

Qué es la biocompatibilidad?

C. Oldani, N. Salvatierra, L. Reyna, R. Taborda

Laboratorio de Biocompatibilidad

Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales – Universidad Nacional de Córdoba

Av. Vélez Sársfield 1611 – 5016 Córdoba – Argentina

Correo electrónico: coldani@efn.uncor.edu

Resumen

Cuando se habla de un material que va a estar en contacto con alguna parte del cuerpo humano (*biomaterial*), el concepto va ligado indefectiblemente a la biocompatibilidad. La Biocompatibilidad se describe como la cualidad que tiene un biomaterial de generar una respuesta biológica aceptable durante el tiempo y modo de contacto de una aplicación específica. La ausencia de rechazo de un implante o de un dispositivo por parte del organismo implica una aceptación tanto biológica, como química y mecánica. La norma internacional que regula esta importante propiedad es la norma ISO 10993, que en sus 20 partes indica los ensayos a realizar en función del tiempo y tipo de contacto del biomaterial con los tejidos del organismo vivo. La realización de estos ensayos del material, in-vitro e in-vivo, requiere de un laboratorio multidisciplinario especializado en los mismos, con incumbencia de profesionales de diferentes áreas, tanto de la medicina, como de la biología, veterinaria, química e ingeniería.

La Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales (FCEFYN) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), a través de la Cátedra de Biomateriales de la Carrera de Ingeniería Biomédica, ha planteado la necesidad de contar en el país con un laboratorio de evaluación de la biocompatibilidad, designando a tal fin a un grupo inicial de profesionales para comenzar a trabajar en el proyecto de creación y organización del mencionado laboratorio.

Un biomaterial debe reemplazar una parte o función del cuerpo humano de forma segura, fiable, económica y fisiológicamente aceptable. Se usan una variedad de dispositivos y materiales en el tratamiento de una enfermedad o lesión. Entre ellos, y sólo a modo de ejemplo, se pueden mencionar: catéteres, empastes dentales, suturas, agujas, implantes, etc.

El factor más importante que distingue un biomaterial de cualquier otro material es su capacidad de existir en contacto con tejidos del cuerpo humano sin causar un grado inaceptable de efectos adversos. Las características de los tejidos y los biomateriales son muy diferentes: los tejidos están hidratados, son celulares, estructuralmente muy complejos y anisotrópicos, cambian con la edad y en respuesta a ~~con~~ diferentes estímulos. En cambio, los biomateriales son acelulares, generalmente anhidros, con una microestructura más o menos compleja pero estándar y reproducible. Según especificaciones de diseño pueden ser tanto estables como biodegradables, bioabsorbibles e isotrópicos o anisotrópicos. A todo esto, hay que añadir que el organismo humano está diseñado para reconocer lo que le es propio y rechazar lo que le es ajeno a fin de defenderse de agresiones exteriores.

La manera en que se desarrolla y se sostiene la coexistencia entre biomateriales y tejidos ha sido de interés para los científicos en materiales y los usuarios de dispositivos médicos por muchos años: intentar realizar la sustitución del tejido por un biomaterial de manera óptima y por un tiempo prolongado es un reto que la ciencia todavía no ha conseguido.

Los avances científicos en el marco del reconocimiento de los fenómenos que ocurren en la interfaz material-sistema biológico ha permitido prolongar la vida útil de los biomateriales y dispositivos. En este sentido es fundamental el aporte que se realiza desde la Ciencia de los Biomateriales para la identificación del tipo de interacciones así como para el estudio de estrategias y procedimientos tendientes a la modulación, direccionamiento y control de los procesos biológicos desde la superficie del biomaterial.

Es claro que hay muchas formas diferentes de interacción entre materiales y tejidos, de tal forma que esta coexistencia debe ser un compromiso y la selección o diseño de un biomaterial capaz de proveer el mejor desempeño en el dispositivo se ha basado en la adquisición de conocimiento acerca de esas interacciones. Esto es lo que se discute cuando uno habla de biocompatibilidad.

Si bien el término biocompatibilidad es muy usado, aún hay incertidumbre acerca de los fenómenos que colectivamente contribuyen a su determinación.

Como los biomateriales se usan en aplicaciones cada vez más diversas y complejas (ingeniería de tejidos, sensores invasivos, provisión de medicamentos, dispositivos médicos implantables, etc.) esta incertidumbre sobre los mecanismos y las condiciones para la biocompatibilidad, se vuelve un impedimento serio para el desarrollo de estas nuevas tecnologías.

Los requerimientos para seleccionar biomateriales se basan en: no-tóxicos, no-inmunogénico, no-trombogénico, no-cancerígeno, no-irritante y así sigue la lista. Por lo tanto, estos “no” se vuelven, por defecto, la definición de biocompatibilidad.

Hay que sumar a esto tres factores que iniciaron la re-evaluación de la definición de biocompatibilidad:

- El primer factor se refiere a que la respuesta de un material individual específico puede variar de un sitio de aplicación a otro. por lo que la biocompatibilidad no solamente depende de las características del material sino que también habrá que definir la situación en la cual el material está siendo usado.
- El segundo es que un número creciente de aplicaciones requieren que el material reaccione específicamente con el tejido en vez de que sea ignorado por él, tal como se requiere con un material inerte.
- El tercero y en un contexto similar, algunas aplicaciones requieren que el material se degrade en el cuerpo en vez de permanecer indefinidamente.

Así, se puede definir la biocompatibilidad como¹: **la habilidad de un material para comportarse con una respuesta satisfactoria en una situación específica.**

Además de las características propias del biomaterial, hay muchas otras variables que también influyen la biocompatibilidad de un material: naturaleza y calidad de la intervención clínica que ubica el biomaterial en contacto con los tejidos, las características del individuo (edad, sexo, estado inmunológico, movilidad física, estilo de vida, antecedentes farmacológicos), el diseño del dispositivo y la relación física entre el dispositivo y el cuerpo, la presencia o ausencia de microorganismos y endotoxinas. En la Tabla 1¹ se presentan las principales variables a tener en cuenta en cuanto a los materiales y a la respuesta del cuerpo.

Es sabido que los biomateriales y los dispositivos médicos constituyen categorías muy diversas y heterogéneas, pero es obligación de los fabricantes el establecer la seguridad y vida útil de sus productos antes de comercializarlos. Por esto, se deben realizar estudios preclínicos del potencial nocivo de los materiales o componentes para minimizar el riesgo clínico.

Actualmente, los controles de seguridad de los dispositivos médicos están guiados por los estudios recomendados por la International Organization for Standardization (ISO) 10993-1². Hasta el presente, se encuentran 20 partes aceptadas o bajo preparación. Los ensayos que se deben usar en una evaluación de la biocompatibilidad incluyen procedimientos de citotoxicidad, sensibilización, irritación dérmica y reactividad intracutánea, toxicidad sistémica aguda, toxicidad subcrónica, mutagénesis, implantación, hemocompatibilidad, toxicidad crónica y carcinogénesis.

Muchas partes de esta norma han sido aceptadas como normas internacionales. En la Unión Europea se debe cumplir la directiva de seguridad de dispositivos médicos desde junio de 1998 y en Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) adoptó la norma en 1995. En Argentina, la

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) mediante la Disposición N° 4306/1999, establece los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos dentro de los que se encuentran los relativos a las propiedades químicas, físicas y biológicas. Allí se hace referencia, entre otras cosas, a que los productos deberán diseñarse y fabricarse con especial atención a la compatibilidad recíproca entre los materiales utilizados y los tejidos biológicos, células y líquidos corporales (biocompatibilidad), teniendo en cuenta la finalidad prevista del producto.

Tabla 1: Variables que pueden influenciar la respuesta del biomaterial

<p>Material</p> <p>Composición bulk, micro (o nano)-estructura, morfología Cristalinidad o cristalografía Constantes elásticas Contenido de agua, balance hidrofóbico-hidrofílico Macro, micro y nano porosidad Composición química superficial, gradientes químicos, movilidad molecular superficial Topografía superficial Energía superficial Propiedades eléctricas-electrónicas superficiales Parámetros de corrosión, toxicidad de iones metálicos (para materiales metálicos) Perfiles de degradación, forma y toxicidad de productos de degradación (para polímeros) Aditivos, catálisis, contaminantes y su toxicidad (para polímeros) Perfiles de disolución/degradación, degradación de productos tóxicos (para cerámicos) Desgaste</p>
<p>Respuesta del cuerpo</p> <p>Adsorción y desorción de proteínas Efectos citológicos generales Producción de células gigantes extrañas, formación de tejido granular Comportamiento de fibroblastos y fibrosis Respuesta celular específica de los tejidos u órganos Adhesión plaquetaria Producción de anticuerpos, respuesta celular inmune Hipersensibilidad aguda o baja Respuesta mutagénica, genotoxicidad Toxicidad reproductiva Formación de tumores</p>

El procedimiento para usar la norma ISO 10993 se ilustra en la Fig. 1. La norma es aplicable sólo para dispositivos que están directa o indirectamente en contacto con el cuerpo o con los fluidos corporales. Si un dispositivo debe ajustarse a la norma, el primer paso es la caracterización del material. Tal caracterización no siempre va seguida de una evaluación biológica, porque puede haber suficientes datos históricos como para verificar que el dispositivo cumple los requerimientos de la norma. Si los materiales y/o el uso que se le va a dar al dispositivo son diferentes de cualquier dispositivo seguro conocido, se debe realizar la evaluación biológica. Siguiendo la norma, se debe elegir un programa de ensayos satisfactorios dependiendo del tipo y duración del contacto con el cuerpo.

La necesidad de evaluar biológicamente un dispositivo médico depende del material usado en el dispositivo, el tipo de contacto con el cuerpo y la duración de este contacto. Un dispositivo diseñado para contacto superficial por un tiempo limitado (< 24 horas) no necesita de una evaluación biológica tan rigurosa como un implante de exposición permanente hecho del mismo material. La norma ISO 10993-1 divide los dispositivos médicos en tres categorías principales: dispositivos superficiales, dispositivos de comunicación externa y dispositivos implantables. Cada categoría es luego dividida en subcategorías de acuerdo al tipo de contacto a que está expuesto el paciente.

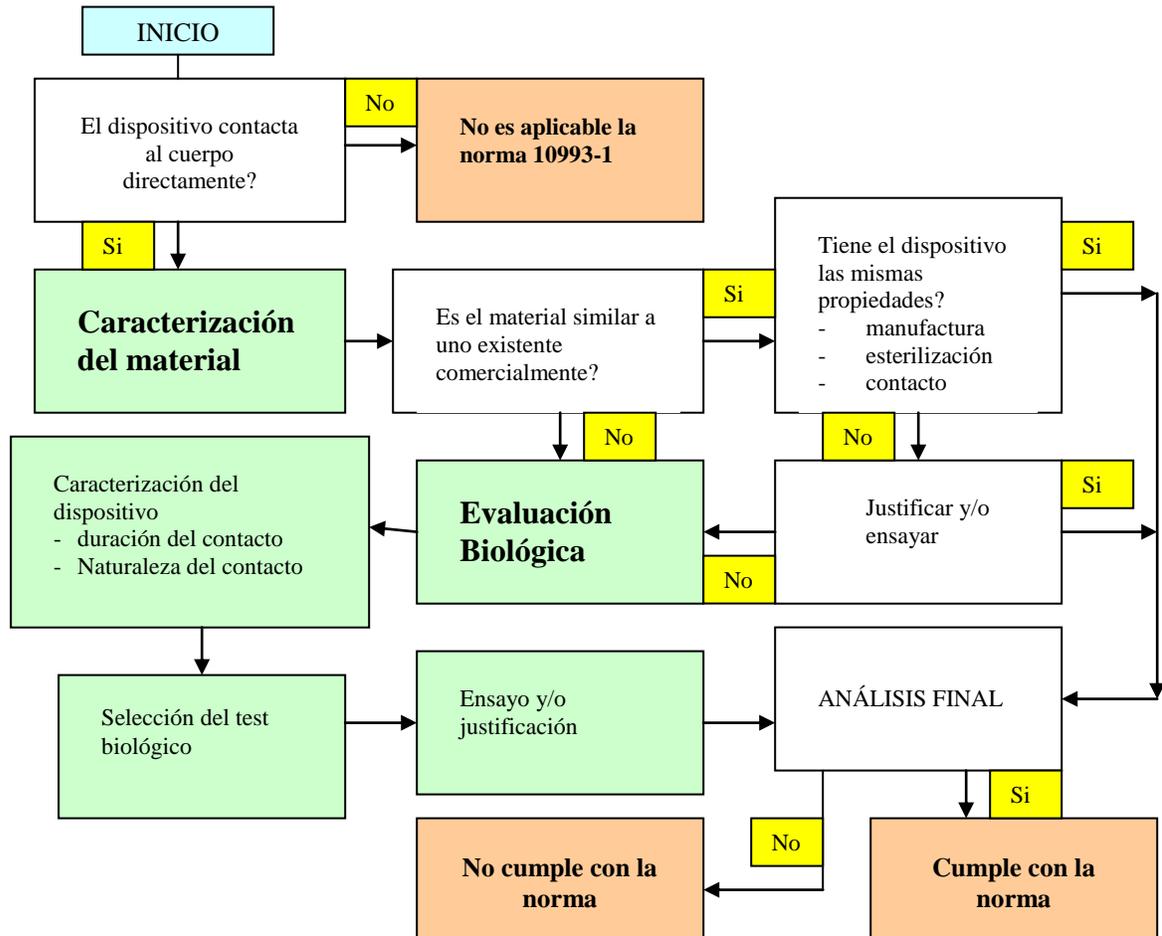


Fig. 1: Diagrama de flujo ilustrando las etapas de la evaluación de acuerdo a la norma ISO 10993-1.

La elección de un programa de ensayos dependerá del tiempo de contacto: contacto limitado (< 24 horas), contacto prolongado (24 horas a 30 días) y contacto permanente (> 30 días). La matriz de ensayos propuestos por la norma no se debe considerar como una lista de control, sino como una guía para calificar la toxicidad, teniendo también en consideración la información sobre el material y los datos históricos de dispositivos similares.

Como se deduce de lo anterior, establecer la biocompatibilidad de un dispositivo médico y de sus materiales es de gran importancia para asegurar la seguridad del producto. Pero el análisis biológico no es lo único a evaluar. Sumado a ésta, otra consideración importante es que el producto o material debe tener las propiedades morfológicas, físicas y mecánicas necesarias para cumplir con la función propuesta. Esto se ve reflejado en una de las últimas partes de la norma, la 10993-19 (*Physico-*

chemical, morphological and topographical characterization of materials), en vigencia desde el año 2006. El alcance de la misma involucra la identificación y evaluación de las propiedades fisicoquímicas, mecánicas, morfológicas y topográficas de los materiales en dispositivos médicos finales. Esto está limitado a las propiedades que son relevantes para la evaluación biológica y el uso propuesto para el dispositivo ³.

Para la Caracterización Fisicoquímica ⁴ se aprovecha el hecho de que en los últimos años han evolucionado un gran número de ensayos. Todos son relevantes, sensibles y rápidos y proveen información invaluable para establecer la seguridad de un material y su biocompatibilidad. Estos tests comprenden análisis infrarrojo, ensayos fisicoquímicos acuosos y no acuosos, cromatografía gaseosa y líquida de alta *performance*, espectroscopía de absorción atómica y espectroscopía inductiva y de plasma.

Para la Caracterización Morfológica y Topográfica, tanto la microscopía óptica como la electrónica Microscopía Electrónica de Barrido(SEM)- Microscopía electrónica de Transmisión (TEM), Microscopía Electrónica de Fuerza Atómica(AFM) pueden dar información muy valiosa sobre la estructura de la masa y superficie del biomaterial.

La rugosidad de las superficies determina el tipo de interacción entre un dado biomaterial y los tejidos o fluidos corporales, afectando la adsorción de proteínas e intermediarios bioquímicos precursores de otras reacciones biológicas.

Los métodos de Ensayos Mecánicos son usados para evaluar los materiales bajo una variedad de condiciones de carga (tensiones y deformaciones). El análisis de las propiedades de un material es útil en la caracterización de materiales durante su selección y recepción, en análisis de falla y en la validación de los procesos de manufactura. Las propiedades mecánicas se pueden determinar para todo tipo de materiales encontrados en los dispositivos médicos, tanto metales, cerámicos, polímeros y compuestos.

La realización de los ensayos del material y de los estudios in-vitro e in-vivo, previstos en la norma ISO 10993-1, requiere disponer de laboratorios multidisciplinarios especializados y bioterios así como de profesionales expertos en diferentes áreas (medicina, biología, veterinaria, química e ingenierías).

Se ha relevado que no existe en el país ni en Sudamérica un laboratorio de estas características aunque existen algunos centros que realizan sólo algunos de los ensayos especificados en la ISO 10993.

En la FCEFyN de la UNC, el tema de la necesidad de contar en el país con un laboratorio de evaluación de la biocompatibilidad, ya está instalado desde hace un tiempo, a través de la Cátedra de Biomateriales de la Carrera de Ingeniería Biomédica.

Actualmente hay un grupo inicial de profesionales dedicados a la realización de los primeros pasos tendientes a la creación de dicho laboratorio, contando con aporte de PROMEI (Proyecto de Mejoramiento de la Enseñanza en Ingeniería).

Conclusiones

En este trabajo se intentó mostrar la importancia de la biocompatibilidad, su normativa y las formas de evaluarla, cuando se habla de biomateriales y de su uso en dispositivos médicos.

La biocompatibilidad es la propiedad que rige la utilización de materiales en aplicaciones médicas. La importancia de su evaluación queda demostrada por el hecho de que todos los países del primer mundo tienen normas o disposiciones que la rigen. En nuestro país la ANMAT determina las condiciones mínimas que deben cumplir los dispositivos médicos para ser comercializados con especial atención a la compatibilidad recíproca entre los materiales utilizados y los tejidos biológicos, células y líquidos corporales.

La principal norma de aplicación en el tema de evaluación de la biocompatibilidad es la ISO 10993 que en sus 20 partes no sólo instrumenta la forma de evaluar biológicamente los materiales y dispositivos

médicos sino también tiene en cuenta la caracterización de los biomateriales y dispositivos desde el punto de vista químico, morfológico y mecánico.

En la FCEFyN de la Universidad Nacional de Córdoba ya se han dado los primeros pasos en la implementación de un Laboratorio de Biocompatibilidad.

Referencias

¹ D.F. Williams; “*On the mechanism of biocompatibility*”, *Biomaterials* 29 (2008) 2941-2953.

² Diferentes partes de la norma ISO 10993, donde se las puede adquirir y consultar sus abstracts (<http://www.iso.org/iso/search.htm?qt=10993&sort=rel&type=simple&published=on>)

³ Norma ISO 10993 Parte 19.

⁴ D. Albert; “*The growing importance of materials characterization in biocompatibility testing*”, *Medical Device & Diagnostic Industry*, march 2002.