


## Editorial

### Materiales avanzados: ¿Biomateriales seguros o dispositivos médicos certificados?

 Diana Ginette Zárate Triviño<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza - México, diana.zaratetr@uanl.edu.mx

Para hablar de biomateriales y su desarrollo, tendríamos que recordar la historia que como humanidad hemos transitado para llegar a la era de los materiales avanzados. Somos una civilización postpandemia, que carga a costas la experiencia de una revolución industrial, dos guerras mundiales, dos bombas atómicas, una carrera aeroespacial y al menos 150 años de historia científica documentada. Cada uno de estos eventos ha impulsado la generación de mejores y más herramientas, por lo que no es una sorpresa que la esperanza de vida haya incrementado progresivamente, desde los 34 años en 1913 hasta los 75 años en 2022 [1]. Sin embargo, evaluar la respuesta biológica de un material a lo largo del tiempo y las circunstancias ha sido y continúa siendo un reto para la comunidad científica. No vayamos lejos, aún seguimos observando y esperando los efectos de las vacunas que fueron administradas a una gran cantidad de la población mundial contra el SARS-CoV-2, esperamos sentados desde la tribuna, rogando para que no se presenten efectos secundarios graves o nuevas alertas sanitarias.

El aprovechamiento de materiales y el desarrollo de herramientas especializadas por parte del *Homo sapiens* se ha descrito como un punto de inflexión en la historia de las civilizaciones, la antropología ha expuesto una estrecha relación entre la construcción de utensilios para cazar, sembrar y cosechar, con la complejidad cerebral del individuo [2]. Las primeras técnicas de manipulación de los materiales y el reconocimiento de sus aplicaciones rudimentarias, fueron la base para el desarrollo del hombre y con ello, se originó el avance tecnológico que hoy conocemos [3]. Particularmente, en el área de la salud se ha reportado el hallazgo de instrumentos quirúrgicos empleados en la prehistoria, para lo que parece ser la primera cirugía hecha por el hombre, la trepanación de cráneo. Este procedimiento consistía en hacer un orificio en la cabeza del paciente vivo con el objetivo de liberar la presión intracraneal la cual podía ser generada por una lesión, o según las creencias por los espíritus malignos responsables de convulsiones y otros síntomas de comportamiento considerado extraño [4].

La aplicación de tratamientos empíricos a partir de extractos de plantas, sales metálicas y minerales, marcó el nacimiento de la farmacología. Compuestos de oro fueron empleados por la civilización china para tratar lesiones cutáneas. Robert Kosh propuso el uso de oro en contra de la tuberculosis y, posteriormente, Forestier reportaría el alivio de dolores articulares, tras inyectar aurotiomalatos en pacientes con artritis reumatoide [5]. Las sales de plata también fueron reconocidas ampliamente como agentes antimicrobianos [6]. En India se emplearon contenedores de cobre para purificar el agua dejando el líquido en reposo toda la noche, y no

olvidemos el famoso tratamiento de sales de mercurio al que se sometían reyes y aristócratas europeos para curar la sífilis [7].

Las fracturas óseas se trataron desde la antigua Grecia con técnicas de inmovilización, si la lesión era muy grave el miembro amputado se sustituía por una prótesis construida con cartón, madera y correas [8]. Sin embargo, fue hasta después de la segunda guerra mundial que la demanda de fármacos, materiales quirúrgicos y cirugías se incrementó de forma exponencial, gracias a que una gran parte de la población arrastraba problemas de salud desatendidos por la crudeza de la guerra y otra parte tendría que vivir con lesiones crónicas adquiridas en batalla. Para este punto ya se habían desarrollado los primeros implantes médicos de acero inoxidable, la aguja Kirschner y los clavos Steinman, por lo que se empleó este mismo material para desarrollar implantes óseos. Con el tiempo, los pacientes reportaron signos clínicos como dolor, enrojecimiento, inflamación y dificultad para cicatrizar [9], síntomas generados por la corrosión del acero en contacto con los fluidos biológicos, exhibiendo la necesidad de probar nuevos materiales y sus efectos.

El titanio y sus aleaciones se propuso como alternativa para desarrollar implantes a partir de 1940. Este elemento fue seleccionado por sus propiedades mecánicas y su alta resistencia a la corrosión, sin embargo, se demostró que en condiciones fisiológicas también presentó liberación de iones que inhiben la formación de apatita y la proliferación celular [10]. La siguiente opción, fue recubrir el metal con cerámicos y polímeros, que a la larga mostraron liberación iónica. La sorpresa es que algunos iones favorecieron la proliferación de células óseas, lo que dio lugar al estudio de materiales que brindaran buenas propiedades mecánicas pero que además tuvieran una interacción de superficie favorable o inerte con el tejido circundante, lo que conocemos hoy como biomateriales [11].

Entonces, un biomaterial proviene de orígenes naturales, minerales o sintéticos y se caracteriza por presentar biocompatibilidad o eso nos dicen las revistas, pero ¿qué es ser biocompatible?, ¿cuáles son las pruebas que nos dicen que un material es seguro? y ¿puede ser empleado de manera cotidiana como un dispositivo médico en todo tipo de pacientes? He ahí el meollo del asunto. Cuando nos dedicamos a desarrollar materiales con aplicación biológica, como lo expone Robert Langer, tendríamos que trabajar con un grupo interdisciplinario compuesto por desarrolladores de ciencia de materiales, evaluadores de compatibilidad inmunológica y evaluadores clínicos, ya que los resultados de las pruebas *in vitro*, *in vivo* y clínicas se verán alterados, debido a que el abanico de variables que implica un sistema biológico dificulta calcular una dosis recíproca haciéndolo un desafío constante [12]. La citotoxicidad es un parámetro altamente dependiente de la concentración y debe establecerse, según la aplicación. Para ser claros, se ha demostrado que las nanopartículas de oro en bajas concentraciones activan macrófagos infiltrados en lesiones crónicas, generando una producción de interleucina 6, lo que modula la respuesta de fibroblastos para producir el Factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, un perfil de citocinas favorable para la reparación del tejido y la producción de colágeno [13]. En contraste, soluciones más concentradas de las mismas nanopartículas han demostrado ser citotóxicas para células cancerosas. Se ha visto

que los apósitos con nanopartículas, desarrollados para tratar heridas, no han reportado efectos de acumulación, caso contrario a los tratamientos de consumo frecuente donde se ha visto fibrosis renal y pulmonar [14].

La respuesta del sistema inmune en un organismo sano dependerá de la efectividad que tengan las células del sistema innato y adaptativo para reconocer, presentar y atacar un antígeno. Algunos materiales pueden no ser reconocidos como una amenaza en etapas tempranas de implantación, sin embargo, como comentamos previamente, una vez que el fluido biológico entra en contacto con la superficie, las interacciones químicas en la interfase causan tarde o temprano liberación de moléculas de superficie. La tasa de liberación dependerá de factores como el pH, la temperatura, la actividad enzimática, entre otros, y puede activar una respuesta proinflamatoria por la activación de macrófagos tipo M1 asociados al complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII) traducándose en alta vascularización, fibrosis, encapsulación, muerte celular y rechazo [15]. Por otra parte, si activamos macrófagos tipo M2, aunque podemos observar un incremento de la inflamación local, la producción de interleucinas 4, 2 e interferón gamma, genera un ambiente favorable para la reparación de tejidos y la regulación tumoral, lo que nos habla de una respuesta adaptativa.

Los materiales nanométricos pueden sobre activar estas respuestas de forma independiente, pero se ha visto que algunos de estos materiales tienen la capacidad de polarizar la respuesta M1 a M2 [16]. Por lo tanto, además de conocer la citotoxicidad *in vitro*, para atrevernos a decir que un material es biocompatible debemos: en primer lugar ubicar el intervalo de concentración correcto para la aplicación que se busca; segundo, someter nuestro dispositivo a condiciones fisiológicas que simulen el largo y el corto plazo de implantación; tercero, evaluar el material en bulto y los iones que sean liberados a diferentes tiempos y condiciones fisiológicas; y cuarto, tener en cuenta que un organismo en condiciones normales interactúa constantemente con su entorno, desde el aire que respira hasta lo que come. Estos factores ambientales pueden modificar la respuesta biológica, inclusive hasta llegar a una hiperactivación del sistema inmune. Básicamente, un dispositivo seguro para la mayoría de la población puede ser inseguro para alguien, por esta razón existen las normativas y regulaciones en cada país.

En América Latina cada país posee un ente regulador en cuanto a normatividad, sin embargo, cuando hablamos de dispositivos médicos, lo más cercano que tenemos a una normativa que seguir es la ISO 10993. Aquí se describen pruebas básicas de sensibilización, irritación y toxicidad en modelos animales, pero es importante aclarar que este documento fue desarrollado para evaluar riesgo biológico [17], lo cual se puede confundir con la seguridad de un material biológico y lo que es más importante, esta norma no contempla efectos de materiales nano y micrométricos. Debemos concluir entonces que en estos días se mantiene una amplia brecha entre los productos comerciales, certificados, aprobados por entes de gobierno y biomateriales seguros para el público a largo plazo. Lo que hoy conocemos como un dispositivo médico certificado, puede no ser seguro en retrospectiva, como las sales de mercurio. Teniendo en cuenta que la esperanza de vida aumenta, entonces estamos obligados a escudriñar

en la mayor cantidad de escenarios posibles, cada uno de los posibles efectos inmunológicos de estos nuevos materiales avanzados y de esta manera armarnos de herramientas para proponer normativas que cumplan con lo se sea que “signifique un biomaterial seguro” en los próximos 50 años.

## REFERENCIAS

- [1] D. E. Bloom, and L. M. Sucker, “*El Envejecimiento, La Auténtica Bomba Demográfica*,” Fondo Monetario Internacional Finanzas y Desarrollo, 2023. Disponible: <https://www.imf.org/es/Publications/fandd/issues/Series/Analytical-Series/aging-is-the-real-population-bomb-bloom-zucker>
- [2] C. J. Cela-Conde, and F. Ayala, “Tools made us human. The role of technology in the biological and social evolution of the Homo genus,” *Sociology and technoscience*, vol. 8, no. 2, pp. 1-25, Apr. 2018. <https://doi.org/10.24197/st.2.2018.1-25>
- [3] J. R. Galvele, “Los materiales y la humanidad,” in *Materiales y materias primas*, Instituto Nacional de Educación Tecnológica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2011. Disponible: <https://www.inet.edu.ar/wp-content/uploads/2012/11/los-materiales-y-la-humanidad.pdf>
- [4] S. Collado-Vázquez, and J. M. Carrillo, “Cranial trepanation in the Egyptian,” *Neurología*, vol. 29, no. 7, pp. 433-440, Sep. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.05.008>
- [5] J. Forestier, “Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts,” *The Lancet*, vol. 224, no. 5705, pp. 646-648, Sep. 1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)82169-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)82169-8)
- [6] P. Nie, Y. Zhao, and H. Xu, “Synthesis, applications, toxicity and toxicity mechanisms of silver nanoparticles: A review,” *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 253, p. 114636, Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114636>
- [7] M. Tampa, I. Sarbu, C. Matei, V. Benea, and SR. Georgescu, “Brief History of Syphilis,” *Journal of Medicine and Life*, vol. 7, no. 1, pp. 4-10, Mar. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956094/>
- [8] K. Norton, “*Un breve recorrido por la historia de la protésica*,” Amputee coalition, 2007. Disponible: <https://www.amputee-coalition.org/resources/spanish-history-prosthetics/>
- [9] M. Giner *et al.*, “Estudio de biocompatibilidad y osteointegración de nuevos materiales protésicos,” *Rev Osteoporos Metab Miner*, vol. 12, no. 3, pp. 92-97, Sep. 2020. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889836x2020000300004>
- [10] R. Kumazawa, F. Watari, N. Takashi, Y. Tanimura, M. Uuo, and Y. Totsuka, “Effects of Ti ions and particles on neutrophil function and morphology,” *Biomaterials*, vol. 23, no. 17, pp. 3757-3764, Sep. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00115-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00115-1)
- [11] T. Hryniewicz, R. Rokicki, and K. Rokosz, “Corrosion and surface characterization of titanium biomaterial after magnetoelectropolishing,” *Surface and Coatings Technology*, vol. 203, no. 10-11, pp. 1508-1515, Feb. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2008.11.028>
- [12] K. Sadtler, J. Colins, J. D. Byrne, and R. Langer, “Parallel evolution of polymer chemistry and immunology: Integrating mechanistic biology with materials design,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 156, pp. 65-79, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.021>
- [13] B. H. J. Gowda *et al.*, “Nanoparticle-based therapeutic approaches for wound healing: a review of the state-of-the-art,” *Materialstoday Chemistry*, vol. 27, p. 101319, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.101319>
- [14] S. Londhe, S. Haque, and C. R. Patra, “Silver and gold nanoparticles: Potential cancer theranostic applications, recent development, challenges, and future perspectives,” in *Gold and Silver Nanoparticles*, Elsevier, 2023, pp. 247-290. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99454-5.00006-8>
- [15] K. Sadtler *et al.*, “Divergent immune responses to synthetic and biological scaffolds,” *Biomaterials*, vol. 192, pp. 405-415, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.11.002>
- [16] P. L. Graney, E. B. Lurier, and K.L. Spiller, “Biomaterials and Bioactive Factor Delivery Systems for the Control of Macrophage Activation in Regenerative Medicine,” *ACS Biomater. Sci. Eng.*, vol. 4, no. 4, pp. 1137-1148, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.6b00747>
- [17] Biological evaluation of medical devices, ISO 10993-1:2018, Suiza, 2018. Disponible: <https://www.iso.org/standard/68936.html>