

Artículo Invitado

MODIFICACIÓN SUPERFICIAL DE BIOMATERIALES METÁLICOS

Sandra E. Rodil

Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México D. F., México.

* E-mail: ser42@iim.unam.mx

Recibido: 12-Dic-2008; Revisado: 25-Jun-2009; Aceptado: 15-Jul-2009

Publicado On-Line: 21-Dic-2009

Disponible en: www.rlmm.mt.usb.ve

Resumen

El objetivo principal de este resumen es mostrar los puntos claves que justifican el desarrollo de modificaciones superficiales de los materiales, particularmente de los metales, para mejorar sus propiedades biomédicas. En la introducción se describe la evolución en el tiempo que ha sufrido el concepto de lo que es un material biocompatible, seguido de una clasificación de los biomateriales de acuerdo a su definición actual. En seguida se describen los procesos de interacción células-material para mostrar las propiedades superficiales que afectan dicho proceso biológico. En particular se revisa la interacción de biomateriales metálicos con el tejido duro y con la sangre, mostrando que uno de los grandes problemas a resolver es la corrosión que sufren al estar en contacto con los fluidos corporales. Finalmente se presenta un resumen de diferentes métodos de modificación de superficies metálicas que podrían aplicarse para mejorar la biocompatibilidad de los metales, dando como el ejemplo las películas de carbono amorfo.

Palabras Claves: Metales biocompatibles, Modificación superficial, Plasmas, Carbono.

Abstract

The main objective of this review is to show the importance of developing surface modifications of materials, particularly of metals, to improve their biomedical properties. In the introduction, the time evolution of the concept of a biocompatible material is presented followed by a classification of the biomaterials, according to the actual definition. Then, the surface-cells interaction processes are described to show the different surface properties that affect the biological response. Particularly, the interaction between metallic biomaterials and both hard tissue and blood are described, showing that one of the major problems associated to the metallic materials is the corrosion that they experienced when they are in contact with corporal fluids. Finally, a review of different methods that could be used to improve the biocompatibility of metallic materials is presented. Also the results for amorphous carbon coatings are shown as an example.

Keywords: Biocompatible Metals, Surface Modification, Plasmas, Carbon.

1. INTRODUCCION

El concepto de biomateriales ha ido evolucionando en el tiempo, de acuerdo a las necesidades y al entendimiento que se ha logrado de la interacción material-tejido vivo [1,2]. Inicialmente, los biomateriales se definían como materiales biológicamente inertes, utilizados para ser incorporados o implantados dentro de un sistema vivo para reemplazar o restaurar alguna función permaneciendo en contacto permanente o intermitente con fluidos corporales. Hasta hace unos años los biomateriales eran esencialmente materiales industriales seleccionados con el único criterio de que fueran biológicamente aceptables, es decir, no tóxicos (biomateriales de primera generación). Sin

embargo, actualmente los biomateriales son diseñados, sintetizados y procesados pensando en la aplicación médica a la cual serán destinados, es decir, los biomateriales deben ser bio-funcionales además de inertes, donde la funcionalidad se refiere a la habilidad del implante para realizar la función para la cual es diseñado. Es inmediato de esta definición que los requerimientos de los biomateriales de segunda generación son mayores, incluyendo: (i) biocompatibilidad; ser aceptado por el organismo sin provocar rechazo, no ser tóxico, ni carcinogénico, etc. (ii) ser químicamente estable e inerte, (iii) tener buenas propiedades mecánicas, tales como resiliencia, dureza, etc., (iv) tener buena resistencia a la fatiga de acuerdo al tiempo de vida

programado para el implante, (v) tener una densidad y peso adecuados, y (vi) finalmente estar diseñados adecuadamente y tener adaptabilidad. Por otro lado, en los biomateriales de tercera generación, es decir, los que se encuentran en etapa de investigación en el momento, se considera incluso que la biocompatibilidad no sea simplemente sinónimo de no-toxicidad, es decir, en lugar de materiales inertes, se plantea el reto de diseñar materiales bio-funcionales y bio-activos [3,4]. Un material bio-activo es aquel que se integra con las moléculas biológicas o células y regenera el tejido o bien es capaz de responder a señales provenientes del medio fisiológico induciendo una respuesta específica del tejido biológico circundante [5,6]. Para estos materiales de tercera generación hay dos vertientes:

- Producir implantes con propiedades que imiten la estructura jerárquica de los órganos que sustituyen, es decir, que tengan una organización-estructura-propiedades variables sobre diferentes escalas de longitud desde lo macro hasta lo nano-métrico. Por ejemplo, imitando al hueso, cuyas propiedades físicas internas son diferentes a las externas o superficiales [3,7-14].
- Producir materiales bio-activos para ingeniería de tejidos, cuyo principio básico es que el material funcione como un soporte para el crecimiento del tejido, pero que sea absorbido y reemplazado en el tiempo a una velocidad en sintonía con el crecimiento de tejido biológico nuevo, el cual es regenerado por el mismo cuerpo [15-19].

En el primer punto, la tendencia es pasar de biomateriales en bulto, es decir, aquellos cuyas propiedades físico-químicas son las mismas en todo su volumen (incluidos metales, polímeros, cerámicos, vidrios y composites) hacia biomateriales compuestos con propiedades superficiales diferentes a las del bulto [20-22]. Los estudios de los últimos años han determinado que un factor relevante a controlar es la superficie del biomaterial [23-30], la cual al modificarse física, química o topográficamente es capaz de inducir una respuesta específica de las células circundantes.

Por otro lado, para desarrollar la ingeniería de tejidos, se trabaja con materiales compuestos basados en polímeros degradables reforzados con algún mineral o cerámico bio-activo [15,31-36]. Aunque también se investiga la posibilidad de aleaciones basadas en magnesio con porosidad

controlada que permita el crecimiento celular, pero que a su vez se degrade en los medios fisiológicos sin inducir una respuesta biológica negativa [37-41].

En este resumen se mencionan algunos de los aspectos importantes a considerar para realizar una modificación superficial de biomateriales metálicos, buscando mejorar su funcionalidad en aplicaciones específicas, tales como implantes ortopédicos y cardiovasculares. A su vez, se plantean las peculiaridades de los implantes metálicos y las diferentes técnicas de modificación superficial, citando algunos ejemplos.

2. CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMATERIALES

Todos los materiales producen algún tipo de respuesta al estar en contacto con los tejidos orgánicos. De acuerdo a esta respuesta, se pueden clasificar a los biomateriales como:

- Tóxico cuando el tejido circundante muere. Es obviamente importante que ningún material implantado provoque una respuesta tal que mate a las células de los tejidos circundantes o bien que libere químicos que causen un daño sistemático de los tejidos.
- No-tóxico y biológicamente inactivo: inerte. La mayoría de los materiales inertes deben esta propiedad al hecho de que al colocar el implante en contacto con el cuerpo humano, se forma una cápsula de tejido fibroso no adherente de espesor variable alrededor del material de implante [42]. La cápsula de tejido fibroso es un mecanismo de protección que aísla al implante del tejido circundante. Los metales, cerámicos y la mayoría de los polímeros biocompatibles se pueden clasificar como “casi inertes”. En las aleaciones de titanio, alúmina o circonio la capa fibrosa que se forma es usualmente muy delgada, mientras que en materiales más reactivos, como las aleaciones Co-Cr o el acero inoxidable se forman capas de mayor espesor. Esto es consecuencia de la reactividad superficial, a mayor reactividad, más tiempo le toma a la capa fibrosa lograr un equilibrio químico entre la superficie del implante y el tejido circundante. El espesor de la capa fibrosa también depende del movimiento interfacial y este a su vez de que tan anclado se encuentre el implante. Si el movimiento interfacial tejido-implante es minimizado, la respuesta fagocítica será transitoria y el espesor de la capa será más delgada. Si por el contrario,

hay movimiento interfacial, se forma una cápsula completa con espesores de hasta cientos de micrómetros. Mientras mayor sea el espesor de la cápsula fibrosa es más probable que a largo plazo el implante se afloje, lo que puede producir fractura del hueso en la región adyacente al implante [43].

- No-tóxico y biológicamente activo: bioactivo. Un material bioactivo exhibe una reactividad química controlada que cambia con el tiempo y sufre reacciones químicas en la superficie que favorecen algún proceso biológico. Por ejemplo, se forma un enlace interfacial entre el tejido y el implante que previene el movimiento entre los dos materiales. El enlace interfacial formado imita el tipo de interfaz que se forma cuando los tejidos se auto-reparan o regeneran de forma natural [3,14,44-46]. Entre los materiales bioactivos se encuentran los vidrios cerámicos *Bioglass*[®], sílica meso-porosa y los fosfatos de calcio.
- Biodegradable: un material biodegradable es no-tóxico y se disuelve al colocarlo en el medio biológico. La composición del material debe ser tal que pueda ser disuelto químicamente por los fluidos fisiológicos, o bien consumido por los macrófagos. Estos materiales se diseñan para degradarse gradualmente en el tiempo y ser reemplazados por tejidos naturales. Se utilizan para inducir la regeneración del tejido en lugar de sustituir a un órgano, las velocidades de reabsorción deben calcularse e igualarse a las velocidades de regeneración del tejido. Los ejemplos incluyen polímeros [36,47-52] y aleaciones de magnesio [41,53,54].

3. INTERFASE CÉLULA-MATERIAL

Del resumen anterior puede observarse que las características de la interfase tejido-material son de vital importancia para definir el funcionamiento de un biomaterial o dispositivo biomédico. Una interfase se define como la conexión física entre dos aparatos o sistemas independientes, en este caso los sistemas independientes son la superficie del implante y el tejido biológico circundante. El estudio de diversas interfases (implante-hueso, implante-sangre, implante-piel, etc.), así como estudios *in vitro* de la adhesión y proliferación celular sobre diferentes biomateriales, ha demostrado que los sistemas biológicos tienen la habilidad de reconocer cualquier detalle a nivel

molecular [55-62]. El reconocimiento está programado en las moléculas y células a través de la combinación de su arquitectura tridimensional, la arquitectura química y sus propiedades dinámicas. Entre las propiedades físico-químicas de las superficies que se ha determinado afectan la respuesta celular se encuentran: la mojabilidad (hidrofobicidad o hidrofiliidad de la superficie), energía superficial, rugosidad, textura, composición química, carga superficial y morfología [63].

La energía superficial es uno de los factores superficiales más importantes en lo que respecta a la adhesión y proliferación celular y, sin embargo tiene menor influencia en la orientación celular. En términos de la orientación celular, factores como textura, morfología y rugosidad juegan un papel más relevante. Sin embargo, la orientación celular, a su vez, puede afectar a la diferenciación celular [64,65] y la rugosidad misma puede modificar la correlación entre energía superficial y proliferación celular. Aún no se han logrado establecer reglas generales [44,66], ya que la respuesta celular depende del fenotipo celular; fibroblastos, osteoblastos, etc., y también depende de la adsorción de proteínas y su conformación en la superficie [67-69].

Estos procesos han sido descritos por Kasemo *et al.* [22,43,70], resumidos en una serie de eventos que ocurren al colocar un biomaterial dentro del cuerpo humano y se describen a continuación tomando en cuenta las propiedades de los biofluidos, de la superficie misma y la escala de tiempo:

1. Las primeras bio-moléculas que alcanzan la superficie son las moléculas de agua (Figura 1a), lo cual ocurre en nanosegundos. Las moléculas de agua se adhieren a la superficie formando una mono-capa o una bi-capa, cuya estructura es diferente a la del agua líquida. El agua interacciona de manera diferente con las superficies de acuerdo a las propiedades de mojabilidad de estas; en una superficie hidrofílica las moléculas de agua pueden disociarse formando una superficie terminada en grupos $-OH$ o bien se adhieren fuertemente en forma de H_2O . Mientras que en una superficie hidrofóbica, las moléculas de H_2O sin disociarse se adhieren débilmente a la superficie.
2. Posteriormente se incorporan los iones hidratados presentes en el medio biológico (Figura 1b), tales como Na^+ y Cl^- formando la conocida doble-capa cuya extensión depende de las propiedades electrostáticas entre la solución

y la superficie del implante.

- Un poco tiempo después, las proteínas y otras moléculas se acercan a la superficie donde se adsorben y/o de-sorben siguiendo la concentración relativa en la solución, su tamaño y las propiedades electrostáticas establecidas entre las biomoléculas y la capa de agua (Figura 1c). De hecho, las biomoléculas (incluidas las proteínas) también tienen una capa de hidratación superficial y es esta capa la que interactúa con el agua adsorbida en la superficie. El equilibrio termodinámico entre ambas capas interfaciales es el que determina la configuración final de las proteínas. Los

procesos de adsorción-desorción están controlados por el efecto Vroman [71], que relaciona las propiedades superficiales del material (energía y carga superficial) con la capa adsorbida de proteínas (concentración, conformación y tamaño). La capa de proteínas adsorbidas será una mezcla de diferentes proteínas en diferentes estados de conformación cuya composición depende en gran parte de las propiedades superficiales del implante, particularmente de la adsorción previa de las moléculas de agua (Figura 1d).

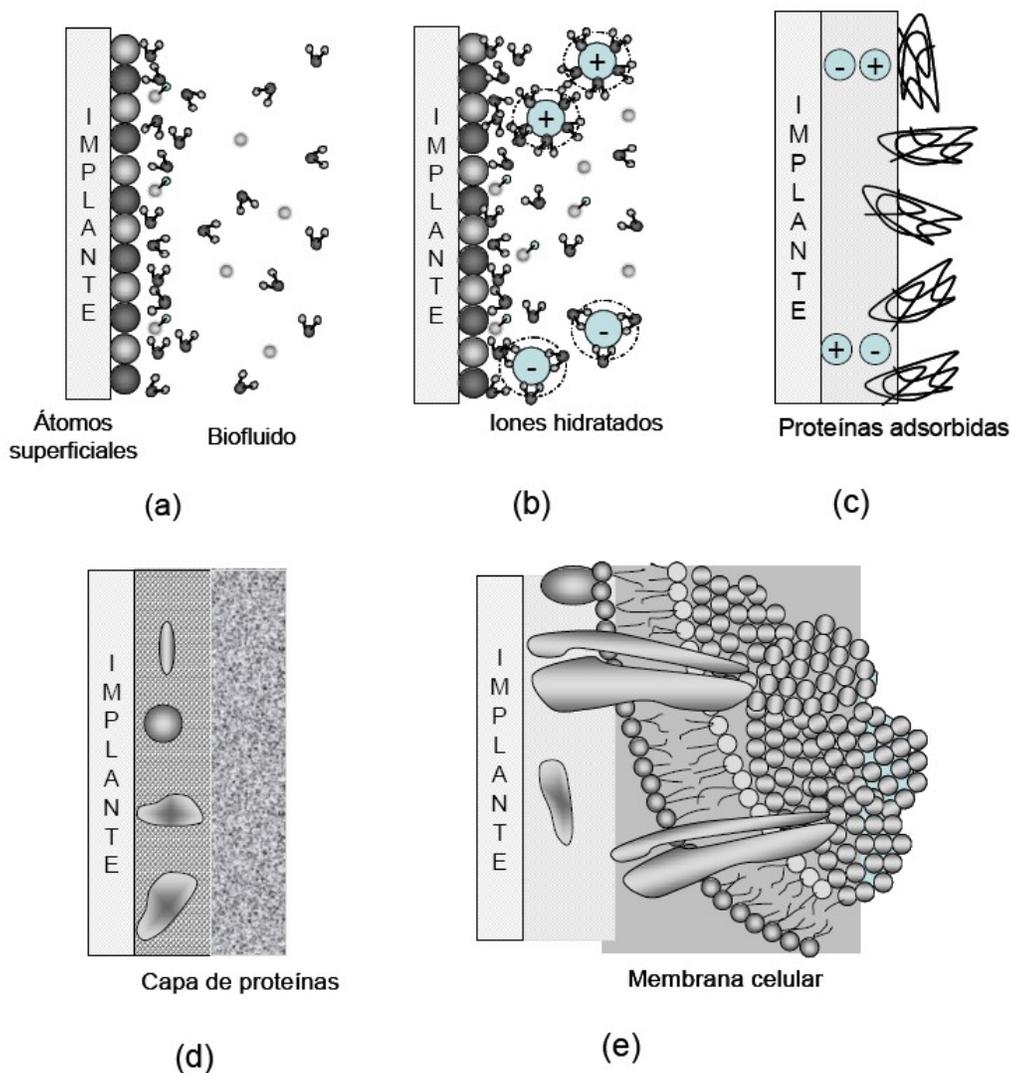


Figura 1. Secuencias de eventos que ocurren al colocar un biomaterial dentro del cuerpo humano.

4. Al acercarse las células a la superficie lo que “observan” es una superficie cubierta de una capa de proteínas cuya composición y conformación varía según las propiedades físico-químicas superficiales. Las células son mucho más complejas (en estructura y funciones) y grandes (100 a 10.000 veces mayores) que las proteínas e interaccionan con ellas a través de extensiones celulares, de la membrana celular, y de proteínas y receptores celulares (figura 1e). De modo que la respuesta implante-células dependerá, en gran parte, del tipo de proteínas y su conformación. El resultado de esta interacción puede ser la integración del implante o bien el encapsulamiento de éste en una capa fibrosa. Otros dos factores que influyen la respuesta celular ante las propiedades de la superficie son la liberación de iones [72,73] y la topografía [74-77]. La liberación de iones puede ser un estímulo positivo, como en el caso de iones fosfatos o calcio, hormonas de crecimiento o enzimas que favorecen algún proceso biológico. Sin embargo, en el caso de los metales, la liberación de iones debido a procesos corrosivos pueden producir una respuesta alérgica. La topografía (curvatura, rugosidad, porosidad, protuberancias, etc.) afecta la interacción células-superficie y proteínas-superficie, aunque en diferentes escalas (1-10 nm para las proteínas y 1-100 µm para las células).

El tipo de proteínas y células con que se dan estas interacciones biomaterial-cuerpo (huésped) dependerá del lugar donde se coloca el implante o dispositivo, por ejemplo, la cavidad oral, el tracto urinario, los diferentes tejidos del cuerpo humano o el sistema circulatorio. La composición (las proteínas) de la capa o película que se forma alrededor del implante (Figura 1c) depende del fluido circundante en el lugar de implante, el cual puede ser saliva, orina, fluido tisular, sangre o serum y también de las propiedades físico-químicas superficiales, tales como, composición, hidrofobicidad y carga. A su vez, durante el tiempo en el que el implante está siendo acondicionado por el bio-fluido, el sistema inmunológico es activado, como una respuesta normal hacia cualquier herida o cuerpo extraño. Por ejemplo, en sangre, la adhesión de plaquetas a la superficie del implante inicia una reacción en cadena de coagulación. Estos procesos

atraerán y activarán al sistema inmune, los macrófagos y células polimorfonucleares creando una inflamación. Esta respuesta inmune puede desaparecer cuando la herida ha sanado o, en el caso de los biomateriales inertes, cuando éste ha sido encapsulado. De otra forma el sistema inmune permanecerá en estado de inflamación crónica. La mayoría de los biomateriales actuales no son totalmente inertes en el ambiente húmedo, cálido y oxigenado los tejidos vivos, causando la liberación de productos de corrosión, iones metálicos en el caso de aleaciones metálicas, o de degradación, como plastificantes o monómeros residuales, en el caso de los polímeros.

Un material que cause la necrosis del tejido circundante se considera tóxico y su catalogación es relativamente fácil. Sin embargo, los signos de toxicidad media o baja son más complejos de definir dado que pueden manifestarse de diferentes maneras. La presencia de células gigantes o fagocitos¹ sugiere un rechazo del implante. La propagación de linfocitos¹ puede indicar la activación del sistema inmune en contra del material. La acumulación de neutrófilos¹ pueden ser signo de una infección o bien la resorción del tejido pueden indicar una respuesta negativa del material. En implantes ortopédicos, la osteólisis, resorción del hueso y la formación de una capa fibrosa gruesa entre el implante y el hueso reflejan una pobre biocompatibilidad.

El conocimiento adquirido sobre estos procesos que ocurren en la interfase implante-tejido, muestra que existe una relación causal importante entre las propiedades físico-químicas de la superficie y la respuesta celular y esta relación determina la biocompatibilidad y bioactividad de un material.

4. BIOMATERIALES METÁLICOS

La mayoría de los biomateriales metálicos [43,44,78] son considerados como casi inertes, su bioactividad en lo concerniente a la formación de una interfase hueso-implante es mucho menor que la de otros compuestos, tales como los fosfatos de calcio. Sin embargo, los metales siguen siendo los más utilizados en implantes donde se requiere el soporte de carga (dentales o artroplastias) debido a su alta resistencia mecánica [79], aunque se han

¹ Células del sistema inmune

aplicado también en tratamientos cardiovasculares [80]. Los principales metales biocompatibles son acero inoxidable, aleaciones basadas en cobalto y aleaciones basadas en titanio. Las aleaciones basadas en titanio tienen una alta resistencia mecánica y un módulo elástico bajo que se asemeja más al del hueso que otras aleaciones metálicas, y a su vez tiene una alta resistencia a la corrosión como consecuencia de la formación espontánea de la capa pasiva de óxido de titanio, lo que las ha convertido en las aleaciones más utilizadas para aplicaciones ortopédicas [78,81,82]

Como se discutió anteriormente, la biocompatibilidad del material está ampliamente relacionada con las reacciones entre la superficie del material y la respuesta inflamatoria del tejido huésped. Esta respuesta depende de varios factores, no solo relacionados con el biomaterial, sino también con características del paciente y el procedimiento quirúrgico [22,83]. Considerando solamente el material, la biocompatibilidad de los metales está principalmente determinada por la toxicidad de los metales individuales presentes, las reacciones químicas superficiales, la corrosión, la rugosidad, y la porosidad [24,25,63,73].

La respuesta casi-inerte de los metales es consecuencia del proceso de encapsulamiento que toma lugar después de la implantación, a través del cual el metal queda rodeado y aislado del tejido circundante [84]. El primer paso de éste proceso, es que el implante es cubierto por coágulos sanguíneos que contienen leucocitos, eritrocitos, trombocitos y proteínas coagulantes. Tanto el implante como la cirugía disparan una reacción inflamatoria que elimina al tejido dañado, coágulos y bacterias. Las células inflamatorias, primero en forma de granulocitos polimorfonucleares² y luego como monocitos², llegan a la zona dañada para expurgar los residuos y materiales extraños. Si hay demasiado material extraño para los granulocitos, los monocitos se diferencian en macrófagos². Al retardarse el proceso de limpieza, las enzimas de los macrófagos activados inducen a los fibroblastos (células propias de los tejidos conjuntivos o conectivos) a crear una capsula fibrosa alrededor del implante [55,85]. Mientras se mantenga la activación fagocítica, la capsula se irá haciendo más gruesa. El material inerte queda encapsulado por

una capa fibrosa delgada alrededor del implante, lo cual puede ser ideal para implantes en contacto o que sustituyan tejidos suaves. Por el contrario, en tejidos duros la capa fibrosa impide la integración del implante al hueso, debilitando la unión implante-hueso [86-88].

4.1 Metal-Tejido Duro

En un implante “ideal” en hueso se esperaría un comportamiento diferente; seguido de la reacción inflamatoria se inicia una respuesta reparativa entre los 2-3 días después de colocado el implante. Entonces, las células pluripotentes provenientes de la médula ósea se diferenciarían en osteoblastos, formando una capa cerca de la superficie del implante junto con los fibroblastos [89]. Los osteoblastos, fibroblastos y la capilares penetrarían en la capa de coágulo, reemplazándola y llenando el espacio entre el hueso y el implante con una matriz extracelular rica en colágena, la cual posteriormente mineralizaría [4,90]. El proceso de mineralización ha sido ampliamente estudiado con la finalidad de encontrar propiedades superficiales que induzcan dicho proceso [91]. Durante la mineralización se forman vesículas en la matriz que confinan al material calcificado. De modo que la presencia de vesículas sobre el biomaterial a corto tiempo del implante es un buen signo de aceptación primaria del material. Al romperse la membrana de las vesículas, emergen los cristales de apatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F},\text{Cl},\text{OH})$) formando estructuras calcificadas. Estos continúan creciendo y mineralizando hasta alcanzar y unirse a la superficie del implante. En una situación óptima, el material estaría cubierto por tejido óseo y no por la capa fibrosa. La recuperación del tejido óseo continuaría al igual que durante la recuperación de una fractura ósea [92]. Los cambios en el entorno local, tales como, acidez, contenido de oxígeno, carga eléctrica, concentración iónica, enzimas, factores de crecimiento, etc. tienen un fuerte efecto sobre la diferenciación y migración de las células madre; precursoras de los osteoblastos [89,93,94]. La adhesión de estas células precursoras al sustrato junto con la formación de la matriz extracelular (ECM) mineralizada son esenciales para la diferenciación de los osteoblastos. En estos biomateriales ideales, hay una gran abundancia de ECM y de osteoblastos, lo cual se confirma a través de estudiar la adhesión [75] y proliferación de estas células sobre la superficie [94,95]. Clínicamente, este proceso por el que se forma una unión hueso-

² Células del sistema inmune

implante, en lugar de una capsula fibrosa, fue definido por Branemark como oseointegración [45], considerando la formación de una interfase mineralizada a nivel microscópico (0,5 μm). En situaciones óptimas, como lo que se ha observado con el titanio, el hueso acepta al implante como parte de su ECM estableciéndose una fijación rígida hueso-implante de manera progresiva a medida que se aplica carga al implante [96]. Los otros metales de uso médico, generalmente presentan una capa fibrosa entre el hueso y el implante que los hace “casi-inertes”, pero no oseointegrables, aunque con excelentes propiedades mecánicas para soportar cargas. Una situación contraria se observa con los vidrios bio-activos, que consiguen formar una unión química entre el implante y el hueso, pero cuyas propiedades mecánicas son inferiores a las de los metales [14,97].

Otra de las causas de rechazo de implantes metálicos es consecuencia de la liberación de sustancias biológicamente activas (iones metálicos) o bien de micro-partículas desgastadas de la superficie [72,73,98,99]. Aún micro-partículas de materiales que no son tóxicos, pueden disparar una respuesta inflamatoria debido a su tamaño. Estas partículas causan una irritación de las células fagocíticas y las activan, iniciando así la producción de factores inflamatorios, lo que conlleva finalmente a una inflamación crónica, fibrosis, osteólisis y porosidad en el hueso. Las partículas de desgaste impiden la formación de una interfase entre la prótesis y el implante, lo que induce la pérdida de la prótesis. Además el desgaste de la superficie metálica, aumenta su área superficial y en consecuencia la cantidad de iones metálicos liberados.

4.2 Metal-Sangre

Otra de las aplicaciones actuales de los biomateriales metálicos, incluidos acero inoxidable SS316L, nitinol, titanio y aleaciones, aleaciones de Co, aleaciones de platino-iridio y aleaciones de Mg, es en aplicaciones cardiovasculares, de particular interés es el desarrollo de stents [80, 100-102]. Los stents son utilizados para tratar la enfermedad coronaria arterial (ECA). La causa más frecuente de la ECA es una enfermedad denominada “aterosclerosis” que se produce cuando se forma una sustancia cerosa dentro de las arterias que riegan el corazón. Esta sustancia, denominada “placa”, está compuesta de colesterol, compuestos grasos, calcio y una sustancia coagulante denominada “fibrina”. A

medida que se acumula la placa, la arteria se estrecha, dificultando el flujo de sangre al corazón. A medida que aumenta el grado de obstrucción, se reduce el flujo de sangre al corazón y puede aparecer la angina de pecho. Con el tiempo, la arteria parcial o totalmente obstruida puede ocasionar un ataque cardíaco. Pueden emplearse varios medicamentos para aliviar el dolor de la angina de pecho ocasionada por la ECA. Sin embargo, como los medicamentos no pueden limpiar las arterias obstruidas, una arteria coronaria muy estrechada requiere una cirugía para reducir el riesgo de un ataque cardíaco. Una opción es realizar una intervención coronaria percutánea, tal como una angioplastia con balón o la colocación de un stent. El stent es una malla metálica de forma tubular, cuya función es actuar como un soporte o armazón para mantener abierto el vaso sanguíneo. El stent, al mantener abierto el vaso, contribuye a mejorar el flujo de sangre al músculo cardíaco y a reducir el dolor de la angina de pecho. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes corren el riesgo de sufrir obstrucciones adicionales en la zona tratada, es decir que la arteria se cierre de nuevo, proceso que se denomina “reestenosis”. La reestenosis está influenciada por las propiedades superficiales (la energía superficial, la textura, el potencial superficial y la estabilidad de la capa pasiva) del implante cardiovascular, ya que estas controlan la formación de trombos y la hiperplasia o crecimiento del tejido o pared interna de las arterias. La alta reactividad de los metales en la sangre provoca la adhesión de plaquetas y su agregación, lo cual inicia los procesos trombogénicos, que aún bajo medicación son difíciles de controlar. Las modificaciones superficiales de los stents tratan de evitar o minimizar las propiedades trombogénicas de los metales [103-105].

En los stents metálicos, la estabilidad de la capa pasiva influencia directamente a la biocompatibilidad del material, ya que la superficie actúa como una barrera para la liberación de iones del material en bulto bajo la superficie. El daño a células endoteliales causado por la liberación de bajas concentraciones de iones metálicos es considerado como un efecto tóxico potencial [80,106]. La estabilidad de la capa pasiva también es clave para mantener las características superficiales ya que influencia a la energía superficial dándole cierta hidrofiliidad, y a la carga superficial ya que previene la liberación de electrones. Los stents son usados en aplicaciones a

largo plazo donde su estabilidad química es aún más cuestionable, ya que los procesos de corrosión pueden producir la liberación de gran variedad de iones metálicos en estados de oxidación variable [107,108]. La corrosión inducida por los fluidos en la sangre causa además una degradación de las propiedades mecánicas, que pueden inducir la falla total del dispositivo, con consecuencias letales.

De modo que en éste tipo de aplicaciones, el principal factor que determina la funcionalidad del biomaterial es la corrosión.

4.3 Corrosión y Superficie de Biomateriales Metálicos

Varios estudios han demostrado que los componentes metálicos de las aleaciones utilizadas en ortopedia pueden ser tóxicos y disolverse en los fluidos fisiológicos debido a la corrosión [109, 110]. Cada metal tiene su propia toxicidad intrínseca con las células, pero es la corrosión quien controla la concentración existente. De modo que la biocompatibilidad de las aleaciones metálicas está determinada por ambos, la resistencia a la corrosión y la toxicidad de los metales individuales.

La corrosión de los metales en soluciones acuosas tiene lugar vía mecanismos electroquímicos los cuales son específicos de cada metal [73,111]. Mientras más noble sea el metal, menor es su corrosión. Sin embargo, las reacciones que ocurren en la superficie del metal al estar en contacto con el medio específico pueden modificar radicalmente su "nobleza". Después de la implantación, el metal está rodeado de iones de serum, proteínas y células, los cuales pueden modificar de manera local la resistencia a la corrosión del metal. De hecho, la resistencia del metal medida *in-vitro* en medios no fisiológicos, puede ser totalmente diferente de la resistencia medida *in-vitro* en medios fisiológicos y aún más diferente de la respuesta *in-vivo* [104, 112-114].

Después de la implantación, se han detectado altas concentraciones de iones metálicos incluso en órganos distantes del implantado debido al hecho de que las células fagocíticas circulan a las partículas metálicas y de óxidos metálicos en el torrente sanguíneo [107,115,116].

Hay una gran variedad de factores que afectan la corrosión del metal, desde factores superficiales del implante, como porosidad o corrosión, hasta características mismas de la distribución de cargas en el implante o la estructura, composición y

espesor de la capa pasiva del metal, la cual a su vez dependerá del procesamiento del metal y de sus propiedades superficiales. La resistencia a la corrosión de los metales y sus aleaciones está principalmente determinada por el proceso de pasivación de la superficie. La pasivación es la formación de una capa de óxido metálico compacta que protege al metal y cuyas propiedades y estructura varían de acuerdo al metal y son complejas. Durante el proceso de corrosión del metal en el cuerpo humano, el cual en general es altamente salino, los iones metálicos son disueltos de los puntos en los que la capa de óxido no está totalmente formada a través de la formación de un complejo metal-cloruro, que se disuelve en el fluido fisiológico. Esto limita la pasividad del metal de manera local, se crea una zona anódica muy pequeña rodeada de una zona catódica extensa y en consecuencia la corrosión local ocurre de manera rápida (pitting).

Un modo de evitar la corrosión de los biomateriales metálicos es el formar una capa pasiva o bien recubrir el metal con una capa protectora biocompatible, las cuales serían diferentes según la aplicación específica; ortopédicas o cardiovasculares. A continuación se presenta una descripción y ejemplos de los métodos propuestos para modificar la superficie de los biomateriales metálicos.

5. TÉCNICAS DE MODIFICACIÓN SUPERFICIAL

Basados en la investigación básica que demostró la importancia de controlar las propiedades físicas, químicas y topográficas de las superficies de los implantes, en la actualidad se han desarrollado una gran cantidad de técnicas y metodologías de modificación superficial [30,117]. Dichas técnicas varían desde métodos específicos de limpieza hasta el depósito de una película delgada sobre el material en bulto.

De acuerdo a Kasemo y Gold [43] las modificaciones superficiales propuestas pueden dividirse básicamente en tres clases: (a) modificaciones topográficas, tales como tamaño y distribución de poros, rugosidad, etc., (b) modificación de las propiedades bio-químicas de la superficie; liberación de especies químicas (iones o medicamentos), adsorción de biomoléculas (proteínas o factores de crecimiento), etc., y (c) modificación de las propiedades micro-mecánicas o

viscoelásticas de la superficie.

En el primer caso se busca controlar la topografía, ya que a través de diferentes estudios se ha dilucidado que la topografía, a escala tanto micrométrica como nanométrica, tiene efectos relevantes en el comportamiento celular. Dichos efectos incluyen la adhesión celular, la proliferación, diferenciación, la morfología celular y su orientación espacial, la organización del tejido formado, e incluso la selección celular [76,77,118-122]. Mientras que en (b) el objetivo es lograr una superficie activa que interactúe fuertemente con el tejido circundante. Un ejemplo característico es el desarrollo de stents con recubrimientos que liberan medicamentos de manera controlada [123-125], los cuales son inyectados directamente al torrente sanguíneo actuando como un agente adelgazador de la sangre que reduce la formación de coágulos. Finalmente en (c) se busca aumentar el tiempo de vida de los implantes a través de mejorar la resistencia al desgaste, aunque también puede mejorarse la funcionalidad del implante a través de una mejor distribución de los esfuerzos mecánicos [126].

Otra clasificación posible está basada en la estructura de la capa modificada [127]: superficies nano-estructuradas, superficies con gradientes y superficies biomiméticas.

- Las superficies nano-estructuradas son de gran importancia en el diseño de los biomateriales ya que la respuesta biológica a los materiales está principalmente controlada por la estructura y la química superficial [128, 129]. Las superficies nano-estructuradas caen en dos categorías: (a) químicas o físicas que alteran la superficie a través de una modificación de la química superficial (nitruración, implantación iónica, funcionalización superficial) [130-133] o (b) recubrir la superficie del material en bulto con un material diferente (depósito de películas delgadas) [134-136]. En ambos casos, la capa modificada debe ser lo más delgada posible, ya que si la modificación es muy gruesa se podrían alterar las propiedades del bulto. Además de que recubrimientos muy gruesos pueden delaminarse con mayor facilidad. La alteración solo de la capa molecular externa sería óptima para el uso médico, sin embargo, si la modificación es extremadamente delgada es difícil asegurarse de que sea lateralmente uniforme y podría erosionarse fácilmente.

- Las modificaciones superficiales con gradientes son una combinación de dos materiales con propiedades diferentes, como por ejemplo, polímero-metal o cerámico-metal. En el material compuesto, un material constituye la matriz y el otro forma una fase dispersada. Un material con gradiente (functionally gradient material, FGM) es aquel en el que la fase dispersada no se encuentra uniformemente distribuida, sino en forma de partículas esféricas, discos, barras, fibras o lamelas. De esta manera se obtienen propiedades que no son comunes en los materiales compuestos tradicionales [137,138].
- Finalmente, las modificaciones superficiales biomiméticas son aquellas en las que se trata de imitar a los materiales naturales multifuncionales que presentan morfologías jerárquicas [6,91,127, 139,140]. La bio-mimética involucra el estudio de micro-estructuras biológicas para encontrar la correlación entre la estructura con los procesos físicos y químicos que realiza y usar este conocimiento para diseñar y sintetizar nuevos materiales. Un ejemplo bien conocido de una estructura jerárquica en la naturaleza, es el hueso. Estructuralmente, el hueso es un material nanocompuesto conformado por un polímero natural (colágeno) y un cerámico inorgánico (hidroxiapatita, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$). La relación entre las fases orgánica e inorgánica no está uniformemente distribuida, sino que varía con la profundidad, de modo que constituye un nanocompuesto con gradiente, es un FGM donde la fase dispersada es la hidroxiapatita y la distribución de dicha fase varía en profundidad. Esta estructura provee al hueso con balance óptimo entre dureza, resistencia a la fractura, durabilidad y amortiguación de choque. El objetivo en el desarrollo de modificaciones superficiales bio-miméticas es emular a la naturaleza para diseñar biomateriales con mayor funcionalidad. Otro ejemplo de modificaciones bio-miméticas para mejorar la biofuncionalidad de materiales naturales o sintéticos consiste en promover las interacciones de adhesión entre las células y la superficie. Esto se puede lograr por medio de la inmovilización de péptidos o de componentes de la matriz extracelular sobre las superficies que ligan receptores específicos de adhesión de las células y promueven la adhesión celular [141-143].

Cada una de estas propuestas de modificación superficial tiene el objetivo básico de desarrollar un biomaterial metálico ideal con propiedades de resistencia a la corrosión, fatiga y al desgaste mejoradas. El interés científico y el compromiso de la ciencia médica de mejorar la calidad de vida de los ciudadanos en la actualidad, ha impulsado el estudio y desarrollo de una gran variedad de métodos de modificación superficial. Se pueden mencionar entre otros: pulido electrolítico y pulido electroquímico, anodización, ataque químico con ácidos o bases, pasivación química, tratamientos térmicos en atmósferas controladas, implantación iónica, o bien recubrimientos cerámicos de alta

estabilidad química y resistentes a la corrosión [29,144-147]. Cabe mencionar que muchas de estas técnicas son aplicables en otras áreas con gran éxito, por ejemplo en la industria metal-mecánica, el uso de recubrimientos ha extendido la vida útil de componentes o piezas de maquinaria a más del doble, número que en el área biomédica sería un gran logro

La variedad es muy amplia para ser descrita a detalle dentro de un solo artículo, por lo que se presenta un resumen en la Tabla 1, incluyendo referencias bibliográficas que servirán de guía para el lector interesado en profundizar sobre el tema [11,30,148,149].

Tabla 1: Métodos de modificación superficial clasificados de acuerdo al proceso: mecánico, litográfico, químico o físico. Así como según el efecto de dicha modificación sobre las propiedades superficiales

<i>Método</i>	<i>Capa Modificada</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Técnica</i>
Mecánicos	Modificación de la topografía a escalas micrométricas	Diferentes rugosidades	Pulido, blasting, grinding
Litográficos	Modificación de la topografía a escalas micro y nanométrica	Diferentes rugosidades y patrones	Fotolitografía, Láser, haz de electrones, capas coloidales
Químicos	Alteración de la superficie químicamente		Inmersión en ácidos, peróxidos, ...
	Depósito de películas delgadas por Sol-Gel	Propiedades físico-químicas diferentes	Sol-Gel
	Depósito de películas delgadas por evaporación térmica	Propiedades físico-químicas diferentes	CVD, PECVD
	Adsorción y autoensamblado de biomoléculas		Métodos Bioquímicos SAM's, LB,...
Físicos	Depósito de películas delgadas en forma de spray	Películas porosas	Spray Térmico, flama, sónico
	Depósito de películas delgadas por evaporación física	Películas densas, duras y resistentes al desgaste y corrosión	Sputtering, Arco catódico, Evaporación, haz de iones
	Modificación de las capas superficiales	Implantación iónica	Nitruración, iones de Ca, P, Na, etc.
	Funcionalización	Grupos amino, hidroxilos, carboxilos o epóxicos	Descargas gaseosas

6. EJEMPLO: CARBONO AMORFO

A continuación se presenta un ejemplo específico de modificación superficial con gran potencial, pero aún mucho camino por recorrer.

Un tipo de recubrimiento cerámico que ha sido estudiado por una gran variedad de grupos alrededor del mundo son las películas de carbono amorfo. El hecho de que la capa superficial del biomaterial esté compuesta del principal componente elemental de los tejidos vivos es una razón bastante atractiva para su estudio. Las películas de carbono amorfo consideradas como una fase metaestable del carbono se depositan a través de la descomposición de un gas de hidrocarburos o por la evaporación de grafito con métodos asistidos por plasmas [150]. Debido a que contienen diferentes fracciones de átomos de carbono en hibridación tipo grafito (sp^2) o tipo diamante (sp^3), además de variedad de enlaces CH (en el caso de las películas hidrogenadas) se obtienen propiedades físicas ampliamente diferentes, variando desde comportamiento semimetálico hasta aislante o de recubrimiento ultra-duro a polimérico. De acuerdo al tipo de enlaces predominantes, composición y propiedades, se han clasificado en diferentes grupos formando toda una familia de películas de carbono amorfo. La más conocida de esta familia, es el cuasidiamante (Diamond-Like Carbon, DLC), ya que es el que exhibe propiedades mecánicas que lo caracterizan como un recubrimiento ultra-duro. La contra parte de este serían las películas de tipo gráfitico, en las que predominan los enlaces sp^2 . Gracias a esta diversidad, las películas de carbono amorfo tienen una gran variedad de aplicaciones como recubrimientos protectores en áreas como discos de almacenamiento de información magnética, partes automotrices, recubrimientos biomédicos y como recubrimientos anti-reflejantes o en dispositivos

micro electro-mecánicos [151-153]. En el área biomédica se ha estudiado la biocompatibilidad de las diferentes formas de carbono amorfo, demostrando un gran potencial como una modificación superficial para implantes médicos, tanto en el área ortopédica como cardiovascular. En el laboratorio del Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM hemos demostrado que el material (tipo-grafito, graphite-like carbon, GLC) es biocompatible, induce la proliferación y la diferenciación de osteoblastos humanos. Esto puede visualizarse en la Figura 2, donde se muestran imágenes de microscopía electrónica de osteoblastos humanos adheridos sobre superficies de carbono amorfo, acero inoxidable de grado médico y titanio después de 5 días de incubación, así como la tasa de proliferación en función de los días de incubación de los osteoblastos humanos sobre cada una de estas superficies, más una superficie de control positivo. Posteriormente, se han realizado estudios de biomineralización sobre estas mismas superficies, en los que se permite el crecimiento de la matriz extracelular y se analizan los procesos de diferenciación celular y señalamiento de proteínas asociadas al proceso de crecimiento de hueso (mineralización). Con estos estudios, se ha demostrado que sobre el carbono amorfo las células se diferencian e inician el proceso de mineralización en mayor proporción que sobre el titanio o el acero, es decir, el carbono amorfo tipo-grafito es osteoinductivo [154-157]. Sin embargo, para llevar estos resultados a una aplicación es necesario completar otro conjunto de estudios, incluyendo implantación in-vivo y pruebas de funcionalidad del recubrimiento, tales como adhesión película-substrato bajo condiciones que simulen la situación real.

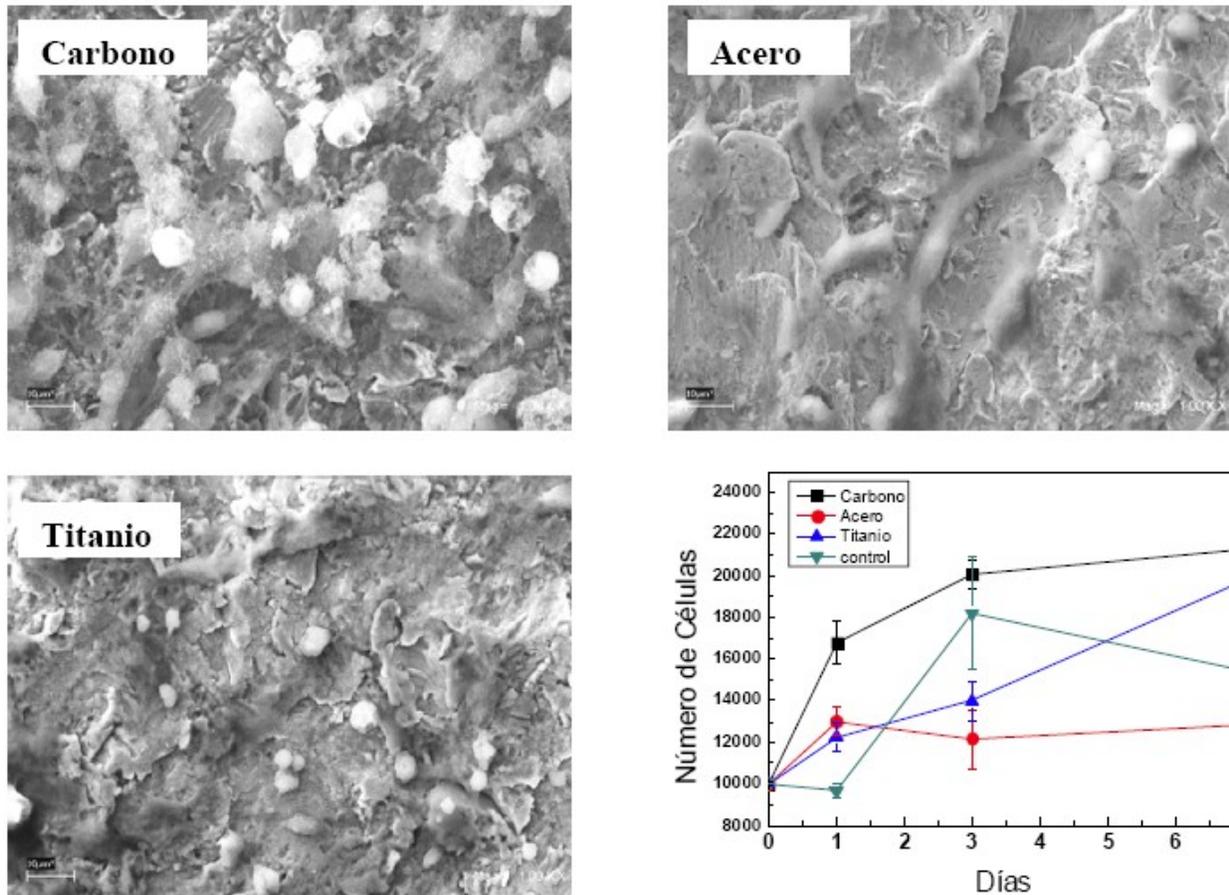


Figura 2. Imágenes de microscopía electrónica de osteoblastos humanos adheridos sobre superficies de carbono amorfo, acero inoxidable de grado médico y titanio después de 5 días de incubación. Se presenta la tasa de proliferación en función de los días de incubación de los osteoblastos humanos sobre cada una de estas superficies

7. CONCLUSIONES

La generación de nuevos biomateriales, diseñados específicamente para una aplicación y que induzcan una respuesta adecuada del medio biológico requiere de la formación de grupos de investigación inter y multidisciplinarios, ya que hasta ahora mucho del estudio de las relaciones entre propiedades superficiales y respuesta celular se ha hecho básicamente desde dos puntos de vista separados; los materiales o los procesos biológicos.

En los primeros se da énfasis al como afectan las propiedades de los materiales algún proceso celular específico, como puede ser la adhesión o proliferación celular y en algunos casos se ha estudiado también el paso previo; la adsorción de proteínas. Mientras que, desde el punto de vista biológico se da mayor énfasis en identificar “cómo” se afectan los procesos biológicos; principalmente la señalización como consecuencia de su interacción con el material. Sin embargo, aún falta establecer

estrategias comunes en las que ambos enfoques sean estudiados de manera simultánea, para esto se requiere proponer protocolos de investigación que sean aplicables a ambas ramas de la ciencia; materiales y biológicas, e incluso protocolos válidos a diferentes escalas de tiempo y espacio.

Este resumen propone tomar en cuenta ambos puntos de vista, intentando hacer sensible al lector de que el desarrollo de los nuevos biomateriales y en particular las mejoras que se puedan hacer a los materiales médicos metálicos tienen que basarse en un entendimiento profundo de los procesos biológicos que ocurren en su superficie al ser implantados. Así como de conocer y estudiar, cuáles son las propiedades superficiales que disparan una respuesta biológica específica y los mecanismos para evitar dicha respuesta, en caso de que sea negativa, o bien activarla si induce un proceso biológico que favorece la funcionalidad del implante.

8. AGRADECIMIENTOS

El autor agradece de manera efusiva al grupo de trabajo: S. Muhl, R. Olivares, H. Arzate, A. Almaguer-Flores, quienes están colaborando de manera activa al desarrollo del área de modificación de superficies para aplicaciones biomédicas en la UNAM. Así como, el apoyo económico de la UNAM a través de los proyectos PAPIIT IN100203, IN102907, y de CONACYT P45833.

9. REFERENCIAS

- [1] Ratner BD, Bryant SJ, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2004; **6**: 41-75.
- [2] Blackwood DJ, *Corros. Rev.* 2003; **21** (2-3): 97-124.
- [3] Hubbell JA, *Curr. Opin. Biotech.* 1999; **10** (2): 123-129.
- [4] Healy KE, Rezanian A, Stile RA, Ann NY, *Acad. Sci.* 1999; **875**: 24-35.
- [5] Raghunath J, Rollo J, Sales KM, Butler PE, Seifalian AM, *Biotechnol. Appl. Bioc.* 2007; **46** (2): 73-84.
- [6] Williams D, *Med. Device Technol.* 1995; **6** (1): 6-8, 10.
- [7] Mani G, Feldman MD, Oh S, Agrawal CM, *Appl. Surf. Sci.* 2009; **255**(11): 5961-5970.
- [8] Trtica MS, Radak BB, Gakovic BM, Milovanovic DS, Batani D, Desai T, *Laser Part. Beams* 2009; **27**(1): 85-90.
- [9] Yang WZ, Yin GF, Zhou DL, Youyang LJ, Chen LH, *J. Wuhan Univ. Technol.-Mater. Sci. Ed.* 2009; **24** (1): 81-86.
- [10] Xin F, Chen J, Ruan JM, Zhou ZC, Zou JP, *Polym.-Plast. Technol. Eng.* 2009; **48** (6): 658-664.
- [11] Diaz C, Lutz J, Mandl S, Garcia JA, Martinez R, Rodriguez RJ. *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. B.* 2009; **267** (8-9): 1630-1633.
- [12] Chen JL, Li QL, Chen JY, Chen C, Huang N, *Appl. Surf. Sci.* 2009; **255**(15): 6894-6900.
- [13] Monchaux E, Vermette P, *Biomacromolecules* 2007; **8** (11):3668-3673.
- [14] Kim HW, Song JH, Kim HE, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2006; **79**(3): 698-705.
- [15] Proks V, Machova L, Popelka S, Rypacek F, *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; **534**: 191-199.
- [16] Witte F, Feyerabend F, Maier P, Fischer J, Stormer M, Blawert C, Dietzel W, Hort N, *Biomaterials* 2007; **28** (13): 2163-2174.
- [17] Rumpel E, Wolf E, Kauschke E, Bienengraber V, Bayerlein T, Gedrange T, Proff P, *Folia Morphol (Warsz)* 2006; **65** (1): 43-48.
- [18] Murphy WL, Mooney DJ, *J. Am. Chem. Soc.* 2002; **124** (9): 1910-1917.
- [19] Gross-Aviv T, DiCarlo BB, French MM, Athanasiou YA, Vago R, *Mater. Sci. Eng. C-Bio. Supramol. Syst.* 2008; **28** (8): 1388-1400.
- [20] Popat KC, Daniels RH, Dubrow RS, Hardev V, Desai TA. *J. Orthop. Res.* 2006; **24** (4): 619-627.
- [21] Morimoto N, Watanabe A, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Ishihara K, *Biomaterials* 2004; **25** (23): 5353-5361.
- [22] Ratner BD, Johnston AB, Lenk TJ, *J. Biomed. Mater. Res.* 1987; **21** (A1 Suppl): 59-89.
- [23] Ball MD, Prendergast U, O'Connell C, Sherlock R, *Exp. Mol. Pathol.* 2007; **82** (2): 130-134.
- [24] Zreiqat H, Valenzuela SM, Nissan BB, Roest R, Knabe C, Radlanski RJ, Renz H, Evans PJ, *Biomaterials* 2005; **26** (36): 7579-7586.
- [25] Takamori ER, Cruz R, Goncalvez F, Zanetti RV, Zanetti A, Granjeiro JM, *Artif. Organs.* 2008; **32** (4): 305-309.
- [26] Hilbig H, Wiener T, Armbruster FP, Bekele A, Kirsten M, Graf HL, *Med. Sci. Monit.* 2005; **11** (4): BR111-115.
- [27] Soumetz FC, Pastorino L, Ruggiero C, *J. Biomed. Mater. Res. B- Appl. Biomater.* 2008; **84** (1): 249-255.
- [28] Vasita R, Shanmugam IK, Katt DS, *Curr. Top. Med. Chem.* 2008; **8** (4): 341-353.
- [29] Chandra J, Patel JD, Li J, Zhou G, Mukherjee PK, McCormick TS, Anderson JM, Ghannoum MA, *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; **71** (12): 8795-8801.
- [30] Variola F, Vetrone F, Richert L, Jdrzejowski P, Yi JH, Zalzal S, Clair S, Sarkissian A, Perepichka DF, Wuest JD, Rosei F, Nanci A, *Small* 2009; **5** (9): 996-1006.
- [31] Yu HS, Hong SJ, Kim HW, *Mater. Chem. Phys.* 2009; **113** (2-3): 873-877.
- [32] Takacs ES, Vlachopoulos J, *Plast. Eng.* 2008; **64** (9): 28-33.
- [33] Shi XF, Sitharaman B, Pham QP, Spicer PP,

- Hudson JL, Wilson LJ, Tour JM, Raphael RM, Mikos AG, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2008; **86A** (3): 813-823.
- [34] Ignjatovic N, Uskokovic D, *Adv. Appl. Ceram.* 2008; **107** (3): 142-147.
- [35] Andrade AL, Domingues RZ, *Quimica Nova* 2006; **29** (1): 100-104.
- [36] Timbart L, Amsden BG, *J. Polym. Sci. A-Polym. Chem.* 2008; **46** (24): 8191-8199.
- [37] Braun M, Krause C, Stahl J, Baumer W, Niedorf F, Lenarz T, Bach FW, Kietzmann M, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharma.* 2008; **377**: 75-75.
- [38] Witte F, Ulrich H, Rudert M, Willbold E, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2007; **81A** (3): 748-756.
- [39] Witte F, Feyerabend F, Maier P, Fischer J, Stormer M, Blawert C, Dietzel W, Hort N, *Biomaterials* 2007; **28** (13): 2163-2174.
- [40] Yuen CK, Hort N, Ip WY. *Tissue Eng. A.* 2008; **14** (5): 813-813.
- [41] Zhang EL, Yin DS, Xu LP, Yang L, Yang K, *Mater. Sci. Eng. C-Bio. Supramol. Syst.* 2009; **29** (3): 987-993.
- [42] Ratner BD, *J. Control Release* 2002; **78** (1-3): 211-218.
- [43] Kasemo B, Gold J, *Adv. Dent. Res.* 1999; **13**: 8-20.
- [44] Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell JA, *J. Roy. Soc. Interface.* 2008; **5** (27): 1137-1158.
- [45] Davies JE, *Biomaterials* 2007; **28** (34): 5058-5067.
- [46] Jie W, Hua H, Lan W, Yi H, Yubao L, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2007; **18** (3): 529-533.
- [47] Adhikari R, Gunatillake PA, Griffiths I, Tatai L, Wickramaratna M, Houshyar S, Moore T, Mayadunne RTM, Field J, Mcgee M, Carbone T, *Biomaterials* 2008; **29** (28): 3762-3770.
- [48] Bhardwaj R, Mohanty AK, *J. Biobased Mater. Bioenerg.* 2007; **1** (2): 191-209.
- [49] Coraca DC, Duek EAR, Padovani CA, Camilli JA. *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2008; **19** (7): 2699-2704.
- [50] Shah AA, Hasan F, Hameed A, Ahmed S, *Biotechnol. Adv.* 2008; **26** (3): 246-265.
- [51] Quach NC, Uggowitz PJ, Schmutz P, *Comptes rendus Chimie* 2008; **11** (9): 1043-1054.
- [52] Xin YC, Liu CL, Zhang XM, Tang GY, Tian XB, Chu PK, *J. Mater. Res.* 2007; **22** (7): 2004-2011.
- [53] Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M, Ehlerding M, Seidler K, Fink C, Brauer H, Fischer A, Hausdorf G, *Heart* 2001; **86** (5): 563-569.
- [54] Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G, *Biomaterials* 2006; **27** (9): 1728-1734.
- [55] Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT, *Semin. Immunol.* 2008; **20** (2): 86-100.
- [56] Peters K, Unger RE, Stumpf S, Schafer J, Tsaryk R, Hoffmann B, Eisenbarth E, Breme J, Ziegler G, Kirkpatrick CJ, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2008; **19** (4): 1637-1644.
- [57] Matsuzaka K, Walboomers XF, Yoshinari M, Inoue T, Jansen JA, *Biomaterials.* 2003; **24** (16): 2711-2719.
- [58] Klement P, Du YJ, Berry L, Andrew M, Chan AK, *Biomaterials* 2002; **23** (2): 527-535.
- [59] Hallab NJ, Bundy KJ, O'Connor K, Clark R, Moses RL, *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* 1995; **5** (3): 209-231.
- [60] Curtis AS, *Eur. Cell. Mater.* 2001; **1**: 59-65.
- [61] van Blitterswijk CA, Bakker D, Hesseling SC, Koerten HK, *Biomaterials* 1991; **12** (2): 187-193.
- [62] Zheng ZH, Zhang L, Kong LJ, Wang AJ, Gong YD, Zhang XF, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2009; **89A** (2): 453-465.
- [63] Meffert RM, *Curr. Opin. Periodontol.* 1997; **4**: 104-108.
- [64] Yanagisawa I, Sakuma H, Shimura M, Wakamatsu Y, Yanagisawa S, Sairenji E, *J. Oral Implantol.* 1989; **15** (3): 168-177.
- [65] Michiardi A, Aparicio C, Ratner BD, Planell JA, Gil J, *Biomaterials* 2007; **28** (4): 586-594.
- [66] Vitte J, Benoliel AM, Pierres A, Bongrand P, *Eur. Cell. Mater.* 2004; **7**: 52-63; discussion 63.
- [67] McFarland CD, Thomas CH, DeFilippis C, Steele JG, Healy KE; *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; **49** (2): 200-210.
- [68] Tsukagoshi T, Kondo Y, Yoshino N, *Colloids Surface B: Biointerfaces* 2007; **54** (1): 82-87.
- [69] Gray JJ, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2004; **14** (1):

- 110-115.
- [70] Kasemo B, Lausmaa J, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1988; **3** (4): 247-259.
- [71] Leonard EF, Vroman L, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 1991; **3** (1): 95-107.
- [72] Beech IB, Sunner JA, Arciola CR, Cristiani P, *Int. J. Artif. Organs.* 2006; **29** (4): 443-452.
- [73] Virtanen S, *Corrosion Rev.* 2008; **26** (2-3): 147-171.
- [74] Chang S, Popowich Y, Greco RS, Haimovich B, *J. Vasc. Surg.* 2003; **37** (5): 1082-1090.
- [75] Bigerelle M, Anselme K, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2005; **75** (3): 530-540.
- [76] Gallant ND, Charest JL, King WP, Garcia AJ, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007; **7** (3): 803-807.
- [77] Jager M, Zilkens C, Zanger K, Krauspe R, *J. Biomed. Biotechnol.* 2007; **2007** (8): 69036.
- [78] Geetha M, Singh AK, Asokamani R, Gogia AK, *Prog. Mater. Sci.* 2009; **54** (3): 397-425.
- [79] Burg KJ, Porter S, Kellam JF, *Biomaterials* 2000; **21** (23): 2347-2359.
- [80] Kathuria YP, *Mater. Sci. Eng. A-Struct. Mater. Prop. Microstruct. Process.* 2006; **417** (1-2): 40-48.
- [81] Kim TI, Han JH, Lee IS, Lee KH, Shin MC, Choi BB, *Biomed. Mater. Eng.* 1997; **7** (4): 253-263.
- [82] Contreras R, Sahlin H, Frangos JÁ, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2007; **80** (2): 480-485.
- [83] Covani U, Giacomelli L, Krajewski A, Ravaglioli A, Spotorno L, Loria P, Das S, Nicolini C, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2007; **82** (3): 723-730.
- [84] Kasemo B, *J. Prosthet. Dent.* 1983; **49** (6): 832-837.
- [85] Anderson JM, *ASAIO Trans.* 1988; **34** (2): 101-107.
- [86] Fini M, Giardino R, Borsari V, Torricelli P, Rimondini L, Giavaresi G, Nicoli Aldini N, *Int. J. Artif. Organs.* 2003; **26** (6): 520-528.
- [87] Lee TM, Tsai RS, Chang E, Yang CY, Yang MR, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2002; **13** (4): 341-350.
- [88] Santavirta S, Gristina A, Konttinen YT, *Acta Orthop. Scand.* 1992; **63** (2): 225-232.
- [89] Chai C, Leong KW, *Mol. Ther.* 2007; **15** (3): 467-480.
- [90] Leonova EV, Pennington KE, Krebsbach PH, Kohn DH, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2006; **79** (2): 263-270.
- [91] Stevens B, Yang YZ, Mohanda S A, Stucker B, Nguyen KT, *J. Biomed. Mater. Res. B- Appl. Biomater.* 2008; **85B** (2): 573-582.
- [92] Sela J, Gross UM, Kohavi D, Shani J, Dean DD, Boyan BD, Schwartz Z, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2000; **11** (4): 423-436.
- [93] Manso M, Ogueta S, Perez-Rigueiro J, Garcia JP, Martinez-Duart JM, *Biomol. Eng.* 2002; **19** (2-6): 239-242.
- [94] Tognarini I, Sorace S, Zonefrati R, Galli G, Gozzini A, Carbonell Sala S, Thyrión GD, Carossino AM, Tanini A, Mavilia C, Azzari C, Sbaiz F, Facchini A, Capanna R, Brandi ML, *Biomaterials* 2008; **29** (7): 809-824.
- [95] Chang EJ, Kim HH, Huh JE, Kim IA, Seung Ko J, Chung CP, Kim HM, *Exp. Cell. Res.* 2005; **303** (1): 197-206.
- [96] Larsson C, Emanuelsson L, Thomsen P, Ericson LE, Aronsson BO, Kasemo B, Lausmaa J, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 1997; **8** (12): 721-729.
- [97] Price N, Bendall SP, Frondoza C, Jinnah RH, Hungerford DS, *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; **37** (3): 394-400.
- [98] Doorn PF, Campbell PA, Amstutz HC, *Clin. Ortho. Relat. Res.* 1996; (329): S206-S216.
- [99] Jacobs JJ, Hallab NJ, Urban RM, Wimmer MA, *J. Bone Joint Surg.-Am.* 2006; **88A**: 99-102.
- [100] Ramcharitar S, Serruys PW, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2008; **8** (5): 305-314.
- [101] Lim CS, Yong J, Toh KM, *J. Mech. Med. Biol.* 2007; **7** (1): 89-100.
- [102] Hansi C, Arab A, Rzany A, Ahrens I, Bode C, Hehrlein C, *Catheter. Cardiovasc. Inter.* 2009; **73** (4): 488-496.
- [103] Wang GX, Deng XY, Tang CJ, Liu LS, Xiao L, Xiang LH, Quan XJ, Legrand AP, Guidoin R, *Artif. Cells Blood Subs. Biotech.* 2006; **34** (1): 11-25.
- [104] Diaz M, Sevilla P, Galan AM, Escolar G, Engel E, Gil FJ, *J. Biomed. Mater. Res. B- Appl. Biomater.* 2008; **87B** (2): 555-561.
- [105] Trepanier C, Leung TK, Tabrizian M, Yahia

- L, Bienvenu JG, Tanguay JF, Piron DL, Bilodeau L, *J. Biomed. Mater. Res.* 1999; **48** (2): 165-171.
- [106] Shih CC, Shih CM, Chows KY, Lin SJ, Su YY, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2007; **80A** (4): 861-873.
- [107] Otawara Y, Endo MM, Ogasawara K, Kubo Y, Ogawa A, Watanabe K, *J. Neurosurg.* 2006; **105** (5): 713-716.
- [108] Hanawa T, *Mater. Sci. Eng. C-Bio. Supramol. Syst.* 2004; **24** (6-8): 745-752.
- [109] Wever DJ, Veldhuizen AG, Sanders MM, Schakenraad JM, van Horn JR, *Biomaterials* 1997; **18** (16): 1115-1120.
- [110] Wataha JC, Lockwood PE, Schedle A, *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; **52**(2):360-364.
- [111] Lopez GD, *Medicina.* (Buenos Aires) 1993; **53** (3): 260-274.
- [112] Virtanen S, Milosev I, Gomez-Barrena E, Trebse R, Salo J, Kontinen YT, *Acta Biomaterialia* 2008; **4** (3): 468-476.
- [113] Wataha JC, O'Dell NL, Singh BB, Ghazi M, Whitford GM, Lockwood PE, *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; **58** (5): 537-544.
- [114] Witte F, Fischer J, Nellesen J, Crostack HA, Kaese V, Pisch A, Beckmann F, Windhagen H, *Biomaterials.* 2006; **27** (7): 1013-1018.
- [115] Olmedo DG, Tasat D, Guglielmotti MB, Cabrini RL, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2003; **14** (12): 1099-1103.
- [116] Merritt K, Brown SA, *J. Biomed. Mater. Res.* 1995; **29** (5): 627-633.
- [117] Hanawa T, *Mater. Sci. Eng. A-Struct. Mater. Prop. Microstruct. Process.* 1999; **267** (2): 260-266.
- [118] Andersson AS, Backhed F, von Euler A, Richter-Dahlfors A, Sutherland D, Kasemo B, *Biomaterials* 2003; **24** (20): 3427-3436.
- [119] Bigerelle M, Anselme K, Noel B, Ruderman I, Hardouin P, Iost A, *Biomaterials* 2002; **23** (7): 1563-1577.
- [120] Zhao G, Raines AL, Wieland M, Schwartz Z, Boyan BD, *Biomaterials* 2007; **28** (18): 2821-2829.
- [121] Lim JY, Dreiss AD, Zhou Z, Hansen JC, Siedlecki CA, Hengstebeck RW, Cheng J, Winograd N, Donahue HJ, *Biomaterials.* 2007; **28** (10): 1787-1797.
- [122] Kurella A, Dahotre NB, *J. Biomater. Appl.* 2005; **20** (1): 5-50.
- [123] Lao LL, Venkatraman SS, *J. Control. Rel.* 2008; **130** (1): 9-14.
- [124] Kathuria YP, *Int. J. Cardiol.* 2007; **119** (3): 380-383.
- [125] Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW, *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009; **6** (2): 113-126.
- [126] Raimondi MT, Pietrabissa R, *Biomaterials* 2000; **21** (9): 907-913.
- [127] Eisenbarth E, Velten D, Breme J, *Biomol. Eng.* 2007; **24** (1): 27-32.
- [128] Chu PK, *IEEE T. Plasma Sci.* 2007; **35** (2): 181-187.
- [129] Chu PK, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* 2006; **242** (1-2): 1-7.
- [130] Liu XM, Wu SL, Chan YL, Chu PK, Chung CY, Chu CL, Yeung KWK, Lu WW, Cheung KMC, Luk KDK, *J. Biomed. Materi. Res. A* 2007; **82A** (2): 469-478.
- [131] Nayab SN, Jones FH, Olsen I, *Biomaterials* 2007; **28** (1): 38-44.
- [132] Chu PK, *J. Vac. Sci. Tech. B* 2004; **22** (1): 289-296.
- [133] Muller R, Abke J, Schnell E, Macionczyk F, Gbureck U, Mehrl R, Ruszczak Z, Kujat R, Englert C, Nerlich M, Angele P, *Biomaterials* 2005; **26** (34): 6962-6972.
- [134] Shtansky DV, Gloushankova NA, Bashkova IA, Kharitonova MA, Moizhess TG, Sheveiko AN, Kiryukhantsev-Korneev PV, Osaka A, Mavrin BN, Levashov EA, *Surf. Coat. Tech.* 2008; **202** (15): 3615-3624.
- [135] Ratner BD, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 1992; **4** (1): 3-11.
- [136] Yang P, Huang N, Leng YX, Chen JY, Sun H, Wang J, Chen F, Chu PK, *Surf. Coat. Tech.* 2002; **156** (1-3): 284-288.
- [137] Valiulis AV, *J. Vibroeng.* 2007; **9** (4): 64-72.
- [138] Kon M, Ishikawa K, Miyamoto Y, Asaoka K, *Biomaterials* 1995; **16** (9): 709-714.
- [139] Zhu L, Ye X, Tang G, Zhao N, Gong Y, Zhao Y, Zhao J, Zhang X, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2007; **83A** (4): 1165-1175.
- [140] Alvarez K, Sato K, Hyun SK, Nakajima H, *Mater. Sci. Eng. C-Bio. Supramol. Syst.* 2008; **28** (1): 44-50.

- [141] Alves CM, Yang Y, Carnes DL, Ong JL, Sylvia VL, Dean DD, Agrawal CM, Reis RL, *Biomaterials* 2007; **28** (2): 307-315.
- [142] Bagno A, Piovan A, Dettin M, Chiarion A, Brun P, Gambaretto R, Fontana G, Di Bello C, Palu G, Castagliuolo I, *Bone* 2007; **40** (3): 693-699.
- [143] Bessa PC, Casal M, Reis RL, *J. Tissue Eng. Reg. Med.* 2008; **2** (2-3): 81-96.
- [144] Kathuria YP, *J. Mater. Proces. Tech.* 2005; **170** (3): 545-550.
- [145] Aronsson BO, Lausmaa J, Kasemo B, *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; **35** (1): 49-73.
- [146] Bagno A, Di Bello C, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2004; **15** (9): 935-949.
- [147] Singh R, Dahotre NB, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 2007; **18** (5): 725-751.
- [148] Engel E, Michiardi A, Navarro M, Lacroix D, Planell JA, *Trends Biotechnol.* 2008; **26** (1): 39-47.
- [149] Denkbas EB, Vaseashta A, *Nano* 2008; **3** (4): 263-269.
- [150] Robertson J, *Mater. Sci. Eng. R-Reports* 2002; **37** (4-6): 129-281.
- [151] Grill A, *Diamond Relat. Mater.* 1999; **8** (2-5): 428-434.
- [152] Roy RK, Lee KR, *J. Biomed. Mater. Res. B-Appl. Biomater.* 2007; **83B** (1): 72-84.
- [153] Donnet C, *Surf. Coat. Tech.* 1998; **101** (1-3): 180-186.
- [154] Olivares R, Rodil SE, Arzate H, *Diamond Relat. Mater.* 2007; **16** (10): 1858-1867.
- [155] Rodil SE, Ramirez C, Olivares R, Arzate H, Reyes-Gasga J, Magana C, *Diamond Relat. Mater.* 2006; **15** (9): 1300-1309.
- [156] Rodil SE, Olivares R, Arzate H, *Bio-Medical Mater. Eng.* 2005; **15** (1-2): 101-112.
- [157] Rodil SE, Olivares R, Arzate H, Muhl S, *Diamond Relat. Mater.* 2003; **12** (3-7): 931-937.

Dra. Sandra Elizabeth Rodil Posada

Actualmente es Académico-Investigador en el INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES (IIM) de la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM). Doctor en Ciencias por la UNIVERSIDAD DE CAMBRIDGE (Inglaterra, 2001). Licenciatura en Física y Maestría en Ciencias (Materiales) por la UNAM.

Experta en el depósito de películas delgadas depositadas por técnicas asistidas por plasmas, entre las que vale mencionar películas de carbono amorfo, nitruros y óxidos metálicos. Las áreas de aplicación de dichos recubrimientos incluyen aplicaciones biomédicas, resistencia a la corrosión y al desgaste. Experta en técnicas de caracterización espectroscópica de materiales, incluyendo elipsometría espectroscópica, espectroscopia de fotoelectrones (XPS) y Auger, así como espectroscopia de pérdida de energía de electrones (EELS). Ha publicado alrededor de 50 artículos en revistas indexadas y cuenta con más de 700 citas a sus trabajos.