

# Los vidrios bioactivos en el mundo de los biomateriales

Helio Aguiar, Julia Serra, Pío González

**Resumen:** Aunque el vidrio exista en la naturaleza desde que se formó la corteza terrestre, no fue hasta 1969 cuando L. Hench y colaboradores descubrieron que ciertas composiciones de vidrios presentaban la capacidad para formar en su superficie una capa biológicamente activa al ponerse en contacto con fluidos biológicos, es decir, presentaban propiedades bioactivas. Ese descubrimiento ha supuesto el inicio de una nueva era en la producción de materiales innovadores compatibles con el cuerpo humano, dando así respuesta a las crecientes demandas médicas debido a los mayores estándares de calidad de vida y cambios en las tendencias demográficas.

**Palabras clave:** Biomateriales, vidrios, estructura, bioactividad, andamiajes.

**Abstract:** Although the glass exists in nature since the formation of the earth crust, it was not until 1969 when L. Hench and colleagues discovered that when placed in contact with body fluids certain composition of the glasses had the ability to form on its surface a biologically active layer, ie, have bioactive properties. This discovery marked the start of a new era in the production of innovative materials compatible with the human body, thereby responding to the growing medical claims due to the highest standards of quality of life and changes in demographic trends.

**Keywords:** Biomaterials, glasses, structure, bioactivity, scaffolds.

## Introducción

El vidrio existe en la naturaleza desde que se formó la corteza terrestre. A diferencia de los materiales cerámicos, el vidrio siempre ha llamado la atención al hombre por su brillo y transparencia. Desde su accidental descubrimiento por los fenicios hace más de 4000 años, este material viene acompañando al hombre en las más variadas facetas de su incesante actividad. Los egipcios (2500 a.C.) y los babilónicos (1600 a.C.) fueron los primeros en utilizar el vidrio con fines decorativos y posteriormente, los griegos lo emplearon en acciones militares. De eso da cuenta la leyenda sobre el artilugio de Arquímedes construido con un vidrio y utilizado para disuadir a los invasores de Siracusa. Más tarde, ya en el siglo XVII d.C., los estudios realizados en Italia y el avance tecnológico entonces observado impulsaron la fabricación en Venecia del vidrio más brillante y transparente conocido hasta entonces, al que se denominó vidrio de cristal. Este material fue utilizado en las primeras lentes convergentes que, a su vez, permitieron la construcción de gafas rudimentarias, lupas, microscopios y telescopios, posteriormente utilizados por Leonardo da Vinci y Galileo Galilei.

Sin embargo, no fue hasta finales de los años 60 cuando se produjo un hecho crucial en la historia del vidrio como biomaterial. Todo empezó durante un viaje de L. Hench, un profesor de la universidad de Florida (EUA), a un congreso sobre materiales en Nueva York en 1967. Durante el viaje, un conocido médico y coronel del ejército americano, que en la guerra de Vietnam estuvo destinado en la unidad hospitalaria móvil, le comentó que allí se amputaban semanalmente centenares de extremidades debido a que el cuerpo humano rechazaba los polímeros y metales entonces utilizados en las prótesis. Sabiendo de los estudios de L. Hench sobre vidrios resistentes a la radiación gamma (estudiaba la interacción del vidrio con la radiación nuclear), le propuso investigar un material susceptible de ser tolerado por el cuerpo humano. Su profundo conocimiento del vidrio le permitió reconocer alguna similitud con el hueso, en cuanto a la presencia de Si, Ca y P en su composición. Con esta idea inició la investigación probando y ajustando la composición del vidrio hasta lograr un prototipo adecuado por el método tradicional de fusión. La realización de los primeros ensayos en ratas arrojó unos resultados sorprendentes en cuanto a la compatibilidad entre el material y el tejido vivo. El paso siguiente fue la producción de un dispositivo de vidrio en el sistema  $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$  que fue enviado a un veterinario para proceder a su implante en el fémur de un conejo. Semanas después, dicho especialista le comunicó que el animal toleró muy bien la presencia del vidrio en su cuerpo y que para retirarlo tuvo que tirar fuerte, acabando por salir el material con restos de tejido óseo del conejo adherido. Fue así que, en 1969 L. Hench y colaboradores<sup>1</sup> descubrieron que ciertas composiciones dentro del sistema referido, con 6%wt de fósforo, presentaban la capacidad para formar en su superficie una capa biológicamente activa al ponerse en contacto con fluidos biológicos, es decir, presentaban propiedades bioactivas. A partir de dicho descubrimiento registrado con el nombre de *Bioglass*®, se les denominó vidrios bioactivos o *bioactive glasses*.

Ese descubrimiento ha impulsado la actividad investigadora de numerosos grupos, la cual ha permitido la presencia



H. Aguiar



J. Serra



P. González

Departamento de Física Aplicada, Universidad de Vigo,  
Campus Lagoas-Marcosende, 36310 Vigo.  
C-e: [haguiar@uvigo.es](mailto:haguiar@uvigo.es)

Recibido: 08/03/2011. Aceptado: 07/06/2011.

en el mercado de biomateriales de otras composiciones de vidrios bioactivos (Tabla 1) y vitrocerámicas bioactivas (Tabla 2) diseñadas para aplicaciones clínicas tan específicas como implantes dentales, sustitución ósea, reparación de defectos periodontales, reconstrucción maxilofacial, aumento del reborde alveolar, cirugía espinal, tratamientos terapéuticos de tumores, recubrimientos bioactivos sobre sustratos metálicos, reparación craneal, dispositivos de acceso percutáneo, reparación de la cresta iliaca, relleno de espacios óseos, ortopedia y otorrinolaringología.<sup>1,2</sup>

**Tabla 1.** Vidrios bioactivos.

Compuestos (% peso)	Vidrios bioactivos				
	Bioglass®				BonAlive™
	45S5	45B5S5	58S	S70C30	
SiO <sub>2</sub>	45,0	40,0	60,0	70,0	53,0
Na <sub>2</sub> O	24,5	24,5	-	-	23,0
CaO	24,5	24,5	36,0	30,0	20,0
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	6,0	6,0	4,0	-	4,0
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	5,0	-	-	-

**Tabla 2.** Vitrocerámicas bioactivas.

Compuestos (% peso)	Vitrocerámicas			
	Caravital®	Carabone®	Ilmaplant®	Bioverit®
SiO <sub>2</sub>	40,0-50,0	34,0	44,3	19,0-54,0
Na <sub>2</sub> O	5,0-10,0	-	4,6	3,0-8,0
CaO	30,0-35,0	44,7	31,9	10,0-34,0
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	10,0-50,0	6,2	11,2	2,0-10,0
K <sub>2</sub> O	0,5-3,0	-	0,2	-
MgO	2,5-5,0	4,6	2,8	2,0-21,0
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	-	-	8,0-15,0
CaF <sub>2</sub>	-	0,5	5,0	3,0-23,0

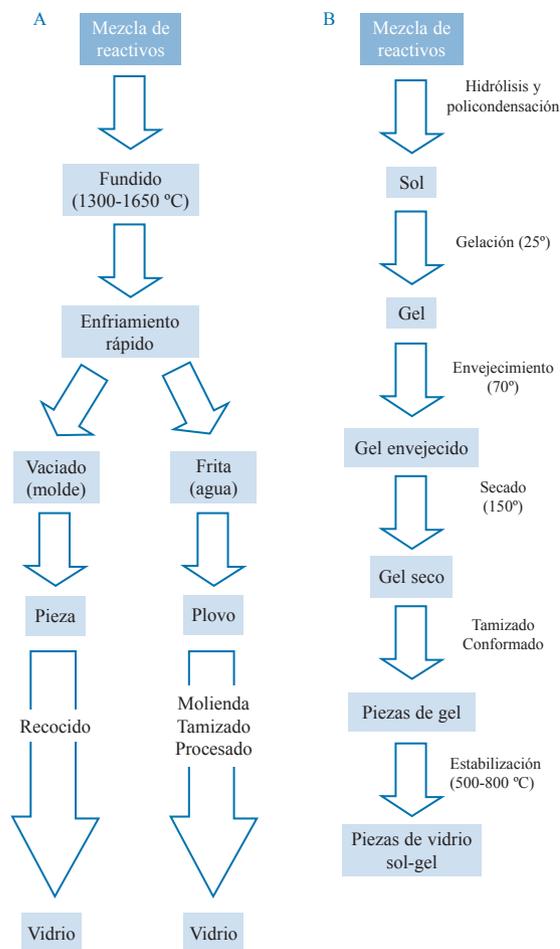
## Producción de vidrios bioactivos

El método más antiguo de síntesis de vidrios es el proceso tradicional que consiste en la fusión de una mezcla de reactivos en concentraciones molares adecuadas (Figura 1A), seguida de un enfriamiento rápido el cual produce un aumento de la viscosidad del fluido y, por ello, su solidificación. Como el sólido resultante conserva la estructura desordenada del fluido, el vidrio puede definirse como un material inorgánico sólido producto de la fusión que se ha enfriado hasta su rigidez sin que se haya producido la cristalización.

El segundo proceso de síntesis más ampliamente utilizado en la fabricación de vidrios es sol-gel, un método químico alternativo que permite la producción de vidrios bioactivos de elevada pureza y homogeneidad, a temperatura ambiente (Figura B). En este proceso de síntesis, es posible extraer el solvente del gel simplemente dejándolo reposar a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo en el cual el gel se encogerá expulsando, además del solvente, agua residual. Al

término de esta etapa, si aún quedan solventes y agua en el material, además de poros de tamaño considerable, se somete el material a un tratamiento térmico, a temperaturas siempre inferiores a las utilizadas en el método de fusión, al final del cual obtendremos nuestro material en forma de monolito o de película delgada. La posibilidad de producción de vidrio a temperatura ambiente permite la introducción, en la matriz vítrea, de elementos como impurezas orgánicas, las cuales dan como resultado vidrios con propiedades deseadas y controladas, que el método de fusión no podría proporcionar, por las altas temperaturas utilizadas. Otra de las principales características de los vidrios de sol-gel es la presencia de pequeños e interconectados poros con un reducido diámetro (2-50 nm), capaces de atrapar e inmovilizar en su interior moléculas de agua por lo que la estructura de estos vidrios presenta una cierta concentración de grupos OH.<sup>3</sup>

En el caso de los vidrios basados en una matriz de sílice, la utilización del método de sol-gel ha permitido ampliar el rango de bioactividad incluyendo vidrios con un muy elevado contenido en SiO<sub>2</sub> incluso por encima del 90%. Este hecho ha promovido en los últimos años el uso de los procesos de sol-gel para obtener materiales híbridos, nano estructurados y mesoporosos, con aplicaciones en la producción de sensores, membranas, catalizadores, cápsulas portadoras de enzimas, antibióticos y antígenos,



**Figura 1.** Representación esquemática de las etapas del proceso de síntesis de vidrios bioactivos, A) fusión y B) sol-gel.

ofreciendo ventajas de alta resistencia al ataque microbiano, a los cambios de pH, a las condiciones del solvente, a la temperatura y el empaquetado bajo altas presiones.<sup>4-6</sup> En la actualidad, numerosos grupos de investigación vienen desarrollando su actividad ligada a la ruta de procesamiento sol-gel en busca de biomateriales innovadores para las más variadas aplicaciones clínicas. Además de los vidrios bioactivos basados en una matriz de sílice, también se vienen estudiando vidrios bioactivos basados en fósforo como formador de red. Estos vidrios poseen una alta capacidad de disolución continua cuando son sumergidos en fluidos biológicos o biológicos simulados. Por ese motivo, sus aplicaciones en el campo biomédico se orientan hacia la ingeniería de tejidos como materiales de relleno reabsorbible (*scaffolds*) o como aditivo en materiales poliméricos para la liberación de medicamentos y regeneración de tejidos.

### La estructura de los vidrios

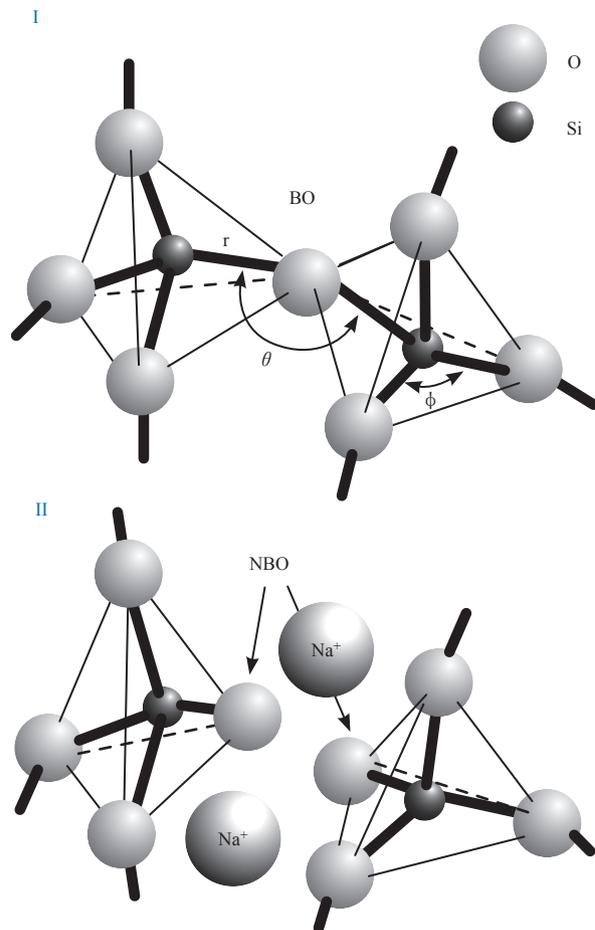
La estructura de los vidrios en general viene siendo objeto de estudio desde hace muchos años. En ese sentido, son dignas de mención las contribuciones de autores como A.A. Lebedev (1921), F. Zambonini (1923), W. Bragg y R.E. Gibbs (1925), V. Goldschmidt (1926), W.H. Zachariasen (1932), B.E. Warren (1936), C.K. Swartz (1937), A. Dietzel (1942), L.W. Tilton (1957), R. Huggins (1958), E.A. Porai-Koshits (1959), Bell y Dean (1968), Gladden (1990) y otros que, a lo largo de los años, han ido proponiendo modelos teóricos con vista a un mayor conocimiento sobre la estructura del vidrio.

De todas las propuestas citadas, se destaca el *Modelo del Reticulo Aleatorio*, CRN (acrónimo de *Continuos Random Network*), propuesto en 1932 por W.H. Zachariasen<sup>7</sup> debido al impacto científico generado.

La hipótesis central de Zachariasen es que, para una misma composición, la rigidez de un sólido en estado vítreo y el correspondiente cristalino son comparables dentro de un amplio margen de temperaturas. Eso puede significar que la energía interna de ambas fases es parecida, es decir, están constituidas por unidades estructurales idénticas y con fuerzas de enlaces muy similares. La diferencia es que los vidrios presentan un rango de valores para las longitudes y los ángulos de enlace, mientras en los cristales, dichos valores son fijos. Por eso, el material vítreo presenta una falta de orden en la orientación de las unidades estructurales constituyentes.

Entre los logros de este modelo se cita la introducción de las bases de una teoría moderna sobre la estructura de vidrios, la conversión en el primer paradigma sobre la estructura de vidrios inorgánicos y su utilización como base para simulaciones por ordenador, dando así un gran impulso al estudio de la estructura del vidrio.

Actualmente se entiende la red de la sílice vítreo como la unión de unidades tetraédricas vecinas  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  para producir una estructura reticular no cristalina, pero sólida. Los tetraedros están unidos entre si por los 4 vértices con un átomo de Si en la posición central, dando lugar a una red tridimensional abierta y sin orden a largo alcance. En ella, cada átomo de silicio con una configuración electrónica externa  $3s^23p^2$ , pasa a un estado híbrido tetraédrico  $sp^3$  con un electrón en cada híbrido. En esa situación se pueden presentar dos casos:



**Figura 2. I)** Unidades estructurales básicas  $\text{SiO}_4$  unidas por los enlaces Si-O-Si. Los parámetros  $\theta$ ,  $r$  y  $\phi$  corresponden, respectivamente, al ángulo intertetraédrico Si-O-Si, a la distancia de enlace Si-O y al ángulo intratetraédrico O-Si-O; **II)** Formación de grupos NBO's en la estructura de un vidrio con  $\text{Na}_2\text{O}$ .

1. Cada átomo de oxígeno con una configuración electrónica  $1s^22s^22p_x^22p_y^12p_z^1$  utiliza sus dos electrones desapareados en un enlace covalente  $\sigma$  con dos átomos de silicio vecinos, constituyendo así los llamados oxígenos enlazantes o BO, acrónimo de *bridging oxygen* (Figura 2-I).
2. Cada átomo de oxígeno utiliza uno de los electrones desapareados en un enlace covalente  $\sigma$  con un átomo de silicio vecino y el otro electrón permanece disponible para emparejarse con un ión alcalino o alcalino térreo. Este ión es conocido como modificador de red ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , etc...) y el átomo de oxígeno en cuestión constituye el llamado oxígeno no enlazante o NBO (Figura 2-II), acrónimo de *non-bridging oxygen*.<sup>8-10</sup>

En lo referente a los átomos de oxígeno situados en la superficie del vidrio, estos pierden la posibilidad de unir dos tetraedros adyacentes, con lo cual no se consideran como oxígenos enlazantes.

Los aspectos estructurales (la presencia de los cationes modificadores y/o de grupos OH) y texturales (la presencia de porosidades) de la matriz vítreo juegan un importante

papel en las propiedades físicas y químicas del material. Ello permite aumentar la solubilidad del vidrio en medio fisiológico<sup>1,3,11,12</sup> el cual determina el carácter bioactivo de los vidrios.

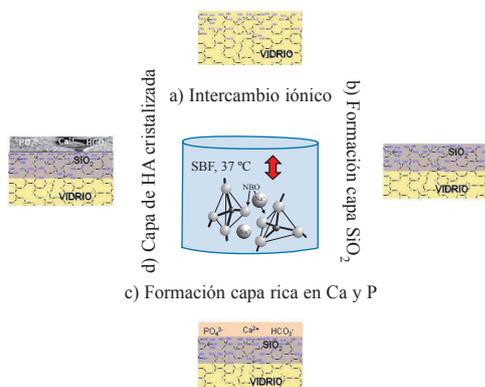
### El proceso bioactivo

Como ya se refirió en la introducción, fue L. Hench y colaboradores<sup>1</sup> quienes, por primera vez, lograron producir un vidrio susceptible de desarrollar enlaces fuertes y duraderos con el tejido vivo. Ese mecanismo es conocido como proceso bioactivo, el cual se caracteriza por una modificación de la superficie del vidrio, dependiente del tiempo de contacto con el fluido fisiológico, que ocurre durante la implantación. Los mecanismos involucrados en la respuesta de los tejidos a los biomateriales presentan una elevada complejidad debido a la gran variedad de factores relacionados con la naturaleza del material, especialmente la topografía superficial y la estructura matricial, y con el medio fisiológico circundante. Estos mecanismos no se han dilucidado completamente y siguen siendo motivo de estudio e investigación en el ámbito de los biomateriales.

Para explicar el comportamiento bioactivo de los vidrios, Hench y colaboradores<sup>1</sup> propusieron un mecanismo constituido por las siguientes etapas resumidas en la Figura 3:

- Intercambio iónico entre el fluido ( $H^+$  o  $H_3O^+$ ) y la matriz vítrea ( $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,...) y disolución de la red vítrea;
- Formación de la capa rica en  $SiO_2$  en la superficie del vidrio;
- Migración de los grupos  $Ca^{2+}$  y  $PO_4^{3-}$  a la superficie a través de la capa rica en  $SiO_2$ ;
- Formación de una capa rica en  $CaO-P_2O_5$  en la superficie del vidrio a través de la incorporación de calcio y el fósforo de la solución y posterior cristalización de la película amorfa de  $CaO-P_2O_5$  en la superficie del vidrio con la incorporación de aniones  $OH^-$ ,  $CO_3^{2-}$  o  $F^-$  de la disolución para formar una capa de hidroxicarbonato de fluorapatita.

Este material (hidroxicarbonato de fluorapatita), también llamada capa apatítica, es semejante al encontrado en la fracción mineral del hueso, la cual representa un 65% de su composición y está constituida por agua, hidroxapatita [ $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ], Si y los iones  $CO_3^{2-}$ ,  $F^-$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  o  $Mg^{2+}$ . Además, el hidroxicarbonato de fluorapatita es nanocristalino y no estequiométrico.

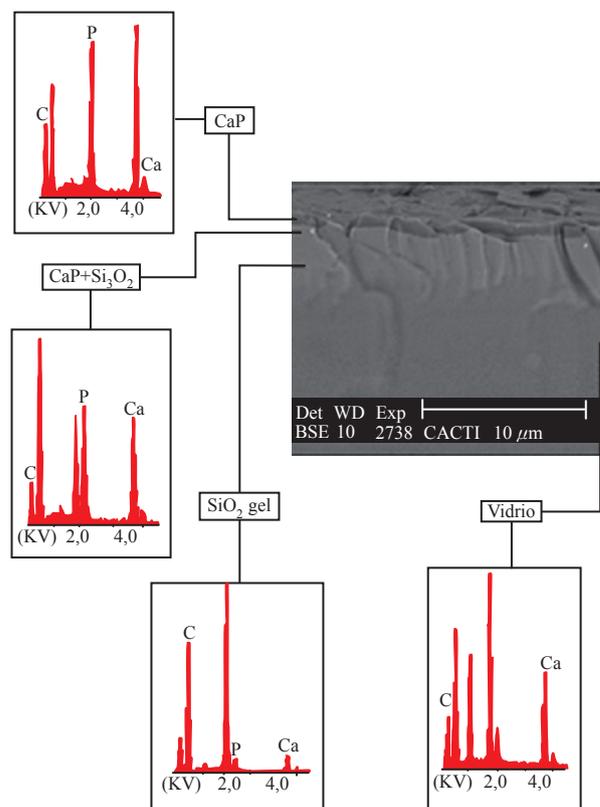


**Figura 3.** Esquema representativo de las etapas del mecanismo de bioactividad propuesto por L. Hench y colaboradores.

### Evaluación de la bioactividad

Desde un punto de vista experimental, existen diversos métodos para evaluar la bioactividad de un material. Uno de los más utilizados actualmente por la comunidad científica es el ensayo *in vitro* que consiste en sumergir el vidrio en un fluido corporal simulado (*Simulated Body Fluid*, SBF) que es un fluido con las concentraciones de iones similares a las del plasma sanguíneo humano. Después de la inmersión en SBF, de acuerdo con el protocolo propuesto por Kokubo<sup>13</sup> y durante un tiempo que puede ir desde unas pocas horas hasta días o semanas, se procede a retirar el material, lavarlo en agua destilada, secarlo y realizar su estudio morfológico mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y análisis de rayos X por dispersión de energías (EDS). A modo de ejemplo se presenta en la Figura 4 la micrografía SEM y respectivo análisis EDS de un vidrio producido por el método de fusión en el sistema  $SiO_2-CaO-MgO-P_2O_5$  después de la inmersión en SBF durante 72 horas. Como se puede observar, tanto en la imagen como mediante el análisis EDS, existen cuatro zonas claramente diferenciadas:

- En primer lugar, el vidrio original;
- A continuación, una zona de transición que es la capa rica en sílice ( $SiO_2$ -gel);
- En la superficie, una capa rica en CaP separada de la anterior por una zona intermedia que presenta una mezcla de las dos, conocida como capa mixta  $CaP+Si_xO_y$ .



**Figura 4.** Micrografía SEM típica de vidrios bioactivos y respectivo análisis EDS.

La presencia de las capas formadas están de acuerdo con el mecanismo propuesto por L. Hench descrito en la Figura 3. Mediante un análisis detallado de las micrografías SEM es posible evaluar el espesor de las diferentes capas identificadas y así inferir tanto sobre el grado de interconexión de la estructura matricial del vidrio como sobre su grado de bioactividad. Por otra parte, el análisis EDS de la capa CaP permite observar la presencia de los elementos químicos constituyentes de la fase inorgánica del hueso humano tales como Ca, P, O, Si, Na, Mg, etc.

## Tendencias futuras

El descubrimiento del vidrio bioactivo ha supuesto el inicio de una nueva era en la producción de materiales innovadores compatibles con el cuerpo humano, dando así respuesta a las crecientes demandas médicas debido a los mayores estándares de calidad de vida y cambios en las tendencias demográficas. En la actualidad, en múltiples aplicaciones clínicas se utilizan con éxito diferentes tipos de vidrios bioactivos y se estima que cerca de seiscientos mil personas en el mundo se benefician de un implante de vidrio bioactivo o un derivado.

En los últimos años, un nuevo paradigma comienza a surgir en el ámbito de la salud, dando paso a la nueva medicina regenerativa que se propone reparar los tejidos dañados utilizando mecanismos similares a los que de forma natural usa el organismo para la renovación de las poblaciones celulares. Así se abre una amplia serie de posibilidades médicas basadas en la bioingeniería de tejidos y órganos a partir de células madre. En esa dinámica participan diversas disciplinas (biología, bioquímica, ciencia de materiales, etc.) donde se implica la utilización de biomateriales porosos, denominados andamiajes o *scaffolds*, que permiten y favorecen el crecimiento y organización del tejido vivo a partir de cultivos celulares y factores bioquímicos adecuados que inducen y promueven la regeneración del tejido dañado.

Así pues, la ciencia de materiales asume un protagonismo central y nuevos retos orientados al desarrollo de andamiajes tridimensionales adecuados para que las células puedan crecer, proliferar y desarrollar la función específica para la que están destinadas. En una primera aproximación, estos andamiajes deben replicar la arquitectura y microestructura a diferentes escalas y niveles de aquellos tejidos que se pretenden regenerar. Para este fin están ya disponibles distintas técnicas de fabricación susceptibles de ser utilizadas para la obtención de *scaffolds*. Se destacan las técnicas convencionales como fusión de disolventes/lixivación de partículas, entrelazado y adhesión de fibras, moldeo fundido, espumado con gas, liofilizado, electrospinning y sinterizado y las técnicas de prototipado rápido como moldeo por deposición de material fundido, impresión en tres dimensiones, sinterizado selectivo por láser, modelado por objeto laminado, estereolitografía y solidificación de chorro multifase.<sup>14</sup> La arquitectura de estos andamiajes o *scaffolds* debe contemplar en su diseño una elevada porosidad, una jerarquía de poros de tamaño variable y un cierto grado de porosidad interconectada que promuevan la invasión celular

y del tejido. No obstante, el desarrollo de un *scaffold* ideal para Ingeniería de tejidos y Medicina regenerativa debe reunir un conjunto de otras características técnicas tales como capacidad de osteoinducción y osteoconducción, biodegradabilidad, biocompatibilidad y propiedades mecánicas adecuadas.<sup>15</sup> Además, el *scaffold* debe ser fácil de producir, esterilizar, manejar en el quirófano y debe presentar buena radiopacidad, es decir, debe ser radiográficamente distinguible del tejido huésped.

Entre los biomateriales más utilizados en la producción de *scaffolds* para la regeneración de tejido óseo destacan los polímeros y los fosfatos de calcio (hidroxiapatita,  $\beta$ -trifosfato de calcio y derivados). Pese a las buenas prestaciones reveladas, la respuesta médica de estos materiales es limitada ya que no cumplen simultáneamente con todas las exigencias técnicas requeridas. Sin embargo, las últimas investigaciones apuntan a que el vidrio bioactivo presenta un enorme potencial para la fabricación de un *scaffold* ideal para el tejido óseo toda vez que puede reunir todas las características técnicas deseadas,<sup>14,16</sup> que a continuación se destacan:

**Biocompatibilidad**, el vidrio bioactivo cuenta con una larga trayectoria de uso clínico, demostrándose la ausencia de efectos citotóxicos, genotóxicos o respuesta inmune.

**Carácter osteoconductor**, sus características superficiales y de humectabilidad favorecen la adhesión, crecimiento, diferenciación de las células de osteoblasto y organización del tejido a través del material, mediante el reclutamiento de células madre mesenquimales y osteoprogenitoras para que posteriormente proliferen y se diferencien hacia la línea osteogénica.

**Carácter osteoinductor**, mediante el control de la composición química de los vidrios bioactivos y la liberación de iones al medio se pueden generar las señales bioquímicas adecuadas para promover los procesos morfogénicos; de esa forma, las células son inducidas a diferenciarse de una forma predeterminada y, así, regenerar por sí mismas el tejido deseado de acuerdo con los procesos fisiológicos.

**Biodegradabilidad**, los vidrios bioactivos son materiales biodegradables cuya tasa de degradabilidad puede ser controlada acorde con el grado de rapidez de formación del nuevo tejido; además, los productos de la degradación no presentan efectos citotóxicos para el organismo.

**Propiedades mecánicas**, los *scaffolds* de vidrio bioactivo pueden diseñarse con las propiedades mecánicas adecuadas, similares a las del hueso receptor, para proporcionar un soporte mecánico biocompatible temporal. Con ese objetivo se viene investigando la utilización de *composites* con polímeros y también con hidroxiapatita. Más recientemente, se investigan vidrios reforzados con nanotubos de carbono (CNT) debido a su capacidad para soportar mayor carga, logrando así una significativa mejora de la resistencia a la compresión y la rigidez del *scaffold*; además, se observó que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se incrementa en proporción a la carga de CNT incorporada.

Se abre así un atractivo campo de investigación donde el vidrio bioactivo se incorpora a esa nueva generación de materiales que marcarán el futuro de la Medicina regenerativa en las próximas décadas.

## Bibliografía

1. L. L. Hench, Ö. Andersson en *An introduction to bioceramics*, (Eds.: L. L. Hench, J. Wilson), World Scientific, Singapore, **1993**, p.41.
2. J. R. Davis en *Handbook for Materials for Medical Devices, Overview of biomaterials and their use en medical devices*, Capítulo 1, (Ed.: J. R. Davis), ASM International, Ohio, USA, **2003**, pp.1–5.
3. H. Aguiar, J. Serra, P. González, B. León, *J. Non-Cryst. Sol.* **2009**, 355, 475–480.
4. L. L. Hench, J. Wilson en *Bioceramics*, Vol. 11, (Eds.: R. LeGeros, J. LeGeros), World Scientific Publishing, New York, **1998**, pp. 31–36.
5. T. Peltola, M. Jokinen, H. Rahiala, E. Levänen, J. B. Rosenholm, I. Kangasniemi, A. Yli-Urpo, *J. Biomed. Mat. Res.* **1999**, 44, 12–21.
6. M. Vallet-Regí, C. V. Ragel, A. J. Salinas, *Eur. J. Inor. Chem.* **2003**, 6, 1029–1042.
7. W. J. Zachariassen, *J. Am. Ceram. Soc.* **1932**, 54, 10, 3841.
8. A. L. Companion en *Enlaces químicos*, (Eds.: Reverté S. A), Barcelona, **1980**.
9. F. L. Galeener, G. Lucovsky, *Phys. Rev. Lett.* **1976**, 37, 22, 1474–1478.
10. P. González, S. Serra, S. Liste, S. Chiussi, B. León, M. Pérez-Amor, *J. Non-Cryst. Sol.* **2003**, 320, 92–99.
11. J. E. Shelby en *Introduction to science and technology*, The Royal Society of Chemistry, RSC paperbacks, Cambridge, UK, **1997**.
12. O. Peitl, E. D. Zanotto, L. L. Hench, *J. Non-Cryst. Solids* **2001**, 292, 115–126.
13. T. Kokubo, H. Kushitani, C. Ohtsuki, S. Sakka, T. Yamamuru, *J. Mater. Sci. Med.* **1992**, 3, 79–83.
14. *Scaffolding in Tissue Engineering*, (Eds.: P. X. Ma and J. Elisseeff), CRC Press, Taylor and Francis Group, USA, **2005**.
15. *Estrategias in Regenerative Medicine: integrating biology with materials design*, (Eds.: Springer), School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, University of Brighton, Sussex, UK, **2009**.
16. <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/12/061205112814.htm>.

**XXX REUNIÓN**  
**REUNIÓN**  
**GEQO**  
 Castellón 2012

**XXX REUNIÓN**  
**Grupo Especializado de**  
**Química Organometálica**  
**Real Sociedad**  
**Española de Química**  
 CASTELLÓN  
 12 - 14 DE JUNIO  
**2012**  
[www.geqo.es](http://www.geqo.es)

XXX Reunión del Grupo  
 Especializado de Química  
 Organometálica

**GEQO**  
 Castellón 2012

Información actualizada:  
[www.geqo.es](http://www.geqo.es)