

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela profesional de Ingeniería Biotechnológica



**DESARROLLO DE ANDAMIOS BIOPOLIMÉRICOS POR LA TÉCNICA
DE ELECTROHILADO Y SUS APLICACIONES EN INGENIERÍA DE
TEJIDOS**

Tesis presentada por la Bachiller:

López Pinto, María del Pilar

Para optar por el Título Profesional
de Ingeniero Biotechnólogo

Asesor:

**Dr. Medina Cabrera, Edilberto
Vicente**

Arequipa – Perú

2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

INGENIERIA BIOTECNOLOGICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 04 de Septiembre del 2023

Dictamen: 006541-C-EPIB-2023

Visto el borrador del expediente 006541, presentado por:

2017200942 - LOPEZ PINTO MARIA DEL PILAR

Titulado:

**DESARROLLO DE ANDAMIOS BIOPOLIMÉRICOS POR LA TÉCNICA DE ELECTROHILADO Y SUS
APLICACIONES EN INGENIERÍA DE TEJIDOS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29213630 - CARDENAS GARCIA JAIME DANTE
DICTAMINADOR**



**29705901 - GOMEZ VALDEZ BADHIN
DICTAMINADOR**



**45498291 - ALVARADO QUIROZ KENY DAVI
DICTAMINADOR**



DESARROLLO DE ANDAMIOS BIOPOLIMÉRICOS POR LA TÉCNICA DE ELECTROHILADO Y SUS APLICACIONES EN INGENIERÍA DE TEJIDOS

INFORME DE ORIGINALIDAD

1 %

INDICE DE SIMILITUD

1 %

FUENTES DE INTERNET

2 %

PUBLICACIONES

2 %

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

Submitted to Universitas Hasanuddin

Trabajo del estudiante

1 %

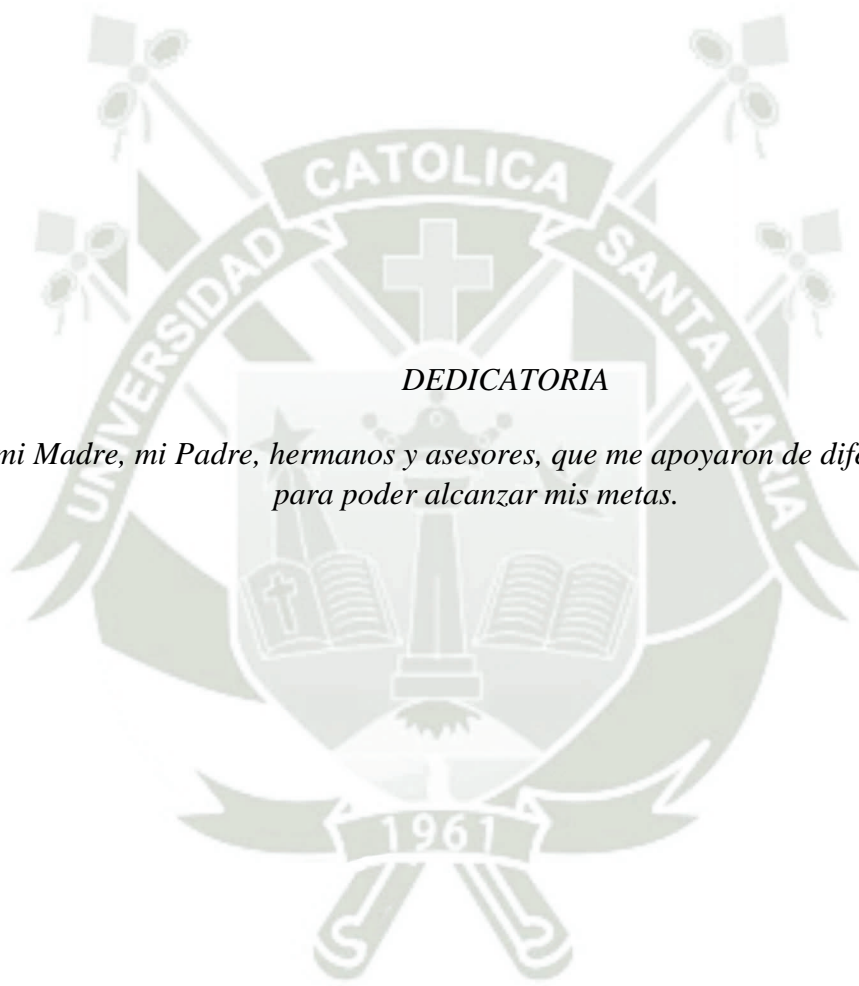
Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado



DEDICATORIA

A Dios, mi Madre, mi Padre, hermanos y asesores, que me apoyaron de diferentes maneras para poder alcanzar mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por acompañarme, guiar mis pasos y permitirme experimentar situaciones y conocer personas que me enseñaron lecciones de vida y me permitieron crecer.

Agradezco a mi familia, especialmente a mis padres por ser mi fuerza y mayor motivación, por confiar en mí y brindarme su apoyo y consejos en momentos complicados; igualmente a mis hermanos por alegrarme con sus ocurrencias.

Agradezco al profesor Dr. Marco Antonio Álvarez Pérez, Jefe del Laboratorio de Bioingeniería de Tejidos de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología que pertenece a la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme su orientación y apoyo incondicional para la realización de esta investigación, por su confianza, consejos, palabras de ánimo y comprensión en todo momento.

Agradezco al Dr. Edilberto Vicente Medina Cabrera, docente de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas de la Universidad Católica de Santa María, por guiarme y apoyarme continuamente durante la realización de esta investigación, por sus consejos y su respaldo incondicional en momentos complicados.

Agradezco el apoyo por parte del programa DGAPA-UNAM: proyecto IN213821 que ha permitido la realización de esta tesis.

Agradezco el apoyo por parte del CONACYT a través del proyecto a1-s-9178 del programa del Fondo Sectorial de Investigación para la Educación, que ha permitido la realización de esta investigación.

Agradezco a la Universidad Católica de Santa María por proporcionarme un buen ambiente de aprendizaje, instalaciones y bases de datos que han sido una herramienta importante para el desarrollo de esta investigación.

RESUMEN

La falla o deterioro de un órgano o tejido a causa de lesiones, accidentes, enfermedades o envejecimiento son problemas frecuentes que tienen un alto impacto en la salud y calidad de vida, así mismo, trae consigo altos costos económicos. A pesar de la existencia de tratamientos como el trasplante de órganos y tejidos, el uso de aloinjertos, xenoinjertos y autoinjertos se ven vinculados a impedimentos como el rechazo inmunitario, el riesgo de transmisión de enfermedades y su escasez. En el campo biomédico, la ingeniería de tejidos ha surgido como un enfoque prometedor centrado en superar estas barreras para regenerar tejidos dañados. La ingeniería de tejidos combina células, biomateriales y biomoléculas, junto con andamios que actúan como soportes estructurales temporales biocompatibles y biodegradables. El electrohilado es una técnica versátil y económica para producir andamios a escala micro y nanométrica que imitan y ofrecen un microambiente similar a la matriz extracelular de los tejidos nativos para el desarrollo celular. Facilita el uso de una amplia gama de polímeros que permiten darles propiedades específicas a los andamios. Sumado a esto, el extenso estudio del electrohilado ha permitido elaborar diferentes configuraciones que extienden su aplicación a varios tipos de tejidos. La aplicación del electrohilado en ingeniería de tejidos permite superar las limitaciones de los tratamientos convencionales y favorece la fabricación de andamios que mimetizan la matriz extracelular, para su aplicaciones en la recuperación y regeneración de órganos y tejidos. El presente trabajo expone el importante labor de la ingeniería de tejidos en la regeneración de tejidos al igual que su interés en la fabricación de andamios. Examina las técnicas más utilizadas para fabricar andamios, entre las cuales se destaca la técnica del electrohilado y es descrito el procedimiento para la obtención de andamios electrohilados. Así mismo, se señala tanto las ventajas como desventajas del electrohilado, como están siendo superadas sus limitaciones, los parámetros a tener en cuenta, sus diferentes configuraciones y los biopolímeros que más utiliza. Finalmente, se proporciona una visión a estudios actuales sobre la eficacia de los andamios electrohilados en la regeneración de piel, hueso, musculo y en el sistema cardiovascular.

Palabras clave

Andamios, aplicaciones, electrohilado, ingeniería de tejidos, polímeros.

ABSTRACT

The failure or deterioration of an organ or tissue due to injuries, accidents, diseases or aging are frequent affections that have a high impact on health and life quality, likewise, entail high economic costs. Despite the existence of treatments such as organ and tissue transplantation, the use of allografts, xenografts, and autografts, are linked to impediments such as immune rejection, the risk of disease transmission, and their scarcity. In the biomedical field, tissue engineering has emerged as a promising approach focus on overcoming these barriers to regenerate damaged tissues. Tissue engineering combines cells, biomaterials, and biomolecules, along with scaffolds that act as biocompatible and biodegradable temporary structural supports. Electrospinning is a cost-effective and versatile method of producing scaffolds at micro and nanometer scales. These scaffolds mimic the extracellular matrix of natural tissues and provide a similar microenvironment to support cell growth. electrospinning allows for the use of various polymers to customize the properties of the scaffolds. Furthermore, extensive research on electrospinning has led to the development of different configurations, expanding its applicability to various tissue types. The application of electrospinning in tissue engineering allows to overcome the limitations of conventional treatments and support the manufacture of scaffolds that mimic the extracellular matrix for its applications in the recovery and regeneration of organs and tissues. This work highlights the significant role of tissue engineering in tissue regeneration as well as its interest in the manufacture of scaffolds. It examines the most used techniques to manufacture scaffolds, with a particular focus on the electrospinning technique and the electrospun scaffolds obtaining procedure is described. Similarly, both the advantages and disadvantages of electrospinning are pointed out, how are their limitations are being overcome, the parameters that need to be considered, its different configurations and the most used biopolymers. Finally, insight is provided to current studies on the efficacy of electrospun scaffolds in the regeneration of skin, bone, muscle, and in the cardiovascular system.

Keywords

Scaffolds, applications, electrospinning, tissue engineering, polymers.

INDICE GENERAL

<i>DEDICATORIA</i>	I
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INDICE GENERAL	V
INDICE DE FIGURAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
1 INTRODUCCIÓN	1
2 HIPÓTESIS	4
3 OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	5
3.1 Objetivo general	5
3.2 Objetivos específicos	5
4 METODOLOGÍA	6
4.1 Bases de datos	6
4.2 Selección de descriptores	6
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	7
5 ¿QUÉ ES LA INGENIERÍA DE TEJIDOS?	8
5.1 Técnicas que utiliza la ingeniería de tejidos	8
6 EL ELECTROHILADO	9
6.1 Proceso del electrohilado	13
6.2 Modificaciones en el electrohilado	16
6.2.1 <i>Parámetros</i>	16
6.2.2 <i>Configuración de boquillas</i>	25
6.2.3 <i>Alineamiento de fibras</i>	27
7 MATERIALES ELECTROHILABLES PARA INGENIERÍA DE TEJIDOS	29
7.1 Ácido poliláctico (PLA)	30
7.2 Policaprolactona (PCL)	31

7.3	Ácido poliglicólico (PGA).....	32
7.4	Ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA).....	33
7.5	Gelatina (GT).....	35
7.6	Quitosano (CS)	36
7.7	Fibroína de Seda (SF)	37
7.8	Alginato (ALG)	38
8	APLICACIONES DEL ELECTROHILADO EN INGENIERÍA DE TEJIDOS	41
8.1	Electrohilado en regeneración de piel.....	41
8.2	Electrohilado en regeneración de hueso	50
8.3	Electrohilado en regeneración de musculo.....	59
8.4	Electrohilado en regeneración cardiovascular	67
9	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	76
10	CONCLUSIONES	78
11	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Configuración típica del equipo de SE	14
Figura 2. Representación esquemática de la trayectoria de la solución polimérica.....	16
Figura 3. Esquematación de métodos de SE que dependen de la configuración de la boquilla. 25	
Figura 4. Configuración de boquillas en el SE.	26
Figura 5. Configuraciones de SE para el alineamiento de fibras mediante manipulación mecánica, electrostática y magnética.	28
Figura 6. Monómero de LA.	30
Figura 7. Enantiómeros de LA, L- ácido láctico y D- ácido láctico	31
Figura 8. Monómero de ϵ -caprolactona.	32
Figura 9. Monómero de GA.....	33
Figura 10. Unidades de LA y GA esterificadas.	34
Figura 11. Estructura química de la GT.....	35
Figura 12. Estructura química del CS.	37
Figura 13. Estructura química de la cadena hidrófoba de la SF.....	38
Figura 14. Monómeros de ácido manurónico (M) y ácido gulurónico (G) que conforman la estructura química del ALG.	39
Figura 15. Esquematación de la reticulación del ALG con iones de calcio.....	40
Figura 16. Elaboración de apósitos de CS/ALG-Gn para la regeneración de heridas cutáneas. 44	
Figura 17. Proceso de cierre de heridas con apósitos SF/GT-EP.....	45
Figura 18. Evaluación del proceso de cicatrización cutánea con andamios PLCL/GT cargadas con EGCG	47
Figura 19. Elaboración de andamios CSLD-PCLMP multifuncionales para la regeneración de piel.49	
Figura 20. Construcción de andamios recubiertos con nanofibras electrohiladas para su aplicación en BTE	54

Figura 21. Elaboración de andamios multicapa con arquitectura tridimensional construidos con la técnica SE y MEW.	56
Figura 22. Preparación de andamios multifuncionales con propiedades antibacterianas y osteoinductoras para la restauración del tejido óseo.	59
Figura 23. Fabricación de injertos vasculares de pequeño diámetro con fibras orientadas axial y circunferencialmente.	61
Figura 24. Construcción y evaluación de la funcionalidad de injertos autólogos tubulares de uretra.....	64
Figura 25. Reconstrucción de tejidos esofágicos mediante la técnica CE y CP.	66
Figura 26. Preparación de TEVG biomiméticos de tres capas alineadas.....	69
Figura 27. Reproducción morfológica de válvulas cardiacas a partir de la combinación de la técnica del SE y DCD.....	71
Figura 28. Evaluación de cambios morfológicos de la pared del VI después de 4 semanas del trasplante con parches electrohilados.....	73
Figura 29. Estudio de parches con CNT y BADSC para el tratamiento de MI.	75

LISTA DE ABREVIATURAS

3D	Tres dimensiones
A7r5	Células musculares lisas de aorta de ratón
Ala	Alanina
ALG	Alginato
AV	Válvula aortica
BADSC	Células madre derivadas de tejido adiposo marrón
BTE	Ingeniería del tejido óseo
CE	Electrohilado celular
CE-MSC	Andamio fabricados con técnica del electrohilado celular con células madre mesenquimales
CE-SMC	Andamio fabricados con técnica del electrohilado celular con células de músculo liso
CEv	Células endoteliales vasculares
CNT	Nanotubos de carbono de pared múltiple
CP	Bioimpresión 3D de células
CP-MSC	Andamio fabricados con técnica de bioimpresión celular con células madre mesenquimales
CP-SMC	Andamio fabricados con técnica de bioimpresión celular con células de músculo liso
CS	quitosano
DCD	Técnica de deposición de doble componente
DD	Grado de desacetilación
EC	Epiteliales uretrales
EGCG	Epigallocatequina-3-O-galato

EP	extracto de propóleo
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
G	Ácido gulurónico
GA	Ácido glicólico
GAG	Glicosaminoglicanos
Gly	Glicina
Gn	Gentamicina
GNS	Nanoláminas de grafeno
GO	Oxido de grafeno
GT	Gelatina
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HUVEC	Células endoteliales de vena umbilical humana
IAI	Infecciones asociadas a implantes
iPSC	Células madre pluripotentes inducidas humanas
IT	Ingeniería de tejidos
kV	Kilovoltio
LA	Ácido láctico
LD	Lidocaína
M	Ácido manurónico
ME	Electrohilado de deposición fundida/Melt-electrospinning
MEC	Matriz extracelular
MEW	Escritura por electrohilado por fusión
MI	Infarto de miocardio isquémico

MP	Mupirocina
MRSA	Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina
MSC	Células madre mesenquimales
MV	Válvula mitral
nHAp	Nanohidroxiapatita
NIH-3T3	Células de fibroblastos embrionarios de ratón
PCL	Policaprolactona
PDLA	Ácido poli-D-láctico
PDLLA	Ácido poli-DL-láctico
PEG	Polietilenglicol
PEI	Polietilenimina
PEUU	Poliuretano de ester urea
PGA	Ácido poliglicólico
PGEB	Andamios nanofibrosos de ácido poliláctico-co-caprolactona y gelatina cargados con epigallocatequina-3-O-galato mediante electrohilado de mezcla
PGEC	Andamio de nanofibras de ácido poliláctico-co-caprolactona y gelatina cargado con epigallocatequina-3-O-galato fabricado mediante electrohilado coaxial
PLA	Ácido poliláctico
PLCL	Ácido poliláctico-co-caprolactona
PLGA	Ácido poliláctico-co-glicólico
PLLA	Ácido poli-L-láctico
PM	Peso molecular

PMMA	Poli(metacrilato de metilo)
PU	Poliuretano
PV	Válvula pulmonar
RGD	Secuencias de arginina
Rif	Rifampicina
Runx2	Factor de transcripción maestro exclusivo de osteoblastos
SE	Electrohilado/Electrohilado de solución/Solution electrospinning
Ser	Serina
SF	Fibroína de seda
SMC	Células del músculo liso
sTEVG	Injerto vascular de una sola capa
TCPS	Superficie de poliestireno para cultivo celular
TE	Tissue engineering
TEHV	Válvulas cardíacas diseñadas por ingeniería de tejidos
TEVG	Injertos vasculares de ingeniería tisular
TGF- β 1	Inductor de diferenciación a miofibroblastos
Ti	Titanio
TV	Válvula tricúspide
Van	Vancomicina
VI	Ventrículo izquierdo
vSMC	Células del músculo liso vascular
α -SMA	α -actina de músculo liso

1 INTRODUCCIÓN

Actualmente la demanda diaria de órganos y tejidos ha incrementado debido a los constantes traumas o defectos de tamaño crítico causados por accidentes, cáncer o enfermedades congénitas ¹. A nivel de salud las problemáticas mencionadas dificultan encontrar tejidos donantes, incrementando la escasez de los aloinjertos, considerando a su vez la incompatibilidad en algunos pacientes ¹. Por otro lado, existen inconvenientes de los autoinjertos, por su escasa disponibilidad, que a menudo involucra una segunda intervención quirúrgica con la consecuente morbilidad del sitio donante y de los xenoinjertos que al ser obtenidos de una especie distinta a la del receptor humano existe la posibilidad de la transmisión de enfermedades y rechazo por el sistema inmune ². Por tal motivo, la Ingeniería de tejidos (IT), comúnmente conocida como Tissue engineering (TE) por su significado en inglés, ha cobrado un papel importante para la recuperación, preservación y mejora de la función de los tejidos dañados al tratar de dar solución por medio del diseño de andamios biocompatibles ¹.

El enfoque de la IT es la fabricación de andamios con el fin de reconstruir órganos y tejidos, tratando de imitar lo que se conoce naturalmente de ellos ³. Los andamios son estructuras tridimensionales que pueden ser de diferentes tipos ⁴. Los que han tomado gran relevancia en el campo de la Salud han sido los soportes fibrosos, porque permite la adhesión, migración y proliferación celular; además de tener la posibilidad de regular el flujo de nutrientes y desechos de las células ⁴.

La estructura de un andamio debe tener la capacidad de imitar la matriz extracelular (MEC) del tejido humano; ya que es considerada como la malla donde se concentran los factores bioactivos que regulan la respuesta y ambiente celular durante la regeneración y/o recuperación funcional del tejido ⁵. Así mismo, debe cumplir con ciertos requisitos como: tolerar tensiones mecánicas, tener una porosidad interconectada, ser biocompatible y biodegradable a una tasa de crecimiento celular comparable, con productos no tóxicos ⁶.

Entre los métodos existentes para la producción de andamios, el más comúnmente utilizado es el método del electrohilado, ya que tiene la capacidad de imitar la MEC mediante la generación de fibras de escala micro y nanométrica, con las cuales se crea un microambiente filamentoso, con un gran área superficial, flexible, alta porosidad interconectada y una alta relación superficie/volumen ^{5,7}; llegando a ser un potencial sustituto biológico, superando así la limitación de los tratamientos clínicos convencionales ¹.

El electrohilado, también conocido como electrohilado de solución o solution electrospinning

(SE), es una técnica que utiliza una jeringa con boquilla, un colector y cargas eléctricas de alto voltaje para la producción de fibras a partir de una solución polimérica ⁴. Es un método relativamente simple, versátil y de bajo costo ^{4,8}. El interés en esta técnica ha llevado a la construcción de equipos con boquillas simples, coaxiales, triaxiales, multi-boquillas e incluso libres de boquillas, para una mayor productividad, consistencia, complejidad estructural de las fibras y ampliación de la gama de polímeros a utilizar ^{9,10}. Esto ha permitido a los investigadores desarrollar configuraciones en la orientación y composición de las nanofibras y la forma del andamio, incluso en tres dimensiones (3D), para alterar sus propiedades biológicas y ampliar las capacidades del SE en la producción de andamios, como la mejora de la respuesta celular y con la posibilidad de funcionalizarlos con la carga de fármacos y biomoléculas para combatir microorganismos patógenos o regular el microambiente celular ¹¹⁻¹³. Esta funcionalización para la administración y liberación localizada ha incrementado la investigación de los andamios fibrilares en su capacidad de regeneración del tejido ³.

Los biomateriales utilizados en IT se pueden clasificar según su origen: polímeros naturales, polímeros sintéticos, cerámica y metales, teniendo cada uno de ellos sus ventajas y desventajas ^{14,15}. Por un lado los metales no son una opción adecuada para aplicaciones en andamios de IT, debido a que no son biodegradables y su procesabilidad es limitada ¹⁴. Por otro lado, los andamios cerámicos son altamente biocompatibles con la semejanza química y estructural del mineral del hueso, sin embargo tienen una alta rigidez mecánica, baja elasticidad y una superficie frágil, lo que dificulta su implantación y restringe su uso en aplicaciones clínicas ¹⁴. En comparación con los otros dos, los materiales poliméricos son materiales seguros, de bajo costo, biocompatibles, biodegradables, no son tóxicos para el cuerpo humano y se pueden obtener de fuentes renovables; por ende, son los más utilizados para la fabricación de andamios fibrilares en el campo de la IT ¹⁶⁻¹⁸.

Debido a que los materiales con los que trabaja la técnica de SE son materiales biopoliméricos, su aplicación en el campo de la IT ha tomado gran relevancia ¹⁹, siendo las soluciones biopoliméricas del tipo biosintéticos como ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) y sus copolímeros como ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA); o naturales como el colágeno, gelatina (GT), alginato (ALG), fibroína de seda (SF), quitosano (CS) y celulosa ^{14,15,20}, los cuales se pueden utilizar en combinación para obtener andamios con propiedades mecánicas y bioactivas óptimas para aplicaciones biomédicas ^{21,22}.

Por lo cual, el presente trabajo tiene como objetivo resumir información relevante sobre cómo

la técnica de SE permite la síntesis de andamios biopoliméricos y sus aplicaciones en IT. Se propone abordar diferentes polímeros considerando que presentan excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad, así como porosidad suficiente para el transporte de nutrientes y desechos.



2 HIPÓTESIS

Dado que para la ingeniería de tejidos es de vital importancia la fabricación de andamios que cumplan con determinados parámetros para su aplicación como soporte durante la regeneración de tejidos funcionales, es probable que, el electrohilado sea la técnica con mayor potencial para desarrollar andamios adecuados que puedan ser aplicados para las diferentes necesidades existentes en ingeniería de tejidos.



3 OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

3.1 Objetivo general

- Recabar, procesar y desarrollar un concentrado de la información más relevante sobre el desarrollo de andamios biopoliméricos por la técnica del electrohilado y sus aplicaciones en ingeniería de tejidos.

3.2 Objetivos específicos

- Definir y describir que son y cuál es la importancia de los andamios en ingeniería de tejidos.
- Identificar y señalar las ventajas y desventajas de las técnicas utilizadas para la fabricación de andamios para ingeniería de tejidos.
- Describir y explicar que es el electrohilado y cuál es su potencial para su aplicación en ingeniería de tejidos.
- Definir y detallar las ventajas del electrohilado para su uso en la producción de andamios.
- Describir el proceso para la producción de andamios mediante la técnica del electrohilado.
- Identificar los biopolímeros más utilizados en la técnica de electrohilado.
- Identificar y detallar las aplicaciones que tienen los andamios biopoliméricos electrohilados en ingeniería de tejidos.

4 METODOLOGÍA

Se realizó esta revisión sistémica a partir del enfoque de investigación en la evidencia del campo de ingeniería de tejidos y la técnica del electrohilado. Mediante el uso de bases de datos, selección de palabras clave o descriptores y operadores de inclusión y exclusión, se evaluó, procesó y filtró información relevante con la finalidad de explorar, profundizar y explicar el potencial prometedor que ofrecen los andamios electrohilados en el área de ingeniería de tejidos.

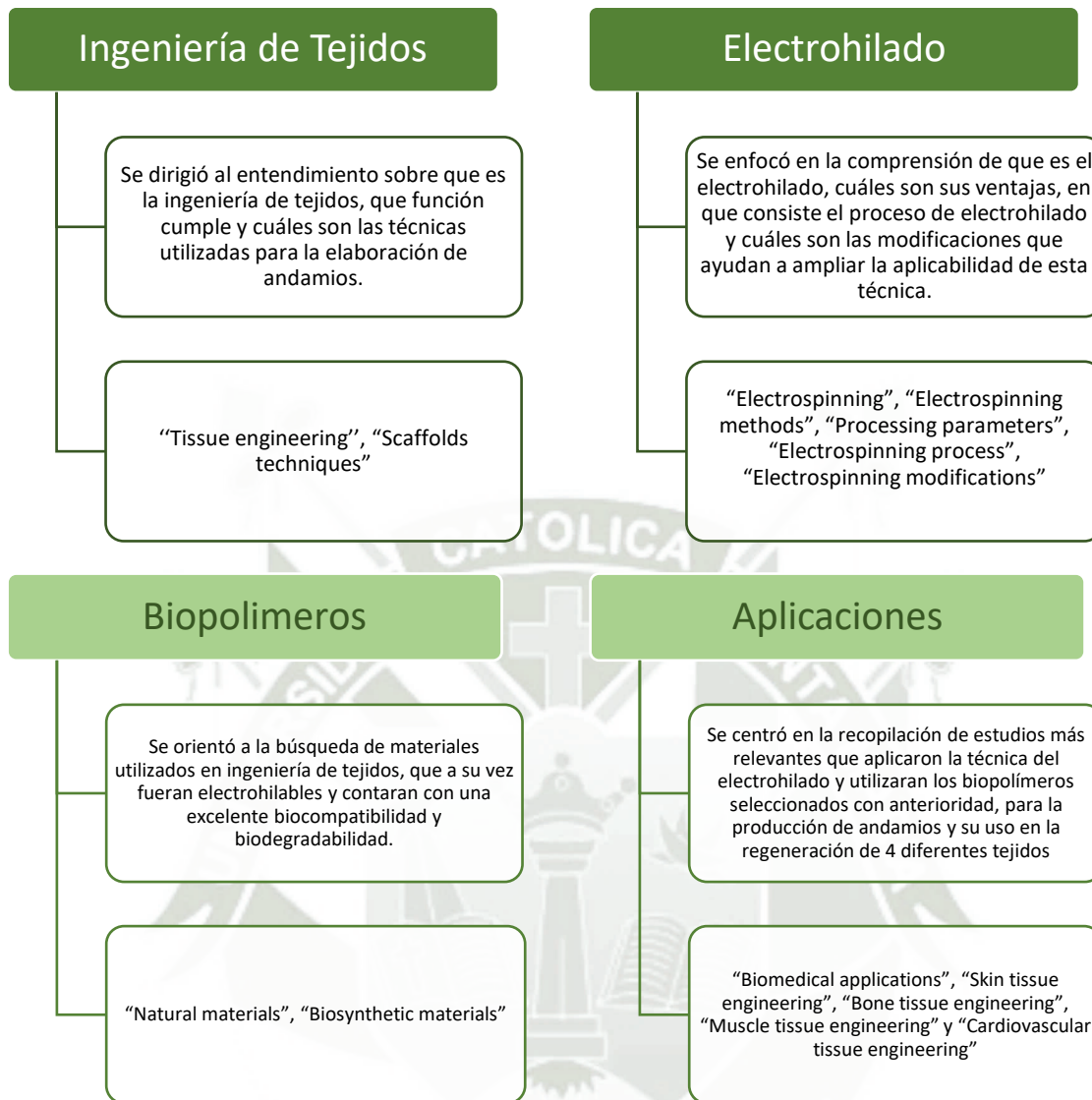
4.1 Bases de datos

Se identificó literatura sobre el desarrollo de andamios biopoliméricos por la técnica de electrohilado y su aplicación en ingeniería de tejidos. Para esto se utilizó la base de datos de la *Universidad Católica de Santa María*, en la cual se tuvo acceso a Scopus, Science Direct, Web of Science, Springer Link y Taylor & Francis, también se utilizó PubMed y Google Scholar con el fin de encontrar información variada.

4.2 Selección de descriptores

Para la búsqueda de información, primeramente se utilizó palabras clave que englobaran todo el tema a abordar, como “Electrospinning”, “Tissue engineering” y “Biopolymers”. Partiendo de eso, se recopiló suficiente información para profundizar y buscar términos más específicos. Con base a esto, la información se dividió en 4 puntos principales de amplia información, con el fin de profundizar y redireccionar la búsqueda a puntos específicos ([Esquema 1](#)).

Para adentrarse en cada punto se utilizó las palabras clave “Tissue engineering”, “Scaffolds techniques”, “Electrospinning methods”, “Electrospinning process”, “Processing parameters”, “Electrospinning modifications”, “Natural materials”, “Biosynthetic materials”, “Biomedical applications”, “Skin tissue engineering”, “Bone tissue engineering”, “Muscle tissue engineering” y “Cardiovascular tissue engineering”.



Esquema 1. Los 4 puntos principales que ayudaron a profundizar y direccionar la búsqueda de información, junto con los descriptores utilizados en cada uno.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Durante el proceso de búsqueda, se utilizó los conectores booleanos “AND” y “OR”. Se tomaron en cuenta libros, artículos de investigación y artículos de revisión publicados en revistas científicas indexadas. Se identificó si había relación entre los autores de diferentes artículos para obtener mayor información. No se utilizaron documentos con demasiada antigüedad, ni documentos de revistas no indexadas. Principalmente se seleccionaron los documentos publicados entre los años 2017 y 2023, adicionando publicaciones previas que aporten información de alta calidad.

5 ¿QUÉ ES LA INGENIERÍA DE TEJIDOS?

La ingeniería de tejidos (IT) es un campo interdisciplinario basado en la aplicación de los principios de la ciencia e ingeniería para desarrollar biosustitutos que puedan restaurar, mejorar o mantener la función de órganos y tejidos; mediante la combinación de áreas como la biología, medicina, bioquímica y ciencia de materiales ²². Las técnicas de IT implican la siembra de células humanas en andamios que permiten la adhesión celular, su proliferación, diferenciación y organización semejante a la del tejido natural. Por lo cual, es importante la elección de una técnica con la cual se logre realizar andamios que cumplan con los requerimientos básicos para el proceso de curación y reconstrucción de un tejido ²².

Los aspectos básico con los que debe cumplir un andamio son aspectos biológicos, químicos y estructurales, lo que implica que sean biocompatibles y no tóxicos; que puedan emular la escala micrométrica y nanométrica presente en la matriz extracelular (MEC) del tejido natural, que tengan una buena resolución, es decir, que cuente con características como el tamaño, forma, orientación y composición suficientemente precisas para promover y guiar el crecimiento, interacción, proliferación, diferenciación y organización celular para que pueda incorporarse de manera óptima en el huésped ^{15,22,23}.

5.1 Técnicas que utiliza la ingeniería de tejidos

Existen varias técnicas tradicionales para la fabricación de andamios entre las cuales destacaron el espumado de gas o gas foaming, síntesis de plantillas o template synthesis, separación de fases o phase separation, autoensamblaje o self-assembly y liofilización o freeze drying ^{19,23}. Las ventajas y desventajas de estas técnicas están resumidas en la [Tabla 1](#) y en la [Tabla 2](#), también podremos ver aspectos importantes a tener en cuenta al momento de seleccionar una técnica adecuada para fabricar andamios que serán utilizados en IT. Estas técnicas se utilizan por su capacidad de producir estructuras de escala micrométrica, sin embargo se acentuó la necesidad de mejorar la resolución de los andamios obtenidos, obtener una mayor porosidad, con un tamaño de poro adecuado y buena interconectividad porosa, para la vascularización del tejido; de manera que surgieron técnicas avanzadas, como el electrohilado (SE) y la impresión 3D ²⁴.

En las últimas décadas, es mayormente aplicado el SE, ya que destaca entre las otras por obtener andamios fibrosos, de manera simple, rápida y económica, que están caracterizados por su alta porosidad, interconectividad y gran área superficial; además, permite usar una amplia gama de materiales y lograr mejores características biológicas y estructurales en el andamio, logrando

una buena integración con tejidos ^{19,25}.

6 EL ELECTROHILADO

El electrohilado (SE) es una técnica que utiliza fuerzas electrostáticas para generar fibras poliméricas de diámetros micro y nanométricos con distintas características morfológicas ^{13,26}. Se caracteriza por su simplicidad, inversión inicial mínima, rápida producción y flexibilidad en la elección del material, por lo que es posible trabajar con varios tipos de materiales biocompatibles y/o biodegradables incluidos los polímeros sintéticos, naturales o compuestos ^{25,26}.

La arquitectura nanofibrosa que resulta de esta técnica, permite diseñar andamios con propiedades mecánicas y biológicas similares a la matriz extracelular (MEC) de los tejidos humanos, con una alta relación superficie/volumen, flexibilidad, alta porosidad interconectada, biocompatibilidad y biodegradabilidad ^{5,26}. Por ello el campo de la IT ha tratado de aprovechar sus diversas características con el fin de apoyar la adhesión, migración, proliferación y regular el flujo de nutrientes y desechos celulares ^{4,26} para utilizarlos en la reparación de tejidos biológicos, incluyendo piel, músculo, tendón, ligamento, hueso, y cardiovascular ^{4,22}.

La técnica del SE tiene muchas ventajas sobre otras técnicas de fabricación de andamios listadas en [Tabla 1](#) y [Tabla 2](#). No obstante tiene algunas desventajas como lo son el uso de algunos disolventes tóxicos para la disolución de ciertos polímeros ^{22,27} y la dificultad que tiene para elaborar estructuras complejas para algunas aplicaciones en IT ^{22,28}, lo que ha impulsado a los investigadores a trabajar en la implementación de investigaciones y estudios sobre disolventes menos tóxicos y de origen biológico, conocidos como disolventes "verdes", surgiendo un nuevo campo de química verde de síntesis de materiales nanofibrilares ²⁹⁻³¹. De igual manera, para la obtención de estructuras complejas se ha trabajado en la combinación de tecnologías 3D, lo cual posibilita la construcción de andamios biofuncionales con estructuras complejas útiles para la regeneración de tejidos, surgiendo así un nuevo campo como el electrohilado de deposición fundida, mejor conocido como melt-electrospinning (ME) ^{32,33}.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de técnicas de fabricación de andamios en 3D para IT

Técnicas	Ventajas	Desventajas	Referencias
Espumado de gas/ Gas foaming	No usa solventes tóxicos, no usa temperaturas altas, buena viabilidad celular, se obtienen estructuras altamente porosas, es posible controlar la porosidad con el ajuste de la temperatura y presión, no es un proceso costoso, es amigable con el medio ambiente, no deja residuos luego del gasificado.	Tiene una porosidad desordenada, se dificulta la construcción de estructuras complejas, la interconectividad porosa es deficiente, tamaño limitado, baja reproducibilidad, escasas propiedades mecánicas, se dificulta la obtención de gran porosidad, hay una corteza densa que no hace espuma y hay que retirarla.	19,20,22–24,34
Separación de fases/ Phase separation	Se puede obtener poros de escala micro y nanométrica, equipo simple, se obtiene estructura altamente porosa, es posible controlar la porosidad con cambios termodinámicos y cinéticos, alta relación superficie/volumen.	Usa solventes tóxicos, limitada gama de materiales, resolución inadecuada, pobre control de la arquitectura interna, es complicado el control de la porosidad debido a la dificultad para controlar la concentración y tamaño de las partículas en la solución.	19,20,22–24,27,36

Tabla 1. Continuación

Autoensamblaje/ Self-Assembly	Se puede sintetizar fibras de escala micro y nanométrica, se obtienen estructuras altamente porosas, buena viabilidad celular.	Es un proceso complejo, no escalable, alto costo de síntesis, limitada gama de materiales, escasas propiedades mecánicas, susceptible a rupturas y endocitosis, escaso control sobre las dimensiones de las fibras.	19,27,36
Liofilización/ Freeze drying	No usa solventes tóxicos, es posible controlar la porosidad con el ajuste de la temperatura y concentración del polímero, buena viabilidad celular, es posible llegar a una alta interconectividad porosa.	Es un proceso complejo y costoso, tiene un alto consumo de energía, porosidad desordenada, limitado a un tamaño de poro pequeño, largo tiempo de procesamiento.	19,20,22–24,34,36
Síntesis de plantillas/ Template synthesis	Se puede obtener poros de escala micro y nanométrica, es posible controlar el diámetro, longitud y alineamiento de las micro y nanofibras.	Se requiere un proceso posterior para retirar la plantilla, no es escalable, la precisión y resolución requeridas para crear estructuras finas y complejas aumentan los costos y la complejidad del proceso.	25,27

Tabla 1. Continuación

Impresión 3D/ 3D printing	<p>Efectiva para producir estructuras 3D, alta precisión, alta resolución, porosidad interconectada, proceso automatizado, estructuras personalizadas, proceso rápido, buen control a detalle de la forma y tamaño del poro, permite la impresión de material biológico.</p>	<p>Limitada gama de materiales, aun es una técnica costosa, emulación limitada de las propiedades de la MEC a nanoescala, se complica la preservación de viabilidad celular durante y después del proceso, tiempo consumido postproceso, obstrucción de la impresora por partículas grandes, se requiere mejorar su precisión y resolución.</p>	20,22–24,34,37
Electrohilado/ Electrospinning	<p>Se puede sintetizar fibras de escala micro y nanométrica sin dificultad, estructura altamente porosa, con porosidad interconectada, gran área superficial, puede utilizar una amplia gama de materiales, fácil de encontrar solventes, permite el hilado de material biológico, buena viabilidad celular, es posible controlar la estructura de las fibras y la geometría de los poros, se puede obtener fibras orientadas y ordenadas, proceso flexible, simple instrumentación, escalable, método rápido, de bajo costo y sencillo.</p>	<p>Usa solventes tóxicos, dificultad para crear estructuras 3D complejas, la técnica tradicional produce un tamaño de poro muy pequeño lo que podría dificultar la infiltración celular, se requiere un dispositivo giratorio para la orientación de fibras.</p>	19,20,23,24,27,36, 37

Tabla 2. Ventajas y desventajas de técnicas de fabricación de andamios para IT y aspectos importantes para seleccionar una técnica adecuada.

ASPECTOS	CARACTERÍSTICAS	TÉCNICAS						
		Espumado de gas	Separación de fases	Auto ensamblaje	Liofilización	Síntesis de plantillas	Impresión 3D	Electrohilado
Porosidad	estructura altamente porosa							
	porosidad a micro y nano escala							
	facilidad de ajuste de porosidad							
	porosidad interconectada							
	porosidad uniforme							
Resolución del andamio	facilidad para crear estructuras 3D							
	área superficial							
	precisión en la organización porosa							
Materiales, viabilidad y toxicidad	usa solventes tóxicos							
	amplia gama de materiales							
	procesamiento de material biológico							
	preservación de la viabilidad celular							
Facilidad y costo	simplicidad de la instrumentación							
	escalabilidad rentable							
	rápida							
	económica							
	simplicidad del proceso							

Recuadros verdes: Ventajas que tiene la técnica. Recuadros rojos: Limitaciones que tiene la técnica. Recuadros amarillos: características difíciles de lograr pero posibles con una calidad intermedia.

6.1 Proceso del electrohilado

La configuración típica del equipo de SE consiste básicamente en una jeringa con boquilla metálica, que contendrá la solución polimérica; una bomba de jeringa, que ayudará a la eyección controlada del fluido polimérico; una fuente de alto voltaje, que suministra carga eléctrica; y una placa metálica colectora conectada a tierra, donde se depositarán las fibras ([Figura 1](#))^{38,39}.

En general el proceso del SE se realiza en 4 pasos consecutivos, siendo el primero la carga eléctrica de la gota y la formación del cono de Taylor, seguidamente de la expulsión y extensión del chorro de solución polimérica, continuando con el adelgazamiento del chorro y aparición de las inestabilidades y por último la solidificación y recolección de las fibras en un colector metálico⁴⁰.

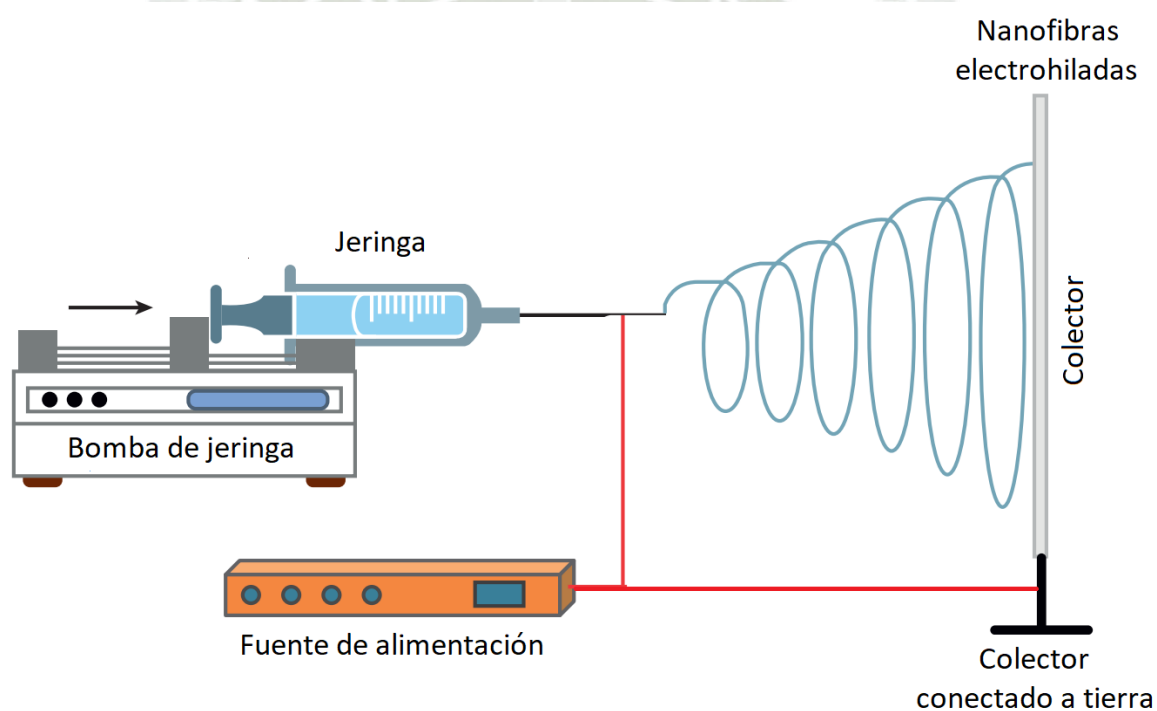


Figura 1. Configuración típica del equipo de SE. El proceso de eyección controlada de la solución polimérica, la formación de fibras y su deposición en el colector, mediado por la diferencia de potencial eléctrico generado por la fuente de alimentación entre el colector y la boquilla de la jeringa. Adaptada de la fuente original²².

A continuación, el proceso de formación de las fibras obtenidas por la técnica de SE se analiza más a fondo:

Primero, el polímero es disuelto formando una solución polimérica la cual es colocada en la jeringa y bombeada a un ritmo constante y controlable hacia la boquilla de la jeringa, a la cual

se le aplica un alto voltaje que va de 1 kilovoltio (kV) hasta los 60 kV⁴¹; como consecuencia, la solución se extruye y forma una gota colgante en la punta de la boquilla ⁴¹. Al mismo tiempo, la gota es sometida a la diferencia del potencial eléctrico que se crea entre la boquilla y el colector ³⁸, de modo que las cargas positivas y negativas dentro de la solución polimérica se separan y las cargas del mismo signo de la polaridad de la boquilla migran hacia la superficie de la gota ^{25,40}. Debido al exceso de cargas acumuladas en la superficie de la gota, la tensión superficial permite que la gota colgante tome una forma semiesférica para minimizar la energía libre superficial ⁴⁰. Junto con el aumento de voltaje, la repulsión electrostática provoca la deformación de la gota semiesférica a una forma de cono, llamado cono de Taylor, y cuando las fuerzas cohesivas son superadas por la fuerza de repulsión electrostática de las cargas superficiales que deforman la gota, se expulsa un chorro desde el vértice del cono, que es acelerado a través de la gradiente del campo eléctrico hasta el colector ^{7,40}.

Durante la extensión del chorro, que inicialmente se da en línea recta, se reduce el diámetro por estiramiento continuo del chorro, al igual que su aceleración debido a la tensión superficial y fuerza viscoelástica del chorro ^{35,40}. Cuando llega a una aceleración cero o a una constante de equilibrio de las cargas de tensión, es más propenso a experimentar diferentes inestabilidades lo que lo lleva a una trayectoria en espiral ^{7,41}.

Seguidamente ocurre el paso de alargamiento, en la que el chorro se solidifica para formar fibras, ya sea por la evaporación del disolvente o el enfriamiento de la solución polimérica ^{25,40}. Durante el alargamiento, el chorro sufre tres tipos de inestabilidades ([Figura 2](#)) que están controladas por las propiedades fisicoquímicas del fluido y los parámetros de funcionamiento del SE ⁴⁰. La primera inestabilidad por la que pasa es la inestabilidad de Rayleigh, la cual es axisimétrica y está regida por la tensión superficial del fluido, que podría ocasionar la ruptura del chorro en gotas. El segundo tipo de inestabilidad se produce con un campo eléctrico más fuerte que la primera inestabilidad, también es de tipo axisimétrico, es decir, que en ambos lados de un eje, la simetría de la rotación cónica de la fibra es idéntica. El tercer tipo de inestabilidad durante el alargamiento es la inestabilidad de flexión o látigo, no es axisimétrica, esta obliga al chorro a estirarse, reducir su diámetro y doblarse, debido a la fuerza electrostática lateral resultante de las repulsiones electrostáticas entre las cargas superficiales del chorro, permitiendo la formación de fibras con diámetros micro y nanométricos, sin embargo podría complicar el recorrido de la fibra debido a la formación de bucles cada vez más pequeños, pudiendo ser contrarrestadas por la configuración de parámetros de solución y procesamiento ^{25,35,40}.

Finalmente las fibras son depositadas en un colector conectado a tierra, de manera aleatoria y sin organización; no obstante, se ha trabajado en el desarrollo de diferentes diseños de colectores que ayudan a obtener fibras alineadas, como el de barril giratorio, electrodo paralelo o disco giratorio^{8,40,41}.

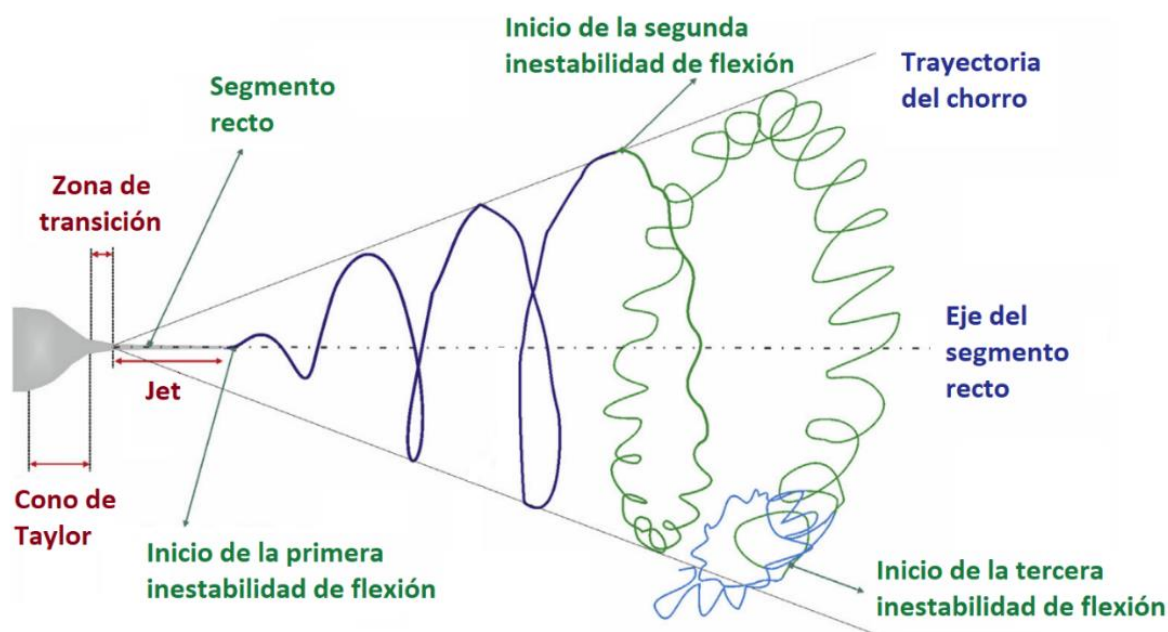


Figura 2. Representación esquemática de la trayectoria de la solución polimérica. Inicia a partir del cono de Taylor y el desarrollo de las inestabilidades durante el alargamiento del chorro. Adaptada de la fuente original²².

6.2 Modificaciones en el electrohilado

La morfología y las propiedades únicas que se pueden dar a los andamios electrohilados son de gran relevancia para la IT, por tal motivo, en los últimos años se ha trabajado en diferentes enfoques para controlar la morfología y geometría de la fibra, como por ejemplo la modificación de parámetros, la configuración de boquillas y el alineamiento de fibras^{12,13}. Gracias a los numerosos criterios que aportan en la configuración de las fibras y su ubicación, la técnica del SE es altamente adaptable y permite la fabricación de una gran variedad de andamios con diferentes propiedades y características, lo que amplía su aplicabilidad¹².

6.2.1 Parámetros

Diferentes parámetros en el SE pueden influir en la morfología de las fibras, y al manipular correctamente estos parámetros, podemos producir nanofibras con los diámetros y morfologías apropiados⁴². Los parámetros se ajustan para producir fibras de alta calidad, es decir, sin perlas

y con diámetros y propiedades deseadas ^{41,43}.

Los parámetros ajustables son:

- a) **Parámetros de solución** que incluyen concentración, peso molecular, viscosidad, conductividad, tensión superficial y volatilidad del solvente.
- b) **Parámetros de procesamiento** que incluyen distancia entre la boquilla de la jeringa y el colector, voltaje o intensidad de campo eléctrico y caudal de flujo.
- c) **Parámetros ambientales** que incluyen temperatura y humedad.

Si bien cada polímero tiene un rango óptimo propio en cada parámetro, el amplio estudio de estos parámetros ha permitido generar conclusiones entre los investigadores, recopilando las principales observaciones en la [Tabla 3](#).

A. Parámetros de solución

Es necesario saber que, la viscosidad, concentración y peso molecular son parámetros estrechamente relacionados, ya que tienen un rol importante que determina la naturaleza del polímero y el comportamiento del polímero en la solución ⁴⁴.

i. Concentración

Dado que la viscosidad de la solución y el diámetro de la fibra están directamente relacionados con la concentración del polímero, cuanto mayor sea la concentración, mayor será la viscosidad y, como resultado, mayor será el diámetro de la fibra ⁴⁴.

Por ello, es necesario llegar a una concentración óptima y por ende a una viscosidad que permita obtener fibras uniformes, ya que una baja concentración del polímero puede provocar que el chorro se interrumpa y forme perlas; por lo contrario, una mayor concentración podría evitar la eyección del chorro, debido a una mayor viscosidad y tensión superficial del polímero ⁴⁵.

ii. Peso molecular

La mayoría de las propiedades de la solución de polímero, incluida la concentración, la viscosidad, la tensión superficial y la conductividad, se ven afectadas por el peso molecular de un polímero. Como resultado, cambia la morfología de las fibras electrohiladas ^{44,45}.

Un alto peso molecular da como resultado una mayor viscosidad, lo cual es deseable para la

formación de fibras. Sin embargo, debido a las interacciones macromoleculares del polímero, un aumento del peso molecular no siempre tiene un efecto favorable ⁴⁵.

iii. Viscosidad

Un factor clave que influye en la morfología de las fibras electrohiladas es la viscosidad, al estar relacionada con el peso molecular y la concentración del polímero en el solvente ⁴⁶. Durante el proceso SE, la viscosidad, junto con la concentración del polímero, controla el diámetro y la morfología de la fibra ⁴⁵.

La fuerza principal que hace que el chorro se alargue después de formar un cono de Taylor, son las fuerzas viscoelásticas del polímero, que actúan contra las fuerzas de repulsión, por lo que la solución debe ser lo suficientemente viscosa para impedir que el chorro se rompa en gotas y lo suficientemente baja para permitir que la solución salga de la boquilla y se produzca el estiramiento del chorro ^{45,46}.

iv. Tensión superficial

La tensión superficial, que está influenciada por la naturaleza del solvente y el polímero, es la fuerza principal que se opone al estiramiento de la fibra provocado por el voltaje del campo eléctrico y establece la capacidad electrohilable de la solución polimérica a trabajar ⁴⁶. Los parámetros que intervienen en la tensión superficial de la solución son la temperatura, el tipo de solvente y concentración del polímero ⁴⁶.

Es importante tener en cuenta que soluciones con una baja tensión superficial no son propensas a ser electrohilables y soluciones con alta tensión superficial pueden aumentar la inestabilidad de Rayleigh, generando fibras no lineales y con perlas ⁴⁶. La tensión superficial puede variar según las interacciones entre el solvente y el polímero. Así pues, cuando la tensión superficial de la solución disminuye, es posible aplicar un campo eléctrico menor, ya que requerirá de un potencial eléctrico más bajo ⁴⁵, además las soluciones electrohilables con baja tensión superficial facilitan la obtención de fibras suaves y regulares por la disminución de la inestabilidad de Rayleigh; sin embargo, una baja tensión superficial no siempre es adecuada si todas las demás variables no se mantienen constantes ⁴⁴.

v. Conductividad

El tipo de polímero utilizado y la proporción entre polímero/solvente determinarán la

conductividad de la solución polimérica^{44,46}. Este parámetro afecta en gran medida el diámetro de la fibra; cuando se aumenta la conductividad se puede producir fibras homogéneas y delgadas; esto debido a que el aumento de la carga eléctrica y la movilidad iónica provocada por las interacciones intermoleculares aumentan la fuerza de repulsión y por ende, el chorro toma una mayor fuerza de elongación, formando así una fibra más delgada⁴⁵.

Debido a la inducción de cargas en la superficie de la gota y el chorro, es importante aumentar la conductividad de la solución para formar el cono de Taylor y conseguir el estiramiento del chorro. A su vez es importante no pasar su valor crítico, que es donde existe un equilibrio entre las fuerzas de Coulomb de la superficie de la solución y las fuerzas del campo eléctrico externo, para no romper el chorro⁴⁴⁻⁴⁶. Mediante el cambio de solventes y el uso de voltajes más bajos es posible modificar la conductividad de la solución polimérica^{44,45}.

vi. Volatilidad del solvente

Otra variable clave que intervienen en el control de la morfología de las nanofibras electrohiladas es la volatilidad del solvente, ya que su grado de volatilidad va a determinar si la superficie de la fibra será lisa, porosa o rugosa, o si el chorro podrá estirarse de la manera deseada^{35,46}. Las fibras altamente porosas están asociadas con una alta volatilidad del solvente⁴¹.

Es importante para la estabilidad del proceso y la calidad del andamio nanofibroso, ya que si el solvente es muy volátil, el chorro puede solidificarse mucho antes de llegar al colector, lo que resulta en un tiempo de elongación corto y, por lo tanto, en fibras con diámetros grandes. Por lo contrario, si la volatilidad es baja, es posible que las fibras sean recolectadas aún húmedas y al no solidificarse por completo, se fusionarían en el colector o el solvente se quedaría en el andamio, dándole toxicidad al producto^{13,44}.

B. Parámetros de procesamiento

i. Distancia entre la jeringa y colector

Tanto el diámetro de la fibra como la calidad del andamio, están influenciados por la distancia entre la boquilla de la jeringa y el colector⁴⁴. Esta distancia es el camino o recorrido por el cual un chorro cargado se alarga y eventualmente se deposita en forma de fibras en un colector; y a medida que disminuye la distancia, aumenta la intensidad del campo eléctrico⁴⁷.

Cuando se aplica una distancia mayor entre la boquilla y el colector, se puede obtener fibras electrohiladas con un diámetro más delgado, uniforme y sin perlas ⁴⁶, ya que tendrá un mayor tiempo de elongación antes de ser depositadas en el colector; mientras que, cuando la distancia es demasiado corta, se crea un campo electrostático más fuerte que resulta en fibras con perlas, ya que se incrementa la inestabilidad del chorro y tampoco se produce una completa evaporación del solvente, causando la fusión de fibras al llegar al colector ^{44,47}.

ii. Voltaje o Intensidad de campo eléctrico

La tensión superficial, la conductividad y la viscosidad son algunos de los parámetros de la solución que se deben ajustar para aplicar un voltaje adecuado o un voltaje crítico para el proceso SE ⁴⁶. Dado que el voltaje carga la superficie del chorro, este parámetro puede cambiar los diámetros de las fibras electrohiladas. Se han reportado diferentes resultados, como diámetros más delgados por la facilidad de elongación o más gruesos debido a un cierto incremento del flujo ^{45,46}.

En soluciones poliméricas que tienen un mayor tensión superficial se requiere de la aplicación de un voltaje más alto, ya que necesitará una fuerza electrostática mayor para vencer la fuerza viscoelástica y la tensión superficial ⁴⁷. Por otro lado, en soluciones poliméricas con alta conductividad eléctrica, se debe emplear un voltaje más bajo para mantener el chorro estable, ya que es más fácil que la carga se acumule en el chorro ⁴⁷. Si se aplica un mayor campo eléctrico que el necesario, el chorro se vuelve inestable, lo que resulta en fibras con perlas o fibras planas ^{44,47}.

iii. Tasa de flujo

La tasa o velocidad de flujo de la solución polimérica está relacionada con el campo eléctrico, ya que la aplicación de un voltaje más alto podría provocar una mayor extrusión de la solución polimérica y a su vez una mayor velocidad de flujo ⁴⁵.

Es importante lograr que la velocidad de flujo sea constante y casi igual a la tasa de formación de fibras, ya que si la tasa de flujo es demasiado alta, puede causar goteos o inestabilizar la gota, mientras que, si el flujo es demasiado bajo, la boquilla de la jeringa se puede obstruir. Para llegar a un caudal mínimo requerido de la solución de electrohilado, se utiliza principalmente bombas de jeringa ^{44,47}.

C. Parámetros ambientales

i. Temperatura

La morfología de las fibras electrohiladas se ven afectadas por la temperatura, ya que este parámetro puede altera la viscosidad de la solución y la evaporación del solvente dando fibras porosas, rugosas o lisas ⁴⁶.

La temperatura afecta el diámetro de las fibras formadas, ya que al aumentar la temperatura incrementa la conductividad y disminuye la viscosidad y la tensión superficial⁴⁴. Igualmente, interviene en la evaporación del solvente, ya que puede evaporarlo más rápido, lo que dificultaría el adelgazamiento del chorro o causaría la obstrucción del orificio; y si evapora lentamente el solvente, podría generar fibras húmedas que llegaran a fundirse en el colector, perdiendo su morfología fibrosa ⁴⁴.

ii. Humedad

La humedad es capaz de modificar la morfología de la fibra, casi no tiene efecto en el diámetro de las fibras, pero su ajuste puede resultar en la presencia o ausencia de poros en las fibras ^{44,46}, pasando de fibras suaves, en condiciones de poca humedad, a fibras porosas, debido a valores altos de humedad ⁴⁴.

Se puede ver que el rápido enfriamiento de las fibras durante su elongación y la evaporación del solvente da como resultado la condensación y la creación de gotas de humedad en la superficie, dejando poros en las fibras ⁴⁴.

Tabla 3. Parámetros que afectan la morfología de fibras obtenidas por la técnica del SE a partir de soluciones poliméricas.

	Parámetros a muy baja:	Parámetros a muy alta:	Referencias
Parámetros de solución			
Concentración	<ul style="list-style-type: none"> Formación de perlas dentro de las fibras. La fibra se rompe en gotas antes de llegar al colector, debido a la baja tensión superficial. 	<ul style="list-style-type: none"> El diámetro de la fibra incrementa, por lo tanto, también el tamaño de poro. La gota se puede secar en la boquilla de la jeringa antes de que las fibras puedan formarse, debido a la alta viscosidad. 	8,12,13,42,44,45,48
Peso Molecular	<ul style="list-style-type: none"> Se forman fibras discontinuas y con perlas. 	<ul style="list-style-type: none"> El diámetro de la fibra incrementa, por lo tanto, también el tamaño de poro. Se forman perlas dentro de las fibras o su estructura cambia a cintas planas. 	8,25,42,45,46,48
Tensión Superficial	<ul style="list-style-type: none"> Es posible realizar el SE con un campo electrostático menor. 	<ul style="list-style-type: none"> No hay una formación uniforme de la fibra. La fibra se rompe en gotas debido a la inestabilidad de Rayleigh . 	8,25,41,42,44,46,48
Viscosidad	<ul style="list-style-type: none"> Se forman fibras discontinuas y con perlas. El chorro colapsa y provoca salpicaduras. 	<ul style="list-style-type: none"> La expulsión del chorro polimérico se dificulta. Se forman perlas dentro de las fibras. La gota se puede secar en la boquilla de la jeringa antes de que las fibras puedan formarse, debido a la alta viscosidad. El diámetro de la fibra incrementa. 	8,13,41,42,44-46,48

Tabla 3. continuación

Conductividad eléctrica	<ul style="list-style-type: none"> • Se produce un alargamiento insuficiente del chorro. • Se forman perlas dentro de las fibras. • No hay una formación uniforme de la fibra. 	<ul style="list-style-type: none"> • En campos eléctricos fuertes se produce una gran inestabilidad de flexión, así como diferentes diámetros al deseado. • Se forman fibras más delgadas debido a una mayor fuerza de elongación. 	<p>8,13,41,42,44– 46,48</p>
Volatilidad del solvente	<ul style="list-style-type: none"> • Se recolectan fibras húmedas. • Las fibras pierden su estructura nanofibrosa debido a fusión de fibras aun húmedas en el colector. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corta elongación de la fibra. • Mayor diámetro de la fibra por falta de estiramiento. • La superficie de la fibra se queda muy porosa. 	<p>13,35,41,44,46</p>
Parámetros de procesamiento			
Voltaje o Intensidad de campo eléctrico	<ul style="list-style-type: none"> • Se forman perlas dentro de las fibras. • Puede haber fallas en la formación del chorro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de formación de perlas. • Las fuerzas de repulsión aumentan, lo que favorece el estrechamiento del diámetro de la fibra. Sin embargo, se ha reportado el incremento en el diámetro de la fibra con algunos polímeros. • Genera fibras con diámetros no uniformes. • Riesgo de secado incompleto de la fibra, debido a la alta aceleración del chorro. 	<p>8,13,41,42,44– 46,48</p>

Tabla 3. continuación

Distancia entre la boquilla y el colector	<ul style="list-style-type: none"> Las fibras no pueden solidificarse antes de llegar al colector. Obtención de fibras pequeñas, planas y de gran diámetro. Formación de fibras con perlas, debido a un tiempo de secado insuficiente. 	<ul style="list-style-type: none"> Formación de fibras con perlas. No hay una formación uniforme de la fibra. 	8,12,13,25,41,42, 44,45,48
Tasa de flujo	<ul style="list-style-type: none"> Incapacidad de expulsar el chorro de la boquilla de la jeringa, debido al secado de la gota. 	<ul style="list-style-type: none"> Formación de fibras con perlas, debido a un tiempo de secado insuficiente. El diámetro de la fibra incrementa, por lo tanto también el tamaño de poro. 	8,12,13,25,41,42, 44,45,48
Parámetros Ambientales			
Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> Lenta evaporación del solvente. Lenta solidificación de la fibra. 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor estrechamiento en el diámetro de fibras, debido a la disminución de la viscosidad. La evaporación del disolvente puede ser muy rápida, lo que puede dificultar el adelgazamiento del diámetro de fibras. 	8,41,42,44,46,48
Humedad	<ul style="list-style-type: none"> La solución polimérica se seca y el solvente se evapora más rápido de lo habitual. 	<ul style="list-style-type: none"> La presencia de perlas aumenta. El aumento de humedad conduce a la presencia de poros en la superficie de las fibras. 	8,41,42,44,48

6.2.2 Configuración de boquillas

Sumado al ajuste de los parámetros ya mencionados, es posible configurar las boquillas según el objetivo deseado. Algunos métodos del SE que dependen del diámetro y configuración de la boquilla son los de mezclado, de emulsión, lado a lado y coaxial ([Figura 3](#))^{13,49}, con las cuales podemos obtener fibras monolíticas, multinucleadas, de Janus y núcleo-carcasa coaxiales y triaxiales ([Figura 4](#))^{41,47,50}, las cuales influyen en gran medida en las propiedades físicas y biológicas de las fibras resultantes; proporcionando una mejora a las propiedades de tracción, resistencia mecánica, bioactividad, liberación controlada de compuestos bioactivos y la prevención de su descomposición^{12,41,44,51}.

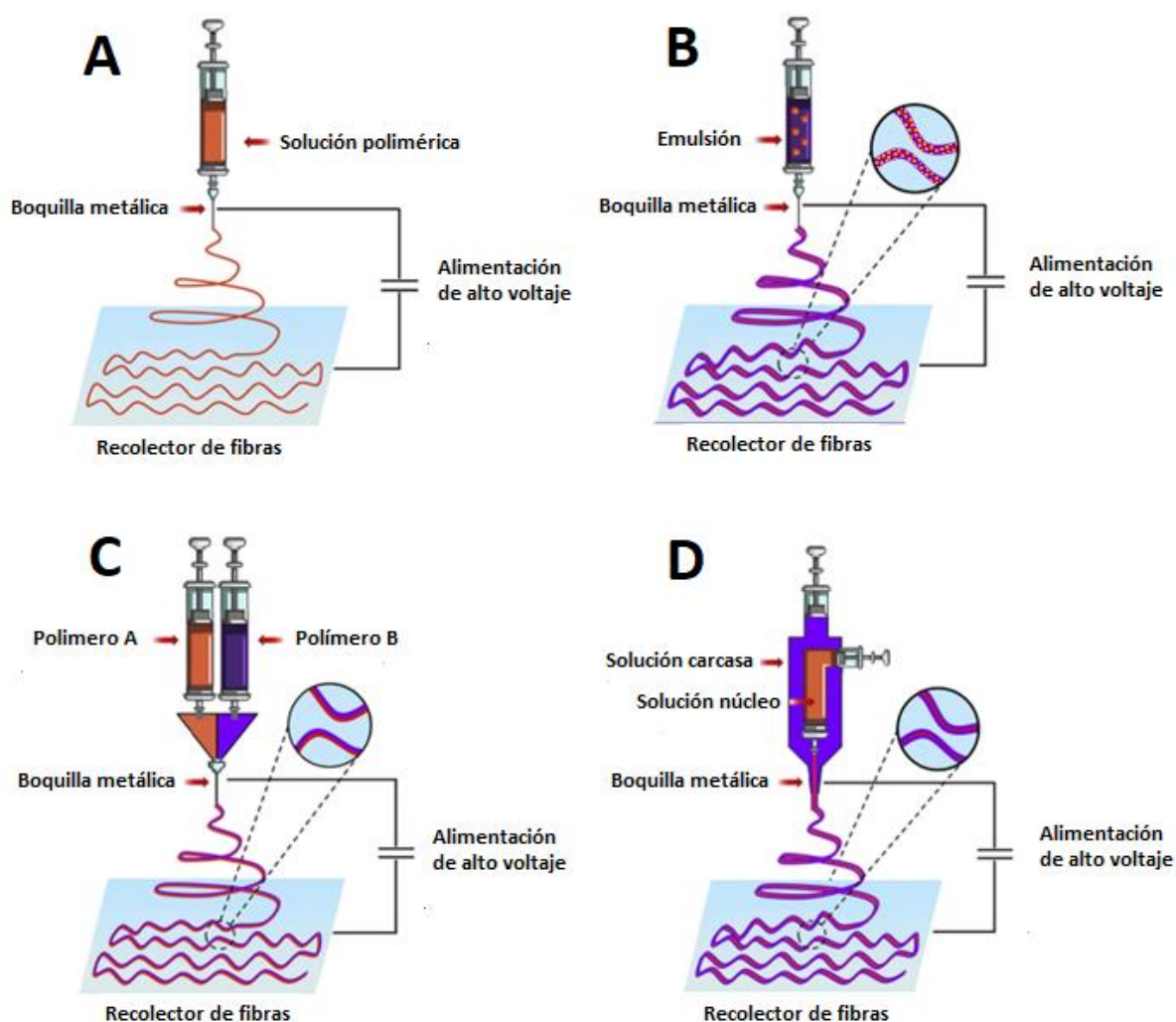


Figura 3. Esquematización de métodos de SE que dependen de la configuración de la boquilla. (A) electrohilado de mezcla (B) electrohilado de emulsión (C) electrohilado lado a lado (D) electrohilado coaxial. Adaptada de la fuente original⁴⁹.

Similar al SE típico, el electrohilado de mezcla se realiza a través de una sola boquilla; pero, con una solución de dos o varios polímeros, donde también se puede mezclar material no electrohilable, como fármacos, factores de crecimiento o moléculas bioactivas, resultando una mezcla homogénea de materiales en una sola fase ^{12,41,49}. Por otra parte, el electrohilado de emulsión permite la incorporación de material no electrohilable en las fibras poliméricas mediante la formación de una solución heterogénea multinucleada, obtenida a partir de la emulsificación del material no electrohilable dentro de polímeros que retienen su bioactividad y promueven una liberación sostenida, permitiendo la combinación de fármacos y polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos; aunque, sin control en la precisión de la ubicación del material no electrohilable dentro de la fibra ^{12,41,49,51,52}. En cuanto al electrohilado lado a lado, consiste en la fijación paralela de dos jeringas para producir nanofibras con diferentes soluciones, que se apilan juntas y forman unas nanofibras mixtas o también conocidas como fibras de Janus ^{41,44,49}. Al igual que el electrohilado lado a lado, el electrohilado coaxial incorpora dos o más boquillas; pero con una configuración coaxial; es decir, una boquilla de menor diámetro dentro de la boquilla principal de mayor diámetro, siendo posible transportar dos soluciones poliméricas diferentes, una central y una externa; sin ser mezcladas directamente, creando nanofibras núcleo-carcasa de dos o tres capas en caso sea una configuración triaxial; teniendo como ventaja el poder incorporar dos o más polímeros y materiales no electrohilables a la solución central, permitiendo su liberación controlada ^{12,41,44,49,51,52}.

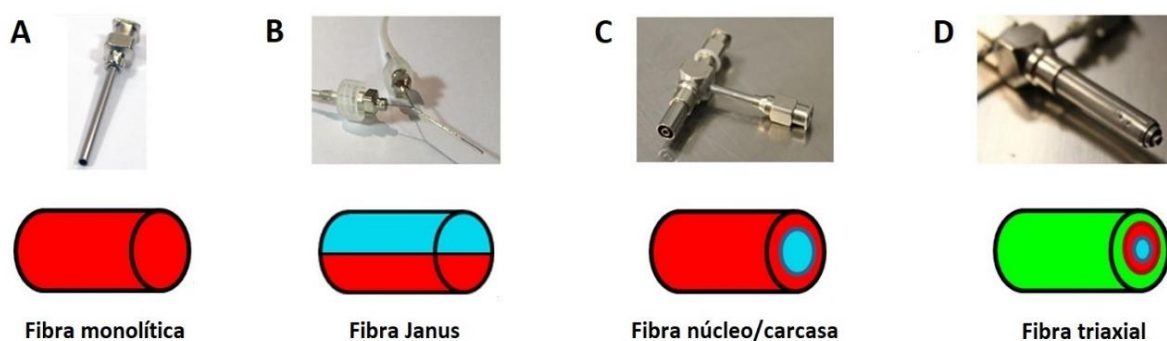


Figura 4. Configuración de boquillas en el SE. (A) boquilla monoaxial permite obtener una fibra monolítica (B) boquilla lado a lado permite obtener una fibra de dos caras o fibra Janus (C) boquilla coaxial permite obtener fibras núcleo-carcasa (D) boquilla triaxial permite obtener fibras con tres diferentes componentes. Adaptada de la fuente original ⁴¹.

6.2.3 Alineamiento de fibras

En la configuración típica del SE las fibras son recolectadas en colectores metálicos planos con una orientación al azar ²⁵. Este tipo de orientación es adecuada para algunas aplicaciones biomédicas como los recubrimientos de implantes y apósitos para heridas, debido a la alta similitud entre las matrices de fibra con la estructura de la MEC de los tejidos vivos; no obstante, la alineación de nanofibras extiende su uso para su aplicación en tejidos específicos ^{44,50}.

Las nanofibras alineadas han demostrado la capacidad de modular algunos comportamientos celulares, como la forma de la célula, la migración, diferenciación y el ensamblaje de la MEC, ya que tiene efecto sobre factores como la porosidad, resistencia mecánica del andamio y migración de respuestas celulares debido a las señales topográficas generadas ^{50,53}. La regeneración de tejidos está regulada por dos principales actividades celulares, la migración y la proliferación celular, que se encuentran guiadas por la dirección de la nanotopografía o guía de contacto, por lo tanto la alineación es capaz de afectar la velocidad de migración celular ⁵⁰.

A causa del alineamiento de nanofibras y por ende la simulación nanotopográfica presente en la MEC de diferentes estructuras tisulares, es posible expandir el uso de los andamios nanofibrosos para tejidos como tendón o ligamento, válvula cardíaca, neuronas y vejiga urinaria ^{25,35,50,53}. Sin embargo, es una tarea difícil, ya que el chorro electrificado no sigue una trayectoria recta; sino una tridimensional, debido a la inestabilidad de flexión ²⁵.

Gracias al arduo trabajo de varios grupos de investigación, se ha logrado producir fibras continuas alineadas con una arquitectura ordenada, mediante la sustitución del recolector inmóvil típico, por colectores giratorios de disco o tambor ^{12,25,35,44,50,53}; el uso de electrodos conductores ^{25,35,44,53} y el uso de imanes ^{12,35,53} ([Figura 5](#)), modificando así los aspectos mecánicos, electrostáticos y magnéticos que se encuentran en la configuración tradicional del SE ²⁵.

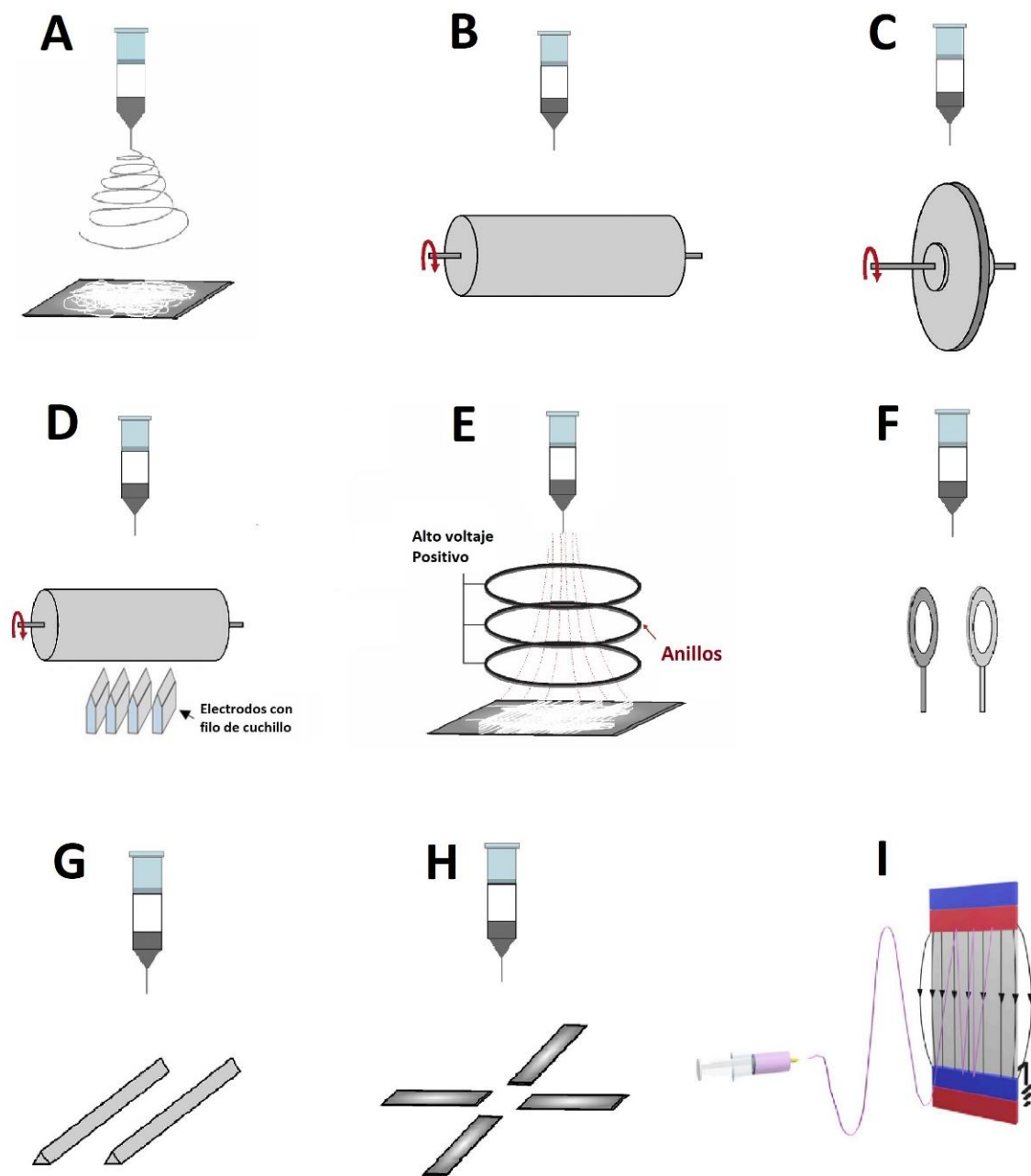


Figura 5. Configuraciones de SE para el alineamiento de fibras mediante manipulación mecánica, electrostática y magnética. (A) Configuración típica del SE, (B) Configuración con tambor toratorio, (C) Configuración con disco rotatorio, (D) Configuración de tambor rotatorio con electrodos con filo de cuchilla, (E) Configuración con anillos como electrodos auxiliares, (F) Configuración con anillos paralelos colectores, (G) Configuración con electrodos paralelos, (H) Configuración de matriz de contraelectrodos, (I) Configuración asistida por campo magnético. Adaptada de las fuentes originales^{35,44,53}.

7 MATERIALES ELECTROHILABLES PARA INGENIERÍA DE TEJIDOS

Se han realizado varias investigaciones de diversos materiales para la producción de estructuras de fibras electrohiladas y los que más llamaron la atención fueron los polímeros sintéticos, naturales y su combinación ⁴¹. En ingeniería de tejidos (IT) es preferible los polímeros biorreabsorbibles y biodegradables, debido a su posibilidad de utilizarlos como soportes temporales que puedan ser reemplazados por el nuevo tejido en formación ^{8,41,42}.

Para aplicaciones biomédicas existen además otras condiciones que deben cumplir los materiales y que influyen en su elección, como la composición química, peso molecular, naturaleza hidrofílica, degradación catalítica en medio acuoso y sus productos ^{8,42}.

Actualmente los polímeros sintéticos con más popularidad en el uso para andamios de IT, aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) son el ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) y sus copolímeros como ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA). Los biopolímeros sintéticos tienen mejores propiedades mecánicas que los naturales, sin embargo por sí mismos no pueden cumplir con todos los requerimientos para un andamio de IT, debido a la falta de sitios de reconocimiento para la adhesión celular ^{8,41}.

Por otro lado los polímeros de origen natural como la gelatina (GT), el alginato (ALG), quitosano (CS) y la fibroína de seda (SF), pueden proporcionar una matriz adecuada para la adhesión celular, ya que en su estructura se puede encontrar sitios de unión y ligandos reconocidos por las células, influyendo así en la unión, proliferación, diferenciación y viabilidad de las células, aunado a ello, tienen una baja inmunogenicidad, no obstante, la principal desventaja del uso de polímeros naturales es su pobre propiedad mecánica, baja estabilidad térmica y su mala estabilidad proteica en medio acuoso ^{8,41,42}. En consecuencia, el uso de nanofibras electrohiladas que están compuestas por ambos tipos de polímeros logran superar las limitaciones de tener de manera individual y potencial andamios adecuados para su uso en IT ⁸.

Los polímeros hasta ahora mencionados, PLA, PLLA, PCL, PGA, PLGA, GT, CS, SF y ALG, son los polímeros más utilizados en ingeniería de tejidos, mediante la técnica del electrohilado (SE), por su capacidad electrohilable, rentabilidad, fácil obtención, con una fisicoquímica y comportamiento bien conocidos y alta biocompatibilidad con el cuerpo humano ^{8,42}. Existen otros biopolímeros como el poliuretano (PU), poliuretano de ester urea (PEUU), ácido poliláctico-co-caprolactona (PLCL), ácido hialurónico, celulosa, colágeno, entre otros, que

también son utilizados en ingeniería de tejidos, pero en menor medida; ya sea por tener una electrohilabilidad menor, ser menos biocompatibles, ser de difícil obtención, por no ser muy rentables o a causa de tener poco conocimiento de su comportamiento tanto *ex vivo* como *in vivo* ^{8,42}.

7.1 Ácido poliláctico (PLA)

El PLA es un poliéster alifático que es utilizado ampliamente en IT y puede ser obtenido por síntesis química, mediante la polimerización por apertura de anillo de láctidas o condensación directa ^{54,55}. Está formado por cadenas de monómeros de ácido láctico (LA) ([Figura 6](#)) y se degrada en el cuerpo humano, principalmente, por hidrólisis en los enlaces éster ⁵⁶ dando como productos dióxido de carbono, agua y LA, que reducen el pH del medio circundante, acelerando la degradación posterior del andamio de PLA ⁵⁷. Los productos de la degradación no son productos tóxicos, son endógenos al metabolismo humano y no son bioacumulativos en los órganos vitales ⁵⁸.

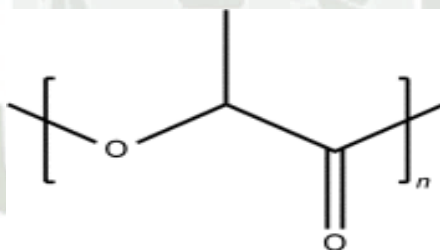


Figura 6. Monómero de LA. Comprende la estructura química del PLA. Con dos grupos funcionales importantes, grupo carboxilo e hidroxilo. Adaptada de la fuente original ⁵⁴.

El PLA ha ganado mucha atención debido a su buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, alta resistencia al impacto y su actividad termoplástica, que ayuda a satisfacer la necesidad de crecimiento celular en un material de soporte, debido a que permite a las células formar conexiones con el andamio y moldearlo ^{54,55}. Es un polímero semicristalino, que al incrementar el contenido de LA, mejora la cristalinidad del PLA y la tasa de degradación es más lenta ⁵⁷.

Debido a la quiralidad del monómero de LA, es posible generar diferentes polímeros, como el ácido poli-L-láctico (PLLA), el ácido poli-D-láctico (PDLA) y el ácido poli-DL-láctico (PDLLA) ([Figura 7](#)) ⁵⁷. Estos difieren en el grado de cristalinidad y la velocidad de degradación; el PLLA y el PDLA son cristalinos y de degradación lenta, mientras que el PDLLA es amorfo y de degradación rápida ⁵⁹. El PLLA ha ganado gran atención por su excelente

biocompatibilidad, es biorreabsorbible y su tasa de degradación relativamente lenta, lo que lo hace útil en la IT que requieren una alta resistencia a la tracción a largo plazo ⁵⁹.

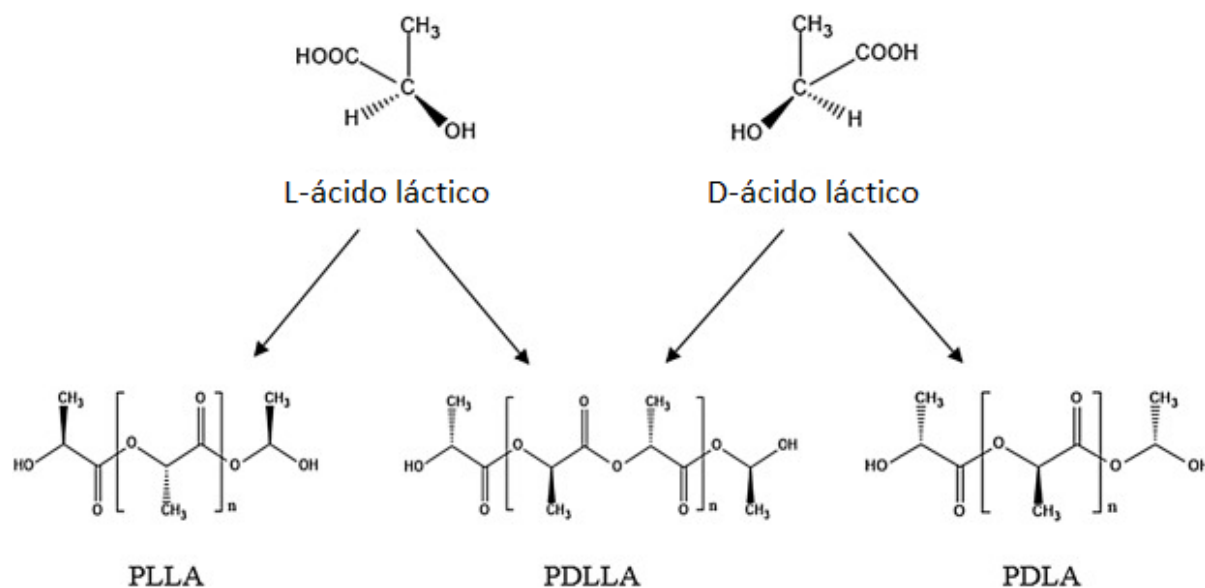


Figura 7. Enantiómeros de LA, L- ácido láctico y D- ácido láctico. Formación de PLLA, PDLA y PDLLA a partir de los enantiómeros de LA. Adaptada de la fuente original ⁵⁷.

Por otro lado, el PLA tiene una baja resistencia a la tracción y es hidrófobo, lo que hace que tenga una menor afinidad celular ⁶⁰. Es por ello que se puede encontrar muchas aplicaciones con el uso de PLA copolimerizado o mezclado con otros biopolímeros electrohilables que permitan ajustar la tasa de degradación y promover la adhesión e interacción entre las células y el andamio, algunos de ellos son el PCL ^{61,62}, GT ⁶¹ y ácido hialurónico ⁶³, ya que han demostrado ser ideales para diversas aplicaciones biomédicas por sus propiedades mecánicas, biodegradabilidad y capacidad de promover el crecimiento celular similar a los tejidos nativos porque puede imitar parcialmente las características topográficas del tejido de la matriz extracelular (MEC) ⁵⁵.

7.2 Policaprolactona (PCL)

El PCL es un poliéster alifático que ha sido utilizado en el campo biomédico y puede ser obtenida por síntesis química, mediante la polimerización por apertura de anillo de ϵ -caprolactona ^{64,65}. Está formado por monómeros de ϵ -caprolactona (Figura 8) y se degrada por hidrólisis del éster alifático en condiciones fisiológicas del cuerpo humano dando como producto el ácido caproico, que es un ácido más débil en comparación con el LA ⁶⁶⁻⁶⁸. No causa

un desequilibrio en el pH, su respuesta inflamatoria es mínima y se ha demostrado que es seguro, porque es reabsorbido y metabolizado en el ciclo de Krebs o se excretan en la orina ⁶⁸⁻⁷¹.

La PCL es un material comúnmente utilizado como andamio de IT, ya que es un termoplástico biorreabsorbible, biodegradable, hidrófobo, semicristalino, con buena resistencia mecánica, es lentamente degradable, no es tóxico y ha demostrado buena biocompatibilidad con tejidos blandos y duros ⁷²⁻⁷⁴. Su naturaleza hidrófoba, le da una de sus características más atractivas para su uso en aplicaciones biomédicas, por su ritmo moderado de degradación por hidrólisis ⁷³. Debido a su lenta degradación es una buena alternativa para la liberación controlada de fármacos y ha mostrado una mayor facilidad para conservar la estructura macroporosa y una alta estabilidad mecánica a lo largo del tiempo ^{72,75}.

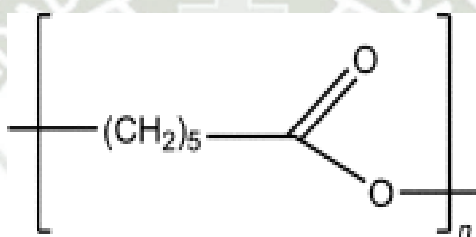


Figura 8. Monómero de ϵ -caprolactona. Compone la estructura química del PCL, teniendo como grupo funcional importante al carboxilo. Adaptada de la fuente original ⁶⁶.

Al ser un polímero hidrofóbico poseen poca bioactividad y llega a presentar malas propiedades para apoyar la adhesión y el crecimiento celular ^{33,74,76}. A pesar de ello, debido a sus atractivas propiedades mecánicas y su capacidad para mezclarse de manera efectiva, varios especialistas han optado por utilizar copolimerizaciones de PCL con otros biopolímeros hidrofílicos que puedan mejorar sus propiedades de adhesión y crecimiento celular ^{77,78}, algunos de ellos son, el PLA ^{55,78}, GT ^{61,72}, CS ⁷² y polietilenglicol (PEG) ⁷⁴.

7.3 Ácido poliglicólico (PGA)

El PGA fue el primer material de sutura sintético absorbible utilizado ampliamente hasta la actualidad en diversas aplicaciones biomédicas ⁷⁹. Está formado por cadenas de monómeros de ácido glicólico (GA) ([Figura 9](#)). En condiciones biológicas se degrada principalmente por hidrólisis en los enlaces éster ⁸⁰, teniendo como productos monómeros y oligómeros de GA, que reducen el pH del medio circundante acelerando la degradación del PGA, pudiendo

provocar inflamación por la caída de pH ^{81,82}. Los productos de la degradación no son tóxicos, se pueden metabolizar mediante del ciclo de Krebs y ser eliminados como agua y dióxido de carbono, sin embargo en altas concentraciones puede quedar almacenado en los riñones, por lo que es necesario controlar su degradación ^{78,81,83}.

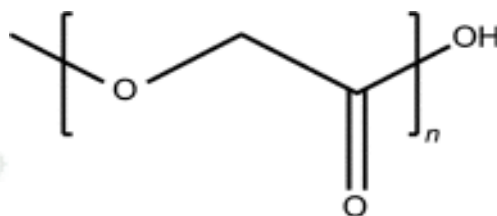


Figura 9. Monómero de GA. Comprende la estructura química del PGA. Posee dos grupos funcionales significativos, carboxilo e hidroxilo. Adaptada de la fuente original ⁸⁴.

El PGA es un polímero semicristalino biorreabsorbible, tiene buena resistencia mecánica ^{78,85}; es de carácter hidrófilo y es atractivo debido a su propiedad de degradación rápida, la cual puede considerarse una ventaja o inconveniente según el tipo de aplicación, siendo un buen candidato para los andamios de IT a corto plazo ^{78,86}.

Debido a su cristalinidad, el PGA presenta buenas propiedades mecánicas y un módulo elástico alto, no obstante, el PGA no puede disolverse en casi todos los disolventes orgánicos comunes, pero puede disolverse únicamente en disolventes altamente fluorados, como el hexafluoroisopropanol (HFIP), que se utiliza como sustituto de disolventes fluorados, debido a su menor toxicidad ^{78,79}. En el estudio de *Pérez-Nava et al., 2022* se confirma que las fibras preparadas con HFIP como solvente, no tiene efecto citotóxico ⁸⁷. Esto debido a su rápida volatilización a través del proceso de SE, demostrando que es posible hacer uso del HFIP como solvente y obtener microestructuras altamente citocompatibles a través del SE ⁸⁷.

Para mejorar las propiedades mecánicas, de afinidad, adhesión e infiltración celular y la citocompatibilidad del PGA, se ha usado copolimerizaciones de este con otros biomateriales, algunos de ellos son el colágeno ⁷⁸, SF ⁸⁸, PLA ⁸⁹ y PCL ⁸⁵.

7.4 Ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA)

El PLGA es uno de los materiales sintéticos más utilizados para preparar andamios fibrosos en IT. Es un copolímero de PLA y PGA conformado unidades repetitivas de LA y GA ([Figura 10](#)). Como resultado posee propiedades mecánicas optimizadas y con una tasa de

biodegradación ajustable, si la proporción de LA es mayor a GA, el PLGA tiene un tiempo de degradación más prolongado, una mejor resistencia mecánica y una mayor hidrofobicidad ^{64,90,91}.

Es un material prometedor para la IT debido a que es biorreabsorbible, es biocompatible, sus propiedades mecánicas y biodegradables son ajustables, con productos no tóxicos ^{90,92-94}. Los andamios nanofibrosos de PLGA han sido ampliamente investigados en la IT, andamios médicos de corta duración, apósitos para heridas y sistemas de administración de fármacos ^{78,90,95}.

Aunque el PLGA no es tóxico, la acumulación de productos de degradación, como el LA y el GA, pueden cambiar el valor de pH alrededor del andamios y provocar una respuesta inflamatoria ^{91,96}. Además sus productos son metabolizados por el cuerpo humano a través de ciclo de Krebs, siendo eliminados finalmente por la orina ⁹⁷.

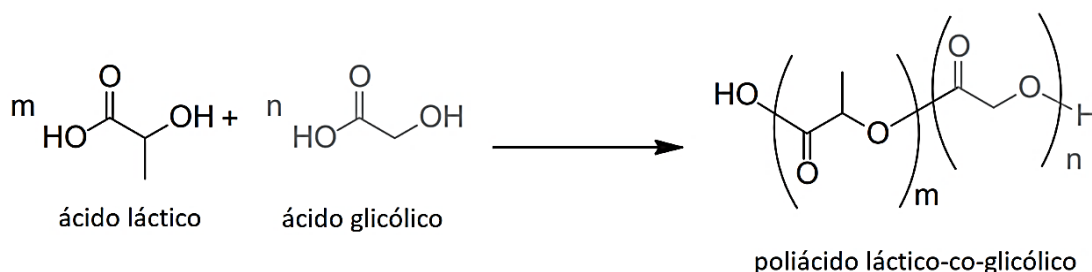


Figura 10. Unidades de LA y GA esterificadas. Conforman la estructura química del PLGA, con una mayor cantidad de grupos carboxilo e hidroxilo. Adaptada de la fuente original ⁷⁹.

Debido a su conocida buena procesabilidad y buen rendimiento mecánico, los andamios fibrosos electrohilados de PLGA han atraído una atención notable en el área de la IT, no obstante es necesario abordar su hidrofobicidad y respuesta inflamatoria inducida por los productos de degradación ⁹¹.

Al igual que otros biopolímeros sintéticos, el PLGA tiene poca hidrofilia ⁹⁰, pero puede ser regulada a través del cambio en la proporción de los monómeros ⁹⁸. A pesar de ello, llega a presentar poca unión e interacción entre células y andamio, lo que conduce a una afinidad celular deficiente ^{90,92,93}. Para hacer que las matrices sean más prometedoras en aplicaciones biomédicas, se ha mejorado la hidrofilia y las propiedades mecánicas de los andamios mediante la combinación del PGLA con biopolímeros naturales como la SF ⁹⁹, GT ^{92,96,100} y CS ⁹¹.

7.5 Gelatina (GT)

La GT es una proteína natural que ganó mucha importancia en el campo de IT, ya que es un derivado del colágeno y tiene una gran similitud con este ^{101,102}, el cual es un componente esencial en los tejidos, ya que ayuda al crecimiento adecuado de las células in vivo, debido a que actúa como una proteína estructural de la MEC nativa ^{103,104}.

La GT se obtiene a través de la hidrólisis ácida o alcalina del colágeno animal de huesos, tendones y piel y está disponible como proteína catiónica y aniónica. La GT tipo A es catiónica y se produce por hidrólisis ácida de piel de cerdos y vacunos, mientras que la GT tipo B, que es aniónica, se obtiene mediante la hidrólisis alcalina de huesos y piel de vacunos ^{103,105}.

Es un biopolímero polielectrolítico formado por polipéptidos heterogéneos, siendo los más abundantes la glicina, prolina, hidroxiprolina, ácido glutámico y ácido aspártico, por lo que posee muchos grupos ionizables como los amino y carboxílicos ([Figura 11](#)) ¹⁰³, que son adecuados para la funcionalización biológica de los andamios de GT ¹⁰⁵. Es de naturaleza hidrófila, es rentable, fácilmente disponible, biodegradable, biocompatible, de bajo costo, con mínima antigenicidad, tiene abundantes secuencias RGD (arginina, glicina, ácido aspártico), que son reconocidas por las integrinas, que son proteínas que se encuentran en la superficie de las células y promueven la adhesión, proliferación y diferenciación celular y tiene baja toxicidad en ambientes fisiológicos ^{103,104}.

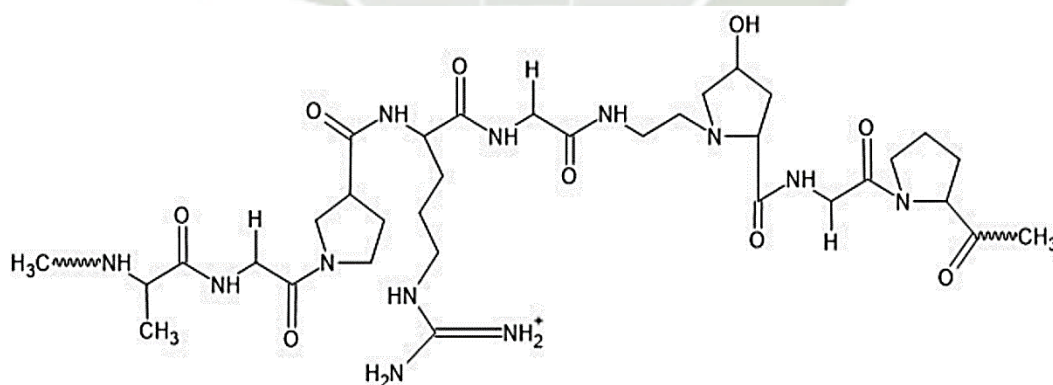


Figura 11. Estructura química de la GT. Es conformada por una mezcla de polipéptidos heterogéneos con grupos amino y carboxilo ionizables. Adaptada de la fuente original ¹⁰³.

Es un material relativamente flexible, en el cual sus propiedades mecánicas dependen de su concentración y grado de hidratación, sin embargo tiene una tasa de degradación rápida y una baja resistencia mecánica ^{105,106}. Por lo que se suele combinar con otros materiales, siendo capaz

de combinarse con una amplia gama de polímeros naturales y sintéticos como PCL ¹⁰³, PLGA ¹⁰² y PLA ¹⁰⁷ con las cuales mejora sus propiedades mecánicas y la integridad del andamio ^{104,108}.

7.6 Quitosano (CS)

El CS es un polisacárido lineal que no se encuentra como tal en la naturaleza, pero es obtenido a partir de la quitina, que es el segundo biopolímero más abundante y está presente principalmente en el exoesqueleto de crustáceos e insectos, pero también en las paredes celulares de hongos y bacterias ^{109,110}. Mediante un tratamiento alcalino se produce la desacetilación parcial de la quitina, obteniendo así el CS, con unidades monoméricas de D-glucosamina y N -acetil D-glucosamina ([Figura 12](#)) ^{109,110}. Para que el producto de esta desacetilación sea considera CS, el grado de desacetilación (DD) debe ser al menos del 50%. El origen de la quitina y su proceso de purificación influyen en el DD, peso molecular (PM) y la cristalinidad del CS, por lo que hay gran variedad de resultados según su DD, PM y cristalinidad, siendo esto útil según el tipo de aplicación ^{109,111}.

A medida que aumenta el DD, la disponibilidad de los grupos amino también lo hace, lo cual incrementa positivamente la interacción de las células con la superficie del material, a causa de una mayor interacción con los grupos amino, mejorando así la propagación y proliferación celular ^{109,111}. No solo el DD, sino también al aumentar el PM del CS, sus propiedades mecánicas mejoran, la rigidez incrementa al igual que la cristalinidad, debido a enlaces intermoleculares más altos y un empaquetamiento más regular y denso de las cadenas poliméricas de CS, lo cual también disminuye su hidrofiliidad y tasa de degradación ^{109,111}. Por lo cual ajustando estos dos puntos, se puede adaptar sus propiedades fisicoquímicas y biológicas de acuerdo con las características que sean requeridas ¹⁰⁹.

El CS es un polisacárido rico en grupos ionizables amino y carboxílicos, los cuales facilitan la funcionalización biológica del andamio ¹⁰⁹, con una excelente biocompatibilidad, biodegradabilidad, actividad antibacteriana y antifúngica ¹¹⁰⁻¹¹², no toxico, con propiedades hidrofílicas ¹¹³, antiinflamatorias ¹¹⁴, hemostáticas ^{115,116} y con propiedades topográficas similares a los glicosaminoglicanos (GAG), que son proteínas de la matriz extracelular de los tejidos, que mejoran la unión, señalización celular y la hidratación y elasticidad del tejido ^{103,109,111}.

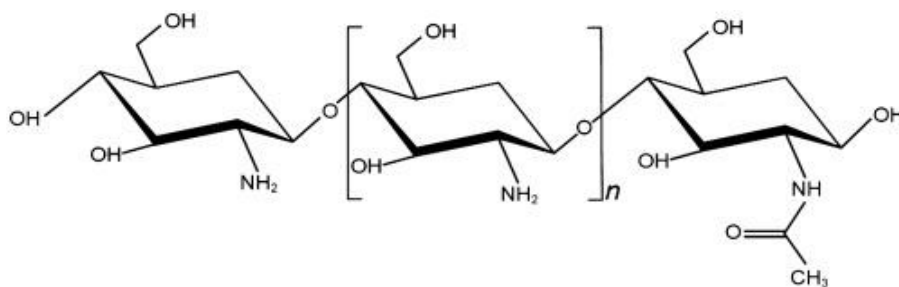


Figura 12. Estructura química del CS. Está conformada por D-glucosamina y N -acetil D-glucosamina. Con su grupo acetilo y grupos ionizables amino, carboxilo e hidroxilo. Adaptada de la fuente original ¹⁰⁹.

No obstante, la electrohilabilidad del CS es deficiente, debido a su naturaleza policatiónica y alta viscosidad, causando una ruptura en los chorros o una distribución no uniforme en su diámetro, por lo que, para mejorar su hilabilidad se mezcla con otros biopolímeros como PCL ^{117,118}, PLA ^{114,119}, SF^{109,114} y colágeno ^{109,114}.

7.7 Fibroína de Seda (SF)

Las sedas son polímeros de proteínas que se hilan por gusanos de seda, arañas, escorpiones, ácaros y abejas, lo que da como resultado una gran diversidad de secuencias, variando así las características fisicoquímicas y biológicas de la seda según el tipo de especie ^{120,121}. Entre ellas destaca la polilla de seda salvaje africana, *Bombyx mori*, ya que su seda muestra una mayor cantidad de aminoácidos polares que presentan grupos amida y carboxilo, que mejoran la hidrofiliidad y adhesión celular ^{121,122}.

Las fibras de seda son obtenidas del capullo de *B. mori*, y están compuestas por dos proteínas, la SF y sericina, esta última es separada de la SF mediante un proceso de desgomado ¹²¹. La SF está formada por una cadena ligera y pesada, la cadena ligera está compuesta por una secuencia no repetitiva y más hidrófila, mientras que en la pesada hay una secuencia repetitiva de bloques hidrófilos e hidrófobos ¹²¹. Los dominios hidrófobos están formados por la secuencia de Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ser ([Figura 13](#)), la cual es hidrófoba por la ausencia de grupos funcionales cargados y poca polaridad, produciendo regiones altamente cristalinas y dándole una alta resistencia mecánica ^{121,123}.

Las tres estructuras comunes de la SF se clasifican como seda I, II y III ¹²¹. El tipo I, es la forma soluble y amorfa de la SF, tiene hojas β plegadas en zigzag que le dan buenas propiedades

mecánicas y flexibilidad, que en condiciones de hidratación, calor o pH aplicadas en el SE puede convertirse en seda tipo II, la cual es la forma cristalina de SF, tiene una mayor cantidad de hojas β que le dan una estructura más estable y mayor flexibilidad, por otro lado, el tipo III tiene hojas β planas y menos plegadas, dándole unas propiedades mecánicas menores ^{122,124-126}.

La SF ofrece características atractivas que incluyen biocompatibilidad, biodegradabilidad ajustable, no toxicidad, resistencia a la tracción ajustable, reacciones inflamatorias mínimas, abundante disponibilidad y de costo asequible ^{122,124,127}. Adicionado a esto, es hemostática, hidrófila, elástica y con mejor resistencia mecánica que otros polímeros naturales. Permite una buena interacción entre células y andamio, tiene capacidad para ser funcionalizada con moléculas bioactivas y apoya la unión, rápida proliferación, diferenciación y migración celular, lo cual ayuda en la neovascularización, reepitelización, aumento de la producción de colágeno y el crecimiento de nuevo tejido ^{120,124}.

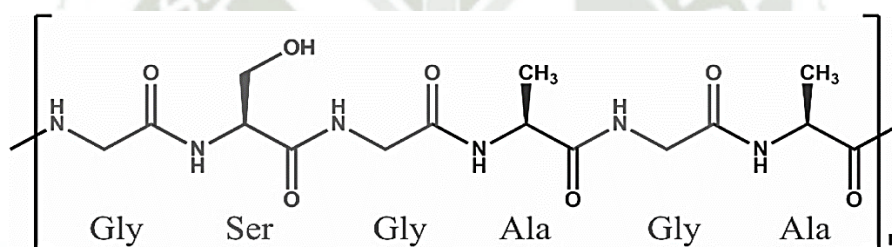


Figura 13. Estructura química de la cadena hidrófoba de la SF. Está conformada por glicina (Gly), alanina (Ala) y serina (Ser). Adaptada de la fuente original ¹²⁴.

Hasta la actualidad, la SF se mezcla con una variedad de biopolímeros naturales y sintéticos que puedan ayudar a mejorar su degradabilidad y propiedades mecánicas, algunos de ellos son, el ácido hialurónico ¹²¹, PLA ^{121,127}, quitina ¹²¹ y PCL ¹²².

7.8 Alginato (ALG)

El ALG es un biopolímero natural obtenido a partir de algunas especies de algas pardas, como *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* y *Macrocystis pyrifera*, mediante la extracción del ácido algínico de su pared celular ^{128,129}. O a partir de algunas especies bacterianas que recientemente fueron informadas como biosintetizadores de ALG, como *Azotobacter* y *Pseudomonas sp.* ¹²⁸.

El ALG es un polisacárido lineal conformado por unidades monoméricas de ácido gulurónico

(G) y ácido manurónico (M) que están dispuestos en bloques homopoliméricos, M-M y G-G, y bloques heteropoliméricos, M-G, intercalados (Figura 14)^{130,131}. El acoplamiento de los bloques G-G se forman mediante el enlace covalente glucosídico α (1 \rightarrow 4) y el de bloques M-M se produce por el enlace glucosídico β (1 \rightarrow 4)¹²⁸. La proporción de bloques de G y M influyen las propiedades macro y microscópicas del ALG, donde su rigidez varía según el ensamblaje de bloques, en orden G-G>M-M>M-G, y el peso molecular influencia su degradabilidad¹²⁸.

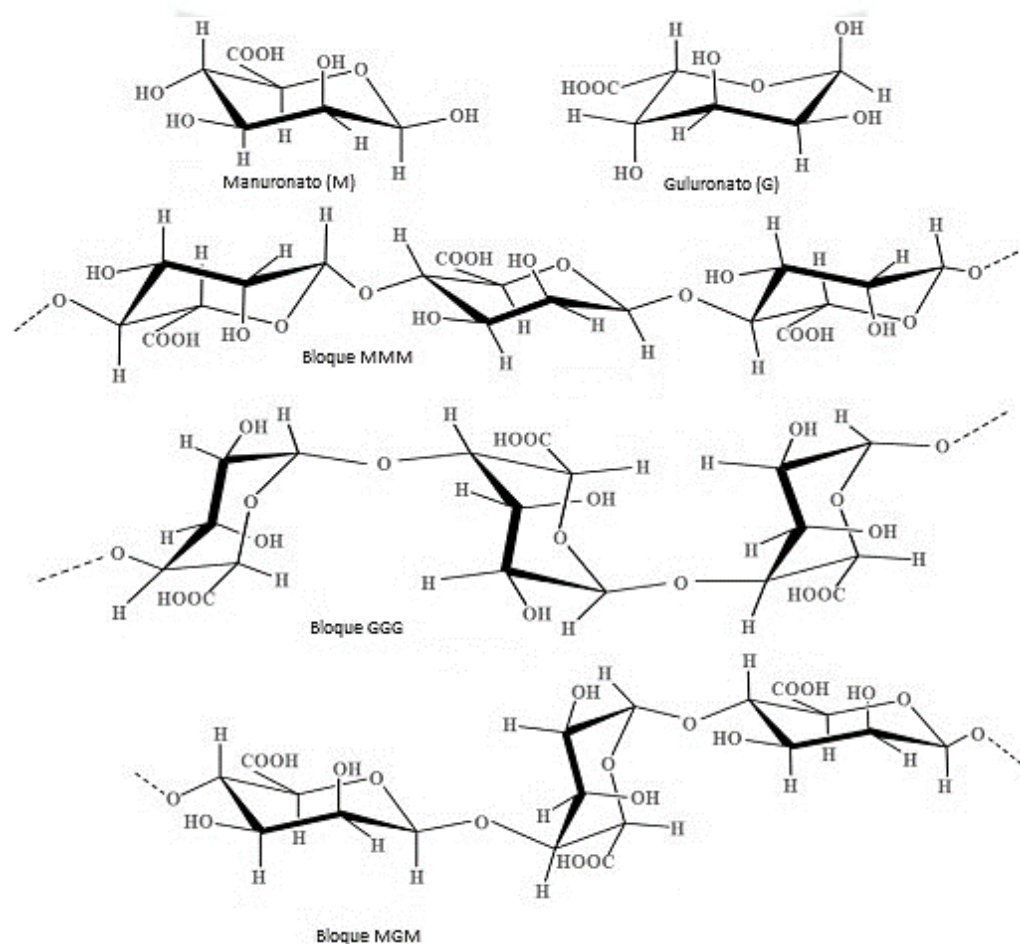


Figura 14. Monómeros de ácido manurónico (M) y ácido gulurónico (G) que conforman la estructura química del ALG. Existen 3 tipos de bloques construidos según el acoplamiento de monómeros, bloques MMM (solo ácido manurónico), GGG (solo ácido gulurónico) y MGM (combinación de ácido manurónico y ácido gulurónico). Adaptada de la fuente original¹²⁸.

El ALG tiene naturaleza polianiónica debido a los grupos funcionales carboxilo e hidroxilo de sus monómeros, por lo que tiene interacciones electrostáticas con cationes mono y divalentes, siendo preferible los cationes divalentes, entre los cuales, el más utilizado es el ion divalente Ca^{+2} para reticular las moléculas del ALG, consiguiendo así una mejor resistencia mecánica de

los andamios de ALG ¹³⁰. Los iones Ca^{2+} se unen a los grupos carboxilo del ácido gulurónico y ácido manurónico, para la reticulación de las cadenas lineales, formando una estructura tridimensional llamada "canasta de huevos" ([Figura 15](#)), siendo los residuos de los bloques G los dominantes en la reticulación ¹²⁸.

El ALG ha recibido un gran interés debido a su abundante disponibilidad y obtención de fuentes renovables, bajo costo, biocompatibilidad, biodegradabilidad ajustable, hidrofiliicidad y no toxicidad ¹³¹. Es hemostático, con estructura similar a la de los GAG, uno de los principales componentes de la MEC, y tiene una gran versatilidad química, lo que le da la capacidad de ser funcionalizado con motivos de reconocimiento, factores de crecimiento y otros componentes biológicos que permitan mejorar la adhesión celular ¹³⁰.

Aunque el ALG carece de motivos funcionales interactivos con las células, como secuencias RGD, es posible acoplarlo gracias a su alta modificabilidad, consecuencia de la presencia de los grupos funcionales, con lo cual es posible ajustar sus propiedades físicas, químicas y mecánicas ^{128,130}.

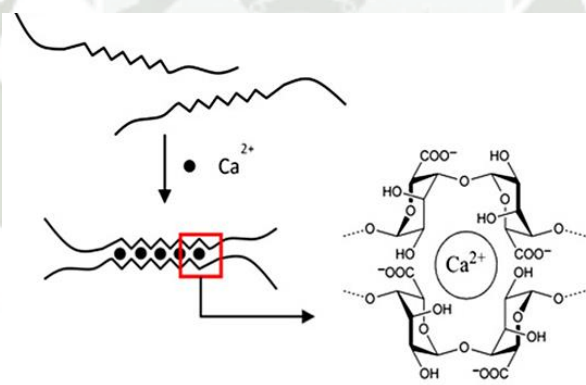


Figura 15. Esquematación de la reticulación del ALG con iones de calcio. Formando la "canasta de huevos" entre cadenas lineales de ALG e iones calcio. Adaptada de la fuente original ¹³⁰.

Sin embargo, el ALG puro tiene una electrohilabilidad deficiente, debido a su naturaleza polianiónica, lo que le da alta tensión superficial, conductividad y viscosidad. Otro reto durante el SE es que las cadenas de monómeros lineales del ALG son rígidas por la fuerte repulsión electrostática entre los aniones, lo cual dificulta el enredamiento de la cadena ¹³⁰. Por lo tanto, para el uso del ALG en el SE es necesario mezclarlo con un segundo material como PLA ¹³², PLGA ¹³³, PEG ¹³⁴, un tensioactivo o un disolvente que reduzcan su conductividad eléctrica y tensión superficial, como el etanol ¹³⁰.

8 APLICACIONES DEL ELECTROHILADO EN INGENIERÍA DE TEJIDOS

8.1 Electrohilado en regeneración de piel

La piel es el órgano vital más grande del cuerpo y es crucial para el procesamiento sensorial, la termorregulación y protección del cuerpo contra el ambiente externo ¹³⁵. A pesar de eso, es un tejido susceptible al daño o pérdida a causa de algunas lesiones y tipos de enfermedades y, aunque, la piel se encuentra en la capacidad de autoregenerarse, se enfrenta a muchos desafíos que interfieren en su adecuada y rápida curación ^{135,136}, entre ellos la infección microbiana, tiempo largo de cicatrización, inflamación de los tejidos, pérdida de humedad en las heridas, gangrena y sepsis ¹³⁶.

A causa de traumatismos, cirugías, quemaduras, enfermedades vasculares periféricas, escaras y diabetes, la piel puede sufrir lesiones serias, lastimando todas sus capas, pudiendo involucrar tejidos subyacentes, generando heridas de espesor completo, amenazando el bienestar de la salud humana al provocar grandes defectos o deterioro de la función de este tejido, que en casos graves puede poner en peligro la vida del paciente ^{137,138}.

A lo largo de los años se han utilizado tratamientos tradicionales como ungüentos, cremas, administración oral y local de fármacos y antibióticos, y tratamientos modernos como sustitutos de piel sintética, injertos de piel y cirugía ^{116,139}. Pese a ello, los tratamientos clásicos presentan desventajas como, una regeneración lenta y poco controlada del tejido, no llegando a cumplir muchas veces con el aspecto estético y funcional deseado. Por otro lado, los tratamientos modernos tienen un alto costo y cuentan con una alta posibilidad de inmunorechazo por parte del paciente o involucra una segunda intervención quirúrgica ¹³⁶.

En la actualidad, el desarrollo de apósitos nanofibrosos para heridas ha entregado resultados prometedores para la regeneración de tejidos, la reducción de cicatrices y una cicatrización más rápida, siendo el electrohilado (SE) la técnica más conveniente para la producción de las nanofibras, debido a su sencillez, alta capacidad para producir mallas nanofibrosas tridimensionales, con estructuras interconectadas y porosas con nanoescala muy similar a la matriz extracelular (MEC) del tejido nativo. Además, permitiendo controlar la forma, diámetro de nanofibra, tamaño de poro y volumen del andamio, logrando estructuras con propiedades únicas que brindan la capacidad de crear un apósito adecuado para vendar tejidos dañados y lograr su reepitelización ^{116,136}.

Debido a sus propiedades especiales durante el proceso de cicatrización, los apósitos

electrohilados son perfectos para tratar lesiones cutáneas, ya que favorecen la regeneración, protegen la herida de infecciones por microorganismos exógenos, absorben los exudados celulares, permiten el intercambio de desechos y nutrientes, y controla la pérdida de agua de la superficie de la piel, creando un entorno ideal para la cicatrización de heridas ^{137,140}. Así mismo, es posible aumentar la capacidad de curación del apósito, ya que tienen el potencial de encapsular una variedad de compuestos bioactivos como antibióticos, antiinflamatorios, antioxidantes, entre otros, obteniendo así la capacidad de minimizar el dolor e infecciones bacterianas, promover la coagulación y hemostasia ^{135,141}.

Las bacterias que comúnmente infectan las lesiones en piel son *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* ¹⁴¹. Dado que una herida infectada no puede curarse hasta que la infección está bajo control, se suelen utilizar antibióticos orales. Sin embargo, su uso tiene algunos inconvenientes, entre ellos el riesgo para la microflora intestinal esencial del cuerpo humano, por lo que la administración localizada de agentes antibacterianos es bastante eficaz para tratar la infección y proteger al mismo tiempo la microflora intestinal ¹⁴¹. Por esa razón, es deseable desarrollar apósitos nanofibrosos que puedan prevenir la infección microbiana, proteger la herida durante las diferentes etapas de cicatrización, estimular el crecimiento y la regeneración celular y absorber los exudados de la herida para reducir la inflamación dentro del área afectada ¹³⁶.

En el estudio realizado por *Ali et al., 2022*, mediante la técnica del electrohilado de mezcla, se prepararon apósitos de nanofibras de quitosano y gelatina (NF CS/GT) cargados con nanoláminas de grafeno (GNS), (NF GNS-CS/GT), para ser utilizados como andamios antibacterianos y cicatrizantes ¹³⁶. Aprovechando las propiedades cristalinas y antimicrobianas del grafeno para mejorar las propiedades de los apósitos de NF CS/GT, incluida su porosidad y actividad antimicrobiana contra *E. coli* y *S. aureus* ¹³⁶. Las concentraciones de GNS variaban del 0.10 al 0.20%, siendo los apósitos con 0.15% de GNS los que mostraron mejores resultados de porosidad, biodegradabilidad e hinchabilidad. Tanto el andamio de NF CS/GT como el NF GNS-CS/GT al 0.15% demostraron tener una buena actividad antibacteriana, aun así, los resultados fueron mejores en los andamios NF GNS-CS/GT al 0.15%. Se confirmó la biocompatibilidad y no citotoxicidad de los materiales y tanto NF CS/GT como NF GNS-CS/GT, mostraron una migración celular mejorada que alcanzó el 93,69 y el 97 % respectivamente, después de 48 h, en comparación con el control negativo (células sin andamio). A su vez, informó la comparación del efecto que tiene la técnica de fabricación sobre las propiedades del andamio, comparando los mismos materiales, en forma de fibras obtenidas

mediante SE y en forma de películas obtenidas mediante liofilización, confirmando que la fabricación de apósitos del mismo material en forma de nanofibras electrohiladas, aumentó significativamente la porosidad dentro del material, en comparación con las películas de CS/GT liofilizadas, debido al aumento del área superficial, permitiendo alcanzar hasta un 90% de porosidad en la matriz y, mostraron una actividad antibacteriana superior *contra E. coli* y *S. aureus*, en comparación con la película de CS/GT, lo cual se considera una gran ventaja en la preparación de apósitos para heridas para permitir una buena perfusión de oxígeno y nutrientes dentro del área de cicatrización de heridas y el correcto crecimiento celular ¹³⁶.

Bakhsheshi et al., 2020, utilizaron quitosano y alginato para fabricar apósitos (CS/ALG) cargados con gentamicina (Gn) ([Figura 16A](#)) para el tratamiento de quemaduras, variando la concentración de Gn entre el 1 al 10% y se observó que las nanofibras con una concentración del 3% mejoraron la adhesión celular, proliferación celular y regeneración de la piel en ratones, más que los apósitos para heridas con concentraciones más altas de Gn ¹⁴⁰. Los ensayos in vitro demostraron que los apósitos CS/ALG-3%Gn tuvieron una liberación gradual y constante de Gn hasta el décimo día. Se observó actividad antibacteriana en los andamios de CS/ALG con y sin Gn, esto debido a las propiedades antibacterianas del CS. Sin embargo la Gn potenció la inhibición bacteriana y demostró un mayor rendimiento antibacteriano a lo largo del tiempo de incubación de los apósitos CS/ALG-Gn. Los ensayos in vivo consistieron en la implantación de andamios CS/ALG -3%Gn, CS/ALG y un control (gasa) en heridas hechas por quemadura en la espalda de ratones ([Figura 16B](#)). Se observó que los apósitos CS/ALG-3%Gn estimularon la formación de una dermis más gruesa, aumentaron la deposición de colágeno y la formación de nuevos vasos sanguíneos y folículos pilosos, lo que indica una mayor cicatrización de la herida, en comparación con los andamios de CS/ALG y el control. Considerando los apósitos CS/ALG-3%Gn buenos candidatos para su uso como sistemas de administración de fármacos en heridas y apósitos para las aplicaciones de regeneración de piel ¹⁴⁰.

Otra alternativa atractiva para evitar la infección de heridas, teniendo en cuenta la problemática actual del alto riesgo de resistencia bacteriana, es la administración localizada de agentes antibacterianos naturales cargados en apósitos ¹⁴¹.

Du et al., 2023, realizó un estudio donde se prepararon apósitos nanofibrosos mediante la técnica del electrohilado de mezcla, para traumatismos en la piel, utilizando fibroína de seda (SF) y GT, con la adición de extractos de propóleo (EP) cargados en las nanofibras ([Figura 17A](#)), ya que este compuesto tiene propiedades antioxidantes, antibacterianas, antiinflamatorias y antiulcerosas ¹³⁸. Estas nanofibras electrohiladas tenían una concentración de EP que variaba

del 0.5 al 3% de EP y se observó que las nanofibras con un 1% de EP mostraron buena biocompatibilidad, citocompatibilidad y hemocompatibilidad, además promovieron significativamente la migración celular y tenían una excelente hidrofiliidad, que benefició la absorción de exudados y el mantenimiento de la humedad en la herida, siendo así SF/GT-1%EP, una buena promesa para la terapia de regeneración de la piel. Se observó que la adición de propóleo cambió significativamente las propiedades mecánicas, la hidrofobicidad y la degradabilidad de las nanofibras SF/GT. La adición de propóleos también confirió propiedades antibacterianas a SF/GT, que por sí mismo no mostraba. Los ensayos in vivo realizados en la espalda de ratones con heridas de espesor completo demostraron que la aplicación de apósitos de SF/GT-1%EP en comparación con el control (gasa), logró el cierre completo de la herida luego de 17 días, ofreciendo una mayor velocidad de cierre de heridas y mejor calidad de cicatrización ([Figura 17B](#))¹³⁸.

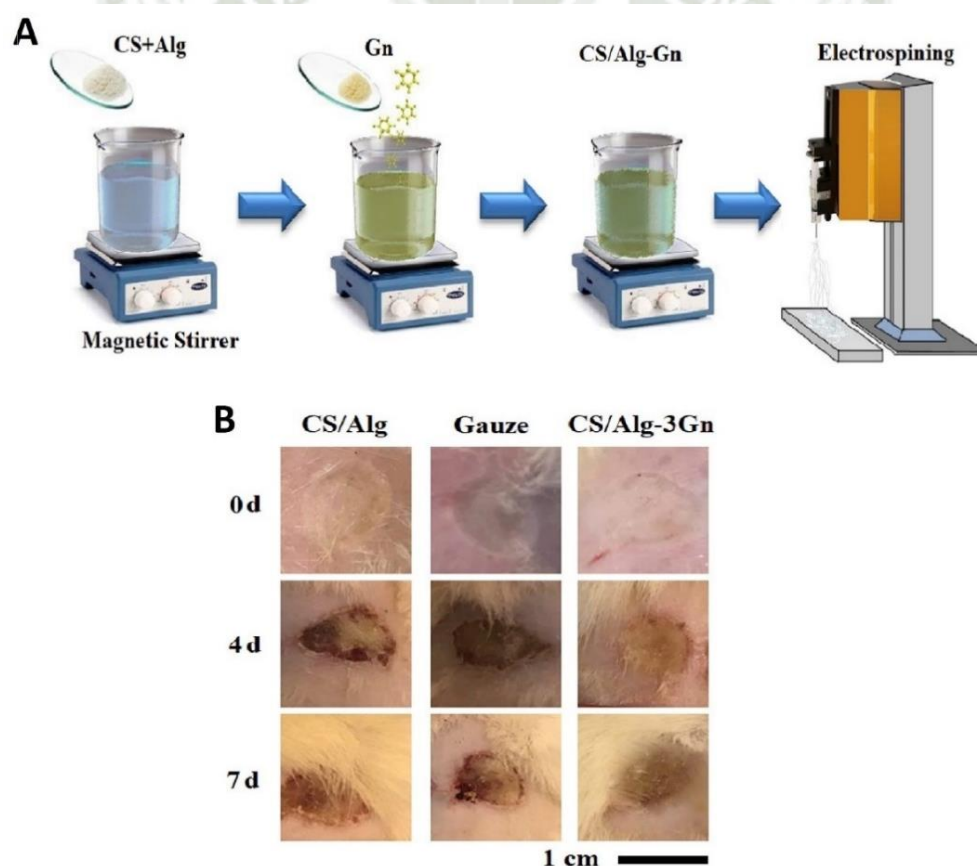


Figura 16. Elaboración de apósitos de CS/ALG-Gn para la regeneración de heridas cutáneas. (A) Representación esquemática de la preparación y caracterización de nanofibras electrohiladas CS/ALG-Gn. (B) Imágenes macroscópicas de heridas hechas por quemadura en la espalda de ratones tratadas con gasa, CS/ALG y CS/ALG-3%Gn a los 7 días posteriores a la lesión. Adaptada de la fuente original¹⁴⁰.

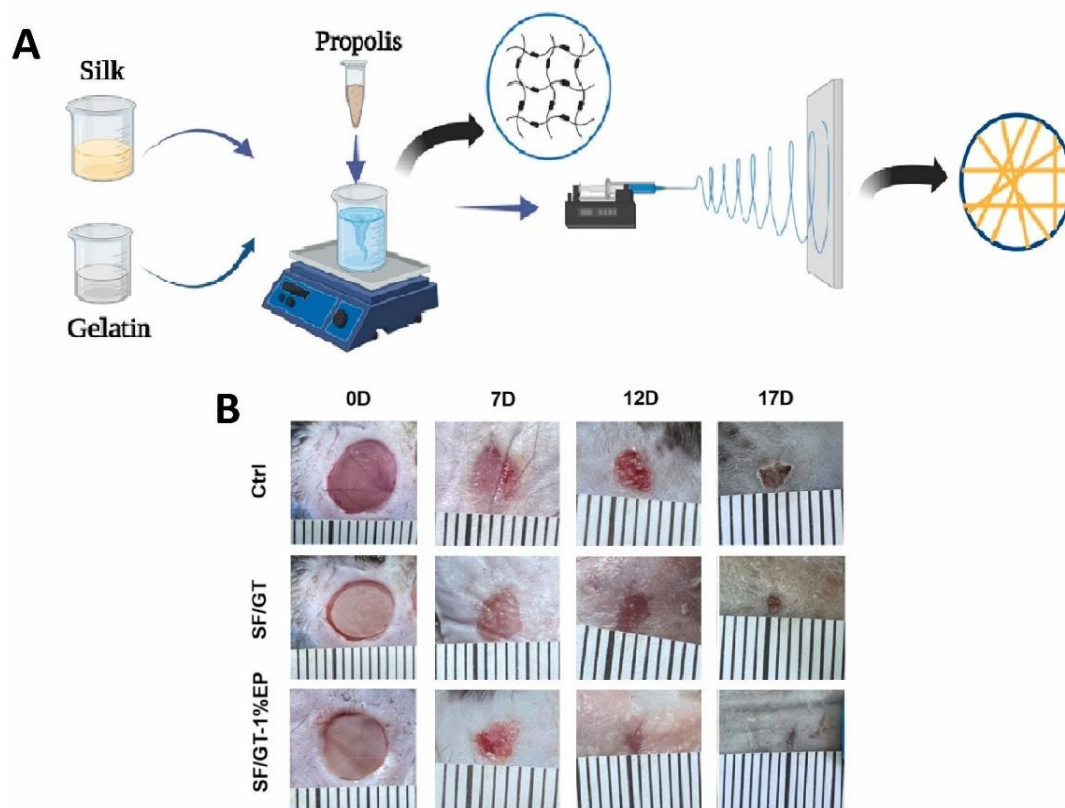


Figura 17. Proceso de cierre de heridas con apósitos SF/GT-EP. (A) Esquema de fabricación de membranas nanofibras SF/GT-EP. (B) Imágenes macroscópicas de heridas a los 0, 7, 12 y 17 días después de crear una herida de piel de espesor completo. Adaptada de la fuente original ¹³⁸.

Otro estudio realizado por *Yang et al., 2020*, evaluó las propiedades eléctricas, mecánicas, antimicrobianas y nanotopográficas del óxido de grafeno (GO), y el efecto de la gran cantidad de grupos funcionales activos (hidroxilo, carboxilo y epoxi) que podrían mejorar la hidrofiliidad y la interacción con moléculas y células ¹³⁷. En este estudio, andamios nanofibras estructurados mediante la técnica del electrohilado coaxial con una cubierta de CS y núcleo de ácido L-poliláctico (PLLA), se recubrieron con nanoláminas de GO para crear un microambiente sinérgico para la cicatrización de heridas. Las concentraciones de GO fueron de 0.5 a 2 mg/mL, entre las cuales, la concentración de 1.0 mg/mL demostró promover la proliferación y migración celular ¹³⁷. La presencia de PLLA en el andamio confirió una mayor resistencia estructural, el CS proporcionó actividad antimicrobiana y propiedades hemostáticas, y el recubrimiento con GO potenció la actividad antimicrobiana, mejoró la rugosidad de la superficie de las fibras y la hidrofiliidad de los andamios nanofibras CS/PLLA, sin destruir la estructura de las nanofibras. Se informó que la rugosidad superficial mejoró la adhesión celular,

el control de señales del crecimiento y la diferenciación celular; mientras que los grupos funcionales de CS y GO promovieron la unión y proliferación celular al aumentar la unión con proteínas celulares. Los ensayos in vivo realizados en lomos de ratas con heridas de espesor completo mostraron una regeneración total del tejido epitelial a los 21 días de ser tratados con andamios nanofibrosos de CS/PLLA recubiertos con GO. Los autores aseguran que estos andamios tendrían un excelente potencial en proceso de cicatrización de heridas ¹³⁷.

La cicatrización es un proceso muy complejo que pasa por la inflamación, la reepitelización, la angiogénesis, la creación de tejido de granulación y el depósito de colágeno y, está relacionado con un alto nivel de estrés oxidativo en el cuerpo, lo que impide la remodelación de los tejidos y el deterioro de las heridas, por lo que una excelente opción es el uso de agentes antioxidantes y antiinflamatorios ¹⁴¹.

Li et al., 2022, desarrollaron andamios nanofibrosos de ácido poliláctico-co-caprolactona (PLCL) y GT cargados con epigallocatequina-3-O-galato (EGCG) mediante electrohilado coaxial (PGEC) y electrohilado de mezcla (PGEB), para superar el estrés oxidativo durante la reconstrucción de los tejidos, con capacidad de liberación sostenida del fármaco EGCG, el cual ofrece una actividad antioxidante, antiinflamatoria, antibacteriana e inmunomoduladora ([Figura 18A](#)) ¹⁴¹. Durante los ensayos in vitro se demostró que los andamios PGEB tenían una rápida liberación del fármaco y una mayor capacidad antioxidante que los andamios PGEC, debido a la mayor exposición del EGCG en las fibras de PGEB, por lo tanto una mayor interacción con el agua y una mayor degradación. Pese a ello, los andamios PGEC fueron preferidos, al presentar una controlada liberación del fármaco, demostrando tener una mejor encapsulación, además de tener una excelente actividad antioxidante, antibacteriana, hemostática, biocompatibilidad y viabilidad celular superior, en comparación con el apósito con estructura de mezcla (PGEB), esto debido a la ligera toxicidad asociada a EGCG. Los ensayos in vivo realizados en ratas con heridas cutáneas, señalaron que los andamios de PGEC fomentaron la viabilidad, diferenciación y proliferación celular, reepitelización, reducción de pérdida de sangre, la inhibición de la infección posterior de la herida y facilitó el cierre temprano de heridas de espesor completo, logrando la completa curación de la herida luego de 14 días ([Figura 18B](#)). Los autores corroboraron que la bioactividad de los andamios PGEC son altamente efectivas para curar la herida y mejorar la calidad del tejido recién formado dentro del lecho de la herida ¹⁴¹.

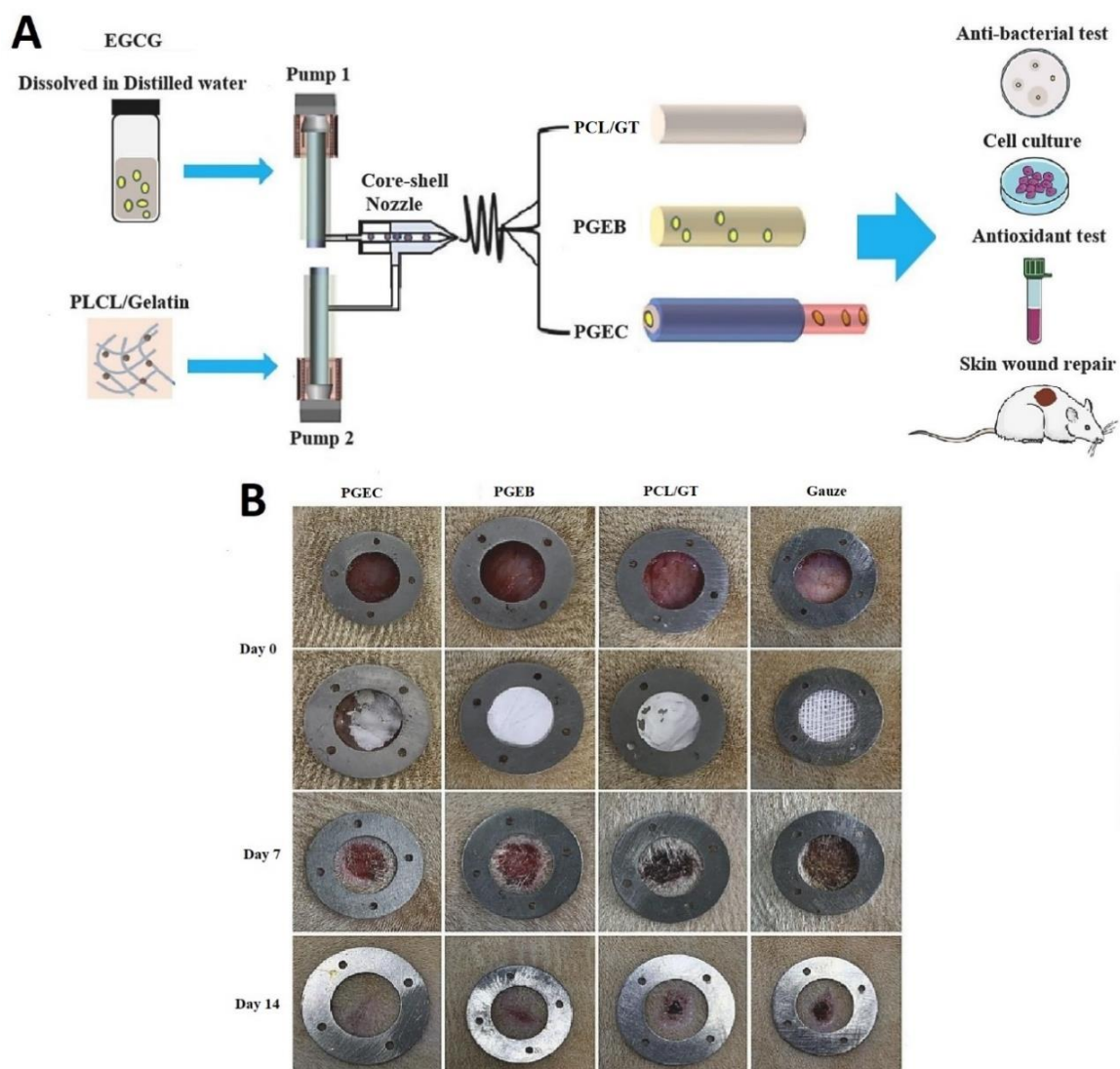


Figura 18. Evaluación del proceso de cicatrización cutánea con andamios PLCL/GT cargadas con EGCG. (A) Esquema de los pasos de preparación de los andamios nanofibrosos de PLCL/GT cargados con EGCG. Representación gráfica de los 3 tipos de configuración de las fibras electrohiladas (PLCL/GT, PGEB y PGEC). Ensayos realizados para la evaluación de los andamios. (B) Resultados del experimento in vivo realizado en ratón para la cicatrización de heridas de espesor completo. Potencial de cicatrización de los andamios PGEC, PGEB, PLCL/GT y gasa (control) a los 0, 7 y 14 días. Adaptada de la fuente original ¹⁴¹.

Adicionado a los traumatismos, cirugías y quemaduras, otras lesiones en la piel pueden ser causadas por enfermedades vasculares periféricas que retrasan el proceso de sanación y las úlceras diabéticas, que son difíciles de curar, causando discapacidades físicas y teniendo un tratamiento de elevado costo, que eventualmente termina en amputaciones debido a la falta de una cicatrización típica de heridas, causado por una menor secreción de factores de crecimiento

en heridas diabéticas ¹¹⁶.

Un biomaterial ampliamente estudiado como apósitos para heridas para pacientes con úlceras diabéticas, debido a su buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, actividad antimicrobiana y antifúngica, propiedades hemostáticas y estimulación del tejido granular, es el CS y sus nanofibras ^{116,137}. Se ha descubierto que el CS mejora la liberación de factores de crecimiento que gobiernan la migración y proliferación de fibroblastos durante la cicatrización de heridas ¹¹⁶.

Yang et al., 2020, diseñaron andamios multifuncionales de CS y PCL cargados con lidocaína (LD) y mupirocina (MP) (CSLD-PCLMP) ([Figura 19A](#)) con funciones hemostáticas, anestésicas y antimicrobianas para su uso como apósitos en heridas, utilizando la técnica de electrohilado de doble chorro ¹³⁵. Durante los ensayos *in vitro*, los andamios de CSLD-PCLMP exhibieron una mayor hidrofiliidad que CSLD, debido a una mayor porosidad, por ende mayor contacto de moléculas de agua y un tamaño de poro adecuado para el intercambio de sustancias e infiltración celular. La incorporación de PCLMP otorgó una mayor resistencia y flexibilidad al andamio. Se pudo observar que CSLD aportó las propiedades hemostáticas al andamio de CSLD-PCLMP, debido a las cargas positivas del CS que permitieron la agregación de eritrocitos y adhesión plaquetaria con carga negativa, promoviendo la coagulación de sangre en corto tiempo. También se determinó que la mayor actividad antibacteriana en el andamio CSLD-PCLMP fue otorgada por las excelentes propiedades de la mupirocina en PCLMP, y una menor actividad antimicrobiana presentada por parte de CSLD ¹³⁵. Los resultados *in vivo* demostraron que CSLD-PCLMP mejoró el proceso de cicatrización de heridas de espesor completo en ratas, mucho más rápido que los andamios por separado, debido a su capacidad sinérgica, promoviendo la reepitelización y formación de tejido de granulación y colágeno, facilitando la cicatrización de heridas ([Figura 19B](#)). Fue posible controlar la velocidad de liberación de fármacos mediante su carga en biopolímeros, basándose en sus propiedades hidrofílicas, es decir, se logró una liberación rápida de LD, con actividad anestésica, debido a su unión con CS, un biopolímero hidrófilo, y una liberación sostenida de mupirocina, con actividad antibacteriana, al estar cargada en PCL, un biopolímero hidrófobo. Se demostró que los andamios de nanofibras CSLD-PCLMP con propiedades multifuncionales podrían promover en gran medida los efectos terapéuticos de curación de heridas y podrían cumplir idealmente con los diversos requisitos del proceso de curación de heridas ¹³⁵.

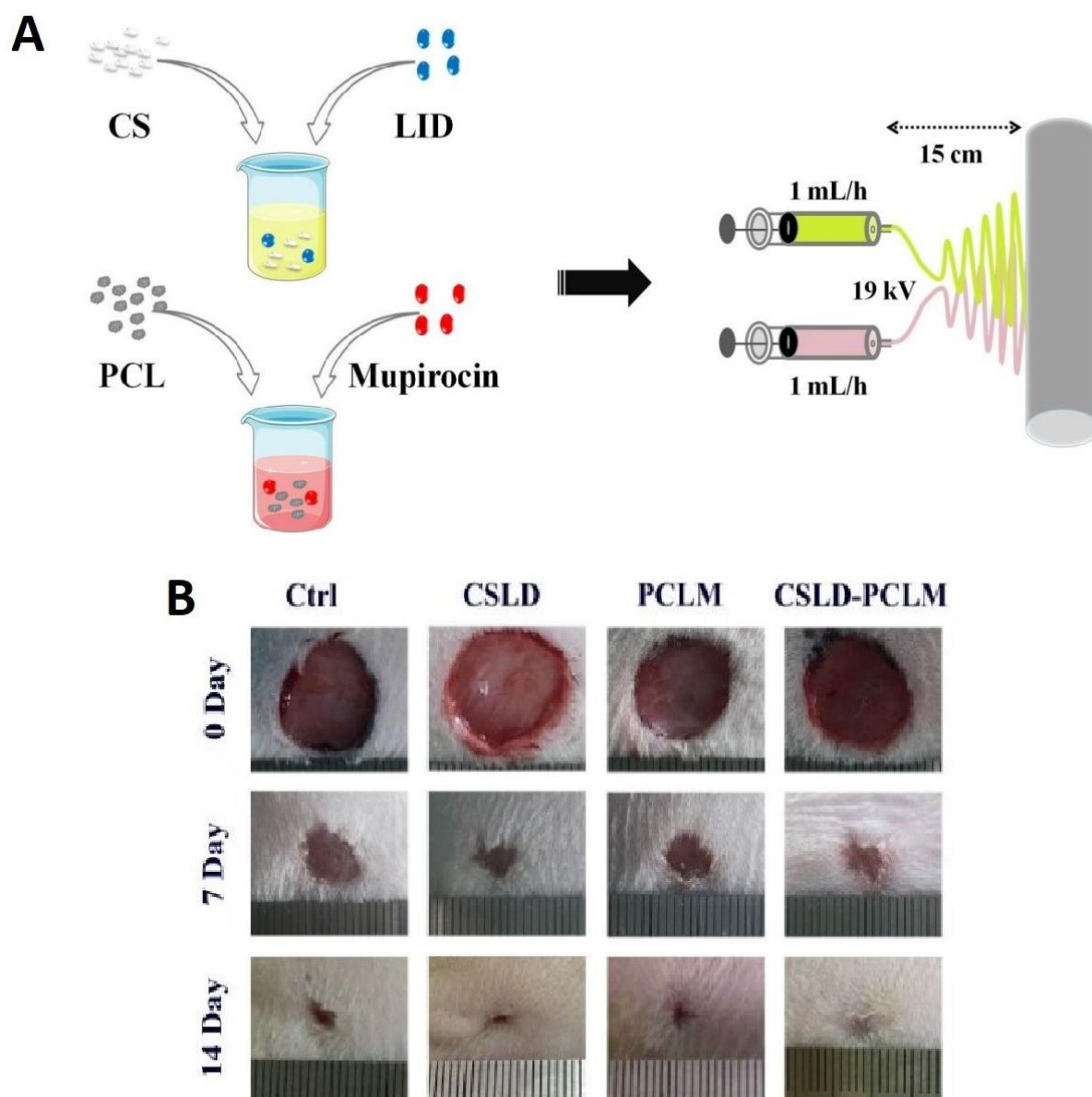


Figura 19. Elaboración de andamios CSLD-PCLMP multifuncionales para la regeneración de piel. (A) Esquematación del proceso de electrohilado de doble hilera para la fabricación de andamios nanofibrosos CSLD-PCLMP. (B) Heridas de espesor completo en la espalda de ratas y su proceso de regeneración en el día 0, 7 y 14 después de su tratamiento con gasa (control) y los andamios de nanofibras CSLD, PCLMP y CSLD-PCLMP. Adaptada de la fuente original 135.

8.2 Electrohilado en regeneración de hueso

El hueso es un tejido conectivo altamente vascularizado que proporciona a nuestro esqueleto estabilidad mecánica, movimiento y defensa de los órganos internos del cuerpo. A pesar de ser un tejido duro, puede ser lesionado de distintas formas, como por defectos óseos o fracturas, causados por traumatismos, osteoporosis, lesiones deportivas, infecciones y enfermedades ¹⁰⁶. La mayoría de las fracturas son tratables con técnicas clínicas; pese a esto, las roturas complejas y las fracturas patológicas provocadas por enfermedades o defectos óseos son difíciles de tratar eficazmente, requieren un largo periodo de cicatrización y pueden causar la pérdida de funcionalidad del tejido, un cambio en la estética, dificultar la colocación de implantes, un mayor riesgo de fracturas, así como problemas de salud bucal y general ¹⁰⁶.

Las prótesis ortopédicas, implantes ortopédicos e implantes dentales se utilizan frecuentemente para restaurar la forma y la función de la pieza, estabilizar y tratar las fracturas óseas, reemplazar articulaciones y corregir deformidades, lo que supone un aumento considerable de la esperanza de vida del paciente ^{142,143}. No obstante, existen factores que pueden contribuir al fracaso de estos dispositivos en huesos, como por ejemplo las infecciones o una mala integración del dispositivo ¹⁴².

Las infecciones relacionadas con prótesis ocupan un lugar importante entre las complicaciones ortopédicas, ya que las tasas de infecciones relacionadas con prótesis después de la cirugía ortopédica son altas y difíciles de tratar ¹⁴². La terapia antibiótica sistémica a largo plazo, que consiste en administrar altas dosis de antibióticos sistémicos para que lleguen a la zona tratada a través de la distribución tisular, es el tratamiento estándar actual para tratar las infecciones causadas por prótesis ¹⁴². Sin embargo el fracaso del método puede dar lugar al desarrollo de resistencia a los antibióticos, efectos secundarios del antibiótico, riesgo de toxicidad, aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes ^{142,143}. Por tal motivo, ha surgido la necesidad de nuevas estrategias, con tratamientos que proporcionen una liberación localizada de nuevos antibióticos que puedan ser utilizados contra patógenos que son considerados los principales agentes causantes de infecciones ortopédicas, como *Enterococcus faecias* resistentes a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (MRSA) ¹⁴³.

Una alternativa viable para el reemplazo del tratamiento antibiótico sistémico, es el uso de sistemas implantables que liberan antibióticos localizados a un ritmo controlado durante el tiempo deseado ¹⁴². Además de la administración local de antibióticos, es ventajosa la adopción de una técnica preventiva profiláctica en pacientes con factores de riesgo como diabetes,

obesidad o enfermedades autoinmunes, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones después de la colocación de una prótesis ¹⁴². Suele ser usado un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) como tratamiento profiláctico, que tiene como objetivo liberar de manera localizada diferentes antibióticos; aun así, su uso se ve limitado por algunos factores, entre los cuales, el más importante es que no es biodegradable ¹⁴².

La ingeniería del tejido óseo (BTE) se ha convertido en un método favorable para tratar el hueso lesionado, reemplazar el hueso dañado y reconstruir implantes óseos dotándolos de las propiedades necesarias para superar las problemáticas comunes causadas por las prótesis convencionales ¹⁰⁶.

La BTE puede superar las problemáticas de las prótesis mediante el aprovechamiento de las virtudes del SE, ya que tiene el potencial de fabricar andamios que imitan estructuralmente la MEC del hueso nativo, además tienen una alta eficiencia de encapsulación y carga de fármacos, la capacidad de crear revestimientos con ajustes físicos como la microestructura y porosidad, y ajustes químicos, como el tipo de polímeros y biomoléculas ¹⁴³. Por otro lado, los andamios electrohilados poseen una alta relación área superficial/volumen, alta porosidad, tienen una morfología nanofibrosa interconectada que ayuda a las células óseas a adherirse, proliferar y diferenciarse en tejido nuevo y, gracias a la amplia gama de biopolímeros con los que trabaja, pueden proporcionar características mecánicas necesarias, biocompatibilidad y biodegradabilidad deseada ^{106,144}.

Boncu et al., 2020, formularon esteras fibrosas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y PCL cargadas con linezolid, mediante la técnica del electrohilado de mezcla, para conseguir una liberación controlada del fármaco y examinar los efectos de la concentración de PLGA y PCL sobre las propiedades de las fibras y las esteras, para ser utilizadas en el tratamiento y profilaxis de las infecciones relacionadas con prótesis ¹⁴². La concentración de linezolid en las fibras fue del 5, 10 y 20 %, las concentraciones de PLGA iban de 50 a 100 % y las concentraciones de PCL variaban del 0 a 50 %, de las cuales se eligió las nanofibras con configuración F4-20 (100:0 PLGA:PCL con 20 % linezolid) debido a una encapsulación y eficacia bacteriana prolongada del fármaco superior al resto. Mediante ensayos in vitro e in vivo realizados en la tibia trasera de ratas, se confirmó una liberación de fármaco hasta de 28 días y que su aplicación fue más eficaz que el grupo control (sin tratamiento) y el resto de las formulaciones. Así mismo se observó que el aumento en la cantidad de PLGA resultó en una liberación reducida de linezolid, mientras que el aumento en la cantidad de linezolid resultó en el aumento de la liberación del fármaco. Todas las esteras conformadas por PLGA tuvieron una favorable eficiencia de

encapsulación y buenas propiedades mecánicas, no obstante, ambas características decayeron con la adición de PCL en las formulaciones. Mediante análisis histopatológicos se determinó que F4-20 dio como resultado una infección in vivo menos grave y una cicatrización más rápida en ratas con fracturas infectadas con MRSA. Con ayuda de una evaluación radiográfica se observó que el plazo de curación de la fractura en todos los grupos fue a los 21 días, mientras que los grupos con F4-20 se dio a los 7 y 14 días. Se concluyó que la presencia de la estera de fibra tuvo un efecto positivo en la cicatrización del tejido, acelerando la consolidación de las fracturas infectadas previniendo los efectos secundarios sistémicos del antibiótico, por la administración local del antibiótico mediante esteras electrohiladas ¹⁴².

Las infecciones asociadas a implantes (IAI), al igual que las infecciones relacionadas con prótesis, son complicaciones graves que pueden desarrollarse como resultado de la contaminación perioperatoria de la herida, infecciones en partes cercanas del cuerpo que llegan al implante o a través de la propagación hematogena de bacterias desde un lugar más distante del sitio de infección al implante ¹⁴³. Las IAI causadas por MRSA y el desarrollo de una gruesa biopelícula bacteriana en la superficie del implante son dos problemas importantes y frecuentes que suponen un reto para los pacientes y los cirujanos ortopédicos. Como consecuencia, estos casos provocan morbilidad en el paciente y los costes asociados son extremadamente elevados para un tratamiento agresivo compuesto por numerosas cirugías para retirar el implante infectado y esterilizar el lecho de la herida, en combinación con un tratamiento prolongado con antibióticos sistémicos ¹⁴³.

Gracias a la tecnología del SE es factible mitigar la IAI, mediante el recubrimiento de implantes con nanofibras cargadas de antibióticos, combatiendo así infecciones bacterianas y previniendo la formación de biopelículas tanto en una etapa posoperatoria inmediata como en infecciones tardías ¹⁴³. Frente al hecho de la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos, debido a las diferentes configuraciones de la técnica del SE, es posible realizar el tratamiento con antibióticos combinados, que demuestren un tratamiento superior a los tratamientos de un solo fármaco ¹⁴³.

En la actualidad, son usados los implantes con recubrimientos antimicrobianos, pero esto pone en manifiesto la necesidad de una unión estable entre el implante y el recubrimiento, que sea lo suficientemente fuerte y durable como para resistir la delaminación quirúrgica provocada por la inserción a presión en el hueso ¹⁴³.

Es por eso que, en el estudio realizado por *Jahanmard et al., 2021*, se fabricó un recubrimiento

compuesto de fibras electrohiladas de PLGA y PCL, para la administración sinérgica de antibióticos combinatorios, vancomicina (Van) y rifampicina (Rif) a largo plazo ([Figura 20A](#)), ya que estos antibióticos se muestran eficaces contra MRSA y sus biopelículas, respectivamente ¹⁴³. Mediante impresión 3D se estructuraron implantes de titanio (Ti) con estructura de celosía o rejilla, con el fin de lograr una mayor durabilidad en la unión entre nanofibras e implante. Se electrohilieron nanofibras de PLGA y PCL cargadas con Van y Rif directamente sobre el implante, trabajando con dos diferentes configuraciones del SE, su configuración coaxial, creando así recubrimientos monocapa de fibras con núcleo de PCL/Van y una carcasa de PLGA/Rif; y su configuración de mezcla uniaxial, obteniendo una estructura bicapa de nanofibras, una capa interna de PCL/Van y una capa externa de PLGA/Rif ([Figura 20B](#)). El mejor resultado provino de la estructura de bicapa, mostrando un perfil óptimo de liberación simultánea de fármacos, con concentraciones suficientemente altas para ser efectivas y ofrecer una actividad bactericida sinérgica mejorada contra *S. aureus*, logrando proteger el implante completamente contra la formación de biopelículas durante la primer semana y presentando un comportamiento de liberación sostenida durante 6 semanas, superior a la estructura de núcleo-carcasa, evidenciando su capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano prolongado. Los ensayos in vivo realizados mediante la implantación en tibias de ratas cadavéricas demostraron que, la estructura reticular del implante impreso evitó con éxito la delaminación del recubrimiento de bicapa electrohilada, a pesar de ajustar el implante por presión ([Figura 20C](#)). Mediante ensayos in vitro se confirmó la citocompatibilidad del recubrimiento, se le atribuyó la mejora en la proliferación de osteoblastos y una actividad metabólica en constante aumento; la observación de la organización de actina corroboró estos resultados, al ser hasta 6 veces mayor en la estructura de bicapa en comparación de la estructura monocapa de núcleo-carcasa. Los autores sugirieron extender los estudios a recubrimientos multifuncionales, que además de contar con agentes antimicrobianos, se agreguen agentes osteoinductores para obtener rendimientos completos ¹⁴³.

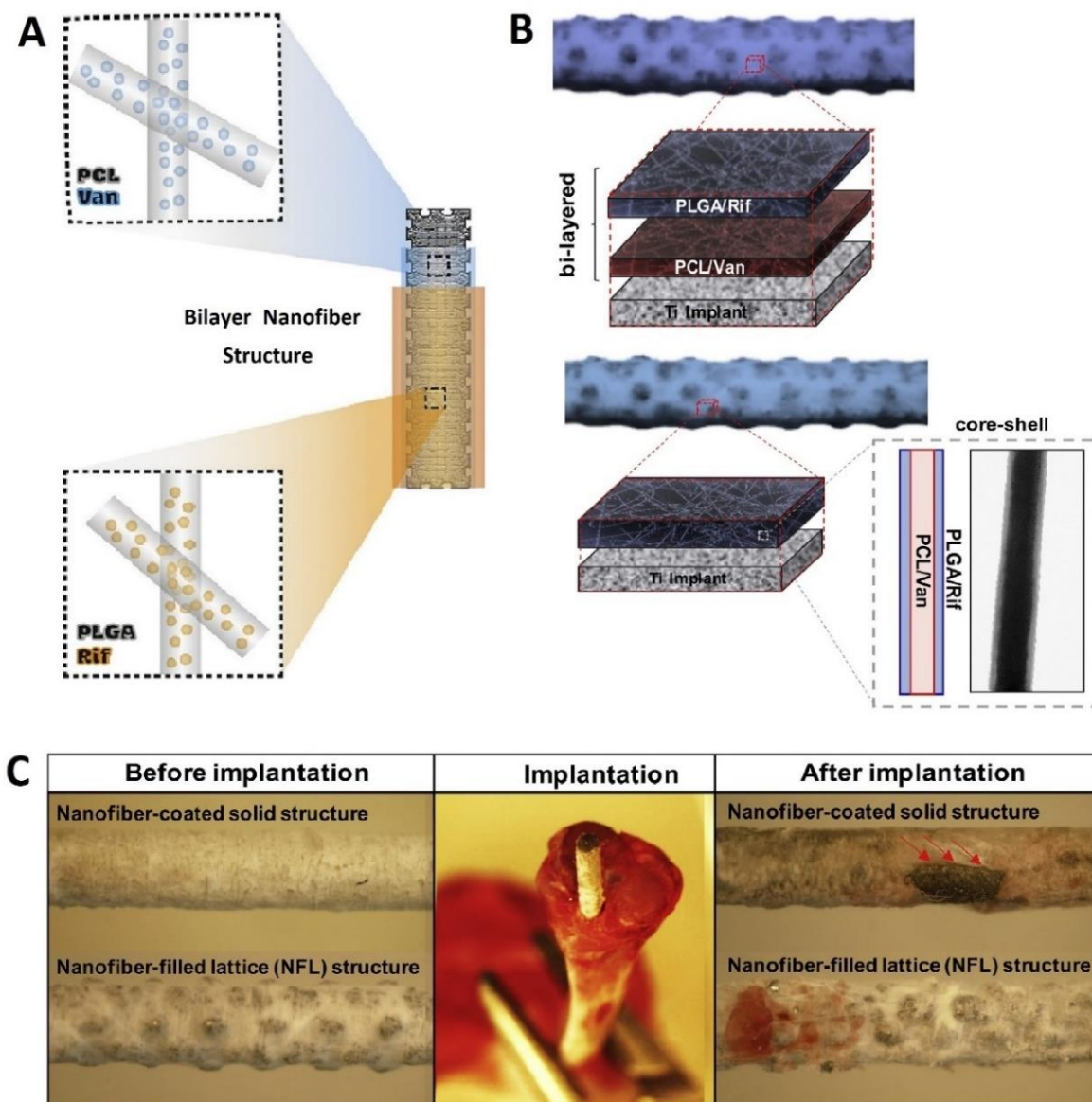


Figura 20. Construcción de andamios recubiertos con nanofibras electrohiladas para su aplicación en BTE. (A) Recubrimiento bicapa bactericida para implantes de celosía o rejilla, compuesto por fibras electrohiladas de PLGA y PCL cargadas con Rif y Van como antibióticos. (B) Esquematación de la configuración coaxial y bicapa del recubrimiento con nanofibras electrohiladas sobre el implante de titanio de celosía. (C) Fotografías comparativas del estado de los implantes de titanio recubiertos con fibras electrohiladas, con estructura lisa y estructura de celosía o de rejilla, antes y después de ser implantadas en tibias de ratas. Observación de delaminación en implante con estructura lisa y sin delaminación de fibras en implantes con estructura de celosía después de la implantación. Adaptada de la fuente original ¹⁴³.

Con la técnica del SE, es sencillo lograr mimetizar a escala micro y nanométrica la MEC del

hueso, sin embargo, sigue siendo un reto conseguir estructuras tridimensionales complejas. Esto ha impulsado a dirigir las investigaciones a un nuevo campo, el melt electrospinning o electrohilado por fusión (ME), el cual es una variación de la técnica convencional del SE ³³. El ME tiene la ventaja de poder fabricar andamios de microfibras altamente ordenados con una estructura 3D y mecánicamente más resistentes. A partir de esta técnica se desarrolló la técnica de escritura por electrohilado por fusión (MEW), que permite el manejo más preciso de la ruta de impresión, la geometría y distribución de fibras en los andamios MEW; no obstante, ME y MEW al utilizar altas temperaturas para fundir los materiales, limitan su capacidad de cargar moléculas bioactivas o antibióticos en las fibras, ya que pueden provocar su descomposición. Por lo cual, la combinación de ambas técnicas, SE y ME, podría superar sus desventajas y producir un resultado ideal ³³.

Wang et al., 2021, propusieron la combinación de técnicas, MEW y SE para construir un andamio con una estructura definida y mecánicamente más resistentes, con nano y micro jerarquía para la BTE ([Figura 21A](#)) ³³. Apilaron alternativamente capas fabricadas mediante MEW y SE, se estructuraron capas de rejillas de PCL con MEW que tenían un espaciado de 100, 200 y 400 μm entre las fibras (PCL-100, PCL-200 y PCL-400), mientras que con SE se adicionaron capas de nanofibras de GT (PCL/GT-100, PCL/GT-200 y PCL/GT-400) y se observó que el mejor resultado se obtuvo con PCL/GT-200 al exhibir una mejor dispersión celular y cierta orientación por las fibras MEW ([Figura 21B](#)). Mediante técnicas de microscopía se confirmó una estructura de rejilla/nanofibra bien definida en todas las estructuras PCL/GT, sumado a esto, la adición de nanofibras de GT convirtió los andamios en hidrófilos, aumentó el área superficial efectiva para la unión celular y promovió el crecimiento tridimensional de las células óseas, mientras de las microfibras de PCL actuaron como pilares estructurales, garantizando la resistencia mecánica y guiando la orientación celular. Ensayos in vitro demostraron que todas las configuraciones mostraron no ser citotóxicos y presentaron crecimiento celular sobre sus superficies; sin embargo, con los andamios compuestos MEW/SE se logró una mayor eficiencia de adhesión y proliferación de osteocitos, y una mayor capacidad osteoinductiva en comparación con los andamios PCL MEW, atribuido a la similitud de la MEC ofrecida por las nanofibras y las secuencias RGD de la GT. Concluyendo así con la obtención de andamios diseñados con una composición micro y nano estructural, presentando buenas propiedades mecánicas y de osteoconducción, siendo un candidato potencial para la regeneración ósea ³³.

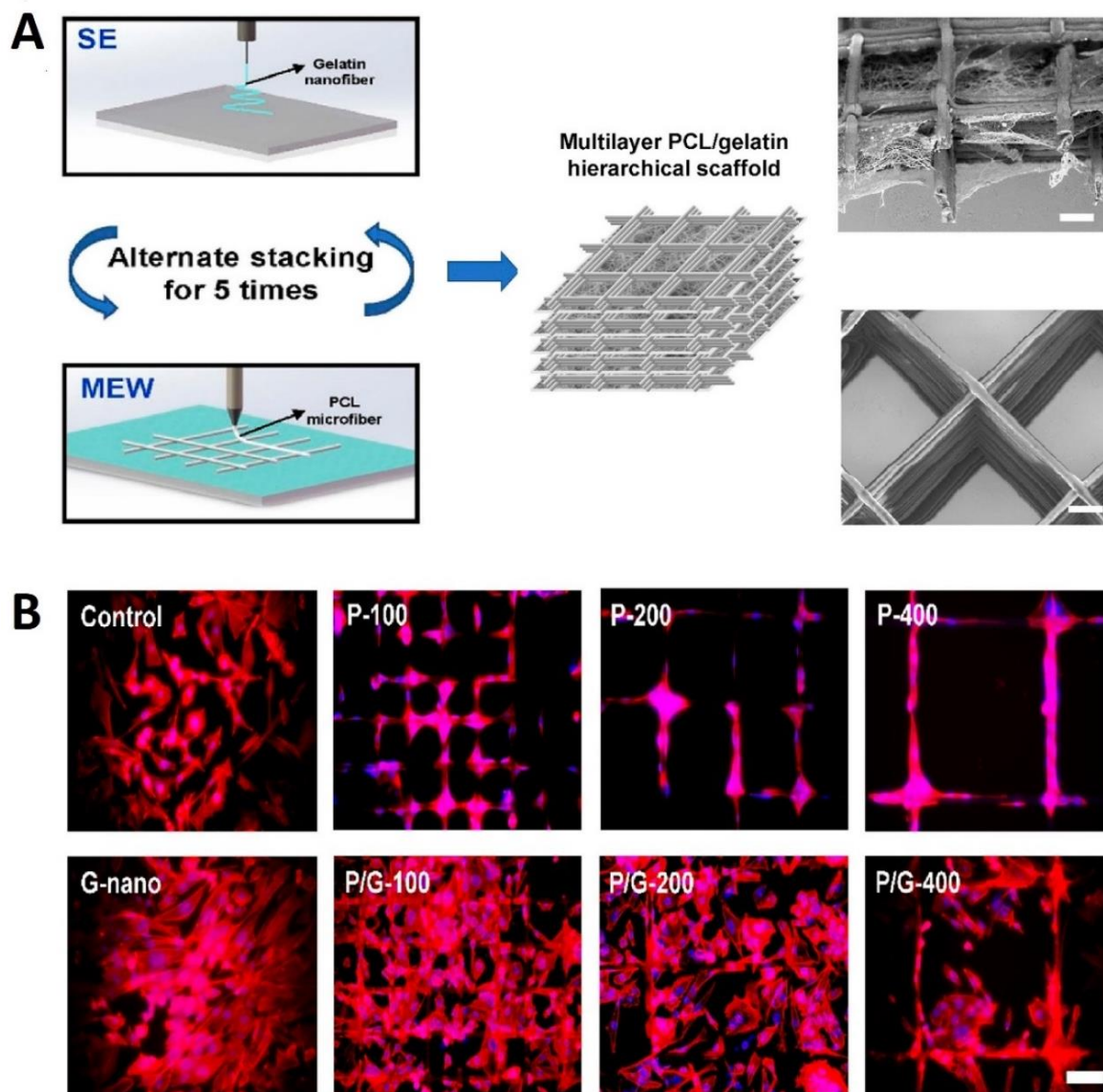


Figura 21. Elaboración de andamios multicapa con arquitectura tridimensional construidos con la técnica SE y MEW. (A) Esquemización de la fabricación de andamios multicapa mediante las técnicas SE y MEW. Imágenes transversales del andamio fabricado con estructura de rejilla y rejilla/nanofibra. (B) Imágenes de inmunotinción del cultivo celular en vidrio sin andamios (control), G-nano (solo GT) y andamios PCL MEW (PCL-100, PCL-200 y PCL-400) y PCL/GT (PCL/GT-100, PCL/GT-200 y PCL/GT-400) con diferentes tamaños de poro después de 48 h de siembra; el citoesqueleto se tiñó de rojo y los núcleos de azul. Adaptada de la fuente original ³³.

El rechazo de implantes, prótesis e injertos es una causa común del fracaso de la colocación de dispositivos en hueso ¹⁴². Comprender e imitar la composición química de la MEC ósea nos permitiría reproducir su capacidad de osteoconducción, mejorar la adhesión celular e

integración con los tejidos circundantes, optimizando los resultados, superando la mala integración y rechazo del dispositivo ^{72,145}. Las nanofibrillas de colágeno y los glicosaminoglicanos (GAG), que aumentan la resistencia a fracturas y confieren elasticidad al hueso, y los nanocristales de hidroxiapatita, que se depositan en la superficie de las nanofibrillas de colágeno, son componentes orgánicos e inorgánicos que conforman la MEC ósea, respectivamente ¹⁰⁶. Gracias al amplio procesamiento de materiales del SE, es posible electrohilar minerales, entre los que destaca la nanohidroxiapatita (nHAp) para aplicaciones de BTE; y ha demostrado ser biocompatible, aportar propiedades osteoinductoras que influyen fuertemente en la adhesión y proliferación de células osteoblásticas, y también proporcionar alta resistencia mecánica al andamio para la regeneración de tejidos óseos. Varios estudios confirman que el uso de nHAp para imitar la composición inorgánica ósea en andamios, otorga buenas propiedades de proliferación celular, una tasa de degradación controlada y propiedades mecánicas deseadas para aplicaciones BTE ^{72,106,145}.

Gautam et al., 2023, fabricaron un andamio tripolimérico de PCL-GT-CS mediante electrohilado de mezcla, funcionalizando su superficie mediante recubrimientos de nHAp al 1% durante 10, 20 y 30 minutos, para fabricar andamios electrohilados biomiméticos ⁷². A causa de la alta estabilidad mecánica del PCL, biocompatibilidad y grupos RGD de la GT, y la N-acetilglucosamina y glucosamina del CS, que son estructuralmente comparables con los GAG que constituyen la MEC ósea, se obtuvo armazones electrohilados PCL-GT-CS modificados con nHAp con potencial para BTE ⁷². Se decidió utilizar los armazones tratados con nHAp durante 20 minutos en ensayos in vitro, al demostrar una distribución uniforme y deposición equilibrada de nHAp, mostrando una morfología porosa sin bloqueos. Mediante ensayos in vitro se encontró que los armazones modificados con nHAp mostraron una mayor viabilidad, adhesión y proliferación de osteoblastos humanos, con una morfología celular bien distribuida, forma poligonal característica de los osteoblastos y una degradación lenta en comparación con el resto de armazones. Concluyendo que la presencia de nHAp estimula la proliferación de células óseas y la degradación lenta del andamio, manteniendo la morfología electrohilada del andamio, lo que permite a las células tener tiempo suficiente para regenerar su propia MEC siendo un candidato potencial para su uso en BTE ⁷².

Otra forma de promover efectivamente la generación de tejidos óseos puede ser mediante el uso de factores de transcripción que le confieran al andamio funciones de osteoinducción, como en el estudio realizado por *Wang et al., 2023*. En este estudio fabricaron andamios multifuncionales, que cumplieron con funciones antibacterianas y osteoinductoras ¹⁴⁵. Se

desarrollaron andamios bicapa compuestos, mediante la técnica de SE, con un lado antibacteriano (capa A) conformado por nanofibras de PCL/CS que estaría expuesto al lado de los tejidos blandos y un lado osteogénico (capa O) conformado por nanofibras de SF/PCL, cargado con el complejo PEI+Runx2, expuesto al lado de tejidos óseos ([Figura 22A](#)). En el andamio bicapa PCL/CS-SF/PCL (PCSP), tanto SF como PCL se eligieron para proporcionar buenas propiedades mecánicas al andamio, SF por su potencial osteogénico, CS otorgó las propiedades antibacterianas, mientras que las propiedades de osteoconducción fueron conferidas por la inserción de Runx2, que es el factor de transcripción maestro exclusivo de osteoblastos, el cual fue cargado a la capa O del andamio mediante el uso de polietilenimina (PEI), que es un polímero catiónico utilizado como vector para administración de genes por su capacidad de unirse a ácidos nucleicos ¹⁴⁵. Los andamios PCSP demostraron tener propiedades mecánicas moderadas, ser biocompatibles y tener una excelente hidrofiliidad, propicia para el crecimiento celular. La capa A demostró una actividad antibacteriana ideal contra *E. coli* y *S. aureus*, además gracias al aumento de CS presentó una excelente propiedad hidrofílica que permitiría el crecimiento de las células del tejido blando y la capa O mostró una expresión osteogénica mejorada y una buena hidrofiliidad. Los ensayos in vivo realizado en defectos craneales de ratas demostraron que la implantación de andamios PCSP+Runx2 promovió efectivamente la generación de tejido óseo in vivo ([Figura 22B](#)). Concluyendo que PCSP+Runx2 tienen la capacidad de administrar genes y el andamio PCSP prueba ser prometedor para las aplicaciones regeneración ósea ¹⁴⁵.

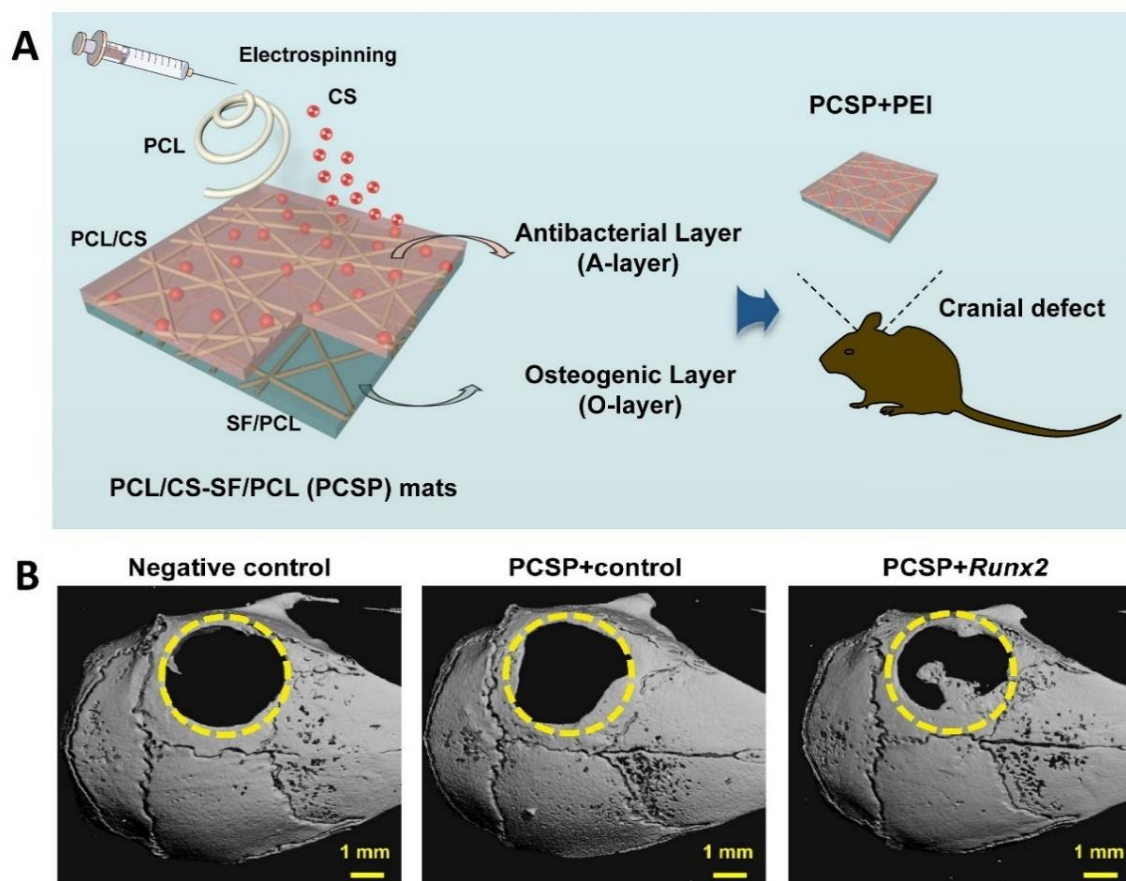


Figura 22. Preparación de andamios multifuncionales con propiedades antibacterianas y osteoinductoras para la restauración del tejido óseo. (A) Diagrama esquemático de la composición de andamios PCSP conformadas con un lado "A" antibacteriano (PCL/CS), ubicado hacia el lado del tejido blando y un lado "O" osteoinductor (SF/PCL+Runx2), ubicado hacia el lado del tejido óseo. (B) Escaneo de defectos craneales de ratón a las 8 semanas después de la cirugía y tratamiento sin andamios (control), con andamios PCSP+control y PCSP+Runx2. Adaptada de la fuente original ¹⁴⁵.

8.3 Electrohilado en regeneración de músculo

El sistema muscular es el responsable del movimiento, la postura, la producción de calor y otras funciones esenciales en nuestro cuerpo y está formado tres tipos de músculo, músculo esquelético, cardíaco y liso. Entre ellos el músculo liso es un tejido muscular involuntario encargado de controlar el diámetro de los vasos sanguíneos, mover sustancias a través de los órganos internos y mantener estable la estructura de los órganos. Las células del músculo liso (SMC) son parte crucial de los tejidos cardiovasculares, gastrointestinales y urológicos que tienen propiedades contráctiles y pueden verse dañados gravemente por trastornos, como las

anomalías congénitas, inflamación, traumatismos e incluso por cáncer ¹²⁷. Por lo cual, la ingeniería de tejidos (IT) ha considerado como estrategia prometedora para la reconstrucción del tejido muscular liso el uso de andamios electrohilados, ya que son capaces de imitar la MEC del músculo liso, incluyendo el alineamiento y la micro y nanotopografía, lo que influye en los comportamientos celulares, como la unión, migración, proliferación, diferenciación celular y el mantenimiento de sus propiedades contráctiles ¹²⁷.

Actualmente ha incrementado la demanda de novedosos injertos vasculares de pequeño diámetro (diámetro < 6 mm), para el reemplazo clínico de vasos sanguíneos dañados por oclusión, hiperplasia intimal, aneurisma y estenosis ¹²⁷. Sin embargo, actualmente no hay una alternativa ideal de injertos venosos autólogos de diámetro pequeño; porque, al tener un diámetro muy pequeño, al igual que en el vaso sanguíneo nativo, en el injerto se produce oclusión y estenosis en el interior, esto debido a un pobre manejo de la distribución de células endoteliales vasculares (CEv) y células del músculo liso vascular (vSMC). Las CEv actúan como revestimiento de los vasos sanguíneos que permiten delimitar el crecimiento del músculo liso a la zona intimal del vaso sanguíneo, además posee propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias; por consiguiente, las CEv contribuyen a la prevención de la estenosis, trombosis y ayuda al flujo sanguíneo normal. Hay que tener en cuenta que las vSMC tiene dos fenotipos muy distintos y cambiantes, el contráctil y el sintético, de los cuales es importante preservar el fenotipo contráctil, ya que en cultivos in vitro, con el tiempo tienden a cambiar al fenotipo sintético, perdiendo su función contráctil ¹⁴⁶.

La estructura topológica de una matriz electrohilada es capaz de preservar el fenotipo contráctil; ya que, puede imitar la orientación de la MEC e influir en la diferenciación celular ¹⁴⁶. *Tsai et al., 2019*, hicieron uso del SE para preparar un andamio tubular de PCL con estructura de bicapa y compararon el efecto de la guía topográfica de fibras orientadas de manera aleatoria y alineadas sobre el comportamiento de vSMC ¹⁴⁶. El andamio bicapa estuvo formado por una capa interna de nanofibras axiales y una capa externa de nanofibras alineadas circunferencialmente, con el fin de imitar la alineación de los vasos sanguíneos nativos ([Figura 23A y B](#)) ¹⁴⁶. Modificaron los andamios de PCL electrohilado inmovilizando GT en la superficie de las fibras, para mejorar la hidrofiliidad, propagación y el crecimiento celular. Los ensayos in vitro indicaron que los andamios de GT-PCL fueron biocompatibles y permitían la proliferación celular; así mismo, se observó que las células cultivadas en los andamios GT-PCL con fibras alineadas se expandieron y elongaron, características propias de las vSMC, en comparación con la forma circular con la que permanecieron las células sembradas en los

andamios GT-PCL con fibras aleatorias. Junto con ello, la expresión de α -actina de músculo liso (α -SMA), principal proteína representativa del fenotipo de vSMC contráctiles, fue más alta en andamios GT-PCL con fibras alineadas. Por lo que, los andamios GT-PCL con fibras alineadas son buenos candidatos para la ingeniería de tejidos vasculares, al mantener el crecimiento y proliferación del fenotipo de vSMC contráctiles ¹⁴⁶.

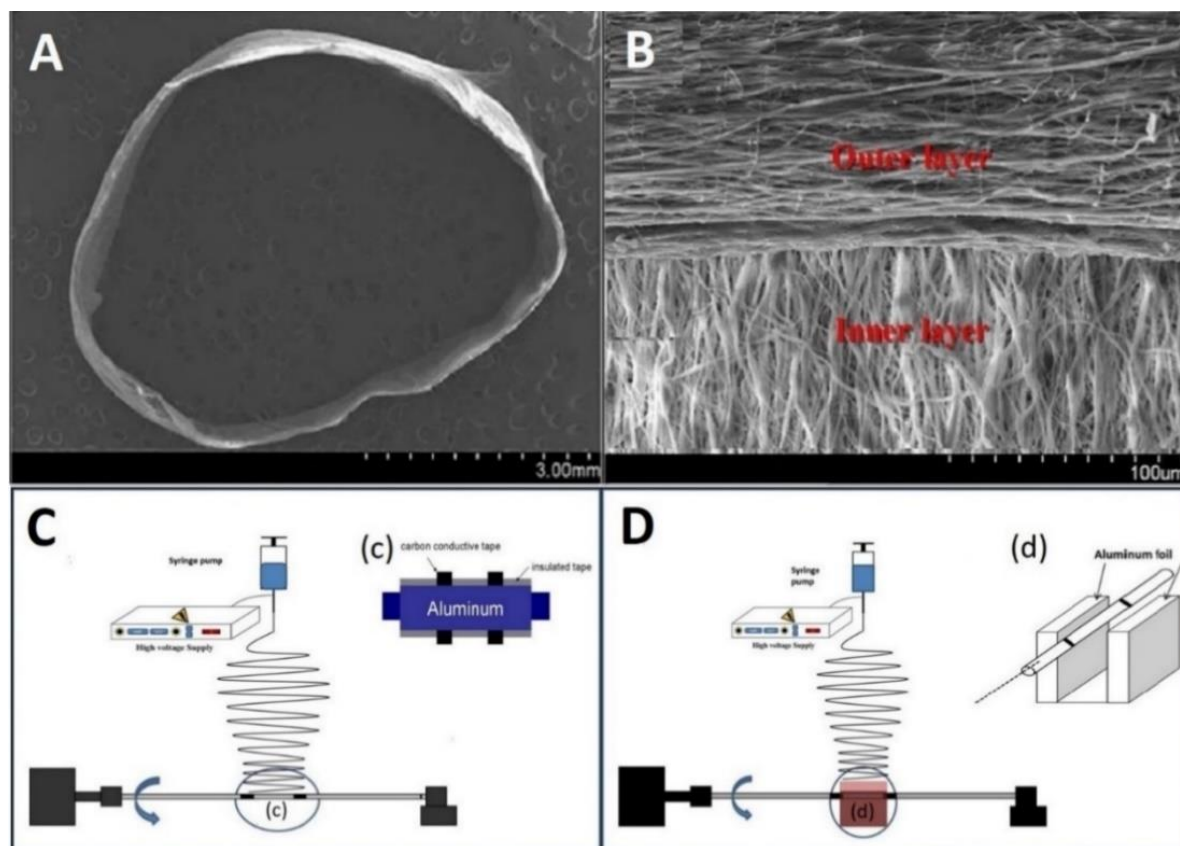


Figura 23. Fabricación de injertos vasculares de pequeño diámetro con fibras orientadas axial y circunferencialmente. (A) Imagen del andamio tubular bicapa. (B) Imágenes de las fibras de PCL orientadas axial y circunferencialmente. (C) Sistema de SE para fabricar la capa interna del andamio tubular (c) colector de mandril con cinta conductiva de carbono para alinear las fibras de manera axial. (D) Sistema de SE para fabricar la capa externa del andamio tubular (d) colector de mandril ubicado entre dos placas de conducción metálica para alinear las fibras de manera circunferencial. Adaptada de la fuente original ¹⁴⁶.

Los tejidos de la vejiga y uretra son partes esenciales del tracto urinario, están formados por SMC, y pueden ser lesionados por traumatismos, infecciones, inflamaciones, malformaciones congénitas y cáncer ^{147,148}. El procedimiento comúnmente utilizado para el tratamiento del tracto urinario es la construcción de vejigas y uretras mediante el uso de segmentos de intestino

autógeno, lo cual tiene como ventajas la compatibilidad y disponibilidad del tejido, sin embargo, el uso de intestino autólogo tiene un gran inconveniente, ya que al ser ubicado en el sistema excretor y debido a su alta capacidad para absorber agua y electrolitos, se producen complicaciones como anomalías metabólicas, infección del tracto urinario y formación de cálculos. La IT supera las limitaciones de las terapias actuales mediante la técnica del SE, debido a la selección de diversos biomateriales, el uso de células endógenas nativas del tejido de interés y la imitación de la arquitectura nativa del tejido, que hace posible generar sustitutos funcionalmente equivalentes ^{147,148}.

Debido a su función, la pared de la vejiga está hecha de un tejido blando que tiene una gran elasticidad; por lo que, el andamio de regeneración de vejiga debe tener una resistencia mecánica moderada y buena elasticidad ¹⁴⁷. *Mirzaei et al., 2019*, utilizaron la técnica del SE para producir andamios de PLGA y caracterizar sus propiedades mecánicas para ser utilizado en el tratamiento regenerativo de vejiga ¹⁴⁷. Se utilizó andamios de PLGA ya que es un polímero que puede cumplir con las necesidades elásticas requeridas ¹⁴⁷. Además, se investigó el potencial de diferenciación de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSC) cultivadas en un andamio 3D de PLGA en comparación con las células iPSC cultivadas en una superficie 2D de poliestireno (TCPS) la cual sería el control. Los ensayos *in vitro* demostraron que, luego de 3 semanas de incubación de iPSC en los andamios de PLGA y TCPS en un medio suplementado con el factor inductor de mioblastos, TGF β 1, no había toxicidad celular y la proliferación de células en la superficie de ambos andamios fue casi la misma durante los primeros 5 días, pero a partir del día 10 la tasa de proliferación de las iPSC humanas cultivadas en andamio PLGA fue significativamente mayor que la de las iPSC cultivadas en TCPS como control. De igual manera, se observó una mayor expresión de marcadores de músculo liso en iPSC humanas cultivadas en PLGA que aquellas iPSC cultivadas en TCPS a las 2 y 3 semanas después de la inducción de la diferenciación. Lo cual indica que la tridimensionalidad, resistencia y elasticidad del andamio nanofibroso de PLGA electrohilado fabricado, al imitar estructural y funcionalmente la matriz de la vejiga, tuvo un impacto positivo en la actividad celular, apoyando y mejorando la diferenciación de las iPSC humanas a SMC ¹⁴⁷.

La uretra, formada por mucosa uretral compuesta de células epiteliales uretrales (EC), capas musculares compuestas por SMC y su correspondiente MEC, es un tejido que al ser lesionado se induce el depósito de tejido cicatricial, estenosis u obstrucción total de la uretra, provocando insuficiencia renal e infertilidad ¹⁴⁹. Una de las limitaciones de los injertos uretrales actuales de IT es su estenosis, por ello el uso de andamios con una correcta distribución de células autólogas

es considerada una alternativa prometedora ¹⁴⁹.

*Liu et al, 2020*¹⁴⁹, fabricaron andamios nanofibrosos tubulares de GT y PLLA con arquitectura jerárquica mediante electrohilado de mezcla, para promover la regeneración uretral a partir de la proliferación de EC y SMC autólogas ¹⁴⁹. Se describió la eficiencia de andamios nanofibrosos tubulares de PLLA puro, PLLA/GT (50:50), PLLA/GT (75:25). Fue demostrada la citocompatibilidad de ambos biopolímeros y la capacidad de la GT de mejorar la hidrofilia del andamio PLLA, promover la adhesión celular y dar elasticidad a las fibras. Fue seleccionado el andamio de PLLA/GT (75:25) para su estudio in vivo, debido a sus propiedades fisicoquímicas óptimas, microestructura y pistas nanotopográficas como rigidez, elasticidad, porosidad e hidrofilia, muy similares a la del tejido uretral nativo y superiores a los andamios PLLA y PLLA/GT (50:50) ([Figura 24A](#)). Se observó que el andamiaje nanofibroso de PLLA/GT (75:25) permitió la extensión orientada y la proliferación de EC y SMC autólogas, además de modular la expresión de queratina en EC y actina en SMC, junto con la síntesis de elastina orientada. Mediante ensayos in vitro se pudo observar la correcta distribución de EC en el interior de los andamios tubulares, y de SMC en el exterior, manteniendo la luz uretral en el injerto, esencial para evitar la estenosis uretral y permitir la evacuación de la orina ¹⁴⁹. In vivo se realizaron ensayos en conejos sometidos a un procedimiento de extracción de una porción uretral, en la cual fueron colocados los implantes nanofibrosos tubulares de PLLA, PLLA/GT (75:25) y autoinjertos, y fueron observados luego de 3 meses ([Figura 24B](#)). Se demostró que el andamio mantuvo la permeabilidad uretral a largo plazo y facilitó con éxito la epitelización del lumen, el crecimiento orientado de SMC y la angiogénesis. Se evidenció que el microambiente biomimético proporcionado por PLLA/GT (75:25) favoreció la generación de vasos sanguíneos, lo que satisfizo las necesidades metabólicas de las células SMC y EC, permitiendo el crecimiento celular con sus respectivas morfologías en forma de huso y de orientación triangular, respectivamente. Concluyendo con la elaboración de injertos con estructura uretral PLLA/GT, celularizados y funcionales para la regeneración uretral in vitro e in vivo, sin hiperplasia ni estenosis uretral ¹⁴⁹.

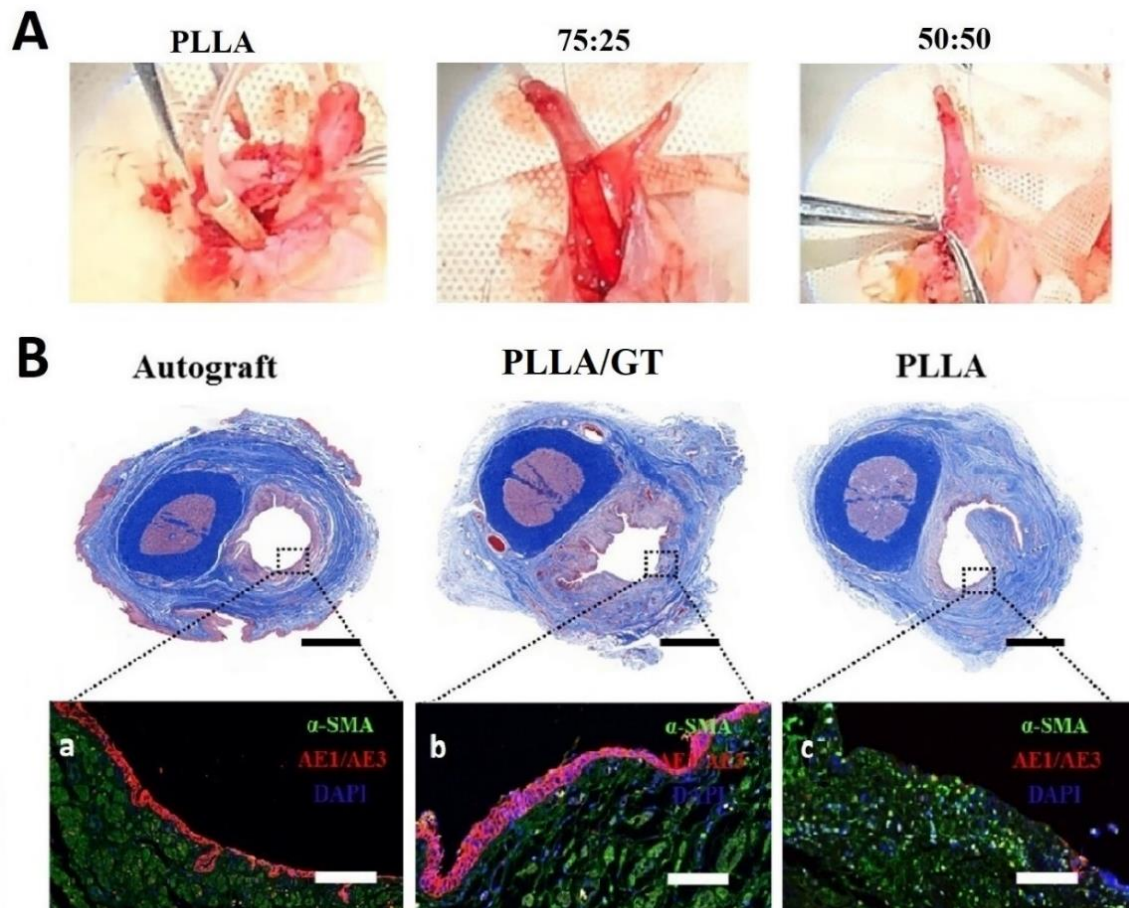


Figura 24. Construcción y evaluación de la funcionalidad de injertos autólogos tubulares de uretra. (A) Fotografías del ensayo in vivo realizado en uretras de conejos a partir de la extracción de una porción uretral y colocación de implantes nanofibroso tubulares de PLLA, PLLA/GT (75:25) y PLLA/GT (50:50). (B) Imágenes de tinción de Masson de la sección transversal de cada injerto autólogo tubular (autoinjerto, injerto de PLLA/GT y PLLA), implantado en el sitio defectuoso de la uretra 90 días después del trasplante. Colágeno (azul) y músculo liso (rojo). (a), (b) y (c) Micrografías de tinción fluorescente para tejido epitelial (rojo), tejido muscular liso (verde) y núcleos (azul). Adaptada de la fuente original ¹⁴⁹.

Las SMC también juegan un rol importante en el esófago. Este órgano encargado de empujar el bolo alimenticio hacia el estómago por contracciones de los músculos esofágicos circulares y longitudinales puede verse gravemente herido por traumatismos, defectos congénitos y cáncer de esófago ¹⁵⁰.

Los tratamientos con conductos gástricos pull-up o las interposiciones de colon, que utilizan el estómago e intestino grueso respectivamente, suelen emplearse para tratar los defectos esofágicos; pero, pueden causar complicaciones como problemas de digestión, reflujo,

estenosis e infección, y no en todos los defectos esofágicos pueden ser aplicados estos tratamientos ¹⁵⁰. El SE es una técnica prometedora para regenerar el esófago nativo dañado, al permitir la reconstrucción de una nueva MEC con características topográficas específicas y permitiendo la migración de células endógenas al andamio ¹⁵¹. Con el paso del tiempo, se ha logrado desarrollar aún más la técnica del SE para tener un mayor alcance, enfocado en mejorar la celularización de sus andamios sin importar la profundidad de este y obteniendo un andamio uniformemente sembrado ¹⁵⁰⁻¹⁵².

El electrohilado celular (CE), es una técnica reciente con un gran potencial en aplicaciones biomédicas debido a su capacidad para encapsular células vivas directamente en las fibras mientras permite el control de la formación de micropatrones, logrando mejorar la accesibilidad nutricional y la distribución celular en el andamio, manteniendo una alta viabilidad celular ^{150,151}. Gracias a las ventajas de CE, como la orientación de la morfología celular alineada, la celularización uniforme y la diferenciación acelerada de células, puede ser una estrategia eficaz para reconstruir los tejidos del músculo liso y tratar perforaciones esofágicas ¹⁵⁰.

Yeo et al., 2023, propusieron la reconstrucción de tejidos esofágicos mediante el uso del CE, SMC derivadas de células madre mesenquimales (MSC) y polímeros como el ALG y PCL ¹⁵⁰. Además, en este estudio se comparó el efecto de los micropatrones topográficos proporcionados por la tecnología CE y la bioimpresión 3D de células (CP) sobre la morfología celular ([Figura 25A](#)). Para CE y CP, se utilizó como biotinta una solución de ALG, polietilenglicol (PEG), células MSC obtenidas a partir de amígdalas humanas y células SMC derivadas de las MSC que fueron tratadas con un potente inductor de diferenciación a miofibroblastos, TGF- β 1, antes de ser procesadas (CE-MSC, CE-SMC, CP-MSC y CP-SMC). Se utilizaron electrodos paralelos para alinear las fibras de biotinta, las cuales fueron colocadas sobre una superficie de PCL electrohilado, recolectado en un tambor giratorio. Entre las técnicas de CE y CP, se seleccionó como superior a la técnica del CE, ya que, los ensayos in vitro demostraron que las células en CE-MSC y CE-SMC presentaron una morfología alargada, propia de las SMC, en comparación con las células de los andamios CP-MSC y CP-SMC, que tenían una forma redonda ([Figura 25B](#)); por lo cual, se demuestra que CE proporcionó un microambiente topográfico compatible para MSC y SMC y exhibió propiedades mecánicas mucho más apropiadas. El proceso de CE mostró una alta viabilidad celular superior al 90%, alineación y elongación de estructuras citoesqueléticas a lo largo de las fibras electrohiladas y el incremento de los niveles de expresión de proteínas de MEC relacionada con SMC, en comparación con CP. CE-SMC mostró una mayor proliferación celular en comparación con los otros grupos,

promovida por la estructura submicrónica del andamio, favorable para la migración celular, organización del citoesqueleto, extensión celular orientada y el intercambio de nutrientes; mientras que la diferenciación con TGF- β 1 incrementó los niveles de expresión de marcadores específicos de SMC. In vivo el andamio CE-SMC se aplicó como parche en esófagos perforados de ratas ([Figura 25C](#)) y se observó un proceso regenerativo mejorado por el aumento de los vasos sanguíneos recién formados, el reclutamiento de células epiteliales esofágicas y niveles de expresión de marcadores específicos de músculo liso. Sugiriendo así el potencial del CE como enfoque terapéutico para la regeneración de los tejidos de músculo liso y el potencial regenerativo de los andamios CE-SMC para tratar la perforación esofágica mediante la correcta reconstrucción de capas y reparación los tejidos del músculo liso ¹⁵⁰.

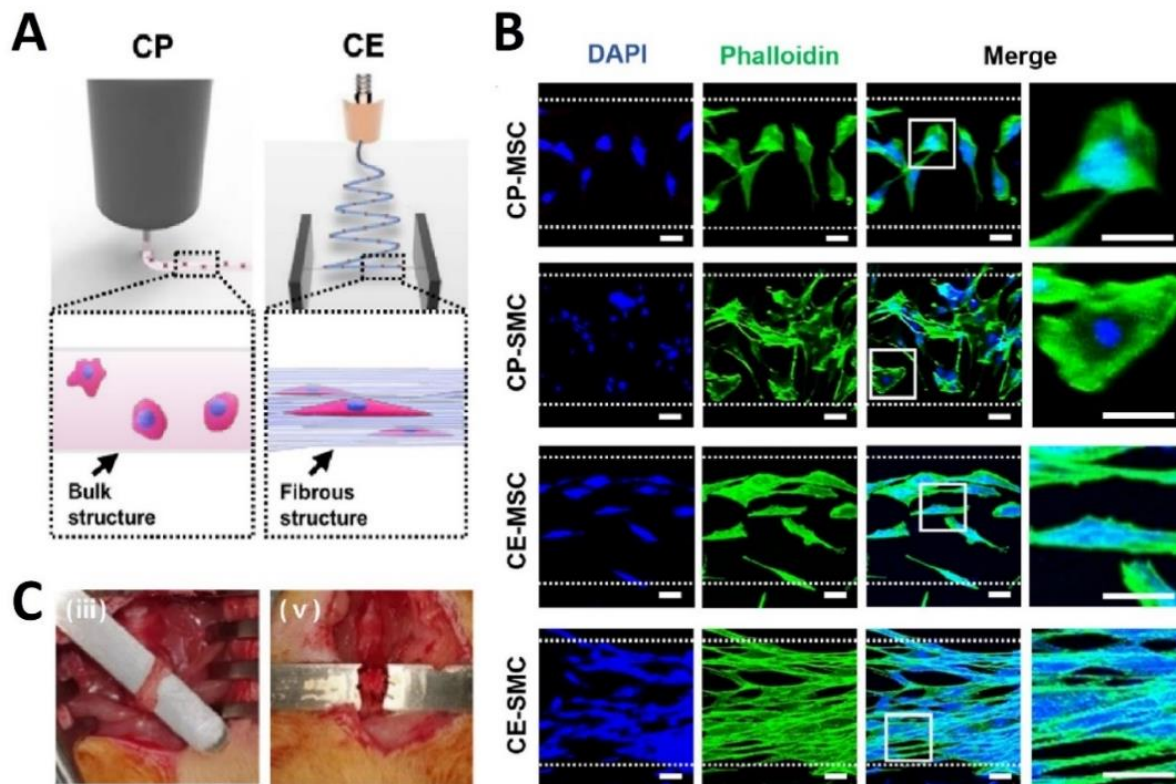


Figura 25. Reconstrucción de tejidos esofágicos mediante la técnica CE y CP. (A) Representación gráfica de la técnica CE y CP. (B) Imágenes de fluorescencia con tinción de faloidina/DAPI (actina/núcleo) después de 21 días de cultivo celular en andamios CE-SMC, CP-MSC, CE-SMC y CP-MSC. (C) Procedimiento quirúrgico del trasplante de parche CE-SMC en el modelo de rata con herida esofágica. Adaptada de la fuente original ¹⁵⁰.

8.4 Electrohilado en regeneración cardiovascular

El sistema cardiovascular es una red de órganos y tejidos esenciales para la vida, compuesto por el corazón, arterias, venas y capilares, que tienen como función oxigenar y transportar nutrientes a todas las células del cuerpo y eliminar sus productos de desecho ¹⁵³. Al tener un rol tan importante, por más mínima que sea la alteración puede afectar la salud del corazón y los vasos sanguíneos ¹⁵⁴. Afecciones como cardiopatías valvulares, enfermedades cardiovasculares como el estrechamiento o bloqueo de arterias coronarias y vasos sanguíneos, estenosis vascular, trombosis venosa y los infartos de miocardio presentan riesgos que podrían llevar desde una baja calidad de vida hasta la morbilidad de órganos y muerte del paciente ^{153,154}.

Los injertos vasculares de ingeniería tisular (TEVG) son sustitutos prometedores para construir el reemplazo funcional de los vasos sanguíneos, y a pesar de que los tratamientos existentes consisten en cirugías de reemplazo vascular como cirugías bypass (reubicación de un segmento de vena o arteria para crear nuevas rutas que restauren el flujo sanguíneo) y colocación de stents (dispositivo médico en forma de tubo o malla que se coloca dentro de una arteria o vaso sanguíneo para mantenerlo abierto y facilitar el flujo sanguíneo), que son ampliamente aceptadas por el cuerpo del paciente y se confía en que se produzca la revascularización, estos tratamientos enfrentan dificultades como la trombosis, formación de aneurismas, hiperplasia y endotelización inadecuada; desventajas que influyen en gran medida al fracaso de la cirugía ^{155,156}.

Para la reconstrucción de vasos sanguíneos es necesario tener en cuenta la estructura nativa de los vasos sanguíneos, que consta de tres capas con patrones distintos, una capa interna, media y externa ¹⁴⁹. La capa interna o túnica íntima está compuesta por CEV que están altamente orientadas en dirección longitudinal al vaso, proporcionando un efecto antitrombogénico, antiinflamatorio y delimitando el crecimiento de células en la zona íntima del vaso, la capa intermedia o túnica media está conformada por vSMC junto con fibras de colágeno, orientadas de manera circunferencial a lo largo del vaso para dotar al vaso de la fuerza mecánica necesaria para resistir altas presiones circulatorias, y finalmente la capa externa o túnica adventicia conformada por fibroblastos generalmente inactivos orientados al azar, que fortalecerán las propiedades mecánicas y darán una respuesta a diversos estímulos ya que actúan como células centinela, activándose ante cualquier necesidad o requerimiento del vaso sanguíneo ^{149,155}.

Teniendo en cuenta esto, la estrategia más eficiente para fabricar TEVG es el SE, ya que la MEC de los vasos sanguíneos nativos tienen una estructura fibrosa, por lo que los injertos

vasculares electrohilados se consideran réplicas ideales de los vasos sanguíneos nativos debido a sus estructuras porosas y fibrosas que favorecen la unión y proliferación celular, además facilita la alineación representativa de cada capa, permite la correcta distribución celular y utiliza materiales biocompatibles para la fabricación de TEVG ¹⁵⁶.

Guo et al., 2023, construyeron un injerto vascular de pequeño diámetro biomimético de tres capas basado en una solución de PCL, PLGA y GT, mediante electrohilado de mezcla, seguido del plegado y enrollado de las capas para obtener un andamio de tres capas, con una capa media e interna de fibras alineadas colocadas perpendicularmente entre sí y una capa externa de fibras orientadas al azar, otorgándole al andamio características especiales que imiten completamente la estructura multicapa de los vasos sanguíneos con una orientación de fibras correspondiente a los vasos sanguíneos nativos ¹⁵⁵. En cada capa se sembraron diferentes tipos de células, en la capa interna se sembraron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC), en la capa media células musculares lisas de aorta de ratón (A7r5) y en la capa externa células de fibroblastos embrionarios de ratón (NIH-3T3) ([Figura 26A I-III](#)). Los ensayos in vitro mostraron una arquitectura 3D de tres capas bien organizada con diferentes alineaciones fibrosas, sin delaminación, con buena biocompatibilidad y con la capacidad de mantener la morfología, extensión, orientación y proliferación celular similar a las células endoteliales, células musculares y fibroblastos de las capas de vasos nativos, con una correcta infiltración celular en las capas fibrosas. Los andamios contaron con propiedades mecánicas similares a los vasos sanguíneos nativos, esto debido a la imitación de la orientación y alineamiento de las fibras. Con ayuda de marcadores celulares específicos se pudo observar la correcta distribución de los tres tipos de células vasculares en las tres diferentes capas del andamio ([Figura 26B](#)). Mediante ensayos in vivo realizados a partir de la implantación de injertos en perros Beagle, se evaluó el potencial del injerto vascular de tres capas (TEVG) y se comparó con un injerto vascular de una sola capa (sTEVG), donde se observó que era mayor la cantidad de células que se distribuían en los andamios TEVG, en comparación de la escasa cantidad distribuida en toda la pared de sTEVG, también se obtuvo una infiltración celular completa a las 3 semanas en los andamios TEVG con las fibras hiladas reemplazadas por la MEC producida por las células, a comparación de sTEVG. Concluyendo así en un efecto sinérgico entre la guía que ofrecen las fibras orientadas y alineadas a las células, lo que promueven su migración, teniendo como resultado la reconstrucción de vasos sanguíneos biomiméticos con estructura tridimensional y organización celular similar a la nativa ¹⁵⁵.

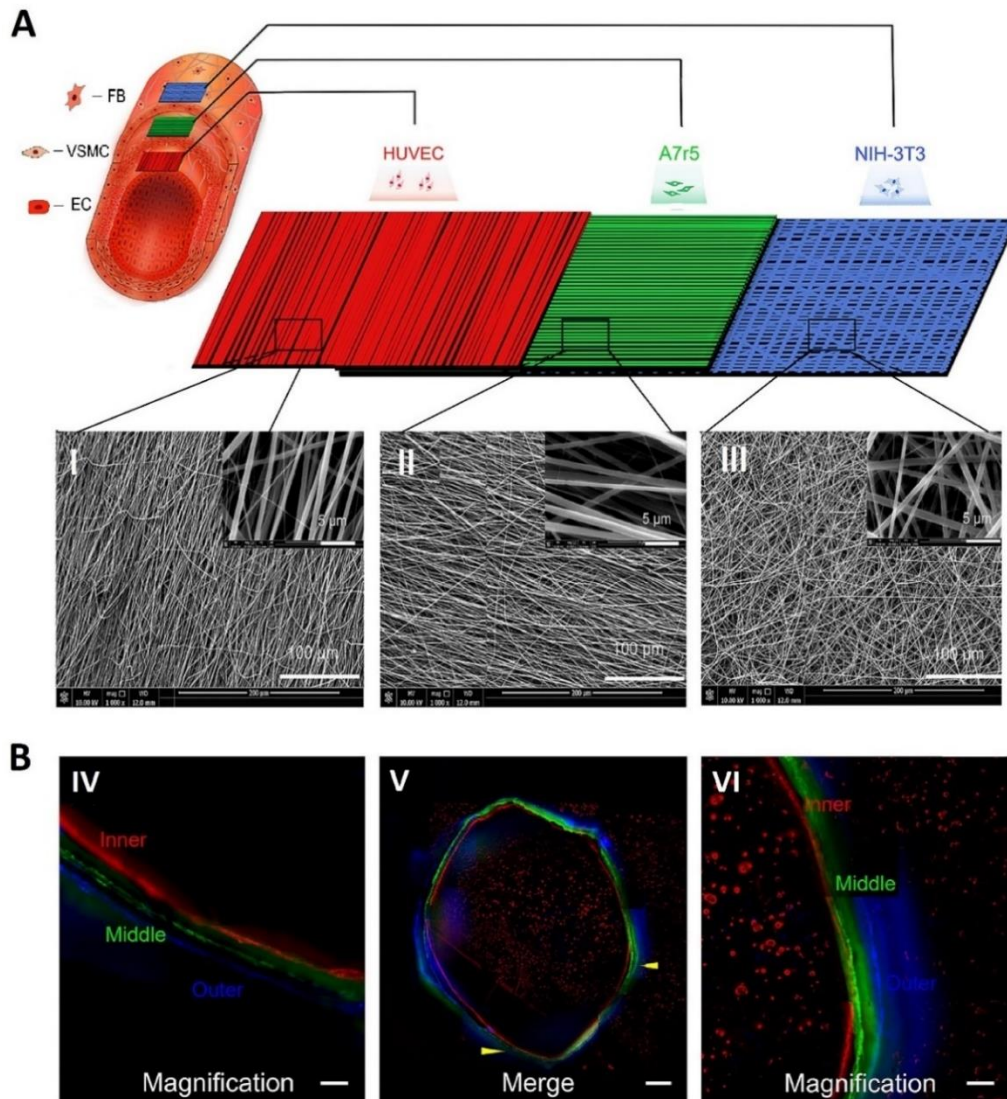


Figura 26. Preparación de TEVG biomiméticos de tres capas alineadas. (A) Esquematación de la distribución de las capas interior, media y exterior antes del laminado, sembradas con células HUVEC, A7r5 y NIH-3T3 respectivamente. (I-III) morfología de las fibras internas, medias y externas respectivamente. (B) Imágenes de fluorescencia de células en sección transversal de TEVG (IV-VI) Las 3 capas fusionadas, con células HUVEC (rojo) en la capa interna, células A7r5 (verde) en la capa intermedia y células NIH-3T3 (azul) en la capa externa. Adaptada de la fuente original ¹⁵⁵.

Otra de las afecciones comunes que sufre el sistema cardiovascular son las cardiopatías valvulares, las cuales son tratadas con dos tipos de prótesis, las mecánicas y las bioprótesis. Las prótesis de válvulas mecánicas, hechas de materiales sintéticos y metálicos, se benefician por su longevidad pero tienen un elevado riesgo de trombosis y tromboembolismo, por lo cual están ligadas a terapias de anticoagulación crónica, lo que indica un gasto postoperatorio elevado para

el paciente ¹⁵⁴. Por el contrario, las válvulas bioprotésicas, obtenidas a partir porcinos, bovinos o de humanos, no requieren un tratamiento anticoagulante; aun así, su rendimiento y durabilidad es de corto plazo, con el riesgo de que las válvulas puedan desgarrarse o calcificarse. Aunado a ello, el uso de estas válvulas suele acompañarse de un stent que brindará soporte a las prótesis; sin embargo, los stent acumulan calcio, lípidos, macrófagos y células inflamatorias en el sitio ubicado, lo cual produce un engrosamiento y endurecimiento de la zona, incluso provocando aterosclerosis ^{154,157}.

Se ha propuesto la solución de estos problemas con válvulas cardíacas diseñadas por ingeniería de tejidos (TEHV), ya que puede crear un andamio que reemplace las válvulas y a su vez permita el crecimiento de tejido endógeno, dejando válvulas autólogas y funcionales, que a su vez evitarían la terapia de anticoagulación, la calcificación del tejido y el uso de stents ¹⁵⁴. El control sobre la estructura y función del andamio es bastante complicado de lograr, y para la construcción de TEHV es necesario cumplir con la correcta elaboración de la morfología y arquitectura macroscópica, que cumpla con la mecánica y función del tejido nativo y tenga una microestructura que brinde un ambiente de crecimiento y proliferación celular ¹⁵⁴.

Gracias a la combinación de la técnica del SE y la técnica de deposición de doble componente (DCD) es posible conseguir resultados muy similares a los resultados esperados ¹⁵⁴. *D'Amore et al., 2018*, tuvieron como objetivo superar estas limitaciones mediante la introducción de la técnica DCD, una técnica de electrodeposición que hace uso de un colector con formas inspiradas en el órgano de interés, en este caso válvulas cardíacas ([Figura 27A y B](#)) ¹⁵⁴. Este colector está compuesto por 2 tipos de materiales, los conductores, que actuarán como la superficie recolectora de las fibras electrohiladas, y los aislantes, que reducirán la deposición de fibras en determinadas regiones, de tal forma que orienta selectivamente la deposición de las fibras en la superficie del colector, obteniendo la macro y microestructura de las válvulas y sus funciones requeridas. Mediante SE, elaboraron válvulas biodegradables de poli(uretano éster) urea (PEUU) que no necesitarían de un stent, utilizando colectores DCD con diferentes tamaños y anatomías, imitando las cuatro válvulas cardíacas, válvula mitral (MV), válvula tricúspide (TV), válvula aortica (AV) y válvula pulmonar (PV). Los ensayos in vitro demostraron que las válvulas diseñadas imitaban correctamente el grosor nativo, tenían una correcta geometría y al ser comparadas con una bioprótesis comercial, con el fin de aproximarse al tejido nativo, se observó un comportamiento mecánico comparable, con respecto al cierre y apertura de válvulas, permisión de un flujo adecuado de sangre y la resistencia que impone la válvula frente a la presión del flujo fisiológico. Los ensayos ex vivo se realizaron en un corazón de cerdo, retirando

la válvula tricúspide nativa y suturando la válvula diseñada en su lugar ([Figura 27C](#)). Se demostró una retención satisfactoria de las suturas y la correcta coaptación de valvas al ser expuestas a una presión auriculoventricular fisiológica, aunque su resistencia ante una presión máxima era menor a la válvula nativa. Se evaluó la resistencia mecánica de las válvulas diseñadas y se compararon con válvulas porcinas, resultando que las válvulas porcinas eran más rígidas que las diseñadas. Las válvulas auriculoventriculares diseñadas, MV y TV, mostraron un comportamiento más rígido y menos anisotrópico en comparación con las válvulas diseñadas AV y PV, aunque ambas tenían una buena coaptación. Una mayor anisotropía, es decir una mayor flexibilidad de AV y PV puede generar deformaciones. Por ende, los autores concluyeron con la necesidad de mejorar la anisotropía de las válvulas AV y PV presentadas en el estudio y reconocen el potencial de la combinación de la tecnología del SE con colectores DCD como una estrategia prometedora para mejorar el rendimiento de TEHV gracias al control simultáneo de la morfología, mecánica y estructura a micro y macroescala del andamio durante la producción de múltiples valvas completamente ensambladas y sin stent ¹⁵⁴.

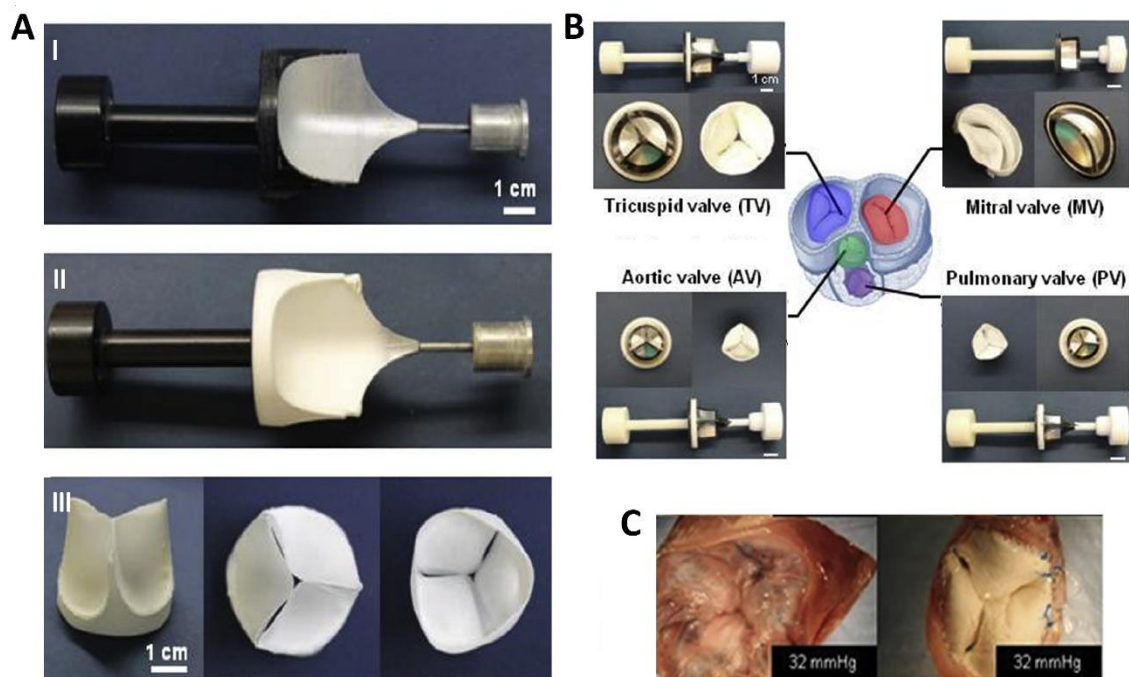


Figura 27. Reproducción morfológica de válvulas cardiacas a partir de la combinación de la técnica del SE y DCD. (A) Imágenes del colector de doble componente con morfología de válvula cardíaca. (I) Colector de doble componente antes de la deposición de fibras. (II) Colector después de la deposición de fibras. (III) Válvula de tres valvas extraída del mandril y recortada. (B) Técnica DCD aplicado a los cuatro tipos de válvulas. (C) Coaptación ex-vivo de válvula natural y diseñada. Adaptada de la fuente original ¹⁵⁴.

El infarto de miocardio isquémico (MI) es una de las afecciones más serias ocurridas a nivel cardiovascular, debido a la pérdida progresiva de cardiomiocitos, interrupción del suministro de sangre, la inflamación local y el agrandamiento de la cavidad del ventrículo izquierdo (VI), causando disfunción e insuficiencia cardiaca, lo que conduce a enfermedades y a la muerte^{158,159}.

La renovación a tiempo de los cardiomiocitos y la vascularización, son de gran importancia para el tratamiento del MI, por lo cual, los tratamientos efectivos requieren la introducción de cargas funcionales, como la inyección de células vivas, proteínas, el uso de láminas celulares y junto con el tratamiento con anticoagulantes¹⁵⁹. Aunque estos tratamientos tengan el objetivo de remodelar el tejido fibroso en la región infartada, proteger y mantener la función cardiaca, prevenir la expansión del área infartada y su adelgazamiento; tienen una deficiente retención de las células implantadas¹⁵⁹.

Los parches cardíacos electrohilados han mostrado un potencial prometedor para la regeneración del miocardio, ya que actúan como vehículos para la entrega de células y tienen un efecto mecánico que ayuda a mejorar la rigidez de la pared ventricular y evitar la dilatación o agrandamiento de la cavidad del VI¹⁶⁰. Teniendo en cuenta que con la técnica del SE es posible usar diferentes biopolímeros, se hace factible la obtención de un parche biodegradable, biocompatible, lo suficientemente elástico y fuerte para resistir las contracciones del corazón, con propiedades bioactivas que promuevan la regeneración celular, adhesión, crecimiento y funcionalidad celular¹⁵⁸. La unión de los parches electrohilados con terapias celulares ha mostrado resultados positivos para mejorar el rendimiento cardíaco^{158,159}. El uso de células madre tiene un gran potencial para facilitar la reparación endógena del miocardio infartado, a causa de los factores paracrinos secretados por estas células y su potencial de diferenciación¹⁵⁹.

Kai et al., 2014, fabricaron parches cardiacos nanofibrosos elásticos y biodegradables para el tratamiento de MI¹⁵⁸. Mediante SE se elaboraron nanofibras de PCL y GT, en las cuales se sembraron MSC aisladas de médula ósea de rata, debido a su potencial de autorrenovación y multipotencia¹⁵⁸. Se reportó la actividad de parches de PCL, PCL/GT y PCL/GT-cell (parches PCL/GT sembrados con MSC). Mediante ensayos in vitro se comparó la actividad celular en cubreobjetos de vidrio (GC), fibras de PCL y fibras de PCL/GT, y se observó que los andamios de PCL/GT tenían un crecimiento y viabilidad celular del 91.3%, significativamente mayor en comparación a GC y fibras de PCL. Además la siembra de células en PCL/GT resultó en una monocapa de células interconectadas y bien esparcidas, por lo que PCL/GT-cell y PCL/GT

fueron probadas in vivo. Los ensayos in vivo se realizaron en ratas con el miocardio infartado para evaluar el potencial de reparación de los parches. Luego de 4 semanas de implantar los parches nanofibrosos en el epicardio de los corazones infartados, se observó que tanto los parches de PCL/GT como PCL/GT-cell mejoraron significativamente la función cardíaca en comparación al control (sin parche). Los grupos tratados con PCL/GT-cell demostraron una correcta contracción del VI; y tanto en los grupos PCL/GT como PCL/GT-cell no se observó la expansión de la pared del VI ([Figura 28A](#)). Las zonas infartadas tratadas con PCL/GT-cell eran más gruesas que los grupos tratados con PCL/GT y el grupo control, evidenciando un mayor efecto de reparación cardíaca. Se observó el incremento de angiogénesis en las regiones infartadas y una mayor densidad de microvasos en el grupo PCL/GT-cell que en PCL/GT. Por lo cual, se demostró que gracias a las propiedades mecánicas de PCL/GT, los parches PCL/GT-cell implantados, restringieron la expansión del VI, evitaron el adelgazamiento de la pared y retuvieron su función cardíaca, proporcionando un soporte temporal ([Figura 28B](#)); mientras que las células MSC contribuyeron con la angiogénesis de los tejidos infartados a causa de la liberación de factores angiogénicos que intervinieron en la formación de microvasos. Los autores concluyeron que el parche nanofibroso PCL/GT-cell, tiene un gran potencial para su uso en la restricción ventricular para el tratamiento del infarto de miocardio ¹⁵⁸.

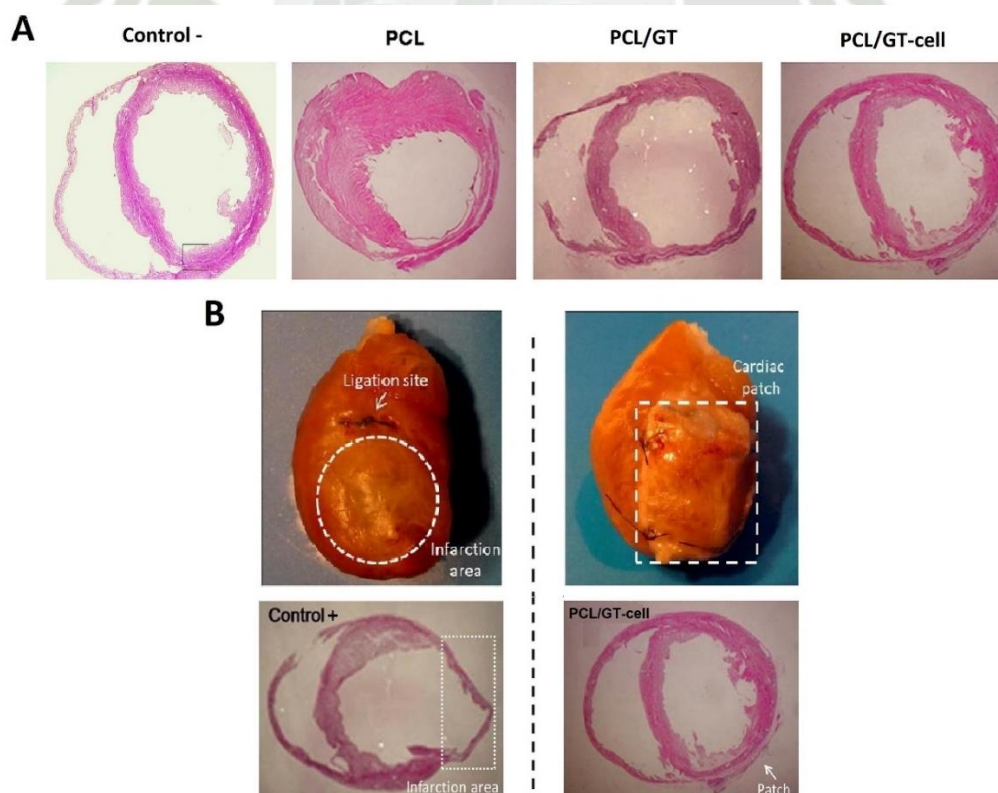


Figura 28. Evaluación de cambios morfológicos de la pared del VI después de 4 semanas del trasplante con parches electrohilados. (A) Microfotografías de las secciones transversales de

corazones tratados con parches PCL, PCL/GT, PCL/GT-cell después de un infarto de miocardio en comparación con un corazón no infartado (control -). (B) Fotografía comparativa del corazón infartado con expansión del VI (izquierda) y la implantación del parche cardíaco PCL/GT-cell sin expansión del VI (derecha). Adaptada de la fuente original ¹⁵⁸.

Wei et al., 2023, propusieron y fabricaron un nuevo tipo de parche cardíaco biocompatible multicapa, conformado por nanofibras electrohilada de PCL y SF, incorporadas con nanotubos de carbono de pared múltiple (CNT), que podría establecer conexiones eléctricas, y apilando capas de láminas de células madre derivadas de tejido adiposo marrón (BADSC) ([Figura 29A](#)), las cuales tienen un gran potencial para diferenciarse en células similares a los cardiomiocitos y secretar factores derivados de estos; con el fin de restaurar las funciones cardíacas después de un infarto de miocardio ¹⁵⁹. Se evaluó la actividad de los tratamientos con andamios PSN (nanofibras de PCL y SF), CPSN (CNT incorporado en nanofibras del andamio PSN), CNBS (CPSN con capas de BADSC) y CNBS-sus (CPSN con suspensión celular de BADSC que se administró mediante inyección intramiocárdica). Mediante ensayos in vitro se analizó la conductividad eléctrica de los andamios PSN y CPSN, donde se observó que la conductividad eléctrica del PSN mejoró significativamente al incorporar CNT. Junto con esto, se observó que CPSN apoyó y mejoró la diferenciación de BADSC hacia cardiomiocitos en comparación a PSN. También se informó la mejoría de la conductividad eléctrica del cultivo celular en CPSN, lo que sugirió que la diferenciación cardíaca funcional de las BADSC estaba regulada por los CNT. Para evaluar la actividad biológica celular, se comparó una matriz de matrigel acondicionada con factores secretados por CNBS (CNBS-CM) y una matriz sin acondicionamiento (control), donde se observó una migración de celular y una capacidad angiogénica superior al control, lo que demostró que el parche CNBS tenía capacidades para promover la migración, proliferación y formación de tubos endoteliales, importantes para la vascularización. Los ensayos in vivo consistieron en el trasplante y comparación de un grupo sin tratamiento (control), CPSN-sus y CNBS en ratas con infarto miocárdico. Se demostró que el parche CNBS dio como resultado una retención y estabilidad de las BADSC en la zona infartada del corazón hasta por 14 días después del trasplante, en comparación a CPSN-sus, que no retuvo las BADSC más de 7 días ([Figura 29B](#)). Luego de 4 semanas, se observó que el grupo tratado con CNBS promovió la reducción de la región infartada, evitó la ampliación del VI, disminuyó el área fibrótica y mostró una reducción significativa de células apoptóticas. En CNBS también se identificó una mayor reducción de la expresión de macrófagos M1 proinflamatorios y la orientación a la diferenciación y activación de los macrófagos M2

antiinflamatorios que contribuyen a la remodelación tisular y la angiogénesis, creando así un entorno inmuno-reparador para la regeneración del tejido ¹⁵⁹. Además la neovascularización, conexión celular y remodelación miocárdica fue superior en CNBS que en CPSN-sus y el grupo control. Concluyendo que, CPSN mejoró la resistencia mecánica, mientras que la lámina de BADSC proporcionó efectos reparadores, CNT ayudó a establecer la actividad eléctrica entre la región infartada y el miocardio sano y el parche CNBS aumentó la retención y estabilidad de las células in vivo, promovió la revascularización, mejoró la renovación de los cardiomiocitos y redujo la apoptosis celular. Con todas estas características los autores demostraron los efectos terapéuticos potenciales del uso de parches cardíacos CNBS para la remodelación miocárdica ¹⁵⁹.

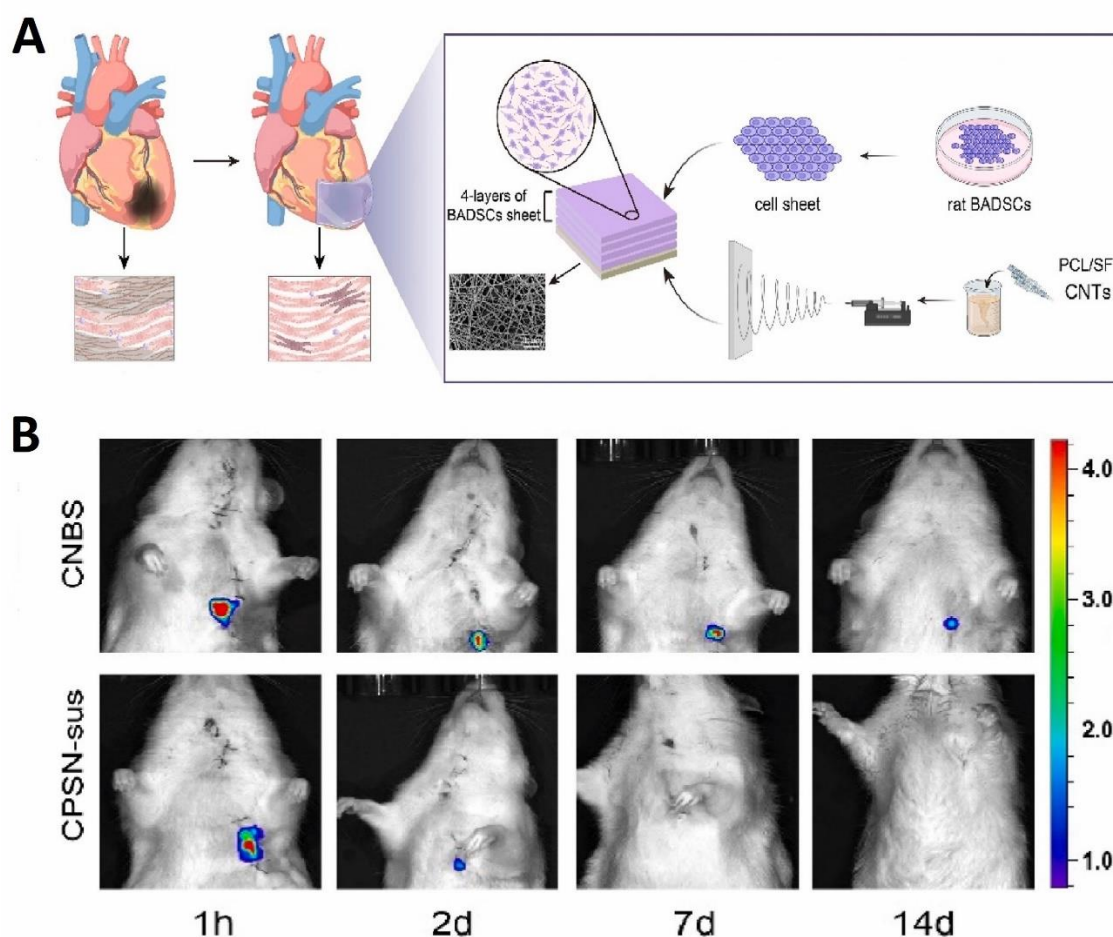


Figura 29. Estudio de parches con CNT y BADSC para el tratamiento de MI. (A) Ilustración esquemática de la fabricación de parches cardíacos CNBS y aplicación para el tratamiento de MI. (B) Retención y estabilidad de las BADSC alrededor del corazón a la hora, a los 2, 7 y 14 días después del trasplante con los parches CNBS y CPSN-sus. Adaptada de la fuente original ¹⁵⁹.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

- La ingeniería de tejidos (IT) ha surgido como un campo prometedor en la búsqueda de tratamientos innovadores para una variedad de condiciones médicas. La tecnología de electrohilado (SE) en particular ha ganado popularidad por ser una herramienta versátil para la producción de andamios biopoliméricos nanofibrosos con un gran potencial y propiedades deseables que imitan la matriz extracelular (MEC) y permiten la regeneración de tejidos en el cuerpo humano ¹¹⁶. Este tipo de desarrollo, que apunta a mejorar la salud de la población, debe ser fomentado e impulsado para potenciar la ingeniería biomédica los países ¹⁶¹. El futuro del uso del SE en la IT en países en vías de desarrollo como el Perú, donde la atención médica y la investigación científica se han incrementado en las últimas décadas, muestra perspectivas alentadoras y un poder revolucionario para el tratamiento de determinadas condiciones médicas ¹⁶².
- En la actualidad, el sistema de salud en el Perú enfrenta retos significativos en varios aspectos, como el tratamiento de quemados, que ha incrementado estos últimos años y con grupos pediátricos y adolescentes como poblaciones más vulnerables ¹⁶³. Un quemado requiere un periodo largo para sanar, en el cual tendrá dolor, sufrimiento físico y psicológico, su tratamiento es costoso e incluso la mortalidad incrementa por la presencia de infecciones o deshidratación ¹⁶⁴. El tratamiento de diabéticos, con gran incidencia en la población adulta del Perú, requieren una continuidad de cuidados para mantener el bienestar de la persona, medicamentos, dieta adecuada, cuidado con su actividad física, pruebas de laboratorio, lo cual incrementa los gastos en la vida diaria de los pacientes ¹⁶⁵. La población que no puede atenderse de manera adecuada sufre problemas de circulación, heridas, úlceras, entre otras complicaciones ¹⁶⁶. El tratamiento de imperfecciones óseas, que implican una cirugía como tratamiento, por ejemplo la colocación de placas fijadoras y tornillos para las disfunciones en hombro ¹⁶⁷, el reemplazo completo o parcial de cadera y rodillas ^{168,169}, el tratamiento de fractura tibial y femoral ocasionados por accidentes y osteítis ¹⁷⁰ y la colocación de implantes dentarios por edentulismo ¹⁷¹; todos estos tratamientos quirúrgicos pueden provocar inflamación por el implante, hay riesgo de infección en la herida quirúrgica y se puede dar el rechazo del implante ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Enfermedades cardiovasculares presentes con frecuencia en la población peruana son los infartos de miocardio, que como principal tratamiento tiene la toma de medicamentos anticoagulantes que puede empeorar la situación del infartado y aun con su aplicación la mortalidad es alta ^{172,173}; problemas en

válvulas cardiacas, que por lo general la solución es el reemplazo valvular por válvulas protésicas ¹⁷⁴ y enfermedades vascular que son tratadas mediante el uso de stent o catéter, donde se presentan altas tasas de trombosis y estenosis, por lo que tienen que pasar por procesos de revascularización adicionales ¹⁷⁵.

- Estos desafíos no solo se deben a las técnicas limitadas utilizadas, sino también a la dificultad para brindar atención médica a diferentes zonas de la población. En las áreas rurales, el acceso a servicios médicos es complicado debido a la falta de infraestructura y recursos adecuados ^{166,171}. Por otro lado, en las zonas urbanas, aunque la atención médica puede ser más accesible, el factor económico también se convierte en un obstáculo para muchas personas. La salud de la población se ve afectada tanto por la falta de acceso a la atención como por las dificultades financieras para recibir los tratamientos necesarios. Es crucial abordar estas cuestiones para mejorar la salud y bienestar de todos los ciudadanos peruanos, independientemente de su ubicación geográfica o su situación económica ^{166,171}.
- La IT junto con la técnica del SE podría ofrecer nuevas opciones de tratamiento para los problemas con válvulas cardiacas gracias a su capacidad de producir andamios valvulares adaptados a la anatomía valvular humana y permitir su propia celularización con células endógenas ¹⁵⁹. Puede aportar otra perspectiva para el tratamiento de infartos de miocardio, evitando riesgos y gastos posteriores mediante el uso de parches cardiacos ^{158,159}. Podría aportar con un nuevo tratamiento de problemas vasculares, mediante el uso de injertos biomiméticos de vasos sanguíneos de pequeño diámetro en vez del uso de stent o cateterización ¹⁵⁵. Es capaz de contribuir al desarrollo de prótesis óseas más avanzadas, mejorando la integración del implante y evitando el riesgo de rechazo, infecciones e inflamaciones mediante el recubrimiento de la superficie de los implantes con fibras electrohiladas ^{142,143}. Y finalmente puede ofrecer nuevas opciones económicas y de fácil disposición comercial para toda la población peruana, en el tratamiento de quemaduras graves, úlceras diabéticas y heridas en general, mediante la fabricación de andamios con propiedades antibacterianas, con liberación de fármacos controlada, que aceleren la cicatrización de herida y prevenga complicaciones ^{135,136,140}.
- Se requerirá una mayor investigación y desarrollo en el campo de la IT y el SE, además de infraestructura adecuada y la colaboración interdisciplinaria para comenzar a implementar estas tecnologías en Perú.

10 CONCLUSIONES

- **PRIMERA**

Los andamios son estructuras tridimensionales que pueden actuar como un soporte temporal para el crecimiento celular. Por tal motivo, son esenciales en ingeniería de tejidos (IT), ya que pueden brindar un entorno propicio para el crecimiento y la regeneración de órganos y tejidos. Los andamios cumplen con ciertos requisitos para su uso en IT, como tener la capacidad de imitar la matriz extracelular (MEC) de los tejidos humanos, tener buena porosidad interconectada, ser biocompatibles y biodegradables, con buena resistencia mecánica según el tipo de tejido a regenerar y con productos no tóxicos. Gracias a estas características, los andamios son capaces de mejorar o reemplazar tejidos y órganos dañados.

- **SEGUNDA**

Existen diferentes técnicas para la producción de andamios, como el espumado de gas, síntesis de plantillas, separación de fases, autoensamblaje y liofilización. Todas estas técnicas son capaces de crear andamios de escala micrométrica con baja resolución, es decir, una pobre porosidad, baja interconectividad porosa, un tamaño de poro poco adecuado y están limitadas a obtener estructuras con escala micrométrica, mas no con escala nanométrica correspondiente a la MEC de los tejidos humanos. Por ello el surgimiento de nuevas técnicas como la impresión 3D y el electrohilado (SE) dieron nuevas perspectivas y propiedades avanzadas a los andamios, como una mayor porosidad, una mejor interconectividad porosa, permisibilidad en el uso de más materiales y la posibilidad de llegar a estructurar andamios a escala micro y nanométrica.

- **TERCERA**

El SE es una técnica que aprovecha la aplicación de fuerzas electrostáticas para producir estructuras de escala micro y nanométrica fácilmente. En el área biomédica, la IT emplea la técnica del SE debido a su gran potencial y capacidad de crear andamios que mimetizan un micro y nanoambiente similar a la MEC de los tejidos nativos, junto con el uso de una amplia gama de biopolímeros y moléculas bioactivas. Aunado a ello, el SE tiene la facultad de electrohilar, cargar y liberar moléculas bioactivas como fármacos y factores de crecimiento sin afectar su funcionabilidad, además de células vivas sin comprometer su viabilidad, mediante el electrohilado celular (CE). Por otra parte, se

han desarrollado diferentes configuraciones del SE, como el electrohilado de mezcla, emulsión, coaxial y lado a lado, para modificar la composición fisicoquímica de las fibras. También se ha cambiado el típico recolector estacionario por recolectores que mediante fuerzas mecánicas, electrostáticas o magnéticas permiten la alineación de las fibras electrohiladas, lo cual permite extender su aplicabilidad a otros tejidos.

- **CUARTA**

En estos últimos años, la técnica del SE es la más utilizada ya que, a comparación de las otras técnicas, esta puede crear andamios fibrosos de manera simple, rápida y económica; además cumple con facilidad la mimetización de un ambiente micro y nanométrico. Los andamios electrohilados tienen una gran porosidad interconectada que permitirá la correcta infiltración celular y difusión de gases y nutrientes; así mismo, tiene un gran área superficial para la adhesión celular; sumado a esto, permite el uso de una amplia gama de materiales, los cuales brindarán mejores características biológicas y estructurales a los andamios electrohilados. No obstante, también tiene algunas desventajas, como el uso de solventes tóxicos y dificultad para crear estructuras 3D complejas. A pesar de ello, el SE ha llamado la atención de los investigadores por su relativa sencillez y gran potencial, por lo cual gracias a su amplio estudio, se está logrando superar sus desventajas y optimizar los andamios electrohilados, ampliando así su utilidad para diversas aplicaciones. El uso de solventes tóxicos es un reto superado gracias al estudio, síntesis e implementación de disolventes verdes; por otro lado, la dificultad para la obtención de estructuras tridimensionales complejas está siendo vencida gracias a su combinación con otras técnicas, como la técnica de deposición de doble componente (DCD), el electrohilado de fusión (ME) o escritura por electrohilado por fusión (MEW).

- **QUINTA**

El proceso del SE típico consiste en la preparación de una solución polimérica a partir de la disolución de un polímero en un solvente. Esta solución será cargada en una jeringa con boquilla metálica, la solución polimérica será empujada de forma continua y controlada a la boquilla mediante una bomba de jeringa. La boquilla que estará conectada a una fuente de alto voltaje y será cargada eléctricamente, ayudará a la extrusión de la solución polimérica. Al igual que la boquilla, el colector será conectado a la fuente de alto voltaje y a tierra, quedando con una polaridad opuesta a la de la

boquilla, formando así una gradiente de campo eléctrico entre la boquilla y el colector. De la punta de la boquilla saldrá el chorro de solución polimérica que pasará por la gradiente del campo eléctrico hasta llegar al colector; durante este trayecto el chorro será afectado por diferentes inestabilidades que lo ayudarán a estirar y por ende disminuir su diámetro, formando fibras de escalas micro y nanométricas. Finalmente las fibras serán recolectadas en la placa metálica colectora.

- **SEXTA**

Los biopolímeros más utilizados en la técnica del SE para su uso en IT son el ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), gelatina (GT), alginato (ALG), fibroína de seda (SF) y quitosano (CS), destacando sus ventajas en términos de biocompatibilidad, biodegradabilidad, electrohilabilidad y funcionalización.

- **SÉPTIMA**

Los estudios realizados sobre las aplicaciones de la técnica del SE en IT abordan con mayor frecuencia el campo de la regeneración de piel, huesos, musculo y sistema cardiovascular. En cada uno de estos tejidos los andamios juegan un rol importante, como apósitos, para la regeneración de piel, cargados con fármacos antiinflamatorios y antibióticos para el tratamiento de heridas producidas por traumatismos, cirugías, quemaduras graves o heridas ocasionadas por enfermedades vasculares periféricas como úlceras por diabetes o escaras. Como recubrimiento de prótesis e implantes, en regeneración de tejido óseo para evitar rechazos, inflamación e infecciones. También como andamios cargados con factores osteoinductores, para impulsar el rápido crecimiento y diferenciación celular en defectos óseos. Como injertos vasculares, injertos uretrales, andamios para reconstrucción de esófago y de vejiga, para la regeneración de musculo liso, con estructura tubular, multicapa y fibras alineadas, al igual que la MEC de musculo liso nativo. Como injertos vasculares, prótesis de válvulas cardíacas y parches cardíacos para la regeneración cardiovascular, mediante estructuras tridimensionales funcionales basadas en el órgano de interés, en este caso los vasos sanguíneos y las válvulas cardíacas. Así como andamios portadores de células para mantener y promover la regeneración, crecimiento y funcionalidad celular en la pared del miocardio luego de un infarto miocárdico.

11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bahremandi E, Mohammadalizadeh Z, Mukherjee S, Karbasi S. Incorporation of inorganic bioceramics into electrospun scaffolds for tissue engineering applications: A review. *Ceram Int* [Internet]. 2022;48:8803–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.12.125>
2. Eugenis I, Wu D, Rando T. Cells, scaffolds, and bioactive factors: Engineering strategies for improving regeneration following volumetric muscle loss. *Biomaterials* [Internet]. 2021;278:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121173>
3. Mohammadalizadeh Z, Bahremandi E, Karbasi S. Recent advances in modification strategies of pre- and post-electrospinning of nanofiber scaffolds in tissue engineering. *React Funct Polym* [Internet]. 2022;172:1–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2022.105202>
4. Mouthuy P, Groszkowski L, Ye H. Performances of a portable electrospinning apparatus. *Biotechnol Lett* [Internet]. 2015;37:1107–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1760-6>
5. Liu Z, Ramakrishna S, Liu X. Electrospinning and emerging healthcare and medicine possibilities. *APL Bioeng* [Internet]. 2020;4:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1063/5.0012309>
6. Jafari M, Paknejad Z, Rad M, Motamedian S, Eghbal M, Nadjmi N, et al. Polymeric scaffolds in tissue engineering: a literature review. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* [Internet]. 2017;105:431–59. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33547>
7. Szentivanyi A, Zernetsch H, Menzel H, Glasmacher B. A review of developments in electrospinning technology: New opportunities for the design of artificial tissue structures. *Int J Artif Organs* [Internet]. 2011;34:986–97. Available from: <https://doi.org/10.5301/ijao.5000062>
8. Uyar T, Kny E. Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications. In: *Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications* [Internet]. Woodhead Publishing; 2017. p. 1–424. Available from: <http://doi.org/10.1016/B978-0-08-101022-8.00001-6>
9. Omer S, Forgách L, Zelkó R, Sebe I. Scale-up of electrospinning: Market overview of

- products and devices for pharmaceutical and biomedical purposes. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021;13:1–21. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020286>
10. Alamein M, Stephens S, Liu Q, Skabo S, Warnke P. Mass production of nanofibrous extracellular matrix with controlled 3D morphology for large-scale soft tissue regeneration. *Tissue Eng - Part C Methods* [Internet]. 2013;19:458–72. Available from: <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2012.0417>
 11. Zare M, Dziemidowicz K, Williams G, Ramakrishna S. Encapsulation of pharmaceutical and nutraceutical active ingredients using electrospinning processes. *Nanomaterials* [Internet]. 2021;11:1–15. Available from: <https://doi.org/10.3390/nano11081968>
 12. Kishan A, Cosgriff E. Recent advancements in electrospinning design for tissue engineering applications: A review. *J Biomed Mater Res - Part A* [Internet]. 2017;105:2892–905. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36124>
 13. Sill T, von Recum H. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* [Internet]. 2008;29:1989–2006. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.011>
 14. Velema J, Kaplan D. Biopolymer-based biomaterials as scaffolds for tissue engineering. *Adv Biochem Eng Biotechnol* [Internet]. 2006;102:187–238. Available from: https://doi.org/10.1007/10_013
 15. Hasanzadeh R, Azdast T, Mojaver M, Darvishi M, Park C. Cost-effective and reproducible technologies for fabrication of tissue engineered scaffolds: The state of the art and future perspectives. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2022;244:1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.124681>
 16. Tarrahi R, Khataee A, Karimi A, Yoon Y. The latest achievements in plant cellulose-based biomaterials for tissue engineering focusing on skin repair. *Chemosphere* [Internet]. 2022;288:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132529>
 17. Pang M, Huang Y, Meng F, Zhuang Y, Liu H, Du M, et al. Application of bacterial cellulose in skin and bone tissue engineering. *Eur Polym J* [Internet]. 2020;122:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109365>
 18. Huang Z, Zhang Y, Ramakrishna S, Lim C. Electrospinning and mechanical

- characterization of gelatin nanofibers. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2004;45:5361–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.04.005>
19. Rahmati M, Mills D, Urbanska A, Saeb M, Venugopal J, Ramakrishna S, et al. Electrospinning for tissue engineering applications. *Prog Mater Sci* [Internet]. 2021;117:1–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100721>
 20. Garg T, Singh O, Arora S, Murthy R. Scaffold: A novel carrier for cell and drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* [Internet]. 2012;29:1–63. Available from: <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v29.i1.10>
 21. Sell S, McClure M, Garg K, Wolfe P, Bowlin G. Electrospinning of collagen/biopolymers for regenerative medicine and cardiovascular tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2009;61:1007–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.012>
 22. Eltom A, Zhong G, Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. *Adv Mater Sci Eng* [Internet]. 2019;2019:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/3429527>
 23. Arifin N, Sudin I, Ngadiman N, Ishak M. A Comprehensive Review of Biopolymer Fabrication in Additive Manufacturing Processing for 3D-Tissue-Engineering Scaffolds. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2022;14:1–22. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym14102119>
 24. Mabrouk M, Beherei H, Das D. Recent progress in the fabrication techniques of 3D scaffolds for tissue engineering. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2020;110:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110716>
 25. Asmatulu R, Khan W. Introduction to electrospun nanofibers. In: *Synthesis and Applications of Electrospun Nanofibers* [Internet]. 2019. p. 1–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813914-1.00001-8>
 26. Smith J, Mele E. Electrospinning and Additive Manufacturing: Adding Three-Dimensionality to Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2021;9:1–7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.674738>
 27. Kumbar S, James R, Nukavarapu S, Laurencin C. Electrospun nanofiber scaffolds: Engineering soft tissues. *Biomed Mater* [Internet]. 2008;3:1–15. Available from:

<http://iopscience.iop.org/1748-605X/3/3/034002>

28. Saeed M, Beigi-Boroujeni S, Rajabi S, Rafati Ashteiani G, Dolatfarahi M, Özcan M. A simple, green chemistry technology for fabrication of tissue-engineered scaffolds based on mussel-inspired 3D centrifugal spun. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2021;121:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111849>
29. Naziri S, Vatanpour V, Koyuncu I. Green solvents in polymeric membrane fabrication: A review. *Sep Purif Technol* [Internet]. 2022;298:1–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2022.121691>
30. Avossa J, Herwig G, Toncelli C, Itef F, Rossi R. Electrospinning based on benign solvents: current definitions, implications and strategies. *Green Chem* [Internet]. 2022;24:2347–75. Available from: <https://doi.org/10.1039/D1GC04252A>
31. Kim D, Nunes S. Green solvents for membrane manufacture: Recent trends and perspectives. *Curr Opin Green Sustain Chem* [Internet]. 2021;28:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2020.100427>
32. Liu J, Zou Q, Wang C, Lin M, Li Y, Zhang R, et al. Electrospinning and 3D printed hybrid bi-layer scaffold for guided bone regeneration. *Mater Des* [Internet]. 2021;210:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.110047>
33. Wang Z, Wang H, Xiong J, Li J, Miao X, Lan X, et al. Fabrication and in vitro evaluation of PCL/gelatin hierarchical scaffolds based on melt electrospinning writing and solution electrospinning for bone regeneration. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2021;128:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112287>
34. Zhang Z, Feng Y, Wang L, Liu D, Qin C, Shi Y. A review of preparation methods of porous skin tissue engineering scaffolds. *Mater Today Commun* [Internet]. 2022;32:1–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104109>
35. Afshari M. Modeling and simulation of the electrospinning process. In: *Electrospun Nanofibers* [Internet]. 2017. p. 277–301. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100907-9.00012-X>
36. Lu T, Li Y, Chen T. Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2013;8:337–50. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJN.S38635>

37. Do A, Khorsand B, Geary S, Salem A. 3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2015;4:1742–62. Available from: <https://doi.org/10.1002/adhm.201500168>
38. Braghirolli D, Steffens D, Pranke P. Electrospinning for regenerative medicine: A review of the main topics. *Drug Discov Today* [Internet]. 2014;19:743–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.03.024>
39. Zhao P, Gu H, Mi H, Rao C, Fu J, Turng L sheng. Fabrication of scaffolds in tissue engineering: A review. *Front Mech Eng* [Internet]. 2018;13:107–19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11465-018-0496-8>
40. Xue J, Wu T, Dai Y, Xia Y, States U, States U. Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. *Chem Rev* [Internet]. 2019;119:5298–415. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593>
41. Luraghi A, Peri F, Moroni L. Electrospinning for drug delivery applications: A review. *J Control Release* [Internet]. 2021;334:463–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033>
42. Bhardwaj N, Kundu S. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2010;28:325–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>
43. Valizadeh A, Farkhani S. Electrospinning and electrospun nanofibres. *IET Nanobiotechnology* [Internet]. 2014;8:83–92. Available from: <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2012.0040>
44. Shepa I, Mudra E, Dusza J. Electrospinning through the prism of time. *Mater Today Chem* [Internet]. 2021;21:1–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2021.100543>
45. Rogina A. Electrospinning process: Versatile preparation method for biodegradable and natural polymers and biocomposite systems applied in tissue engineering and drug delivery. *Appl Surf Sci* [Internet]. 2014;296:221–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.01.098>
46. Rostamabadi H, Assadpour E, Tabarestani H, Falsafi S, Jafari S. Electrospinning approach for nanoencapsulation of bioactive compounds; recent advances and innovations. *Trends Food Sci Technol* [Internet]. 2020;100:190–209. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.04.012>
47. Tan S, Teoh X, Le Hwang J, Khong Z, Sejare R, Almashhadani A, et al. Electrospinning and its potential in fabricating pharmaceutical dosage form. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2022;76:1–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103761>
 48. Pham Q, Sharma U, Mikos A. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: A review. *Tissue Eng* [Internet]. 2006;12:1197–211. Available from: <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.1197>
 49. Chen K, Hu H, Zeng Y, Pan H, Wang S, Zhang Y, et al. Recent advances in electrospun nanofibers for wound dressing. *Eur Polym J* [Internet]. 2022;178:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111490>
 50. Rezvani E, Khosravi F, Neisiany R, Shakiba M, Zare M, Lakshminarayanan R, et al. Advances in electrospinning of aligned nanofiber scaffolds used for wound dressings. *Curr Opin Biomed Eng* [Internet]. 2022;22:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2022.10039>
 51. Han D, Steckl AJ. Coaxial Electrospinning Formation of Complex Polymer Fibers and their Applications. *Chempluschem* [Internet]. 2019;84:1453–97. Available from: <https://doi.org/10.1002/cplu.201900281>
 52. Xie X, Chen Y, Wang X, Xu X, Shen Y, Khan A, et al. Electrospinning nanofiber scaffolds for soft and hard tissue regeneration. *J Mater Sci Technol* [Internet]. 2020;59:243–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2020.04.037>
 53. Robinson A, Pérez A, Ali SC, González J, Holloway J, Cosgriff E. Comparative analysis of fiber alignment methods in electrospinning. *Matter* [Internet]. 2021;4:821–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.12.022>
 54. Rivera P, Villegas C, Cabezas R, Pérez B, Torres A, de Dicastillo C, et al. Development of PLA suture materials by extrusion, electrospinning and supercritical CO₂ impregnation of ibuprofen and naproxen. *J Supercrit Fluids* [Internet]. 2023;194:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.105854>
 55. Herrero M, Alberdi S, González M, Vilariño G, Rodríguez J, Vallés A, et al. Influence of chemistry and fiber diameter of electrospun PLA, PCL and their blend membranes, intended as cell supports, on their biological behavior. *Polym Test* [Internet]. 2021;103:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107364>

56. Saniei H, Mousavi S. Surface modification of PLA 3D-printed implants by electrospinning with enhanced bioactivity and cell affinity. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2020;196:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.122467>
57. Chong W, Shen S, Li Y, Trinchi A, Pejak D, Kyratzis I, et al. Biodegradable PLA-ZnO nanocomposite biomaterials with antibacterial properties, tissue engineering viability, and enhanced biocompatibility. *Smart Mater Manuf* [Internet]. 2023;1:1–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smmf.2022.100004>
58. Gutiérrez M, Escobar V, Pozos A, Escobar D. RGD-functionalization of PLA/starch scaffolds obtained by electrospinning and evaluated in vitro for potential bone regeneration. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2019;96:798–806. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.003>
59. Sartore L, Pandini S, Dey K, Bignotti F, Chiellini F. A versatile cell-friendly approach to produce PLA-based 3D micro-macro-porous blends for tissue engineering scaffolds. *Materialia* [Internet]. 2020;9:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2020.100615>
60. Alharbi H, Luqman M, Fouad H, Khalil K, Alharthi N. Viscoelastic behavior of core-shell structured nanofibers of PLA and PVA produced by coaxial electrospinning. *Polym Test* [Internet]. 2018;67:136–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.02.026>
61. Hashemi S, Mehrabi M, Ehterami A, Gharravi A, Bitaraf F, Salehi M. In-vitro and in-vivo studies of PLA / PCL / gelatin composite scaffold containing ascorbic acid for bone regeneration. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2021;61:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102077>
62. Fan Y, Miao X, Hou C, Wang J, Lin J, Bian F. High tensile performance of PLA fiber-reinforced PCL composite via a synergistic process of strain and crystallization. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2023;270:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.125778>
63. Niu Y, Stadler F, Fang J, Galluzzi M. Hyaluronic acid-functionalized poly-lactic acid (PLA) microfibers regulate vascular endothelial cell proliferation and phenotypic shape expression. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2021;206:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111970>

64. Rani G, Sharma S. Biopolymers, Bioplastics and Biodegradability: An Introduction. In: Encyclopedia of Materials: Plastics and Polymers [Internet]. 2022. p. 474–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820352-1.00131-0>
65. Dhanasekaran N, Muthuvelu K, Arumugasamy S. Recent Advancement in Biomedical Applications of Polycaprolactone and Polycaprolactone-Based Materials. In: Encyclopedia of Materials: Plastics and Polymers [Internet]. 2022. p. 795–809. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820352-1.00217-0>
66. McKeen L. The effect of heat aging on the properties of sustainable polymers. In: The Effect of Long Term Thermal Exposure on Plastics and Elastomers [Internet]. 2021. p. 313–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85436-8.00001-1>
67. Voniatis C, Barczikai D, Gyulai G, Jedlovsky A. Fabrication and characterisation of electrospun Polycaprolactone/Polysuccinimide composite meshes. J Mol Liq [Internet]. 2021;323:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115094>
68. Mkhabela V, Ray S. Biodegradation and bioresorption of poly(ϵ -caprolactone) nanocomposite scaffolds. Int J Biol Macromol [Internet]. 2015;79:186–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.04.056>
69. Borkar T, Goenka V, Jaiswal A. Application of poly- ϵ -caprolactone in extrusion-based bioprinting. Bioprinting [Internet]. 2021;21:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00111>
70. Kim S. Application of the three-dimensionally printed biodegradable polycaprolactone (PCL) mesh in repair of orbital wall fractures. J Cranio-Maxillofacial Surg [Internet]. 2019;47:1065–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.03.009>
71. Zhu T, Zhu J, Lu S, Mo X. Evaluation of electrospun PCL diol-based elastomer fibers as a beneficial matrix for vascular tissue engineering. Colloids Surfaces B Biointerfaces [Internet]. 2022;220:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112963>
72. Gautam S, Purohit S, Singh H, Dinda A, Potdar P, Sharma C, et al. Surface modification of PCL-gelatin-chitosan electrospun scaffold by nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering. Mater Today Commun [Internet]. 2023;34:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.105237>
73. Singhal P. Preparation and characterization of poly (E-CAPROLACTONE) nano fibers

- by electrospinning technique for tissue engineering applications. *Mater Today Proc* [Internet]. 2020;37:2997–3001. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.08.716>
74. Sowmya B, Panda P. Electrospinning of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and poly ethylene glycol (PEG) composite nanofiber membranes using methyl ethyl ketone (MEK) and N,N'-dimethyl acetamide (DMAc) solvent mixture for anti-adhesion applications. *Mater Today Commun* [Internet]. 2022;33:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104718>
75. Gangolphe L, Leon C, Nottelet B, Déjean S, Bethry A, Pinese C, et al. Electrospun microstructured PLA-based scaffolds featuring relevant anisotropic, mechanical and degradation characteristics for soft tissue engineering. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2021;129:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112339>
76. Altunordu G, Tezcaner A, Evis Z, Keskin D. Improvement of Bioactivity with Dual Bioceramic Incorporation to Nanofibrous PCL Scaffolds. *Materialia* [Internet]. 2023;27:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2023.101699>
77. Pattanashetti N, Achari D, Torvi A, Doddamani R, Kariduraganavar M. Development of multilayered nanofibrous scaffolds with PCL and PVA:NaAlg using electrospinning technique for bone tissue regeneration. *Materialia* [Internet]. 2020;12:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2020.100826>
78. Low Y, Andriyana A, Ang B, Zainal Abidin N. Bioresorbable and degradable behaviors of PGA: Current state and future prospects. *Polym Eng Sci* [Internet]. 2020;60:2657–75. Available from: <https://doi.org/10.1002/pen.25508>
79. Benatti A, Pattaro A, Rodrigues A, Xavier M, Kaasi A, Rocha M, et al. Bioreabsorbable polymers for tissue engineering: PLA, PGA, and their copolymers. In: *Materials for Biomedical Engineering: Hydrogels and Polymer-based Scaffolds* [Internet]. 2019. p. 83–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816901-8.00004-3>
80. Mhiri S, Mignard N, Abid M, Prochazka F, Majeste JC, Taha M. Thermally reversible and biodegradable polyglycolic-acid-based networks. *Eur Polym J* [Internet]. 2017;88:292–310. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.01.020>
81. Zhang J, Song C, Han Y, Xi Z, Zhao L, Cen L, et al. Regulation of inflammatory response to polyglycolic acid scaffolds through incorporation of sodium tripolyphosphate. *Eur*

- Polym J [Internet]. 2020;122:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109349>
82. Zhang J, Xie B, Xi Z, Zhao L, Cen L, Yang Y. A comparable study of polyglycolic acid's degradation on macrophages activation. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2020;109:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110574>
83. Afewerki S, Harb S, Stocco T, Ruiz G, Lobo A. Polymers for surgical sutures. In: *Advanced Technologies and Polymer Materials for Surgical Sutures* [Internet]. 2023. p. 95–128. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819750-9.00004-8>
84. Growney E, Hixon K, Kadakia P, Dunn A, Sell S. Electrospun biomaterials for dermal regeneration. In: *Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications: Research, Design and Commercialization* [Internet]. 2017. p. 179–231. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101022-8.00005-3>
85. Paskiabi F, Mirzaei E, Amani A, Shokrgozar M, Saber R, Faridi R. Optimizing parameters on alignment of PCL/PGA nanofibrous scaffold: An artificial neural networks approach. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2015;81:1089–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.040>
86. Tao D, Higaki Y, Ma W, Wu H, Shinohara T, Yano T, et al. Chain orientation in poly(glycolic acid)/halloysite nanotube hybrid electrospun fibers. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2015;60:284–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.01.048>
87. Pérez A, Reyes E, González J. Production of chitosan nanofibers using the HFIP/acetic acid mixture as electrospinning solvent. *Chem Eng Process - Process Intensif* [Internet]. 2022;173:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cep.2022.108849>
88. Yao Y, Jia X, Chen S, Zhong J, Wang X, Gong Q, et al. Extensive cell seeding densities adaptable SF/PGA electrospinning scaffolds for bone tissue engineering. *Biomater Adv* [Internet]. 2022;137:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212834>
89. Takayama T, Daigaku Y, Ito H, Takamori H. Mechanical properties of bio-absorbable PLA/PGA fiber-reinforced composites. *J Mech Sci Technol* [Internet]. 2014;28:4151–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12206-014-0927-3>
90. Zhao W, Li J, Jin K, Liu W, Qiu X, Li C. Fabrication of functional PLGA-based

- electrospun scaffolds and their applications in biomedical engineering. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2016;59:1181–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.026>
91. Chen M, Li L, Xia L, Jiang S, Kong Y, Chen X, et al. The kinetics and release behaviour of curcumin loaded pH-responsive PLGA/chitosan fibers with antitumor activity against HT-29 cells. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2021;265:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118077>
92. Mehrasa M, Asadollahi M, Ghaedi K, Salehi H, Arpanaei A. Electrospun aligned PLGA and PLGA/gelatin nanofibers embedded with silica nanoparticles for tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2015;79:687–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.05.050>
93. Jin S, Xia X, Huang J, Yuan C, Zuo Y, Li Y, et al. Recent advances in PLGA-based biomaterials for bone tissue regeneration. *Acta Biomater* [Internet]. 2021;127:56–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.067>
94. Uyanik O, Pekkoc K, Findik S, Avci A, Altuntas Z. Prevention of peritendinous adhesions with electrospun poly (lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) bioabsorbable nanofiber: An experimental study. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2022;209:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112181>
95. Ranjbar M, Zamani M, Prabhakaran M, Bahrami S, Ramakrishna S. Electrospinning of PLGA/gum tragacanth nanofibers containing tetracycline hydrochloride for periodontal regeneration. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2016;58:521–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.066>
96. Ajmal G, Bonde G, Mittal P, Pandey V, Yadav N, Mishra B. PLGA/Gelatin-based electrospun nanofiber scaffold encapsulating antibacterial and antioxidant molecules for accelerated tissue regeneration. *Mater Today Commun* [Internet]. 2022;35:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105633>
97. Ghandforoushan P, Hanaee J, Aghazadeh Z, Samiei M, Navali A, Khatibi A, et al. Novel nanocomposite scaffold based on gelatin/PLGA-PEG-PLGA hydrogels embedded with TGF- β 1 for chondrogenic differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022;201:270–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.097>

98. Maadani A, Davoodian F, Salahinejad E. Effects of PLGA coating on biological and mechanical behaviors of tissue engineering scaffolds. *Prog Org Coatings* [Internet]. 2023;176:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107406>
99. Liu Z, Shang S, Chiu K lok, Jiang S, Dai F. Fabrication of silk fibroin/poly(lactic-co-glycolic acid)/graphene oxide microfiber mat via electrospinning for protective fabric. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2020;107:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110308>
100. Meng Z, Li H, Sun Z, Zheng W, Zheng Y. Fabrication of mineralized electrospun PLGA and PLGA/gelatin nanofibers and their potential in bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2013;33:699–706. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.10.021>
101. Sharifi F, Irani S, Azadegan G, Pezeshki M. Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre Co-electrospun gelatin-chondroitin sulfate / polycaprolactone nanofibrous scaffolds for cartilage tissue engineering. *Bioact Carbohydrates Diet Fibre* [Internet]. 2020;22:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2020.100215>
102. Meng Z, Wang Y, Ma C, Zheng W, Li L, Zheng Y. Electrospinning of PLGA / gelatin randomly-oriented and aligned nano fi bers as potential scaffold in tissue engineering. *Mater Sci Eng* [Internet]. 2010;30:1204–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2010.06.018>
103. Ranganathan S, Balagangadharan K, Selvamurugan N. Chitosan and gelatin-based electrospun fi bers for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019;133:354–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.115>
104. Gautam S, Kumar A, Chandra N. Fabrication and characterization of PCL / gelatin composite nano fi brous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2013;33:1228–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.12.015>
105. Parashar P, Kumar P, Kumar A, Singh N. Gelatin-based nanomaterials in drug delivery and biomedical applications. In: *Biopolymer-Based Nanomaterials in Drug Delivery and Biomedical Applications* [Internet]. 2021. p. 407–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820874-8.00020-8>
106. Gautam S, Sharma C, Dutt S, Singh H, Kumar A, Potdar P, et al. Gelatin-

- polycaprolactone-nanohydroxyapatite electrospun nanocomposite scaffold for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2021;119:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111588>
107. Eftekhari F, Saeed M, Rajabi S, Tamimi M. Three-dimensional biomimetic reinforced chitosan / gelatin composite scaffolds containing PLA nano / microfibers for soft tissue engineering application. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2023;225:1028–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.165>
108. Al-baadani M, Hii K, Yie R, Al-bishari A, Alshobi B, Zhou Z, et al. Co-electrospinning polycaprolactone / gelatin membrane as a tunable drug delivery system for bone tissue regeneration. *Mater Des* [Internet]. 2021;209:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109962>
109. Hernandez A, Prado G, Hidalgo J, Silva P, Shirai K. Electrospun chitosan materials and their potential use as scaffolds for bone and cartilage tissue engineering. In: *Handbook of Chitin and Chitosan* [Internet]. 2020. p. 231–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817966-6.00008-X>
110. Zhou G, Chen Y, Dai F, Yu X. Chitosan-based nerve guidance conduit with microchannels and nanofibers promotes schwann cells migration and neurite growth. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2023;221:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112929>
111. Enrique C, Garcia G, Lardy B, Bossard F, Soltero F, Rinaudo M. Chitosan based biomaterials for cartilage tissue engineering: Chondrocyte adhesion and proliferation. *Food Hydrocoll Heal* [Internet]. 2021;1:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fhfh.2021.100018>
112. Tonda C, Ruini F, Ramella M, Boccafoschi F, Gentile P, Gioffredi E, et al. Non-covalently crosslinked chitosan nanofibrous mats prepared by electrospinning as substrates for soft tissue regeneration. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2017;162:82–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.050>
113. Ghahremanzadeh F, Alihosseini F, Semnani D. Investigation and comparison of new galactosylation methods on PCL / chitosan scaffolds for enhanced liver tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2021;174:278–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.158>

114. Chen S, Tian H, Mao J, Ma F, Zhang M, Chen F, et al. Preparation and application of chitosan-based medical electrospun. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2023;226:410–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.056>
115. Adhikari J, Ghosh M, Das P, Basak P, Saha P. Polycaprolactone assisted electrospinning of honey/betel with chitosan for tissue engineering. *Mater Today Proc* [Internet]. 2022;57:307–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.03.096>
116. Mirbagheri M, Akhavan S, Hasan A, Kharazmi M, Jafari S. Chitosan-based electrospun nanofibers for diabetic foot ulcer management; recent advances. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2023;3:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120512>
117. Hossein M, Ahmadian M, Karbasi S. Polycaprolactone-chitosan / multi-walled carbon nanotube : A highly strengthened electrospun nanocomposite scaffold for cartilage tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022;209:1801–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.152>
118. Fang Y, Zhu X, Wang N, Zhang X, Yang D, Nie J, et al. Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and γ -PGA for wound healing. *Eur Polym J* [Internet]. 2019;116:30–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.03.050>
119. Ma L, Shi X, Zhang X, Li L. Electrospinning of polycaprolacton / chitosan core-shell nanofibers by a stable emulsion system. *Colloids Surfaces A* [Internet]. 2019;583:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.123956>
120. Mukherjee S, Krishnan A, Athira R, Kasoju N, Sah M. Silk fibroin and silk sericin in skin tissue engineering and wound healing: retrospect and prospects. In: *Natural Polymers in Wound Healing and Repair* [Internet]. 2022. p. 301–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90514-5.00005-5>
121. Mohammadzadehmoghadam S, Dong Y. Electrospinning of silk fibroin-based nanofibers and their applications in tissue engineering. In: *Electrospun Polymers and Composites* [Internet]. 2021. p. 111–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819611-3.00004-2>
122. Nazeer M, Yilgor E, Yilgor I. Electrospun polycaprolactone / silk fibroin nanofibrous bioactive scaffolds for tissue engineering applications. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2019;168:86–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2019.02.023>

123. Qi Y, Wang C, Wang Q, Zhou F, Li T, Wang B, et al. A simple, quick, and cost-effective strategy to fabricate polycaprolactone/silk fibroin nanofiber yarns for biotextile-based tissue scaffold application. *Eur Polym J* [Internet]. 2023;186:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.111863>
124. Sabarees G, Tamilarasi G, Velmurugan V, Alagarsamy V, Zeleke B, Sikarwar M, et al. Emerging trends in silk fibroin based nanofibers for impaired wound healing. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2023;79:1–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103994>
125. Gu H, Wang F, Liu H, Printon K, Hu X. Multifunctional silk fibroin - Poly (L-lactic acid) porous nanofibers : Designing adjustable nanopores to control composite properties and biological responses. *Mater Des* [Internet]. 2022;222:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111053>
126. Rama M, Vijayalakshmi U. Influence of silk fibroin on the preparation of nanofibrous scaffolds for the effective use in osteoregenerative applications. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2021;61:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102182>
127. Zhao W, Cao S, Cai H, Wu Y, Pan Q, Lin H, et al. Chitosan / silk fibroin biomimic scaffolds reinforced by cellulose acetate nanofibers for smooth muscle tissue engineering. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2022;298:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120056>
128. Nayak A, Mohanta B, Hasnain S, Hoda M, Tripathi G. Alginate-based scaffolds for drug delivery in tissue engineering [Internet]. *Alginates in Drug Delivery*. 2020. 359–386 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817640-5.00014-5>
129. Ma Y, Qi P, Ju J, Wang Q, Hao L, Wang R, et al. Gelatin / alginate composite nano fiber membranes for effective and even adsorption of cationic dyes. *Compos Part B Eng* [Internet]. 2019;162:671–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2019.01.048>
130. Zia F, Salman M, Ali M, Rasul A, Najam M, Asgher M, et al. Alginate-based bionanocomposites [Internet]. *Bionanocomposites*. 2020. 173–206 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816751-9.00008-8>
131. Wang S, Ju J, Wu S, Lin M, Sui K, Xia Y, et al. Electrospinning of biocompatible

- alginate-based nano fiber membranes via tailoring chain flexibility. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2020;230:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115665>
132. Xu W, Shen R, Yan Y, Gao J. Preparation and characterization of electrospun alginate / PLA nano fibers as tissue engineering material by emulsion eletrospinning. *J Mech Behav Biomed Mater* [Internet]. 2017;65:428–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.09.012>
133. Liu X, Hagner L, Natalie S, Morck H, Qu H. Ciprofloxacin-loaded sodium alginate / poly (lactic-co-glycolic acid) electrospun fibrous mats for wound healing. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2018;123:42–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.11.004>
134. Yeo M, Kim G. Fabrication of cell-laden electrospun hybrid scaffolds of alginate-based bioink and PCL microstructures for tissue regeneration. *Chem Eng J* [Internet]. 2015;275:27–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.04.038>
135. Yang S, Li X, Liu P, Zhang M, Wang C, Zhang B. Multifunctional Chitosan/Polycaprolactone Nanofiber Scaffolds with Varied Dual-Drug Release for Wound-Healing Applications. *ACS Biomater Sci Eng* [Internet]. 2020;6:4666–76. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00674>
136. Ali I, Ouf A, Elshishiny F, Taskin M, Song J, Dong M, et al. Antimicrobial and Wound-Healing Activities of Graphene-Reinforced Electrospun Chitosan/Gelatin Nanofibrous Nanocomposite Scaffolds. *ACS Omega* [Internet]. 2022;7:1838–50. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05095>
137. Yang C, Yan Z, Lian Y, Wang J, Zhang K. Graphene oxide coated shell-core structured chitosan/PLLA nanofibrous scaffolds for wound dressing. *J Biomater Sci Polym Ed* [Internet]. 2020;31:622–41. Available from: <https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1706149>
138. Du P, Chen X, Chen Y, Li J, Lu Y, Li X, et al. In vivo and in vitro studies of a propolis-enriched silk fibroin-gelatin composite nanofiber wound dressing. *Heliyon* [Internet]. 2023;9:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13506>
139. Khalilimofrad Z, Baharifar H, Asefnejad A, Khoshnevisan K. Collagen type I cross-linked to gelatin/chitosan electrospun mats: Application for skin tissue engineering.

- Mater Today Commun [Internet]. 2023;35:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105889>
140. Bakhsheshi H, Hadisi Z, Ismail A, Aziz M, Akbari M, Berto F, et al. In vitro and in vivo evaluation of chitosan-alginate/gentamicin wound dressing nanofibrous with high antibacterial performance. Polym Test [Internet]. 2020;82:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106298>
141. Li A, Li L, Zhao B, Li X, Liang W, Lang M, et al. Antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory PLCL/gelatin nanofiber membranes to promote wound healing. Int J Biol Macromol [Internet]. 2022;194:914–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.146>
142. Eren T, Uskudar A, Catma M, Savaser A, Gokce A, Ozdemir N. In vitro and in vivo evaluation of linezolid loaded electrospun PLGA and PLGA/PCL fiber mats for prophylaxis and treatment of MRSA induced prosthetic infections. Int J Pharm [Internet]. 2020;573:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118758>
143. Jahanmard F, Croes M, Castilho M, Majed A, Steenbergen M, Lietaert K, et al. Bactericidal coating to prevent early and delayed implant-related infections. J Control Release [Internet]. 2020;326:38–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.014>
144. Shirzaei I, Rezaei M, Baradar A, Razzaghi D. Preparation and characterization of polycaprolactone/chitosan-g-polycaprolactone/hydroxyapatite electrospun nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering. Int J Biol Macromol [Internet]. 2021;182:1638–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.163>
145. Wang X, Peng Y, Wu Y, Cao S, Deng H, Cao Z. Chitosan/silk fibroin composite bilayer PCL nanofibrous mats for bone regeneration with enhanced antibacterial properties and improved osteogenic potential. Int J Biol Macromol [Internet]. 2023;230:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123265>
146. Tsai S, Yu Y, Hsu F. Fabrication of polycaprolactone tubular scaffolds with an orthogonal-bilayer structure for smooth muscle cells. Mater Sci Eng C [Internet]. 2019;100:308–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.013>
147. Mirzaei A, Saburi E, Islami M, Ardeshirylajimi A, Omrani M, Taheri M, et al. Bladder smooth muscle cell differentiation of the human induced pluripotent stem cells on

- electrospun Poly(lactide-co-glycolide) nanofibrous structure. *Gene* [Internet]. 2019;694:26–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.037>
148. Wang J, Feng C, Zhu Y, Wang Z, Ren X, Li X, et al. A multilayered nanofibrous patch functionalized with adipose tissue extract for the treatment of bladder regeneration. *Mater Des* [Internet]. 2022;220:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.110821>
149. Liu G, Fu M, Li F, Fu W, Zhao Z, Xia H, et al. Tissue-engineered PLLA/gelatin nanofibrous scaffold promoting the phenotypic expression of epithelial and smooth muscle cells for urethral reconstruction. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2020;111:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110810>
150. Yeo M, Yoon J, Park G, Shin S, Song Y, Cheon Y, et al. Esophageal wound healing by aligned smooth muscle cell-laden nanofibrous patch. *Mater Today Bio* [Internet]. 2023;19:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100564>
151. Yeo M, Kim G. Micro/nano-hierarchical scaffold fabricated using a cell electrospinning/3D printing process for co-culturing myoblasts and HUVECs to induce myoblast alignment and differentiation. *Acta Biomater* [Internet]. 2020;107:102–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.042>
152. Zhao Q, Zhou Y, Wang M. Three-dimensional endothelial cell incorporation within bioactive nanofibrous scaffolds through concurrent emulsion electrospinning and coaxial cell electrospraying. *Acta Biomater* [Internet]. 2021;123:312–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.035>
153. Jana S. Endothelialization of cardiovascular devices. *Acta Biomater* [Internet]. 2019;99:53–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.042>
154. D'Amore A, Luketich S, Raffa G, Olia S, Menallo G, Mazzola A, et al. Heart valve scaffold fabrication: Bioinspired control of macro-scale morphology, mechanics and micro-structure. *Biomaterials* [Internet]. 2018;150:25–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.011>
155. Guo S, Jiang Y, Jiao J, Shi Y, Zhu T, Li L. Electrospun gelatin-based biomimetic scaffold with spatially aligned and three-layer architectures for vascular tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2023;242:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125039>

156. Fahad A, Rahaman S, Ibne S, Park M, Lee H, Lee B. Endothelialization and smooth muscle cell regeneration capabilities of a bi-layered small diameter vascular graft for blood vessel reconstruction. *Mater Des* [Internet]. 2023;225:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111488>
157. Ebrahimi T, Imani R, Haghbin M, Nouri A. Multimodal effects of asymmetric coating of coronary stents by electrospinning and electrophoretic deposition. *Int J Pharm* [Internet]. 2023;630:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122437>
158. Kai D, Wang Q, Wang H, Prabhakaran M, Zhang Y, Tan Y, et al. Stem cell-loaded nanofibrous patch promotes the regeneration of infarcted myocardium with functional improvement in rat model. *Acta Biomater* [Internet]. 2014;10:2727–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.030>
159. Wei X, Wang L, Duan C, Chen K, Li X, Guo X, et al. Cardiac patches made of brown adipose-derived stem cell sheets and conductive electrospun nanofibers restore infarcted heart for ischemic myocardial infarction. *Bioact Mater* [Internet]. 2023;27:271–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.03.023>
160. Silveira L, Coyan G, Adamo A, Luketich S, Menallo G, D'Amore A, et al. Can a Biohybrid Patch Salvage Ventricular Function at a Late Time Point in the Post-Infarction Remodeling Process? *JACC Basic to Transl Sci* [Internet]. 2021;6:447–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.01.004>
161. Gonzales H, Alcalde A, Valverde V, Villanueva D. Electrospinning: Advances and applications in the field of biomedicine. *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2020;20:706–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.3004>
162. Córdova A. Ética En La Investigación Y La Práctica Clínica: Un Binomio Complejo. *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2019;19:101–4. Available from: <https://doi.org/10.25176/RFMH.v19i4.2350>
163. Sam A, Padilla É, Sedano C. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con quemaduras antes y durante la pandemia por Covid-19 en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. *Rev C, HNAAA* [Internet]. 2023;16:1–10. Available from: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.3649>
164. De la Cuba E, Alviar J, Fernández P. Piel de cerdo liofilizada en tratamiento de

- quemaduras: Serie de casos 2014-2016. Tzhoeoen [Internet]. 2020;12:315–24. Available from: <https://doi.org/10.26495/tzh.v12i3.1329>
165. Pesantes M, Lazo M, Cárdenas M, Diezo F, Tanaka J, Carrillo R, et al. Healthcare challenges for people with diabetes during the national state of emergency due to covid-19 in lima, peru: Primary healthcare recommendations. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020;37:541–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5980>
166. Zamora C, Guibert A, De La Cruz T, Ticse-Aguirre R, Málaga G. Evaluación de conocimientos sobre su enfermedad en pacientes con diabetes tipo 2 de un hospital de Lima, Perú y su asociación con la adherencia al tratamiento. *Acta Med Peru* [Internet]. 2019;36:96–103. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200004&lng=es&nrm=iso
167. Ramos V. Impacto en la salud pública: eficacia de una nueva placa de fijación acromio clavicular en accidentabilidad laboral. Estudio biomecánico, cadavérico y clínico. Hospital regional de Ica 2020 [Internet]. 2021. Available from: <https://hdl.handle.net/20.500.13084/5378>
168. Yllescas N, Huarcaya M. Cuidados de enfermería a un adulto mayor post operado de artroplastía total de cadera del servicio de Traumatología de un hospital de Lima, 2021 [Internet]. 2021. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12840/4992>
169. Orihuela J. Complicaciones post operatorias por artroplastía de cadera en pacientes atendidos en el servicio de traumatología, periodo 2016-2019 [Internet]. 2020. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12894/8223>
170. Perales O, Vásquez O, Gallo R, Gómez G. Apofisitis isquiática bilateral: Reporte de caso y revisión bibliográfica. *SPOT* [Internet]. 2021;1:9–54. Available from: <https://www.spotrauma.org/sites/default/files/revista-spot-marzo-2021.pdf>
171. Romero G, García O. Fundamentos y desarrollo de implantes dentales para aliviar el edentulismo en poblaciones de extrema pobreza de Perú Oscar Josemaría Otero García [Internet]. 2022. Available from: <https://hdl.handle.net/11042/5721>
172. Ríos Navarro P, Pariona M, Calderón J, Méndez Silva F. Clinical and epidemiological characteristics of acute myocardial infarction in a referral peruvian hospital. *Rev Peru*

- Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020;37:74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4527>
173. Chacón M, Rodríguez R, Miranda D, Custodio P, Montesinos A, Yabar Galindo G, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en el Perú y su relación con eventos adversos intrahospitalarios: Resultados del Segundo Registro Peruano de Infarto de Miocardio con elevación del segmento ST (PERSTEMI-II). Arch Peru Cardiol y Cirugía Cardiovasc [Internet]. 2021;2:113–22. Available from: <https://doi.org/10.47487/apcyccv.v2i2.132>
174. Salamanca M, Cuba E, Castillo L, Vidal D. Características de las intervenciones en cirugía cardíaca en un hospital general de Lima, Perú. Rev Medica Hered [Internet]. 2023;33:227–36. Available from: <https://doi.org/10.20453/rmh.v33i4.4401>
175. Guevara I. Influencia de la Diabetes Mellitus en las características y la morbilidad de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria [Internet]. 2020. Available from: <http://190.116.36.86/handle/20.500.14074/3878>

