

COLECCIÓN PARANINFO  
PRIMA LECTIO



STVDIVM  
GENERALE  
CAESARAV-  
GVSTANAE  
CIVITATIS



Universidad Zaragoza

INGENIERÍA BIOLÓGICA. UNA INGENIERÍA PARA EL SIGLO XXI · MANUEL DOBLARÉ CASTELLANO

# INGENIERÍA BIOLÓGICA. UNA INGENIERÍA PARA EL SIGLO XXI

Manuel Doblaré Castellano



STVDIVM  
GENERALE  
CAESARAV-  
GVSTANAE  
CIVITATIS



Prensas Universitarias  
de Zaragoza  
Universidad Zaragoza





INGENIERÍA BIOLÓGICA.  
UNA INGENIERÍA PARA EL SIGLO XXI.  
(REFLEXIÓN SOBRE LA INTERACCIÓN  
ENTRE INGENIERÍA Y BIOLOGÍA)



INGENIERÍA BIOLÓGICA.  
UNA INGENIERÍA PARA EL SIGLO XXI.  
(REFLEXIÓN SOBRE LA INTERACCIÓN  
ENTRE INGENIERÍA Y BIOLOGÍA)

Manuel Doblaré Castellano

Prensas Universitarias de Zaragoza

STVDIVM  
GENERALE  
CAESARAV  
GVSTANAE  
CIVITATIS

COLECCIÓN PARANINFO  
PRIMA LECTIO

© Manuel Doblaré Castellano

© De la presente edición, Prensas Universitarias de Zaragoza  
1.ª edición, 2010

Prensas Universitarias de Zaragoza

Edificio de Ciencias Geológicas

c/ Pedro Cerbuna, 12 • 50009 Zaragoza, España

Tel.: 976 761 330. Fax: 976 761 063

puz@unizar.es <http://puz.unizar.es>

Impreso en España

Imprime:

ISBN: 978-84-15031-47-5

Depósito legal:

Insertar lema, dedicatoria o imagen (pedir al autor)





## PREFACIO

La Ciencia nunca resuelve un problema  
sin crear diez nuevos.

George Bernard Shaw

Cuando a primeros de junio pasado el Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza, el profesor Dr. Manuel López Pérez, me planteó la posibilidad de redactar e impartir la lección inaugural del curso 2010-11, mi primera reacción fue doble: por un lado, el reconocimiento del honor que se me hacía y que debo agradecer en este momento; y por otro, el conocido terror a no cumplir las expectativas o no llegar a tiempo.

Sin embargo, también entendí la oportunidad que se me brindaba no solo para divulgar el campo de trabajo en el que se ha centrado la mayor parte de mi actividad de investigación en los últimos doce años, sino también para intentar transmitir al claustro, estudiantes y conciudadanos presentes mi convicción profunda sobre el protagonismo creciente de las nuevas disciplinas frontera. Con este objetivo, me apoyaré en el ejemplo de una emergente, aunque todavía en consolidación, como es la Ingeniería Biológica, no directamente identificable con las más conocidas Bioingeniería o Biotecnología.

Comentaré, por tanto, algunos de los ámbitos en los que la Ingeniería interacciona con la Biología, con mayor énfasis, lógicamente, en aquellos con los que me encuentro más familiarizado. Así, en el primer capítulo hablaré

de la Ingeniería Biomédica, disciplina bastante consolidada en nuestro entorno inmediato, incluyendo su definición, contexto y aplicaciones. Recorreré también muy brevemente algunos subcampos que forman parte de la investigación actual de nuestro grupo, como el comportamiento funcional de los tejidos biológicos, sus propiedades físicas y principalmente mecánicas, y, finalmente, la capacidad autorregeneradora de algunos de ellos.

Seguidamente, repasaré algunas de las lecciones que la Naturaleza (o la Biología, si se quiere) da a la Ciencia e Ingeniería, y que el ser humano intenta aprovechar para la creación de productos o procesos de características peculiares. Este tipo de aplicaciones, basadas en conceptos biológicos, entra dentro del campo de la Biomimética, otra disciplina frontera entre Ingeniería y Biología donde ahora, y al contrario que en el caso anterior, son los conceptos, formas, estructuras y patrones biológicos los que se utilizan en el diseño de nuevos ingenios artificiales. Un ejemplo basado en la capacidad de autorreparación de los tejidos biológicos es el nuevo concepto de materiales artificiales autorreparables, de los que me limitaré a plantear los conceptos básicos para su diseño y las vías principales disponibles para su fabricación.

Finalmente, el hombre intenta no solo sustituir o aprovechar directa o indirectamente los materiales o sistemas biológicos, sino que pretende ir mucho más allá, controlándolos, modificándolos e incluso creándolos artificialmente. Obviamente, en este caso, la interacción entre Biología e Ingeniería es mucho más intensa y exigente. Por ejemplo, en fracturas óseas con complicaciones, grandes quemados o artrosis degenerativa, el proceso de autorregeneración tisular es insuficiente o no se

produce, siendo necesario acudir a otra aproximación, todavía en sus inicios, pero con un tremendo futuro, como es la Ingeniería de Tejidos. Este parece ser el camino adecuado para crear órganos en el laboratorio y con ello solventar los problemas más importantes en el trasplante, como la falta de donantes y las reacciones inmunológicas.

El futuro se presenta con muchos más retos y oportunidades: nuevos materiales híbridos (biológico-sintéticos) y multifuncionales, órganos sintéticos y mejorados, regeneración inducida, e incluso la creación de vida artificial como último objetivo. Todos ellos son caminos a explorar cooperativamente por la Biología como proveedora de las bases y la Ingeniería como aglutinadora de las tecnologías y a través de su particular visión del planteamiento y resolución de problemas. Concluiré, pues, remarcando el ámbito disciplinario de otra combinación fructífera entre ambas, la Ingeniería Biológica, distinguiéndola de otras y justificando su interés.



# I

## INGENIERÍA BIOMÉDICA.

### ALGUNAS IDEAS SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS

La Ciencia de hoy es la tecnología de mañana.

Edward Teller

#### **1. Ingeniería Biomédica. Concepto y ámbito**

El enorme avance que ha experimentado la Medicina durante la segunda mitad del siglo xx e inicios del presente no habría sido posible sin la aportación concurrente de avanzadas tecnologías que han permitido el desarrollo de nuevas soluciones a problemas médicos seculares. De hecho, este es uno de los sectores industriales de mayor crecimiento en la economía mundial [EUCOMED, 2000], lo que, unido al incuestionable peso económico y social del sector salud (cerca de 7 millones de españoles tienen más de 65 años y más de 3,5 millones son discapacitados), está conduciendo a una demanda creciente de profesionales y de investigación relacionados con la concepción, diseño, fabricación, evaluación, certificación, comercialización, reparación y adiestramiento en el uso de equipos, instrumentos y tecnologías médicos. La Academia Nacional de Ingeniería americana estima que, en el momento actual, existen en Estados Unidos más de 50 000 ingenieros biomédicos, mientras

que distintos estudios predican que la Bioingeniería será una de las áreas con mayor oferta de empleo en Estados Unidos en el año 2050.

Entendida en sentido amplio, la Ingeniería Biomédica o Bioingeniería aplica los principios y métodos ingenieriles a la comprensión, definición y resolución de problemas en Biología y Medicina, incorporando aspectos relacionados con la electrónica, informática, materiales, mecánica, comunicaciones, química, etc., además de los propios de las ciencias de la vida. En cuanto a aplicaciones, los resultados derivados de la Ingeniería Biomédica van desde dispositivos simples como plataformas para calzado, dientes artificiales o fijaciones de fracturas, hasta las modernas maravillas, que incluyen los marcapasos, máquinas sustitutivas del corazón-pulmón, tecnologías avanzadas y multimodales de imagen, nanosensores, órganos artificiales, implantes y prótesis avanzadas, etc.

Las raíces de la Ingeniería Biomédica se hunden en los primeros desarrollos de la electrofisiología, que se originaron hace aproximadamente 150 años. En 1848, DuBois-Reymond publicó el texto de título *Ueber die tierische Elektrizitat*. Un contemporáneo suyo, Hermann von Helmholtz (1821-1894), conocido como «el padre de la Bioingeniería», hizo amplias contribuciones en los campos de la Óptica, Acústica, Termodinámica, Electrodinámica, Fisiología y Medicina. En concreto, estudió la visión, la transferencia de sonidos y el tono de voz e identificó la resistencia del tejido muscular y nervioso a la corriente eléctrica. Étienne Jules Marey (1830-1904) destacó por sus importantes investigaciones en el campo de la cinemática del aparato locomotor. Fue el primer científico que construyó aparatos de medida para el estudio del movimiento humano, que desarrolló una plataforma

de fuerza donde se podían visualizar las fuerzas entre el pie y el suelo, y que utilizó la fotografía en el estudio del movimiento humano.

En 1895, Wilhelm Roentgen descubrió accidentalmente lo que un tubo de rayos catódicos podía hacer sobre una pieza de papel recubierta de platinocianuro de bario. Roentgen supuso que el tubo debía de emitir algún tipo de rayos penetrantes que él denominó rayos «X», por desconocidos [Cullity, 1956]. Este hecho desencadenó un gran interés por las propiedades de penetración y destrucción de los tejidos por los rayos X, una línea de investigación que se fue extendiendo y concretando en otros campos y aplicaciones y que mucho más tarde desembocó en las modernísimas tecnologías de captación de imagen médica como la Tomografía Axial Computerizada (TAC), la Resonancia Magnética (RMN), la Difusión Tensorial (DTI) o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), entre otras, eliminando virtualmente la necesidad de la cirugía exploratoria (figura 1).

La Ingeniería Biomédica, como combinación de la ingeniería, medicina y ciencia, emergió a principios del siglo xx. Entre la primera y segunda guerras mundiales, varios departamentos universitarios comenzaron distintas investigaciones en Biofísica. Uno de ellos ofrecía además una cierta formación formal: el Oswalt Institute for Physics in Medicine, fundado en 1921 en Fráncfort, y precedente del actual Max Planck Institute for Biophysics. El fundador del Instituto, Friedrich Dessauer, fue pionero en el estudio de los efectos biológicos de la radiación ionizante. El Oswalt Institute y la Universidad de Fráncfort pronto establecieron conexiones formales que condujeron al primer programa de doctorado en Biofísica en 1940.





FIGURA 1. *Uno de los primeros aparatos de rayos X y moderno escáner de tomografía axial computerizada*

En 1943, se fundó la Sociedad de Biofísica de Alemania, y cinco años más tarde, se celebró la primera conferencia sobre esta temática en Estados Unidos. Fue un encuentro con solo 20 presentaciones y una audiencia inferior a 100 personas, mientras que en la conferencia de 1961 el número de inscritos fue superior a 3000. En 1968 se funda la American Society of Biomedical Engineering para, literalmente, «promover el incremento del conocimiento en esta disciplina y su utilización».

Cuatro universidades: la Johns Hopkins University, la University of Pennsylvania, la University of Rochester y la Drexel University, fueron las primeras que plantearon programas específicos para la formación en Ingeniería Biomédica. Sin embargo, casi inmediatamente, muchas otras empezaron a impartirla ante la creciente demanda de profesionales y el consiguiente apoyo financiero de los National Institutes of Health (NIH) americanos. En 1982, el número de universidades en Estados Unidos con estos estudios ascendía a 171; en la actualidad, este número se ha incrementado a más de 200, repartidas aproximadamente a partes iguales entre las que ofrecen únicamente estudios de máster y de doctorado y las que imparten también los de grado.

En Europa, los estudios de Ingeniería Biomédica se iniciaron a principios de la década de los setenta. Paulatinamente fueron implantados en casi todos los países europeos, frecuentemente como enseñanzas que cubrían los tres ciclos universitarios convencionales. Actualmente, son muy pocos los países de la OCDE que no disponen de estudios de Ingeniería Biomédica. Uno de ellos es España, donde tan solo en los últimos años un número muy reducido de universidades ha venido ofreciendo estudios de máster y doctorado en Ingeniería Biomédica: una de ellas es la Universidad de Zaragoza. La implantación de los nuevos grados, siguiendo el esquema Bolonia, está cambiando este panorama. En este momento están en fase de implantación o de diseño alrededor de diez titulaciones de grado en Ingeniería Biomédica en España, algunas en universidades de muy poca tradición, pero que han entendido la importancia de esta disciplina en el presente industrial y sanitario español.

Un hito importante en el desarrollo internacional de la Ingeniería Biomédica tuvo lugar en el año 2000 cuando el presidente Clinton firmó el decreto de creación del National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) como uno más de los NIH. De acuerdo con la página web del NIBIB, su misión es «mejorar la salud promoviendo descubrimientos fundamentales, diseños y desarrollo, así como la traslación y asesoría sobre las capacidades tecnológicas». El Instituto coordina los programas de imagen biomédica y Bioingeniería de otras agencias e institutos NIH y facilita la transferencia de tales tecnologías a aplicaciones en el campo médico [<http://www.nibib.nih.gov/>].

En España, una iniciativa similar condujo en noviembre de 2006 a la creación, por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III,

del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, formado en la actualidad por 49 grupos distribuidos en toda la geografía española, seleccionados por paneles internacionales, y cuyos ámbitos de trabajo recorren el diagnóstico avanzado y multimodal, la telemedicina e instrumentación inteligente, la ingeniería tisular e implantología, los sistemas de liberación de fármacos, los nanobiosensores o la captación mejorada de imágenes médicas, entre otros [<http://www.ciber-bbn.es>]. Esta iniciativa, de enorme importancia, está siendo tomada como referencia en muchos otros países europeos. La sede oficial del CIBER-BBN, desde su fundación hasta el momento presente, ha estado localizada en Zaragoza. No estoy, sin embargo, completamente seguro de que hayamos aprovechado esta oportunidad para consolidar e impulsar este ámbito investigador, formativo e industrial en nuestra Comunidad.

## **2. Comportamiento funcional de los tejidos biológicos**

Una necesidad común a cualquiera de las aplicaciones de la Ingeniería Biomédica es el disponer de una buena comprensión del comportamiento funcional de los tejidos vivos. Estos materiales poseen cualidades muy interesantes que afectan de forma determinante a su fisiología y que han sido objeto de aprovechamiento e imitación por los seres humanos desde los albores de la civilización. Entre las principales podemos citar la multifuncionalidad, la capacidad de adaptación, la autorreparación y el ser biodegradables y totalmente reciclables. Estas propiedades, tan particulares y deseables, son resultado de una compleja interacción entre su morfología, estructura y las propiedades físicas y químicas de sus componentes. Además, en contraste con muchos materiales artificiales

que se fabrican por calentamiento y aumento de presión, la fabricación de materiales derivados biológicamente se produce en condiciones ambientales, con mínimos residuos y contaminación [Gordon, 1976].

Cuando hablamos de tejidos biológicos, es habitual distinguir entre tejidos duros y blandos. Los primeros incluyen materiales como el hueso, los cuernos o las conchas de las tortugas, que tienen una función resistente muy acusada y son materiales rígidos y razonablemente resistentes. Por el contrario, los tejidos blandos son todos los demás, y en ellos la función resistente, aun existiendo, está compensada por otras que les exige una alta deformabilidad y con ello una estructura y composición diferentes. A continuación haremos una breve descripción de cada uno, considerándolos inicialmente como materiales inertes, es decir, al margen de las células en ellos presentes responsables de su crecimiento, mantenimiento, reparación y adaptación. Algunas de estas funciones se tratan en la sección siguiente de forma específica.

La mayoría de los tejidos vivos, tanto duros como blandos, son multifásicos, coexistiendo al menos una fase sólida y otra fluida, estando además la primera formada, en general, por un compuesto de materiales orgánicos, cristales inorgánicos y fases amorfas. La diferencia esencial entre unos y otros es la existencia o no de la fase inorgánica. Este componente mineral en los tejidos duros les proporciona la resistencia, mientras que los componentes orgánicos dan lugar a la ductilidad (deformabilidad). Las interfases entre la materia orgánica blanda y el relativamente duro material inorgánico son de primordial importancia en las propiedades del compuesto, por lo que la naturaleza ha elaborado estrategias para asegurar su integridad en condiciones muy exigentes.

La característica más llamativa de los biocomposites duros es que la matriz orgánica ocupa apenas el 5% del volumen, pero da lugar a una mejora considerable en las propiedades mecánicas del mineral. Por ejemplo, la concha de la oreja de mar (*haliotis*) deriva sus extraordinarias propiedades mecánicas de una estructura organizada jerárquicamente, empezando por una gruesa capa proteica de entre 20 y 30 nm, formada por proteínas orgánicas como la quitina y la lustrina, entre otras, prosiguiendo con cristales individuales de aragonito polimorfo de 20 a 30 nm, en forma de bloques de 0,5-10 micras de espesor [Meyers, 2006]. Esta mezcla de plaquitas quebradizas y de capas delgadas de biopolímeros elásticos inhibe la propagación de grietas y consigue un material fuerte y resistente. La gruesa capa externa de estas conchas está compuesta de nácar (figura 2). Los mecanismos de deformación y la mecánica del nácar han sido investigados por Wang et ál. [Wang, 2001] y Barthelat et ál. [Barthelat, 2007], mientras que sus propiedades mecánicas han sido medidas por varios autores [Jackson, 1988; Sarikaya, 1995]. Jackson et ál., por ejemplo, obtuvieron un valor del módulo elástico de aproximadamente 70 GPa (en seco) y 60 GPa (en húmedo) y una resistencia a la tracción de aproximadamente 170 MPa (en seco) y 130 MPa en (húmedo). Sarikaya et ál. [Sarikaya, 1995] obtuvieron una tenacidad a fractura de aproximadamente  $8 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{-1/2}$ , y una tensión de fractura de aproximadamente 185 MPa, que son superiores a las de muchas cerámicas ingenieriles. Como resultado, el nácar tiene de 500 a 3000 veces mayor tenacidad que su componente inorgánico principal, la tiza, que constituye el 95% de su masa.

El hueso es otro ejemplo de material biológico de alto rendimiento que combina materiales orgánicos blandos (colágeno, proteoglicanos y proteínas no colágenas), que

contribuyen a sus propiedades a tracción, con un mineral (hidroxiapatita) que le confiere la rigidez y resistencia a compresión. Como en el nácar, la estructura del hueso está organizada en varias escalas, con seis o siete niveles de jerarquía [Weiner, 1998]. A nivel molecular, filamentos de colágeno se unen para formar una molécula de tropocolágeno. Tales moléculas están dispuestas de manera escalonada para superponerse y dejar espacios en cada extremo. Una secuencia de tales moléculas constituye una microfibrilla, que a su vez se agrupan para formar grandes fibrillas. Dentro de las fibrillas de colágeno se incrustan los cristales minerales nanoscópicos de hidroxiapatita [Tai, 2006]. La disposición tridimensional de las fibrillas es un factor importante en las propiedades de los huesos [Weiner, 1998]. Las fibrillas de colágeno alineadas forman fibras que sirven como el bloque principal para la conformación de estructuras más grandes: lamelas y osteonas. Observaciones recientes han mostrado una gran variedad de mecanismos asociados a la microescala que contribuyen a la tenacidad del hueso. Entre ellos, la viscoplasticidad, del colágeno, la desviación de las microgrietas y la aparición de conexiones entre los labios de las microgrietas [Nalla, 2005; Peterlik, 2006].

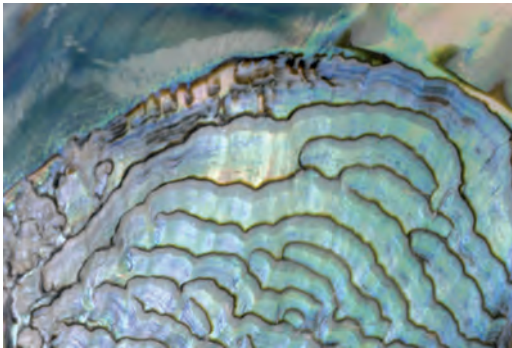


FIGURA 2. Esquema de capas del nácar

A nivel macroscópico, la constitución y estructura de los huesos difieren de animal a animal e incluso dentro del mismo animal de lugar a lugar con el fin de servir necesidades específicas. En general, su resistencia a compresión es tan solo algo inferior a la del acero, mientras que es tres veces más ligero y diez veces más flexible. Además, la estructura del tejido óseo no es uniforme, siendo un material heterogéneo, poroso y anisótropo y con comportamiento diferente a tracción y compresión [Cowin, 1979]. De hecho, el comportamiento mecánico del hueso se relaciona de forma bastante directa con su porosidad,  $n$  (figura 3). Esta varía en los humanos entre el 5 y el 95%, aunque lo habitual es encontrar porosidades muy altas o muy bajas. Así, se suele distinguir entre hueso esponjoso o trabecular ( $n = 50-95\%$ ) y compacto o cortical ( $n = 5-10\%$ ). El primero se encuentra en huesos cuboidales y planos y en las extremidades de huesos largos, mientras que el hueso compacto suele encontrarse en la parte externa de los huesos, rodeando al hueso esponjoso, formando una lámina externa. La combinación de ambas formas una estructura tipo «sándwich», muy conocida en ingeniería como una composición altamente optimizada [Cowin, 1979].

El diferente comportamiento direccional (anisotropía macroscópica) es también consecuencia de diferentes estructuras microscópicas que dependen del tipo de hueso. En el cortical, la anisotropía está asociada a la orientación de las osteonas, mientras que en el esponjoso depende esencialmente de la orientación espacial de las trabéculas (figura 3). Con objeto de cuantificar la anisotropía del tejido esponjoso, Cowin [Cowin, 1979] introdujo el concepto de «tensor tisular» o «tensor de estructura», definiéndolo como un tensor de segundo orden, definido positivo, cuyos ejes principales son coincidentes con las direcciones principales de las trabéculas y cuyos autovalores son proporcionales

les a la cantidad de masa de la estructura trabecular asociada a cada dirección principal. Muchos autores [Odgaard, 1997] han medido dicho tensor utilizando diferentes técnicas, y han concluido que todas ellas caracterizan bien la estructura anisótropa del tejido óseo trabecular.

Utilizando este concepto de «tensor de estructura» y mediante una caracterización de su distribución espacial y el uso de un criterio de fractura anisótropa, fuimos capaces de predecir distintos mecanismos y cargas de fractura ante diferentes condiciones [Gómez-Benito, 2005*a*]. En concreto, se analizaron diversos tipos de fracturas de cadera debidas a la contracción del glúteo, prediciendo con éxito diferentes localizaciones de dichas fracturas, subtrocantéreas e intertrocantéreas (figura 4).

Más interesante, pero también más complejo, es el comportamiento de los tejidos denominados blandos. Para este tipo de materiales, el módulo elástico es del orden de las tensiones a las que se ven sometidos, es decir, se alcanzan deformaciones del orden del 100%. Algunos casos típicos corresponden a las arterias y venas, cartílagos, ligamentos, tendones, músculos o piel. En general, son materiales compuestos formados por una matriz orgánica muy flexible reforzada por fibras de colágeno y elastina. La organización, por ejemplo, de los tendones presenta una estructura jerárquica tal como se muestra en la figura 5 [Fung, 1993], mientras que en venas y arterias son dos las familias de fibras existentes orientadas de forma helicoidal y girando en ángulos opuestos con el fin de aportar rigidez circunferencial para soportar la presión interna [Holzapfel, 2000]. Otra de las características típicas de los tejidos biológicos blandos es su distribución por capas. Este fenómeno se puede observar en los cartílagos, la piel, la córnea y de forma especialmente clara en los vasos sanguíneos.



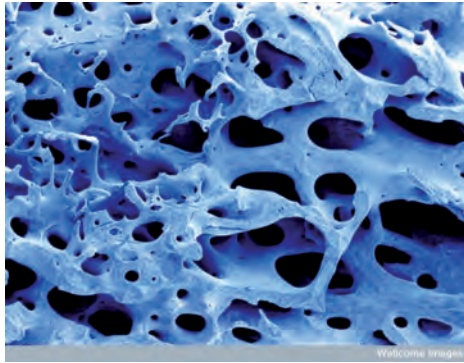


FIGURA 3. Estructura porosa, heterogénea y anisotrópa del hueso trabecular

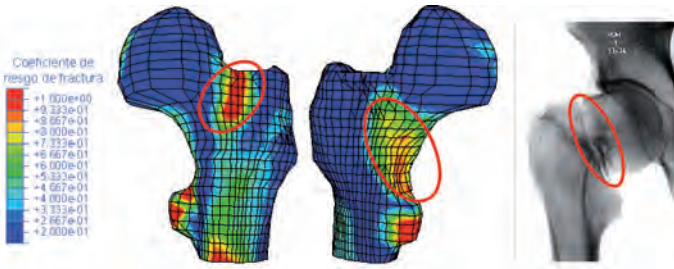


FIGURA 4. (a) Factor de riesgo de fractura; (b) Radiografía de una fractura

Su comportamiento depende de nuevo de su composición y estructura, especialmente del porcentaje de fibras, sus características, direccionalidad y tipo de agrupamiento. Así, los tejidos especializados en la resistencia a tracción (i. e., los ligamentos) son ricos en fibras, y su orientación coincide esencialmente con la dirección del esfuerzo al que están sometidos, mientras que los que absorben elásticamente las fuerzas de compresión (i. e., los cartílagos) son ricos en proteoglicanos y con las fibras distribuidas en varias direcciones. La mayoría de ellos

están sometidos a grandes deformaciones y son fuertemente anisótropos, además de prácticamente incompresibles en un amplio rango de deformaciones.

Los tejidos hidratados, como el cartílago (articular, meniscos, discos intervertebrales, etc.), tienen, por el contrario, un comportamiento altamente compresible ante cargas lentas, debido a la evacuación del fluido interior. El objeto principal de este comportamiento es el de proporcionar a las articulaciones sinoviales unas óptimas condiciones de lubricación, fricción, desgaste, absorción de impactos y distribución de la carga [Pérez del Palomar, 2006]. También hay que tener en cuenta el comportamiento viscoelástico, inducido por la fricción interna entre las fibras y entre estas, la matriz y el fluido, que da lugar a dependencias de la velocidad de deformación, lo que es singularmente importante en situaciones de carga cíclica y cuando se trata de mantener una determinada tensión a largo plazo, como sucede en las plastias de sustitución ligamentosa [Peña, 2007].

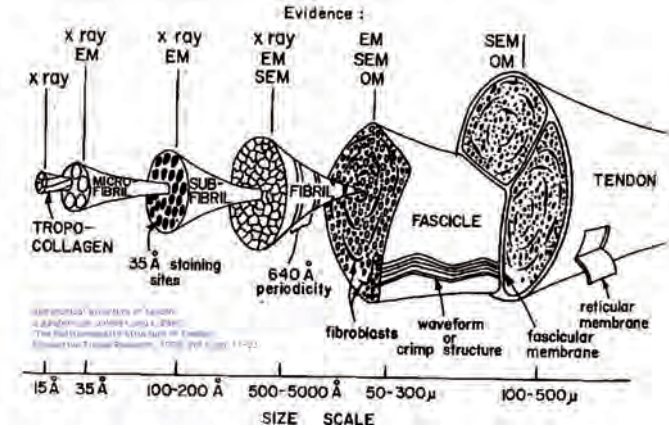


FIGURA 5. Esquema de la estructura jerárquica de los tendones

Un tejido blando muy especial es la seda de araña. Es esta una estructura construida a partir de una fibra unidimensional muy fuerte, continua, insoluble en agua y muy resistente a la lluvia, el viento y la luz del sol [Bar-Cohen, 2006]. La seda tejida por las arañas tiene un diámetro de alrededor de la micra y es tres veces más resistente que el acero para el mismo espesor; puede alargarse hasta dos veces su longitud inicial y es tan ligera que el tejido necesario para dar la vuelta al mundo pesaría 320 gramos. Estas características pueden encontrarse individualmente en algunos otros materiales; lo absolutamente excepcional es encontrar todas ellas en uno solo. Como en el resto de materiales biológicos, la superioridad de la seda de araña se encuentra en su composición química y microestructura. El material base es la queratina, una proteína básica en la composición del pelo, las plumas, uñas y piel, formada por cadenas helicoidales de aminoácidos unidas de forma cruzada y limitadas por enlaces ligeros de hidrógeno que le otorgan la elasticidad. En el conducto por el que pasa la seda antes de salir del cuerpo del animal, células especializadas eliminan agua de la proteína líquida; los átomos de hidrógeno del agua se bombean a otra parte del conducto, donde crean un baño ácido. Cuando las proteínas de la seda entran en contacto con este ácido se pliegan y forman puentes, endureciéndola y dando lugar a un material mucho más resistente y elástico que el kevlar, uno de los materiales más flexibles y resistentes fabricados por el hombre. De hecho, si el plegado de las proteínas se pudiese conseguir sin defectos en la misma forma que lo hace la araña, se podrían producir industrialmente trenzados basados en seda con propiedades desconocidas entre los materiales artificiales. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la seda de araña es muy inestable: se

degrada muy rápidamente, y, por tanto, no es factible su uso industrial para productos duraderos, al menos sin modificaciones en su composición o estructura.

Por supuesto, existen otros muchos tejidos blandos, cada uno con sus características y funciones, existiendo en todos los casos una maravillosa identificación entre forma, composición y función que ha sido destacada por muchos autores [Carter, 2001] y que, de nuevo, maravilla al hombre como ejemplo de la evolución natural.

### **3. Autorreparación de tejidos vivos**

Además del comportamiento «pasivo» anteriormente descrito, los tejidos biológicos son materiales vivos que crecen, evolucionan y se autorreparan hasta un cierto punto a lo largo de su vida, modificando su estructura, en un proceso de adaptación al entorno específico en el que desarrollan su función, y que responde genéricamente al nombre de *adaptación funcional* o *remodelación tisular*. Este proceso a largo plazo sirve también, en muchos casos, para la reparación de las microfisuras que se pueden producir durante su función. De hecho, aunque el crecimiento y el cambio de forma se producen esencialmente en la infancia, y la macrorreparación se activa de forma transitoria tras una fractura o lesión interna, la adaptación y microrreparación tisular se producen, por el contrario, a lo largo de toda la vida [Carter, 1987].

El daño en tejidos biológicos, ya sea parcial o total, es muy común. Puede deberse a una sobrecarga por encima de la resistencia del tejido en cuestión, o bien a carga cíclica que produce la acumulación gradual de daño, que, eventualmente, puede llevar en algunos casos a una fractura catastrófica (fracturas por tensión o fatiga en el

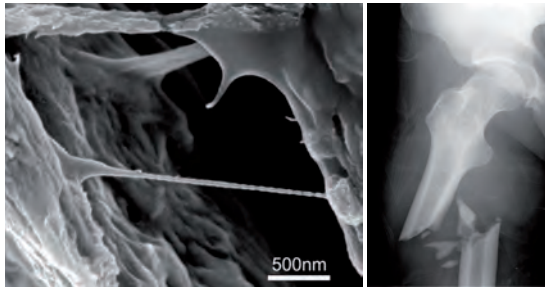


FIGURA 6. *Fracturas en tejido óseo. (a) Microfisura con ligamento; (b) Fractura catastrófica*

tejido óseo o muscular, por ejemplo) (figura 6a). Este tipo de fracturas se producen cuando el daño no se repara con la rapidez suficiente en el proceso habitual de remodelación [Doblaré, 2005].

Una fractura macroscópica activa procesos de reparación (cicatrización, consolidación ósea, etc.) (figura 6b). Este tipo de fracturas tiene una gran incidencia dentro del ámbito sanitario. Así, un mejor entendimiento de la influencia del entorno mecánico en el proceso de consolidación ósea permitiría reducir el periodo de rehabilitación y el diseño de protocolos paciente-específicos, con el consecuente interés económico y social [Gómez-Benito, 2005b].

Otro problema que afecta a millones de personas es la artrosis, que, inducida por la acumulación de daño en el cartílago articular, deriva en ocasiones en la aparición de defectos condrales (figura 7). La regeneración natural del cartílago es muy pobre, siendo, pues, de gran importancia el conseguir un mejor entendimiento del ambiente mecanobiológico en el que esta se desarrolla con objeto de mejorar los protocolos de tratamiento y terapias actuales, como la microfractura ósea o la mosaicoplastia,

o bien promover y optimizar otras nuevas, como la Ingeniería Tisular [Hunziker, 2002].

Finalmente, la cicatrización de heridas es un complejo proceso fisiológico con muchas complicaciones asociadas, y que, en condiciones graves, hace sufrir a los pacientes y puede llegar a movilidad limitada o nula, y a una pobre calidad de vida (figura 8). En tales condiciones, los pacientes necesitan intervención quirúrgica (en algunos casos, repetida) y seguir un régimen de cuidado permanente de las heridas que incluye distintos tratamientos y visitas periódicas al hospital [Clark, 1996].

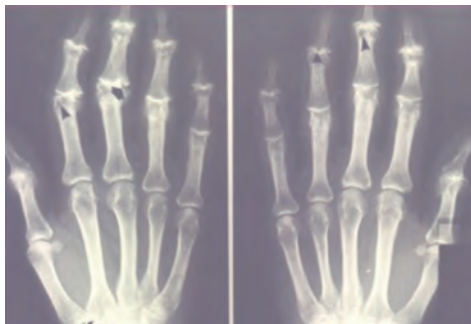


FIGURA 7. *Artrosis en las articulaciones de la mano*



FIGURA 8. *Heridas en pie diabético*

Las células son los agentes principales de todos estos procesos de autorreparación en los que se modifican las propiedades y estructura de los tejidos, así como del crecimiento de los mismos. Las poblaciones celulares actúan de forma coordinada en procesos como la proliferación, diferenciación, migración, apoptosis (muerte programada) y producción de matriz extracelular, entre otros. Estos procesos están controlados, además de por la carga genética, por complejos fenómenos de interacción célula-célula y célula-matriz, así como por otros factores expresados por el citoplasma y núcleo celulares en respuesta a demandas específicas del entorno que incluyen no solo la deformación mecánica, sino otros estímulos, eléctricos y electromagnéticos, además de la dependencia de la edad, modulación hormonal, condiciones patológicas y efectos de la dieta (epigenética).

En nuestro grupo nos hemos centrado en los últimos años en entender el papel de las deformaciones mecánicas en la respuesta biológica, con énfasis especial en el crecimiento, degeneración, adaptación, regeneración y reparación tisular. De hecho, las deformaciones mecánicas son esenciales en muchos de estos procesos y son parcialmente responsables de la evolución natural. En gran parte, somos como somos por vivir en un planeta con una gravedad como la de la Tierra. Además, la mecánica influye en la biología en todas las escalas: la molecular (mecánica del ADN, plegamiento de proteínas), la celular (de la que hablaremos seguidamente) y, obviamente, la tisular y orgánica, que trataremos después con más detalle.

Las células son capaces de «sentir» la deformación mecánica local inducida por las cargas externas y por las microfisuras, y de responder de forma adecuada median-

te la expresión de proteínas específicas, moviéndose, adhiriéndose a la matriz circundante, y también dividiéndose o diferenciando a otros tipos celulares [Wells, 2008]. Para ello es necesario un mecanismo completo de mecanotransducción, que incluye [Bershadsky, 2006]:

- El sistema de mecanorrecepción, que identifica el o los mecanismos que transmiten la información asociada al nivel de deformación a la célula receptora.
- El sistema de mecanotransducción, que describe el proceso de transformación de la señal mecánica a otra señal intracelular capaz de ser transmitida y entendida por otras células efectoras que realizarán alguna otra actividad asociada.
- El sistema de comunicación, que permite transmitir la señal de las células receptoras a las efectoras (que pueden coincidir).

La mecanodetección se basa en la conexión existente entre el citoesqueleto y la matriz extracelular a través de integrinas. El citoesqueleto está conectado a una placa submembránica compuesta por un complejo multiproteico con más de 50 proteínas, el cual, a su vez, se conecta a la matriz extracelular a través de integrinas específicas. Las moléculas, a las que usualmente se anclan en la matriz extracelular, son las fibrillas de colágeno, la laminina y la fibronectina, mientras que en el interior se forman ensamblados multiproteicos compuestos por moléculas señalizadoras que transfieren la energía mecánica almacenada en la matriz extracelular al citoesqueleto. De cualquier forma, la relación exacta entre canales iónicos, integrinas, factores de crecimiento y hormonas todavía no es conocida de forma completa [Zamir, 2001].

Las células se comunican por las *gap junctions* mediante liberación de iones a través de canales iónicos y median-



te transmisión directa de fuerzas en las denominadas *tight junctions*. También es posible la utilización de canales de flujo para difundir las sustancias químicas señalizadoras. Tal parece ser el caso del tejido óseo, donde la red de canalículos que une las lagunas donde se encuentran las células receptoras (los osteocitos) y estos con las primeras efectoras (osteoblastos y células de borde) se utiliza para esta función (figura 9) [Cullinane, 2002].

En la actualidad, se está haciendo un relevante esfuerzo multidisciplinar entre biólogos, médicos e ingenieros para establecer modelos mecanobiológicos fiables y útiles en la práctica clínica. Estos permitirán conseguir un mejor entendimiento de los patrones de comportamiento de los tejidos vivos, de la influencia de patologías determinadas y del efecto de fármacos sobre un proceso celular concreto, y con ello plantear protocolos de experimentación de forma más dirigida y menos costosa. Los problemas más graves en estos casos, en lo que a modelado y resolución se refiere, son la existencia de múltiples problemas acoplados

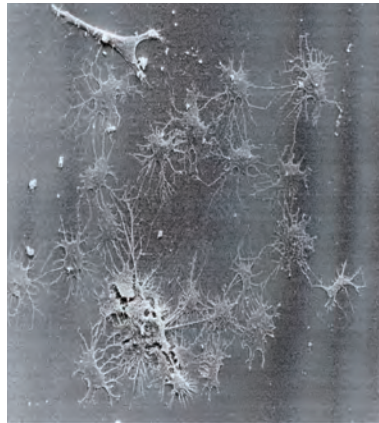


FIGURA 9. *Osteocitos y sistema de comunicación en el tejido óseo*

con muy distintas constantes de tiempo, la fuerte relación micro-meso-macro, con varias escalas espaciales a correlacionar y, finalmente, la poca información disponible para validar los modelos desarrollados, junto con la fuerte variabilidad de los parámetros implicados.

Por todo ello, la mayoría de las aproximaciones que se han realizado hasta el momento han sido muy fenomenológicas y basadas preferentemente en el establecimiento de reglas directas de conexión entre el estímulo externo (relacionado con la deformación mecánica) y el resultado final (producción de tejido esencialmente) [Garikipati, 2004]. En nuestro grupo nos centramos inicialmente en diferentes aplicaciones (remodelación ósea, consolidación ósea, etc.) para desembocar, por fin, en un marco general de formulación de procesos mecanobiológicos [Doblaré, 2005]. En él se incluyen efectos tales como la mecánica, el crecimiento y producción tisular o el daño, y todo esto acoplado con los procesos celulares básicos de proliferación, diferenciación, migración, muerte y producción de matriz. Todo ello, para varias poblaciones celulares y en el contexto de la teoría de medios continuos multifásicos y multicompuestos.

A continuación describiré de forma escueta algunos de los campos donde más hemos trabajado y que pueden servir como prototipos de los procesos de autorreparación tisular.

Como hemos señalado antes, el hueso, además de ser un material rígido y tenaz, se regenera continuamente, adapta su estructura al entorno local en el que se encuentra y puede autorrepararse tras una fractura traumática. El proceso de generación del nuevo hueso y eliminación del antiguo es continuo, de tal forma que en un individuo sano entre el 15 y el 25% del esqueleto se

regenera cada año [Huiskes, 2000]. Esto es posible por la existencia de células especializadas que cumplen varias funciones. Así, las deformaciones mecánicas son detectadas en el hueso por los osteocitos, células óseas que se encuentran embebidas en el interior del tejido en las denominadas «lagunas óseas». Los osteocitos actúan como sensores de deformación [Huiskes, 2000], liberando distintas sustancias bioquímicas que permiten reclutar otro tipo de células denominadas osteoclastos, que están especializadas en disolver el hueso (mineral y colágeno), dejando cavidades en la superficie o interior del material. A continuación, los osteoclastos reclutan a un tercer grupo celular, los osteoblastos. Estos producen colágeno, que posteriormente será mineralizado en un proceso lento de biomineralización que dura varios años, dando lugar finalmente al hueso neoforado (figura 10). Todas las células del hueso, a excepción de los osteoclastos, están interconectadas a través de las ramificaciones de los osteocitos formando una red celular conectada (CNN) (figura 8). Esta red aporta una ruta para el paso rápido de iones y de moléculas mensajeras [Cowin, 2000].

La remodelación ósea es, pues, consecuencia de un proceso simultáneo de formación y reabsorción tisular, de forma que la masa ósea local se mantiene en una situación de equilibrio dentro de un rango de deformación, variable para cada hueso, edad y función. Fuera de este rango, deformaciones menores se traducen en una pérdida de masa, mientras que mayores deformaciones inducen un aumento. A modo de ejemplo, en los viajes espaciales prolongados, se produce una pérdida de masa considerable, de hasta un 7% de la total del esqueleto [Collet, 1997], habiéndose demostrado que esta reducción puede prevenirse mediante estímulos de alta frecuencia y corta duración [Goodship, 1998].

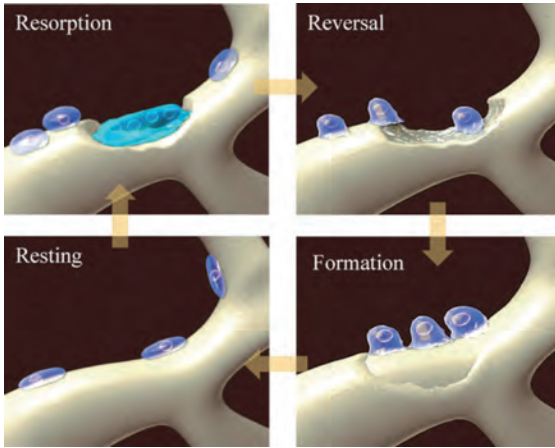


FIGURA 10. Esquema del proceso de remodelación ósea

Aunque se han propuesto muchos estímulos mecánicos diferentes [Brown, 1990], parece que existe una clara correlación entre la velocidad de deformación y la hipertrofia del hueso [O'Connor, 1982]. De hecho, las cargas intermitentes son más efectivas que las estáticas. Otros autores sostienen que el daño en la matriz ósea puede afectar a la capacidad del osteocito de detectar la deformación, habiéndose comprobado que las microgrietas internas están asociadas con zonas de reabsorción ósea, que es el primer paso en el proceso de remodelación [Verbogt, 2000].

Ambos efectos están de acuerdo con el hecho, defendido por varios autores, de que el principal agente que controla los mecanismos celulares es el movimiento del fluido inducido por la deformación. Se ha sugerido que un flujo relativamente pequeño puede estimular a los osteocitos transmitiendo tensiones sobre sus ramificaciones. Además, mediante la acción del fluido, las deforma-

ciones en el tejido se amplifican hasta alcanzar valores a los que sí se ha demostrado responden los osteocitos [You, 2001]. El movimiento del fluido intersticial a través de canalículos y lagunas no solo cumple, por tanto, las funciones de transporte de los nutrientes y evacuación de desechos, sino que ejerce sobre las ramificaciones celulares una fuerza lo bastante grande como para ser detectada por los osteocitos, que reaccionan generando potenciales eléctricos y señales bioquímicas. Así, se ha demostrado que son capaces de traducir con rapidez la deformación mecánica en prostaglandina y óxido nítrico [Klein-Nulend, 1995].

El modelado matemático de todos estos efectos es complejo. No es extraño, pues, que los modelos se hayan ido complicando a lo largo de la historia, incorporando progresivamente los efectos antes enunciados. Así, la primera expresión que trató de relacionar la estructura particular del tejido óseo, y a partir de ella sus propiedades mecánicas, con el estado tensional al que se encuentra sometido suele atribuirse a Julius Wolff (1834-1910), quien estableció lo que se conoce en la literatura como «ley de Wolff» [Wolff, 1884]. Esta aseguraba que la característica estructura del tejido óseo trabecular está regulada por las trayectorias de las tensiones principales a las que se encuentra sometido. Basándose en el hecho de que las direcciones principales de tensión son perpendiculares, Wolff pensaba que las trayectorias del alineamiento óseo trabecular debían intersectar de forma perpendicular, formando una red ortogonal. Por eso criticó los dibujos del anatomista suizo von Meyer (figura 11), en los cuales las trabéculas no intersectaban en ángulos rectos (figura 11). Hoy día se sabe que no es la estructura trabecular, sino su promedio homogeneizado, el que sigue aproximadamente la ley de Wolff [Cowin, 2001].

La mayoría de los modelos que se han propuesto y siguen proponiéndose para reproducir este proceso de adaptación son fenomenológicos y se basan en la idea de que el hueso necesita un cierto nivel de estímulo mecánico para mantener sus características, por lo que intenta autorregularse para mantener dicho nivel, lo que se conoce como *proceso homeostático* (véase [Doblaré, 2004] para una revisión). En la actualidad están comenzando a aparecer algunos modelos que, por el contrario, incorporan los principales procesos biológicos e incluso bioquímicos además de los mecánicos (véase [Doblaré, 2005] para una revisión del tema). En la figura 12 se muestra la distribución de densidad ósea obtenida con este modelo después de 1000 días para el fémur sano y tras implantación de una prótesis Exeter [García-Aznar, 2005]. Se observa una clara pérdida de masa ósea en la zona proximal interna del córtex. Además, la cantidad de hueso reabsorbida va decreciendo de la zona proximal a la distal. La cantidad y localización de la reabsorción ósea están en muy buena correspondencia con los resultados experimentales observados y mostrados en la figura 12c [Maloney, 2002].

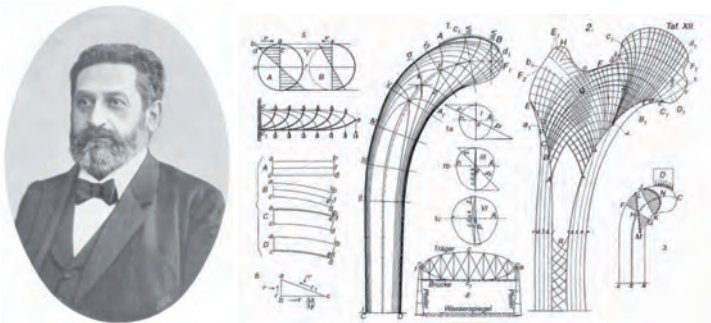


FIGURA 11. (a) Retrato de Julius Wolff;  
 (b) Trayectorias de las trabéculas según von Meyer

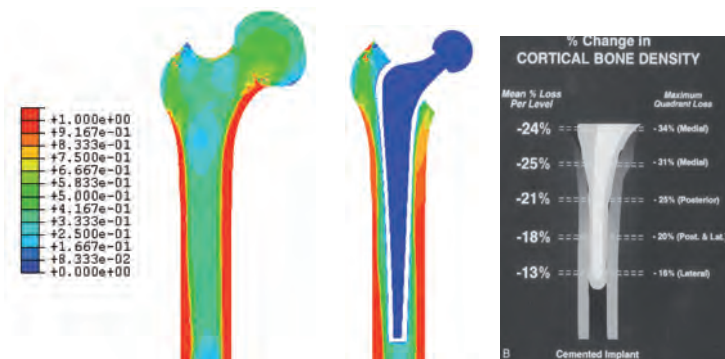


FIGURA 12. Distribución de densidades tras implantación de una prótesis Exeter

La consolidación de fracturas óseas es la respuesta biológica ante una lesión traumática con el fin de restituir la forma original del hueso fracturado. Después de la fractura se activa un complejo proceso celular consistente en inflamación, crecimiento, diferenciación tisular, osificación y remodelación. Inicialmente, en los primeros días, el proceso inflamatorio comienza a eliminar el tejido dañado circundante y a configurar un hematoma. Al mismo tiempo, los fibroblastos proliferan y los capilares empiezan a invadir el área dañada, formando un tejido denominado *de granulación* en respuesta a las citoquinas liberadas por el tejido dañado. El papel de este nuevo tejido es muy importante porque permite la invasión de las células mesenquimales al lugar de la fractura y constituye un primer esqueleto sobre el que se configurará la producción del nuevo tejido regenerado. Si la estabilidad mecánica es adecuada, las células madre mesenquimales comienzan a diferenciar a osteoblastos en zonas alejadas del foco de fractura, formándose hueso intramembranoso. A continuación, se produce la diferenciación en hueso y cartílago en

diferentes partes del callo óseo, como consecuencia de la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos y condrocitos. Al mismo tiempo, el frente de osificación intramembranosa avanza hacia el centro del callo. Posteriormente, la osificación endocondral comienza con la calcificación del cartílago y su posterior sustitución por hueso, hasta conseguir la consolidación completa. Más tarde aún, se reabsorbe el callo externo, y el hueso intramembranoso en el foco de fractura se remodela en hueso cortical más organizado [Einhorn, 1998].

Todo este proceso depende muy directamente del movimiento relativo de los fragmentos óseos, así como de la distribución de deformaciones en las proximidades del foco de fractura. De hecho, en ausencia de movimiento o cuando este es muy pequeño se produce únicamente la osificación intramembranosa sin paso intermedio por cartílago, mientras que, por el contrario, si el movimiento interfragmentario, como consecuencia de una estabilización incorrecta, es muy grande, se puede producir daño en el tejido de granulación alterándose el proceso normal de regeneración y desembocando en una no-uni6n [Claes, 1997].

De nuevo se han desarrollado muchos modelos computacionales durante los 6ltimos a6os para simular la consolidaci6n de fracturas 6seas [Carter, 1988; Claes, 1999; Kuiper, 1997; Ament, 2000; Prendergast, 1997; Bail6n-Plaza, 2001; entre otros varios]. M6s recientemente, en G6mez-Benito y colaboradores [G6mez-Benito, 2005] desarrollamos un modelo matem6tico continuo que simula el proceso de regeneraci6n de fracturas y el crecimiento del callo, as6 como la s6ntesis, degradaci6n, da6o, calcificaci6n y remodelaci6n de la matriz extrace-



lular con el tiempo. Para resolver el conjunto de ecuaciones que definen matemáticamente el proceso se utilizó el Método de los Elementos Finitos. Para estudiar la influencia del tamaño de la separación entre fragmentos de la fractura sobre la rigidez y tamaño del callo óseo se simularon separaciones distintas (1 mm, 2 mm y 6 mm). Los resultados se compararon con un experimento en ovejas realizado por Claes y colaboradores [Claes, 1997]. En las figuras siguientes (figuras 13 a 15) se observa la tendencia en la evolución de la concentración de los distintos tipos de células. Cuatro semanas después de la fractura podemos ver (figura 13) como, en la separación de 1 mm, el frente de osificación avanza desde el periosteo hacia el callo, estando este ocupado principalmente por células de cartílago (condrocitos), mientras que unos pocos fibroblastos se sitúan entre el callo y el foco de fractura. En la figura 14 podemos observar como la tendencia para la separación de 2 mm es la misma, pero en este caso se forma un callo de mayor tamaño y el avance del frente de osificación es más lento. Sin embargo, cuando se examina la evolución en la separación de 6 mm (figura 15), se observa que es distinta a los casos anteriores; el frente de osificación avanza desde el periosteo, pero el callo está ocupado por fibroblastos que generan un tejido fibroso de baja calidad. Ocho semanas después de la fractura, las separaciones de 1 mm y 2 mm (figuras 13 y 14) han consolidado formando el puente óseo entre los fragmentos fracturados. Por el contrario, en la de 6 mm el callo de fractura continúa ocupado por tejido fibroso (figura 15), por lo que en este caso se predice una no-unión o pseudoartrosis, como de hecho ocurrió en los experimentos de Claes y colaboradores [Claes, 1997].

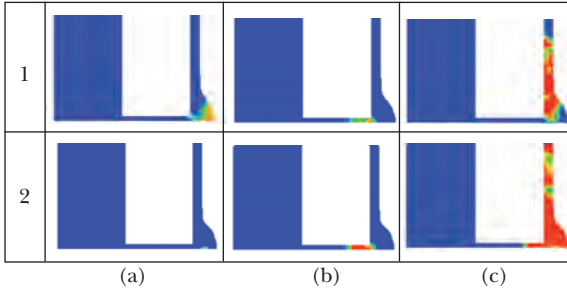


FIGURA 13. Evolución de la concentración de (a) células de cartilago, (b) fibroblastos, (c) células óseas para una separación de fractura de 1 mm; 4 semanas (1) y 8 semanas (2) después de la fractura.

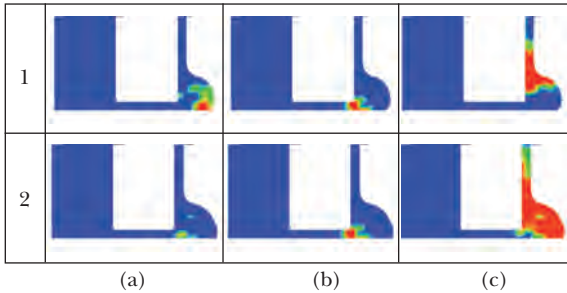


FIGURA 14. Evolución de la concentración de (a) células de cartilago, (b) fibroblastos, (c) células óseas para la separación de 2 mm; 4 semanas (1) y 8 semanas (2) después de la fractura.

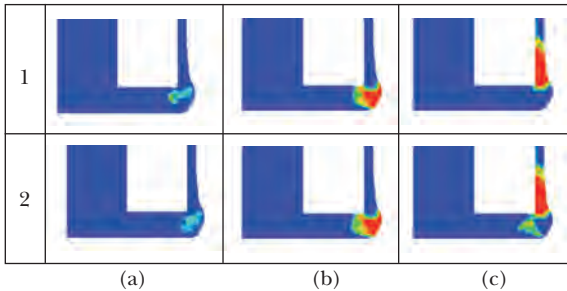


FIGURA 15. Evolución de la concentración de (a) células de cartilago, (b) fibroblastos, (c) células óseas para la separación de 6 mm; 4 semanas (1) y 8 semanas (2) después de la fractura.

Finalmente, la cicatrización de heridas cutáneas es un proceso que se produce mediante la combinación de varios mecanismos químicos y mecánicos que interactúan entre sí (figura 16).

En este proceso pueden distinguirse distintas fases que se solapan parcialmente entre sí: la inflamación, la fase proliferativa y, por último, la remodelación [Murray, 2003] (figura 16). La fase inflamatoria comienza inmediatamente después de la lesión y progresa durante unos pocos días. En esta fase, el sangrado y la posible entrada de materia infecciosa se paran mediante la coagulación. Posteriormente se produce el comienzo de la liberación de distintos factores de crecimiento, y los fagocitos son atraídos para limpiar la herida de contaminantes. La fase de proliferación se extiende durante varias semanas después de la lesión e incluye el proceso de angiogénesis (reparación de la red vascular), la reepitelialización (cierre de la herida por mitosis y migración de células epiteliales a la zona de la herida), la síntesis de matriz extracelular (el tejido que da soporte estructural a las células) y la contracción de la herida (reducción del área de la herida mediante la tracción ejercida por las células). Finalmente, la fase de remodelación dura varios meses y consiste en el reemplazo, tanto como sea posible, de la matriz extracelular formada por el tejido de cicatrización por nuevo tejido original, es decir, sin daño, y la eliminación de las células cicatrizantes por apoptosis.

La transición entre los diferentes eventos y fases que se suceden hasta la reparación exitosa de una herida está regulada por la interacción con el entorno físico en que esta se produce, y en particular, de forma importante, por el comportamiento de los tejidos subyacentes (incluyendo su remodelación a largo plazo). Por supuesto, tam-

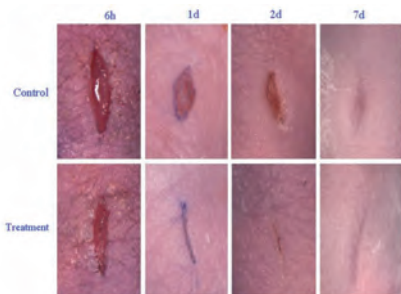


FIGURA 16. *Proceso de cicatrización de una herida*

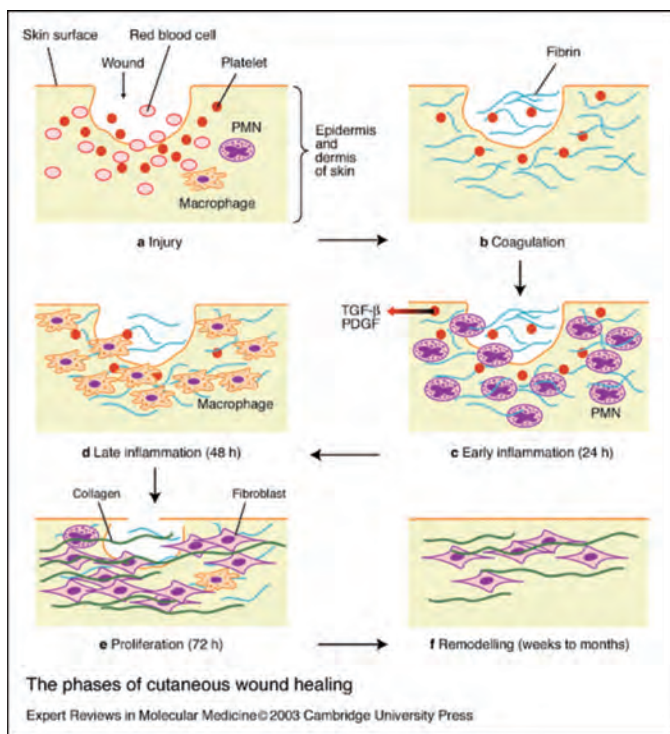


FIGURA 17. *Fases de la cicatrización de heridas*

bién por los procesos celulares implicados, que incluyen la proliferación, apoptosis, migración, diferenciación, contracción celular y producción de tejido, y, finalmente, por las sustancias químicas participantes en forma de factores de crecimiento como el derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de transformación tipo  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) principalmente. Una reparación de heridas no exitosa suele ocurrir como consecuencia de un entorno agresivo que incluya, por ejemplo, fuertes presiones sobre la misma, junto con condiciones deficientes o patológicas del paciente (por ejemplo, diabetes o isquemia). Todos estos efectos e interacciones deben tenerse en cuenta para entender este proceso de reparación con objeto de controlarlo, modelarlo o imitarlo.

Desde el punto de vista del modelado, el cierre de heridas ha sido estudiado por varios autores [Adam, 1999; Arnold, 1999; Vermolen, 2006; Sherrat, 1992; entre otros]. La angiogénesis ha sido modelada [Maggelakis, 2004; Gaffney, 2002], así como la contracción de las heridas [Murray, 2003; Olsen, 1995]. Un artículo muy reciente en nuestro grupo [Javierre, 2009] considera los tres subprocesos principales aludidos, salvo la angiogénesis, e investiga a través de simulación numérica el papel específico de cada uno de ellos en el proceso global de reparación (figura 18).

## HERIDAS SUPERFICIALES

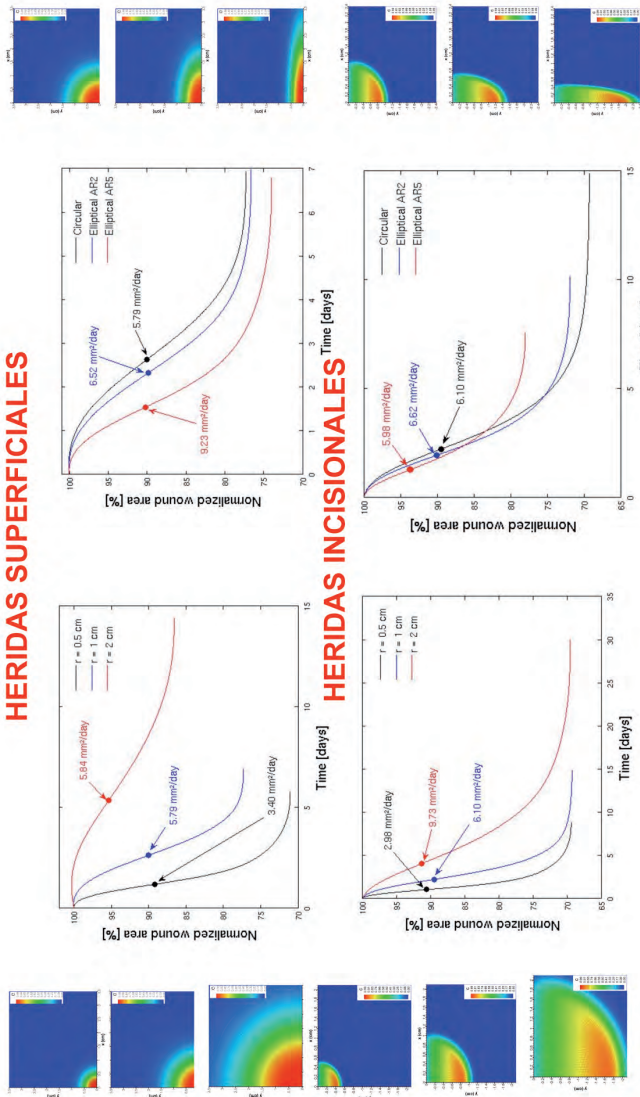


FIGURA 18. Resultados del modelado de la evolución del proceso de cicatrización de heridas



## II

# BIOMIMÉTICA. ALGUNAS LECCIONES DEL DISEÑO BIOLÓGICO A LA CIENCIA Y LA INGENIERÍA

Nada tiene tanto poder para abrir nuestra mente como la habilidad para investigar sistemáticamente todo lo que proviene de la observación de la vida.

Marco Aurelio

### 1. Biomimética. Concepto y ejemplos

Las características de los tejidos biológicos anteriormente citadas y los mecanismos de autorreparación mencionados son ejemplos resultantes de la evolución que se ha venido produciendo durante los 3,8 millones de años en los que se estima apareció la vida en la Tierra. En este tiempo la naturaleza ha aprendido lo que funciona, así como a utilizar los mínimos recursos para lograr el máximo rendimiento [Gordon, 1976]. Los modelos que fallaron en la competencia por la supervivencia son hoy día fósiles, mientras que aquellos que han sobrevivido son las historias de éxito [Benyus, 1997].

Los seres humanos han estado siempre fascinados por las maravillas que la naturaleza ofrece y, primero, han aprovechado, luego intentado imitar y finalmente tratado de recrear muchos de estos diseños [Vincent, 2006; Bhusan, 2009; Meyers, 2008]. Por ejemplo, los chinos intenta-





FIGURA 19. *Ejemplo de máquina voladora de Leonardo da Vinci*

ron hacer seda artificial hace más de 3000 años, mientras que Leonardo da Vinci (1452-1519) fue un observador agudo de la anatomía y el vuelo de las aves, y dejó numerosas notas sobre sus observaciones, así como esbozos de diversas «máquinas voladoras», aunque nunca tuvo éxito en la creación de una (figura 19) [Romei, 2008].

A través de la evolución, la naturaleza ha experimentado con los principios de la física química, mecánica, ciencia de materiales, sensores y muchos otros campos que hoy reconocemos como disciplinas de la Ciencia o la Ingeniería. La naturaleza se ha enfrentado durante este largo periodo de tiempo con los retos inherentes a cada una de las soluciones probadas y las ha ido abandonando o mejorando hasta conseguir las más eficientes. Sin embargo, estas últimas no son necesariamente óptimas en cuanto a su desempeño técnico. De hecho, el objetivo esencial de todas ellas ha sido el sobrevivir lo suficiente para reproducirse manteniendo la especie. Por tanto, muchos especialistas arguyen que es mucho más difícil (y muchas veces ineficiente) tratar de imitar de forma exac-

ta a un ser viviente con propósitos ingenieriles que entender las ideas y principios subyacentes en su diseño y adaptarlos [Vincent, 2006]. La copia ciega de la naturaleza no es siempre aconsejable: en muchas ocasiones, es mejor adaptarla y utilizarla como inspiración para conseguir capacidades útiles para el ser humano. Cuanto más lejos nos encontremos de la aplicación exacta, más poderosos serán los conceptos desarrollados y mayores serán las probabilidades de transferencia a otros campos.

El término *Biomimética* proviene de las palabras griegas *bíos*, que significa ‘vida’, y *mímesis*, que significa ‘imitación’. Otto H. Schmitt, un matemático, fue quien introdujo por primera vez esta palabra en un contexto científico, en un encuentro en Dayton (Ohio), en 1963. Más tarde, Schmitt la utilizó en el título de un famoso artículo [Schmitt 1969], mientras que la aparición del término en el diccionario Webster se produjo en 1974, acompañado por la definición siguiente: «El estudio de la formación, estructura o función de las sustancias y materiales producidos biológicamente (como las enzimas o la seda) y los mecanismos y procesos biológicos (como la síntesis de proteínas o la fotosíntesis) con el propósito de sintetizar productos similares mediante mecanismos artificiales que imitan a los naturales».

Algunas de las capacidades de los organismos vivos son todavía un misterio, pero, una vez descifradas, podrían tener un potencial increíble. Por ejemplo, podríamos pensar en las aplicaciones médicas de la capacidad de los osos para invernar durante meses sin comer ni orinar o la habilidad del lagarto o la salamandra para perder la cola en caso de peligro y regenerarla sin ninguna cicatriz. Aunque la aplicación de estas propiedades está todavía

lejos de nuestras posibilidades, hay otras muchas cuya consecución está mucho más cerca. Veamos a continuación algunas de ellas.

- Los seres vivos están equipados con un sistema sensorial en muchos casos extremadamente sensible [Hughes, 1999]. Por ejemplo, los animales y los seres humanos detectan sonidos mediante la identificación de los diferentes dominios de frecuencia. Para ello utilizan una membrana que separa los sonidos según su frecuencia. Posteriormente, las células sensoriales transforman la vibración de la membrana en un código neuronal [Moller, 2006]. En la actualidad, basándose en este esquema, se están desarrollando varios tipos de nanoestructuras para detectar frecuencias y con ello conseguir un tratamiento del sonido mucho más preciso [Bar-Cohen, 2006]. También, una adaptación del sistema de ecolocalización de los murciélagos en la oscuridad ha conducido a un bastón para discapacitados visuales. Finalmente, Baller et ál. [Baller, 2000] utilizaron una matriz de ménsulas de silicio para microscopía de fuerza atómica con objeto de conseguir la detección de vapores. Cada una de las ménsulas fue recubierta con una capa de un sensor específico capaz de transducir un proceso físico o una reacción química en una respuesta nanomecánica. El patrón de respuesta de ocho de estas ménsulas se examinó mediante un análisis de componentes principales y técnicas de redes neuronales artificiales, lo que permitió la aplicación, al menos inicial, del dispositivo como nariz química artificial.
- Las hojas de loto (*N. nucifera*) están siempre limpias, a pesar de crecer en el agua de estanques muchas veces rodeadas de fango [Barthlott, 1997; Wagner,

2003; Bhushan, 2007*b*; Koch, 2009]. Ello es debido a la superhidrofobicidad de su superficie, que, a su vez, es consecuencia de su estructura. Las células epidérmicas papilosas de la hoja forman asperezas o papilas, consiguiendo una rugosidad a escala microscópica. Además, la superficie de las hojas está cubierta con una variedad de ceras compuestas de una mezcla de hidrocarburos de cadena larga que tienen una fuerte repulsión al mojado. Otras asperezas submicroscópicas se superponen a la rugosidad microscópica, creando una estructura jerárquica. Las gotitas de agua se asientan fácilmente sobre las puntas de estas nanoestructuras, mientras que las burbujas de aire se disponen en los valles de la estructura bajo las gotas (figura 20).

Las gotas de agua resbalan sobre las puntas y burbujas de aire, arrastran las partículas contaminantes sobre la superficie y consiguen un efecto de autolimpieza. Las propiedades de superhidrofobicidad y autolimpieza inducidas por la rugosidad son de gran interés en diversas aplicaciones, incluyendo ventanas autolimpiables, parabrisas y pinturas de exteriores para edificios, fuselajes de barcos y aviones, textiles o paneles solares, entre muchas otras. Una pintura de exterior autolimpiable se vende hoy día bajo el nombre comercial de Lotusan [Barthlott, 1997]. También se han desarrollado recubrimientos para artículos de vidrio y vehículos autolimpiables [Baumann, 2003]. Estos recubrimientos contienen pigmentos funcionales, nanopartículas y aglutinantes en un medio líquido. Varios recubrimientos con partículas nanoestructuradas están disponibles para su aplicación en productos textiles con objeto de convertirlos en hidrófobos y autolimpiables [Gao, 2006].

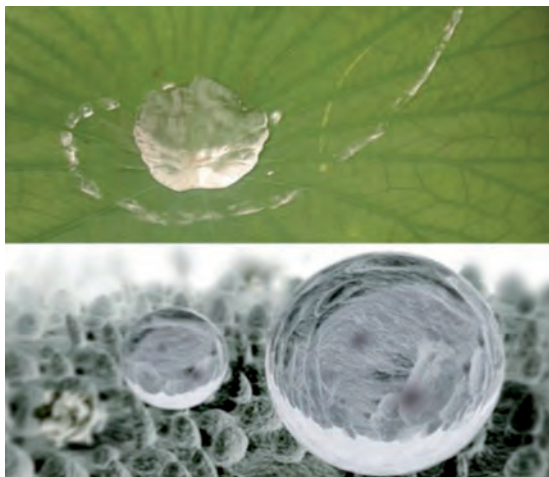


FIGURA 20. *Superhidrofobicidad de las hojas de loto*

- Las minúsculas almohadillas adosadas a las patas de varios insectos (por ejemplo, escarabajos y moscas), arañas y lagartos (por ejemplo, los geckos) son capaces de adherirse a una gran variedad de superficies y se utilizan para la locomoción de estos animales, incluso en paredes verticales o sobre techos [Autumn, 2006; Gorb, 2001; Bhushan, 2007*a*, 2007*b*]. El tamaño del animal está inversamente relacionado con el radio de estas terminales almohadilladas [Arzt, 2003; Federle, 2006]. Esto permite empaquetar un mayor número de ellas en una misma área, aumentando, por tanto, la dimensión de la superficie de contacto y con ello la fuerza de adherencia. Las aproximadamente  $3 \times 10^6$  almohadillas de los dos pies del gecko de las Tokay tienen un área de aproximadamente  $220 \text{ mm}^2$ , lo que permite una carga de cuelgue de aproximadamente 20 N y, así, subir superficies casi



FIGURA 21. Fotografía de la pata de un gecko de las Tokay

verticales a velocidades de más de 1 m/s, con la capacidad de adherir o separar sus dedos de la pared en milisegundos (figura 21). El replicar la estructura de pies del gecko permitiría el desarrollo de, por ejemplo, cintas poliméricas superadhesivas capaces de conseguir adherencia limpia, seca y reversible [Geim, 2003; Bhushan, 2007*a*, 2007*b*; Gorb, 2007].

- Algunos anfibios, como las ranas de árbol y de torrente y las salamandras, son capaces de adherirse y moverse sobre entornos húmedos o incluso inundados sin caerse [Federle, 2006]. De nuevo es la estructura de almohadillas de los dedos de sus patas la que les dota de esta capacidad. Las patas de estas ranas consisten en una matriz de células epidérmicas hexagonales de unos 10 mm cubiertas de un material extremadamente suave y heterogéneo, y están permanentemente humedecidas por la mucosidad secreta-

da por glándulas que se abren en canales de aproximadamente 1 mm de ancho llenos de moco; la superficie aplanada de cada célula consiste en una matriz de nanopilares ultrafinos de 100-400 nm de diámetro. Mediante este sistema son capaces de escalar en rocas húmedas, incluso cuando el agua fluye sobre su superficie [Barnes, 2002]. La adherencia se cree que se produce principalmente por la contribución de los meniscos que se forman alrededor de los bordes de las células [Federle, 2006]. La película líquida es muy delgada, lo que, unido a la compresión que provoca el flujo hacia fuera de la película de líquido, permite mantener un contacto seco entre las puntas de los nanopilares y la superficie de apoyo. Las huellas de los neumáticos utilizados en muchos vehículos están hoy día inspiradas en los patrones de los dedos de las ranas de árbol. En carreteras mojadas, el agua y la nieve fluyen hacia fuera a través de los canales presentes entre las huellas, lo que proporciona una alta adhesión y un buen agarre en conducción sobre carretera mojada.

- La mayoría de las especies de tiburones se mueven a través del agua a altas velocidades, con un bajo consumo de energía. La piel resulta ser una ayuda esencial en este comportamiento. Su ingenioso diseño permite reducir el coeficiente de arrastre del 5 al 10% y autolimpiarse de ectoparásitos [Bechert, 1997]. Las muy pequeñas escamas, en forma de diente, de la piel de tiburón, llamadas *denticulos*, están ribeteadas con ranuras longitudinales (alineadas en paralelo a la dirección de flujo local del agua), que permiten que el agua se mueva muy eficientemente sobre su superficie. Un ejemplo de esta estructura se muestra en la figura 22.

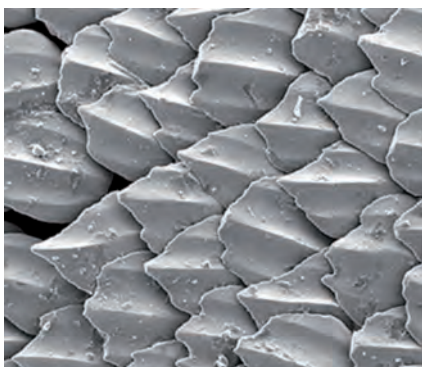


FIGURA 22. Estructura de la piel del tiburón

- Los dentículos tienen forma de V y aproximadamente 200-500  $\mu\text{m}$  de altura y están espaciados con regularidad (100-300  $\mu\text{m}$ ). Las ranuras de los dentículos de un tiburón también reducen la formación de torbellinos en un sorprendente número de formas: 1) los surcos refuerzan la dirección de flujo canalizándolo; 2) aceleran el agua más lenta en la superficie del tiburón, reduciendo con ello la diferencia en velocidad entre este flujo superficial y el agua solo algo más allá de la superficie del tiburón; 3) por el contrario, tiran del agua más rápida hacia la superficie del tiburón para que se mezcle con el agua más lenta, reduciendo esta diferencia de velocidad; y por último, 4) dividen la lámina de agua que fluye por la superficie del tiburón de forma que cualquier turbulencia creada resulta en vórtices más pequeños, en lugar de más grandes.
- Speedo creó en 2006 un traje de baño de cuerpo entero llamado *Fastskin bodysuit* (TYR Trace Rise) para nadadores de élite. El traje está hecho de poliuretano tejido con una textura basada en los dentículos del tiburón. En los Juegos Olímpicos de Pekín 2008, dos



- tercios de los nadadores vestía trajes de baño Speedo y se batieron gran número de récords mundiales, aunque hay muchos autores que atribuyen el hecho no al efecto tiburón, sino a que mantenía los músculos más compactos. De cualquier forma, los fabricantes de barco y aviones están intentando imitar la piel del tiburón para reducir la fricción por arrastre y minimizar la adherencia de microorganismos. Hojas de plástico transparentes, con una estructura ribeteada longitudinalmente, se han utilizado en los aviones comerciales Airbus 340 y se espera con ello una reducción de la resistencia del orden del 10% [Fish, 2006].
- Millones de años de evolución han hecho de los peces una máquina verdaderamente eficaz para la natación [Triantafyllou, 1995]. Algunos de los rasgos característicos de los peces son: capacidad de acelerar muy rápido (el lucio puede alcanzar aceleraciones de 20 g), radios de giro bajos de tan solo de 10 a 30% de la longitud de su cuerpo (sin pérdida de velocidad) y altas velocidades (unos 40 nudos en caso del atún de aleta amarilla). Se ha descubierto que los vórtices de inducción de empuje generados por el aleteo de la cola son el principal responsable de la eficiencia natatoria de estas criaturas acuáticas. La cola de un pez empuja el agua hacia atrás y crea una columna de líquido, un *jet*. El *jet* absorbe los vórtices y aumenta la eficiencia propulsora. El proceso de la natación puede analizarse en términos del número de Strouhal, definido en este caso como el producto de la frecuencia de aleteo de la cola y el ancho del *jet* dividido por la velocidad del pez. Para la mayoría de los peces, el valor de este número se encuentra alrededor de 0,3. La eficiencia alcanza valores de alrededor del 86% cuando el número de Strouhal está en el rango de 0,25-0,35. Por el contra-

rio, los submarinos de hélice alcanzan una eficiencia de solo el 40%. Basándose en estas observaciones se ha construido una máquina de natación con una cola para aleteo y existen probabilidades de ver pronto submarinos y barcos con aleteo de cola.

- Los ojos de las polillas consisten en una estructura organizada de cientos de pilares nanoscópicos hexagonales, cada uno de aproximadamente 200 nm de diámetro, que dotan a la superficie del ojo de un carácter casi anti-reflectante para la luz visible en cualquier dirección [Mueller, 2008]. Para los insectos nocturnos es importante no reflejar la luz, ya que la reflexión hace que el insecto sea vulnerable a los predadores. El aumento en la transmisión y la reducción en la reflexión se consiguen mediante un ajuste continuo de los índices de refracción en la interfaz entre los materiales adyacentes (córnea y aire). Esto se logra mediante protuberancias muy pequeñas (unos 200 nm de diámetro) en la superficie de la córnea denominadas *microtriquias* (figura 23). Si la periodicidad del patrón de la superficie es menor que la longitud de onda de la luz, esta no es reflejada [Gorb, 2006]. Para la superficie del ojo de la polilla, la reflectancia para las longitudes de onda entre 440 y 550 nm es realmente baja [Wilson, 1982]. Hasta el momento se han hecho intentos para incorporar corrugados microscópicos en paneles solares con objeto de reducir la reflexión. Asimismo, se está investigando para producir una pantalla de ordenador libre de reflejo mediante la creación de facetas sobre una laca fotosensible utilizando rayos láser. Hadoba's et ál. [Hadoba's, 2000] han preparado con patrón silicio superficies con 300 nm de periodicidad y profundidad hasta 190 nm, encontrando una reducción significativa en la reflectividad, parcialmente debido al efecto ojo de polilla.

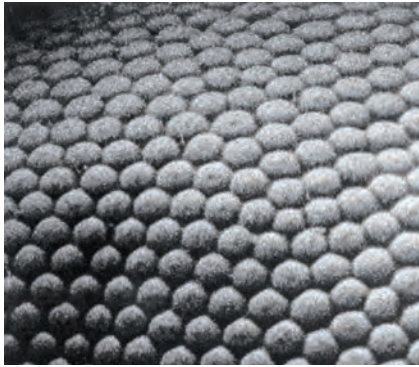


FIGURA 23. Fotografía de un ojo de polilla que muestra su estructura

Otros casos más específicos pero también ejemplos interesantes de soluciones tecnológicas basadas en la naturaleza que han inspirado soluciones artificiales, son los siguientes:

- La invención de la fijación de tejido tipo velcro se deriva de la acción de enganche de muchas semillas. George de Mestral, un ingeniero suizo, se dio cuenta que las semillas del cardo (*Xanthium*) se pegaban tenazmente a la piel de su perro cuando corría a través de la hierba del campo durante sus caminatas. Tras examinarlas en el microscopio, descubrió que en las rebabas había pequeños ganchos (figura 24). A partir de ahí, tradujo este diseño natural a la práctica comercial mediante la combinación de una parte con ganchos y otra superficie con un fieltro para crear el sujetador ahora tan común [Velcro, 1955].
- Gordon y Jeronimidis analizaron el principal mecanismo que dota de tenacidad a la madera en tensión y concluyeron que era debido a la orientación de la celulosa en las paredes de las células de madera, que se encuentra comúnmente a  $158^\circ$  respecto del eje

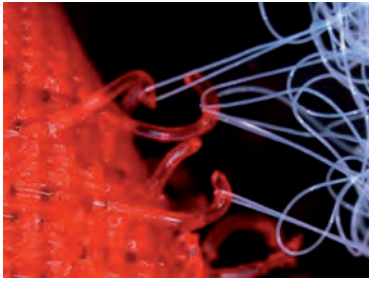


FIGURA 24.  
*Estructura del velcro*



FIGURA 25.  
*Termitero e East Gate Centre en Harare*

longitudinal de las celdas de madera de coníferas. Hicieron ensamblajes de tubos con distintas orientaciones de fibra de vidrio en una matriz de resina y mostraron que, en realidad, esta configuración produce el material más tenaz [Gordon, 1980].

- Los conjuntos moleculares presentes en las hojas de las plantas incluyen moléculas capaces de capturar la energía de la luz y convertirla en energía química que impulsa los mecanismos bioquímicos de las células vegetales. Entre ellas, y singularmente, la clorofila (pigmento verde), que se encuentra organizada dentro de las células (a escalas desde nanométricas a micrométricas). Esta tecnología está siendo utilizada por varias industrias para desarrollar células solares poliméricas sensibilizadas por el tinte [Benniston, 2008]. Estas células no son tan eficientes como las basadas en energía fotovoltaica, pero son significativamente más baratas y más flexibles.
- Los investigadores aprenden y tratan de emular la capacidad de las termitas para mantener la temperatura prácticamente constante y la humedad en sus hogares del África subsahariana, a pesar de tempera-

turas exteriores que varían entre 3 y 42 °C. El proyecto TERMES [Termes] (Emulación de los sistemas de regulación del entorno de las termitas mediante simulación) analiza un termitero y ha creado imágenes 3D de la estructura del montículo, que revelaron elementos de la construcción que pueden influir en el diseño de construcciones humanas. El centro de Eastgate, un complejo de oficinas de media altura en Harare (Zimbabwe), permanece fresco sin aire acondicionado y utiliza solo el 10% de la energía de un edificio convencional de su tamaño, y ello, basado en la forma y esquemas de los termiteros (figura 25).

Estos son solo algunos de los miles de ejemplos de soluciones biológicas que tienen su equivalente técnico. Sin embargo, es quizás en el campo de la ciencia de materiales donde estas lecciones se multiplican y enriquecen. En particular, la capacidad de autorrepararse, tratada en la sección I.3, se plantea también como objeto de «copia adaptada» para las generaciones de materiales venideras que ya se están gestando y de las que nos ocuparemos en el apartado siguiente.

Varias de las características que se hallan en la naturaleza se encuentran en la nanoescala. No es, pues, de extrañar que el tremendo énfasis e inversión que se ha producido en el ámbito de la nanotecnologías desde los primeros noventa haya dado lugar a un empuje similar en la imitación de la naturaleza mediante el uso de técnicas de nanofabricación [Bhushan, 2009]. La nanotecnología hace mucho más viable la imitación de la naturaleza, permitiendo vislumbrar productos inimaginables en un futuro no muy lejano. Por ejemplo, la publicación «Las 100 mejores ideas de la naturaleza», editada por el Instituto de Biomimética, es una recopilación de las 100

innovaciones más importantes de animales, plantas y otros organismos que han sido estudiados en dicho instituto [N100best, 2009]. Allí se estima que los 100 productos biomiméticos más importantes han generado entre 2005 y 2008 1500 millardos de dólares aproximadamente y se predice que estas cifras se incrementarán de forma espectacular en los años venideros.

## **2. Materiales autorreparables. Hacia un nuevo concepto en el diseño ingenieril**

Las propiedades mecánicas de un material vienen limitadas en última instancia por la cohesión entre los átomos y moléculas que lo conforman. Esto se aplica a todo tipo de materiales: metales, polímeros, cerámicas, materiales híbridos y compuestos y materiales biológicos. Por tanto, para conseguir un material resistente y rígido necesitamos ensamblar tantos átomos como sea posible en un volumen tan pequeño como sea posible y con una fuerza de atracción tan alta como sea posible. Hablando muy en general, una alta cohesión da lugar a un material rígido y resistente, mientras que, por el contrario, una cohesión débil conduce a materiales altamente deformables y débiles. No es, pues, sorprendente que el diamante, compuesto por una red muy densa de pequeños átomos de carbono, unidos entre sí mediante un enlace covalente de alta resistencia, sea el material natural más rígido y resistente conocido. Los nanotubos de carbono tienen una densidad de átomos comparable a la del diamante, y, por tanto, tienen casi la misma rigidez, mientras que en el grafito, también compuesto por átomos de carbono, estos se presentan dispuestos en planos con una unión entre ellos mucho más débil, haciendo de él un material exfoliante y muy deformable en direcciones tangentes a dichos planos (figura 26).

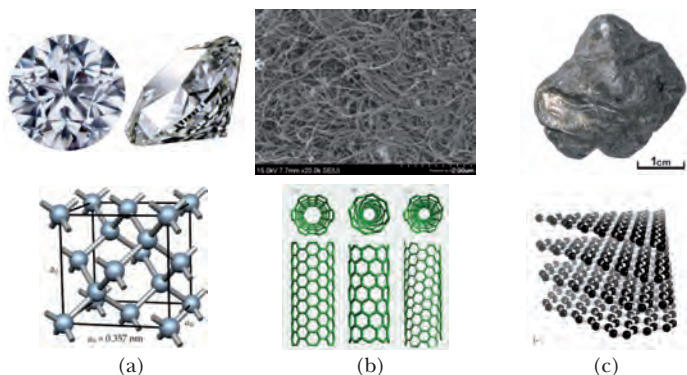


FIGURA 26. Estructura del diamante (a), nanotubos de carbono (b) y grafito (c)

La aplicación de una carga por debajo de la de fractura puede conducir a deformaciones permanentes (plásticas). Desde un punto de vista atómico, ello es equivalente a conducir a las redes de átomos a una posición de equilibrio energético estable distinta de la inicial. Estos desplazamientos conducen, en general, a defectos internos microscópicos (dislocaciones, microfisuras, etc.) que, mediante un mecanismo de coalescencia, pueden crecer y unirse hasta configurar una grieta macroscópica que, si progresa de forma inestable, conducirá a la rotura completa del material. Es evidente, por tanto, que la existencia de defectos iniciales, como consecuencia de una disposición imperfecta de los átomos durante el proceso de fabricación o conformación del material, tiene un efecto negativo sobre su resistencia y rigidez, reduciendo ambas y conduciendo a deformaciones importantes y a la rotura ante cargas muy inferiores a aquellas necesarias en el material sin defectos.

A partir de este esquema simplificado, podemos intuir cuál es la filosofía subyacente en el diseño microestructural para conseguir nuevos materiales más resistentes [van der Zwaag, 2007]:

1. Disponer todos los átomos en el lugar adecuado durante la producción del material.
2. Disponer los átomos en configuraciones donde les sea complicado moverse.
3. Ajustar el proceso de producción de manera que sea difícil la aparición de defectos.

Podemos, pues, argüir que el desarrollo de materiales más resistentes ha progresado en la historia mediante el paradigma de prevención de la aparición de defectos (daño en la nomenclatura mecánica). Por ejemplo, en la curva de la figura 27, referente al material A, se muestra muy esquemáticamente el comportamiento de un material dúctil sometido a carga monótona: en la primera etapa de su evolución sigue todavía sin defectos, considerándose convencionalmente un daño igual a 0. A partir de una carga dada y/o un tiempo de exposición a la misma, comienzan a aparecer los efectos macroscópicos asociados a la creación de los primeros defectos (daño), si bien todavía este crece de forma estable sin conducir a la rotura catastrófica. Si se mantiene la carga y/o aumenta el tiempo de exposición, se produce un incremento sostenido del daño, hasta que aparece la rotura catastrófica del componente, que convencionalmente se asocia a un valor del daño igual a 1.

La curva de daño equivalente para un material mejorado (material B) muestra un comportamiento ligeramente diferente. La carga crítica para el comienzo del daño es claramente más alta que la del primer material, pero de nuevo, una vez iniciado el daño, este crece, en este caso rápidamente, hasta la rotura. Es el comportamiento típico de materiales frágiles con muy poca deformación antes de rotura. Por tanto, la mejora de la carga crítica para comienzo del daño puede no ser una solución satisfacto-



ria, ya que, aunque permite una mayor carga, la rotura, por el contrario, suele ser repentina, produciéndose «sin avisar» y con ello con gran riesgo de pérdidas cuantiosas. La curva de evolución del daño para el tercer material de la figura (material C) muestra una mejora en el punto de comienzo del daño y también en la velocidad de evolución del mismo. Claramente, este material es mucho mejor que el inicial en su comportamiento estructural. De la figura y conceptos anteriores queda claro que el daño en un material puede controlarse hasta cierto punto en cuanto a comienzo y evolución, si bien la curva que muestra esta evolución es siempre constante o creciente, siendo imposible reducir el daño una vez que este se ha producido; es decir, las superficies nuevas creadas por las microgrietas no pueden «pegarse» de forma autónoma, salvo que se realice un proceso ulterior mecánico o térmico que lo permita. Incluso si la carga se reduce o elimina completamente, cualquier daño creado permanecerá por siempre si no se ejecuta algún proceso de reparación.

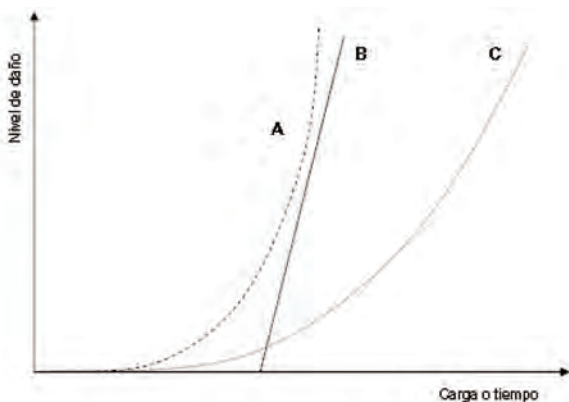


FIGURA 27. Diagrama esquemático del nivel de daño en materiales clásicos en función del tiempo o nivel de aplicación de la carga.

Por tanto, como la formación de daño durante la vida útil del material no puede excluirse completamente, es necesario siempre, sobre todo para estructuras de alta responsabilidad, el establecimiento de mecanismos y periodos de inspección y, en su caso, proveer criterios y mecanismos para su reparación o fuera de uso. Como resultado, se ha venido realizando un esfuerzo muy importante por la comunidad científica para el desarrollo de técnicas precisas para la detección y evaluación del daño de forma no destructiva. Entre ellas podemos citar las técnicas de ultrasonidos, termografía, rayos X, tomografía computerizada, vibrotermografía [Hollaway, 1993], y más recientemente incorporando tales capacidades en el propio material, mediante el embebido de redes de sensores [Fernando, 2005; Okabe, 2004; Liu, 2003].

Este concepto de prevención del daño ha sido muy útil en el diseño de materiales en cuanto a la búsqueda de la mejora de propiedades y lo seguirá siendo en el futuro. Sin embargo, como ya indicamos, los materiales biológicos utilizan un concepto completamente distinto. Así, el hueso no es tan resistente como para evitar la aparición de microgrietas. Por el contrario, estas son, como ya sabemos, omnipresentes en el tejido óseo. En contrapartida, estos materiales han evolucionado creando mecanismos que permiten la reparación autónoma y continua de dichos defectos. De hecho, si los huesos estuviesen diseñados, tal como pensaba Galileo, para resistir sin romper (sin ninguna microgrieta) las cargas a las que están sometidos a lo largo de toda su vida, tendrían que ser mucho más gruesos y pesados, conduciendo a la necesidad de un gasto energético muy superior para su movimiento. Sin embargo, el esquema autorreparador es mucho más eficiente en conjunto (incluso si incluimos la

provisión de energía metabólica para la reparación y mantenimiento), conduce a secciones menores, reduce el riesgo de rotura a largo plazo y, finalmente, evita en parte la degeneración y envejecimiento del tejido.

Por tanto, una alternativa al concepto de prevención del daño es el de control del daño, que es la base de los materiales autorreparables. El paradigma es entonces que la aparición y evolución del daño no es un problema si se puede controlar su evolución mediante algún proceso de autorreparación. En materiales biológicos, este proceso se produce mediante la secreción por las células de algún material (líquido o sólido) capaz de rellenar la lesión, produciendo la regeneración ulterior de la zona dañada. Algunos ejemplos en este sentido se han presentado en el capítulo anterior.

El efecto de este proceso de reparación en varios casos se muestra, de nuevo esquemáticamente, en la figura siguiente. En el material A de la figura 28 se da un único efecto de reparación que produce la recuperación parcial de las propiedades del material. Después de esta fase, la aparición de nuevo daño en cargas posteriores conduce al mismo proceso visto en la figura anterior, ya que el material estaba diseñado para sufrir un único proceso reparador. Hay que remarcar que es conveniente descargar el material mientras se está produciendo la reparación para favorecer esta, pero no siempre es necesario o posible. El material B de la figura 28 es capaz de producir múltiples reparaciones, de forma que en cada una de ellas el daño es reducido en cada ciclo reparador, pero, después de algunos de estos ciclos, no es posible mantener el proceso de reparación conduciendo a la situación inicial aunque ahora con una vida útil mucho mayor que para el material no autorreparable de partida. Finalmen-

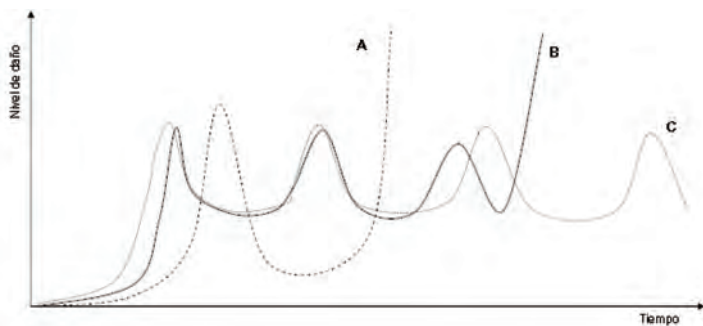


FIGURA 28. Esquema de tres posibles materiales autorreparables

te, el material C de la figura 28 muestra un material autorreparable ideal, en el cual los procesos de reparación son continuos e ilimitados en número, manteniendo las propiedades funcionales de forma permanente, salvo por otros condicionantes exteriores (impacto o sobrecarga catastrófica inesperada, envejecimiento por otras causas no estructurales, etc.).

Volvamos, pues, ahora a los mecanismos de diseño que son necesarios para conseguir un material potencialmente autorreparable [van der Zwaag, 2007]. En primer lugar, como todo material estructural, el material ha de ser capaz de cumplir una función soporte independiente de su capacidad regeneradora; por tanto, las propiedades del material virgen han de ser suficientes para cumplir adecuadamente dicha función; es decir, ha de tener un número de defectos reducido para que no se produzca pronto y quizás repentinamente su ruina. Pero además, para conseguir la capacidad de autorreparación, es necesario conseguir que los defectos desaparezcan más o menos espontáneamente, para lo cual el espacio creado por la microgrieta o microporo ha de rellenarse por

nueva materia capaz de volver a cohesionar los átomos del material base, uniendo con ello las dos superficies creadas por el defecto. Además, ese nuevo material ha de ser lo bastante resistente para que, junto con el material base, recupere de forma suficiente las capacidades iniciales (idealmente, esa materia debería ser la misma que la del material original, y el tipo de unión entre átomos idéntico al inicial, consiguiendo con ello un material virgen puro, nuevo y reparado, como ocurre en el caso de los materiales biológicos). Por tanto, en los materiales autorreparables, una fracción de los átomos componentes ha de ser móvil para desplazarse autónomamente en distancias más o menos largas, hasta el lugar donde se produce el defecto (en los materiales biológicos, esta movilidad está adscrita al movimiento de las células (migración) y de los fluidos intracorporales que las transportan (convección)). Además, el agente reparante ha de ser capaz de unirse al material original en el lugar del daño, cerrando las superficies originadas por la grieta, para entonces perder su capacidad de movimiento y permanecer de forma permanente cerrando la lesión. Esta transición de móvil a fijo, o viceversa, puede conseguirse mediante cambios de temperatura, reacciones químicas o deformaciones mecánicas, entre otros. Por supuesto, para que comience el proceso hace falta un detonante, es decir, un elemento sensor capaz de detectar la aparición y localización del nuevo daño generado. Este elemento sensor ha de estar incluido también en el material autorreparable de forma que la acción sea autónoma.

En la tabla 1 se muestran las propiedades ideales de un material autorreparable, así como las mínimas que se le deben exigir para ser técnica y económicamente viable. Es evidente que la situación actual en materiales autorreparables está próxima a las exigencias mínimas

indicadas en tal tabla, mientras que el desarrollo de materiales autorreparables ideales está todavía lejos técnicamente [van der Zwaag, 2007]. En nuestra ayuda, como en otros casos aludidos, viene de nuevo la nanotecnología, que se presenta como una herramienta imprescindible para alcanzar este sueño, al permitir la manipulación individual de los átomos dentro de una red y ajustar la cohesión, movilidad e interacción entre ellos.

**Tabla 1**  
PROPIEDADES DE MATERIALES AUTORREPARABLES «IDEALES» Y «MÍNIMAS»

<b>Un material autorreparable ideal debe</b>	<b>Un material mínimo ideal debe</b>
Reparar el daño muchas veces	Reparar el daño una vez
Reparar el daño completamente	Reparar el daño parcialmente
Reparar defectos de cualquier tamaño	Reparar defectos pequeños
Realizar la reparación de forma autónoma	Realizar la reparación con asistencia
Dar lugar a propiedades iguales o mejores	Dar lugar a propiedades inferiores
Ser más barato que los materiales actuales	Ser caro

Aunque debemos reconocer que el concepto de materiales autorreparables no es algo completamente nuevo en la ciencia de materiales, también es verdad que es justamente ahora cuando la capacidad de autorreparación de un material se ha planteado como una propiedad que se trata de imponer intencionalmente y no se alcanza por pura coincidencia. Un ejemplo bien conocido es el del comportamiento autorreparable de algunos materiales inorgánicos, como el mortero empleado por los romanos para las construcciones de muchas de sus edificaciones y grandes obras civiles [Riccardi, 1998]. Este mortero actúa como adhesivo entre las grandes piedras naturales o ladrillos utilizados. Dicho material no tiene muy buenas propiedades mecánicas y, sin embargo, ha mantenido

unidas, sin descomponerse ni romper, infraestructuras de gran envergadura durante más de veinte siglos. Su excepcional durabilidad es consecuencia de la capacidad de cierre espontáneo de las microgrietas que aparecen en el mortero debido a la reacción química de este con la humedad del aire. Ello lleva a una disolución controlada y reprecipitación de nuevo material que rellena la grieta [Sanchez-Moral, 2004]. Las desventajas principales, razón de que no se siga utilizando, es que no es lo suficientemente resistente a la atmósfera moderna, mucho más agresiva, y que tarda mucho en endurecer, alargando el tiempo de construcción y, con ello, el costo. Finalmente, es importante remarcar que la presencia en la actualidad de muchos de estos edificios romanos es una demostración del enorme impacto que los materiales autorreparables pueden tener en la durabilidad de los materiales y estructuras.

En metalurgia, un ejemplo prototipo de comportamiento autorreparable proviene del campo de la corrosión. Los recubrimientos cromados [Zhao, 1998; Suda, 2002; Kendig, 2003] proveen una excelente resistencia a corrosión debido a que el cromo se redeposita tan pronto como el sustrato férreo pasa a estar expuesto. Por tanto, tan pronto como se produce el daño, se desencadena una reacción química que da lugar al recubrimiento total de la zona dañada con una nueva capa protectora. Los recubrimientos cromados son un material autorreparable bastante cercano al ideal, pero se han ido descartando progresivamente debido a sus efectos carcinógenos.

La autorreparación de polímeros artificiales es mucho más reciente. Sin embargo, ya en 1966 se presentó la primera patente de un polímero con autorreparación

intersticial [Craven, 1966]. Desgraciadamente, el potencial de este proceso no se apreció lo suficiente en el campo de los materiales autorreparables y permaneció dormido hasta muy recientemente. La investigación en el diseño y creación de materiales auténticamente autorreparables comenzó sin duda con el trabajo de Dry [Dry, 1994], pero en realidad despegó con el trabajo seminal de White et ál. [White, 2001]. Estos autores embebieron microcápsulas huecas rellenas con un líquido adhesivo en una matriz de un material como hormigón o epoxi. Cuando una microgrieta pasaba por las cápsulas, estas se rompían liberando el adhesivo que fluía sobre la superficie de la grieta, rellenándola, curando y solidificando. La elegancia de este concepto radica en el hecho de que los líquidos son intrínsecamente móviles (al menos, en relación con un material sólido). Por tanto, embeber un agente líquido reparador en una matriz sólida automáticamente asegura la primera condición de movilidad requerida para crear un material potencialmente autorreparable. La tercera función requerida del disparo del proceso autorreparante proviene del efecto combinado de la fractura y la pared de la cápsula, el catalizador, la matriz circundante y la tensión superficial que extienden el líquido sobre las superficies de la grieta.

Aunque la técnica de encapsulación de líquidos es muy elegante e ilustrativa, tiene también la desventaja de permitir una única reparación para cada cápsula rota. Por tanto, existe un gran interés por conseguir otros sistemas capaces de permitir una reparación repetida. La autorreparación de polímeros puede conseguirse de forma repetida mediante la reformulación de las cadenas moleculares o de las uniones entre cadenas. Así, por ejemplo, se conoce desde hace tiempo la capacidad de conseguir enlaces covalentes reversibles térmicamente mediante



reacciones retro-Diels-Alder. Sin embargo solo muy recientemente se ha intentado utilizar este concepto para conseguir polímeros autorreparables [Chen, 2002].

Jones et ál. [Jones, 2007] presentaron otra aproximación distinta para conseguir un comportamiento autorreparable repetitivo. La idea se basa en la disolución de cadenas de polímeros en el interior de un epoxi termoendurecible. Las moléculas del epoxi se inmovilizan como consecuencia de una alta densidad de entrecruzamiento y, por tanto, no pueden reparar ningún daño. En contraste, una elección adecuada de las cadenas con un ajuste fino de la solubilidad en el epoxi puede hacer que estas repten a través de la red entrecruzada y restauren una parte importante de los enlaces moleculares entre las dos caras de una microgrieta. La naturaleza de este proceso de autorreparación hace obligatorio el calentamiento del material para conseguir la suficiente movilidad de las cadenas y la reparación en un tiempo razonable.

Dado que muchos procesos de autorreparación requieren del calentamiento del material, es interesante también considerar procesos de generación de daño que liberen calor por sí mismos. Este es el caso de los impactos balísticos, que, en condiciones adecuadas de velocidad y, sobre todo, del material impactado por el proyectil, liberan calor localmente a lo largo del camino recorrido por dicho proyectil. Este calor puede utilizarse para reparar el material, suponiendo otra hipótesis crucial, como es que las caras de las superficies creadas por el impacto y recorrido balístico estén en contacto. Varley [Varley, 2007] describe como los ionómeros muestran una capacidad de autorreparación completa tras ser penetrados por un proyectil, supuesto que el impacto no elimine mucho material, siendo interesante recalcar en

este momento que, en tal caso, la autorreparación ha de ser (y de hecho es) muy rápida (milisegundos), al contrario que en los ejemplos anteriores de los polímeros autorreparables, en los que puede durar horas.

Otra posibilidad [Bond, 2007] es el uso de fibras de vidrio huecas como contenedores que pueden almacenar dos agentes reactivos. Este concepto se ha aplicado en materiales compuestos de carbono-epoxi. En el caso de fibras huecas, la provisión de agente reparante puede ser mucho más grande que en microcápsulas, por lo que se puede conseguir la reparación de áreas dañadas mucho mayores. Aunque las propiedades mecánicas iniciales de los compuestos autorreparantes son algo inferiores a las de los compuestos de carbono-epoxi estándar, los autorreparables tienen una resistencia residual muy superior después del impacto y de la reparación siguiente. Sin embargo, esta propiedad de resistencia residual tras el impacto es más importante que la resistencia inicial en aplicaciones aeronáuticas y espaciales.

Van Benthem et ál. [van Benthem, 2007] describen el desarrollo de recubrimientos autorreparables. De hecho, los recubrimientos son una de las aplicaciones más atractivas para la autorreparación por varias razones: su pequeño espesor en conjunción con una gran superficie, la presencia de una gran superficie libre y la presencia de un sustrato. El pequeño espesor implica que las dimensiones de las grietas son necesariamente pequeñas, lo que facilita la reparación, al necesitar de menos material reparante. La gran superficie hace que la probabilidad de aparición de daño sea muy elevada por unidad de volumen de material. Finalmente, la presencia de la superficie libre permite la provisión de agente reparador o de un componente crítico del agente reparante desde

el medio líquido o gaseoso circundante, o bien desde el sustrato sólido. En el caso de recubrimientos depositados sobre sustratos vascularizados [White, 2006; Toohey, 2007]; el mismo sustrato provee el material de reparación y con ello se produce la reparación de la interfaz entre ambos, o bien las grietas en el recubrimiento. Finalmente, el sustrato restringe los desplazamientos laterales de las grietas en el recubrimiento, y mantiene con ello relativamente pequeño el espesor de dichas microgrietas, limitando la distancia entre sus caras y favoreciendo su reparación. Todos estos ingredientes hacen que la autorreparación de recubrimientos sea una de las aplicaciones más evidentes y atractivas así como más próximas a su solución y comercialización. De hecho, ya se han planteado algunos intentos industriales, uno de los cuales es la capacidad autorreparante de la capa de protección de algunos automóviles, como el de la figura 29.

Una gran parte de la investigación en materiales autorreparables se ha realizado en materiales poliméricos, y ello por una razón evidente, como es el hecho de que la movilidad de las moléculas en este tipo de materiales, una cualidad necesaria para la autorreparación, es mucho mayor que la de los átomos en metales o cerámi-



FIGURA 29. *Autorreparación de recubrimientos en automóviles*

cas, que tienen una cristalinidad mucho mayor, y con ello los átomos están fuertemente unidos en una densa red tridimensional. Sin embargo, también en estos dos últimos tipos de materiales se han realizado intentos (con éxito en algunos casos) para conseguir la propiedad de autorreparación. Por ejemplo, el hormigón puede hacerse un material autorreparable de una forma relativamente simple mediante la incorporación de una fracción de cemento sin reaccionar y endurecer. Ello implica que, tras penetrar la humedad ambiente como consecuencia, por ejemplo, de la aparición de microfisuras, esta fracción reaccionará con el agua presente, endureciendo y llenando la grieta. Por supuesto, el mayor reto en este caso se refiere al control del tamaño de la grieta, ya que el hormigón normal es muy propenso a formar grietas grandes cuando no se produce la autorreparación. En estos materiales cementosos ingenierizados, el tamaño de las grietas puede controlarse por ejemplo, mediante la adición de microfibras poliméricas que mantienen pequeño el grosor de las grietas (menos de 40  $\mu\text{m}$ ) y con ello la distancia entre sus caras y el hueco a rellenar, siendo, pues, bastante factible la reparación mediante el uso de la química antedicha y la provisión suficiente de agua. Hormigones con estas características han tenido ya aplicaciones comerciales, por ejemplo en un puente suspendido en Japón.

La autorreparación del hormigón reside, pues, en gran parte en el transporte de masa (agua) vía difusión a través de las microgrietas, así como en la difusión de los iones a través del material sólido base hasta la precipitación final en la microgrieta. Estos fenómenos son bastante lentos y dan lugar a un proceso de reparación que puede durar días. Para acelerar y mejorar este pro-

ceso se ha considerado (y patentado) el uso de bacterias que son añadidas en la masa del hormigón a fabricar en forma de esporas [Jonkers, 2007]. Existe una variedad de bacterias capaces de vivir en ambientes muy alcalinos como es el del hormigón, y que, tras despertar desde la fase de spora, como consecuencia, por ejemplo, de la presencia de agua, son capaces de producir excrementos de su nutrición que se comportan como material sellante de las grietas, restaurando la capacidad portante del material. Las esporas pueden permanecer dormidas e intactas hasta 200 años, lo que significa que este tipo de material puede mantener su capacidad autorreparable durante muy largos periodos de tiempo si se provee la suficiente cantidad de ellas.

En cuanto a los metales, tal como se comentó antes, con la excepción de su autorreparación en su estado semilíquido [Bernikowitz, 1998], es difícil conseguir una alta movilidad en un material metálico salvo en condiciones cercanas a la temperatura de fusión, lo que implica el aporte de mucha energía y, en muchos casos, la imposibilidad por la pérdida de propiedades mecánicas que ello supone. Parecería, pues, que la propiedad de autorreparación debe quedar restringida en este caso al problema ya citado de la corrosión, donde los electrolitos pueden moverse en la capa líquida que baña el recubrimiento del metal, o bien para casos con alta temperatura. Sin embargo, se han obtenido también resultados muy interesantes en aleaciones de aluminio, en las que pequeños microdefectos se han conseguido reparar por la precipitación localizada en las zonas dañadas de microprecipitados [Lumley, 2007]. También en materiales cerámicos muy puros, como los utilizados en los recubrimientos de las turbinas de aviones, que son muy frágiles y, por tanto, propensos a la aparición de

microfisuras, se han logrado autorreparar hasta un cierto punto mediante la oxidación controlada de dichas capas, que fueron previamente dopadas con material fácilmente oxidable [Sloof, 2007].

Estos son algunos de los muchos ejemplos que pueden encontrarse en la literatura científica y las patentes industriales que demuestran la posibilidad real de conseguir materiales sintéticos con propiedades de autorreparación similares a los tejidos biológicos. De hecho, muchos de los conceptos en los que se basa su diseño se han derivado del conocimiento de estos procesos biológicos de reparación. En este sentido, en nuestro grupo estamos trabajando activamente en el desarrollo de modelos matemáticos para comprender mejor el proceso de autorreparación en recubrimientos, así como diseñar estrategias de mejora basadas en el proceso de cicatrización de heridas ya mencionado (figura 30) [Rey, 2010].

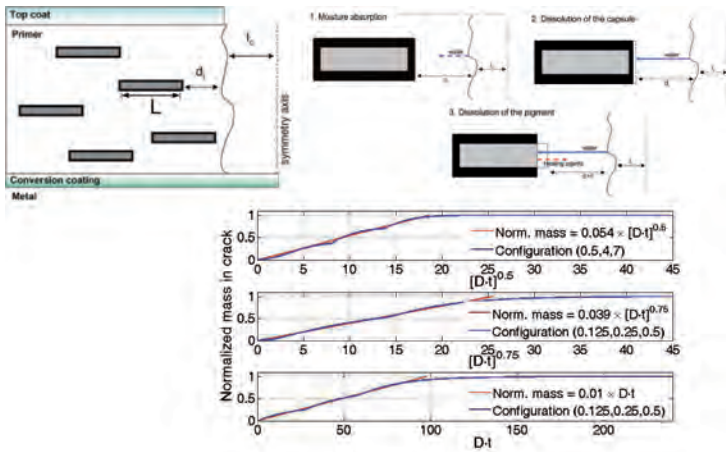


FIGURA 30. Autorreparación de recubrimientos. Modelado y algunos resultados



### III

## INGENIERÍA BIOLÓGICA.

## HACIA UNA NUEVA DISCIPLINA

Los hombres aman lo maravilloso, y esto es la semilla de la Ciencia.

Ralph Waldo Emerson

### 1. **Reparación inducida y sustitución de tejidos biológicos. Ingeniería Tisular**

Diariamente ingresan en los hospitales de todo el mundo miles de personas por causa del mal funcionamiento de alguno de sus órganos. En muchos casos la situación se solucionaría con un trasplante, pero, debido a la carencia de órganos trasplantables, solo un porcentaje mínimo de estos pacientes pueden ser trasplantados. En la actualidad, por ejemplo, hay aproximadamente 17 000 personas en Estados Unidos esperando un trasplante de hígado. Sin embargo, solo existen unos 5000 hígados disponibles anualmente. El tiempo medio de espera para estos pacientes es, por tanto, de dos a tres años, estando entre el 20 y 30% el porcentaje de pacientes que no lo sobreviven. Además, el 30% de quienes reciben el trasplante fallecen a los 5 años, mientras que el resto pueden sufrir problemas renales derivados del propio trasplante y un aumento del riesgo de cáncer, costando cada uno de ellos una media de 25 000 dólares al año al sistema sanitario.



Para solucionar en parte este problema, desde hace más de cincuenta años se viene trabajando en el diseño y desarrollo de órganos artificiales, que en algunos casos han sido tan exitosos que pueden suplir órganos con mal funcionamiento. Tal es el caso de las válvulas cardiacas artificiales, brazos y piernas protésicos y un sinnúmero más de ejemplos disponibles. Sin embargo, en las últimas décadas, con el advenimiento de la Biología Molecular y la manipulación celular y genética, entre otros muchos avances, están apareciendo nuevas propuestas no tanto en la línea de crear sustitutos artificiales como en la de promover la regeneración autónoma y, en último término, la creación de órganos naturales completos in vitro. Este conjunto de técnicas se encuadran dentro de la denominada Ingeniería de Tejidos.

El término *Ingeniería de Tejidos* fue definido inicialmente por los asistentes al primer congreso nacional financiado por la National Science Foundation americana en 1988 como la «aplicación de principios y métodos de la ingeniería y las ciencias de la vida al conocimiento de la relación función-estructura en tejidos de mamíferos en condiciones normales y patológicas y el desarrollo de sustitutos biológicos para la reparación o regeneración de un tejido o función orgánica» [Shalak, 1988]. La Ingeniería de Tejidos difiere, pues, de las terapias estándar (de hecho, junto con las terapias celular y génica se encuadra hoy día dentro del grupo de las denominadas *terapias avanzadas*), en que los tejidos ingenierizados se integran dentro del paciente, abordando un tratamiento potencialmente permanente y específico de una enfermedad o disfunción determinada. Según Langer y Vacanti, «La Ingeniería de Tejidos es un campo multidisciplinar emergente que aplica los principios de la Biología y la Ingeniería para el desarrollo de sustitutos viables que

permitan restaurar, mantener o mejorar la función de tejidos humanos» [Langer, 1993; Vacanti, 1999]. El arsenal de técnicas de la Ingeniería de Tejidos incluye las de la Biología Celular, con objeto de encontrar las fuentes de células y asegurar las condiciones adecuadas para la proliferación celular; las de la Ingeniería de Materiales, necesaria para preparar materiales biocompatibles para los sustratos o andamios, y las de la Fisiología e Ingenierías Mecánica, Eléctrica, Electrónica, necesarias para mantener un entorno biomimético para el futuro tejido durante su etapa inicial de desarrollo in vitro [Vunjak-Novakovic, 2003].

El procedimiento habitual en Ingeniería Tisular de tejido óseo sigue los tres pasos siguientes: primero se obtienen células madre mesenquimales o células óseas (osteoblastos y preosteoblastos) del mismo paciente o de un donante mediante aspiración directa, bien de la médula ósea, bien del periostio [Owen, 1985]. Sin embargo, el número de células madre adultas en médula fresca es muy bajo, alrededor de una por cada 10 000 células nucleadas, y decrece con la edad. Por ello, el segundo paso consiste en amplificar el número de estas células en una serie de pasajes de cultivo. Los procesos de cultivo y posterior sembrado en el andamio se realizan de forma más eficiente en biorreactores que eliminan las limitaciones de transporte de masa al interior del andamio y promueven la perfusión cíclica de fluido con células proveyendo de nutrientes, eliminando residuos, aumentando el número de células adheridas al andamio y, finalmente, estimulando la proliferación y diferenciación celular mediante la tensión tangencial inducida por el flujo del fluido [Holtorf, 2006]. El tercer paso es la implantación in vivo, donde comienza la formación de nuevo tejido y, en ocasiones, la degradación del anda-

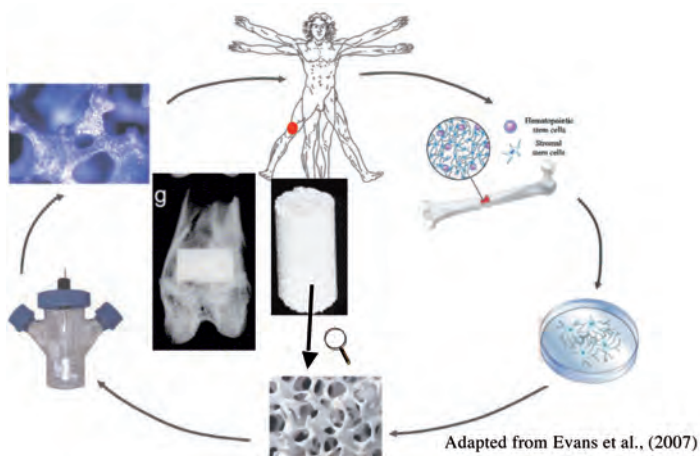


FIGURA 31. Esquema del proceso de Ingeniería de Tejidos

mio. Hay que subrayar, en este caso, que la incorporación del andamio modifica la rigidez y condiciones mecánicas locales del hueso, dando lugar a un proceso simultáneo de remodelación ósea interna y externa al andamio, controlado por las cargas existentes, las características específicas del andamio y el proceso de degradación (véase figura 31).

Es destacar en este momento el papel esencial del andamio en la Ingeniería de Tejidos. Cuando las células se dividen, diferencian y organizan en tejidos y órganos durante la etapa de desarrollo embrionario, producen mezclas de filamentos proteicos propios del tejido, la matriz extracelular. Esta matriz, además de ofrecer un soporte tridimensional para las células, es un medio con una fuerte carga de señales bioquímicas y transductor de estímulos biofísicos que las células entienden y traducen [Mooney, 1992]. La interacción célula-matriz extracelular tiene un papel crucial en la función e integridad

estructural de los tejidos. No es de extrañar, pues, que en el desarrollo de la Ingeniería de Tejidos se trate de comprender e imitar ese doble elemento (célula-matriz), así como proveer al mismo de las señales adecuadas para su desarrollo conforme a lo que ocurre en la naturaleza.

Sin embargo, la síntesis de una matriz extracelular suficientemente próxima a la real está hoy día fuera de nuestras posibilidades. Por eso, los especialistas, en vez de intentar reproducir la complejísima composición de una auténtica matriz extracelular, han intentado fabricar soportes más simples que sirvan de estructura base a las poblaciones celulares, y de ahí su nombre de *andamios* (*scaffolds* en inglés), cuyo objeto es soportar las primeras cargas una vez colocado in vivo, y proveer a las células de un lugar donde adherirse, proliferar y diferenciar en su caso, sirviendo de guía para la formación de nuevo tejido. Habitualmente, se requiere también que el material componente del andamio se degrade a lo largo del tiempo, de forma que vaya siendo sustituido de forma progresiva por tejido neoformado, que será el que, finalmente, llene el defecto original [Hutmacher, 2000]. Para que todo ello se produzca de forma correcta, es necesario que el diseño del andamio disponga de una microestructura particular que favorezca, tanto el anclaje y motilidad celular como su nutrición. Para ello hay que garantizar valores de porosidad, rigidez y resistencia de tales andamios que permitan el desarrollo de un ambiente mecánico dentro del rango fisiológico, así como la difusión de los fluidos biológicos, consiguiendo así la regeneración tisular pretendida.

Desde el punto de vista del material del andamio, la Ingeniería de Tejidos actual sigue dos aproximaciones distintas 1) el uso de materiales sintéticos (i. e., políme-

ros biodegradables, cerámicas, híbridos); y 2) el uso de biomatrices descelularizadas.

Al principio del siglo XIX, la investigación sobre la síntesis de materiales como el ácido glicólico y otros similares fue abandonada, debido a que estos polímeros eran muy inestables para su uso a largo plazo. Esta inestabilidad, que conducía a su biodegradación, ha demostrado ser muy importante para aplicaciones médicas en las últimas tres décadas. Los polímeros desarrollados a partir de ácido glicólico y ácido láctico han encontrado multitud de aplicaciones en su uso médico. Desde que se aprobaron las primeras suturas biodegradables en los sesenta, se han aceptado por las autoridades sanitarias muchas otras aplicaciones de estos materiales en distintos dispositivos médicos.

Los polímeros biodegradables se derivan de fuentes naturales o sintéticas. En general, los polímeros sintéticos ofrecen grandes ventajas comparados con los naturales, ya que pueden adaptarse de forma más simple y general para conseguir propiedades dentro de un amplio rango y son de comportamiento más predecible, repetible y homogéneo que los naturales. Además, están libres de problemas inmunogénicos. Aunque existen muchos diferentes materiales naturales potencialmente útiles para su uso en aplicaciones de Ingeniería de Tejidos, los más comúnmente usados para andamios tisulares son los siguientes [Vats, 2003]:

*Colágeno:* El colágeno es la proteína más presente en el tejido conectivo de los mamíferos, ocupando alrededor del 30% de todas las proteínas del cuerpo humano. Se encuentra en todos los tejidos que requieren resistencia y flexibilidad. Se han identificado diecinueve tipos de colágenos diferentes, siendo el más abundante el tipo I, que conforma más del 90% de todas las proteínas fibrosas.

*Glicosaminoglicanos (GAG):* Son moléculas con una alta carga negativa y una conformación extendida que los dota de una alta viscosidad. Los GAG se localizan en la superficie de las células y en la propia matriz extracelular. Los de mayor importancia fisiológica son el ácido hialurónico, el sulfato de dermatina, el sulfato de condroitina, la heparina, el sulfato de heparina y el sulfato de queratina. Debido a su relativa facilidad de aislamiento y modificación, y a su habilidad para formar estructuras sólidas, el ácido hialurónico se ha convertido en el GAG de mayor investigación y uso en aplicaciones médicas.

*Quitosano:* La modificación química del quitosano produce un material con una gran variedad de propiedades físicas y mecánicas. Como el ácido hialurónico, el quitosano es no-antigénico y se tolera bien como material de implante. Puede conformarse en membranas y matrices de amplia utilización en Ingeniería de Tejidos.

Los polímeros sintéticos biodegradables que se utilizan en la Ingeniería de Tejidos son muchos, si bien los más populares son [Park, 2007]:

*Ácido poliglicólico (PGA):* El PGA se utilizó por primera vez para suturas completamente biodegradables, y se comercializó como Dexon en los años sesenta. El PGA es altamente cristalino, con un punto de fusión alto y una temperatura de transición entre 35 y 40 °C. Debido a su alto grado de cristalinidad, no es soluble en la mayoría de solventes orgánicos. Los andamios hechos con PGA tienden a perder sus propiedades mecánica y resistencia rápidamente en un periodo de 2 a 4 semanas después de la implantación, y se reabsorben completamente en 4-6 meses.

*Ácido poliláctico (PLA):* El PLA es más hidrofóbico por el grupo metilo extra que posee y es, por tanto, más soluble en

solventes orgánicos que el PGA. Este polímero se presenta en forma de dos isómeros ópticos, d y l. El LPLA es un polímero semicristalino que presenta una alta tensión de rotura y una alta elongabilidad, que lo hacen especialmente adecuado para aplicaciones que supongan una carga exigente. El DPLA es un polímero amorfo que tiene una baja tensión de rotura, alta elongabilidad y un tiempo de biodegradación mucho más rápido, haciéndolo un candidato atractivo como vehículo para liberación de fármacos.

*Policaprolactona (PCL)*: La PCL es un poliéster alifático que se ha investigado en profundidad como biomaterial, habiéndose utilizado en suturas biodegradables en aquellos casos que se requiere un alto tiempo de degradación.

Estos son los materiales orgánicos y poliméricos más utilizados. Sin embargo, para aplicaciones en tejido óseo también se han utilizado tipos muy distintos de cerámicas (i. e., hidroxiapatita), vidrios bioactivos y materiales híbridos y compuestos [Vallet-Rey, 2008].

La segunda estrategia utiliza matrices descelularizadas; por ejemplo, se han venido usando habitualmente válvulas cardíacas procedentes de cerdo y más recientemente se ha conseguido un corazón de rata descelularizado (figura 32) y una tráquea descelularizada, habiéndose implantado esta última en un paciente sin aparentes complicaciones ulteriores [Bader, 2010]. En este caso, el tejido extraído se procesa para eliminar todas las células y señales antigénicas, reduciendo su inmunogenicidad. Estos constructos se implantan in vivo, donde son colonizados por células del receptor. Por supuesto, esta aproximación requiere de técnicas de descelularización que no afecten negativamente a las propiedades de las matrices así conseguidas o la

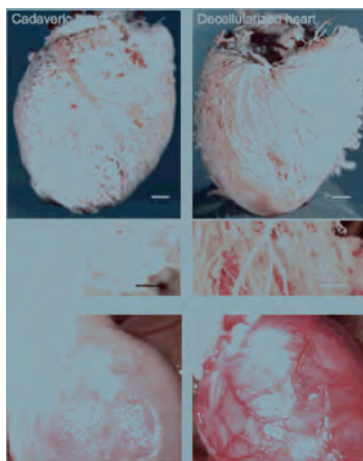


FIGURA 32. *Regeneración de un corazón de rata*

reconstitución del tejido in vivo. Muchos de los aspectos relacionados con la estabilidad y reabsorción de las biomatrices naturales están todavía sin resolver [Steinhoff, 2000].

Los promotores de las biomatrices naturales argumentan que estas, en contraste con los materiales poliméricos, retienen ligandos naturales y componentes de la matriz extracelular que son más adecuados para la adhesión celular y la endotelialización. Algunos trabajos recientes se han centrado en el desarrollo de alternativas para la descellularización con objeto de conseguir estos andamios naturales. El primero de ellos fue el glutalaldehído, utilizado desde los sesenta para reducir la inmunogenicidad de los xenotejidos. Mediante el uso de este agente, las fibras de colágeno de las biomatrices se entrecruzan aumentando la resistencia y reduciendo la solubilidad y la antigenicidad [Ricks, 1998]. El glutalaldehído incrementa, sin embargo, el riesgo de calcifi-



cación, y los residuos químicos resultantes del proceso de fijación pueden provocar una respuesta inflamatoria y reducir la viabilidad de las células redoblantes. Debido a ello se han planteado otras posibles alternativas para el entrecruzamiento con diferentes ventajas y desventajas. O'Brien et ál. [O'Brien, 1999] utilizaron una solución de descelularización sin detergente para obtener biomatrices descelularizadas de válvulas cardíacas. Después de seis meses de la implantación de estos andamios, no se encontró ningún efecto negativo, como calcificación o crecimiento anormal. En ese periodo, las células de la oveja receptora repoblaron el andamio y no se observaron diferencias apreciables con válvulas cardíacas alogénicas celularizadas y criopreservadas en ensayos comparativos. Este método de descelularización es la base de la válvula pulmonar comercializada con el nombre de SynerGraft, que recibió la marca CE hace ya diez años y cuyo primer implante se realizó con éxito seis meses más tarde en un niño de tres años en Noruega [O'Brien, 1999].

En aplicaciones de Ingeniería de Tejidos, se utilizan muchos tipos de células. Las más utilizadas en la actualidad son las siguientes:

1) Células alogénicas, es decir, provenientes de un donante de la misma especie. Así, se han utilizado fibroblastos dérmicos alogénicos que han demostrado ser aceptables desde el punto de vista inmunológico, siendo una fuente de células relativamente simple de obtener. También se han utilizado fibroblastos vasculares, células endoteliales, células del cordón umbilical y otras varias [Shin'oka, 1997]. En este caso, como en el siguiente, también se ha trabajado con células óseas (osteoblastos), con condrocitos de cartílago, con células endoteliales,

con cardiomiocitos, con células musculares, con fibroblastos y con muchas otras tipologías.

2) Células autólogas: Las terapias que utilizan células del propio paciente del mismo tipo del tejido que se pretende reparar son más seguras desde el punto de vista inmunológico. Sin embargo, estos métodos no están siempre disponibles. Por ejemplo, muchos cirujanos no son partidarios de realizar dos operaciones: una para la extracción de células y otra para la implantación del constructo, debido al costo, tiempo y riesgo. Finalmente, pacientes muy mayores pueden no disponer de suficientes células viables para establecer líneas celulares útiles. Por todas estas razones, existe un significativo interés por conseguir células provenientes del mismo paciente que puedan expandirse *in vitro* e inmortalizarse. Los tejidos fetales o neonatales son extremadamente útiles para este propósito, ya que son no inmunogénicos y una fuente rica en células. Esta aproximación tiene, sin embargo, todavía importantes dificultades éticas por resolver.

3) Células madre: Las células madre (o mejor, troncales) tienen la particularidad de convertirse en células especializadas *in vitro*. El óvulo fertilizado es una célula totipotente; es decir, su potencial de diferenciación es total hacia cualquier linaje celular. En pocas horas después de la fertilización, esta célula se divide en dos células idénticas totipotentes. Aproximadamente cuatro días después de la fertilización, estas células totipotentes empiezan a especializarse formando el blastocisto, una esfera hueca constituida por células. La capa exterior formará la placenta y otros tejidos de soporte necesarios para el desarrollo del feto en el útero. La capa interna formará todos los diferentes tejidos del cuerpo humano.

Estas células son pluripotentes y darán lugar a muchos tipos de células y tejidos. Las células madre pluripotentes se diferenciarán después en otras especializadas, cada una de ellas con una función determinada. Ejemplos son las células madre de la sangre, que darán lugar a los glóbulos rojos, blancos y plaquetas; las células madre de la piel, que darán lugar a varios tipos de células epiteliales; o las células madre mesenquimales, que darán lugar a las musculoesqueléticas y de grasa. Estas células madre más especializadas son multipotentes y permanecen en el organismo a lo largo de toda la vida, estando fuertemente implicadas en los procesos de reparación tisular, como se ha indicado antes. Esto explica el interés del uso de células madre en la Ingeniería de Tejidos en cualquiera de sus versiones, con preferencia las más tempranas y de mayor potencial, así como la investigación que se está realizando en este momento por conseguir la reversión del tiempo celular, pasando desde células especializadas hasta células pluri-, toti- e incluso multipotentes, en un proceso de reprogramación que promete fuentes ilimitadas de células en un futuro que esperamos no lejano [Takahashi, 2006].

Después de establecer cultivos celulares viables, las células han de sembrarse en los andamios previamente fabricados. En general, los requisitos básicos de la siembra son: maximizar el número de células implantadas, minimizar el tiempo de suspensión y conseguir una distribución uniforme con una alta concentración para una rápida y homogénea formación del nuevo tejido. Para ello existen muchas técnicas de sembrado, incluyendo la propia gravedad, la inyección, la aspiración o el paso cíclico a través del andamio inducido por una bomba del líquido de siembra. Esto último se realiza en el interior

de biorreactores que permiten el control de CO<sub>2</sub>, oxígeno, pH, temperatura y otras variables, además de inducir estímulos bioquímicos (i. e., provisión de factores de crecimiento, etc.) o biofísicos (i. e., paso de fluido con velocidad y presión controladas). Aunque las condiciones ideales de cultivo y desarrollo de matriz extracelular son diferentes para cada tejido y no se conocen bien, se ha demostrado que el uso de flujo circulante (ya sea por perfusión, o simplemente por rotación en el medio de cultivo) incrementa la adhesión celular [Vunjak-Novakovic, 1999].

También existen multitud de estudios que demuestran que las células crecen y promueven una matriz extracelular de mayor calidad y más próxima a su equivalente natural si las condiciones mimetizan las demandas dinámicas del entorno real in vivo. De nuevo, la herramienta para conseguirlo es el biorreactor. Obviamente, debido a las grandes diferencias entre tejidos, no existe un único biorreactor que «sirva para todo», sino que, por el contrario, se han propuesto una plétora de conceptos y diseños distintos [Martin, 2005; Chen, 2006]. El diseño de biorreactores es, pues, exigente, ya que deben favorecer el crecimiento o reabsorción de la matriz sobre la que las células crecen a su vez, controlar la composición química del medio, la composición del gas de incubación, la temperatura de incubación, y los estímulos mecánicos aplicados, como el flujo del fluido o la deformación del sustrato. Además, se deben cumplir otros requisitos, como un diseño compacto, esterilidad, pequeño volumen, fácil reposición del medio y acceso al andamio (figura 33).

A partir de lo anterior queda claro que los requisitos indispensables para el éxito de la Ingeniería Tisular se

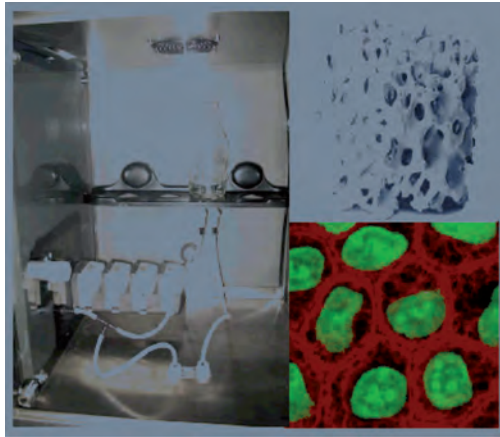


FIGURA 33. Esquema de biorreactor, trozo de andamio y células cultivadas

asocian con las propiedades del andamio: biocompatibilidad, tamaño y distribución del poro, porosidad global, cinética de degradación, propiedades mecánicas, permeabilidad, hidrofiliicidad; con el tipo y linaje celular y las condiciones de presembrado; y, finalmente, con las condiciones de cultivo en el biorreactor. En referencia al primero de estos elementos, los trabajos de Hutmacher y Rezwan [Hutmacher, 2000; Rezwan, 2006], entre otros muchos, resultan provechosos como guías cualitativas para la selección del andamio. Sin embargo, el proceso completo para el diseño de un andamio en una aplicación específica es muy caro y exige multitud de ensayos de gran duración y costo. Por esta razón, los modelos matemáticos y métodos computacionales son muy útiles, tanto para la reducción del costo como para la validación de hipótesis de trabajo y la evaluación de la influencia relativa de distintos parámetros en experimentos virtuales, muchas veces imposibles de realizar físicamente por

razones éticas o de disponibilidad de pacientes específicos. Asimismo, el modelado del comportamiento funcional de tejidos vivos es esencial, de nuevo, para comprender y posteriormente reproducir las condiciones fisiológicas reales en las que se desarrollan los procesos celulares in vivo. Por último, el acoplamiento con modelos bioquímicos es de enorme importancia para conseguir una mejor comprensión de la influencia relativa de fenómenos tan relevantes como la mecanotaxis, la quimiotaxis o la mecanotransducción.

Desde el punto de vista matemático, este es un problema complicado en el que interaccionan dos escalas espaciales y temporales muy definidas: el nivel tisular y el nivel de la porosidad del andamio. Habitualmente, los modelos que se han venido desarrollando para analizar diseños de andamios se han centrado tan solo en una de estas dos escalas. Por ejemplo, en la escala del tejido (macroscópico), varios autores han tratado el problema de regeneración tisular en cartílago [Kelly, 2006], utilizando distintas teorías de diferenciación celular [Prendergast, 1997]. Otro estudio sobre la simulación de la regeneración de tejido óseo en el interior de un andamio, teniendo hasta cierto punto en cuenta el carácter de la microestructura en las propiedades macroscópicas, ha sido presentado por nuestro grupo [Sanz-Herrera, 2008*a*]. En la otra escala, el efecto de la microestructura del andamio sobre las propiedades globales se ha estudiado por muchos autores [Hollister, 2002] empleando técnicas de homogeneización matemática y técnicas CAD conjuntamente. Ello permite controlar algunas propiedades mediante el control del tamaño del poro y la porosidad global. En esta misma escala, la regeneración ósea en una celda unidad se ha simulado en [Adachi, 2006] utilizando conceptos e

hipótesis de modelos matemáticos de remodelación ósea. Recientemente, Byrne y colaboradores [Byrne, 2007] han presentado un modelo mecanobiológico aplicado a una celda unidad de un andamio para estudiar la influencia de varios factores en la regeneración tisular bajo carga axial.

Aún más recientemente, hemos propuesto en nuestro grupo un modelo matemático que atiende a las dos escalas micro-macro y se ha aplicado al estudio de regeneración ósea en un andamio de ácido poliláctico [Sanz-Herrera, 2008*b*]. En dicho estudio se obtienen las propiedades macroscópicas (permeabilidad y rigidez) a partir de la microestructura, incluyendo en ella la evolución del tejido óseo generado a lo largo del tiempo; es decir, tales propiedades evolucionan. Ello se realiza mediante técnicas de homogeneización. A nivel macroscópico, con dichas propiedades se resuelven simultáneamente los problemas mecánico y de degradación. Los valores obtenidos en ambos se trasladan a nivel microscópico, donde se elimina material del andamio según los resultados del problema de degradación, mientras que el estímulo mecánico local es traducido mediante una regla apropiada de mecanotransducción en la producción de tejido óseo, que es colocado en cada celda local. Los problemas macroscópicos se resuelven mediante el denominado método de Voxel-FEM, y cada celda individual se resuelve a nivel microscópico en paralelo en un procesador distinto consiguiendo acelerar el proceso y hacerlo viable. En la figura 34 se muestran algunos de los resultados obtenidos mediante este procedimiento, que coinciden cualitativamente con varios resultados experimentales disponibles.

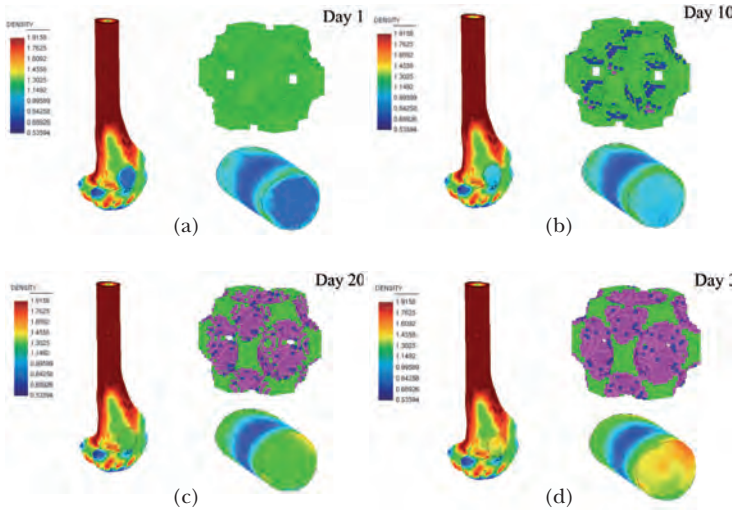


FIGURA 34. Simulación multiscala de la regeneración de tejido óseo en un andamaje tisular implantado en el cóndilo femoral de un conejo. En la figura se ilustra el órgano y andamaje (escala a nivel de tejido o escala macro) así como la microestructura del andamaje (considerándose periódica) en el punto medio macroscópico del mismo (escala a nivel de poro o escala micro). Los resultados se muestran en términos de densidad aparente (g/cc) en la escala macro y como distribución del nuevo tejido óseo formado, distinguiéndose entre tejido inmaduro (color azul), tejido maduro (color magenta). (a) 1 día después del implante, (b) 10 días después del implante, (c) 20 días después del implante, (d) 30 días después del implante.

## 2. Ingeniería Biológica. Enfoque y particularidades

Independientemente de la significación semántica del término y de los objetivos iniciales de la disciplina, lo cierto es que la Ingeniería Biomédica se ha venido conformando como un cuerpo disciplinario cuyo objetivo es el diseño, desarrollo y aplicación de tecnologías varias al diagnóstico, aplicación de terapias (esencialmente, biofísicas: radiación, implantación, etc.) y rehabilitación de pacientes, dejando la aplicación de terapias químicas a la



farmacología y a la biotecnología roja (se suele adjudicar el adjetivo *verde* a aplicaciones de la Biotecnología en el ámbito de la agricultura). Sin embargo, en los capítulos anteriores hemos ido citando otros ámbitos de interacción que incluyen como ejemplos paradigmáticos la Biomimética o diseño de herramientas, materiales y sistemas ingenieriles basados en la imitación de la Biología, y la Ingeniería Tisular, que identifica terapias de regeneración y sustitución de tejidos y órganos que incorporan elementos de Biofísica, con la singular aportación de la Ingeniería de Materiales y Mecánica. Finalmente, en este mismo entorno podríamos citar otras tecnologías médicas de última generación, como la terapia celular y molecular, la genómica, proteómica, metabolómica o la Ingeniería Genética, entre otras muchas.

Esta plétora de nuevas tecnologías basadas en la Biología ha dado lugar a una verdadera carrera en el establecimiento de programas de Bioingeniería en muchos países, y también, aunque en forma mucho más lenta, en España. Sin embargo, estos cambios han impedido hasta cierto punto que la Bioingeniería disponga de un núcleo disciplinario general, compartido y consolidado que le permitiera convertirse en una disciplina ingenieril bien establecida y realmente independiente. Pero ¿qué es lo que caracteriza a una disciplina? Dos son las características generalmente aceptadas: 1) un cuerpo de conocimiento distinguible y diferenciado, y 2) métodos diferenciados de aproximación a los problemas que aborda. Sin ninguna de estas dos condiciones, una nueva disciplina no es más que una extensión de otras preexistentes y puede que nunca consiga el reconocimiento de algo separado y diferente.

En cuanto a las especialidades de la Ingeniería, existen dos categorías: 1) las basadas en la aplicación, y 2) las

basadas en una ciencia. La primera categoría se define por aquellos a los que sirve. Tal es el caso de la Ingeniería de Minas, la Ingeniería Agronómica, la Ingeniería Civil o la Ingeniería de Telecomunicaciones. La segunda se define por sus fundamentos científicos. Por ejemplo, la Ingeniería Mecánica, la Ingeniería Eléctrica, la Electrónica o la Química son ejemplos de disciplinas ingenieriles basadas en una ciencia física o química.

La formación en una disciplina basada en la aplicación es usualmente más específica y aplicada que otra basada en una ciencia. En este momento es muy claro que el núcleo disciplinario y la orientación de la Bioingeniería están mucho más basados en la aplicación de otras disciplinas, pudiendo considerarse en la práctica como un ejemplo de la primera categoría. De hecho, ya hemos indicado que el objetivo de la Ingeniería Biomédica es utilizar los conceptos y técnicas de las Ingenierías Eléctrica, Mecánica o Química, entre otras muchas, y aplicarlos en el campo de la Biomedicina.

Fijémonos en la definición establecida para la Bioingeniería por los National Institutes of Health americanos: «La Bioingeniería es una integración de los principios de las ciencias físicas, químicas y matemáticas, así como de la ingeniería para el estudio de la biología, la medicina, el comportamiento o la salud. En ella se producen nuevos conceptos y se crea nuevo conocimiento, desde el nivel molecular a los sistemas orgánicos, y se desarrollan biología, materiales, procesos, dispositivos y aproximaciones informáticas innovadoras para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, para la rehabilitación de pacientes y la mejora de la salud en general». Como se observa, de nuevo el enfoque aplicado es el que prima e identifica la Bioingenie-

ría en su relación con la medicina y el mantenimiento de la salud.

En la actualidad, se está empezando a configurar un nuevo perfil que complementa al anterior y que, todavía también sin consolidar, se ha venido en denominar Ingeniería Biológica. Aunque a veces este término es utilizado como sinónimo de Ingeniería Biomédica, es, contrariamente a esta, una especialización ingenieril basada en una ciencia, requiriendo un conocimiento mucho mayor de los fundamentos de la Biología, además de los de la Ingeniería y sus técnicas. Se reconoce desde el principio que en la Ingeniería Biológica las soluciones adoptadas para resolver un problema pueden venir de la Ingeniería, pero también directamente de la Biología y, en la mayor parte de los casos, de la cooperación sinérgica entre ambas.

Por tanto, una gran diferencia entre ambas disciplinas, Ingeniería Biomédica e Ingeniería Biológica, se encuentra en la identificación personal de sus practicantes. Los bioingenieros se identifican con el cuerpo originario que constituye sus fundamentos científicos; es decir, se consideran ingenieros mecánicos, eléctricos o químicos que aplican sus conocimientos en la solución de un conjunto de problemas que les exige también conocer (si bien de forma somera) el sistema de su aplicación, las características particulares del entorno y elementos rudimentarios del lenguaje de los especialistas en dichos problemas (médicos o biólogos). Por el contrario, los ingenieros biológicos se identifican simultáneamente con ambas paternidades: Ingeniería y Biología, pero no con ninguna otra disciplina, tanto como un ingeniero químico se considera un químico aplicado y, al mismo tiempo, un ingeniero conocedor de las bases, conceptos

y métodos de la Química. Según ello, un ingeniero biólogo no es un bioingeniero, al menos tal como actualmente se entiende.

Dada la tremenda confusión actual y profusión de propuestas, podríamos preguntarnos entonces: ¿cuál es el futuro que se presenta como más probable? De todo lo anterior, parece obvia la necesidad de ambos tipos de ingenieros. El primer caso corresponde a los provenientes de ingenierías clásicas que se capacitan para ser bioingenieros. Esta especialización puede ser posterior a la formación en su disciplina fundamental, por ejemplo un máster o doctorado en Bioingeniería tras un grado en Ingeniería Mecánica, Eléctrica, Electrónica, Química, etc., o bien en paralelo, recibiendo conocimientos generales de Ingeniería y Biomedicina al mismo tiempo, y consiguiendo una especialización en el propio grado o en el máster en aspectos avanzados de la ingeniería base, pero con las aplicaciones sesgadas hacia la Biomedicina. Tal es el caso de un ingeniero biomédico con especialización en biomecánica.

En el segundo caso estamos hablando de otro perfil distinto donde ya desde el principio se plantea la Biología como ciencia básica que se une a los métodos, práctica y objetivos de la Ingeniería. Por supuesto, ello puede dar lugar a su vez a subespecialidades posteriores, como podrían ser precisamente la Ingeniería Tisular, la Ingeniería Genética, la Ingeniería Celular, entre otras. El problema esencial en este caso estriba en que los estudiantes de hoy son formados por los estudiantes de ayer, siendo muy difícil que un ingeniero biólogo sea formado por un bioingeniero si no está especialmente motivado, ayudado por otros especialistas en ciencias de la vida. Ello no es fácil y exige un cambio de concepción importante, un

periodo de adaptación e interacción y el reconocimiento del papel de cada uno y de la interdisciplinariedad intrínseca a esa nueva profesión, algo, por otra parte, no completamente nuevo en disciplinas hoy día plenamente consolidadas como la Ingeniería Química, la Ingeniería Nuclear o la Electrónica, donde la ciencia de base estaba acotada inicialmente a departamentos y facultades de ciencias (Química o Física), o incluso de otras que pueden tener un recorrido similar en un futuro inmediato, como podrían ser la Ingeniería Óptica o la Ingeniería Fotónica.

Ya hemos indicado la enorme dispersión de la oferta de Bioingeniería en el mundo. No ocurre así con la Ingeniería Biológica ni tampoco con las especializaciones más biológicas en Ingeniería Biomédica, que todavía son escasas y pueden considerarse como apuesta de futuro. Pero cuando estas apuestas se están produciendo en los campus de mayor excelencia internacional como Harvard o MIT, entre otros, quizás podríamos plantearnos el reflexionar serenamente sobre el momento oportuno y la mejor forma de proceder a su implantación académica, así como definir su ámbito de actuación, límites e interacciones, las especialidades de mayor interés, los campos industriales y sus posibles aplicaciones sanitarias, y, finalmente, la investigación que ha de fomentarse.

## IV CONCLUSIONES

Si un científico reputado dice que algo es posible, casi seguramente lleve razón, pero si dice que algo es imposible, lo más probable es que esté equivocado.

Arthur C. Clarke

Una de las últimas fronteras del conocimiento humano y una de las preguntas permanentes de nuestra especie humana se refieren al origen, manipulación y control de la vida. Estos dos últimos, la manipulación y el control, son aspectos propios de la Ingeniería. Sin embargo, no ha sido hasta recientemente cuando los avances en el conocimiento de la estructura y función de los seres vivos y sus componentes, junto con las mejoras en el control de la materia a nivel atómico y molecular, y las modernas técnicas de manipulación y control (de nuevo) genético, celular y tisular, empiezan a hacer vislumbrar posibilidades inimaginables. Son múltiples las aplicaciones posibles en las que se está trabajando, encontrándose en muy distintos estadios de su desarrollo, tal como he expuesto en los numerosos ejemplos incluidos en las páginas anteriores.

Como conclusión podríamos citar algunos campos que seguro constituirán parte del contenido de la futura Ingeniería Biológica. Uno de ellos se refiere a la creación

de biomateriales, es decir, la fabricación de materiales orgánicos con la estructura y propiedades de los fabricados biológicamente por los seres vivos. Este es, desde luego, el primer paso para la creación de tejidos y órganos a la carta, bien totalmente sintéticos y formados por materiales artificiales, bien, por el contrario, puramente biológicos, o bien, en último caso, híbridos con base orgánica reforzados o complementados funcionalmente con componentes artificiales. Esta es la base de la Biónica, otra subdisciplina de la Ingeniería Biomédica o, mejor, de la Ingeniería Biológica.

Otra posibilidad es el desarrollo de materiales y conceptos biomiméticos, de nuevo mejorados o adaptados. Un ejemplo de gran interés en la actualidad es el de los músculos artificiales. La aproximación más importante en la actualidad para conseguirlos está basada en los denominados polímeros electroactivos. Son éstos materiales poliméricos que pueden realizarse fácilmente con cualquier forma y que pueden deformarse de modo local o global y completamente controlado (al menos en teoría) mediante la aplicación de un campo eléctrico [Bar-Cohen, 2004]. Ello de nuevo abre múltiples posibilidades, y no solo la sustitución de músculos naturales por artificiales, sino, por ejemplo, la creación de robots con formas biológicas reales. Un añadido importante para conseguir capacidades de autonomía podría ser la inclusión de la teleoperación, combinada con la sensorización (visión, oído, tacto) artificial. Por supuesto, se sigue trabajando en el desarrollo de otros tejidos y materiales artificiales biomiméticos (seda de araña, huesos, nácar, etc.). La combinación de habilidades biomiméticas con robots autónomos y de alta movilidad podría dar lugar a familias de robots que podrían correr rápido, transportar, escalar paredes, volar, excavar túneles, o reconfigurar completa-

mente su cuerpo como el pulpo. La NASA está invirtiendo grandes sumas en estas investigaciones pensando en la ayuda que supondrían dichos robots en la exploración autónoma de otros planetas, en la detección de agua, materias primas o indicadores biológicos.

En el campo de los materiales autorreparables, podríamos decir que aún estamos en su periodo de incubación, necesitándose de algunas décadas más para llegar a su consolidación. Son múltiples las nuevas ideas y conceptos que se están explorando en este momento en los centros académicos y en la industria, si bien la cantidad de productos comerciales actualmente disponibles es mínima, siendo difícil predecir cuándo se conseguirá la comercialización a gran escala de alguna de estas ideas o de un material en particular. Tan solo muy recientemente se ha introducido algún recubrimiento autorreparable en la industria automotriz que hace desaparecer las rayaduras bajo la acción del sol y tras el lavado. También parece más próxima la aparición de hormigones autorreparables, al menos hasta cierto punto.

Las principales demandas sociales para este tipo de materiales provendrán de cuatro aplicaciones principales:

1. Aquellas en las que la reparación es muy costosa y las demandas de fiabilidad son muy altas (aerogeneradores fuera costa, sistemas de tuberías enterrados, etc.).
2. Aquellas en las que la vida útil a garantizar es muy larga (i. e., túneles y grandes infraestructuras civiles).
3. Aquellas donde se requiere una gran fiabilidad por su alta responsabilidad (aviones, sistemas de almacenamiento nuclear, etc.).
4. Aquellas donde se requiere una gran superficie sin defectos (coches, sistemas ópticos, grandes ventanas, etc.).



Las grandes oportunidades que ofrecen los materiales autorreparables y las crecientes exigencias del tipo de las comentadas pueden hacer que el tiempo para su consolidación se reduzca y veamos pronto algunos ejemplos como los anteriores.

En el ámbito de la Ingeniería de Tejidos, se han producido algunos éxitos realmente espectaculares. Como ejemplo puede citarse el trabajo de Warnke y sus colaboradores [Warnke, 2004], que generaron una sección completa de mandíbula a partir de una estructura base de titanio sobre la que se depositaron células madre que dieron lugar al tejido óseo que esculpió la mandíbula final. Otro resultado muy reciente, presentado en *Nature*, utilizó como andamio la estructura natural de un corazón completo de rata descelularizado, desactivando con ello la respuesta inmunológica celular del donante y consiguiendo un andamio de características completamente naturales [Ottl, 2008]. Con posterioridad, este andamio singular fue sembrado con miocitos de otra rata en la forma convencional, de forma que se pudo observar su proliferación e incluso un primer indicio de capacidad funcional. Otros muchos casos, aunque quizás menos espectaculares, se están utilizando en la práctica clínica diaria.

Pero, aunque éxitos como estos prueban que, en teoría, la Ingeniería de Tejidos es posible, la aplicación habitual de tales estrategias todavía permanece fuera de nuestra capacidad actual. Ello no es ninguna gran sorpresa, ya que la utilización extensiva de esa nueva ingeniería requiere de un mucho mayor y mejor entendimiento de los principios de la formación de tejidos del que disponemos en este momento, desde los fundamentos de la biología celular hasta la física y biomecánica de la formación de patrones tisulares.

La inteligencia artificial entendida en sentido literal, es decir, la creación de un primer nivel de inteligencia comprensiva y/o emocional similar al de algunos animales, es otro campo que exige entender no solo los fundamentos bioquímicos y biofísicos de los caminos e interacciones que sigue la información en el sistema nervioso central, sino también cómo se procesa esta información para conseguir otra nueva, teniendo en cuenta la memoria, la experiencia y los objetivos que dirigen la actuación de tal ser (supervivencia propia y de la especie, búsqueda de alimentación, descanso o estímulos, etc.). Todavía está muy lejos de nuestras posibilidades, pero es campo de interacción fructífera entre Biología, Biofísica, Ingeniería Informática, Matemáticas y Ciencias de la Computación, Ecología, Etología y otras muchas ciencias [Luger, 2001]. El objetivo sería avanzar en el entendimiento de las bases de la consciencia, en los requerimientos para alcanzar un determinado nivel de inteligencia, y, a partir de ello, diseñar dispositivos inteligentes, agentes autónomos y sistemas que puedan interaccionar y cooperar con los humanos mejorando nuestras habilidades y, quién sabe si, en un futuro más lejano, sustituyéndolas.

Otro ámbito de gran importancia es la autorreplicación, un reto para los materiales y estructuras artificiales. Aunque recientemente se han propuesto algunas técnicas de fabricación innovadoras que consiguen la reproducción de la forma o características de alguna máquina muy simple por la propia máquina, todavía no es posible la creación de propiedades a pequeña escala, autorreplicables y autoensamblables para formar estructuras mayores con nuevas propiedades con un cierto grado de control. De nuevo el camino más prometedor se basa en la naturaleza y consiste en una construcción de abajo arriba, partien-

do de escalas pequeñas para ir construyendo progresivamente estructuras cada vez mayores [Mann, 2000]. En comparación con los métodos tradicionales de fabricación, el autoensamblado y la autorreplicación utilizan muy poca energía y son ambientalmente sostenibles. La consecución de tales capacidades en materiales artificiales requerirá el desarrollo de pequeños dispositivos inteligentes que realicen funciones similares a las de las células. Por supuesto, una ruta quizás más complicada pero evidente es el uso de la biología sintética (de nuevo campo, clave en la Ingeniería Biológica), donde el ADN de microorganismos se puede reprogramar para la realización de tareas específicas. Esta aproximación se está utilizando en muchas aplicaciones de Biotecnología, pero su extensión a la fabricación de elementos más complicados y, sobre todo, la fase de ensamblaje en escalas mayores están todavía fuera de nuestras posibilidades [Barthelat, 2007].

El último ejemplo se refiere a la creación de vida artificial, es decir, la síntesis de vida desde componentes no vivos [Adami, 1998]. Por supuesto, este objetivo incorpora múltiples aspectos no solo científicos, sino filosóficos, sociales y morales en absoluto resueltos y que, como casi siempre ha ocurrido en avances científicos que han implicado cambios cruciales en la persona o comportamiento social, se irán probablemente modificando y adaptando a dichos logros [Langton, 1995]. El ejemplo de la fertilización *in vitro* o el más reciente de la bacteria «artificial» creada por el grupo de Craig Venter [<http://www.jcvi.org/cms/research/projects/first-self-replicating-synthetic-bacterial-cell>] a partir de ADN creado sintéticamente introducido en el citoplasma sin carga genética de otra bacteria idéntica han mostrado, si bien de forma incipiente, las posibilidades de futuro y han despertado muchos de estos temores.

Terminaré volviendo en cierta manera al principio, recalcando el cambio de paradigma que estos avances están produciendo en el ámbito formativo, una de las tareas esenciales de nuestra institución. La adscripción formal, investigación y docencia en ámbitos predefinidos y altamente estáticos, que pudo tener sentido en los siglos anteriores, en que el avance científico era más lento y la información disponible necesitaba de acumulación, consolidación y reposo, ya no parece posible. Ello nos obliga a adoptar mecanismos de información, decisión e implementación mucho más dinámicos y flexibles, capaces de reorientar rápida y eficazmente nuestra actividad y formas de trabajo. La toma de decisiones excesivamente basada en lo disponible y consolidado es, desde luego, más cómoda y confortable, pero nos mantiene siempre detrás de los audaces, limitando oportunidades y conduciendo a una formación e investigación menos innovadoras. Obviamente, estos cambios necesarios no han de poner en peligro, más bien han de potenciar, los fundamentos y fortalezas de la institución, la excelencia de su investigación, la experiencia de sus mejores expertos y la calidad de la formación de sus estudiantes. Espero, pues, sinceramente que seamos capaces de avanzar de manera colectiva en la puesta en marcha y consolidación de estos esquemas y nuevas disciplinas que junto con otras configurarán el desarrollo global de nuestra sociedad en el siglo que tan solo recientemente ha comenzado.



## BIBLIOGRAFÍA

- Adam JA. Simplified Model of Wound Healing (With Particular Reference to the Critical Size Defect). *Mathematical and Computer Modelling*. 1999;30:23-32.
- Adami C. *Introduction to Artificial Life*. Berlin: Springer-Verlag; 1998. p. 1-374.
- Ament C, Hofer EP. A fuzzy logic model of fracture healing. *J Biomech*. 2000;33:961-968.
- Arnold J, Adam J. A simplified model of wound healing II: The critical size defect in two dimensions. *Mathematical and Computer Modelling*. 1999;30(11):47-60.
- Arzt E, Gorb S, Spolenak R. From micro to nano contacts in biological attachment devices. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;10:603-606.
- Autumn K. How gecko toes stick. *Am Sci*. 2006;94:124-132.
- Bader A, Macchiarini P. Moving towards in situ tracheal regeneration: the bionic tissue engineered transplantation approach. *J Cell Mol Med*. 9 (on line).
- Bailón-Plaza A, van der Meulen MCH. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *J Theor Biol*. 2001;212:191-209.
- Baller MK, et ál. A cantilever array-based artificial nose. *Ultra-microscopy*. 2000;82:1-9.
- Bar-Cohen Y. (ed.) *Biomimetics: biologically inspired technologies*. Boca Raton, FL: Taylor&Francis; 2006.
- Barnes WJP, Smith J, Oines C, Mundl R. Bionics and wet grip. *Tire Technol Int*. 2002:56-60.
- Barthelat F, Tang H, Zavattierix PD, Li CM, Espinosa HD. On the mechanics of mother-of-pearl: a key feature in the material hierarchical structure. *J Mech Phys Solids*. 2007;55:225-244.

- Barthlott W, Neinhuis C. Purity of the sacred lotus, of escape from contamination in biological surfaces. *Planta*. 1997;202:1-8.
- Baumann M, Sakoske G, Poth L, Tuenker T. Learning from the lotus flower—self-cleaning coatings on glass. En: Proc. 8th Int. Glass Conf. Tampere, Finland; 2003. p. 330-333.
- Bechert DW, Bruse M, Hage W, van der Hoeven JGT, Hoppe G. Experiments on drag-reducing surfaces and their optimization with an adjustable geometry. *J Fluid Mech*. 1997;338:59-87.
- Benniston AC, Harriman A. Artificial photosynthesis. *Materials Today*. 2008;11:26-34.
- Benyus JM. *Biomimicry: Innovation inspired by nature*. NewYork: William Morrow; 1997.
- Bernikowitz P. Design of tin based biomimetic self healing alloy tensile specimens. TMS outstanding student paper contest; 1998. <http://tms.org/student/winners>
- Bershadsky A, Kozlov M, Geiger B. Adhesion-mediated mechanosensitivity: a time to experiment, and a time to theorize. *Curr Opin Cell Biol*. 2006;18:472-481.
- Bhushan B, Sayer RA. Surface characterization and friction of a bio-inspired reversible adhesive tape. *Microsyst Technol*. 2007a;13:71-78.
- Bhushan B. Adhesion of multi-level hierarchical attachment systems in gecko feet. *J Adhes Sci Technol*. 2007b;21:1213-1258.
- Bhushan B, Jung YC. Wetting, adhesion and friction of superhydrophobic and hydrophilic leaves and fabricated micro/nanopatterned surfaces. *J Phys Condens Matter*. 2008;20:225-230.
- Bhushan B. Biomimetics: lessons from nature—an overview. *Phil Trans R Soc*. 2009 April;367:1445-1486.
- Bond I. Self healing in concrete materials. En: van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*. Springer Series in Materials Science; 2007.
- Brown TD, Pedersen DR, Gray ML, Brand RA, Rubin CT. Towards an identification of mechanic parameters initiat-

- ing periosteal remodelling: a combined experimental and analytic approach. *J Biomech.* 1990;23:893-905.
- Byrne DP, Lacroix D, Planell JA, Kelly DJ, Prendergast PJ. Simulation of tissue differentiation in a scaffold as a function of porosity, Young's modulus and dissolution rate: Application of mechanobiological models in tissue engineering. *Biomaterials.* 2007;28:5544-5554.
- Carter DR, Fyhrie DP, Whalen RT. Trabecular bone density and loading history: regulation of tissue biology by mechanical energy. *J Biomech.* 1987;20:785-795.
- Carter DR, Blenman PR, Beaupré GS. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *J Orthop Res.* 1988;6:736-748.
- Carter DR, Beaupré GS. *Skeletal Function and Form.* Cambridge University Press; 2001.
- Chen X, Dam MA, Ono K, Mal A, Shen H, Nutt SR, Sheran K, Wuldl F. A thermally re-mendable cross-linked polymeric material. *Science.* 2002;295:1698-1702.
- Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the succes of fracture healing. *J Orthop Res.* 1997;15(4):577-584.
- Claes LE, Heigele CA. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech.* 1999;32:255-266.
- Clark R. *The molecular and cellular biology of wound repair.* Springer Verlag; 1996.
- Collet P, Uebelhart D, Vico L, Hartmann D, Roth M, Alexandre C. Effects of 1 and 6 month space flight on bone mass and biochemistry in two humans. *Bone.* 1997;20:547-551
- Cowin SC. On the strength anisotropy of bone and wood. *ASME Journal of Applied Mechanics.* 1979;46:832-838.
- Cowin SC, Moss ML. Mechanosensory mechanisms in bone. En: Lanza R, Langer R, Chick W, editores. *Textbook of Tissue Engineering.* Academic Press; 2000. p. 723-738.
- Cowin SC. The false premise in Wolff's law. En: Cowin SC, editor. *Bone Mechanics Handbook.* CRC Press; 2001. Chapter 31.



- Craven JM. Cross-linked thermally reversible polymers produced from condensation polymers with pendant furan groups cross-linked with maleimides. *Patente de los Estados Unidos* 3-3435.003. 1966.
- Cullinane DM. The role of osteocytes in bone regulation: mineral homeostasis versus mechanoreception. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2:242-244.
- Cullity BD. *Elements of X-Ray Diffraction.* Addison-Wesley; 1956.
- Doblaré M, García-Aznar JM, Gómez-Benito MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Eng Fract Mech.* 2004;71(13-14):1809-1840.
- Doblaré M, García-Aznar JM. On the numerical modeling of growth, differentiation and damage in structural living tissues. *Arch Comput Meth Engng.* 2005;11:1-45.
- Dry JM. Matrix cracking, repair and filling using active and passive modes for smart timed releases of internal chemicals. *Smart Mater Struct.* 1994;3:118-123.
- Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Rel Res.* 1998;355: S7-S21.
- EUCOMED. *European Medical Technologies and Devices Industry Profile 2000.* 2000.
- Federle W. Why are so many adhesive pads hairy? *J Exp Biol.* 2006;209:2611-2621.
- Fernando GF. Fibre optic sensor systems for monitoring composite structures. *Reinf Plast.* 2005; 49(11):41-49.
- Fish FE. Limits of nature and advances of technology: what does biomimetics have to offer to aquatic robots? *Appl Bionics Biomech.* 2006;3:49-60.
- Fung YC. *Biomechanics. Mechanical properties of living tissues.* Springer-Verlag; 1993.
- Gaffney EA, Pugh K, Maini PK, Arnold F. Investigating a simple model of cutaneous wound healing angiogenesis. *J Math Biol.* 2002;45(4):337-374.
- Gao L, McCarthy TJ. Artificial lotus leaf prepared using a 1945 patent and a commercial textile. *Langmuir.* 2006;22(14):5998-6000.

- García-Aznar JM, Rueberg T, Doblaré M. A bone remodelling model coupling micro-damage growth and repair by 3D BMU-activity. *Biomech Model Mechanobiol.* 2005;2-3:147-167.
- Garikipati K, Arruda EM, Gosh K, Narayanan H, Calve S. A continuum treatment of growth in biological tissue: the coupling of mass transport and mechanics. *J Mech Phys Solids.* 2004;52:1595-1625.
- Geim AK, Dubonos SV, Grigorieva IV, Novoselov KS, Zhukov AA, Shapoval SY. Microfabricated adhesive mimicking gecko foot-hair. *Nat Mater.* 2003;2:461-463.
- Gómez-Benito MJ, García-Aznar JM, Doblaré M. Finite element prediction of proximal femoral fracture patterns under different loads. *ASME Journal of Biomechanical Engineering.* 2005*a*;127(1):9-14.
- Gómez-Benito MJ, García-Aznar JM, Kuiper JH, Doblaré M. Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: A computational study. *J Theor Biol.* 2005*b*;235(1):105-119.
- Goodship AE, Cunningham JL, Oganov V, Darling J, Miles AW, Owen GW. Bone loss during long term space flight is prevented by the application of a short term impulsive mechanical stimulus, *Acta Astronaut.* 1998;43:65-75.
- Gorb S. Attachment devices of insect cuticle. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic; 2001.
- Gorb S. Functional surfaces in biology: mechanisms and applications. En: Bar-Cohen, editor. *Biomimetics: biologically inspired technologies.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006. p. 381-397.
- Gorb S, Varenberg M, Peressadko A, Tuma J. Biomimetic mushroom-shaped fibrillar adhesive microstructure. *J R Soc Interface.* 2007;4:271-275.
- Gordon JE. *The New Science of Strong Materials, or Why You Don't Fall Through the Floor.* 2.<sup>a</sup> ed. London: Pelican-Penguin; 1976.
- Gordon JE, Jeronimidis G. Composites with high work of fracture. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A.* 1980;294:545-550.

- Hadoba's K, Kirsch S, Carl A, Acet M, Wasserman EF. Reflection properties of nanostructure-arrayed silicon surfaces. *Nanotechnology*. 2000;11:161-164.
- Hollaway L. *Polymer composites for civil and structural engineering*. London: Blackie Academic and Professional an imprint of Chapman and Hall; 1993.
- Hollister SJ, Maddox RD, Taboas JM. Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints. *Biomaterials*. 2002;23:4095-4103.
- Holtorf HL, Jansen JA, Mikos AG. Modulation of cell differentiation in bone tissue engineering constructs cultured in a bioreactor. *Adv Exp Med Biol*. 2006;585:225-241.
- Holzappel GA, Gasser TA, Ogden RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *J Elasticity*. 2000;61:1-48.
- Hughes HC. *Sensory Exotica. A World Beyond Human Experience*. Cambridge, MA: MIT Press; 1999.
- Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH, Janssen JD. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*. 2000;405:704-706.
- Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002;10:432-463.
- Hutmacher, DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000;21:2529-2543.
- Jackson AP, Vincent JFV, Turner RM. The mechanical design of nacre. *Proc R Soc. Series B*. 1988;234:415-440.
- Javierre E, Moreo P, Doblaré M, García-Aznar JM. Numerical modeling of a mechano-chemical theory for wound contraction analysis. *Int J Solids Struct*. 2009;48(20):3597-3606.
- Jones AS, Rule JD, Moore JS, Sottos NR, White SR. Life extension of self-healing polymers with rapidly growing fatigue cracks. *J R Soc Interface*. 2007;4:395-403.
- Jonkers HM. Self healing concrete: a biological approach. En: van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*. Springer Series in Materials Science; 2007.

- Kelly DJ, Prendergast PJ. Prediction of the optimal mechanical properties for a scaffold used in osteochondral defect repair. *Tissue Eng.* 2006;12:2509-2519.
- Kendig MW, Buchheigt RT. Corrosion inhibition of aluminium and aluminium alloys of soluble chromates, chromates coatings and chromates free-coatings. *Corrosion.* 2003;59(5):379-400.
- Klein-Nulend J, van der Plas A, Semeins CM, Ajubi NE, Frangos JA, Nijweide PJ, Burger EH. Sensitivity of osteocytes to bio-mechanical stress in vitro. *FASEB J.* 1995;9:441-445.
- Koch K, Bhushan B, Barthlott W. Multifunctional surface structures of plants: an inspiration for biomimetics. *Prog Mater Sci.* 2009;54:137-178.
- Kuiper JH, et ál. Local mechanical signals and tissue oxygen level can explain callus formation and differentiation patterns during bone healing. En: *Proceeding of the 7th Annual Conference of the European Orthopaedic Research Society, Barcelona, 95; 1997.*
- Langer R, Vacanti JP. *Tissue engineering.* Science. 1993;260:920-926.
- Langton CG, editor. *Artificial Life: An Overview.* MIT Press; 1995.
- Liu T, Veidt M, Kitipornchai S. Modelling the input-output behaviour of piezoelectric structural health monitoring systems for composite plates. *Smart Mater Struct.* 2003;12(5):836-844.
- Luger GF. *Artificial Intelligence: Structures and Strategies for Complex Problem Solving.* Pearson Education; 2001.
- Lumley R. Self healing in aluminium alloys. En: van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science.* Springer Series in Materials Science; 2007.
- Maggelakis SA. Modeling the role of angiogenesis in epidermal wound healing. *Discrete Contin Dyn Syst. Series B.* 2004;4(1):267-273.
- Maloney WJ, Schmalzried T, Harris WH. Analysis of long-term cemented total hip arthroplasty retrievals. *Clin Orthop Rel Res.* 2002;405:70-78.

- Mann S, editor. *Biomimetic Materials Chemistry*. Wiley; 1995.
- Martin Y, Vermette P. *Bioreactors for tissue mass culture: Design, characterization, and recent advances*. *Biomaterials*. 2005;26:7481-7503.
- Meyers MA, Lin AYM, Seki Y, Chen PY, Kad BK, Bodde S. *Structural biological composites: an overview*. *JOM*. 2006;58:35-41.
- Meyers MA, Chen PY, Lin AYM, Seki Y. *Biological materials: structure and mechanical properties*. *Prog Mater Sci*. 2008;53:1-206.
- Moller AR. *Hearing: anatomy, physiology and disorders of the auditory systems*. 2.<sup>a</sup> ed. London, UK: Academic Press; 2006.
- Mooney DJ, Johnson L, Cima L, Hansen L, Ingber D, Langer R, Vacanti J. *Principles of tissue engineering and reconstruction using polymer-cell constructs*. *Tissue-Inducing Biomater*. 1992;252:345-352.
- Murray JD. *Mathematical biology. II, Interdisciplinary Applied Mathematics*, vol. 18, 3.<sup>a</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 2003.
- N100best. <http://www.n100best.org/>
- Nalla RK, Kruzic JJ, Kinney JH, Ritchie RO. *Mechanistic aspects of fracture and R-curve behavior in human cortical bone*. *Biomaterials*. 2005;26:217-231.
- O'Brien MF, Goldstein S, Walsh S, Black KS, Elkins R, Clarke D. *The SynerGraft valve: a new acellular (nonglutaraldehyde-fixed) tissue heart valve for autologous recellularization first experimental studies before clinical implantation*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(4 Suppl 1):194-200.
- O'Connor JA, Lanyon LE, MacFie H. *The influence of strain rate on adaptive bone remodelling*. *J Biomech*. 1982;15:767-781.
- Odgaard A, Kabel J, van Rietberger B, Dalstra M, Huiskes R. *Fabric and elastic principal directions of cancellous bone are closely related*. *J Biomech*. 1997;30(5):487-495.
- Okabe Y, Tsuji R, Takeda N. *Application of chirped fiber Bragg grating sensors for identification of crack locations in composites*. *Compos. Part A. Appl Sci Manuf*. 2004;35(1):59-65.

- Olsen L, Sherrat J, Maini P. A mechanochemical model for adult dermal wound contraction and the permanence of the contracted tissue displacement profile. *J Theor Biol.* 1995;177:113-128.
- Ottl HC, Matthiesen TS, Goh SK, Black L.D, Kren, SM, Netoff TI, Taylor DA. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nature Medicine*; 2008. <http://www.nature.com/naturemedicine>
- Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. En: Peck WA, editor. *Bone and mineral research*, London: Elsevier Science BV 3; 1985. p. 1-25.
- Park JB, Lakes RS, *Biomaterials*. 3.<sup>a</sup> ed. Springer Verlag; 2007.
- Peña E, Calvo B, Martínez MA, Doblaré M. An anisotropic visco-hyperelastic model for ligaments at finite strains: Formulation and computational aspects. *Int J Solids Struct.* 2007;44(3-4):760-778.
- Pérez del Palomar A, Doblaré M. On the numerical simulation of the mechanical behaviour of articular cartilage. *Int J Numer Meth Eng.* 2006;67(9):1244-1271.
- Peterlik H, Roschger P, Klaushofer K, Fratzl P. From brittle to ductile fracture of bone. *Nat Mater.* 2006;5:52-55.
- Prendergast PJ, Huiskes R, Søballe K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *J Biomech.* 1997;30:539-548.
- Rey J, Javierre E, García SJ, van der Zwaag S, García-Aznar JM. Modelling the self-healing capacity of multilayered clay-polymer coatings: Effects of geometric and mechanical conditions. IV European Congress on Computational Mechanics (ECCM IV): Solids, Structures and Coupled Problems in Engineering. Paris (France), 16-21, May 2010.
- Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2006;27:3413-3431.
- Riccardi MP, Duminuco P, Tomasi C, Ferloni P. Thermal, microscopic and X-ray diffraction in some ancient mortars. *Thermochimica Acta.* 1998;321(1-2):207-214.

- Ricks J, Scott M, Vesely I. Assessment of glutaraldehyde crosslinking efficiency with an amine-specific fluorescent probe. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6 Suppl):240-244.
- Romei F. Leonardo da Vinci. The Oliver Press; 2008.
- Sánchez-Moral S, García-Guinea J, Luque L. Carbonation kinetics in roman-like lime mortars. *Materiales de construcción.* 2004;54(275):23-37.
- Sanz-Herrera JA, García-Aznar JM, Doblaré M. Micro-macro numerical modelling of bone regeneration in tissue engineering. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2008a;197(3-40):3092-3107.
- Sanz-Herrera JA, García-Aznar JM, Doblaré M. A mathematical model for bone tissue regeneration inside a specific type of scaffold. *Biomech Model Mechanobiol.* 2008b;7(5):355-366.
- Sarikaya M, Aksay IA, editores. Biomimetics, design and processing of materials. Polymers and complex materials. Woodbury, NY: American Institute of Physics; 1995.
- Schmitt OH. Some Interesting and Useful Biomimetic Transforms. En: *Proceedings Third International Biophysics Congress, Boston, Mass., Aug. 29-Sept. 3 1969.* p. 297.
- Shalak R, Fox CF. Preface. En: Shalak R, Fox CF, editores. *Tissue Engineering.* New York: Alan R. Liss; 1988. p. 26-29.
- Sherratt J, Murray J. Epidermal wound healing: the clinical implications of a simple mathematical model. *Cell Transplantation.* 1992;1:365-371.
- Shilkrut M, Kostin S, Schaper J, Binah O. Mechanical load induced by glass microspheres releases angiogenic factors from neonatal rat ventricular myocytes cultures and causes arrhythmias. *J Cell Mol Med.* 2007;10:2037-2051.
- Shin'oka T, Breuer CK, Tanel RE, Zund G, Miura T, Ma PX, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE. Tissue engineering heart valves: Valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:513-516.
- Sloof WG. Self healing in coatings at high temperatures. En: van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science.* Springer Series in Materials Science; 2007.

- Steinhoff G, Stock U, Karim N, Mertsching H, Timke A, Meliss RR, Pethig K, Haverich A, Bader A. Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic acellular matrix conduits: in vivo restoration of valve tissue. *Circulation*. 2000;102:50-55.
- Suda A, Shinohara T. Effect of colloidal silica addition on the self-healing function of chromate coatings. *ISIJ Int*. 2002;42(5):540-544.
- Tai K, Ulm FJ, Ortiz C. Nanogranular origins of the strength of bone. *Nano Lett*. 2006;6:2520-2525.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676.
- Termes. <http://www.sandkings.co.uk/index.html>
- Toohey KS, White SR, Lewis SA, Moore JS, Sottos NS. Self healing materials with microvascular networks. *Nature materials*. 2007;6(8):581-585.
- Triantafyllou MS, Triantafyllou GS. An efficient swimming machine. *Sci. Am*. 1995;3:40-48.
- Vacanti JP, Langer R. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet*. 1999;354 Suppl 1:32-34.
- Vallet-Regí M. Current Trends on Porous Inorganic Materials for Porous Applications. *Chem Eng J*. 2008;137:1-3.
- van Benthem RATM, Ming W, de With G. Self healing polymer coatings. En: van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*. Springer Series in Materials Science; 2007.
- van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*. Springer Series in Materials Science; 2007.
- Varley JL. Ionomers as self healing polymers. En: van der Zwaag S, editor. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*. Springer Series in Materials Science; 2007.
- Vats A, Tolley NS, Polak JM, Gough JE. Scaffolds and biomaterials for tissue engineering: a review of clinical applications. *J E Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28(3):165-172.



- Velcro SA. Improvements in or relating to a method and a device for producing velvet type fabric. Patente de Suiza 721338. 1955.
- Verborgt O, Gibson GJ, Schaffer MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodelling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res.* 2000;15:60-67.
- Vermolen F, van Baaren E, Adam J. A simplified model for growth factor induced healing of wounds. *Mathematical and Computer Modelling.* 2006;44:887-898.
- Vincent, JFV. Stealing Ideas from Nature. En: Pellegrino S, editor. *Deployable structures.* Vienna: Springer-Verlag; 2001. Chapter 3, p. 51-58.
- Vincent JFV, Bogatyreva OA, Bogatyrev NR, Bowyer A, Pahl AK. Biomimetics: its practice and theory. *J R Soc Interface.* 2006;3:471-482.
- Vunjak-Novakovic G, Obradovic B, Predrag IM, Bursac M, Langer R, Freed LE. Dynamic cell seeding of polymer scaffolds for cartilage tissue engineering. *Biotechnol Prog.* 1999;14(2):193-202.
- Vunjak-Novakovic G. The fundamentals of tissue engineering: scaffolds and bioreactors. En: *Tissue engineering of cartilage and bone.* Novartis Foundation Symposia. Novartis Foundation. New York: John Wiley, Sons; 2003, p. 34-51.
- Wagner P, Furstner R, Barthlott W, Neinhuis C. Quantitative assessment to the structural basis of water repellency in natural and technical surfaces. *J Exp Bot.* 2003;54:1295-1303.
- Wang RZ, Suo Z, Evans AG, Yao N, Aksay IA. Deformation mechanisms in nacre. *J Mater Res.* 2001;16:2485-2493.
- Warnke PH, Springer ING, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmoller M, Russo PAJ, Bolte H, Sherry E, Behrens E, Terheyden H. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet.* 2004;364:766-770.
- Weiner S, Wagner HD. The material bone: structure mechanical function relations. *Annu Rev Mater Sci.* 1998;28:271-298.
- Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology.* 2008;47:1394-1400.

- White SR, Sottos NR, Geubelle PH, Moore JS, Kessler MR, Srimam SR, Broen SN, Viswanatham N. Autonomic healing of polymer composites. *Nature*. 2001;409:794-797.
- White SR. Microvascular autonomic composites. MURI Annual Report AFOSR Grant # FA9550-05-1-0346; 2006.
- Wilson SJ, Hutley MC. The optical properties of the 'moth-eye' antireflective surfaces. *J Modern Opt*. 1982;29:993-1009.
- Wolff, J. Das Gesetz der inneren Transformation der Knochen bei pathologischen Veränderungen der äusseren Knochenform. *Sitzungsber Preuss Akad Wissen*. 1884;22:475-496.
- You L, Cowin SC, Schaffer MB, Weinbaum S. A model for strain amplification in the cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *J Biomech*. 2001;34:1375-1386.
- Zamir, E, Geiger B. Molecular complexity and dynamics of cell-matrix adhesions, *J Cell Sci*. 2001;114:3583-3590.
- Zhao J, Frankel G, MacCreery RL. Corrosion protection of untreated AA-24-T3 in chloride solution by a chromate conversion coating monitored with Raman spectroscopy. *J Electrochem Society*. 1998;145(7):2258-2265.



# ÍNDICE

PREFACIO .....	9
I. INGENIERÍA BIOMÉDICA. ALGUNAS IDEAS SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS .....	13
1. Ingeniería Biomédica. Concepto y ámbito .....	13
2. Comportamiento funcional de los tejidos biológicos .....	18
3. Autorreparación de tejidos biológicos .....	27
II. BIOMIMÉTICA. LECCIONES DE LA NATURALEZA A LA CIENCIA Y LA INGENIERÍA .....	47
1. Biomimética. Concepto y ejemplos .....	47
2. Materiales autorreparables. Hacia un cambio de paradigma en el diseño ingenieril .....	61
III. INGENIERÍA BIOLÓGICA. HACIA UNA NUEVA DISCIPLINA	79
1. Reparación inducida y sustitución de tejidos biológicos. Ingeniería Tisular .....	79
2. Ingeniería Biológica. Enfoque y particularidades .....	95
IV. CONCLUSIONES Y LÍNEAS DE FUTURO .....	101
BIBLIOGRAFÍA .....	109



Esta obra se terminó de imprimir  
el XX de agosto de 2010  
en los talleres gráficos de ,  
de Zaragoza



