

Biomateriales: del laboratorio al mercado

Biomaterials: from laboratory to market

MSc. Lissy Wong-Hernández^{1*}

Lic. Ricardo Bringas²

Dra. C. Tamara Menendez¹

Dr. C. José A. Delgado¹

Dra. C. Amisel Almirall¹

Téc. Adrián Alfonso¹

Lic. Grisel Marrero¹

Dr. C. Dionisio Zaldívar-Silva³

¹Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

²Asociación Cubana de Comunicadores Sociales, La Habana, Cuba.

³Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia: lwh@biomat.uh.cu

RESUMEN

Los biomateriales son componentes fundamentales de una rama en expansión de la industria médico-farmacéutica que incluye, entre otros, materiales de reparación y restauración de tejidos, y sistemas de liberación de fármacos y de diagnóstico *in vitro*. El Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana ha obtenido productos biomateriales como el

adhesivo tisular Tisuacryl[®]; Multilatex[®], soporte sólido para la elaboración de reactivos para el diagnóstico; y Biograft-G[®], para rellenar cavidades en defectos óseos maxilofaciales. En el presente trabajo se revisan los principales resultados obtenidos con esos productos, con énfasis en las estrategias de comercialización. Como herramienta promocional se diseñó una imagen con un color distintivo que se incluyó en los materiales impresos como la literatura técnica, el plegable comercial, las etiquetas del envase primario y el envase secundario. Se imprimieron gigantografías con resultados de la aplicación de esos biomateriales para exhibiciones en ferias comerciales, reuniones y congresos científicos.

Palabras clave: biomateriales, mercado de biomateriales, imagen, literatura técnica.

ABSTRACT

Biomaterials are key components of an expanding branch in the medical-pharmaceutical industry that manufacture restoratives and reparative tissue materials, drug delivery systems and *in vitro* diagnostics. The Center of Biomaterials of the University of Havana has developed several biomaterial products: the tissue adhesive Tisuacryl[®]; Multilatex[®], a solid support for the development of diagnostic reagents; and Biograft-G[®], a bone filling material used in maxillofacial surgery. In the present work, the main results achieved for these products are reviewed, with emphasis in the commercialization strategy. As a promotion tool, attractive and modern images with a distinctive color were designed and included in all printed material accompanying the products, including the technical literature, the commercial brochure, the label of primary packaging and secondary packaging. Giant posters including results of the application of these biomaterials were printed for each product to be exhibited in commercial fairs and scientific meeting and congresses.

Keywords: biomaterials, biomaterials market, image, technical literature.

Recibido: 31/8/2018

Aprobado: 24/1/2019

Introducción

La ciencia de los biomateriales ha experimentado un desarrollo vertiginoso en los últimos años y con la incorporación de compuestos biológicamente activos, estos han pasado de ser dispositivos meramente implantables, diseñados para suplir la pérdida de una función biológica, hasta convertirse en interfaces multifuncionales y complejas con un comportamiento dinámico en la interacción con el cuerpo y capaces de activar el potencial regenerativo innato de los seres vivos. En consecuencia, el concepto de biomaterial ha evolucionado desde el propuesto en el año 1987 por la II Conferencia de Consensos de la Sociedad Europea de Biomateriales: “Un biomaterial es un material diseñado para interactuar con los sistemas biológicos que permite evaluar, tratar, aumentar o reemplazar un tejido, órgano, o función del cuerpo”.⁽¹⁾ Hasta una definición más reciente que considera las últimas tendencias en esta área del conocimiento: “Un biomaterial es una sustancia que ha sido diseñada para que, sola o como parte de un sistema complejo, sea usada para dirigir mediante el control de las interacciones con componentes de los sistemas vivos, el curso de procedimientos diagnósticos o terapéuticos, en medicina humana o veterinaria”.⁽²⁾

La vida moderna es inconcebible sin biomateriales. Se han desarrollado alrededor de 2700 tipos de dispositivos médicos considerados biomateriales.⁽³⁾ Se utilizan en la medicina cardiovascular como válvulas sustitutas para el corazón, *stents* endovasculares, implantes vasculares y marcapasos. En aplicaciones ortopédicas como reemplazos de articulaciones y platos óseos, cementos para huesos, ligamentos y tendones artificiales; en aplicaciones dentales como implantes, amalgamas y resinas; en suturas y adhesivos tisulares; en aplicaciones oftalmológicas como lentes de contacto y lentes intraoculares; en prótesis cocleares; en órganos artificiales extra-corporales; como sustitutos de piel; en bio-electrodos. En aplicaciones diagnósticas *in vitro* e *in vivo*; en sistemas de liberación controlada de fármacos; para la ingeniería funcional de tejidos y la medicina regenerativa, entre muchas otras aplicaciones.⁽⁴⁾

En la actualidad, la ciencia y la ingeniería de los Biomateriales son actividades multidisciplinarias que, tanto en el campo de la investigación y el desarrollo, como en el de la industria y la aplicación clínica, ocupan a un número cada vez más elevado de personas altamente calificadas.

Los biomateriales son componentes fundamentales de una industria en expansión con un monto calculado próximo a 207 mil millones de dólares americanos para el 2024.⁽⁵⁾ Su demanda ha aumentado en los últimos años y continuará creciendo debido al incremento en la expectativa de vida, que ha elevado la incidencia de enfermedades cardiovasculares, neurológicas y ortopédicas. También, el cambio en estilos de vida ha propiciado un aumento de los accidentes y de la necesidad de intervenciones reconstructivas. Adicionalmente, se ha incrementado la demanda de cirugía cosmética, que en muchos casos incluye la utilización de implantes.

Se estima que una de cada dos mujeres y uno de cada cinco hombres de más de 65 años, sufrirá algún tipo de lesión, con lo que el mercado de productos para sustitución de articulaciones crecerá entre un 5 y un 10 % anualmente en las próximas décadas. En los Estados Unidos de América se implantan anualmente 3 millones de prótesis. En Europa se implantan alrededor de 40 000 prótesis cardíacas y 275 000 prótesis de cadera por año. De la globalidad del mercado, Estados Unidos cuenta aproximadamente con un 40 % de la cifra total y un crecimiento estimado del 20 %. Europa, situada como segunda potencia, cuenta con una cuota de mercado del 28%. Las economías emergentes como Corea del Sur, Taiwán y China se están introduciendo rápidamente en este sector.⁽³⁾

Cada vez son mayores los recursos que se dedican a las investigaciones y el desarrollo industrial en torno a los biomateriales, lo que ha propiciado avances tecnológicos que aseguran el futuro de este campo.

La comercialización es un paso clave para que los productos lleguen a los consumidores y cuenta entre sus elementos con la promoción de dichos bienes. La promoción es una de las herramientas utilizadas por los productores para informar, persuadir y convencer a los consumidores potenciales de que la compañía posee un bien capaz de satisfacer sus necesidades. Esta puede influir en los conceptos, las creencias y la conducta del auditorio. En el proceso de promoción de un producto, el uso de las herramientas de comunicación visual es una de las formas cruciales para incrementar las ventas.^(6,7) Los materiales impresos que acompañan a un producto, ya sea literatura técnica o comercial, así como su exhibición en ferias comerciales y eventos afines, impactan positivamente en la venta de los mismos. Todo este

proceso debe ir acompañado de una imagen que identifique a cada producto y que refleje las tendencias actuales en el campo del diseño.

Desde la década del 60 se utilizan en el mercado internacional los biomateriales, un ejemplo es el adhesivo tisular Histoacryl, de la B Braun, Alemania, que tiene una amplia aplicación en cirugía. En Cuba se trabaja el tema de los biomateriales desde finales de la década de los 80 y en el año 1991 se inauguró oficialmente el Laboratorio de Materiales Sintéticos, que en 1994 pasó a ser el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana (BIOMAT). El Centro dedica sus esfuerzos a la investigación, desarrollo, producción y promoción en el campo de los biomateriales. De acuerdo a su aplicación se ha trabajado en biomateriales para reparación, sustitución y regeneración ósea y cartilaginosa, en biomateriales con aplicaciones en estomatología y en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, adhesivos tisulares y sistemas de diagnóstico *in vitro*. Varios años se han dedicado a las etapas de diseño, síntesis, evaluación y transferencia a producción de varios productos, donde la síntesis de biocerámicas y de macromoléculas ha tenido gran importancia. Se han realizado ensayos pre-clínicos y clínicos, según las exigencias de las autoridades regulatorias (ISO 10993-1:2009 para la evaluación biológica), de acuerdo con las aplicaciones propuestas para cada biomaterial obtenido.

Entre los productos de la cartera de negocios actual de BIOMAT se encuentran el Tisuacryl[®]: un adhesivo tisular basado en cianoacrilato de n-butilo, el Multilatex[®]: una suspensión acuosa de esferas de poliestireno (látex) que se emplea como soporte sólido para el desarrollo de reactivos para el diagnóstico y el Biograft-G[®]: un granulado biodegradable de β -fosfato tricálcico para el relleno de cavidades en defectos óseos maxilofaciales.

En el presente trabajo se revisan algunos de los principales resultados obtenidos con esos productos y se hace énfasis en las estrategias para la comercialización de los mismos. Como herramienta de promoción se diseñó una imagen con un color que identifica a cada uno y que fue incluida en los materiales impresos que los acompañan, como la literatura técnica, el plegable comercial, las etiquetas de los envases primarios y los envases secundarios. Se imprimieron gigantografías, con resultados de la aplicación de esos biomateriales, con el objetivo de exhibirlos en ferias comerciales, reuniones y congresos científicos.

Desarrollo del tema

Tisuacryl[®]

El Tisuacryl[®] es un adhesivo tisular de origen sintético basado en cianoacrilato de n-butilo, con colorante biocompatible, que polimeriza en presencia de fluidos biológicos, sellando las heridas pequeñas sin necesidad de emplear suturas adicionales para la cicatrización y con buenas garantías de una estética favorable. Tiene la propiedad de adherirse instantáneamente al tejido vivo y se utiliza como sustituto, complemento o protector del hilo de sutura convencional en el cierre de heridas, en dependencia de la lesión y por opinión del especialista que lo aplica.⁽⁸⁾

El Tisuacryl[®] tiene Registro Médico en Cuba desde 1996, el primero, con el No. 79 GBJ, fue otorgado para la utilización del adhesivo en el cierre de heridas no tensionadas de origen traumático o quirúrgico en cirugía general; posteriormente en 1998 se otorgó para su uso en heridas no tensionadas en cirugía bucal (No. 79 MFI en la especialidad de estomatología) y en el 2008 para la prevención de la aparición de fístulas y dehiscencias en la anastomosis esofágica en cirugía general. Recientemente, el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba, otorgó el Registro Sanitario en la clase de riesgo IIa con el no. I 0008011 y válido hasta junio del 2023 para el cierre de heridas superficiales y lineales de hasta 5 cm de longitud en las Especialidades de Cirugía general, Urología, Cirugía Maxilo-facial, Ginecología y obstetricia, Medicina general integral, Pediatría, Cardiología, Dermatología, Medicina deportiva, Medicina intensiva y de emergencia de adultos y pediátrica, Cirugía plástica y caumatología, Angiología y cirugía vascular, Estomatología general integral, Periodoncia, Oncología y Neurocirugía.

Numerosas han sido las evaluaciones clínicas usando el Tisuacryl[®] en el campo de la medicina. Se evaluó la efectividad del mismo en el cierre de heridas faciales y de mucosa oral en pacientes que acudieron a diferentes instituciones de salud en todo el país. Los resultados permitieron constatar que el producto resulta confortable a los pacientes y preferido por los médicos entrenados en el uso de los adhesivos. Este producto presenta marcado carácter hemostático debido a la unión de la estructura cianocrílica con las proteínas presentes en la sangre. Se demostró que es un tratamiento fácil de aplicar, que garantiza que no hay que usar anestesia

para unir los bordes; su uso disminuye el tiempo de tratamiento de la herida hasta un cuarto o la mitad del tiempo para suturar, por lo que, en los casos quirúrgicos se reduce el lapso total de la anestesia; la adhesividad se logra en breve tiempo y hay un sellado hermético de la zona intervenida, sin necesidad de proteger la herida y resulta cómodo para los pacientes en comparación con la sutura.⁽⁹⁾

Por otra parte, los resultados de investigaciones realizadas demuestran que el Tisuacryl[®] puede utilizarse con alta efectividad para el cierre de heridas de 5 y 10 mm en cirugía laparoscópica, sustituyendo a las suturas. En cuanto al cierre de heridas traumáticas, la utilización de este material permite eliminar el uso de agujas y jeringuillas, disminuyendo el riesgo de transmisión de enfermedades. También, al servir como cubierta impermeable protectora de las heridas, el Tisuacryl[®] puede disminuir la incidencia de las infecciones, en heridas adecuadamente tratadas antes del sellado. En cuanto a la efectividad y seguridad del Tisuacryl[®], es de señalar que, fundamentalmente para las heridas originadas por trauma, el producto representa un ahorro considerable respecto al tratamiento convencional con sutura.⁽¹⁰⁾ En la actualidad se trabaja en el desarrollo de una nueva formulación que aporte valor agregado al Tisuacryl[®] y que mejore su competitividad en el mercado.⁽¹¹⁾

Multilatex[®]

El látex de poliestirenoes una suspensión acuosa de partículas esféricas de poliestireno que se obtiene como resultado de la polimerización en emulsión del estireno. Estas esferas pueden ser utilizadas como soporte sólido para el acoplamiento de antígenos o anticuerpos para la realización de inmunoensayos. El acoplamiento de las biomoléculas puede realizarse por adsorción pasiva o por conjugación química, siendo el primero más sencillo por lo que constituye el método de elección para la mayoría de las aplicaciones. Los resultados de los inmunoensayos que se realizan sobre esferas de poliestireno pueden detectarse a simple vista mediante el ensayo de aglutinación de látex, lo que permite su aplicación para la elaboración de reactivos para el diagnóstico rápido de enfermedades.⁽¹²⁾

Multilatex[®] es el nombre bajo el que se comercializa el látex de poliestireno que se produce en BIOMAT. Desde principios de los años 90 se había establecido un protocolo para la síntesis de

látex y se habían establecido metodologías para la caracterización y el control de la calidad del producto. Varias instituciones científicas cubanas, como la Empresa de Producción de Biológicos” Carlos J. Finlay”, el Centro Nacional de Investigaciones Científicas, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria y laboratorios del Grupo Empresarial LABIOFAM S.A. avalaron su calidad para ser utilizado con fines diagnósticos. Se realizaron investigaciones para el acoplamiento de biomoléculas al látex con la finalidad de desarrollar reactivos para el diagnóstico de enfermedades, que fueron divulgadas en eventos científicos, tesis y publicaciones.⁽¹³⁾ Estos resultaron contribuyeron a obtener el Registro de la Marca Multilatex® en Cuba (No. 120609 en la clase 5 con vigencia hasta noviembre de 2023).

BIOMAT es la única institución en nuestro país que sintetiza látex de poliestireno. En los últimos años se ha trabajado en el área de producción en la optimización de condiciones para la síntesis del producto y en la implementación de nuevas técnicas para la caracterización y el control de la calidad del mismo ⁽¹⁴⁾, mientras que en el área de investigaciones se han obtenido reactivos basados en látex para la tipificación de la bacteria *Neisseriameningitidis* del serogrupo W [14] y para la detección del Factor Reumatoide en sueros humanos.^(15,16) El producto fue adquirido por el Instituto Finlay de Vacunas y utilizado para la obtención de reactivos látex para la identificación de *N. meningitidis* de varios serogrupos ⁽¹⁷⁾ y de *Streptococcus pneumoniae* de varios serotipos.⁽¹⁸⁾ En la actualidad se continúa trabajando en colaboración con instituciones científicas del país, para el desarrollo de nuevos reactivos para el diagnóstico de enfermedades y la identificación de microorganismos.

Biograft-G®

Desde hace algunos años, el interés por las cerámicas de β -fosfato tricálcico (β -TCP) se ha incrementado debido a que presentan, además de una excelente biocompatibilidad con el tejido óseo, la particularidad de ser materiales biodegradables que se disuelven gradualmente sin provocar ninguna reacción de rechazo por parte del tejido huésped, a medida que estimulan el crecimiento de nuevo tejido óseo. Estos materiales tienen actualmente una amplia difusión en la implantología bucal, y existen múltiples evidencias clínicas de su eficacia y seguridad.

El Biograft-G[®] es un granulado de cerámica densa biodegradable de β -fosfato tricálcico sintético de alta pureza y es especialmente adecuado para la reparación de defectos óseos. Posee múltiples aplicaciones en Odontología y Cirugía Máxilo-Cráneo-Facial, que incluyen: relleno de defectos periodontales y periapicales, relleno de cavidades quísticas, colocación o revisión de implantes dentales endóseos, relleno de cavidades alveolares, remodelación del reborde alveolar y recubrimientos pulpares.⁽¹⁹⁾ Se realizó un estudio clínico Fase III ⁽²⁰⁾, con el objetivo de comprobar su efectividad y seguridad terapéutica como sustituto del tejido óseo; se obtuvieron excelentes resultados y se demostró que el material tiene un comportamiento rehabilitador del tejido óseo a medida que se degrada de forma progresiva, además de ser un material seguro que no muestra reacciones adversas. Este producto cuenta con Registro Sanitario otorgado por el CECMED en la clase III, no. I 0008010 y válido hasta septiembre de 2021 para ser empleado en el relleno de defectos periodontales y periapicales; relleno de cavidades quísticas; colocación o revisión de implantes dentales endóseos; relleno de cavidades alveolares; remodelación del reborde alveolar y recubrimientos pulpares.

Dentro de las ventajas del producto podemos mencionar que se degrada a la vez que facilita la consolidación del sitio implantado, no provoca reacción inmunológica apreciable, facilita la regeneración ósea del sitio implantado ya que éste actúa como substrato idóneo sobre el cual progresa el crecimiento de nuevo hueso, originándose un “composite” natural en el cual el tejido óseo constituye la matriz y el Biograft-G[®] actúa como carga de refuerzo. Por lo general el organismo reabsorbe el granulado en el curso de algunos meses y simultáneamente es sustituido por nuevo tejido óseo.⁽¹⁹⁾ Los excelentes resultados obtenidos han permitido que, en la actualidad el producto se encuentre en la etapa de introducción en el Sistema de salud cubano.

Promoción y comercialización

Como parte de la estrategia trazada en BIOMAT para incrementar la comercialización del Tisuacryl[®] y del Multilatex[®] se decidió renovar la imagen de los mismos. En el caso del Biograft-G[®], como en la actualidad el producto se encuentra en la etapa de introducción al Sistema de Salud cubano, era necesario dotarlo de una imagen distintiva.

Los materiales impresos, tanto técnicos como comerciales, se actualizaron a partir de los anteriores existentes para el Tisuacryl[®] (figura 1) y el Multilatex[®] (figura 2) y en el caso del Biograft-G[®] se hizo un diseño nuevo (figura 3), utilizándose como colores distintivos el azul, el verde y el rosa para cada uno, respectivamente.

El Tisuacryl[®] se comercializa en ampollitas de polipropileno de alta densidad (envase primario), con un volumen de producto de 0,15 mL, que se presentan en estuches de cartón (envase secundario) con 5 ampollitas. Cada ampollita porta una etiqueta con el nombre del producto, el fabricante, el número de lote y la fecha de vencimiento. En el interior de cada estuche se incorpora un material impreso que constituye la literatura con detalles técnicos para la utilización del producto. En las figuras 1a y 1b se muestra el diseño de la etiqueta del envase primario y el envase secundario del Tisuacryl[®], respectivamente.

El Multilatex[®] se comercializa en frascos de vidrio (envase primario), con un volumen de producto de 15 mL, a los que se adhiere una etiqueta con el número de lote, la fecha de caducidad y el diámetro de las esferas de poliestireno de cada lote en particular. Cada frasco se coloca en un envase secundario (caja de cartón), en cuyo interior se pone la literatura técnica acompañante del mismo. Las figuras 2a y 2b muestran la etiqueta del envase primario y el envase secundario del Multilatex[®], respectivamente, que se diseñaron como parte de este trabajo.

Para el Biograft-G[®] se diseñó la etiqueta (Figura 3a) que se adhiere al frasco de vidrio (envase primario) que contiene 1 g del producto. La etiqueta incluye entre sus datos el número de lote, la fecha de vencimiento y el diámetro de la granulometría correspondiente. El diseño del envase secundario (caja de cartón) de los frascos se muestra en la figura 3b. Se elaboró la literatura técnica acompañante del producto que se incluye como volante impreso en el interior de la caja.

En ningún caso se muestra en las figuras la literatura técnica acompañante de los productos por tratarse de texto con muy poca o ninguna imagen.

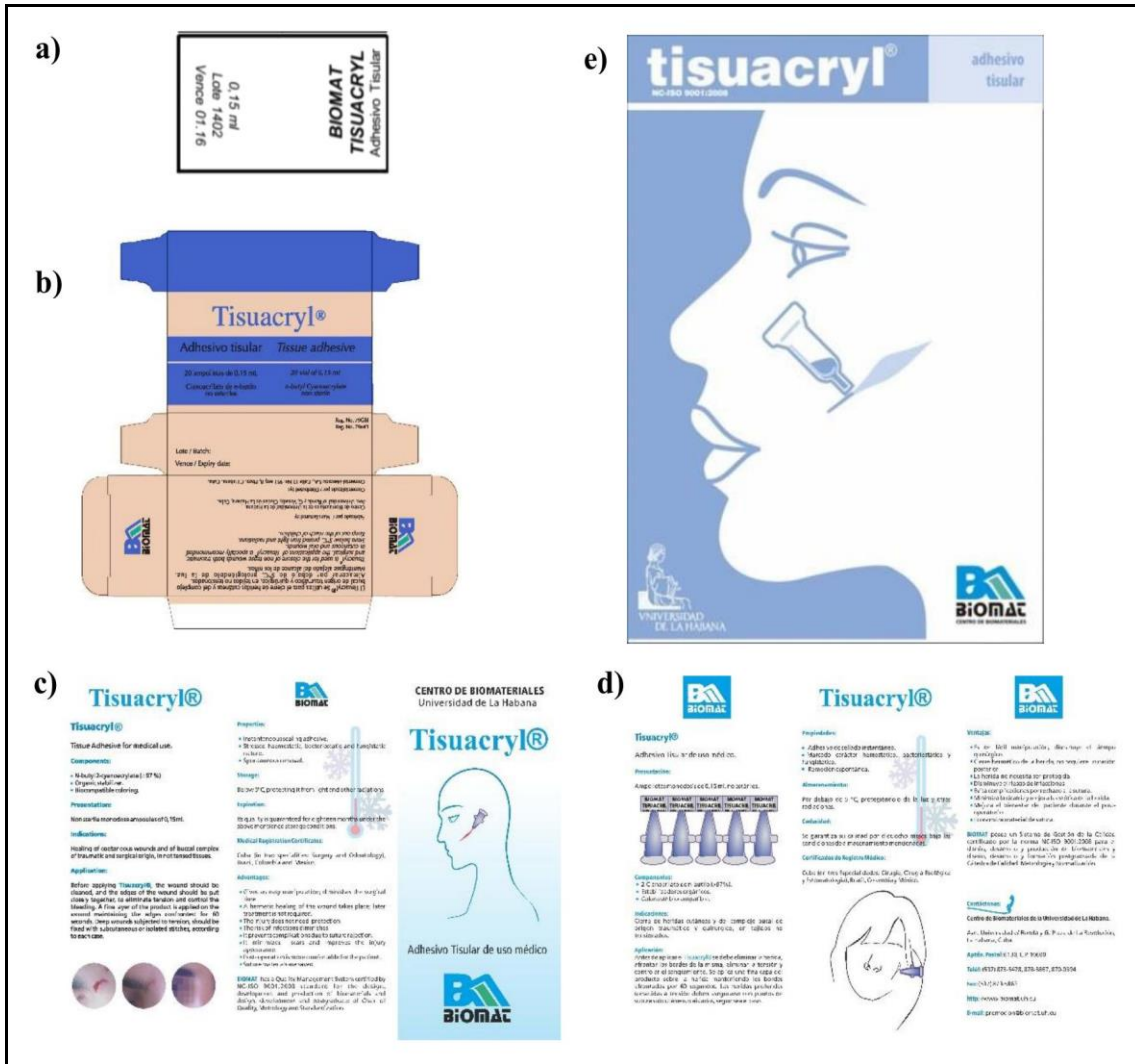


Fig. 1- Material impreso técnico y comercial acompañante del Tisuacryl® : a) etiqueta del envase primario; b) envase secundario; c y d) plegable comercial, frente y dorso, respectivamente; e) gigantografía para exhibiciones en ferias y eventos

Los plegables comerciales de cada producto juegan un papel fundamental en la promoción de las ventas por lo que en los mismos se incluyeron una gran cantidad de datos y el diseño incluyó gráfica, fotos y diagramas. Los resultados se muestran en las figuras 1c y 1d para el Tisuacryl®, 2c y 2d para el Multilatex® y 3c y 3d para el Biograft-G®.

Finalmente, como las ferias comerciales y eventos científicos son un espacio importante para promover las ventas de los productos con aplicaciones biomédicas, se diseñó e imprimió una gigantografía exclusiva para cada producto con el objetivo de exhibirla en los stands donde

BIOMAT participe como expositor. Las figuras 1e, 2e y 3e muestran los resultados para el Tisuacryl®, el Multilatex® y el Biograft-G®, respectivamente.

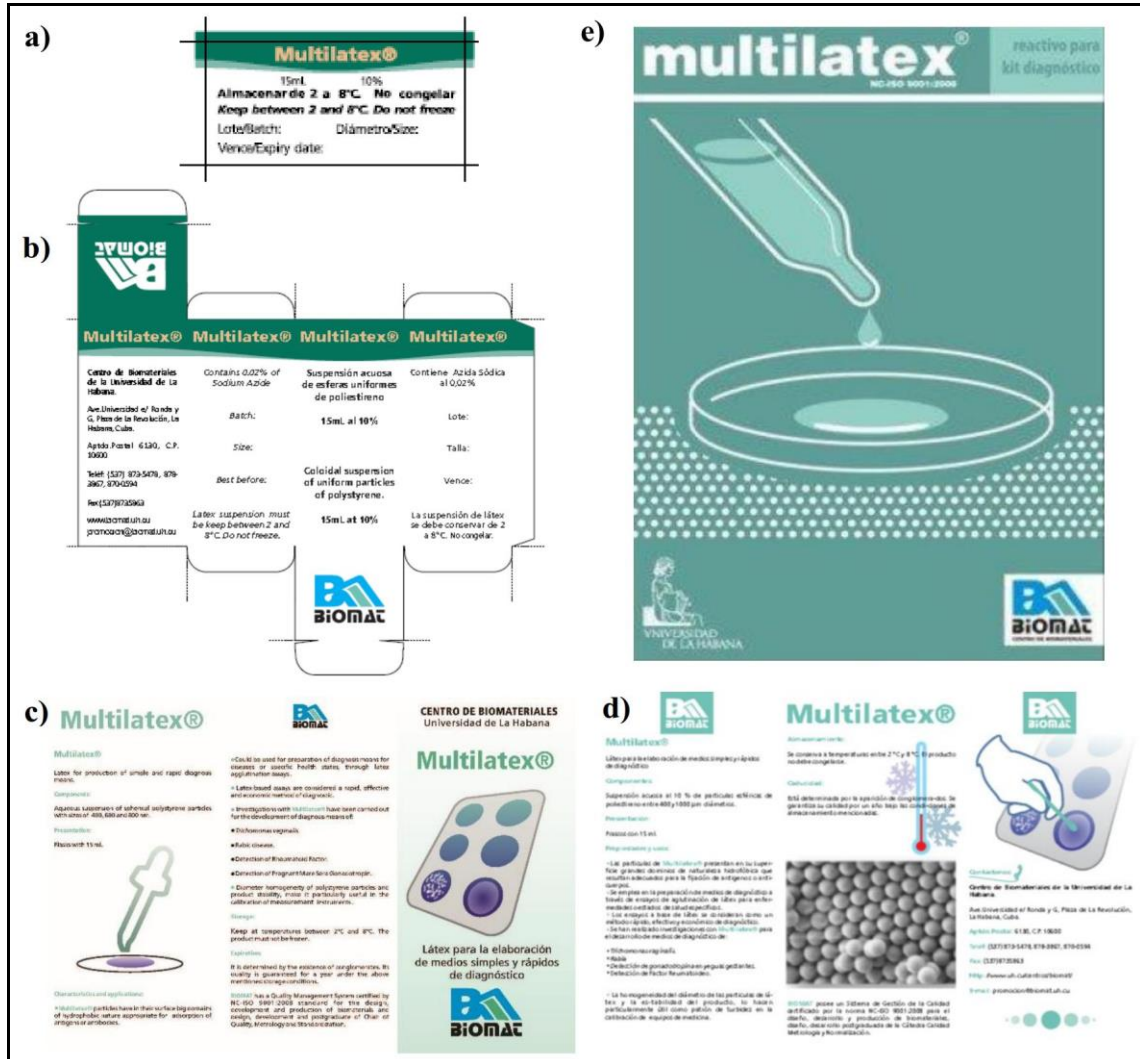


Fig. 2- Material impreso técnico y comercial acompañante del Multilatex® : a) etiqueta del envase primario; b) envase secundario; c y d) plegable comercial, frente y dorso, respectivamente; e) gigantografía para exhibiciones en ferias y eventos.

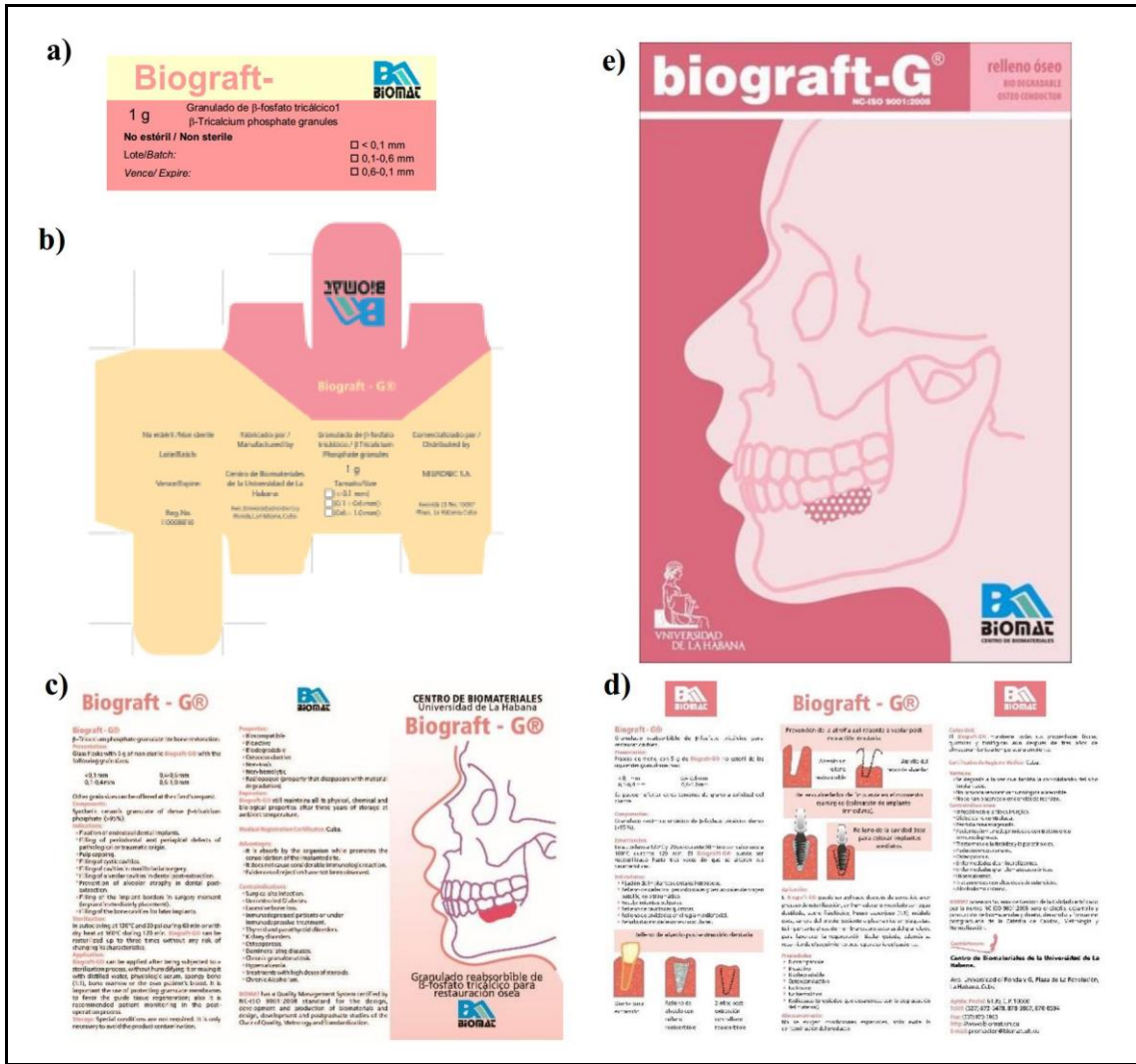


Fig. 3- Material impreso técnico y comercial acompañante del Biograft-G[®]: a) etiqueta del envase primario; b) envase secundario; c y d) plegable comercial, frente y dorso, respectivamente; e) gigantografía para exhibiciones en ferias y eventos.

Conclusiones

Para la sociedad cubana representa un beneficio poder contar con el Tisuacryl[®], el Multilatex[®] y el Biograft-G[®] que son productos biomateriales de alta calidad y que contribuyen a elevar la calidad de vida del pueblo. La comercialización adecuada de estos productos, por un lado, permite que lleguen a los pacientes necesitados y por otro, constituyen un aporte económico que se revierten en el desarrollo de las investigaciones y la producción de estos bienes. La

estrategia promocional adoptada para los productos de BIOMAT ha contribuido positivamente a la comercialización de los mismos y se espera que sus ventas continúen incrementándose en el futuro.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por: 1) Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana; 2) Proyecto Alma Mater de la Universidad de La Habana para el desarrollo de productos biomateriales; 3) Proyecto del Programa Nacional para el Desarrollo de las Ciencias Básicas en Cuba (PNCB) para investigaciones con el Multilatex[®]; 4) Proyecto del PNCB para investigaciones con el Biograft-G[®]; 5) Proyecto del Programa Nacional de Salud Pública de Cuba para investigaciones con formulaciones cianoacrílicas.

Referencias bibliográficas

1. WILLIAMS, D. F.; BLACK, J.; DOHERTY, P. J. "Second consensus conference on definitions in biomaterials, Chester, England". En: DOHERTY, P. J.; WILLIAMS, R. F.; WILLIAMS, D. F.; LEE, A. J. C. (Eds.). *Biomaterial-tissue interfaces. Advances in biomaterials*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 1992. pp. 525-530. ISBN: 9780444890658
2. WILLIAMS, D. F. "On the nature of biomaterials". *Biomaterials*. 2009, **30**(30), 5897–5909. ISSN: 0142-9612
3. MORATO, A.; NARVAEZ, I.; TORIBIO, C. El Futuro de los Biomateriales. Tendencias tecnológicas a medio y largo plazo. Fundación OPTI y FENIN [en línea] [fecha de consulta: 23 de Julio de 2019]. Disponible en: http://panelfenin.es/uploads/fenin/documento_estudios/pdf_documento19.pdf
4. RATNER, B. D., et al. *Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine*. 3ra Edición. San Diego, California, USA: Academic Press, 2013. ISBN: 9780080877808

5. MARKETS and MARKETS. Biomaterials market by type of materials (metallic, ceramic, polymers, natural) and by application (cardiovascular, orthopedic, dental, plastic surgery, wound healing, neurological disorders, tissue engineering, ophthalmology) - Global forecast to 2024 [en línea] [fecha de consulta: 23 de Julio de 2019]. Disponible en: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterials-393.html>
6. FIFIELD, P. *Marketing Strategy*. 1ra Edición. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 1998. ISBN: 9780750632843
7. CROSIER, K. "Promotion". En: BAKER, M. J. (Eds.). *The Marketing Book*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 2003. pp. 419-457. ISBN: 0750655364
8. WONG-HERNANDEZ, L.; ZALDIVAR-SILVA, D.; VERA-CRUZ, A. O. "Factores que dificultan o favorecen la adopción de nuevos productos biomateriales en el sistema de salud cubano: el caso del Tisuacryl[®]". En: DUTRENIT, G.; NUÑEZ, J. (Eds.). *Vinculación universidad-sector productivo para fortalecer los sistemas nacionales de innovación: experiencias de Cuba, México y Costa Rica*. La Habana, Cuba: UH, 2017. pp. 195- 218. ISBN: 978-959-7251-02-6
9. PEREZ-ALVAREZ, M. C., *et al.* "Evidencias clínicas empleando el biomaterial cubano Tisuacryl[®] para tratar heridas de piel y mucosa oral". *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 2017, **36**(1). ISSN: 1561-3011
10. GUERRA-BRETANA, R. M., *et al.* "Efectividad del adhesivo tisular Tisuacryl[®] en el cierre de heridas cutáneas". *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2005, **21**(1-2). ISSN: 0864-2125
11. COLLADO, A. K.; WONG-HERNANDEZ, L.; ZALDIVAR-SILVA, D. "Incorporación de agentes antimicrobianos en formulaciones de adhesivos cianoacrílicos". *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 2017, **36**(1). ISSN: 1561-3011
12. MOLINA-BOLÍVAR, J. A.; GALISTEO-GONZÁLEZ, F. "Latex Immunoagglutination Assays". *Journal of Macromolecular Science, Part C- Polymer Reviews*. 2005, **45**(1), 59-98. ISSN: 1558-3724
13. ROSADO, E., *et al.* "Passive adsorption of human antirrabid immunoglobulin onto a polystyrene surface". *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*. 2005, **16**(4), 435-448. ISSN: 0920-5063

14. MARRERO, G., *et al.* "Polystyrene latex synthesis and application in *Neisseria meningitidis* serogroup W serotyping". *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 2017, **36**(1). ISSN: 1561-3011
15. MARRERO, G., *et al.* "Development of a polystyrene latex-based reagent for Rheumatoid Factor detection". *Journal of Polymer Engineering*. 2016, **36**(3), 239-243. ISSN: 2191-0340
16. HERNANDEZ, A., *et al.* "Characterization of a latex agglutination assay for the detection of Rheumatoid Factor". *Biotecnologia Aplicada*. 2018, **35**(3), 3201-3204. ISSN: 1027-2852
17. RAMIREZ-BENCOMO, F., *et al.* "Reactivos latex basados en anticuerpos monoclonales para la serotipificación de cepas de *Neisseria meningitidis*". *Bioprocesos*. 2015, **1**(3), 1-8. Disponible en: <http://bioprocesos.cim.co.cu/bioprocesos>
18. GONZALEZ-AZNAR, E., *et al.* "Immunoagglutination test using monoclonal antibodies coupled to latex particles to identify the *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides serotype 1, 5, 6B, 14 And 19F in Quimi-Vio vaccine". *International Journal of Vaccine Research*. 2017, **2**(2), 1-6. ISSN: 2473-2176
19. PEREZ-ALVAREZ, M. C., *et al.* "Effectiveness and therapeutic safety using β -tricalcium phosphate in oral bone defects". *Global Surgery*. 2016, **3**(1), 1-5. ISSN: 2396-7307
20. PEREZ-ALVAREZ, M. C., *et al.* Efectividad y seguridad del Biograft-G[®] en la reparación ósea del complejo bucal (Ensayo Clínico) [en línea] [fecha de consulta: 23 de Julio de 2019]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000212-Sp>