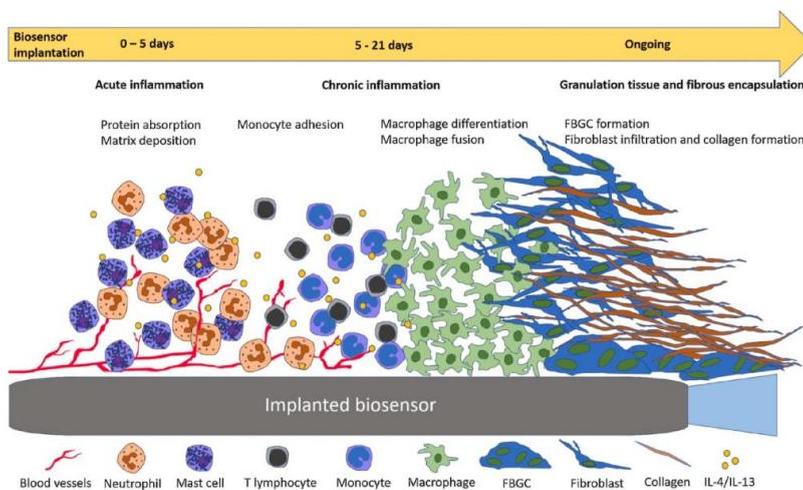
- **Materiales para membrana y encapsulamiento**

- Especial atención en la interfaz entre el electrodo implantable y el entorno biológico
- Cuidado: **Adsorción no específica de prots** en la superficie de electrodo implantable → **perjudicial** para su funcionamiento
- Entorno del sitio de implantación puede influir en el rendimiento: humedad, pH, temperatura



- Biomateriales +usados: PEG, PU, polímeros acrílicos, PMMA, elastómeros, colágeno, aleaciones de Ti, cerámicas de óxido de aluminio

**Evolución implantación del sensor**



Al implantar el sensor puede haber: 1º inflamación aguda, 2º inflamación crónica, 3º el sensor queda encapsulado en tejido fibrótico y de granulación (como una cicatriz)

## Tema 3: Regulación y normativa sobre el uso de biomateriales

### Reglamento vs Normativa

- **Reglamentos:**
  - Establecidas por las **autoridades gubernamentales**
  - Conjunto de **reglas** que dictan qué procedimientos pueden realizarse y cómo
  - Objetivo: protección de la salud y bienestar del paciente
- **Normativas:**
  - Elaboradas por organizaciones públicas o privadas **no gubernamentales**
  - Conjunto de normas, **leyes** que establecen los principios generales que deben seguirse
    - Son obligatorias y legalmente vinculantes → **sanciones** en caso de infracción
  - Objetivo: dan pautas sobre procedimientos técnicos

Autoridad reguladora Europea: Health and Food Safety European Commission

### Dispositivos biomédicos

#### Producto sanitario

- Cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, dispositivo, implante, reactivo o calibrador in vitro, software, material u otros artículos
- **Destinados** por el fabricante a ser **utilizados**, solos o en combinación, **en el ser humano** con fines específicos de:
  - Diagnóstico
  - Prevención
  - Vigilancia
  - Tratamiento
  - Investigación
  - Apoyo o mantenimiento de la vida
  - Control de la concepción
  - Desinfección de productos sanitarios
- **Clasificación de los productos sanitarios**, es realizada por las autoridades reguladoras gubernamentales en función de su:
  - **Complejidad**
  - **Nivel de control** necesario para garantizar su **seguridad y eficacia**.
    - Cada país define estas categorías de forma diferente
    - **Clasificación de los productos sanitarios en la UE**
      - **Clase I:** riesgo potencial más bajo, no requiere licencia.
        - Ex: vendas, guantes desechables, gafas protectoras...
      - **Clase II:** riesgo moderado. Requiere una declaración del fabricante sobre la seguridad y eficacia del dispositivo.
        - Ex: agujas hipodérmicas, equipos de ultrasonido para diagnóstico, lentes de contacto...
      - **Clases III y IV:** un riesgo potencial mayor, sujeto a un examen en profundidad.
        - Ex: prótesis cardíacas, prótesis de cadera, stents, marcapasos...

## Sistema de clasificación de productos sanitarios de la UE

### Primer paso del proceso regulatorio europeo

Para **determinar el sistema de clasificación de productos sanitarios** se emplea el “*Reglamento sobre productos sanitarios (MDR) n.º 2017/745 para productos sanitarios o productos sanitarios implantables activos*” de la Unión Europea

- Entrada en vigor mayo 2021
- Es **para productos sanitarios o productos sanitarios implantables activos**
- Establece normas sobre la comercialización de productos sanitarios, está **basado en normas**
  - o En la actualidad, el Anexo VIII del MDR contiene **22 normas**.
- Los productos se agrupan en función de su **categoría de riesgo**
  - o El **nivel de control** reglamentario y los **requisitos de cumplimiento del MDR aumentan** con el **nivel de riesgo** asociado al producto sanitario determinado
    - A mayor riesgo/complejidad tendrá que cumplir +normas
  - o Cada categoría cuenta con un conjunto específico de normas
- Introduce **procedimientos más estrictos** en:
  - o **Evaluación** de la conformidad y **seguimiento** post-comercialización
  - o Exige a los fabricantes que presenten **datos clínicos** en materia de **seguridad**
  - o Establece **sistema de identificación** única del producto para la **trazabilidad** de los productos
  - o Creación de una **base de datos** europea sobre productos sanitarios

### Organismos regulatorios

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):**
  - o Regula productos sanitarios, incluidas las aplicaciones de **biomateriales** en medicina.
  - o Su web da info detallada sobre normativa específica, guías y regulaciones europeas aplicables a biomateriales en el contexto de dispositivos médicos y terapias.
- **Ministerio de Sanidad de España:** da info sobre la regulación de productos médicos que pueden incluir biomateriales, así como guías de bioseguridad
- **Unión Europea:** A nivel europeo, el **Reglamento (UE) 2017/745** sobre productos sanitarios y el **Reglamento (UE) 2017/746** sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro → regulan el uso de biomateriales en dispositivos médicos
- **Organización Internacional de Normalización (ISO):** desarrolla normas internacionales que incluyen aspectos técnicos y de seguridad sobre el uso de **biomateriales**.
  - o En particular, la **ISO 10993** trata la evaluación biológica de dispositivos médicos.

## Fases para la aprobación de un biomaterial

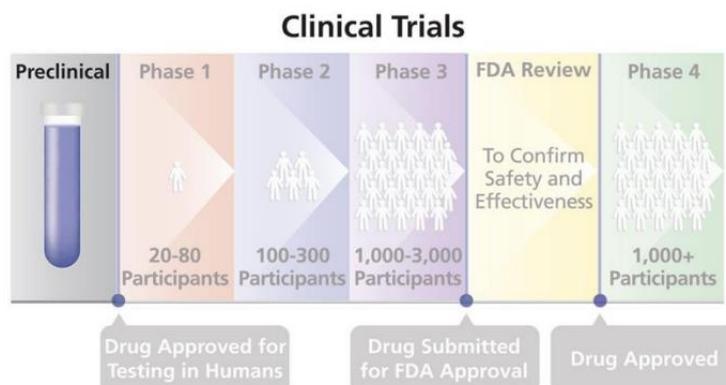
### Pruebas preclínicas

- Las directrices para los ensayos preclínicos de biomateriales permiten analizar aquellos que son de nuevo desarrollo, o son modificaciones de un material o componente de dispositivo existente
- **Biomateriales nuevos:** estricta aprobación previa a la comercialización
- **Biomateriales ya utilizados** en dispositivos médicos existentes: evaluación menos estricta



### Ensayos clínicos

- **Ensayos de fase I:**
  - o **¿Es seguro el tratamiento?**
  - o Los investigadores prueban por 1ª vez un fco o tto experimental en un **grupo pequeño** (20-80)
  - o **Objetivo:** evaluar su seguridad, determinar **rango de dosis** seguro e identificar **efectos secundarios** → Obj principal: hacer determinación básica de si el dispositivo es **daño o no**
- **Ensayos de fase II:**
  - o **¿Es efectivo el tratamiento?**
  - o Una vez que se ha demostrado que el tto no es dañino según los resultados de las pruebas de fase I, los investigadores evalúan si el dispositivo es **capaz o no de realizar la función prevista**.
  - o En los ensayos de fase II, se administra el tto experimental a un **grupo +grande** (100-200)
  - o **Obj:** evaluar su efectividad y confirmar que sigue siendo seguro → Obj principal: **demostrar la efectividad**.
- **Ensayos de fase III:**
  - o **¿Cómo se compara el tratamiento?**
  - o El tto experimental se administra a **grandes grupos** (1000-3000)
  - o **Objetivos:** confirmar su eficacia, controlar los **efectos secundarios**, compararlo con los ttos usados comúnmente para eso y recopilar info → Obj principal: **demostrar que es mejor tto para esa enfermedad que el existente**
- **Ensayos de fase IV:**
  - o **Vigilancia posterior a la comercialización**
  - o Son estudios a **largo plazo**
  - o **Objetivo:** dar **info adicional**, **riesgos**, **beneficios** y **uso óptimo** después de que el tto se haya utilizado de forma amplia y rutinaria durante períodos de **años a décadas**.



## Validación y uso de biomateriales

**Proceso** altamente regulado que implica varios pasos cruciales para garantizar su seguridad, eficacia y conformidad con las normativas vigentes

1. **Investigación y Desarrollo (I+D)**
  - Selección del biomaterial
2. **Estudios preclínicos**
  - Estudios in vitro
  - Pruebas en animales
  - Evaluación toxicológica
  - Cumplimiento de la normativa ISO 10993
  - Ensayos clínicos
3. **Certificación y aprobación regulatoria**
  - Clasificación del dispositivo: Reglamento (UE) 2017/745
  - Documentación técnica
  - Certificación CE (Conformidad Europea)
4. **Producción Bajo Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)**
  - Fabricación controlada
5. **Evaluación Post-Comercialización y Vigilancia**
  - Seguimiento y vigilancia
  - Informes periódicos de seguridad
6. **Marcado y etiquetado**
  - Instrucciones de uso y etiquetado
7. **Actualización y mantenimiento de la certificación**
  - Auditorías periódicas

## Tema 4: Comportamiento de los biomateriales en entornos biológicos

### Contenido

- 4.1 - Respuesta del huésped a los biomateriales
- 4.2 - Reacciones adversas provocadas por los biomateriales
- 4.3 - Infecciones asociadas a los implantes
- 4.4 - Interacción de los biomateriales con el medio biológico

### 4.1 Respuesta del huésped a los biomateriales

#### Sistema inmunitario

- Sistema de defensa contra organismos infecciosos (bacterias, virus) y materiales extraños
- Lleva a cabo:
  - o Eventos moleculares de unión y señalización mediados por las céls sanguíneas circulantes
  - o Reconocimiento, adhesión y eliminación de patógenos
- **Objetivo:** Evitar infección local o sistémica (previene la enfermedad)
- **Tipos** respuesta inmune:
  - o **Innata:**
    - Primera línea de defensa, basada en una reacción **preprogramada** e **inespecífica** frente a cuerpos extraños.
  - o **Adaptativa o adquirida:**
    - Ante estímulo extraño se crea una **memoria molecular** que se almacena en caso de que se repita posteriormente



- **Células del sistema inmunitario:**
  - o Red de céls, tejidos y órganos unidos por vasos sanguíneos y linfáticos, que trabajan para proteger todos los demás tejidos del cuerpo
  - o **Leucocitos:**
    - Origen en médula ósea
    - Se almacenan en los **órganos linfoides** (timo, bazo, ganglios linfáticos)
    - **2 tipos** de leucocitos:
      - **Fagocitos**
        - **Neutrófilos**
          - o Fagocito +abundante
          - o De las primeras células inflamatorias en migrar al lugar de inflamación
          - o Inflamación aguda



- **Macrófagos**

- Función principal: fagocitosis
- Células presentadoras de antígenos a céls B y T



- **Células dendríticas**

- Células presentadoras de Ag
- Dendritas (prolongaciones)
- Presentes en tejidos en contacto con el exterior (piel, revestimiento interno de los pulmones, estómago e intestinos)



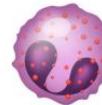
- **Mastocitos**

- Receptores T
- Interactúan con céls dendríticas, B y T
- Hipersensibilidad y reacciones alérgicas



- **Eosinófilos**

- Eliminación de parásitos
- Células presentadoras de Ag



- **Basófilos**

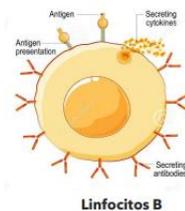
- Mediadores en reacciones alérgicas agudas



- **Linfocitos**

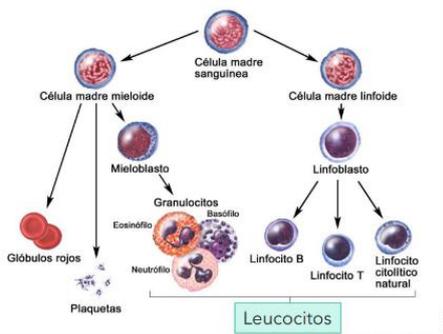
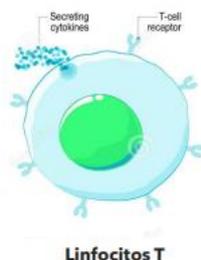
- **Linfocitos B**

- Se dirigen a dianas (cuerpos extraños como bacterias, céls cancerosas...) y se unen a ellas a través de moléculas de superficie (Antígenos)
- Tras fagocitosis del cuerpo extraño se activan:
  - **Linf B de memoria**
  - **Céls plasmáticas secretoras de Ac/Ig** (Ac reconocen y se unen a Ag específicos)



- **Linfocitos T**

- eliminan los patógenos una vez han sido identificados por Linf B y se han enviado señales.
- 2 subgrupos, funcional y fenotípicamente diferentes.
  - **Linfocitos T cooperadores (CD4+)**
    - Coordinan y regulan de resp inmune
    - Secretan citocinas que estimulan a los Linf B para diferenciarse a células plasmáticas
  - **Linfocitos T citotóxicos (CD8+)**
    - Participan en la eliminación directa de céls tumorales malignas, céls infectadas por virus y céls trasplantadas
  - **Células asesinas naturales (Natural killer, NK)**
    - Similares a las células T CD8+
    - No necesitan reconocer antígenos

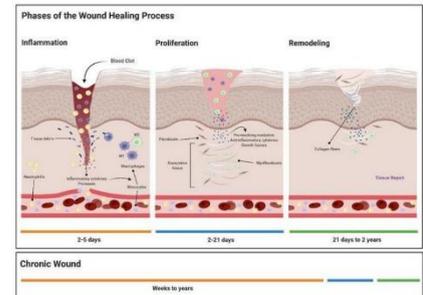


## Respuesta del tejido a las lesiones

- La implantación de un dispositivo médico siempre **implica una lesión del tejido del huésped**
- Distinguir entre:
  - o respuesta normal del cuerpo a una lesión tisular
  - o respuesta patológica a un implante

### Proceso normal de curación de heridas (en ausencia de implante)

- Respuesta inflamatoria varía según tamaño de la lesión y del tejido
- Reparación puede prolongarse si hay menos tejido original
- **Factores que influyen** en la reparación y formación de posibles cicatrices:
  - o Edad
  - o Condiciones médicas preexistentes



### Dos fases:

#### 1. Fase de **inflamación aguda**

- o Lesión en tejido → céls adyacentes responden para reparar el tejido
- o **Neutrófilos y macrófagos** aparecen en el sitio de la herida
- o **Inflamación aguda** → respuesta inmediata a cualquier lesión → Protección del organismo para eliminar estímulos nocivos → **Inicio proceso de curación**
- o Hay Rotura de vasos sanguíneos:
  - Vasos grandes: contracción del músc liso arterial → Evita pérdida excesiva de sangre
  - Vasos pequeños:
    - Se generan coágulos de fibrina (taponan vasos para evitar pérdida de sangre)
    - Aumento de permeabilidad de los vasos → Entrada de plasma sanguíneo (que contiene Ac) en tejido adyacente → Eliminación del estímulo nocivo

#### 2. Fase de **remodelación del tejido**

- o En **Tejidos blandos**
  - Hay un proceso de **reestructuración del colágeno** por parte de los **fibroblastos** → +6 meses para completarse
  - Tejido reparado en lugar de la herida nunca es el mismo que el original (en términos de elasticidad y apariencia) pq hay cambios en la proporción entre el colágeno y otros componentes de la MEC
- o En **Tejido duro (hueso)**
  - Proceso complejo
  - **Fibroblastos**:
    - Hacen depósito de nuevas fibras de **colágeno**
    - Se diferencian a condroblastos → Formación de **cartílago hialino**
  - Pasos remodelación ósea:
    - Deposición de colágeno y formación de tejido de granulación
    - Formación de cartílago (un gel firme de colágeno)
    - Formación de hueso esponjoso
    - Formación de hueso compacto

## Respuesta del cuerpo a los implantes

- La implantación de un dispositivo basado en biomateriales o un portador de fcos provoca siempre
  - **resp inflamatoria localizada o sistémica.**
    - Habrá resp inmune independientemente del método de introducción del biomaterial en el cuerpo (da igual como lo introduzcas, pq la respuesta es debida al material en sí)
    - Todos los métodos de inserción de biomaterial (incluidas cirugía e inyección) provocan la alteración del tejido del huésped
    - Respuesta impulsada por: liberación de prots de la sangre y de los tejidos → Inician cascadas de coagulación y complemento → Resp inmune celular (neutrófilos, macrófagos, linf...)
    - **Extensión de la respuesta inflamatoria** depende de:
      - Ubicación (no todos los tejidos están irrigados igual)
      - Procedimiento de implantación
      - **Compatibilidad** biomaterial
    - 2 tipos de respuesta inflamatoria:
      - **Localizada**: esfuerzo fisiológico aislado para curar y **restablecer la homeostasis** tisular
      - **Sistémica**: reacción de todo el cuerpo a una entidad extraña que puede provocar **daño orgánico y complicaciones graves** relacionadas con reacciones inmunológicas
    - Puedes ser **aguda o crónica** según la duración de la respuesta y las céls que infiltran el tejido

## Cronología respuesta inflamatorio tras la implantación del biomaterial en tejido

Es una **respuesta inflamatoria a los biomateriales** implantados en los tejidos:

### **1. Adsorción de prots, coagulación sanguínea y activación del complemento**

- Poco después de introducir implante
- **Biomateriales interactúan con la sangre** → Infiltración de neutrófilos, edema y fuga vascular
- Afluencia de **proteínas plasmáticas/sanguíneas** del huésped (albúmina, fibrinógeno, fibronectina, inmunoglobulinas, factores de coagulación y del complemento) se **adsorben** (quedan pegadas) sobre la **superficie del biomaterial**
  - **Reorganización MEC**, activación de las cascadas de coagulación y complemento → **Inicio respuesta inflamatoria** vs el biomaterial del implante
- **Neovascularización** como resultado de la formación provisional de la matriz

### **2. Respuesta inflamatoria aguda**

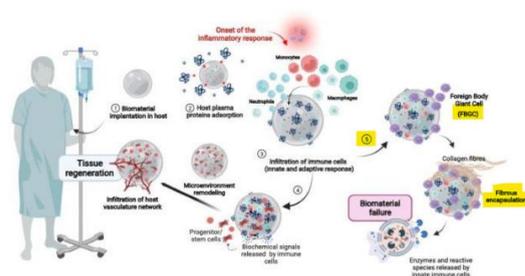
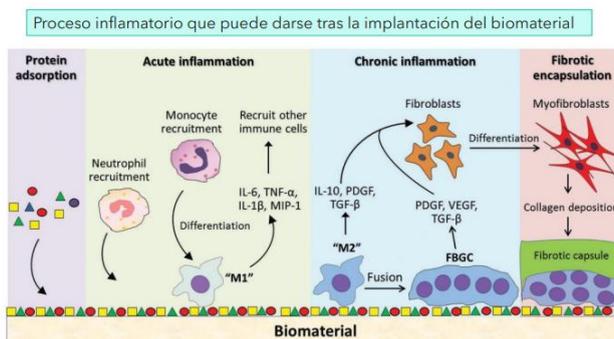
- Iniciada por la inmunidad innata (acuden **neutrófilos y macrófagos**)
  - Objetivo: reconocer materiales extraños para poder eliminarlos
- Durante la implantación (por cirugía o inyección) los **implantes quedan expuestos a prots** del plasma sanguíneo/líquido tisular, o prots de la matriz
- La **identificación de las prots adsorbidas** es crucial para saber quién es responsable del inicio y la gravedad de la respuesta inmunitaria, depende de:
  - El **perfil proteico** del implante (características químicas del biomaterial involucrado)
  - la **geometría física** (tamaño y forma) del implante

### 3. Respuesta inflamatoria crónica/persistente

- Cuando la fase aguda de la inflamación no ha sido suficiente para eliminar la fuente de infección dentro de los primeros 1-2 días de la implantación:
  - Aumento de la infiltración de monocitos y macrófagos
    - Están siempre en la zona de herida pq hay liberación continua de **factores quimiotácticos** → reclutamiento de leucocitos, ROS, fact de crecimiento y citocinas
  - Desaparecen los neutrófilos (son característico de inflamación de fase aguda)
- Se caracteriza por:
  - Activación e infiltración persistente de macrófagos
  - Respuesta a cuerpos extraños
  - Formación de tejido de granulación
  - Formación de cápsula fibrosa
  - Rechazo
- Resp inflamatoria crónica a los biomateriales implantados → lleva a **rechazo y extracción** implante
- La persistencia de la inflamación puede estar relacionada con :
  - Composición del implante
  - Degradación del biomaterial por el movimiento
  - Lesión continua en el sitio del implante por el movimiento

### 4. Encapsulación fibrosa (fibrosis)

- Ocurre en la **etapa final** de las respuestas del huésped a la mayoría de los biomateriales implantados
- En intento de aislar el implante de los tejidos del huésped → se forman **cápsulas fibrosas alrededor de los biomateriales**
- Causada por interacción entre **macrófagos y fibroblastos**
- Que aparezca encapsulación es un fallo de muchos implantes médicos, dispositivos de administración de fcos, NPs encapsuladas y sensores implantables...
- **Dificulta transporte de O<sub>2</sub> y nutrientes** desde los tejs circundantes sanos a las céls encapsuladas (tejido dañado) → necrosis



FBGC: céls gigantes contra cuerpos extraños

### Características del material en la inflamación

- **Porosidad** del biomaterial. Ex: hay materiales muy porosos → habrá + zonas donde puedan adherirse las prots/céls del sist inmune pq hay + sup contacto
- **Forma**
- **Topografía:** las características físicas de la superficie del biomaterial (rugosidad, delineados)
- **Elasticidad**
- **Carga de su superficie:** hace que se adhieran más las proteínas



## Respuestas tisulares locales

Son respuestas que ocurren sólo **en la zona del implante**

- La **respuesta local** de un tejido a un implante **varía según**:
  - Las **propiedades** químicas y físicas de los **materiales**
  - Las **condiciones fisiológicas** del **tejido** específico en el momento de la implantación
  - La **respuesta inmunitaria** localizada

Una respuesta tisular local suele tener 1 de los siguientes **resultados**:

### 1. **Biointegración completa**

- Poca o ninguna toxicidad o inflamación en el lugar del implante
- Varios **biomateriales totalmente aceptados** por el organismo y pueden integrarse en el tejido del huésped:
  - **Hidroxiapatita**
  - **Fosfatos** de calcio
  - **Vidrios bioactivos**
  - **Aleaciones de titanio**

### 2. **Encapsulación**

### 3. **Efecto de cuerpo extraño** (resp inmunitaria)

- Los implantes suelen **prolongar** la **fase de inflamación** de la cicatrización de las heridas
- Muchos implantes son **irritantes químicos o físicos** para el tejido circundante
- Inflamación prolongada en el lugar del implante → Aparición de **granulocitos** y **macrófagos** cerca del implante provocando:
  - **Descomposición del implante** en partículas (ex: restos de desgaste) o líquidos (polímeros descompuestos) → **Fagocitación** y eliminación
  - Aparición de **macrófagos** es un indicador típico de un efecto de cuerpo extraño
- Materiales que inducen efecto de cuerpo extraño
  - La mayoría de los implantes de **aleación** (acero inoxidable, aleación CoCrMo y aleación Ti)
  - Formas particuladas de materiales **poliméricos inertes**

- **Cambio de pH** en los sitios de implantación

- Hay producción de **subproductos ácidos** que reducen valores normales de pH (7,2- 7,4) a pH menor de 5,2 en el sitio de implantación
  - **Altos niveles de acidez** pueden **degradar prots de señalización** naturales producidas por los tejidos en proceso de cicatrización

### 4. **Necrosis**

- Algunos implantes pueden provocar necrosis de los tejidos por **trauma químico, mecánico o térmico** → **efecto tóxico** seguido de **muerte del tejido**
- Resultado: **fracaso del implante**
- Materiales que pueden inducir necrosis tisular:
  - **Aleaciones** con poca resistencia a la corrosión y al desgaste
  - **Polímeros** degradables y tóxicos
  - Otras causas:
    - Revascularización incompleta y déficit de O<sub>2</sub> en el tejido

## 5. Carcinogenicidad local

- Muchos **polímeros/biomateriales** en fases de investigación **producen cáncer** cuando se implantan en animales
- **Pocos casos** relacionados con implantes humanos
- Carcinogénesis es **específica de la especie**
  - Un material puede ser cancerígeno en animales, se considera cancerígeno en general  
→ influirá en su aprobación para uso clínico

## Impacto sistémico de los implantes en el cuerpo

- Efectos sistémicos de los implantes biodegradables → Suturas absorbibles y adhesivos quirúrgicos

Los implantes metálicos liberan **partículas de desgaste y corrosión** (iones y sust químicas)→ relevante pq el periodo de implantación cada vez es +largo

### - Alergia a los metales y a los aditivos

- La **concentración elevada de iones** en varios órganos puede interferir con las actividades fisiológicas normales.
- Los **iones metálicos** divalentes pueden **inhibir las actividades enzimas** del organismo
  - Ex: liberación iones de Ni y Cr de los implantes de CoCrMo o NiTi puede tener efectos adversos a largo plazo (fatiga muscular dolorosa, calambres, disnea, disminución función cognitiva, dificultades memoria, depresión, , anorexia)
    - Los **efectos psicológicos** se deben a acumulación de iones metálicos en el SNC

### - Carcinogenicidad en otros tejidos

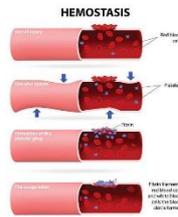
- Hay algunas **sustancias químicas** presentes en los implantes hacen que **mute el ADN o interfieren con vías de señalización y metabólicas** → Inducen fenotipos de cáncer en las céls normales → **aparición de tumores** en tejs humanos
- Algunos metales como **Cr y Ni** pueden ser carcinógenos de forma sistémica
- Diferentes vías de entrada:
  - Circulación
  - Ingestión
  - Inhalación
  - Contacto directo con los tejidos



## 4.2 Reacciones adversas provocadas por los biomateriales

### Interacciones de los biomateriales con la sangre (5.3)

- **Hemostasia:** mecanismo de defensa del organismo para **prevenir la pérdida excesiva de sangre** por una lesión vascular.
- **Coagulación:** múltiples sistemas interaccionan simultáneamente con superficies celulares de las plaquetas y el endotelio vascular para **generar un coágulo estable de fibrina** → evitar salida de sangre del vaso

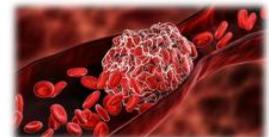


### Uso de dispositivos que implican el contacto entre la sangre y materiales artificiales

- **Ttos médicos de enf cardiovasculares:** Catéteres, Stents, Injertos vasculares, Válvulas cardíacas artificiales, Dispositivos de asistencia ventricular, Corazón artificial total
- **Dispositivos de tto de sangre extracorpóreos:** Oxigenador de sangre, Tubos y bomba en cirugía de derivación cardiopulmonar, Sistema de filtración de sangre en hemodiálisis, Procesos de separación de componentes sanguíneos en la aféresis

Aplicaciones están destinadas a beneficiar al paciente pero hay una **respuesta inherente de la sangre** al entrar en **contacto con material artificial** → Activación y respuesta de los sistemas de defensa naturales del cuerpo:

- **Coagulación** de la sangre
- Activación de los sistemas de **inflamación**
- Sistema del complemento → Formación de **trombos** y tromboembolias



Como **consecuencia** a colocar **implantes** con superficie artificial en **contacto con la sangre** puede haber alteración del balance hemostático → favorecer la hemorragia o trombosis

- Estos eventos involucran un conjunto complejo de reacciones entre:
  1. Tipo de **superficie del material**
  2. **Glóbulos rojos** (eritrocitos): comprenden el 40-50% del volumen sanguíneo total
  3. **Plaquetas:** céls no nucleadas, con forma de disco y un diámetro de 2-3 um, ocupan aproximadamente el 0,3% del volumen sanguíneo total
    - Funciones:
      - **Detener** inicialmente el **sangrado** por formación de tapones plaquetarios
      - Estabilizar los tapones plaquetarios iniciales catalizando las reacciones de **coagulación** que conducen a la formación de **fibrina**
  4. **Prots de coagulación**
  5. **Formación de un trombo:** por plaquetas + prots coagulación
    - Que debería luego degradarse por fibrinólisis
  6. **Fibrinólisis** (si se resuelve)

### Remedio

Para la **prevención o supresión de estas respuestas** naturales → Uso fcos **anticoagulantes/antiplaquetarios**

- A pesar de estos fcos, la formación de trombos sigue siendo un problema significativo en los dispositivos que se utilizan para aplicaciones de contacto.
- Además al ser fcos que provocan supresión sistémica de la coagulación sanguínea, puede conducir a **complicaciones graves** → **hemorragias incontroladas**



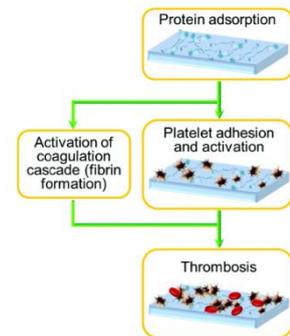
## Mecanismos para formación de trombos

Hay 2 mecanismos para la **formación de trombos** a partir del **contacto entre sangre y materiales artificiales**:

### 1. Interacciones plaquetas-biomaterial

Interacción entre **plaquetas** y **superficie del material** está mediada por **proteínas adsorbidas** a la superficie del material.

- Material entra en contacto con la sangre → **prots** circulantes de la sangre se adhieren/**adsorben** **recubriendo la superficie** del material
  - Hay **plaquetas adheridas** en la superficie del material → Activación plaquetaria → **crecimiento del trombo** en la superficie del material
- Reducción o **bloqueo completo del flujo sanguíneo** → **Pérdida de función** implante
- Si las plaquetas activadas se liberan de la superficie → genera **tromboembolias**



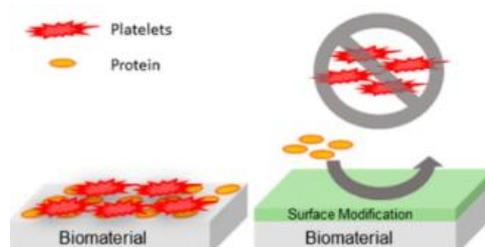
### 2. Activación por contacto de la cascada de coagulación sanguínea

El **contacto** de la **sangre** con la **superficie** del material provoca una **activación por contacto** de la **cascada de coagulación** (otro mecanismo principal que causa la formación de trombos)

- Mediada por la **adsorción de prots** plasmáticas a la superficie de un material (igual que en la adhesión y activación de plaquetas)
- Activación por contacto está **influida por** diversos factores
  - **Química** de la superficie
  - **Energía** de la superficie
  - **Área** de la superficie (si el implante es +grande, es +probable que suceda este evento)
  - **Topología** de la superficie del material en contacto (rugoso, poroso, plano, malla, sólido...)

## Enfoques para mejorar la compatibilidad sanguínea de los biomateriales

- **Recubrimientos de superficie**
  - **Resistentes a adsorción de prots** → Disminuyen adhesión plaquetaria y activación por contacto
    - PolihEMA
    - Polietilenglicol (PEG)
    - Fosfatidilcolina
  - Altamente efectivos in vitro (no se ha demostrado que sean completamente efectivas in vivo)
- **Funcionalización de la superficie**
  - Moléculas bioactivas → Inhibición de formación de trombos
    - Ex: Heparina e hirudina (inhibidores de la trombina)
  - Hay estudios in vivo para recubrimientos de válvulas cardíacas mecánicas, stents e injertos vasculares artificiales → Diversos niveles de éxito
- **Recubrimientos de polímeros que liberan óxido nítrico (ON)**
  - Fuertes inhibidores de la formación de trombina
  - Limitación inherente: una vez que se reduce la liberación de ON, se pierde la prevención de la formación de trombos
  - Aplicaciones implantes de contacto con sangre a **corto plazo**



### 4.3 Infecciones asociadas a implantes

#### Infección protésica

- Son infecciones asociadas a las prótesis
- El **S.aureus** es el **patógeno que +aparece** asociado en **infecciones relacionadas con dispositivos/implantes** (stent coronario, catéter, injerto vascular, sutura, prótesis ortopédica...)
- Son uno de los **principales problemas** que limitan el **uso a largo plazo** de muchos dispositivos implantados o intravasculares:
  - o Prótesis articulares, Válvulas cardíacas, Catéteres vasculares, Lentillas, Dentaduras postizas
- Es una **contaminación del implante** por migración **bacteriana** a **través de los canales de incisión quirúrgica** hasta las superficies del biomaterial en el huésped
- Resultado → **Fracaso prematuro del implante**, que requiere una cirugía de revisión

**Perfil microbiológico** de las infecciones asociadas al biomaterial está **determinado por**:

- **Naturaleza de la cirugía**
- **Propiedades** físico-químicas de la superficie del **implante**: las bact tendrán + o – afinidad para adherirse al material
- La gravedad puede variar según el **sitio de implantación**.

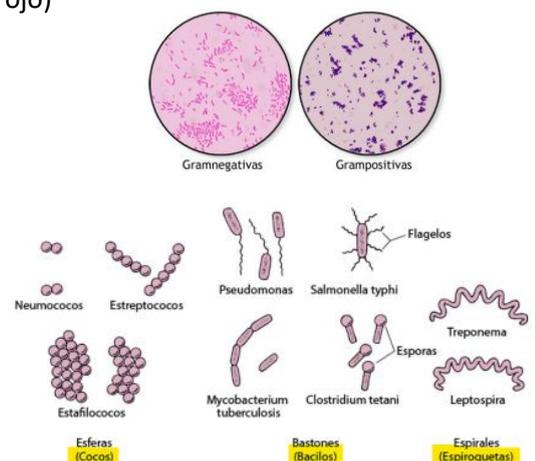
#### Bacterias

Patógenos que suelen generar **infecciones en los implantes**

- Organismos microscópicos unicelulares
- Flora saprófita o microbioma natural en piel, boca, tracto respiratorio, digestivo, reproductivo y urinario
- Solo unos pocos tipos de bacterias causan enfermedades → Patógenos
- Causan enfermedades mediante:
  - o Producción de sustancias nocivas (toxinas)
  - o Invasión de tejidos

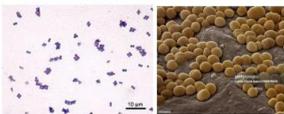
#### Clasificación de bacterias

- **Nombres científicos**: nombre del género + nombre de la especie a la que pertenecen (cada especie tiene además diferentes tipos o cepas)
  - o Ex: Clostridium botulinum
- **Tinción**: según su color después de que se les apliquen cierto producto químico (tinciones).
  - o Gram → Bacterias grampositivas (azul) y gramnegativas (rojo)
- **Formas**: todas tienen 3 formas básicas
  - o esferas (cocos)
  - o bastones (bacilos)
  - o espirales o hélices (espiroquetas)
- **Necesidad o no de oxígeno**:
  - o Aerobias: necesitan oxígeno
  - o Anaerobias: no necesitan oxígeno.
  - o Facultativas: pueden vivir y crecer con o sin oxígeno

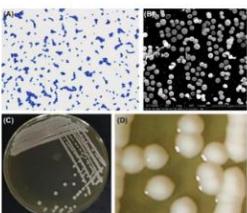


## Mecanismos de defensa que tienen las bacterias

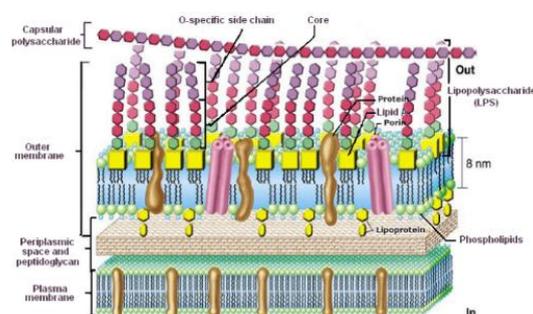
- **Cápsulas**
  - **Cápsula protectora** que envuelve a algunas bacterias
  - Ayuda a las bacterias a evitar ser ingeridas por glóbulos blancos/leucocitos (encargados de combatir las infecciones)
- **Membrana externa**
  - Bajo la cápsula, las **bact gram(-)** tienen una membrana externa que las protege contra ciertos antibióticos
- **Esporas**
  - Algunas bacterias producen esporas, una **forma bacteriana inactiva** (latente).
  - Cuando las condiciones ambientales son difíciles (hay sequedad o no hay nutrientes) las esporas permiten a las bacterias sobrevivir
- **Flagelos**
  - Son filamentos largos y delgados que sobresalen de la superficie celular y permiten el **movimiento de las bacterias**.
  - Las bacterias sin flagelos no pueden moverse por sí mismas.
- **Resistencia a los antibióticos**
  - Algunas bacterias son resistentes de forma natural a los antibióticos
- **BIOFILMS** sobre el biomaterial
  - **Biofilm**: comunidad/biomasa densa de gran cantidad de **bacterias** + **exopolisacáridos** (limo) unidos por una **matriz EPS** → formando una **capa adherente** con **estructura 3D**, que se adhiera a una superficie (1 sustrato sólido)
    - En el biofilm los microorganismos cooperan e interactúan entre sí de forma sinérgica hacia la **patogénesis del sitio infectado** → Capas de bact generan **gradientes** de presión parcial de O<sub>2</sub>, pH y otros cambios ambientales
    - La colonización bacteriana conduce a la formación de biofilm
    - **Microcolonia**: entidad biológica que genera un biofilm completo
    - **Patógenos +comunes** implicados en infecciones adquiridas y asociadas a implantes:
      - Patógenos Gram (+) y (-) provocan biofilms en suturas y mallas quirúrgicas, implantes y catéteres ortopédicos
      - **Staphylococcus aureus** (gram+)
        - Implicado en infecciones de  **biomateriales metálicos**, artic óseas y tejs blandos
        - Tienen **receptores** específicos **de superficie celular** (componentes de superficie microbiana) que reconocen moléculas de matriz adhesiva → **Facilitan la adhesión bacteriana a biomateriales** y a prots de la matriz extracelular adsorbidas en la superficie del biomaterial tras su implantación
      - **Staphylococcus epidermidis**: en infecciones en implantes de  **biomateriales poliméricos**, gram+



*Staphylococcus aureus*



*Staphylococcus epidermidis*

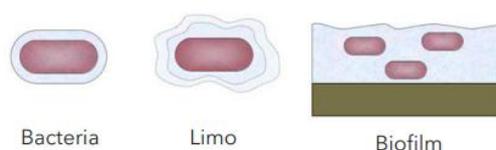
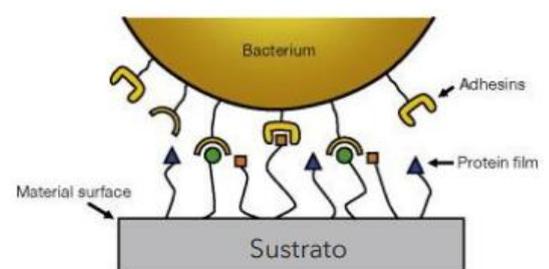


### Interacción bacteria-material:

- 1er paso en la **patogénesis** de las **infecciones protésicas** → **Adhesión y colonización bacteriana** en **superficies de biomateriales** de un **implante**
  - o **Adhesión bacteriana:** interacciones fisicoquímicas que permiten a las **bact** **adherirse a un sustrato material** o a céls/tejs biológicos
    - Es resultado del equilibrio entre las fuerzas de atracción y repulsión en la interfaz bacteria/material
    - Los biofilms se **adhieren y crecen en la superficie de materiales** abióticos, así como en los tejidos del huésped
    - Las bacterias tienen **adhesinas** (**receptores en la superficie bacteriana** responsables de la actividad adhesiva)
      - Tienen un **receptor** que puede unirse a ligandos de por **prots adsorbidas** en la superficie de un biomaterial
        - o Hay gran variedad de adhesinas que pueden **unirse** a diferentes **prots adsorbidas** en **superficies de biomateriales** (fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, colágeno)
      - La **interacción específica ligando-receptor** por parte de la adhesina conduce a la **adhesión irreversible** de bacterias a la superficies del implante

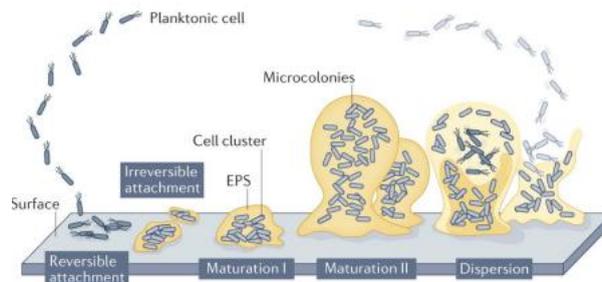
### Componentes del biofilm

- **Sustrato:** es el biomaterial (cualquier superficie material a la que microorg puede adherirse y colonizar)
- **Comunidades microbianas:** un solo microorganismo/especie o interacción de múltiples especies de microorg → secretan proteínas
- **Células**
- **Prots secretadas** por la microcolonia
- **Productos de desecho** metabólicos celulares se eliminan del biofilm
- **EPS (matriz de Sustancias Poliméricas Extracelulares):**
  - o Es el componente estructural interno que mantiene al biofilm unido
  - o Forma un **entorno 3D**, en el que una vez adheridas, las **bacterias se incrustan**, se envuelven del EPS y conectan entre ellas
  - o Da cohesión, protección, nutrientes, estructura e hidrata a las bact del biofilm
  - o Tiene **canales** que facilitan la difusión de nutrientes y O<sub>2</sub> durante crecimiento del biofilm
  - o Composición:
    - Polímeros producidos por bacterias
    - ADN extracelular
    - **Polisacáridos**
    - Lípidos
    - Proteínas
    - Materiales del huésped
- **Limo:** es lo 1º en formarse, actúa como la matriz precursora para la adhesión bacteriana
  - o Es un compuesto de **exopolímeros de polisacáridos**
  - o Es una **capa** formada en **superficies** donde hay presencia de **biofilms**. Es visible, pegajosa y externa (como la parte táctil de la matriz de EPS del biofilm)



### Procesos clave en el desarrollo de biofilms

1. **Fijación inicial** de bacterias individuales y agregados en el fluido suprayacente
2. **Inicio de la formación de micro-colonias** donde la producción de EPS (sustancias poliméricas extracelulares) adhiere +firmemente a la superficie del biomaterial
3. **Desarrollo** temprano de grupos de biofilms por expansión clonal
4. **Biofilm** maduro
5. **Dispersión de bacterias** y desprendimiento de agregados de biopelículas que contienen células y SPE



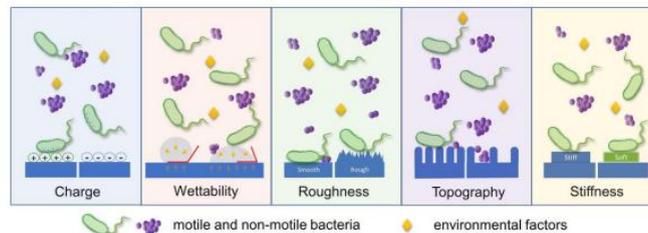
### Tolerancia antibiótica y microbiana de las bacterias en los biofilms

- Las **bacterias en biofilms** son **+resistentes** a tensiones ambientales (deshidratación, toxicidad de metales y exposición a la luz ultravioleta) que las bacterias planctónicas
    - o Esto **facilita su supervivencia** frente a los intentos de erradicarlas con materiales modernos (antibióticos y agentes antimicrobianos)
  - Los **mecanismos de resistencia de las bact del biofilm** +comunes incluyen:
    - o Bacterias en el interior del biofilm están en **estado latente** por el agotamiento de nutrientes
    - o Los **agentes antimicrobianos reaccionan con la EPS** por unión y/o degradación
    - o Desarrollo de **poblaciones persistente** (conocido como **tolerancia**)
      - Esto es **distinto de la resistencia**, un rasgo genéticamente hereditario.
    - o Los biofilms tienen **mecanismos de defensa** que los hace difíciles de erradicar por el **sist inmune del huésped**:
      - Se produce una matriz de EPS que:
        - **Protege** a las bacterias del biofilm **de los fagocitos**
        - **Reduce la capacidad de los anticuerpos** para penetrar el biofilm
        - **Facilita la evasión** de los efectores inmunitarios del huésped
- Provoca **infecciones + inflamación crónica** asociadas al biofilm (infección pulmonar, otitis media crónica, gingivitis)

## Factores que influyen en la adhesión bacteriana

### - Factores de los materiales

- **Composición de la superficie del material:** regula en gran medida la adhesión bacteriana.
- **Características de la superficie del material:** el contorno físico de la superficie del material del implante regula la adhesión bacteriana su superficie
  - Las bacterias se adhieren y colonizan preferentemente las **superficies porosas**
- **Rugosidad de la superficie:** caracteriza la topografía de la superficie de un material.
  - Si los implantes poliméricos tienen **irregularidades/desnivel/rugosidad** superficial favorecen la adhesión bacteriana y el desarrollo de biofilms
- **Hidrofobicidad/Hidrofilicidad de la superficie**
  - las superficies metálicas son hidrófilas
  - los polímeros (ex: polietileno de peso molecular ultraalto o el PTFE) son hidrófobos



### - Factores asociados a las bacterias

- **Características de las bacterias:** las características **físicas y químicas** de las paredes/membranas bacterianas **difieren entre especies y cepas** → para una superficie de material, diferentes especies y cepas bacterianas se adhieren de manera diferente
- **Hidrofobicidad bacteriana:** varía según la especie bacteriana y está influida por:
  - el **medio** de crecimiento
  - la **edad** del cultivo bacteriano
  - la **estructura** de la **superficie bacteriana**
- **Carga superficial bacteriana:** varía según la especie bacteriana y está influida por:
  - el **medio** de crecimiento
  - la **edad** del cultivo bacteriano
  - la **estructura** de la **superficie bacteriana**

### - Factores externos

- **Prots de superficie:** crucial para la adhesión bacteriana
  - Según el tipo de prots **promueven o inhiben la adhesión** de diferentes formas:
    - Uniéndose a las superficies del sustrato
    - Uniéndose a la superficie bacteriana
    - Estando presentes en el medio líquido durante el período de adhesión
  - Hay prots estudiadas por sus efectos en la adhesión bacteriana a las superficies de los materiales (ex: fibrinógeno, laminina, **colágeno**...)
    - **Fibronectina:** se liga a receptores de unión a fibronectina de la superficie de *S.aureus* → **favorece** adhesión
    - **Albúmina:** la albúmina adsorbida en la superficie del material tiene efectos **inhibidores** en la **adhesión** bacteriana a las **superficies cerámicas** → reduce la adhesión bacteriana al cambiar la hidrofobicidad de la superficie del sustrato

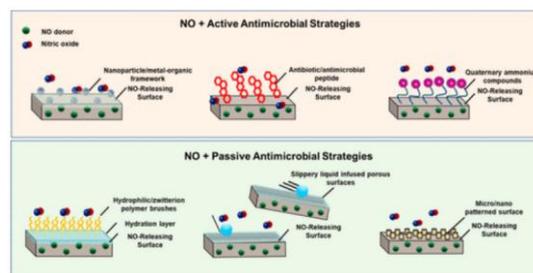


## Estrategias de control de la formación de biofilms

Se puede dividir en 3 clases principales

### 1. Enfoques antimicrobianos/antibacterianos

- Usar biomateriales con **propiedades antimicrobianas** que **matan los microorganismos** en proximidad o contacto con la superficie
- Es el **enfoque principal** en la prevención de infecciones asociadas a biofilms en dispositivos médicos
- **2 tipos biomateriales:**
  - o Biomateriales que **liberan moléculas bioactivas**
    - Enfoque **+usado** para **prevenir la formación de biofilms**
    - Modificar la superficie del implante con agentes antibacterianos (antibióticos, iones metálicos, óxido nítrico...)
      - Antibióticos impregnados en cementos óseos (PMMA)
      - Antibióticos adsorbidos a la superficie de Ti en prótesis sin cemento
      - Plata (efecto antimicrobiano de larga duración)
  - o Biomateriales **intrínsecamente bioactivos**
    - No hace falta modificar la superficie del biomaterial pq ya son activos de por si
    - **Materiales/Polímeros catiónicos**, que se unen a los componentes cargados negativamente de la membrana de céls microbianas → **lisis celular**



### 2. Enfoques antiincrustantes

- **Biomateriales** que por sus propiedades físico-químicas → **repelen las bacterias**, adhesión bacteriana y formación de biofilms
- Diferentes tipos:
  - o Polímeros hidrofílicos
  - o Materiales superhidrofóbicos
  - o Materiales con textura superficial de nano/microescala

### 3. Enfoques con biomateriales afectan a la arquitectura del biofilm:

- No matan a las bacterias ni evitan la adhesión, sino que **afectan a la virulencia del biofilm**
- Pueden exponer enzimas que modifican la estructura del biofilm y mejoran su eliminación por métodos físicos o ttos con antibióticos

#### 4.4 Interacción de los biomateriales con el medio biológico

##### Biodegradación

- **Def:** descomposición química de materiales **por acción de organismos vivos** mediante **procesos biológicos específicos** provocan cambios en las propiedades físicas del material.
- Es una situación de **degradación no intencionada/deseada** en el cuerpo de polímeros sintéticos en fase sólida
- Los **factores** que causan la **biodegradación** de los implantes poliméricos **están bien definidos** → se han logrado avances recientes para mitigar dicha degradación
- Los **componentes poliméricos** de los dispositivos implantables están diseñados para tener una **vida útil prevista**
- Debe haber selección cuidadosa y pruebas preclínicas exhaustivas de los materiales usados → establecer su **funcionalidad y durabilidad**:
  - Estudio de envejecimiento acelerado in vitro (se pone el polímero en un medio y ves cómo reacciona y tiempo de degradación)
  - Estudios de implantes en animales
  - Ensayos clínicos limitados
  - Proyecciones estadísticas empleadas
- Pero, pero los ensayos **no cubren todas las variables** que pueden causar deterioro prematuro del polímero → la **medida definitiva para aceptar** que un **material es útil para un dispositivo médico**:
  - Que tenga un **rendimiento aceptable durante la vida útil** prevista del dispositivo, esto se mide por **vigilancia a posteriori** (una vez se ha implantado ya)

##### Procesos de degradación de polímeros

- La **biodegradación** puede iniciarse antes de la implantación por cuestiones de **composición o procesamiento** (no se da solo cuando se implanta el material)

##### Degradación pre-implantación

Se realizan numerosas operaciones en un polímero desde el momento de su síntesis hasta su uso en el cuerpo:

- **Esterilización por irradiación gamma** del polietileno de peso molecular ultraalto utilizado en prótesis articulares totales
  - Genera **radicales libres** dentro del material **disminuyen la vida útil del polímero** (pq reaccionan con el **oxígeno** produciendo → **productos de oxidación** indeseables)
- **Oxidación, escisión y entrecruzamiento** de la cadena pueden ocurrir durante períodos de meses a años → **limita vida útil**
- **Protocolos de procesamiento y caracterización** de los materiales deben ser adecuados y rigurosos para todas las operaciones

##### Degradación post-implante

Después de que se ha implantado un dispositivo ocurren **procesos de adsorción y absorción**

1. **Superficies poliméricas** en contacto con los **fluidos corporales** → se **adsorben/adhieren de proteínas** a la superficie
2. El material comienza a **absorber componentes solubles** (agua, iones, proteínas y lípidos)
3. **Elementos celulares se adhieren** a las superficies e inician procesos químicos

## Biodegradación química y bioquímica de polímeros

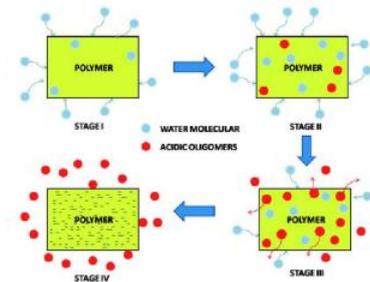
- Ningún polímero es totalmente impermeable a los procesos químicos y la acción mecánica del cuerpo
- Biomateriales poliméricos se degradan por:
  - o Está en **contacto con componentes del cuerpo** que atacan al biomaterial de forma directa
  - o Otros **componentes del dispositivo** afectan a la degradación
  - o Intervención de **factores externos**

Al analizar polímeros que se han degradado químicamente siempre se ve que ha estado implicada la hidrólisis o la oxidación como un componente esencial del proceso.

- Los **2 procesos** que +influyen en **biodegradación** de polímeros son: **hidrolisis y oxidación**

### Biodegradación hidrolítica

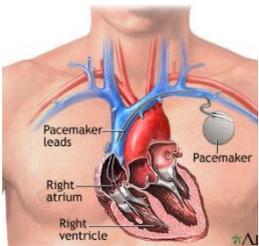
- **Hidrólisis:** escisión de gr funcionales por ataque acuoso (cuando el material está en contacto con H<sub>2</sub>O)
- Catalizada por **ácidos, bases, sales o enzimas**
- Depende de:
  - o Estructura química (estabilidad de los enlaces)
  - o Morfología
  - o Masa
  - o Dimensiones
  - o Entorno del cuerpo



- **Estructuras hidrolizables porosas**, tienen **gran área de superficie** en la que el H<sub>2</sub>O puede contactar → sufren una rápida pérdida de propiedades, tiende **hidrolizarse más rápido**
- **Procesos hidrolíticos inducidos por el huésped/paciente**
  - o Entorno de homeostasis de los implantes: estado estable acuoso, isotérmico (37°), neutro (pH 7,4), aséptico y fotoprotegido
  - o Interacciones entre componentes humorales y celulares de los fluidos corporales → resp agresiva vs cuerpos extraños → adhesión y activación celular, ataque químico y transporte de partículas
  - o **Procesos hidrolíticos inducidos por el huésped por:**
    - **Cambios de pH** en las proximidades del dispositivo implantado (por inflamación o infección aguda) → **Aumentan** la **velocidad** catalítica de la **hidrólisis**
    - **Acción de enzimas hidrolíticas** o **hidrolasas** (ex: proteasas, esterases, lipasas)
      - Actúan como catalizadores para escisión de gr funcionales frágiles al H<sub>2</sub>O
    - En **fluidos corporales** hay **hidrólisis catalizada por iones** (catálisis iónica)
      - Iones en fluidos: H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, HCO<sup>-3</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>...
      - Ac orgánicos, prots, lípidos tmb circulan como componentes solubles o coloidales
      - Según la **hidrofilicidad del polímero** la hidrólisis puede ser un efecto solo en la **superficie** del biomat o un efecto combinado de superficie-**volumen**
        - o Polímeros **muy hidrófobos** → abs concentraciones insignificantes de iones → tendrán **hidrolisis superficial**
        - o **Hidrogeles** absorben gran cantidad H<sub>2</sub>O (son hidrofílicos) → +penetración de iones → +Abs H<sub>2</sub>O → **hidrólisis en volumen** por catálisis ácida, básica o salina

## **Biodegradación oxidativa**

- **Deterioro de polímeros** por oxidación al **entrar en contacto con oxígeno atmosférico** u **oxidantes** producidos por los tejidos **asociados a una respuesta inflamatoria**
- **Tipos:** según la fuente de iniciación del proceso
  - **Oxidación directa por el huésped**
    - Las especies moleculares generadas por el huésped → potencian **procesos oxidativos directamente sobre el polímero**
    - **Moléculas reactivas** derivan de **céls fagocíticas activadas** que responden a lesión o a reacción vs **cuerpo extraño** (implante)
    - 2 tipos principales de estas células:
      - **Monocitos:** están en circulación sanguínea, se diferencian al unirse al tejido, forman macrófagos y céls gigantes de cuerpo extraño
      - **Neutrófilos:** responden a mediadores químicos en el lugar de la herida, lanzan un ataque químico primeros días de lesión → biomateriales en contacto con el lugar de la herida pueden verse afectados
  - **Oxidación mediada por el dispositivo o el entorno externo**
    - Oxidación inducida por **iones metálicos** implica:
      - **Corrosión de elementos metálicos** a otros iones
      - Posterior **oxidación del polímero**
    - Es resultado de una interacción compleja entre dispositivo, polímero y cuerpo
    - *Ex:* cables de marcapasos de poliéter uretano → las superficies internas del aislamiento del cable del marcapasos cerca de los componentes metálicos corroídos y sus productos de corrosión atrapados.



## La degradación metálica y el entorno biológico

Los **biomateriales metálicos** se degradan en el entorno biológico dependiendo de diferentes características:

- Tipo de aleación, Estructura, Propiedades superficiales, Procesos mecánicos/químicos/biológicos

### Tipos aleaciones

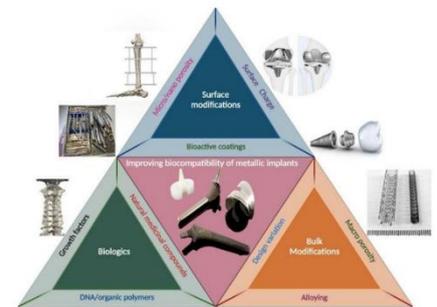
- **Aleaciones “biodegradables”:**
  - o Se degradan rápido, eliminan por procesos electroquímicos con el tiempo
  - o Se corroen rápido
  - o Interesan para usarlas en implantes temporales (van desapareciendo)
  - o Ex: Aleaciones de Mg
- **Aleaciones con larga vida útil:**
  - o No están destinadas a degradarse
  - o Altamente resistentes a la corrosión
  - o Ex: Acero inoxidable, Ti y aleaciones de CoCrMo

### Funciones aleaciones de metal como implantes

- Dar **soporte** mecánico a la articulación que se sustituye
- Tener **resistencia** a procesos de fatiga, desgaste y corrosión
- Función **eléctrica** o electroquímica

### Aplicaciones de biomateriales metálicos (procesos que +preocupan)

- **Tensiones** cíclicas elevadas
- **Desgaste** por fricción, **corrosión**, **fatiga**...
- **Exposición a fluidos corporales**, moléculas biológicas, tejidos y células



### Implantes de cadera:

- Con vástagos de Ti-&Al-4V, cuello y cabeza de CoCrMo, línea acetabular de CoCrMo y cubierta acetabular de Ti6Al-4V
- **Fallo del implante** por conjunto de estos factores (no solo 1 causa):
  - o **Entorno del cuerpo hostil:** soluciones biológicas locales, inflamación y céls inflamatorias, prots, enzimas, citocinas...
  - o **Carga mecánica:** están sometidos a **grandes tensiones** mecánicas por actividades de la vida diaria
  - o **Desgaste, corrosión**...

### Corrosión de aleaciones recubiertas de óxido

- La corrosión, en sí misma, **no define el fracaso del implante** metálico
  - o La corrosión es casi universal en los biomateriales metálicos, pero aun así **pueden realizar su función** con una respuesta adecuada del huésped
  - o El implante fracasa y debe eliminarse si hay **signos clínicos** de: dolor, afloja, infección, reacc adversa
- Difícil determinar las relaciones/causas entre daño en el material y procesos biológicos que conducen a la inflamación, el dolor y la revisión
- Biocompatibilidad **NO es la ausencia de degradación**

### Desgaste por fatiga del metal

- El **contacto, fricción y movimiento** entre la superficie del biomaterial metálico y otras superficies → **desgaste de la superficie** de metal (óxido)
- **Desgaste por fatiga:** hay alta tensión de contacto cíclico → inducen la **fractura por fatiga** del metal en la región subsuperficial → **pérdida de partículas de aleación** de la superficie
  - o Este desgaste por fatiga afecta a aleaciones no biodegradables (Ti, CoCrMo, acero inoxidable)

## Efectos degradativos del entorno biológico en biomateriales cerámicos

Al poner un **biomaterial cerámico en contacto con fluidos biológicos** puede haber **3 comportamientos** diferentes, según la cerámica:

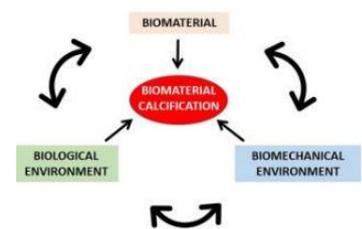
- **Cerámicas bioinertes:**
  - **NO reaccionan con el entorno biológico** en el que se encuentra, permanecen casi sin cambios
  - Formadas por **enlaces covalentes** que requieren una alta energía para romperse
  - **Muy estables** en el ambiente biológico
  - Se forma una **capa de tejido fibroso** alrededor → Aislamiento del tejido circundante
  - Ex: óxido de aluminio (aluminia), óxido de circonio (zirconia)...
- **Cerámicas reabsorbibles:**
  - Formadas por **enlaces iónicos** (estables en el aire pero **se disuelven en medios acuosos**)
  - Tienen una **tasa de degradación controlada** (se implanta y se absorbe en un cierto tiempo)
    - La **porosidad afecta a la solubilidad** de la cerámica
  - Al degradarse, la biocerámica **libera componentes ubicuos** (que se incorporan en procesos metabólicos)
  - Ex: fosfatos de calcio, carbonatos de calcio...
- **Cerámicas bioactivas:**
  - Hay reacciones en su superficie que promueve la **interacción y unión con hueso** y tejs blandos
    - Hay disolución selectiva de la superficie de la biocerámica → **Libera  $\text{Ca}^{2+}$  y P** → atrae iones de fluidos corporales → se crea nube de iones → forma una capa de fosfato de calcio → **Unión ósea**
  - Exhibe una reactividad limitada
  - **Ausencia** de una formación de **capa de tejido fibroso** → No aislamiento de tejido adyacente
  - Ex: hidroxiapatita (tiene capacidad de unión ósea)





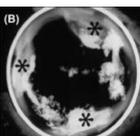
#### 4.4 Calcificación patológica de los biomateriales

- **Def:** Formación de **depósitos** nodulares de **fosfato de calcio** u otros compuestos que contienen calcio
  - o La calcificación de los implantes es un **proceso patológico**
- La calcificación en biomateriales comparte muchas características y signos la **calcificación patológica con la mineralización fisiológica**
- **Calcificación patológica** según su **entorno**
  - o **Distrófica**
    - La deposición de sales de calcio ocurre en **tejidos ya dañados/enfermos** o en biomateriales o relacionados con ellos
    - **Metabolismo** sistémico **normal** del calcio
    - Es la que se genera por contacto con biomaterial cuando el metabolismo del calcio es normal
  - o **Metastásica**
    - Hay deposición de sales de calcio en **tejidos sanos**
    - **Metabolismo** mineral **alterado**
- **Tipos** según su lugar donde ocurre:
  - o **Calcificación intrínseca:** se produce en el interior del material
  - o **Calcificación extrínseca:** está asociada a céls y prots que se han adherido a la superficie del implante

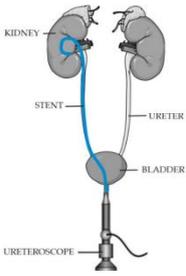


La calcificación ocurre en diferentes tipos de prótesis (especialmente en las del sistema circulatorio), hechas de **biomateriales sintéticos y derivados biológicos**

- **Válvulas cardíacas bioprotésicas**
  - o Compuestas de **materiales de injerto** tratados con glutaraldehído (válvulas aórticas porcinas o pericardio bovino)
  - o **Calcificación intrínseca** en el propio material (en la cúspide de la válvula) → provoca fallo de la válvula por desgarro o endurecimiento del tejido
    - Disfunción clínicamente significativa y bien caracterizada +frecuente
    - Calcificación es +rápida y agresiva en los receptores **más jóvenes**
- **Válvulas cardíacas poliméricas**
  - o Se generan **depósitos minerales** que provocan un deterioro del rendimiento de la válvula por la pérdida de flexibilidad o el inicio de desgarros
- **Implantes mamarios**
  - o Compuestas por gel de silicona (envolturas de silicona rellenas de solución salina)
  - o **Placas calcificadas** en la interfaz de la **cápsula** fibrosa interna de la superficie del implante
  - o Puede interferir con la detección y diagnóstico de tumores tras una cirugía reconstructiva → potencial retraso en su tto
- **Dispositivos intrauterinos (DIU)**
  - o **Depósitos de placas de calcio** en la superficie provocan:
    - Interferencia en la liberación del agente (hormonas, o cobre) → fallo anticonceptivo
    - Expulsión del dispositivo



## - Stents y prótesis urinarias



- **Depósitos minerales** en las superficies de los stents urinarios y los tubos de nefrostomía (son tto para obstrucción/incontinencia urinaria)
  - Causan obstrucción, fallo del dispositivo e infección bacteriana
  - Provocados por:
    - La **orina** tiene oxalato de calcio, fosfato de calcio, hidroxiapatita, estruvita, fosfato de amonio y magnesio
    - Consecuencia de una **infección bacteriana** (o al revés, a raíz de calcificación y obstrucción puede predisponer a infección)

### Resumen:

Dispositivo	Biomaterial	Consecuencias clínicas
<b>Prótesis de válvula cardíaca</b>	Válvula aórtica porcina o pericardio bovino pretratados con glutaraldehído y válvulas aórticas/pulmonares aloinjertadas	Obstrucción o incompetencia valvular
<b>Cámaras de asistencia ventricular cardíaca</b>	Poliuretano	Disfunción por endurecimiento o agrietamiento
<b>Injertos vasculares</b>	Injertos de dacrón y aloinjertos aórticos	Obstrucción o endurecimiento del injerto
<b>Lentes de contacto blandas</b>	Hidrogeles	Opacificación
<b>Dispositivos intrauterinos</b>	Caucho de silicona, poliuretano o cobre	Fallo del control de la natalidad por disfunción o expulsión
<b>Prótesis urinarias</b>	Caucho de silicona o poliuretano	Incontinencia y/o infección
<b>Implantes mamarios</b>	Silicona	Contractura del implante

## Tema 5: Biocompatibilidad

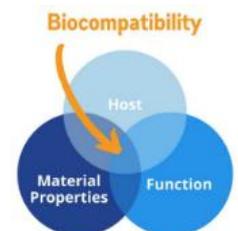
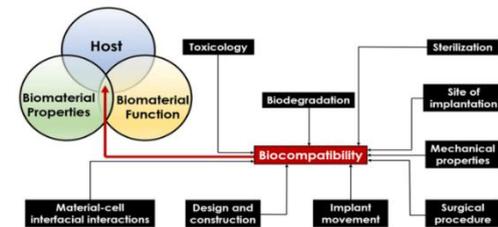
### Contenidos:

- 5.1 – Biocompatibilidad, toxicidad y **evaluación in vitro** de biomateriales y dispositivos médicos
- 5.2 - **Evaluación in vivo** de biomateriales y dispositivos médicos

### 5.1 Biocompatibilidad, toxicidad y evaluación in-vitro de biomats

#### Concepto y evaluación de la biocompatibilidad

- **Biocompatibilidad**: capacidad de un material de funcionar con una **respuesta adecuada del huésped** en una aplicación específica
  - o **Pros**: es una definición precisa y útil en diseño, desarrollo y aplicación de biomat en medicina
  - o **Contras**: es una def generalista, que no ofrece info sobre los mecanismos de biocompatibilidad
- Para **analizar un biomaterial** debes saber:
  - o Qué pruebas hacer para probar la biocompatibilidad de un biomaterial
  - o Cómo optimizar o mejorar la biocompatibilidad
    - ➔ Objetivo de mejorar los resultados clínicos
- En la biocompatibilidad importan las propiedades del **biomaterial empleado**, el **host** y la **función** que tendrá el biomat, e influyen muchos factores (sitio de implante, procedimiento, esterilización, propiedades mecánicas...)
- Pasos:
  1. Síntesis/fabricación de materiales a escala de **laboratorio**
  2. Análisis biocompatibilidad: 1º caracterización biomat, 2º toxicidad en modelos **in vitro** (**células**) ➔ si todo va bien se puede dar ya por valido el biomaterial
  3. Evaluación de biocompatibilidad **in vivo** (animales de experimentación)
  4. **Ensayos clínicos** en humanos (Aprobación regulatoria estricta)
  5. **Comercialización** del biomaterial implantable



La **biocompatibilidad** se puede **evaluar** mediante:

- **Ensayos in vitro**:
  - o Analizar cómo se comportan las **sustancias lixiviadas/secretadas por los biomateriales** en contacto con células en cultivo
  - o Medición de la **inhibición de la proliferación o muerte celular**
    - Si los resultados son negativos ➔ Material no biocompatible
- **Ensayos in vivo** (tras implantar el biomaterial):
  - o Aparece **reacción inflamatoria**
    - **Leve** (es común) ➔ 3-6 semanas ➔ aparece pequeña **cápsula fibrosa** (no es problema)
    - **Crónica** de bajo nivel ➔ aparece **cantidad limitada de macrófagos** en la superficie del biomat (incluso años después implantarlo) ➔ **no genera resp local o sistémica adversa** (no tiene pq ser dañina o ir a más)
  - o Presencia de **céls gigantes de cuerpo extraño** (CGCE) en la interfaz entre el biomat y el tejido ➔ es común, no tiene pq ir a más ni hacer que falle el biomaterial
  - o **Alta densidad macrófagos y CGCE** ➔ Estímulo inflamatorio persistente ➔ **Reacc cuerpo extraño**



Ensayos in vitro



Ensayos in vivo

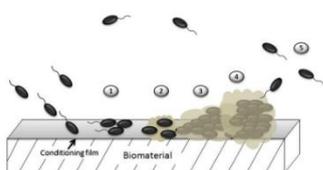
## Factores que influyen en la biocompatibilidad

### 1. Toxicología del material

- Medición y estudio de los efectos la **lixiviación** de las partículas de los **biomateriales**
  - **Polímeros** suelen contener componentes escindibles → monómeros, oligómeros, fragmentos iniciadores, estabilizadores y otros aditivos de procesamiento
  - **Metales, vidrios, cerámicas** → liberan iones y otros componentes de procesamiento que pueden afectar al tejido y llegar a ser tóxicos
- **Norma ISO 10993** establece la existencia de métodos fiables, sensibles y estandarizados para **medir e identificar sustancias lixiviadas**

### 2. Organismos microbiológicos extrínsecos

- Cuando **organismos microbiológicos** extrínsecos **colonizan el biomaterial** y secretan productos que provocan reacciones (ex: contaminación por endotoxinas)
  - Bacterias y los componentes de su pared celular son **activadores inflamatorios**
  - Hongos son **activadores inflamatorios**
- Deben seguirse protocolos estrictos de limpieza, esterilización...
- **Implante contaminado vs Implante infectado**



- Implantes ya contaminados con hongos, bact o endotoxinas de la pared bacteriana
  - Provoca **reacc biológica** intensa y prolongada desde el inicio (cuando se implanta)
  - Alta concentración de céls inflamatorias → **Reacción a cuerpo extraño** → Señal de **biocompatibilidad deficiente**
- Infección tras implante
  - La infección comparte características morfológicas con la baja biocompatibilidad (reacc inflamatoria) pero **NO se considera un problema de biocompatibilidad**, sino de mala esterilización, contaminación intraoperatoria

### 3. Efectos mecánicos

- Tipos de efectos mecánicos que pueden **afectar a la biocompatibilidad**:
  - Rozamiento de piezas del implante con tejido
  - Se desgasta o se mueve al entrar en contacto con el tejido
  - Compresión
  - Concentraciones de tensión en 1 zona del implante
  - Desajuste de ángulos
  - Fallos mecánicos
- Todos estos efectos mecánicos son **reacciones indeseables (no biocompatibles)**
- Si hay gran diferencia mecánica entre biomaterial duro y tejido blando → provoca **daños o irritaciones en el tejido blando**

### 4. Interacciones cél/tej con el biomaterial

- Amplia gama de **interacciones** entre el biomat y el entorno circundante:
  - Prots, céls, microorg vivos, molécs solubles, iones en líquido extracel y sangre
- ➔ Pueden **afectar los resultados in vivo a largo plazo**

## Puntos importantes sobre la biocompatibilidad

1. La biocompatibilidad se ve **afectada negativamente** por los **lixiviados**, los productos de **contaminación** de la superficie por **organismos extrínsecos** y el **efecto mecánico** (micromovimiento)
2. Mientras los lixiviados, contaminación superficial y micromovimiento **no afecten**, todos los materiales darán una biorreacción similar in vivo, llamada **reacción a cuerpo extraño "normal/aceptable"** (es inevitable, esperada, y de bajo nivel)
  - Esta reacción está compuesta por la **cápsula fibrosa** del cuerpo extraño (es delgada), **inflamación mínima** continua y el sitio de reacción tras 1 mes está relativamente **inactivo**
    - ➔ Llamamos al **implante biocompatible (biomaterial inerte)**
3. La **interfaz favorable a largo plazo** entre biomat del dispositivo médico y los tejs circundantes se caracteriza por una **cápsula de colágeno** densa y delgada que aísla el implante del cuerpo y tiene un **componente inflamatorio mínimo** (aunque haya algún signo inflamatorio, partícula liberada o capsula alrededor de implante, si el paciente está bien no pasa nada)

## Importancia clínica de la biocompatibilidad

- La mayoría de **implantes/dispositivos** son **útiles** para sus receptores durante **períodos prolongados** (aliviando la afección para la que fueron implantados)
- Pero algunos desarrollan **complicaciones** (interacciones adversas del paciente con el dispositivo o viceversa) → provocan **fallo del dispositivo**, y daño o muerte del paciente

- **Complicaciones:**



- Son resultado de **interacciones entre el biomaterial y el tejido** (provocan **alteraciones** de procesos fisiológicos → Mecanismos de defensa del huésped)
- Son **costosas** para el paciente (mortalidad y morbilidad) y económicamente (en atención hospitalaria)
- Tipos:

COMPLICATIONS	
DURING	AFTER
Failure in placement	Infection
Implant breakage	Failed Osseointegration
Nerve Injury	Loose dental implants
Sinus perforation	Nerve damage
Fracture of bone	Maxillary sinusitis
Bleeding	Infection
Aspiration	Failed Osseointegration

- Reacc **inflamatoria**
- Efectos **sistémicos**
- Interacción **sangre-material** (se generan trombos, embolias)
- Formación de **tumores**

**Biocompatibilidad:** da un grado en que la respuesta es perjudicial para el microambiente en el que se ha implantado o para el biomaterial (corrosión, desgaste, degradación...)

- La presencia del biomaterial tiene potencial para generar perturbaciones a nivel celular y molecular (afectar a prots, genes, céls, vías de señalización, molécs...)
- Hay una amplia gama de interfaces tisulares y tipos de biomateriales utilizados en dispositivos médicos

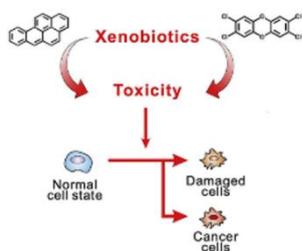
## Toxicidad

El 1er paso para analizar biocompatibilidad es **analizar la toxicidad del biomaterial** que se va a emplear

- Se analiza la **presencia de xenobióticos** (**productos químicos** exógenos dentro del cuerpo → aparecen por lixiviación química de un dispositivo o material)

### Evaluación de compatibilidad celular y tisular de un dispositivo/material:

- Se hace examen para ver si los xenobióticos que libera desencadenan una respuesta inaceptable en el microambiente biológico del huésped
  - o Busca saber la compatibilidad de un agente químicamente reactivo → viendo si provoca o no respuestas celulares indeseables o daña las cels
- Es clave para **determinar la seguridad biológica del dispositivo/material**
  - o En la evaluación de la seguridad biológica de células y tejidos hay ensayos de daño al ADN, citotoxicidad, proliferación celular y cuantificación de proteínas específicas
- **Resultado:** los productos **químicos tóxicos** tienen **propiedades** potencialmente **dañinas o adversas** para tejidos y cels
  - o La respuesta a un tóxico está influenciada por las características de la exposición:



- **Vía y lugar de exposición.**

- Ex: contacto directo o indirecto con sangre circulante

- **Duración de la exposición.**

- Ex: minutos u horas frente a implantación permanente

- **Frecuencia de exposición durante período de tratamiento o la vida del huésped**



### Evaluación de riesgos toxicológicos

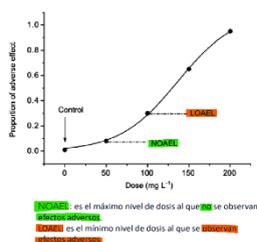
Determina la **toxicidad potencial de un material**, implica:

1. **Identificar los productos químicos peligrosos** presentes en los biomat o dispositivos médicos
2. **Evaluar el grado de exposición** potencial de un paciente a estos productos químicos
3. Determinar la **relación dosis-respuesta** de cada producto químico

- o Es el **grado de respuesta** en el huésped **en relación con la cantidad de material**
- o Es muy importante en la caracterización de tóxicos
- o Hay una **dosis umbral** por debajo de la cual la probabilidad de que haya una respuesta adversa es muy baja o no medible (no hay efecto adverso observado)
  - Cantidad mínima para que haya reacc adversa
  - Es de gran interés al estudiar el efecto dosis-respuesta del material de un dispositivo e intentar evaluar su compatibilidad con células y tejidos
- o Ex: válvulas cardíacas bioprotésicas porcinas
  - Se tratan con glutaraldehído para aumenta bioestabilidad y durabilidad
  - Cuando se prueba in vitro a exponer a niveles bajos de glutaraldehído residual → respuesta negativa
  - Las válvulas en sí son seguras y beneficiosas (si en la evaluación in vitro hay dudas se pasa a in vivo y luego a clínicos)

4. Combinar esta información para **caracterizar el riesgo**

→ Una evaluación de riesgos exhaustiva **evita** la necesidad de hacer **evaluaciones in vitro e in vivo** (que son costosas y requieren mucho tiempo)



## Evaluación in vitro de la compatibilidad de células y tejidos

Es el uso de la composición química de biomateriales/disp médicos y sus extractos para la **evaluar los riesgos toxicológicos y pruebas in vitro**

- Los dispositivos médicos están compuestos de polímeros, metales, cerámicas, xenoinjertos y aloinjertos, tejidos y moléculas biológicas
- Hay **estándares internacionales** (del Organización Internacional de Normalización) sobre:
  - o evaluación de dispositivos o materiales de prueba (ISO 10993-1:2018)
  - o métodos de preparación de muestras (ISO 10993-12- 2012)
- Los **desafíos** encontrados en la preparación de muestras incluyen:
  1. Cómo poner adecuadamente diversos **materiales y muestras de prueba** de dispositivos en un nivel estandarizado y apropiado de contacto con los sistemas de prueba
  2. Cómo tratar los materiales y **dispositivos compuestos**
  3. Cómo tratar los materiales y **dispositivos degradables**
  4. Cómo tener en cuenta las posibles **interacciones de materiales** en dispositivos compuestos
- **Ex:** polímeros
  - o Los polímeros utilizados en dispositivos médicos son **materiales** relativamente **inertes**, ya clínicamente **probados y aceptados** (el polímero en sí no da los problemas)
  - o El problema son sus **productos lixiviables** (monómeros residuales, oligómeros, catalizadores, auxiliares de procesamiento, aditivos y contaminantes)
    - La presencia y el grado de esos componentes lixiviables dependen de:
      - Fuente del material
      - Procesos de fabricación
      - Función de los aditivos

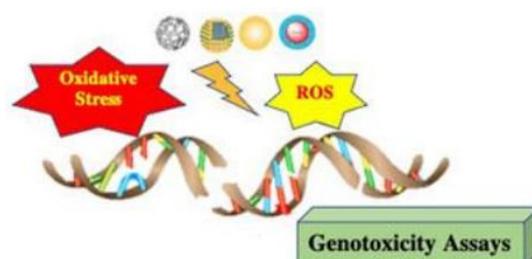


## Ensayos in vitro con fines regulatorios

- **Normas ISO 10993** estandarizan la evaluación preclínica de seguridad biológica y clínica de un material o dispositivo médico permitiendo (tiene como **objetivo**):
  - o Que todos utilicen las **mismas normas**
  - o **Proteger** a los pacientes de los posibles riesgos biológicos derivados del uso del material o dispositivo
  - o **Proporcionar base científica** a industria y gobiernos

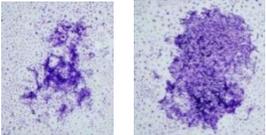
## Pruebas in vitro de genotoxicidad

- Genotoxicidad: **potencial** del **material** del dispositivo sólido **o sus componentes** (químicos, productos de biodegradación, metabolitos, lixiviables o contaminantes) para **inducir un efecto perjudicial sobre el ADN** o **procesos genéticos** de la cél/tej huésped
- ISO 10993-3:2014
- Es clave en las 1as etapas de evaluación de un biomaterial, primero se evaluaba la toxicidad, luego la genotoxicidad (pq podría causar tumores)



### Pruebas in vitro de carcinogenicidad

- Carcinogenicidad: capacidad de un agente para **inducir neoplasmas malignos**
- Dispositivos y materiales con potencial genotóxico → tendrán tmb potencial carcinogénico
  - o Si tiene potencial genotóxico ya no haría falta hacer prueba carcinogénica
- Pruebas de carcinogenicidad requieren **modelos in vivo (animales)**, consumen **+tiempo** y son **costosas**
  - o Necesidad de cumplir con las normas ISO 10993-1, ISO 10993-2 e ISO 1993-6 para eliminar el uso innecesario de animales
  - o Desarrollo de alternativas que imitan etapas del complejo proceso carcinógeno → **ensayos de transformación celular**:



1. Se expone al cultivo celular a diferentes xenobióticos o extractos de biomateriales
2. Células adquieren características de células malignas
3. Alteración de la morfología de las células individuales
4. Formación de patrones desordenados de crecimiento de colonias

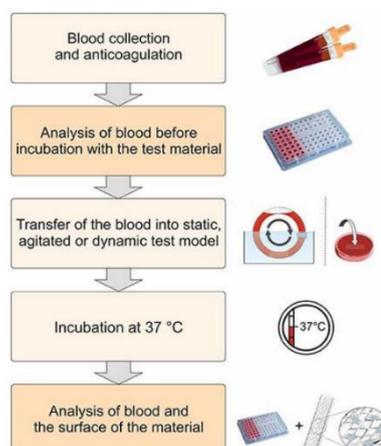
- Recomendable la **evaluación de efectos carcinogénicos** en la evaluación de riesgo toxicológico → potencial predictivo de los ensayos in vitro
- Se debe prestar atención al historial de uso clínico seguro y la caracterización química de un material antes de proceder a los estudios de carcinogenicidad

### Pruebas in vitro de toxicidad reproductiva y desarrollo

- A menudo no son necesarias pruebas de toxicidad reproductiva, pero deben realizarse si hay **exposición del biomat** o dispositivo
  - o A tejidos reproductivos del huésped, embrión, feto, o lactante
  - o Contacto con la sangre circulante, sin importar la duración
- Estas pruebas se basan en **modelos in vivo (animales)**
  - o Cada vez hay más alternativas → **Prueba de células madre embrionarias in vitro (EST)**

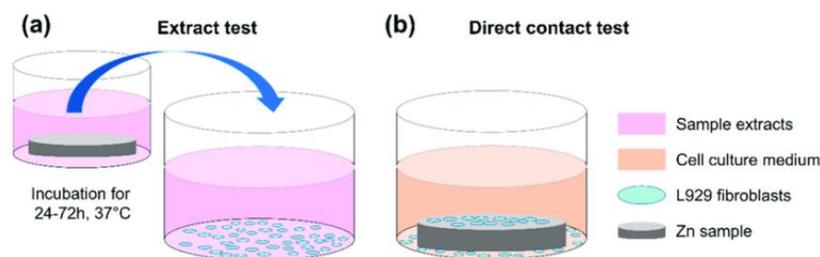
### Pruebas in vitro para interacciones con la sangre

- Para dispositivos médicos que entran en **contacto con la sangre** → Ensayos para **determinar potencial de causar daño**: hemólisis de glóbulos rojos, trombosis, coagulación, interacción con plaquetas, estimulación de reacciones inmunitarias...
- Factores importantes en la interfaz sanguínea incluyen:
  - o Tipo de material utilizado y su superficie (variará la cantidad de prots/cels que se adhieran)
  - o Flujo sanguíneo
  - o Área de superficie
  - o Anticoagulación
  - o Dilución de la sangre



## Pruebas in vitro para citotoxicidad

- El tóxico liberado puede permanecer **localmente**, o ir por la sangre transportándose **sistémicamente** y acumularse en otra zona.
- El compuesto puede:
  - o **Alterar el entorno biológico local** causando una disfunción general molecular, de orgánulos, celular o de tejidos/órganos
  - o **Interactuar con especificidad con 1 molécula endógena** (1 objetivo concreto, 1 proteína, ADN o componente de membrana)
- **Perturban** la función celular normal y procesos de reparación → el **material es citotóxico**
- Estas **pruebas** tienen **limitaciones**:
  - o Exposición de corta duración
  - o Solo prueban unas pocas vías de toxicidad
  - o Pueden producirse falsos positivos
- **Tipos** de **pruebas**:
  - o **Cualitativas**: pruebas de **cambios morfológicos** en las céls a nivel visual dando puntuación (es subjetivo)
  - o **Cuantitativas**: análisis **colorimétrico**, es una evaluación con valor numérico (es objetivo)
- **Tipos**: *quieres saber si el Zn libera alguna partícula toxica*
  - o **Indirecta** (IMG a): tienes un pocillo dejas el Zn en contacto con el medio de cultivo, y luego ese medio lo metes en otro pocillo que tiene céls sembradas (NO pones las céls en contacto directo con el material)
  - o **Directo** (IMG b): metes el **Zn** en pocillo con **céls** y ves si es toxico o no





## 5.2 Evaluación in vivo de los materiales

### Evaluación in vivo

- **Objetivo:** La **evaluación in vivo** tisular de los dispositivos médicos se lleva a cabo **para**
  - Determinar la **biocompatibilidad** (componente clave de la seguridad) del biomaterial, prótesis o dispositivo médico en un entorno biológico (mismo objetivo que las in vitro).
  - Determinar que el dispositivo funciona como se esperaba
  - Simular el uso clínico y confirmar que no presenta daños significativos para el paciente
- La evaluación in vivo de la compatibilidad tisular es **necesaria** para:
  - Establecer la **biocompatibilidad in vivo** → elemento crítico en el desempeño de un dispositivo médico implantado → muchas complicaciones en dispositivos clínicos derivan de inadecuada biocompatibilidad
  - Asegurar la **seguridad**
  - Asegurar la **función/eficacia** de un dispositivo médico en las condiciones y ambiente de uso previstas
- **Regulación**
  - Agencias reguladoras gubernamentales → Agencia Europea de Medicamentos (**EMA**)
  - Organizaciones de normalización → Organización Internacional de Normalización (**ISO**)
  - Procedimientos, protocolos, directrices y normas → **Norma ISO 10993** de Evaluación biológica de dispositivos médicos
- Consideraciones en la selección de biomateriales para hacer ensayos in vivo:
  - Propiedades químicas
  - Toxicológicas
  - Físicas
  - Eléctricas
  - Morfológicas
  - Mecánicas
- Para la **evaluación general in vivo**, es relevante:
  - Conocimiento de la **composición química** de los materiales (y lixiviaciones)
  - Grado, la frecuencia y la duración de la **exposición** del dispositivo y sus componentes
- **Componentes relevantes** que estudiar durante la evaluación in vivo de la compatibilidad tisular
  - Los **materiales** de fabricación
  - Los **aditivos** previstos, los **contaminantes** del proceso y los residuos
  - Las sustancias **lixiviables**
  - Los productos de **degradación**
  - Otros componentes y sus interacciones en el producto final
  - Las **propiedades y características** del producto **final**



- **Selección de pruebas in vivo** → categorizar dispositivos médicos según el uso previsto, **duración** y grado de **contacto** con tejido
  - Tener en cuenta que la interacción/**contacto** entre el biomaterial y el tejido puede variar según:
    - El **sitio** anatómico de **colocación**
    - La **duración de la exposición**
  - Se **eligen pruebas in vivo** para **evaluar la compatibilidad** de los tejidos para simular las **aplicaciones de uso final**
  - Tener en cuenta:
    - El sitio de implante en animal igual no es el mismo que en humano
    - Un ratón no tiene el mismo tiempo de vida que un humano (hay menos tiempo de exposición)

Contacto con el tejido	
Dispositivos de superficie	Piel Membranas mucosas Superficies rotas o comprometidas
Dispositivos de comunicación externos	Vía sanguínea, indirecta Comunicación tejido/hueso/dentina Sangre circulante
Dispositivos implantables	Tejido/hueso Sangre
Duración del contacto	
	Limitado: ≤24 h Prolongado: >24 h y <30 días Permanente: >30 días

### **Perspectivas de biomateriales y dispositivos en pruebas in vivo**

2 perspectivas de cómo plantear la evaluación in vivo de la compatibilidad tisular de biomateriales y dispositivos médicos

#### **1. Primera perspectiva:**

- **Pruebas in vivo** para determinar la **biocompatibilidad** general de **biomateriales que están siendo desarrollados** → para obtener **algún conocimiento** de la compatibilidad tisular para **futuras investigaciones y desarrollos**
- **No** se han llevado a cabo los procesos de fabricación y otros procesos necesarios para el desarrollo de un **producto final** (dispositivo médico)
  - Se analiza un material nuevo para ver si **en el futuro podría usarse** para diseñar un implante
- **Evaluación in vivo temprana/preliminar**
  - **Compatibilidad** tisular → da info sobre la **biocompatibilidad** → determinar si puede haber entidades químicas desconocidas o aún no identificadas que produzcan reacciones biológicas adversas → Mayor desarrollo de este biomaterial en un dispositivo médico

#### **2. Segunda perspectiva:**

- Se centra en la **biocompatibilidad del producto final**, es decir, el **dispositivo médico** fabricado en la condición en la que se va a implantar
- Análisis dispositivos médicos en su forma y condición finales → Implantación en modelos animales seleccionados → Determinación de:
  - Cuestiones relacionadas con la fabricación
  - **Interacciones** entre biomateriales y conductores mecánicos...
  - **Función**
  - **Biocompatibilidad**

## Pruebas in vivo para evaluación de propiedades biológicas

**EXAMEN** Normas **ISO 10993** recomiendan **evaluación biológica** mediante:

1. pruebas **citotoxicidad** in vitro
2. pruebas de **sensibilización**
3. pruebas de **irritación**
4. Selección de **otras pruebas** para la evaluación de biocompatibilidad in vivo → según **características y uso final** del dispositivo o biomaterial

### Tipos de pruebas de evaluación in vivo

Pruebas in vivo de compatibilidad tisular
Sensibilización
Irritación
Reactividad intracutánea
Toxicidad sistémica (toxicidad aguda)
Toxicidad subcrónica (toxicidad subaguda)
Genotoxicidad
Implantación
Hemocompatibilidad
Toxicidad crónica
Carcinogenicidad
Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
Biodegradación
Respuestas inmunitarias

#### 1. Pruebas de citotoxicidad (in vitro)

#### 2. Pruebas de sensibilización

- **Pruebas de sensibilización:** estiman el **potencial de sensibilización** por contacto con dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos
  - Exposición/contacto con posibles sustancias lixiviables de dispositivos médicos o biomateriales → **Reacciones alérgicas o de sensibilización** (resp del sist inmune al contacto con sustancias ajenas/químicas)
- Suelen observarse en la **piel** → pruebas se realizan por vía tópica en cobayas
- El diseño de la prueba debe reflejar:
  - **Vía** prevista (piel, ojos, mucosas...)
  - Condiciones de **exposición** al biomaterial en su uso clínico previsto (Naturaleza, grado, frecuencia, duración)

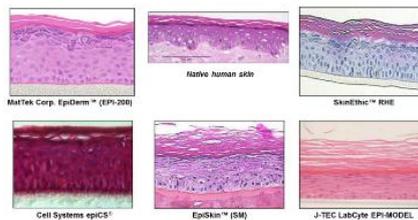
#### 3. Pruebas de irritación

- **Obj:** observar si hay **respuesta inflamatoria local** del tejido a las sustancias químicas lixiviadas
  - SIN componente inmunológico sistémico
- Uso de **extractos de los biomateriales** para determinar los **efectos irritantes de los lixiviados** potenciales
  - Esos efectos irritante se pueden descubrir antes de los estudios in vivo mediante una **caracterización** del material y pruebas de **citotoxicidad in vitro**

**Pruebas adicionales:****4. Reactividad intracutánea (intradérmica)**

- **Inyección intra-cutánea** de dispositivo médico, biomateriales o prótesis
- **Obj:** estudiar si hay **reacción localizada** del tejido
  - Aplicable cuando la determinación de irritación mediante pruebas dérmicas/mucosas no sea apropiada
- Conejos albinos son los más utilizados
- Pautas ISO 10933-23 → debe determinarse la irritación de la piel utilizando modelos de epidermis humana reconstruida como alternativa a las pruebas de irritación/sensibilización en vez de usar animales

*In Vitro* Reconstructed Human Epidermis (RHE) Models  
Validated for Regulatory Purposes

**5. Pruebas de toxicidad sistémica: aguda, subaguda y subcrónica**

- Evalúa el **potencial de toxicidad sistémica** de los dispositivos médicos que liberan componentes en el cuerpo
- **Obj:** observar posibles **efectos nocivos** in vivo en los tejidos y órganos objetivo **alejados del punto de contacto** (sitio de implantación)
  - Por exposiciones únicas o múltiples a dispositivo médico, biomaterial o sus extractos
- Elegir vehículos de extracción apropiados (solvente en el que se van a poner las partículas a analizar) → Extracción máxima de materiales lixiviables
- Se prueban en ratones, ratas o conejos
- Aplicación oral, dérmica, inhalación, intravenosa, intraperitoneal o subcutánea de la sustancia de prueba
- **Pruebas** según el tipo de toxicidad que quieras observar:
  - **Toxicidad aguda:** para ver efectos tóxicos de forma aguda → inoculará dosis única o múltiples dosis en 24 h
  - **Toxicidad subaguda:** ver toxicidad por dosis repetidas durante 14-28 días
  - **Toxicidad subcrónica:** dosis única o múltiples dosis durante 90 días (sin superar 10% de la vida del animal)

## 6. Pruebas de genotoxicidad in vivo

- Son necesarias si...:
  - Si así lo requiere la química o **composición del biomaterial** (si hay sospecha de que se libera algún químico genotóxico)
  - Si los **resultados de las pruebas in vitro** indican **genotoxicidad potencial** (si se ven cambios en ADN, proliferación, diferenciación o función celular)

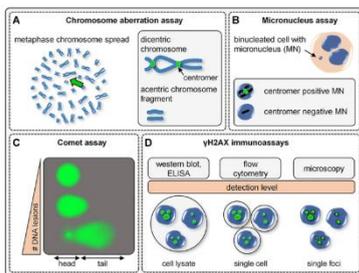
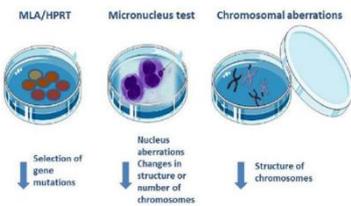
- Proceso

- **Pruebas de genotoxicidad in vitro** (antes de hacer las pruebas in vivo)

- Al menos 3 ensayos in vitro (2 de ellos utilizando céls de mamíferos), serán:
  - Pruebas Destrucción de ADN
  - pruebas Mutaciones genéticas
  - pruebas Aberraciones cromosómicas

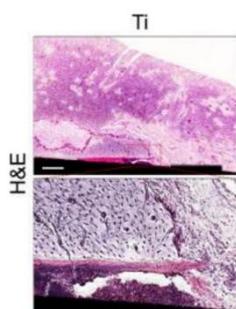
- **Pruebas de genotoxicidad in vivo** incluyen (no es necesario realizar todas):

- **Prueba de micronúcleos** (la +común es prueba de micronúcleos en roedores)
- **Pruebas citogenéticas de médula ósea** de mamíferos in vivo (no hay que saber)
  - Análisis cromosómico
  - Pruebas letales dominantes en roedores
  - Ensayo citogenético de células germinales de mamíferos
  - Prueba de manchas en ratones
  - Ensayo de translocación hereditaria en ratones



## 7. Pruebas de implantación

- Evalúan los **efectos patológicos locales** en la **estructura y función del tejido vivo** en el sitio donde se implanta
- A veces, el sitio anatómico de implantación en el animal no = que en humano → Mecs y consecuencias representativos de interacción tejido-biomaterial
  - No se podrían hacer estas pruebas in vitro (en céls)
  - Ex: Implantación subcutánea de materiales bio-protésicos para válvulas cardíacas en roedores para estudiar calcificación (el mat se implanta de forma subcutánea en roedor para ver si con el tiempo genera calcificación; esto no es lo mismo que hacerlo con 1 modelo +grande o en el corazón)
- **Evaluación básica de efectos patológicos** es una **observación**:
  - Nivel **macroscópico**: ver a simple vista cambios en la superficie del material (degradación, depósitos)
  - **Evaluación histológica (microscópica)**: se extrae tejido donde se ha implantado biomat, y estudiar si hay lesiones → caracterizar parámetros de respuesta biológica:



- Nº y distribución de **céls inflamatorias** en función de la distancia desde la interfaz material/tejido
- Espesor y vascularización de la **cápsula fibrosa**
- Calidad y cantidad del **crecimiento tisular** (para materiales porosos)
- Degeneración determinada por cambios en la **morfología tisular**
- Presencia de **necrosis**
- Otros: restos de material, infiltración grasa, granuloma, calcificación distrófica,

apoptosis, tasa de proliferación, biodegradación, formación de trombos, endotelización, migración de biomateriales o productos de degradación

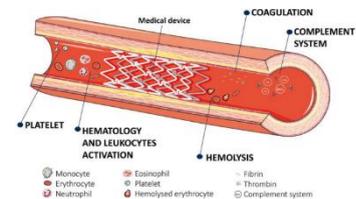
- Las evaluaciones de implantación pueden:
  - A corto plazo (en ratón, rata conejo) → hasta 12 semanas
  - A largo plazo (perro, oveja, cerdo)
- La evaluación del dispositivo medico completo se realiza en especies más grandes

## 8. Pruebas de Hemocompatibilidad

- Evalúan los **efectos sobre la sangre** o sus componentes cuando el biomat entra en **contacto con la sangre**
- Diseñadas para simular **geometría**, condiciones de contacto y **dinámica de flujo** del dispositivo o material en su aplicación clínica

- Categorías de pruebas:

- 1. Pruebas para ver si se genera Trombosis
- 2. Pruebas de Coagulación
- 3. Plaquetas
- 4. Hematología
- 5. Inmunología



- Las **pruebas de hemocompatibilidad** están **indicadas** para **3 tipos de dispositivos**:
  - 1. Dispositivos de **comunicación externa** (contacto con vía sanguínea indirecta)
    - Reservorios implantables → Administración de medicamentos
    - Equipos de hemodiálisis
  - 2. Dispositivos de comunicación externa (**sangre circulante**)
    - Máquinas de circulación extracorpórea → Cirugías cardíacas (bypass)
    - Fístulas arteriovenosas con injertos sintéticos → Acceso repetitivo en diálisis
  - 3. Dispositivos de **implante en contacto con la sangre**
    - Stents vasculares
    - Válvulas cardíacas
    - Marcapasos
    - Injertos endovasculares
- Pruebas de Hemocompatibilidad dependen de:
  - Características del material
  - Mecánica de fluidos del dispositivo
  - Coagulación de la sangre
- **Pruebas in-vivo en animales** para evaluación de la hemocompatibilidad
  - El uso de animales es adecuado para evaluar la trombosis y la interacción tisular
  - **Limitada** previsibilidad: **diferencias entre especies** complican la evaluación de la hemocompatibilidad de la sangre con los biomat
    - Diferencias **anatómicas** entre especies
    - Diferencias relacionadas con las especies en la **reactividad de la sangre**
    - **Falta de materiales** de prueba **apropiados** y adecuados
  - Ex: los valores sanguíneos y reactividad entre humanos-primate es similar, pero la UE

prohíbe uso primates para pruebas de compatibilidad sanguínea y dispositivos médico

- Alternativa: Pruebas in vitro con sangre humana → Requiere uso de **anticoagulantes** que no suelen estar presentes con el dispositivo en situación clínica

### Toxicidad crónica

- Efectos de **exponer al animal a dispositivos médicos**, materiales y/o sus extractos
- Período de al menos **el 10 % de la vida útil del animal** de prueba (+90 días en ratas)

### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

- Evalúan **efectos de los dispositivos médicos**, materiales y/o sus extractos en la **función reproductiva**, desarrollo **embrionario** (teratogenicidad) y **desarrollo** prenatal y posnatal
- Solo realizarlos cuando el dispositivo tenga **potencial impacto** en la función reproductiva
  - Si hay problemas de **genotoxicidad** seguramente tmb será para embrión y tej reproductor

### Pruebas de carcinogenicidad

- Determinan el **potencial tumorigénico** de dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos
- Período de exposición que dura la **mayor parte de la vida del animal**
- Tumores asociados con dispositivos médicos clínicos → Poco frecuentes
- Deben realizarse solo si los datos de otras fuentes sugieren una tendencia a la inducción de tumores

### Pruebas de Biodegradación

- Determinan los **efectos de un material biodegradable** y sus productos en la **respuesta tisular**
- Se centran en:
  - **Cantidad de degradación** durante 1 tiempo determinado (sigue la cinética de biodegradación)
  - **Naturaleza de los productos** de degradación
  - **Evaluación cualitativa y cuantitativa de los productos** generados en la degradación y de los lixiviados en los tejidos adyacentes y en órganos distantes
  - **Origen de los productos** de degradación: si son Impurezas del material, aditivos empleados para fabricar el material, productos de corrosión...

### Evaluación de respuestas inmunitarias

- **Inmunotoxicidad: ef adverso** sobre la función o estructura de sistemas por una **disfunción del sist inmune**
- Es necesaria cuando se evalúan implantes de **tejido natural modificado** (ex: colágeno de origen animal (generará resp adversa en humanos))
- Los materiales sintéticos **NO** suelen ser **inmunotóxicos**
- **NO** es un componente de las **normas ISO** para la evaluación de la compatibilidad tisular in vivo

### **Selección de modelos animales para ensayos in vivo**

- Tener en cuenta las **ventajas y desventajas del modelo animal** para la aplicación clínica en humanos
- **Uso: predecir el comportamiento** clínico, **seguridad y biocompatibilidad** de los dispositivos médicos en humanos
- Es posible que un solo animal de ensayo no evalúe todas las complicaciones clínicamente importantes

**Futuro:** sustituir modelos animales in vivo por modelos in vitro con estructuras complejas que simulen el cuerpo humano



### 5.3 Verificación y validación en el desarrollo de dispositivos médicos

**Etapas:** Idea de dispositivo médico → Entorno académico → Entorno comercial

#### Entorno/ Proyectos académicos

- Objetivo: investigar y **explorar nuevos biomateriales** y derivar soluciones a cuestiones científicas
- Puede extenderse o basarse en cuestiones o experiencias previas
- Conceptos **novedosos**
- Proceso abierto, más laxo, creativo, **exploratorio**

#### Entorno/Desarrollo comercial

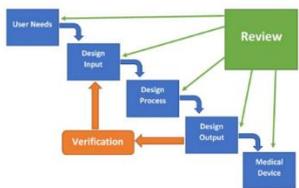
- Objetivo: se centra en un **punto final definido**
  - Lanzamiento de un producto al mercado
  - Posterior distribución a pacientes
- **Conceptos** que están relativamente bien **probados y explorados**
- **Cronogramas** más **definidos** → plazos y requisitos

### Inicio de un nuevo proyecto de dispositivo médico

- **Multidisciplinario** → Requiere experiencia en:
  - Gestión de proyectos y marketing
  - Investigación preclínica y clínica
  - Conocimiento normativo
- Necesario:
  - Evaluación de la **necesidad clínica del dispositivo** → **pregs iniciales** antes de comenzar proyecto:
    - Afección clínica, progresión y consecuencias si no se trata
    - Prevalencia
    - Ttos alternativos que ya disponibles
  - **Satisfacer una necesidad clínica**: aborda enf que **requiere tto**
  - **Objetivo comercial viable** para el desarrollo y producción del dispositivo médico
  - Determinar el **éxito potencial y real** de un dispositivo
  - **Análisis de riesgo/beneficio**: daño al paciente vs beneficio clínico potencial
    - Para determinar si el proyecto avanza
    - Para cada tto con dispositivo médico → riesgos asociados
    - Dispositivo propuesto tiene **alta relación riesgo/beneficio** → **NO** prudente desarrollarlo
    - **Fracaso del implante** → Manifestación de un riesgo conocido o desconocido
  - **Documentación previa**
    - **Datos clínicos, situación clínica, necesidades mercado, datos de investigación** (labs académicos y comerciales)
      - Objetivos:
        - Examinar a fondo el concepto
        - Demostrar que es viable y fiable
        - Determinar riesgos/beneficios dispositivo → considerar permitir que el proyecto siga adelante

## Controles de diseño para el desarrollo de dispositivos médicos

- **Poca regulación del proceso desarrollo** de dispositivos médicos (diferente en cada empresa)
- Todos los dispositivos tenían que cumplir:
  - o Buenas prácticas de fabricación
  - o Ciertos requisitos → Autorización o aprobación para la venta
  - o Había pocos requisitos sobre cómo se desarrollaba el dispositivo (estaban +centrados en **seguridad y eficacia**)
- La autorización/aprobación del dispositivo no era suficiente para reducir los fallos de los dispositivos implantables → Desarrollo de **Reglamentos**



- o **Regulación:**
  - **Sistema controles durante el diseño: establecer, mantener y documentar el proceso de desarrollo** de dispositivos médicos en una empresa (que vaya pasando todas las pruebas review)
    - Caracterizar material, diseñar dispositivo, datos tras probar el dispositivo
  - Verificar su diseño antes de llevarlo al mercado

2 pts importantes del proceso:

- **Verificación del diseño** de dispositivos médicos
  - o Debe implicar **pruebas rigurosas y científicamente sólidas** → Garantiza que el dispositivo médico se está diseñando de acuerdo con sus especificaciones
  - o Certifica que los datos de entrada del diseño sean iguales a los datos de salida
    - Generar datos de salida comprobables a partir de las especificaciones de diseño
  - o Los **biomateriales** pasan por **pruebas**:
    - **Biomateriales +20 años**
      - Deben someterse a una verificación en cada dispositivo, pero pueden no llevarse a cabo pruebas importantes
      - Justificación de **biocompatibilidad** → **referencias bibliográficas** que documenten uso prolongado del material en dispositivos similares
    - **Biomateriales nuevos**
      - Pruebas +estrictas
      - Deben hacerse **pruebas de biocompatibilidad** (genotoxicidad, carcinóg...)

- o **Tipos de pruebas de verificación:**

Tolerancias	Apariencia	Biocompatibilidad	Esterilización	Embalaje	Revisión de etiquetado	Software
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensiones de un objeto</li> <li>• Restricciones de deformación</li> <li>• Número de usos</li> <li>• Cantidad de trabajo realizado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Color</li> <li>• Forma</li> <li>• Ergonomía</li> <li>• Presentación de las piezas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citotoxicidad</li> <li>• Hemocompatibilidad</li> <li>• Sensibilización/Irritación</li> <li>• Carcinogenicidad/Genotoxicidad</li> <li>• Implantación (animal)</li> <li>• Otras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos sobre las tolerancias</li> <li>• Residuos</li> <li>• Carga biológica</li> <li>• Pruebas de endotoxinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integridad del embalaje</li> <li>• Integridad del envío</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redacción de las etiquetas de los productos</li> <li>• Cumplimiento normativo de las etiquetas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminación de errores</li> <li>• Garantía del software</li> </ul>

- Pruebas de **biocompatibilidad**: de los datos de verificación +imp

- **Pruebas de verificación esterilización** → de los datos de verificación +imp
  - Fundamental verificar en el **dispositivo en su forma y empaque final**, NO en una muestra del material
  - Pruebas para dispositivos médicos:
    - **No estériles** (ex: depresores de lengua o estetoscopios) → pruebas breves
    - **Estériles**, 4 tipos de esterilización:
      - Óxido de etileno (EtO)
      - Irradiación gamma
      - Autoclave
      - Vapor de peróxido de hidrógeno
  - Consideración imp: **cómo afectará método esterilización al biomaterial**
- **Validación del diseño de dispositivos médicos**
  - **Obj**: validar/asegurar que los **datos de diseño y dispositivo a crear** → va a **satisfacer y cubrir necesidades clínicas** del paciente
    - Sin la validación, el fabricante no está seguro de estar dándole al cliente lo que solicita o estar satisfaciendo la necesidad del mercado.
    - Refleja el propósito original del proyecto de dispositivo médico
  - **Tipos de pruebas de validación**: se busca que tenga **seguridad, eficacia y rendimiento** clínico, y beneficio al paciente

Tipos de prueba de validación

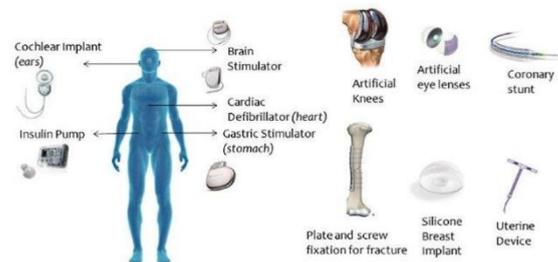
Factores humanos: Profesional	Factores humanos: paciente	Validación clínica	Software
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatibilidad o conexión de piezas</li> <li>• Manejo del producto</li> <li>• Logística de la oficina</li> <li>• Logística de la sala de operaciones</li> <li>• Facilidad de uso</li> <li>• Curva de aprendizaje</li> <li>• Aspecto cosmético</li> <li>• Codificación de colores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comodidad del paciente</li> <li>• Facilidad de uso</li> <li>• Logística de uso</li> <li>• Curva de aprendizaje</li> <li>• Aspecto cosmético</li> <li>• Codificación de colores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguridad clínica</li> <li>• Eficacia clínica</li> <li>• Rendimiento clínico</li> <li>• Beneficios clínicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilidad de uso</li> <li>• Especificaciones de la interfaz de usuario</li> <li>• Compatibilidad del sistema</li> <li>• Seguridad</li> </ul>



## 5.4 Fallo dispositivos médicos: recuperación, evaluación y análisis fallos

### Implantes médicos

- **Implante:** tipo de dispositivo médico que se coloca dentro o sobre la superficie del cuerpo humano,
  - o Tiene una vida útil prevista de meses o años
  - o Está hecho de biomateriales con interacción fisiológica en el cuerpo
  - o Es recuperable
  - o Ex: implante dental, stent coronario, tornillos pierna/trauma, espinales...
- **Tipos de dispositivos médicos** pueden estar:
  - o Destinados a usarse en el **diagnóstico, prevención, tto** de enfermedades
  - o Destinados a afectar la **estructura o función** del cuerpo
  - o No logran sus propósitos previstos con **acción química/metabólica** (los diferencia de los tto fcológicos)
- **Funciones** implantes:
  - o **Reemplazar estructuras** anatómicas
  - o **Administrar fcos**
  - o **Monitorear** funciones corporales
  - o Brindar **soporte** a órganos y tejidos
- Los implantes pueden ser:
  - o Tejidos procesados (ex: válvulas cardiacas obtenidas de válvulas de cerdo tratadas con glutaraldehído)
  - o Biomateriales sintéticos (metálico, cerámico)
- Pueden **colocarse:**
  - o De manera **permanente**
  - o **Retirarse** después de cumplir su función prevista



### Recuperación y evaluación de implantes (y análisis del fallo)

- Tecnologías en rápida **evolución** + Numerosas **indicaciones** para implantes → Exigen **desarrollo continuo** para **mejorar rendimiento y vida útil**
- Mayoría de implantes dan **buen servicio** a pacientes (alivian dolor, mejoran calidad de vida y supervivencia)
  - o Pero tmb **están sujetos a fallos** después de intervalos prolongados de función satisfactoria
  - o La **mayoría de complicaciones clínicas** producidas por los dispositivos médicos están en categorías bien definidas: trombosis, infección, alergias, toxicidad...

### Recuperación y evaluación de implantes

- Describe un **método de análisis científico** para:
  - o **Determinar** la **eficacia, seguridad y biocompatibilidad** de implantes **in vivo**
  - o **Documentar** problemas → dictar modificación del diseño, materiales o uso de los implantes
- **Objetivos de la recuperación, evaluación de implante y análisis del fallo**
  - o **Obtener toda la info posible**
    - Fortalezas y debilidades de los **diseños** de implantes y su **longevidad** funcional
    - Comprender las **consecuencias** duraderas de la implantación
    - Determinar el **resultado** del implante médico
  - o **Minimizar la posibilidad de fallo del dispositivo** evaluando:
    - Diseño del implante

- Biomateriales seleccionados
- Protocolos utilizados para probarlos antes de su uso en humanos
- Anatomía, Patología
- Aspectos técnicos de implantación quirúrgica
- Determinar las tasas, los modos y los mecanismos de **fracaso** de los implantes
- Identificar **efectos de factores** del paciente y del implante en el **rendimiento** y **resultado** clínico general del implante
- Determinar la dinámica, variaciones temporales y mecs de **interacción** entre tejido/sangre-biomat
- Desarrollar **criterios de diseño** para éxito de futuros implantes
- Determinar la idoneidad y pertinencia de los **modelos animales**
- Identificar **biomarcadores de reactividad** de los implantes
- Análisis abarcan **ciclo de vida total** del implante (todas sus fases de vida útil)
  - Actividades de **investigación** y desarrollo
  - **Validación** del diseño y los estudios preclínicos
  - **Después** del uso clínico
- **¿Qué tipo de muestras que han fallado pueden evaluarse?**

Fuente	Relevancia
Prototipos fabricados pero no implantados	Para <b>evaluar los cambios inducidos</b> por el proceso de <b>fabricación</b>
Muestras sometidas a pruebas <b>in vitro</b>	Para evaluar la <b>biocompatibilidad</b> , la <b>durabilidad</b> de los biomateriales o los <b>posibles modos de fallo</b>
Muestras extraídas de <b>modelos animales</b> después de la función in vivo	Para evaluar la <b>biocompatibilidad</b> , la <b>durabilidad</b> , las <b>interacciones</b> implante-tejido o la seguridad y eficacia del diseño
Muestras acumuladas en <b>ensayos clínicos</b> cuidadosamente controlados	Para evaluar las <b>interacciones implante-tejido</b> o la seguridad y <b>eficacia del diseño</b> para su uso previsto
<b>Implantes fallidos</b> o <b>funcionales explantados</b> en el <b>curso del uso clínico</b> general después de la aprobación regulatoria	Para evaluar los <b>mecanismos</b> subyacentes que contribuyen al <b>éxito o fracaso</b> del implante durante las condiciones de uso final

- **Análisis de recuperación de implante:** análisis **tras recuperar el implante** → dar causa del fallo (integra info sistemática de clínica y laboratorio relacionada con paciente, y análisis patológicos)
  - Evaluar el implante sin prestar atención a los factores del paciente y las condiciones clínicas → evaluación incompleta que limita comprender el fallo del implante
- Cada uso clínico de un implante tiene **interacciones implante-huésped únicas** → requieren análisis de recuperación y protocolos de evaluación únicos:
  - Basado en:
    - **protocolos de evaluación sistemáticos** (siguen estándar internacional ISO 12891) y
    - **literatura** médica/científica
  - **Etapas** del análisis:
    1. Identificación **rutinaria** del dispositivo, documentación, descripción del dispositivo y el examen **macroscópico**
    2. Análisis más **detallado** y requiere más tiempo (fotografía, microscopía óptica y análisis de fallos no destructivos)
    3. Incluye técnicas **análisis específicas** del material según el tipo de materiales metálicos, poliméricos y cerámicos, muchos de los cuales son destructivos.
- Las **complicaciones** del implante están influenciadas por:
  - El usuario clínico (cirujano, intervencionista u otro profesional médico)
  - Proceso de selección del implante
  - Técnica y procedimiento de inserción del implantación

## Vigilancia médica y el papel del análisis de recuperación en el desarrollo de dispositivos

- El **análisis de explantes** es **complementario** a las **evaluaciones preclínicas** y a la **vigilancia** post-comercialización
  - o Análisis del fallo → Ayuda al **desarrollo de implantes** y **seguridad** del paciente
  - o **Vigilancia** basada en **registros** dentro del sistema de atención médica → reflejan realidad clínica
- BBDD Europea sobre Dispositivos Médicos (**EUDAMED**) usa datos de **investigaciones** clínicas y de **vigilancia** → Ayudar a las autoridades a hacer **vigilancia posterior a la comercialización** de implantes
- Los **dispositivos médicos** e implantes priorizados para el **registro** incluyen:
  - o Dispositivos de alto riesgo
  - o Dispositivos que usan nueva tecnología cuya seguridad/eficacia a largo plazo no se comprende
  - o Dispositivos que tienen duraciones prolongadas in vivo
  - o Dispositivos que tienen muchas variaciones de diseño
  - o Dispositivos con problemas imprevistos ID en dispositivos similares
- Implantes que **requieren registro** y vigilancia tras comercialización: (no aprendérselo)
  1. Dispositivos de reemplazo de cadera
  2. Dispositivos de reemplazo de rodilla
  3. Procedimientos/dispositivos vasculares (acceso/catéteres periféricos, carótidos y vasculares)
  4. Procedimientos/dispositivos de columna
  5. Reemplazo de válvula cardíaca
  6. Procedimientos/dispositivos de ablación de fibrilación auricular
  7. Terapia de resincronización cardíaca/DCI
  8. Stents coronarios
  9. Cirugía robótica y otras cirugías menos invasivas
  10. Procedimientos/dispositivos oftálmicos
  11. Malla quirúrgica



## Tema 6: Biomateriales en ingeniería de tejidos

### Limitaciones de las técnicas actuales para recuperar la función del tejido u órgano

- Fallo funcional de tejs/órganos se soluciona con:
  - **Trasplante**
    - **Limitación:** reemplazos limitados por la disponibilidad de donantes compatibles
  - **Prótesis artificiales**
    - **Limitación:** No son ideales debido a su bajo rendimiento y duración a largo plazo
  - **Dispositivos médicos**
    - **Limitación:**
      - No son ideales debido a su bajo rendimiento y duración a largo plazo
      - Rara vez se integran con los tejidos del huésped, pueden desencadenar una resp inmune del huésped → Daño en tejido sano alrededor del implante
  - **Reconstrucción quirúrgica** órgano/tej (reemplazo de tej dañado a partir del propio tej del paciente)
    - **Limitación:** no logra reemplazar todas las funciones del tejido original → Desarrollo de tumores malignos, complicaciones quirúrgicas

### Ingeniería de tejidos

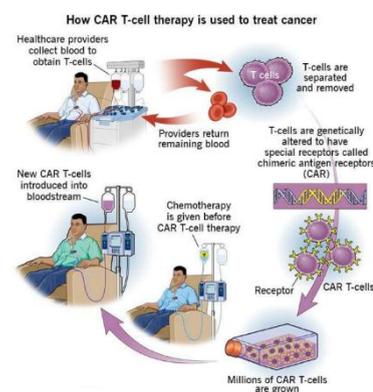
- Así apareció la **ingeniería de tejidos** (como alternativa al trasplante, prótesis, dispositivos...)
  - **Obj:** dar un **sustituto** clínicamente relevante → **restaurar, mantener y mejorar** la función tisular → **regeneración completa** del tejido u órgano
    - Mediante integración de ingeniería, biología, biomateriales, química y medicina

### Clasificación

- **Ingeniería de tejidos tradicional:** 2 enfoques
  - **Trasplante de tejido cultivado in-vitro:** Matriz artificial con céls + Factores de crecimiento
  - **Regeneración de tejido in-situ/vivo** → Matriz artificial + Factores de crecimiento para guiar e inducir la regeneración de céls del tejido in vivo

- **Terapia celular:** no es ing tejs pero unido a ella permite avances
  - No es ing de tejidos como tal pero si se juntan con ella permiten +avances de la ing de tejidos
  - **Recolectar céls** deseadas del paciente, **modifican** para que vuelvan a tener ef terapéutico, **expandirlas** en grandes cantidades y **reintroducirlas** en el paciente (trasplante in vivo)
    - Administrar céls a través de inyección sistémica en el torrente sanguíneo o mediante el trasplante directo en un tejido local
  - **Ex:** trasplantes de céls de MO, sangre periférica o cordón umbilical → Tto leucemia, mieloma múltiple y deficiencias inmunológicas

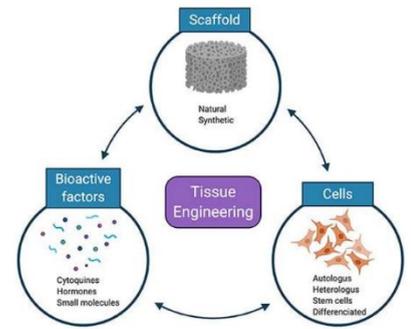
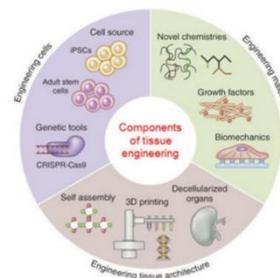
- **Métodos de circuito cerrado:** no es ing tejs pero unido a ella permite avances
  - Dispositivos **implantables:** polímeros cargados con **encapsulación de céls o fcos** dentro de membrana semipermeable → liberarlos en un órgano diana (sist de administración)
    - Requiere el uso de biomateriales diseñados para:
      - Interacciones cél-matriz deseadas, Propiedades de transporte, Liberación terapéutica



## Componentes de la ingeniería de tejidos

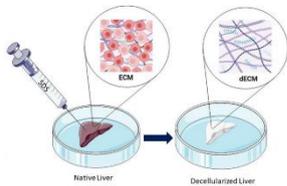
### - Células

- Variedad de fuentes
  - Células autólogas del paciente
  - Células alogénicas de otro humano
  - Células xenogénicas de una especie diferente
- Tipos de células:
  - **Células madre:** embrionarias, mesenquimales, hematopoyéticas, pluripotentes inducidas...
  - **Células maduras diferenciadas:** células primarias obtenidas del paciente



### - Scaffold/andamio (plantilla física)

- **Matrix bioactiva** proporciona **señales**
  - Bioquímicas (ex: añadir fact de crecim o modificación química de superficie)
  - Biofísicas (ex: estructura fibrosa, hidrofiliidad y rigidez)
- **Scaffold** hecho de:



#### ▪ MEC descelularizada:

- **Elimina células** con detergentes → utiliza la matriz remanente como **andamio**
- Uso: reparación piel, vejiga, válvula cardíaca y submucosa intestino delgado
- Tejidos descelularizados (povos liofilizados que se incorporan en hidrogeles)

#### ▪ Biomateriales

- Plantilla para que las **células se organicen y restauren estructura y función** de los tejidos dañados
- Regula comportamiento células (adhesión, migración, proliferación, diferenciación)
- Usarse para suministrar nutrientes, fcos y factores bioactivos → dirigir crecimiento específico de los tejidos
- **Biomateriales naturales**

#### ○ Colágeno:

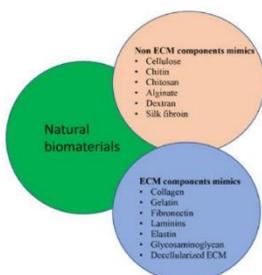
- Proteína más prevalente en el cuerpo humano
- Func: da **soporte** físico y **señales** esenciales para anclaje, migración, pro liferación, diferenciación y supervivencia celular
- **Piel** (colágeno IV), **hueso** (colágeno I) y **cartílago** (colágeno II)

#### ○ Gelatina:

- Polímero natural derivado del colágeno
- **Menos antigenicidad** que colágeno
- Usos: Ingeniería de huesos, cartílagos y pie

#### ○ Fibrina:

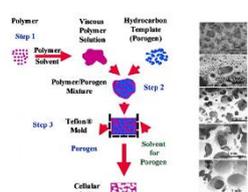
- Componente estructural de los coágulos sanguíneos
- Da una matriz transitoria para la migración celular durante la curación de heridas
- Uso: matriz para estudiar **regeneración** de tejs (adiposo, óseo, cardíaco, muscular, nervioso...) y vehículo transporta molécs bioactivas



- **Elastina:**
  - Polímero insoluble y altamente **elástico**
  - Componente principal en el tejido vascular y pulmonar •
  - Uso: injertos vasculares sintéticos
- **Polisacáridos:**
  - **Quitosano:** regeneración de ligamentos, músculos, piel, huesos, cartílagos, nervios y para injertos vasculares
  - **Ácido hialurónico**
  - **Alginato**
- **Biomateriales sintéticos:** polímeros **sintéticos biodegradables**
  - **Poliésteres PLA, PGA y PCL** (+usados en andamios 3D ing tejs)
  - Dan **ventajas** en comparación con los materiales naturales:
    - Propiedades mecánicas **controladas**
    - Cinética de **degradación**
    - Crear **formas y estructuras personalizadas**
    - Fácil **modificación** del material → aplicación específica
- Combinación de **señales biológicas** que promueven la regeneración y la integración del constructo en un tejido funcional y organizado
  - **Factores biológicos:** que pueden intervenir
    - **Biomoléculas :**
      - Componente esencial de un constructo de ingeniería tisular
      - Guían y regulan la respuesta celular, tanto in vitro como in vivo
      - Tipos: Hormonas, citocinas, fact crecim, molécs de la MEC, molécs de la superficie celular, ácidos nucleicos
  - **Factores mecano químicos** en el crecimiento tisular
    - **Factores químicos** de la superficie del scaffold: controla adhesión, migración y diferenciación
    - **Factores físicos:** Topografía superficie, Tamaño de la matriz, Alineación de las fibras

### Diseño de andamios (scaffolds)

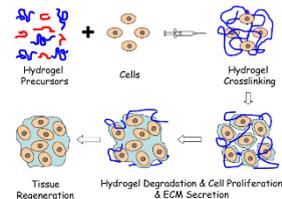
- Tmb hay que tenerlo en cuenta para que las céls estén agusto, proliferen y cumplan su función
- Los andamios son **análogos sintéticos de la MEC natural**
- Deben tener **características:**
  1. **Estructura altamente porosa 3D** → Facilita crecimiento celular/tisular, difusión de nutrientes, desechos metabólicos y factores paracrinos
  2. Características **biodegradables o bio-reabsorbibles**
  3. **Química de superficie** adecuada para la adhesión, proliferación y diferenciación celular
  4. **Propiedades mecánicas** que coincidan con las de los tejidos en el sitio de implantación
  5. Fácil **procesabilidad** para formar una variedad de formas y tamaños
- **Andamios fabricados de manera convencional**



- Se forma una estructura porosa
- Modelado del andamio dentro de **moldes** con diseño específico para crear **poros interconectados**

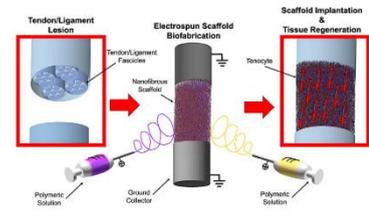
- **Andamios de hidrogel**

- **Redes reticuladas** hinchadas en **agua** con capacidad de **encapsular células** en una red 3D
  - Estructuralmente similares a la MEC de tejidos
- Pueden ser duraderos o biodegradables según el biomat usado, y modificar químicamente su superficie para mejorar la adhesión y proliferación de las células
- Uso en **tejidos blandos**



- **Andamios a base de fibras**

- Creados mediante **electrohilado de polímeros** → generar fibras continuas de orientación y diámetro controlados
- Electrohilado tiene la capacidad de imitar la MEC

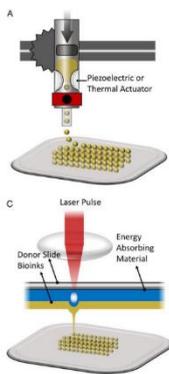


- **Andamios por Impresión 3D**

- Puede crear estructuras complejas **capa por capa**
- **3 enfoques** principales para la bioimpresión 3D:

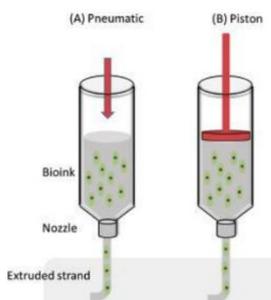
▪ **Impresión por inyección de tinta**

- Uso de biomateriales y/ o células en pequeños volúmenes controlados
- Resolución y velocidad de impresión alta
- Va gota a gota
- Las gotas se sintetizan a través de medios térmicos o mecánicos → **Daña células** durante el proceso
- Tinta debe ser líquida (no pueden usarse tintas densas y eso **limita densidad celular** que se puede usar)
- **Uso:** tejidos 2D con densidad celular y complejidad relativamente bajas



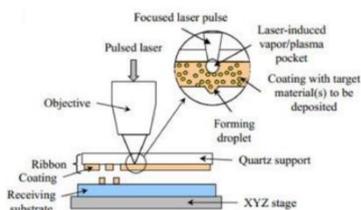
▪ **Impresión por extrusión**

- No va gota a gota, sino que extruye líneas/filamentos **continuos** por cizallamiento a través de una boquilla bajo presión neumática
- Método **eficiente** y de **bajo coste**
- Limitada por el **diámetro** del cabezal de impresión, la **viscosidad** del biomaterial y el tamaño de las células
- Tintas compatibles: gelatina, fibrina, alginato, mezclas de HA

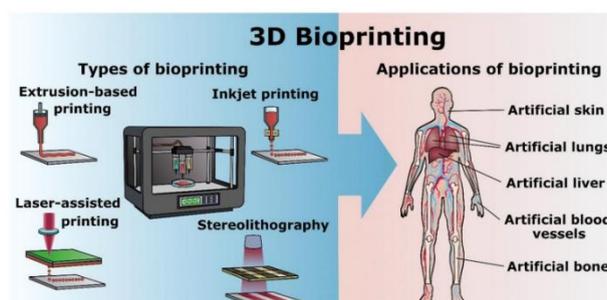


▪ **Estereolitografía**

- Imprime un **material foto-polimerizable** capa por capa (láser polimeriza la capa del material con luz, luego va a otra capa y lo mismo)
- Alta **precisión**
- Creación de objetos 3D de **cualquier forma** y estructuras +complejas
- Desventaja: solo se puede imprimir **un material** a la vez



▪ **Impresión asistida por láser**



## Aplicaciones de la ingeniería de tejidos

### - Trasplantes

#### ○ **Andamios libres de células**

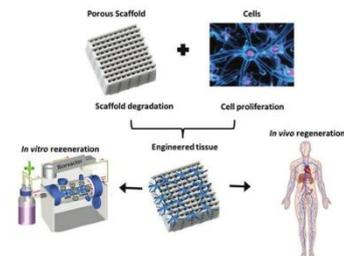
- **Matriz/andamio artificial** sin células y se le añaden **señales** para que una vez implantada pueda reclutar células huésped (que migran hacia la matriz y regeneran)
- Se basa en la **capacidad regenerativa** innata del cuerpo
- Uso: Tejido óseo, tejido cartilaginoso

#### ○ **Andamios celulares**

- Tiene ya céls integradas en su estructura
- **Sustrato/andamio** sobre el que las céls se adhieren, proliferan y producen MEC dentro de una orientación 3D predefinida
- Disminuye la necesidad de que las células migren por sí solas

#### ○ **Desafíos/limitaciones:**

- Generar un **tejido funcional completo**
- **Preservar** la **viabilidad y función celular** durante el trasplante
- **Integración** biológica y mecánica con el tejido circundante
- Suministro de **oxígeno y nutrientes** a las células trasplantadas



### - Reemplazo/regeneración de órganos

#### ○ **Piel**

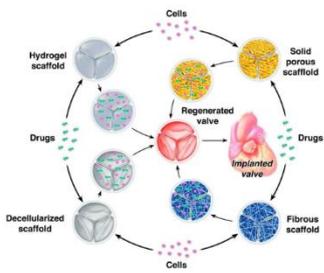
- **Obj**: restaurar la función de barrera tras traumatismos graves (quemaduras, heridas crónicas, úlceras...)
- **Componentes** principales:
  - **Matriz** injerto piel: Colágeno, fibrina, HA y PLGA
  - **Celulares**: queratinocitos y fibroblastos
- Posibles **problemas**:
  - Formación de tejido **cicatricial**
  - Contracción de la herida
  - Curación **incompleta** de heridas profundas
  - Falta de recuperación completa de la **función** de la piel
  - Regeneración **incompleta** de los componentes de la piel



#### ○ **Hígado**

- La ingeniería de tejidos ofrece la posibilidad de un hígado diseñado
- 2 **estrategias** principales:
  1. **Trasplante de hepatocitos** suspendidos con componentes de la MEC
  2. Uso de **estructuras biodegradables** para proporcionar una plataforma para la fijación de los hepatocitos
- **Desafíos**:
  - Recapitular la compleja vasculatura hepática
  - Tasa de consumo de oxígeno volumétrico relativamente alta del tejido
  - Necesidad de alta densidad celular
  - Funcionalidad a largo plazo

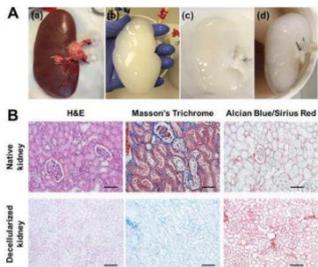
○ **Corazón**



- Ingeniería de tejs para tratar: infarto miocardio, defectos cardíacos congénitos, válvulas estenóticas
- Ex: Válvulas cardíacas
  - Creadas de MEC de **válvulas cardíacas descelularizadas** de donantes o animales
  - **Basadas en biomateriales** diseñadas a partir de materiales naturales y sintéticos (colágeno, fibrina, PLGA)
- **Desafíos:** naturaleza metabólica, eléctrica y mecánica compleja de los tejs cardíacos

○ **Riñón**

- El **trasplante de riñón** es el tto actual para pacientes con enf renal terminal
  - Problema: escasez de donantes, rechazo, pérdida de función con el tiempo
- 2 enfoques de la **ing de tejidos** renales:
  - **Regeneración in situ** del riñón dañado con un enfoque basado en células
  - **Implantación de injertos** de bioingeniería
  - Uso de **ECM descelularizada** → mantener estructura, arquitectura y biocompat
- **Desafíos:**
  - Complejidad anatómica y estructural del riñón
  - Integración in vivo deficiente
  - Endotelización limitada
  - Respuesta inmunogénica
  - Falta de consenso sobre el tipo celular ideal

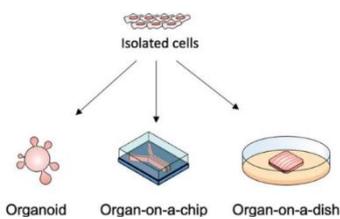


- **Administración de fármacos**

- Técnica imp en **medicina regenerativa** para lograr efectos específicos y sostenidos (largo plazo)
- Administración localizada de fact de crecimiento, moléculas y fcos → **regeneración y curación** tejs

- **Modelos de enfermedades y terapias**

- La **ing de tejidos** permite generar **modelos de enf in-vitro avanzados** que se pueden **usar** para:
  - **Desarrollo de nuevos fcos:** evaluar actividad y ensayos de toxicidad antes de EC
    - Alternativa para reducir el uso de pruebas animales in vivo.
  - Desarrollo de **microfabricación de tejidos** sintéticos
  - **Modelos de enfermedades:** sistemas capaces de imitar funciones órgano y recapitular la etiología y progresión enf (corazón, pulmón, intestino, hígado, riñón, cartílago, piel, placenta, infecciosas y cáncer)



- **Organ-On-a-Chip**

- Enfoque más sofisticado para el cultivo celular → entorno más complejo que los 2D simples
- Más simple y de mayor rendimiento que las plataformas de biomateriales 3D complejas
- Permite la perfusión constante de nutrientes
- Relativa facilidad de fabricación
- **Uso:**
  - Estudios in vitro de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad
  - Evaluación de farmacocinética y farmacodinámica de candidatos a fcos → determinar seguridad, eficacia y dosis

## Desafíos y oportunidades actuales

- **Origen/fuente de las células**
  - **Céls madre** prometedoras pero puede haber conflicto ético
  - **Células autólogas**
    - Situación ideal para los pacientes → Incorporación de la medicina personalizada en forma de céls autólogas derivadas del paciente
  - **Céls alogénicas y xenogénicas** → **rechazo** inmunológico del injerto
  - Limitaciones del sitio donante y restricciones expansión celular → Proceso costoso y conlleva mucho tiempo
  - Células administradas localmente mueren antes de contribuir a curación
- **Falta de vascularización**
  - Necesario para transporte O<sub>2</sub>, nutrientes y eliminación de desechos
  - **Obstáculo** importante de ingeniería tisular: **crecimiento de los vasos sanguíneos**
  - Los órganos de ingeniería exitosos son tejs **piel, cartílago y ligamentos**
    - Son capas delgadas de células, accesibles a los vasos sanguíneos próximos
- **Maduración de tejidos**
  - Se **cultiva un tejido 3D completo in vitro** y una vez que ha alcanzado "**madurez**" se **implanta**
    - Maduración adecuada andamios → Muy difícil de definir
  - Se necesitan muchos factores biológicos, sistemas y la presencia real de tejido huésped circundante para ayudar a recrear la complejidad de ciertos tejidos
- **Integración in vivo**
  - Andamio mal integrado → funcionalidad deteriorada en unos **pocos meses**
  - La **porosidad** del andamio, la **arquitectura** de la red de poros y la **rugosidad** de la superficie → afecta a la difusión de nutrientes y migración celular dentro del constructo de ingeniería tisular



**EXAMEN ENERO**

30 tipo test + 10/15 pregs cortas aprobar por separado, el test resta

**CORTAS:**

1. que es un **biomat** por 5 ejemplos
2. que es **stress shielding effect** y que implica
3. que es un **polímero** y **clasificación** según propiedades biológicas
4. reemplazo **válvulas cardiacas**
5. cronología **respuesta inflamatoria** tras implantar biomat en el tejido
6. Distintos **procesos inflamatorios** que puede causar un biomateriales
7. que es la **biocompatibilidad** y xq es importante
8. Que ensayos in vitro se pueden hacer para determinar la biocompatibilidad
9. explica la **formación de un biofilm** y q puede causar en el tejido adyacente
10. explica la **biodegradabilidad**

**TEST:**

1. resistencia tensión
2. módulo de elasticidad característica
3. clasificación cerámicas según reactividad biológica
4. característica especial titanio
5. que biomat tiene memoria de forma (Nitinol)
6. Generaciones de biometales
7. Resistencia a la corrosión
8. Donde hay calcificación? válvulas cardiacas, y otras opciones así
9. Stents
10. Injertos vasculares
11. Fases curación
12. Diu (todas son falsas creo)
13. ISO 10993 es para evaluación biológica dispositivos médicos
14. Que ensayo in-vitro se usaría para determinar biocompatibilidad
15. Primer proceso inflamatorio que se da tras efecto toxico
16. norma ISO para implantes y biología
17. algo de respuesta local
18. efecto de cuerpo extraño
19. bacteria más común en infecciones
20. biofilms formación o características y marcar la falsa
21. cuál de los procesos es clave para la formación de un biofilm
22. biodegradación
23. En caso de un pérdida de sangre q respuesta fisiológica se da
24. Patógeno q se coge más en un hospital
25. Preguntas sobre Biofilm
26. Pregunta sobre elasticidad
27. Pregunta sobre biotoxicidad
28. Preguntas sobre respuesta inmune