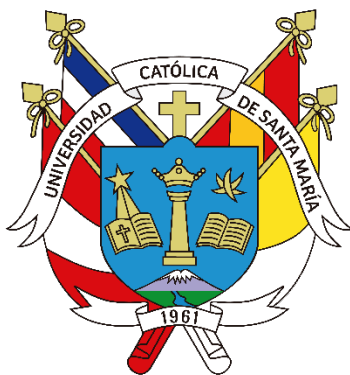


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Ingeniería Biotechnológica



**Avances en biomateriales aplicados a la ingeniería de tejidos neuronales:
una revisión con enfoque en materiales híbridos**

Tesis presentada por la Bachiller:

Rodriguez del Carpio, Debora Dajhana

ORCID: 0009-0004-8589-1777

para optar el Título Profesional de Ingeniero Biotechnólogo

Asesor:

Mg. Carpio Carpio, José Miguel

ORCID: 0000-0003-4326-528X

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

INGENIERIA BIOTECNOLOGICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 09 de Noviembre del 2025

Dictamen: 006475-C-EPIB-2025

Visto el borrador del expediente 006475, presentado por:

2017702272 - RODRIGUEZ DEL CARPIO DEBORA DAJHANA

Titulado:

**AVANCES EN BIOMATERIALES APLICADOS A LA INGENIERÍA DE TEJIDOS NEURONALES: UNA
REVISIÓN CON ENFOQUE EN MATERIALES HÍBRIDOS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

INGENIERO BIOTECNOLOGO

**42098888 - CORDOVA BARRIOS CINTHIA CAROL
DICTAMINADOR**



**43085216 - MEDINA CABRERA EDILBERTO VICENTE
DICTAMINADOR**



**71093620 - JOHNSON CORRALES FABRIZIO
DICTAMINADOR**



Avances en biomateriales aplicados a la ingeniería de tejidos neuronales: una revisión con enfoque en materiales híbridos

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

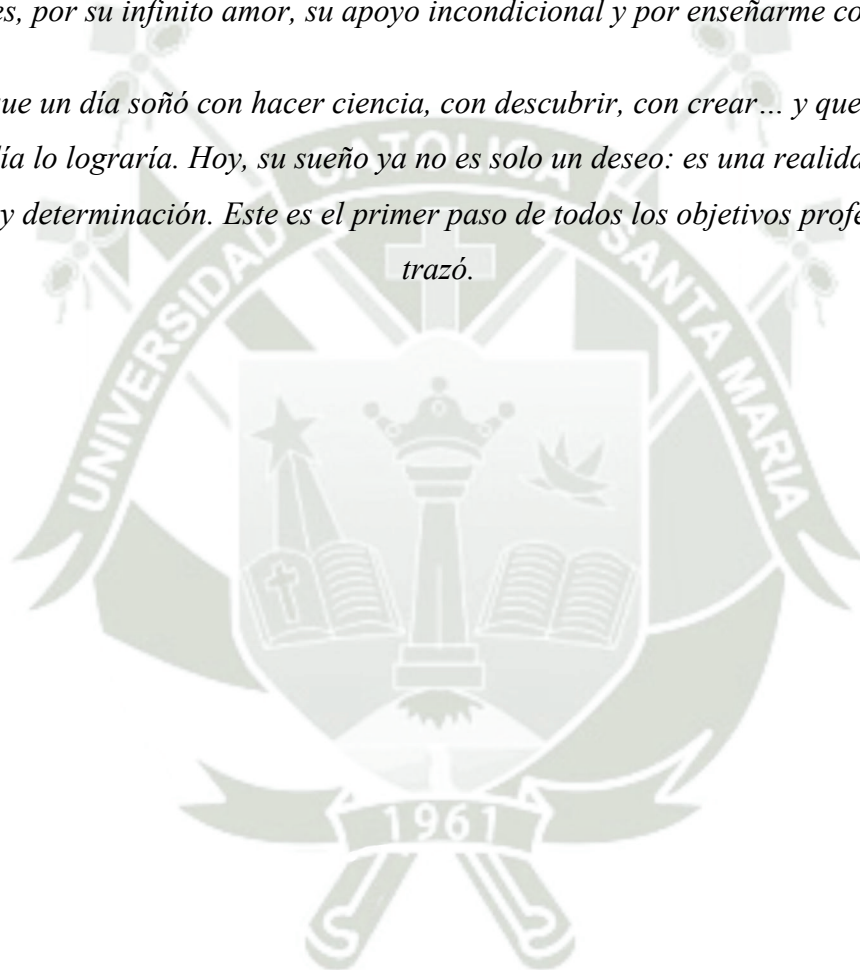
1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1 %
2	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
3	www.jove.com Fuente de Internet	<1 %
4	patents.google.com Fuente de Internet	<1 %
5	eprints.uanl.mx Fuente de Internet	<1 %
6	bindani.izt.uam.mx Fuente de Internet	<1 %
7	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
8	minerva.usc.es Fuente de Internet	<1 %
9	digibug.ugr.es Fuente de Internet	<1 %
10	repositorio.uchile.cl Fuente de Internet	<1 %
11	www.startstemcells.com Fuente de Internet	<1 %
12	rinfi.fi.mdp.edu.ar Fuente de Internet	<1 %

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía constante en los momentos de luz y en los de sombra. Por darme fuerza, claridad y propósito. Por recordarme que los sueños que nacen del corazón no se sueltan, se construyen.

A mis padres, por su infinito amor, su apoyo incondicional y por enseñarme con el ejemplo.

Y a la niña que un día soñó con hacer ciencia, con descubrir, con crear... y que siempre supo que algún día lo lograría. Hoy, su sueño ya no es solo un deseo: es una realidad, hecha con amor, estudio y determinación. Este es el primer paso de todos los objetivos profesionales que se trazó.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios, por haberme dado la fuerza, la salud y la claridad para llegar hasta aquí. Gracias por recordarme que no camino sola, y que cuando confío en Ti, todo tiene sentido, incluso lo que parece un obstáculo.

A mis padres, gracias por ser mi sostén en todo momento. Por su ejemplo, su fe, sus valores y su amor incondicional. Gracias por todos sus sacrificios, por brindarme cada herramienta posible para que pueda crecer y prosperar. Por enseñarme a dar siempre lo mejor de mí y a luchar por mis objetivos. Porque todo lo que soy es gracias a ustedes.

A mi asesor, Mg. José Carpio, gracias por su paciencia, por su tiempo y por acompañarme con sabiduría no solo a lo largo de esta tesis, sino durante todo mi camino académico.

A mis profesores, por su guía y paciencia, por sembrar conocimiento, pasión y criterio en mí: gracias por formar no solo a una profesional, sino también a una mejor persona.

A Dino y Derek, mis adoradas mascotas, cuya compañía fue y sigue siendo un regalo en cada etapa de este camino. Dino, que me acompañó a lo largo de toda la carrera, desde el primer día en la universidad hasta que logré mi título de bachiller. Y a Derek, por su presencia fiel mientras se formaba cada página de esta tesis.

Y a mí misma, por nunca rendirme y continuar, porque esta tesis es la prueba de que, incluso en medio de tantas adversidades, se puede seguir adelante cuando se tiene determinación, fe en sí misma y amor real a tu lado.

RESUMEN

El deterioro del tejido nervioso como consecuencia de lesiones traumáticas, enfermedades neurodegenerativas o accidentes representan un desafío para la medicina regenerativa, debido a la dificultad y la limitada capacidad de autorreparación del sistema nervioso. Ante ello, la ingeniería de tejidos neuronales ha emergido como una alternativa prometedora que combina células madre, factores bioactivos, andamios tridimensionales que poseen propiedades biomiméticas. El diseño de los andamios requiere el uso de biomateriales que sean biocompatibles, biodegradables, mecánicamente estables y en muchos casos que sean electroconductores. Los biomateriales utilizados pueden ser de origen natural o sintético, cada uno con ventajas y limitaciones. Una nueva propuesta para superar estas limitaciones es el desarrollo de biomateriales híbridos, los cuales integran propiedades complementarias de distintos materiales para potenciar la eficacia de los andamios en la regeneración neuronal. Es un campo emergente por lo que muchas combinaciones potencialmente beneficiosas aún no han sido exploradas en profundidad. El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica que examina los principales biomateriales aplicados a la ingeniería de tejidos neuronales, con énfasis en los materiales híbridos y compuestos. Se analizan sus características fisicoquímicas, su comportamiento biológico y sus aplicaciones actuales, además de proponer nuevas combinaciones de biomateriales con potencial aplicación, con el objetivo de contribuir al desarrollo de estrategias eficaces en la neuroregeneración.

Palabras clave: Biomateriales, Biomateriales híbridos, Ingeniería de tejidos neuronales.

ABSTRACT

The deterioration of nervous tissue due to traumatic injuries, neurodegenerative diseases or accidents represents a significant challenge for regenerative medicine, because of the difficultness and the limited self-repair capacity of the nervous system. Given the scarcity of effective therapeutic options, neural tissue engineering has emerged as a promising approach that combines stem cells, bioactive factors, and three-dimensional scaffolds with biomimetic properties. The design of such scaffolds relies on the use of biomaterials that are biocompatible, biodegradable, mechanically stable, and often electroconductive. Biomaterials used in this field may be natural or synthetic, each with distinct advantages and limitations. To overcome these limitations, there is growing interest in the development of hybrid biomaterials, which combine complementary properties of different materials to enhance scaffold performance in neural regeneration. However, many potentially beneficial combinations have yet to be thoroughly explored. This thesis presents a systematic literature review of the main biomaterials applied in neural tissue engineering, with special emphasis on hybrid and composite materials. Their physicochemical characteristics, biological performance, and current applications are analyzed, and new combinations with potential therapeutic relevance are proposed. The aim is to contribute to the development of more effective strategies in the neuroregeneration.

Keywords: Biomaterials, Hybrid biomaterials, Neural tissue engineering.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN 1

1. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN 2

1.1. Objetivo General..... 2

1.2. Objetivos Específicos..... 2

CAPÍTULO I 4

2. METODOLOGÍA 5

2.1 Bases de Datos..... 5

2.2 Selección de descriptores..... 5

2.3 Criterios de exclusión 6

CAPÍTULO II..... 8

3 INGENIERÍA DE TEJIDOS..... 9

3.1 Historia y desarrollo 9

3.2 Aplicaciones generales y beneficios..... 12

3.2.1 Piel..... 12

3.2.2 Hueso..... 13

3.2.3 Corazón..... 13

3.2.4 Hígado..... 13

3.2.5 Páncreas..... 13

3.2.6 Sangre 13

3.2.7 Músculos 14

3.2.8 Pulmones..... 15

3.3 Ingeniería de tejidos neuronales..... 15

CAPÍTULO III 19

4	<i>ANDAMIOS EN INGENIERÍA DE TEJIDOS NEURONALES</i>	20
4.2	Células de semillas	22
4.3	Factores de crecimiento	27
4.4	Estimulación eléctrica	28
<i>CAPÍTULO IV</i>		29
5	<i>BIOMATERIALES</i>	30
5.2	Clasificación de los biomateriales	31
6.1	Clasificación Química	32
5.3	Clasificación Funcional	37
5.4	Clasificación Estructural	39
5.5	Clasificación por Nivel de Inteligencia	41
5.6	Clasificación por Fuente	44
<i>CAPÍTULO V</i>		45
6	<i>BIOMATERIALES USADOS EN INGENIERÍA DE TEJIDOS NEURONALES</i>	46
6.2	Biomateriales naturales	48
6.2.1	Colágeno	48
6.2.2	Fibrina	53
6.2.3	Quitosano	56
6.2.4	Ácido Hialurónico	58
6.2.5	Alginato	60
6.2.6	Gelatina	61
6.2.7	Fibroína de Seda	63
6.3	Biomateriales sintéticos	69
6.3.1	Polímeros Sintéticos	69
6.3.2	Polímeros Conductores	81
6.3.3	Nanomateriales	89
<i>CAPÍTULO VI</i>		98
7	<i>BIOMATERIALES HÍBRIDOS Y COMPUESTOS</i>	99
7.2	Biomaterial Natural con Biomaterial sintético	99
7.3	Biomaterial Natural con Nanomateriales/ Conductores	101
7.4	Biomaterial Sintético con Nanomateriales/ Conductores	103
7.5	Combinaciones propuestas y perspectivas futuras	104

CONCLUSIONES..... 109

REFERENCIAS..... 111



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejes temáticos y descriptores utilizados en la búsqueda de información	6
Figura 2. Esquema del proceso de inclusión y exclusión de fuentes bibliográficas.	7
Figura 3. Representación de la Cronología de los hitos más importantes en la ingeniería de tejidos. Creado con BioRender.com.....	11
Figura 4. Áreas en las cuales se aplica la ingeniería de tejidos. Creado con BioRender.com	14
Figura 5. Conformación del sistema nervioso. Creado con BioRender.com	15
Figura 6. Problémica actual y soluciones modernas en la ingeniería de tejidos. Creado con BioRender.com.....	16
Figura 7. Etapas para la regeneración nerviosa después de una lesión. Creado con BioRender.com.....	17
Figura 8. Los 4 factores esenciales: el andamio, la célula semilla, los factores de crecimiento, estimulación eléctrica. Creado con BioRender.com.....	22
Figura 9. Clasificación de las células madre, de acuerdo con su potencial de diferenciación y origen. Creado con Lucidchart.com	23
Figura 10. Diferencia entre las <i>Stem cells</i> y las <i>Seed cells</i>	24
Figura 11. Clasificación de los biomateriales de acuerdo a diferentes criterios. Creado con Lucidchart.com.....	31
Figura 12. Características esenciales de los Andamios en Ingeniería de Tejidos Neuronales. Creado con BioRender.com.....	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de los biomateriales naturales Colágeno y Fibrina	66
Tabla 2. Comparación de los biomateriales naturales Quitosano y Ácido Hialurónico.....	67
Tabla 3. Comparación de los biomateriales naturales Alginato y Gelatina.....	68
Tabla 4. Resumen Fibroína de Seda: propiedades, modificaciones y aplicaciones	69
Tabla 5. Comparación de los polímeros sintéticos PCL y PLA.	80
Tabla 6. Comparación de los polímeros sintéticos PLLA y PLGA.....	81
Tabla 7. Comparación de los polímeros conductores PPy y PANI.	88
Tabla 8. Resumen PEDOT: propiedades, modificaciones y aplicaciones.....	89
Tabla 9. Comparación entre Fullerenos, Grafeno y derivados.	96
Tabla 10. Síntesis de las ventajas, desventajas, aplicaciones, modificaciones y formatos más usados de los CNT.....	97
Tabla 11. Complementariedad entre el Ácido Hialurónico–PCLA para el desarrollo de un biomaterial híbrido.	105
Tabla 12. Complementariedad entre el Fibrina–Polipirrol para el desarrollo de un biomaterial híbrido.	106
Tabla 13. Complementariedad entre el Alginato – PLLA para el desarrollo de un biomaterial híbrido.	108

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ADSC	Células madre derivadas del tejido adiposo (Adipose-Derived Stem Cells)
Alg/Gel	Alginato de sodio y gelatina
AM	Fabricación aditiva
Au	Oro
BaTiO ₃	Titanato de bario
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
BHE	Barrera hematoencefálica
C ₆₀	Fullereno
Co-Cr	Cobalto-Cromo
CNT	Nanotubos de carbono (Carbon Nanotubes)
CS-PANI	Compuesto híbrido de quitosano y polianilina
CVD	Deposición química en fase de vapor (Chemical Vapor Deposition)
DIV	Degeneración discal intravertebral
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EC	Células endoteliales
ECM	Matriz extracelular (Extracellular Matrix)
EDOT	3,4-etilendioxitiofeno
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)
FeCl ₃	Cloruro férrico
FN	Fibronectina
G-PAG	Gelatina reticulada con hidrogel de poli(alilguanidina)
GAG	Glicosaminoglicano
GeIMA	Gelatina metacrilada (Gelatin methacryloyl)
GF	Factor de crecimiento (Growth Factor)
GFAP	Proteína glial fibrilar ácida (Glial Fibrillary Acidic Protein)
GMNF	Hidrogel de GelMA

HA	Ácido hialurónico / Hidroxiapatita (según contexto)
HCOOH	Ácido fórmico
IT	Ingeniería de tejidos
MAP	Proteína 2 asociada a microtúbulos (Microtubule Associated Protein 2)
MSC	Células madre mesenquimales (Mesenchymal Stem Cells)
MWCNT	Nanotubos de carbono de pared múltiple (Multi-Walled Carbon Nanotubes)
NaCl	Cloruro de sodio
NFG	Factor de crecimiento nervioso (Nerve Growth Factor)
NGO	Nanoóxido de grafeno
NSE	Enolasa específica de neuronas (Neuron-Specific Enolase)
NSC	Células madre neuronales (Neural Stem Cells)
PAG	Poli(alilguanidina)
PANI	Polianilina
PBS	Solución salina tamponada con fosfato (Phosphate-Buffered Saline)
PCL	Policaprolactona
PDA	Polidopamina
PEDOT	Poli(3,4-etilendioxitiofeno)
PEG	Polietilenglicol
PEI	Polietilenimina
PLA	Ácido poliláctico
PLGA	Ácido poliláctico-co-glicólico
PLLA	Ácido L-poliláctico
PPy	Polipirrol
PPy–Alg	Polipirrol-alginato
Pt	Platino
PSS	Poliestireno sulfonato
rADSCs	Células madre derivadas de tejido adiposo (origen animal)
ROP	Polimerización por apertura de anillo (Ring-Opening Polymerization)
ROS	Especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species)
SC	Células de Schwann
SF	Fibroína de seda

SiC	Carburo de silicio
SLG	Grafeno de una sola capa (Single-Layer Graphene)
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SPION	Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas
SWCNT	Nanotubos de carbono de pared simple (Single-Walled Carbon Nanotubes)
TE	Ingeniería de tejidos (Tissue Engineering)
TEHV	Válvulas cardíacas artificiales (Tissue-Engineered Heart Valves)
TBI	Traumatismo craneoencefálico (Traumatic Brain Injury)
TCP	Trifosfato de calcio (Tricalcium Phosphate)
TES	Sociedad de Ingeniería de Tejidos
TERMIS	Sociedad Internacional de Ingeniería de Tejidos
Ti	Titanio
TIPS	Separación de fases inducida térmicamente (Thermally Induced Phase Separation)
Tris-HCl	Ácido clorhídrico de tris(hidroximetil)aminometano
Tg	Transición vítrea (Glass Transition Temperature)
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)
ZrO ₂	Zirconia

INTRODUCCIÓN

Uno de los anhelos más grandes de la medicina siempre ha sido poder restaurar los tejidos dañados, permitiendo su funcionamiento correcto y por ende que el paciente siga su vida con normalidad. A lo largo de la historia, se han documentado dos estrategias principales: el trasplante de tejidos vivos en zonas afectadas y el uso de materiales artificiales para crear estructuras que restauren la forma como la función de los tejidos. Esta última técnica dio origen a lo que hoy se conoce como ingeniería de tejidos (1,2).

La ingeniería de tejidos es una disciplina multidisciplinaria que combina principios de la biología y la ingeniería para desarrollar sustitutos biológicos capaces de mantener, restaurar o mejorar las funciones de tejidos dañados. Sus orígenes se remontan a las décadas de 1970 a 1980 (3). Hoy en día la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos han desarrollado gran interés porque pueden mejorar la viabilidad celular, la diferenciación, promoviendo soluciones a las limitaciones que presente el autotrasplante. No obstante, hoy en día aún se presentan algunos desafíos como la dificultad para expandir in vitro ciertas líneas celulares. Ante ello, surge el desarrollo de los sistemas de soporte que al combinarlos con las células permiten la formación progresiva de nuevo tejido y su integración en el organismo (4).

Las aplicaciones clínicas de la ingeniería de tejidos se han incrementado de forma significativa abarcando la regeneración de tejidos cutáneos, cartilagosos, óseos y cardíacos. Uno de los mayores desafíos es el tejido neuronal, ya que es una de las áreas más complejas y con mayor necesidad de innovación, debido a la limitada capacidad de regeneración del sistema nervioso (5). Afecciones como las lesiones de médula espinal, que en muchos casos son irreversibles, y enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica son casos de especial interés, así como el Alzheimer (6). La ingeniería de tejidos en esta área busca desarrollar andamios que sean capaces de promover la regeneración del tejido nervioso mediante la integración de células madre y factores bioactivos (7).

Uno de los componentes principales de la ingeniería de tejidos son los biomateriales, los cuales deben ser biodegradables, biocompatibles, ser capaces de proporcionar soporte mecánico y en el caso de la ingeniería de tejidos neuronales, también debe proporcionar

conductividad eléctrica, promover la diferenciación y proliferación celular (8). Se han explorado tanto biomateriales naturales como sintéticos, cada uno con ventajas y limitaciones particulares. Ante ello, los biomateriales híbridos o compuestos surgen como una solución para combinar las propiedades de diferentes materiales para superar limitaciones de los biomateriales individuales (9).

La presente tesis es una revisión bibliográfica detallada que se enfoca en los biomateriales utilizados en la ingeniería de tejidos neuronales, con un énfasis especial en los avances y aplicaciones de los materiales híbridos. El objetivo es identificar las combinaciones más prometedoras, evaluar sus resultados experimentales, proponer nuevas combinaciones de materiales que aún no han sido exploradas ampliamente en la literatura científica pero que podrían abrir nuevas posibilidades terapéuticas en el campo de la regeneración neuronal.

1. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

1.1. Objetivo General

Recopilar y examinar críticamente los diferentes tipos de biomateriales empleados en la ingeniería de tejidos neuronales, con especial énfasis en su clasificación, propiedades funcionales y el potencial de las combinaciones híbridas como propuestas para el desarrollo de los andamios eficaces para la ingeniería de tejidos neuronales.

1.2. Objetivos Específicos

- Explicar el contexto histórico y evolutivo de la ingeniería de tejidos, con especial atención en su aplicación al sistema nervioso.
- Analizar los requerimientos estructurales, mecánicos y biológicos que deben cumplir los andamios diseñados para una regeneración neuronal.
- Clasificar los biomateriales utilizados en esta área según su origen (naturales, sintéticos e híbridos) y evaluar sus ventajas, limitaciones y aplicaciones en ingeniería de tejidos neuronales.
- Discutir la relevancia de los biomateriales híbridos como una estrategia integradora frente a las limitaciones de los materiales convencionales.

- Proponer combinaciones de biomateriales con potencial teórico para su aplicación en ingeniería de tejidos neuronales que aún no han sido exploradas de manera significativa en la literatura científica.





CAPÍTULO I

2. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta tesis documental, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática, con el objetivo de recopilar, analizar y sintetizar información relevante sobre los biomateriales aplicados a la ingeniería de tejidos neuronales. Esta revisión se centró en estudios publicados en los últimos cinco años, con excepción de conceptos fundamentales.

2.1 Bases de Datos

La búsqueda de información se realizó en diversas bases de datos reconocidas y validadas a nivel internacional. Las principales fuentes utilizadas fueron PubMed, Science Direct, MDPI, PMC, debido a su amplio repositorio de artículos científicos accesibles mediante la biblioteca virtual de la *Universidad Católica de Santa María*. NCBI y Google Scholar se emplearon para complementar la búsqueda en algunos criterios.

2.2 Selección de descriptores

Se definieron descriptores clave para orientar la búsqueda bibliográfica. Inicialmente, se utilizó el término general “ingeniería de tejidos”, seguido por “neuronales” para enfocar el ámbito de investigación.

Posteriormente, se incorporaron términos más específicos como “medicina regenerativa neuronal” y “biomateriales”, con el fin de obtener información relevante sobre los polímeros naturales y sintéticos usados en la elaboración de andamios para tejidos neuronales. Por último, “biomateriales híbridos” para enfocar la búsqueda de las posibles nuevas combinaciones.

Se utilizaron las palabras clave: “*Tissue engineering*”, “*Neural tissue engineering*”, “*Biomaterials*”, “*Scaffolds*”, “*Neural regeneration*”, “*Neural scaffolds*”, “*Natural biomaterials*”, “*Synthetic biomaterials*”, “*Hybrid biomaterials*”, “*Neuronal regeneration*”, “*Conductive polymers*”, “*Biodegradability*”, “*Biocompatibility*”.

Ingeniería de tejidos Se centró en el entendimiento de los fundamentos de la ingeniería de tejidos, su objetivo, principios biológicos, antecedentes y las principales aplicaciones “Tissue engineering”, “Neural tissue engineering”	Andamios en ingeniería de tejidos neuronales Se centró en comprender la función de los andamios dentro de la regeneración de tejidos neuronales, sus propiedades y los requisitos para promover la regeneración neuronal. “Scaffolds”, “Neural regeneration”, “Neural scaffolds”, “Neural tissue engineering”
Biomateriales en ingeniería de tejidos neuronales Se centró en la clasificación, el análisis de los diferentes biomateriales empleados en la elaboración de andamios neuronales, enfatizando en los criterios para la elección del material “Biomaterials”, “Natural biomaterials”, “Synthetic biomaterials”, “Biocompatibility”, “Biodegradability”	Biomateriales híbridos Se centró en la identificación y revisión de materiales híbridos emergentes aplicados en la ingeniería de tejidos neuronales, las ventajas de combinar materiales naturales y sintéticos, así como su potencial en la regeneración y conducción neuronal. “Hybrid biomaterials”, “Conductive polymers”, “Neural tissue engineering”

Figura 1. Ejes temáticos y descriptores utilizados en la búsqueda de información

2.3 Criterios de exclusión

Se establecieron los siguientes criterios para seleccionar los documentos:

- **Espacio temporal:** Se priorizó la literatura publicada en los últimos cinco años para asegurar la actualidad de los avances revisados, exceptuando documentos con información básica o conceptual que no haya variado con el tiempo.
- **Tipo de artículos:** Se incluyeron principalmente artículos de revisión para obtener un panorama amplio y consolidado del tema. También se consideraron estudios experimentales relacionados con biomateriales utilizados en ingeniería de tejidos neuronales.
- **Relevancia temática:** Solo se consideraron aquellos documentos que incluyeran los descriptores definidos en la cadena de búsqueda, asegurando una alineación con el enfoque de la tesis.

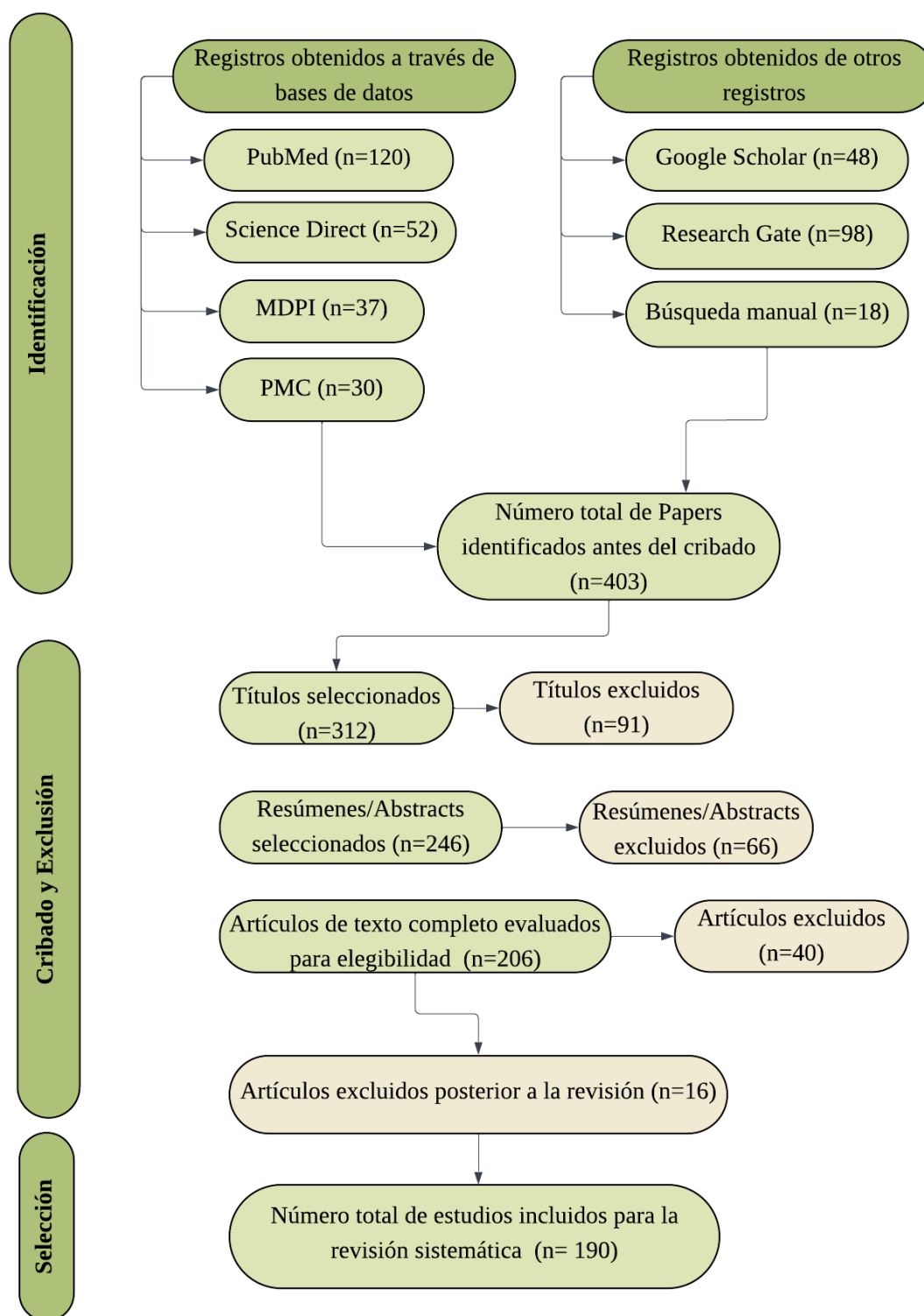


Figura 2. Esquema del proceso de inclusión y exclusión de fuentes bibliográficas.



CAPÍTULO II

3 INGENIERÍA DE TEJIDOS

La ingeniería de tejidos se define como una rama multidisciplinar que combina la biología, los principios de la ingeniería y la medicina con el objetivo de crear tejidos y órganos artificiales que reemplacen o mejoren el funcionamiento de un órgano o sus tejidos que se encuentren dañados o con alguna enfermedad (1). Esta área emergente de investigación busca mimetizar la estructura y función de los tejidos naturales, haciendo uso de técnicas avanzadas de cultivo celular y la innovación en biomateriales, con el objetivo de acortar la brecha que cada vez crece más entre la disponibilidad y la necesidad de órganos para trasplantes.

La ingeniería de tejidos consiste en sembrar células humanas sobre un andamio biológico, cultivarlas con factores bioactivos y un medio apropiado para luego implantar el tejido resultante en la zona dañada. Este enfoque disminuye el riesgo de que el paciente experimente rechazo inmunológico y se le evite cirugías adicionales, facilitando una reparación más eficaz (5).

3.1 Historia y desarrollo

En la década de 1980, se empezó a aplicar el término “Ingeniería de Tejidos” y era usado para referirse al uso de dispositivos prostéticos y a la manipulación quirúrgica de tejidos (3). De acuerdo con Vacanti, el primer artículo en el cual se hace uso de la denominación “Ingeniería de Tejidos” fue “Reemplazo de órganos funcionales: la nueva tecnología de ingeniería de tejidos”, artículo que fue publicado en el año 1991 (2).

El primer intento se llevó a cabo por parte de un cirujano pediátrico que deseaba obtener cartílago a partir de condrocitos. Aunque no tuvo éxito, obtuvo la hipótesis de que los materiales biocompatibles eran el elemento fundamental para poder sembrar células en estructuras apropiadas. También se intentó idear un sustituto para la piel usando colágeno para ayudar al crecimiento de fibroblastos dérmicos. Sin embargo, el punto clave de esta tecnología viene dada cuando Joseph Vacanti diseñó andamios apropiados para la administración celular, en vez de sembrar las células en los andamios naturales disponibles que tenían propiedades que tanto física como químicamente no eran adecuados y lo cual concluía en resultados negativos, como se obtuvo anteriormente (3).

El doctor Vacanti revela que la idea de fabricar órganos vino como resultado de la escasez de órganos, sobre todo para niños pequeños y junto con el doctor Robert Langer, desarrollaron una estrategia que les permitía construir estructuras vivas basándose en la combinación de células de tejido y andamios biodegradables, configurados para ser biocompatibles y puedan satisfacer las necesidades de difusión de células, todo esto basándose en la observación de organismos multicelulares. Este primer trabajo se hizo con el hígado, pero después se realizó con el intestino delgado y con el páncreas, y observaron que los mismos principios podían ser aplicados a muchos tejidos del cuerpo (10).

Así mismo, reveló que en una conversación con un cirujano plástico que trabajaba en pediatría, le comentó que uno de los retos más complicados que enfrentó fue la recreación de un oído externo en un niño nacido con microtia. Por esa razón, decidieron intentar recrear un oído humano, haciendo uso de la ingeniería de tejidos. Para ello, se escogió un biorreactor vivo, en este caso fue un ratón atómico, pues les permitía observar el proceso de formación del neocartílago (11).

Posteriormente surgieron varios tejidos recreados, en diversas partes del mundo, como en Estados Unidos, Europa o Asia, que no eran órganos vitales, como, por ejemplo, válvulas cardíacas, válvulas de la arteria pulmonar, segmentos de intestino, tendones y algunas otras que incluían la reparación de nervios periféricos, médula espinal o el remplazo de un músculo. No obstante, la recreación de un órgano vital continuó siendo un reto que aún no se había logrado (10).

En 2008 se da otro hito de gran importancia en la ingeniería de tejidos. El doctor Harald Ott logró reanimar el corazón de un roedor después de descelularizarlo en un biorreactor, lo cual significaba quitar todas las células del tejido, pero mantener la estructura del suministro vascular, lo cual permitía que el tejido mantenga la capacidad del transporte tanto de nutrientes como de oxígeno. Manteniendo la estructura del suministro vascular, el doctor Ott logró crear las denominadas “Tuberías fractales de difusión”, que, al estar intactas, permitían la difusión eficiente de los nutrientes y el oxígeno por el tejido. Posteriormente el doctor Ott, reintrodujo células en el lado vascular en el lado parenquimatoso del corazón, para que

funcione correctamente pues las células en el sistema vascular contribuyen al flujo sanguíneo y las células en el tejido circundante ayudan en la función contráctil del corazón. Con este trabajo, se demostró la viabilidad de reanimar y revascularizar órganos descelularizados, lo que abrió nuevas posibilidades en el campo de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa (12).

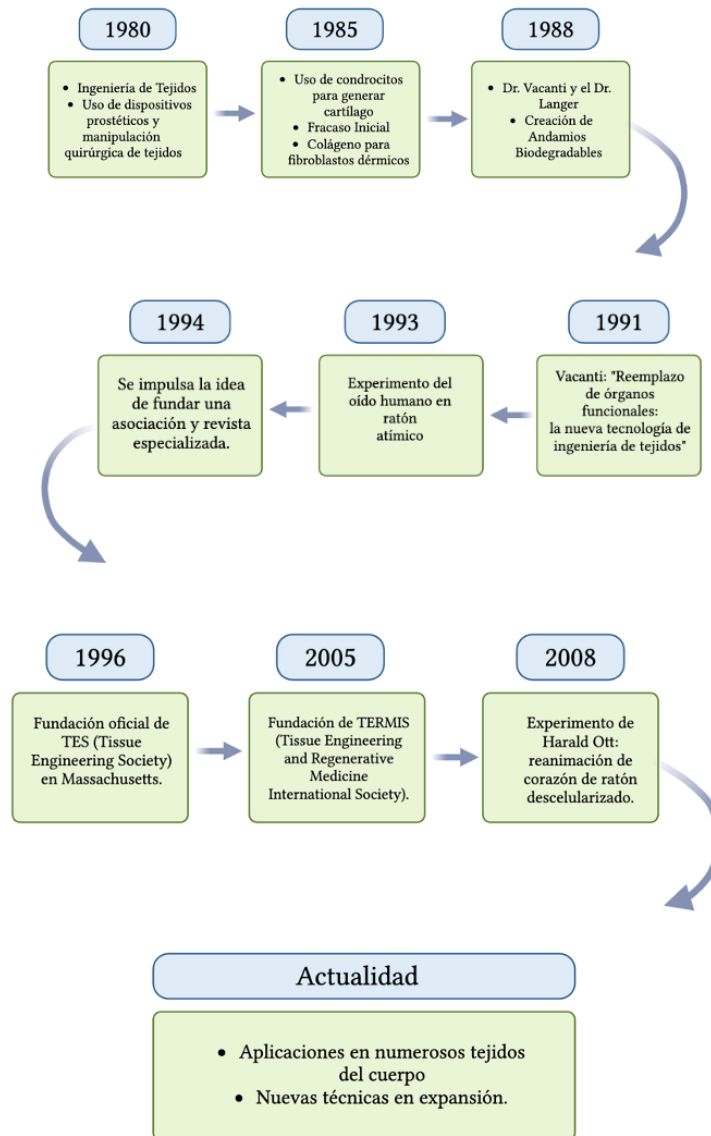


Figura 3. Representación de la Cronología de los hitos más importantes en la ingeniería de tejidos. Creado con BioRender.com

A medida que se fueron expandiendo las investigaciones en el campo de la ingeniería de tejidos, el interés fue creciendo en cada continente. En 1994 se observó que había un impulso para formar una asociación y establecer una revista, por lo que ese mismo año, La Sociedad

de Ingeniería de Tejidos (TES), fue fundada por los Dres. Charles A. y Joseph P. Vacanti, pero se incorporó oficialmente en el estado de Massachusetts el 8 de enero de 1996. Con el pasar de los años, se juntaron las sociedades asiáticas y europeas, dando como resultado TERMIS, la Sociedad Internacional de Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa, en 2005. TERMIS se creó con el objetivo de implementar una plataforma global para tanto doctores, investigadores y profesionales de la salud colaboren y de esta manera permitan que el campo de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa avance (3). Desde entonces TERMIS ha sido de suma importancia para la investigación en la ingeniería de tejidos, pues fue una base para la investigación de biomateriales y terapias regenerativas ya que reúne a expertos de diversos orígenes para abordar los desafíos, compartir ideas y allanar el camino para futuros avances en el campo.

3.2 Aplicaciones generales y beneficios

Una de aplicaciones de la ingeniería de tejidos es la medicina regenerativa, que se basa en desarrollar sustitutos biológicos que puedan restaurar, mantener o mejorar la función de los tejidos. La medicina regenerativa se encarga de utilizar la combinación de biomateriales y agentes biológicos como células y factores de crecimiento para promover la curación y regeneración de un tejido dañado (7).

Como se mencionó anteriormente, al expandirse las investigaciones de la ingeniería de tejidos, también se fue expandiendo su campo de acción, por lo cual, es ampliamente utilizada en varios tejidos. Algunas de las aplicaciones principales se dan en:

3.2.1 Piel

Se usa para tratar lesiones extensas en tejidos profundos como por ejemplo en las quemaduras de gran tamaño (13,14). Con ello, se busca mejorar la calidad de vida del paciente pues con la protección contra los microorganismos, la reducción del dolor en las heridas y la promoción de la cicatrización de heridas mediante la regeneración de tejidos, lo cual también ayuda a disminuir el tiempo de sanación (15).

3.2.2 Hueso

Se usa para favorecer la curación y tratamiento de fracturas o en casos donde hay un defecto óseo y que es de tamaño crítico (16). También se utilizan para fomentar la angiogénesis y la osteogénesis, con lo cual se regula la respuesta inmune a las fracturas. Además de que ayuda a mejorar la biocompatibilidad entre el paciente y el implante, previene infecciones y ayuda a completar espacios que se encuentre vacíos a causa de una pérdida ósea (17).

3.2.3 Corazón

Se utiliza para la regeneración o el reemplazo de tejido cardíaco que se encuentre muerto o fibrótico. Otra aplicación es para reparar los defectos cardíacos de un recién nacido o un bebé (18). También para la creación de válvulas cardíacas artificiales, también llamadas TEHV, que es la abreviación de sus siglas en inglés (19).

3.2.4 Hígado

Se usa para obtener modelos de enfermedades hepáticas, los cuales evitan los altos costos y los aspectos éticos que se deben de tener en cuenta cuando se trabaja con animales (20). También se usa para el desarrollo de tejidos hepáticos artificiales y en terapias de reemplazo hepático, como por ejemplo el trasplante de hepatocitos cultivados en un laboratorio, pero que actualmente su objetivo es lograr una construcción hepática implantable (21). Otro uso que se le da es para la detección de toxicidad hepática probar la seguridad de los medicamentos (22).

3.2.5 Páncreas

Se usa en terapias de reemplazo de células beta productoras de insulina diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 avanzada (23). Se utiliza para desarrollar modelos de enfermedades pancreáticas, como el cáncer de páncreas, y probar nuevos tratamientos. (24).

3.2.6 Sangre

Se usa en la ingeniería de vasos sanguíneos, la cual tiene como objetivo imitar los vasos sanguíneos naturales para reemplazar los vasos arteriales ocluidos (25). Otro uso es para la producción de células sanguíneas (Glóbulos rojos y plaquetas) para reemplazar a los glóbulos

rojos donados (26). También hay interés en generar injertos de médula ósea pues es el punto de la hematopoyesis en adultos (27). Por último, también se usa para el modelado de enfermedades sanguíneas como por ejemplo con la Leucemia, con lo cual se pretende mejorar el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad (28).

3.2.7 Músculos

Tiene aplicaciones en diferentes industrias, no solo en la médica. Se usa para obtener carne cultivada en las cuales se usan líneas celulares de mamíferos para obtener un producto apto para el consumo humano (29). Asimismo, es usada para crear sistemas biorobóticos, pues estos pueden ser impulsados por contracciones de tejido muscular cultivado, con lo cual pueden lograr replicar algunos movimientos (30). También se usa para fabricar implantes biohíbridos en la medicina regenerativa, los cuales se pueden utilizar para reparar la pérdida muscular volumétrica por ejemplo (31). Por último, en los casos anteriores, para el modelado de enfermedades, desarrollo de nuevas terapias y el descubrimiento de nuevos fármacos (32,33).

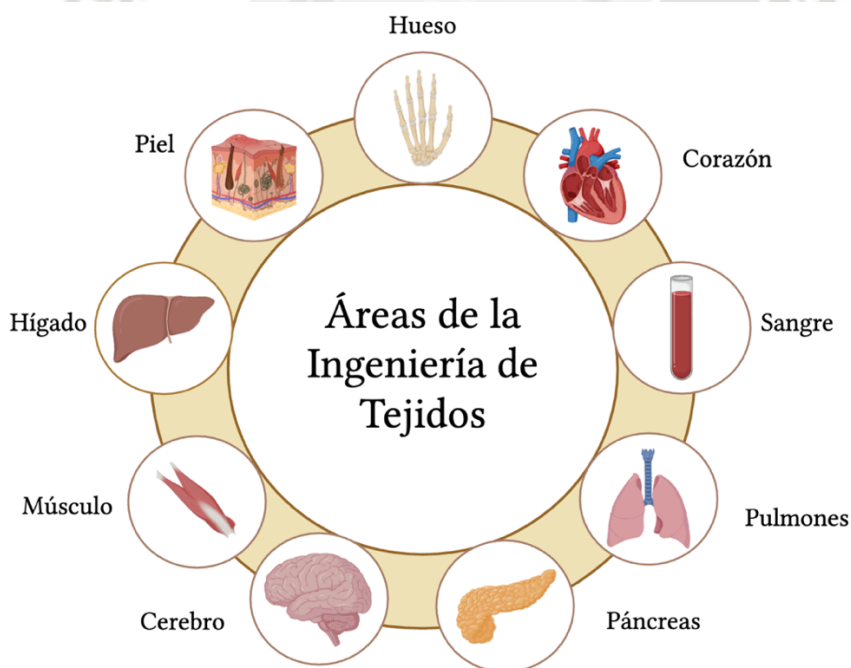


Figura 4. Áreas en las cuales se aplica la ingeniería de tejidos. Creado con BioRender.com

3.2.8 Pulmones

Se usa para crear tejidos artificiales en los cuales se puedan comprender mejor el proceso de reparación del pulmón y probar nuevas terapias (34). También se emplea para la investigación de la eficacia de un determinado medicamento, en los cuales, los modelos del pulmón simulan el ambiente y las funciones del pulmón (35). Además, mejora la investigación de las enfermedades respiratorias (36), pues ayuda a comprender mejor la fisiología del órgano. Por último, en investigaciones animales sobre las terapias celulares, la atención se centra mayormente en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias en las que los tratamientos convencionales no han tenido éxito (37).

3.3 Ingeniería de tejidos neuronales

El sistema nervioso es el más complejo y completo, ya que se encarga de controlar las funciones del organismo tanto a nivel interno como externo. Este sistema está compuesto por una red de tejidos cuyas funciones son la recepción de los estímulos, la integración de dicha información y la generación de una respuesta. Gracias al sistema nervioso, se tiene la capacidad de aprendizaje, la adaptación y la supervivencia y toda la comunicación y coordinación del cuerpo humano, lo cual es de suma importancia para la vida y el bienestar de los seres humanos (38).

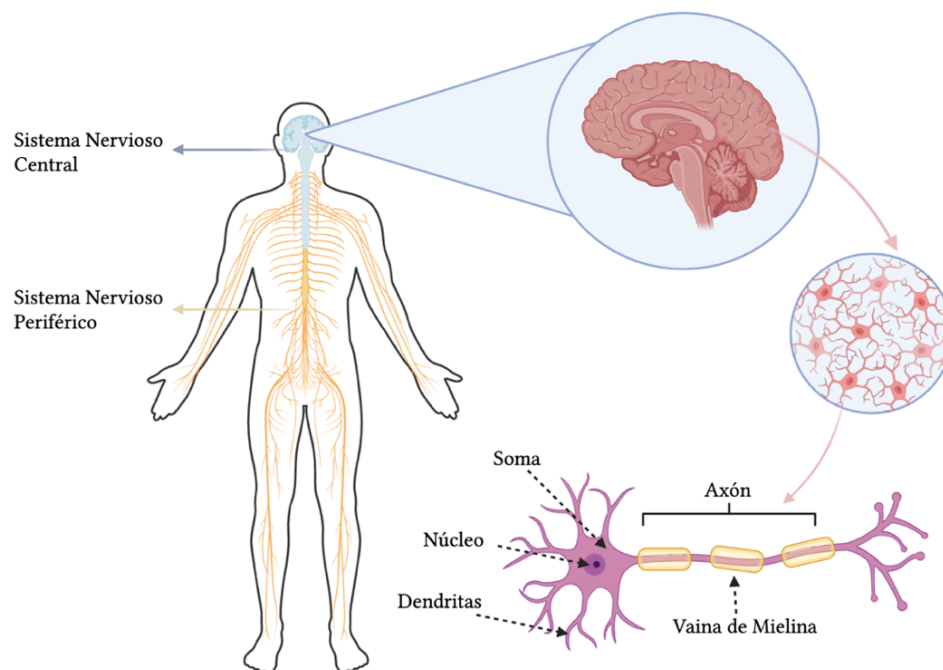


Figura 5. Conformación del sistema nervioso. Creado con BioRender.com

El sistema nervioso está compuesto por dos segmentos: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El primero está conformado por el cerebro y la médula espinal, mientras que el segundo está conformado por el conjunto de nervios tanto los 12 craneales, 31 pares de nervios espinales, los ganglios de los nervios craneales y espinales, las cadenas simpáticas tanto izquierda y derecha y sus respectivos ganglios de ambas y los nervios parasimpáticos (39). En conjunto permiten la comunicación entre el sistema nervioso central y las áreas periféricas del cuerpo humano. Las señales sensoriales se transmiten por medio de los nervios sensoriales del sistema nervioso periférico donde llegan al sistema nervioso central y cuya respuesta es transmitida por medio de los nervios motores (40).

Actualmente muchas personas sufren de traumatismos en el sistema nervioso central, como la lesión cerebral traumática y la lesión en la médula espinal, cuya afección tiene importantes costos sanitarios, sociales y económicos. De acuerdo con un estudio que se realizó en los Estados Unidos en el año 2021, la incidencia de traumatismo Craneal o Craneoencefálico (TCE) es mayor en hombres con 0.388% mientras que en mujeres es de 0.195%. Sin embargo, se hacía hincapié en que estos datos podía estar subestimados porque algunas lesiones cerebrales no se detectan ni se informan cuando son leves que no se notan (41).

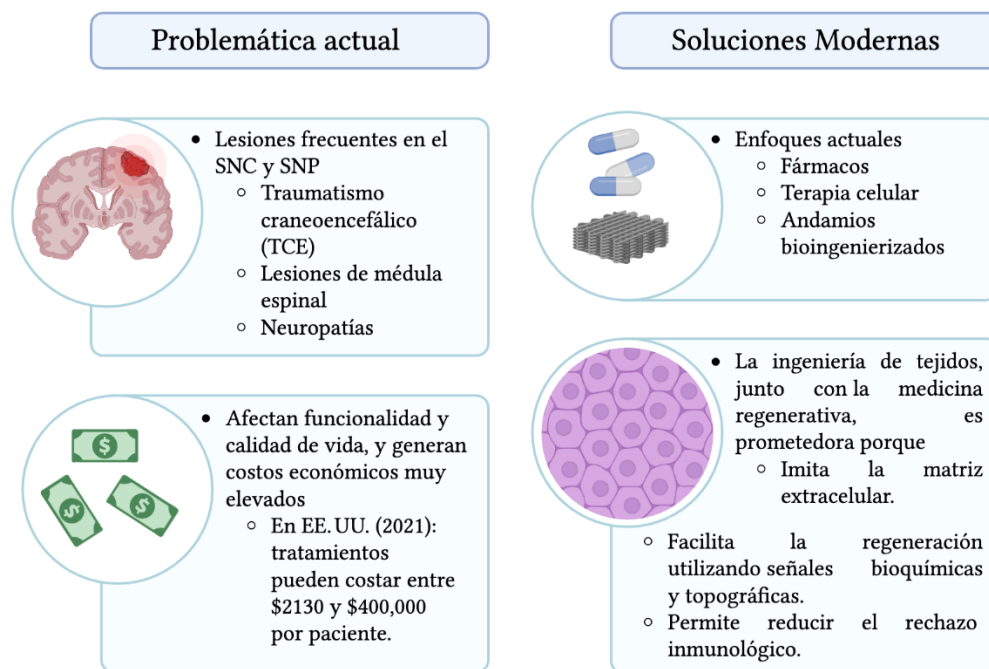


Figura 6. Problemática actual y soluciones modernas en la ingeniería de tejidos. Creado con BioRender.com

Además, se informa que la incidencia de TCE es mayor en el sector de la población que han sido militares más que en la población civil, todo esto, debido a que han estado constantemente expuestos a las exigencias físicas a lo largo del servicio militar como en las operaciones y actividades potencialmente peligrosas en los entrenamientos militares. Si se traslada esta información a datos económicos, dan una cuantiosa cifra, ya que se estima que los costos en el tratamiento hospitalario varían desde los \$2130 dólares hasta más de \$400000 dólares por cada paciente (42). Por otro lado, también muchas lesiones en el sistema nervioso periférico son causadas por enfermedades inmunológicas o enfermedades como la diabetes (43). Las lesiones en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico pueden interrumpir la comunicación entre el tejido cerebral y el tejido objetivo, lo cual puede producir una pérdida funcional o la reducción de la funcionalidad de algún miembro, además de que se ha visto que equivale a cuantiosas sumas de dinero en los gastos de los servicios sociales. Por lo que la capacidad de regenerar los nervios dañados es esencial para restaurar la funcionalidad y propiciar la reconexión de los tejidos que hayan sido afectados, pudiendo así devolver la funcionalidad o disminuir el impacto (42).

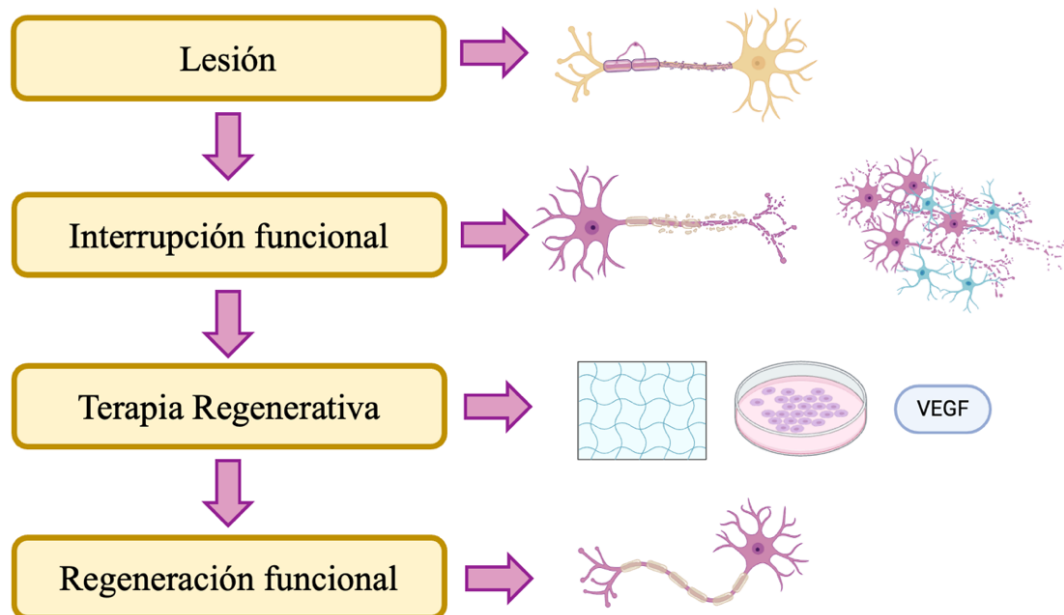


Figura 7. Etapas para la regeneración nerviosa después de una lesión. Creado con BioRender.com

Para abordar los desafíos que actualmente tiene la regeneración nerviosa, han surgido muchas técnicas innovadoras para reparar y tratar el daño en los nervios. Dentro de las cuales los fármacos, la terapia celular y los andamios en la ingeniería de tejidos son los más utilizados. En especial la ingeniería de tejidos que de la mano con la medicina regenerativa dan un nuevo enfoque para poder reparar y regenerar los tejidos que hayan sido dañados, lo cual da mucha esperanza de con ello sea posible superar muchas de las limitaciones que tenían los métodos más tradicionales como la cirugía (4). La ingeniería de tejidos es capaz de crear injertos que sean capaces de simular la estructura de la matriz extracelular y mejorar el entorno para que la regeneración nerviosa se lleve a cabo utilizando señales bioquímicas y topológicas (44).

Como se mencionó anteriormente, el concepto fundamental de la ingeniería de tejidos es introducir células de tejidos humanos en un andamio biológico, cultivarlas en un entorno que incluya factores de crecimiento externos (GF) y un medio apropiado, para luego trasplantar los tejidos u órganos generados a la zona afectada (5). Una de sus ventajas es que se reduce el riesgo de rechazo inmunogénico, lo cual se traduce como una reparación más rápida y un tratamiento con mayor efectividad. Las aplicaciones de la ingeniería de tejidos se han ido ampliando a lo largo de los años, lo cual ha permitido que se tomen en cuenta algunos tejidos neurales creados con esta tecnología en aplicaciones clínicas. Frecuentemente, se requieren cuatro factores esenciales para la regeneración del tejido neural, los cuales son: el andamio, la célula semilla, los factores de crecimiento y la estimulación eléctrica (5).



CAPÍTULO III

4 ANDAMIOS EN INGENIERÍA DE TEJIDOS NEURONALES

En la ingeniería de tejidos, los andamios desempeñan un papel crucial y deben cumplir con varios requisitos para que sean aptos para uso. Los andamios deben ser compuestos capaces de simular la función del tejido afectado y también proporcionar un entorno que sea favorecedor para la formación del nuevo tejido y que una vez que haya cumplido su propósito, es capaz de degradarse sin dejar rastro. Para asegurar una regeneración exitosa, los andamios deben tener propiedades físicas, mecánicas y químicas específicas y sobre todo ser biocompatibles (8).

Los andamios proporcionan un soporte estructural inicial donde las células se adhieren y por medio del cual se dirige el crecimiento celular para que las células puedan crear estructuras similares a las de los tejidos originales, definiendo también el tamaño y forma del nuevo tejido (45). También muchas veces son utilizados como medios para lograr una liberación controlada de factores de crecimiento o para la administración de fármacos (45,46).

Los bioandamios que son utilizados en el campo de la ingeniería de tejidos neuronales deben contar con alta biocompatibilidad, buena degradabilidad, excelentes propiedades mecánicas y que proporcionen una adecuada interacción entre el andamio y las células (5).

Los materiales biodegradables son aquellos sintéticos o naturales que pueden descomponerse, ser absorbidos o excretarse por el cuerpo cuando entran en contacto con fluidos internos, ácidos, enzimas o cuando son parte de una reacción metabólica. Para que pueda ser utilizado en la ingeniería de tejidos neuronales, la velocidad con la que se degrada debe coincidir con la velocidad del crecimiento de los nervios, para que estos se eliminen en el tiempo requerido. Esto debido a que, si el andamio se desintegra antes de que el tejido se haya terminado de desarrollar, las células no tendrán una superficie adecuada para su crecimiento, por lo que no podrán sobrevivir. Por otro lado, si el andamio se degrada una vez que el tejido está completamente formado, entonces la acumulación de las células y la matriz extracelular (ECM) puede interferir con la función natural de las células. Es por ello por lo que es de suma importancia seleccionar un biomaterial adecuado, ya que es esencial para asegurar la óptima funcionalidad de las células en la fabricación de andamios (47).

También es importante una buena biocompatibilidad para que el polímero utilizado o algún producto que salga del proceso de degradación cause alguna reacción adversa en el paciente o que sea tóxico para este y a su vez, no debe ser fibrogénico, lo cual significa que no promueva la formación de un tejido cicatricial, ya que de haber una fibrogénesis, habría también una interferencia entre el biomaterial y su integración (48).

Otro requisito de suma importancia es la permeabilidad, también conocida como porosidad, ya que es la encargada de proporcionar espacio suficiente para la matriz extracelular, promover la adhesión, con lo cual las células serán capaces de distribuirse por el andamio y así se podrá facilitar la regeneración, además de que con ello también permite el intercambio de iones y el movimiento de sustancias (48).

Y, por último, las propiedades biomecánicas, ya que el andamio debe tener una estructura que tenga la resistencia mecánica requerida. Esto significa que a nivel celular como tisular, deben tener las mismas propiedades. A nivel celular, las células adherentes tienen la capacidad de ejercer fuerzas contráctiles sobre el material con el que están en contacto pues es parte de la forma en que se adhieren y se mueven en su entorno, con ello pueden sentir la dureza del material, capacidad que se conoce como mecanotransducción, donde las células convierten las señales mecánicas del entorno, en este caso, la dureza del material, en señales biológicas que afectan su función (48,49). Se pueden dar variaciones a nivel de la rigidez, la densidad, la composición, la orientación, viscoelasticidad, que afectaran de diversas formas, entre ellas: la actividad celular, el desarrollo axonal y la diferenciación celular.

Mientras que, a nivel tisular, las propiedades mecánicas son importantes para la correspondencia del sitio anatómico, porque el andamio debe coincidir con el tejido anatómico en el que se va a implantar para que garantice que se comportara de manera similar y facilitará la integración y el funcionamiento. Además, debe ser capaz de reducir la fricción entre el andamio y el tejido, pues una fricción excesiva dañaría al tejido, lo cual da como resultado una mala implantación (48,49).

Por último, debe ser lo suficientemente robusto para soportar las fuerzas y tensiones durante un proceso quirúrgico, ya que, si es demasiado frágil, podría romperse y complicar el procedimiento (48).

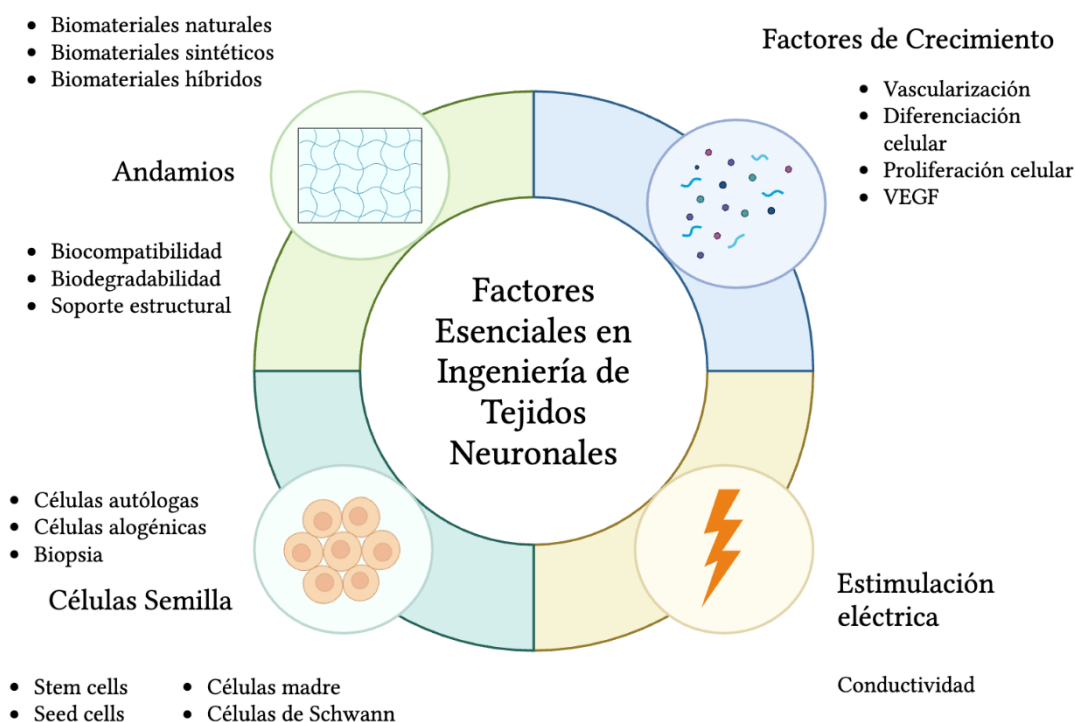


Figura 8. Los 4 factores esenciales: el andamio, la célula semilla, los factores de crecimiento, estimulación eléctrica. Creado con BioRender.com

Otra condición esencial en los andamios usados en la ingeniería de tejidos neuronales es la conductividad. Esto se debe a que la estimulación eléctrica es beneficiosa para la regeneración axonal. Asimismo, promueve el crecimiento de los axones porque las señales proporcionadas estimulan la supervivencia neuronal y la formación de conexiones nuevas (48).

4.2 Células de semillas

Es importante conocer la diferencia entre las células madre (*Stem Cells*) y las células semilla (*Seed Cells*). Las primeras son aquellas células que tienen la capacidad de autorrenovarse y

la habilidad de poder diferenciarse en diferentes tipos, las cuales se clasifican de acuerdo con dos criterios: de acuerdo con el potencial de diferenciación o de acuerdo al origen (50).

La función principal de las células madre es la regeneración y reparación de los tejidos adaptándose a las múltiples señales específicas del entorno para diferenciarse en la célula necesaria. Por otro lado, las células semillas, *seed cells*, hace referencia a un tipo más específico de célula madre utilizada en la ingeniería de tejidos, la cual actuará como una "semilla" que iniciará el crecimiento de un nuevo tejido. En resumen, aunque todas las *seed cells* son consideradas *stem cells*, no todas las *stem cells* se utilizan como *seed cells*, ya que este último término enfatiza su aplicación práctica en la creación y regeneración de tejidos (50).

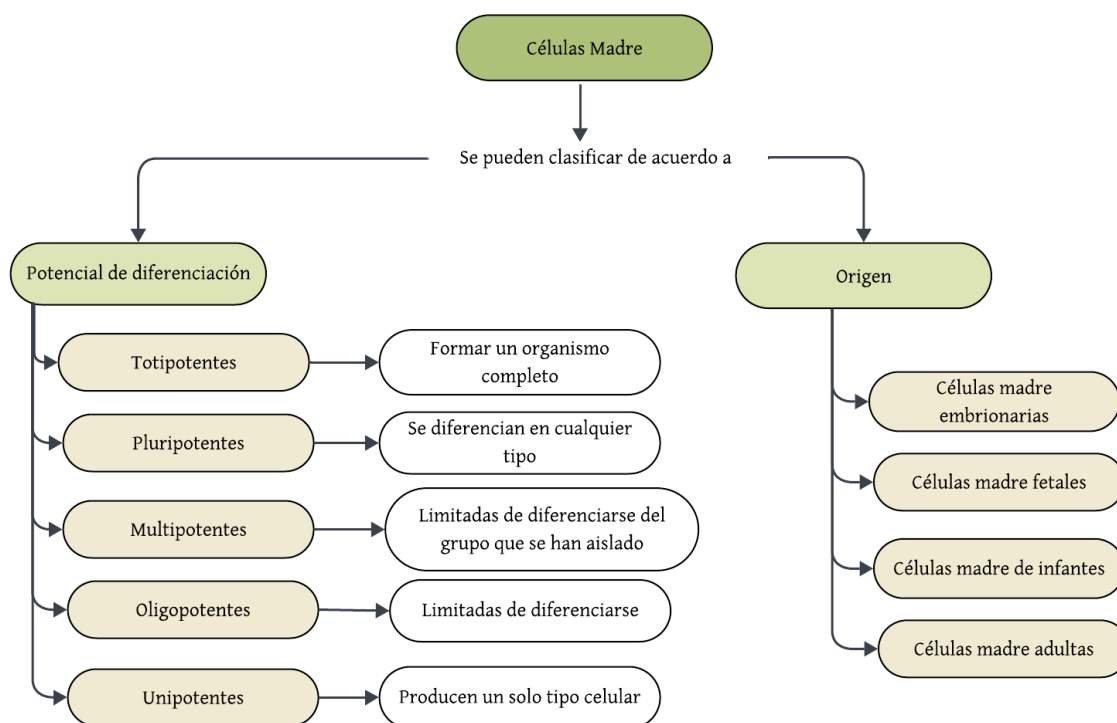


Figura 9. Clasificación de las células madre, de acuerdo con su potencial de diferenciación y origen. Creado con Lucidchart.com

Estas células semilla pueden ser autólogas, las cuales poseen menos riesgo de rechazo al ser del propio paciente, alogénicas, las cuales tienen un mayor riesgo de rechazo pues el donante es de la misma especie, pero no es el mismo paciente, y, por último, xenogénicas, las cuales tienen alta probabilidad de rechazo y problemas de compatibilidad pues el donante es de otra

especie (51). La obtención de estas células semilla puede darse mediante dos formas: por medio de una biopsia tisular, en la cual se toma una muestra de tejido del paciente o donante y en la cual las células ya están especializadas, y por medio de una inducción direccional in vitro, en la cual se induce a las células madre a diferenciarse en tipos celulares específicos en el laboratorio (51).

En el campo de la ingeniería de tejidos neuronales, es determinante la elección de las *seed cells* para que las terapias regenerativas tengan éxito. Dichas células actuarán como los bloques de construcción para reparar y regenerar los tejidos nerviosos. Entre las diversas opciones de *seed cells*, destacan como fuentes prometedoras las células de Schwann y las células madre (5).

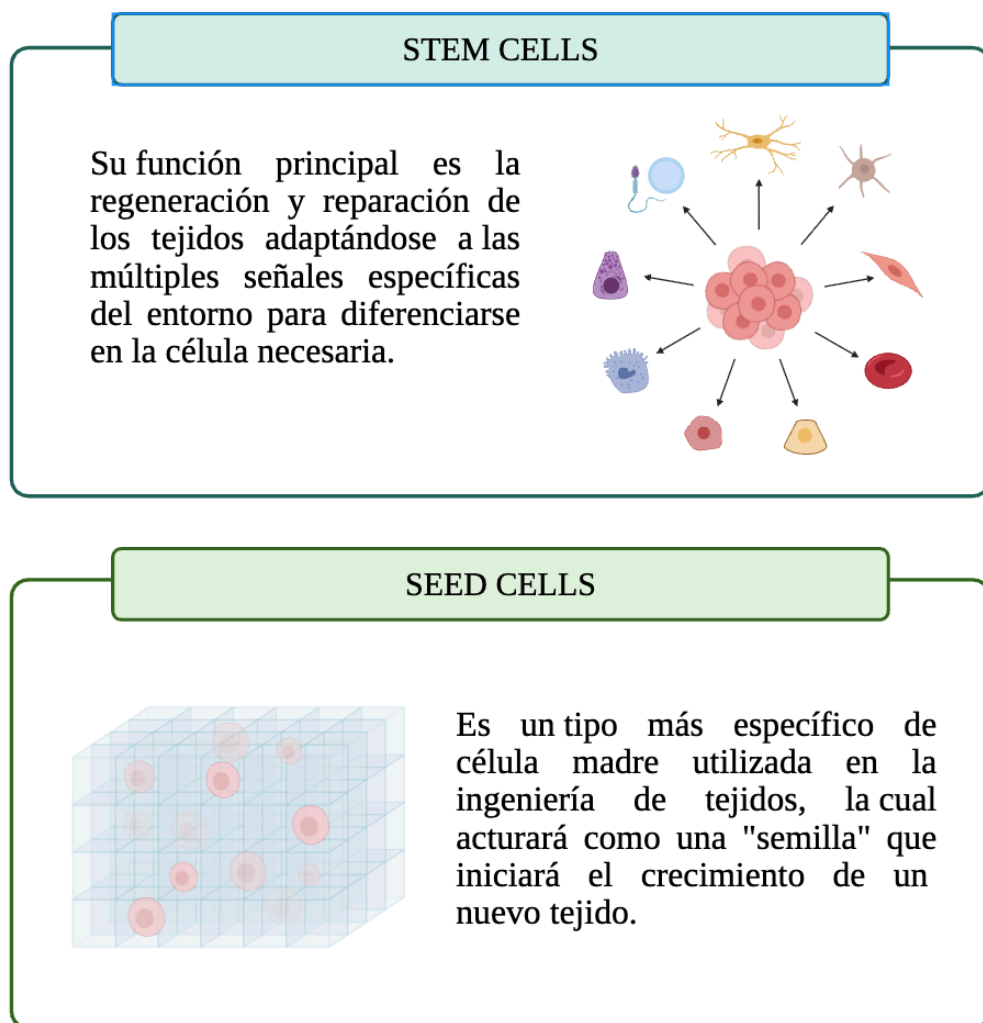


Figura 10. Diferencia entre las *Stem cells* y las *Seed cells*. Creado con BioRender.com

- ***Células de Schwann (SC)***

Tanto el sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico están conformados por neuronas y células gliales. Las neuronas son encargadas de recepcionar y transmitir el estímulo eléctrico, mientras que las células gliales se encargan de proporcionar un soporte y protección para las neuronas. Las células de Schwann son células gliales del sistema nervioso periférico que tienen como función la creación de las vainas de mielina que protegen y aíslan a los axones. La mielinización facilita la transmisión rápida de los impulsos nerviosos por medio de la conducción saltatoria, donde la mielina funciona como un aislante, reduciendo la pérdida de corriente y haciendo que el impulso vaya de manera más eficiente. La mielinización también proporciona un soporte estructural y metabólico para las neuronas (52).

Además, poseen un papel fundamental en la reparación y regeneración de los nervios periféricos que han sufrido un daño o lesión. Esto se debe a que cuando se produce un daño en un nervio periférico, las células de Schwann se activan y comienzan a proliferar, lo cual da como resultado la formación de las bandas de Bungner, cuya función es ser una especie de guía para los axones que van a regenerarse. Estas bandas son de suma importancia porque proporcionan un sendero para que los axones alcancen su objetivo. La regeneración es facilitada por la eliminación de las vainas de mielina dañadas y que son fagocitadas por las células de Schwann, lo cual permite un ambiente adecuado para la recuperación funcional. Esta capacidad que poseen las células de Schwann de promover la regeneración del nervio es una de las principales distinciones entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico, pues en el primero, la regeneración es mucho más limitada pues hay inhibidores y también es propensa la formación de cicatrices gliales (5).

La investigación de las células de Schwann en el campo de la ingeniería de tejidos se ha ampliado debido a que pueden ser utilizadas en el tratamiento de lesiones nerviosas, ya que se busca principalmente restaurar la estructura, pero también fomentar señales bioquímicas y mecánicas para la reparación celular (52).

- ***Células madre***

Las células madre juegan un papel fundamental en la ingeniería de tejidos neuronales debido a poseen características de autorrenovación y pluripotencia, las cuales permiten que las células madre no se multipliquen de forma indefinida, sino que se diferencien en diversos tipos celulares lo cual es de suma importancia tanto para la reparación como para la regeneración de un tejido nervioso (53).

En el ámbito de las lesiones neuronales, usualmente las células madre son inducidas a ser células neurales como por ejemplo las células gliales o las neuronas. La capacidad que posee de diferenciación es de vital importancia para devolver la funcionalidad de las zonas que han sido afectadas del sistema nervioso. Las comúnmente usadas en ingeniería de tejidos neuronales son las células madre mesenquimatosas (MSC) las cuales se pueden convertir en células de tipo Schwann (54).

Otra ventaja del uso de las células madre en terapias regenerativas es que puede solucionar problemas como la falta de células madre autólogas y las complicaciones éticas que tienen cuando se habla de obtención de células madre embrionarias. Las MSC son de fácil acceso y poseen un perfil que inmunológicamente es completamente favorable, ya que su capacidad para modular la respuesta inmunitaria y migrar a sitios donde ha ocurrido la lesión y el potencial que tienen para promover la reparación de los tejidos, las convierte en una alternativa prometedora para el tratamiento de lesiones neurológicas (55).

Es importante destacar que, para obtener el máximo rendimiento terapéutico, es de suma importancia optimizar la cantidad de células que serán trasplantadas, las técnicas que se usarán en el trasplante, así como los entornos en el cual se van a realizar todos los procedimientos. Se puede aplicar factores externos, como los usualmente usados, los factores de crecimiento, los cuales ayudan a que haya una mayor tasa de supervivencia y una mejor diferenciación de las células madre (55,56).

4.3 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son otro punto clave para la ingeniería de tejidos. Los factores de crecimiento son proteínas que se encargan de regular diversos procesos celulares de gran importancia. Se encargan de la proliferación celular, ya que estimulan la división celular, lo cual permite el crecimiento y así mismo la regeneración de los tejidos. También se encargan de promover la diferenciación celular, ya que dirigen la especialización de las células (57). También se encargan de la migración celular, pues facilitan el movimiento de las células hacia los sitios dañados (58).

Otra función importante que desempeñan los factores de crecimiento es la de la comunicación entre las células y que a su vez está relacionada con la interacción con el microambiente. Se conoce que, por medio del mecanismo conocido como señalización paracrina, los factores de crecimiento secretados por células adyacentes pueden inducir respuestas específicas en las células madre, lo cual es vital para la coordinación de los procesos de regeneración. Esta interacción cobra relevancia cuando las células madre deben adaptarse a cambios en el microambiente como es el caso de las lesiones agudas (59).

La incorporación de los factores de crecimiento en la ingeniería de tejidos, específicamente en los andamios biomédicos, representa una estrategia eficaz que puede mejorar el proceso de la regeneración. Esto se debe a que, los andamios pueden ser diseñados para que liberen gradualmente los factores de crecimiento, lo cual crearía un entorno sumamente favorable para la migración y la diferenciación de las células madre (57). Por ejemplo, la adición de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en andamios que van a ser destinados a ingeniería de tejidos neuronales, no solo promoverá la vascularización, también aumentará la supervivencia neuronal, ya que se ha demostrado que es un factor neutrófico (60).

Una última función en la cual son de suma importancia es en la expansión ex vivo de células madre, ya que, durante este proceso, es de suma importancia obtener la mayor cantidad de células y los factores de crecimiento desempeñan un papel esencial al promover la proliferación y la pluripotencia de las células madre (61). Sin embargo, la funcionalidad de los factores de crecimiento puede ser afectada si es que hay condiciones adversas como por

ejemplo altas temperaturas o solventes orgánicos. Es por ello, que es importante cuidar el microambiente en el cual se dará la regeneración y también la calidad de los factores de crecimiento (62).

4.4 Estimulación eléctrica

La estimulación eléctrica es otro componente esencial en la ingeniería de tejidos neuronales porque posee la capacidad de influir a nivel celular y promover la regeneración neuronal (63). En las lesiones nerviosas, la estimulación eléctrica además de facilitar la recuperación funcional promoviendo la regeneración axonal, también modula la actividad eléctrica de las células neuronales, lo cual permite una mejor comunicación intracelular y la integración de las redes neuronales. Un aspecto fundamental que aporta a la recuperación efectiva de la función neuronal, ya que no solo depende de la regeneración de los axones, también depende de la restauración de la conectividad y de la funcionalidad de las neuronas afectadas (64).

Así mismo, la estimulación eléctrica ofrece una alternativa innovadora para mejorar la eficiencia de los andamios usados en la ingeniería de tejidos. Ya que cuando se combinan los andamios biomiméticos con la estimulación eléctrica, se puede obtener un microambiente que sea capaz de simular las condiciones fisiológicas de un tejido neural, lo cual ayuda a favorecer la supervivencia celular y la diferenciación de las células madre en neuronas (65). Con ello, aumentan las propiedades mecánicas y eléctricas de los andamios, lo cual permitirá una mejor reparación y regeneración de un tejido dañado.

Las investigaciones preliminares y ensayos clínicos sugieren que la estimulación eléctrica sería un tratamiento viable para las lesiones nerviosas, pues su implementación en protocolos terapéuticos sería un paso significativo en la restauración neuronal (66). La investigación de la estimulación eléctrica, así como la interacción de los andamios con los factores de crecimiento en ingeniería de tejidos neuronales, conduce a nuevas vías de tratamiento de lesiones y enfermedades neurológicas.



CAPÍTULO IV

5 BIOMATERIALES

En el cuerpo humano existen tejidos que tienen la capacidad de regenerarse después de que han sufrido algún tipo de daño o lesión. Sin embargo, el resto de tejidos y la mayoría no tiene la capacidad de lograr una curación total espontáneamente, como es el caso de lesiones traumáticas, lesiones graves, enfermedades degenerativas o procesos infecciosos. Y que en cuyos casos, es necesario de alguna intervención clínica para poder promover la recuperación adecuada de los tejidos y, por ende, poder reestablecer su función (67).

Ante esta limitación, surgen los denominados biomateriales, los cuales son sustancias que están diseñados para reemplazar, actuar de soporte en estructuras dañadas, interactuar con tejidos circundantes o para facilitar los procesos de curación, regeneración o integración de un tejido dañado (68). Uno de los desarrollos más importantes fue la creación de los andamios o scaffolds, ya que los biomateriales constituyen la base de estos andamios y los cuales se encargan de proporcionar un soporte tridimensional para el adecuado crecimiento celular. Estos biomateriales tienen la capacidad de imitar la matriz extracelular natural, de forma que las células consiguen adherirse, puedan proliferar y sean capaces de diferenciarse en un entorno controlado, lo cual promueve la regeneración del tejido dañado (8). Actualmente los andamios no solo cumplen con la función estructural, además de ello, son capaces de incorporar factores bioactivos, agentes terapéuticos o incluso logran integrarse estructuralmente y funcionalmente con el tejido huésped (8).

Anteriormente, el concepto de biomateriales, hacía referencia a aquellos materiales que eran bioinertes y que eran empleados únicamente como soportes estructurales o simples reservorios de medicamentos. En cambio, con los avances actuales, los biomateriales de hoy en día son capaces de interactuar fácilmente con los tejidos, lo cual ayuda con la curación, la regeneración y la reparación del tejido diana (69).

El término biomaterial no se limita a un único tipo de sustancia, abarca una amplia gama de materiales entre los cuales se encuentra polímeros, cerámicas, metales de diversos orígenes. Su selección dependerá directamente de la función que se espera que cumpla dentro del organismo. Dado esta amplia variedad de biomateriales, estos pueden ser clasificados de

acuerdo a cinco criterios: la clasificación química, la clasificación funcional, la clasificación por fuente, la clasificación estructural y la clasificación por nivel de inteligencia (70). Otras clasificaciones menos usadas son las de métodos de procesamiento, las áreas de aplicación o de requisitos regulatorios. Debido a que el área de los biomateriales siempre está evolucionando e innovando en biomateriales, surgen cada vez más clasificaciones.

5.2 Clasificación de los biomateriales

Comprender las propiedades físicas, químicas y biológicas de los biomateriales es esencial para seleccionar el material que sea más adecuado para un dispositivo o para una terapia. Por lo que su clasificación es gran ayuda, ya que permite organizar la información según criterios como su composición, funcionalidad o comportamiento dentro del organismo (70).

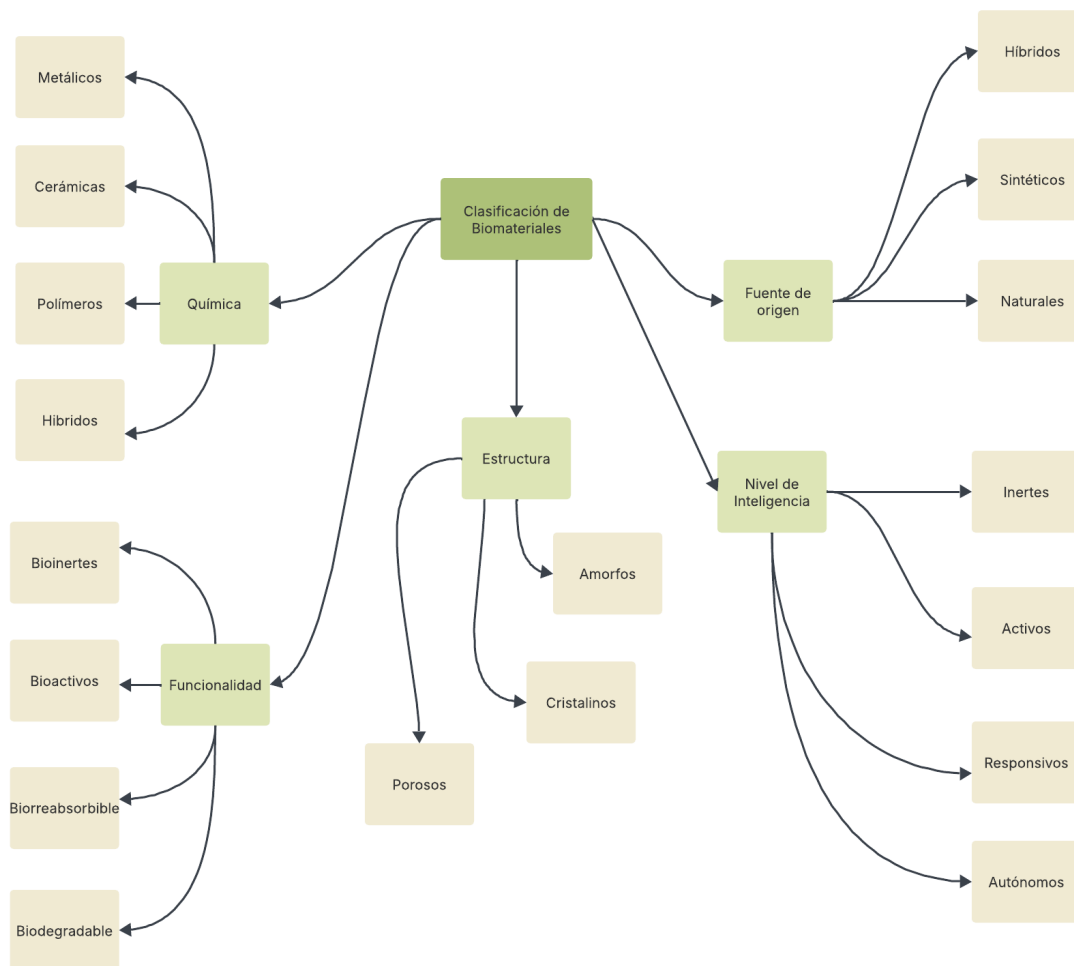


Figura 11. Clasificación de los biomateriales de acuerdo a diferentes criterios. Creado con Lucidchart.com

6.1 Clasificación Química

Es aquella que se basa en la composición química de los biomateriales. Según su composición, se pueden encontrar biomateriales metálicos, de cerámica, polímeros y biomateriales compuestos (71). Los biomateriales metálicos son usados normalmente por su capacidad de carga mecánica, mientras que los biopolímeros son utilizados por su flexibilidad y su biocompatibilidad, lo cual los convierte en la opción ideal para la creación de los biosensores (70).

• *Metálicos*

Son aquellos que normalmente son usados por sus propiedades mecánicas y que se encargan de proporcionar el soporte en los tejidos biológicos. Son ampliamente usados por su conductividad eléctrica, térmica, su resistencia mecánica, su resistencia a la corrosión, durabilidad. Los biomateriales metálicos abarcan numerosas aplicaciones como, por ejemplo: prótesis articulares, tanto de rodillas como caderas, implantes dentales, dispositivos cardiovasculares como los stents y válvulas y sistemas de fijación ósea, como por ejemplo tornillos y placas, que estabilizan fracturas o deformidades (72,73).

Los biomateriales más usados son los aceros, el titanio, sus aleaciones, la aleación de cobalto con cromo, molibdeno, níquel, metales preciosos.

- Titanio y aleaciones de Titanio. Usados en implantes ortopédicos, prótesis de articulaciones, implantes dentales, dispositivos cardiovasculares, entre otros. Entre sus principales ventajas están su alta biocompatibilidad, su resistencia a la corrosión incluyendo en ambientes ácidos (73). Es ligero en comparación con otros metales como el acero y cromo cobalto y posee una alta resistencia mecánica. A pesar de ello, posee desventajas como su costo, que es relativamente alto en comparación con otros biomateriales como el acero inoxidable. Así mismo, presenta problemas para la liberación de iones metálicos, los cuales causan inflamación o rechazo. En algunos casos puede sufrir de desgaste extremo o fallos mecánicos si no está bien diseñado (72).
- Cobalto-Cromo (Co-Cr) y Aceros Inoxidables: Usados en implantes de articulaciones, placas, tornillos y otros dispositivos que requieran de resistencia.

Posee diversas ventajas, entre las cuales están que es muy resistente al desgaste por lo que se usa en articulaciones con movimiento. Posee alta dureza y resistencia mecánica, además de resistencia a la corrosión, ligeramente inferior a la del Titanio, principalmente usado por su dureza y durabilidad. Sus desventajas son que posee una biocompatibilidad inferior a la del titanio, lo cual puede producir reacciones adversas. También tiene mayor peso, lo que puede resultar incómodo para los pacientes. En caso de desgaste, es propenso a liberar iones metálicos que puede ser tóxicos para el sistema (72).

- Aceros Inoxidables. Usado mayormente en stents vasculares, placas de hueso, agujas intramedulares, tornillos y tuercas (73). Como ventaja tiene que poseen menores costos con respecto al Titanio, poseen buena resistencia mecánica y son fáciles de fabricar y procesar. Mientras que sus desventajas son que tiene menor resistencia a la corrosión. Al igual que las aleaciones de cromo cobalto, es capaz de liberar iones metálicos que generan reacciones inmunológicas o inflamatorias. Así mismo cuenta con poca biocompatibilidad en comparación con el titanio, limitando su uso en algunos implantes a largo plazo (72).

Por muchos años, han sido los materiales predilectos por su estabilidad a largo plazo, su resistencia mecánica, sin embargo, estos biomateriales también presentan desafíos relacionados con la correcta integración del tejido, presencia de inflamación o de reacciones adversas, por lo que actualmente es tema de investigación como modificarlos para mejorar su funcionalidad y biocompatibilidad (72).

En la ingeniería de tejidos neuronales, los biomateriales metálicos pueden ser una opción viable para los dispositivos y estructuras para restaurar la función nerviosa del sistema nervioso periférico y central. Y a pesar de que los biomateriales metálicos se usan principalmente en aplicaciones ortopédicas, algunas aleaciones son compatibles con las células neuronales, otorgándoles propiedades mecánicas, conductividad eléctrica y estabilidad estructural. El platino (Pt), oro (Au) y el titanio (Ti) se usan en la fabricación de microelectrodos, neuroestimuladores y sustratos para guiar el crecimiento axonal. También la modificación de superficies metálicas de nanotexturización, recubrimientos bioactivos

para mejorar la adhesión, proliferación y diferenciación de células neuronales que faciliten la regeneración de tejido (74).

- ***Cerámica***

Las cerámicas biomédicas son materiales inorgánicos compuestos por elementos metálicos y no metálicos, que se obtienen a partir de materias primas arcillosas mediante un proceso de cocción a altas temperaturas. Este tratamiento térmico puede originar estructuras con distinta organización, ya sean cristalinas, amorfas o una combinación de ambas. Se caracterizan por una serie de propiedades físicas destacables, como su elevada rigidez, dureza, resistencia térmica y química. No obstante, presentan una baja tenacidad, lo que se traduce en una notable fragilidad frente a esfuerzos mecánicos (75).

Dentro de su clasificación, se encuentran diferentes tipos como los vidrios, arcillas, materiales refractarios, abrasivos, cementos y cerámicas avanzadas. Estas últimas han cobrado especial relevancia en el ámbito biomédico. Tradicionalmente, las biocerámicas han sido ampliamente utilizadas en odontología y ortopedia, especialmente en procesos de regeneración tisular, cicatrización de heridas y sustitución ósea (73). Por ejemplo, materiales como la zirconia (ZrO_2) y la alúmina (Al_2O_3) se emplean en implantes dentales por su resistencia al desgaste, su bajo coeficiente de fricción y su excelente estética. En el caso de los defectos óseos en la región maxilofacial, compuestos como los fosfatos de calcio, en particular la hidroxiapatita, se utilizan para rellenar y estimular la regeneración ósea (75).

En el campo de la ingeniería de tejidos, las biocerámicas son fundamentales en la fabricación de andamios porosos que sirven como soporte para el crecimiento celular y la regeneración ósea. La hidroxiapatita, por ejemplo, ha mostrado gran eficacia en la estimulación de la proliferación celular y en la integración con el tejido óseo circundante (76,77).

Particularmente en la ingeniería de tejidos neuronales, el uso de cerámicas ha ganado interés debido a su biocompatibilidad, capacidad de soporte celular y potencial bioeléctrico. Algunos vidrios bioactivos y biocerámicas dopadas tienen la capacidad de liberar iones que estimulan

procesos clave como la neurogénesis y la angiogénesis, necesarios para la regeneración del sistema nervioso (76).

Además, nanocerámicas piezoeléctricas, como el titanato de bario (BaTiO_3) y ciertos compuestos con óxidos metálicos, pueden generar señales eléctricas en respuesta a estímulos mecánicos, actuando como un estímulo adicional para la regeneración neuronal (78). También se están desarrollando andamios híbridos, que combinan cerámicas con polímeros biodegradables, los cuales permiten guiar el crecimiento de axones y neuronas en zonas afectadas del sistema nervioso periférico o central.

- **Polímeros**

Son el resultado de macromoléculas formadas por la repetición de unidades estructurales que se denominan monómeros. Dependiendo de su origen, se pueden clasificar en naturales como por ejemplo el colágeno, la quitina o la gelatina; y en sintéticos como por ejemplo el ácido poliláctico, la policaprolactona. Estas macromoléculas son reconocidas por presentar propiedades de suma importancia, como lo son la alta biocompatibilidad, la biodegradabilidad y la capacidad de formar estructuras tridimensionales que son capaces de imitar a la matriz extracelular (ECM), que convierte a estos biomateriales en las opciones ideales para las aplicaciones biomédicas (73,79).

En el ámbito de la ingeniería de tejidos neuronales, los polímeros cumplen con un papel esencial en la regeneración de los tejidos nerviosos dañados. Se usan en la fabricación de andamios para proporcionar soporte estructural y funcional para las células neuronales. Estos andamios pueden ser elaborados mediante técnicas de electrospinning, impresión 3D y litografía, permitiendo la creación de estructuras con características específicas que incrementen la adhesión, proliferación y diferenciación celular (80).

Los polímeros pueden ser modificados para incorporar señales bioactivas, como los factores de crecimiento, que se encarguen de la estimulación de la regeneración neuronal. En el caso del ácido poliláctico (PLA) y el polietileno glicol (PEG), la elaboración de andamios puede combinarse con factores neurotróficos que aseguren la supervivencia y diferenciación de las células madre neuronales (80).

Los polímeros conductores como por ejemplo el polipirrol y la polianilina, son uno de los principales intereses en la investigación por ser capaces de transmitir señales eléctricas. Estos materiales pueden integrarse en los andamios para facilitar los impulsos eléctricos que modulan la actividad neuronal, lo que favorece la neuritogénesis y la sinaptogénesis (81).

- ***Biomateriales Compuestos***

Son aquellos materiales que están conformados por dos o más materiales que poseen características distintas y se complementan para crear un nuevo biomaterial que tenga las propiedades físicas, químicas y mecánicas deseadas. Su principal característica y ventaja es tiene la capacidad de fabricarse para poseer propiedades predeterminadas y tener un rendimiento superior (70).

En la ingeniería de tejidos neuronales, se busca que estos biomateriales se integren en matrices poliméricas con rellenos funcionales como cerámicas bioactivas, nanopartículas metálicas o materiales que sean conductores de la electricidad, ya que esta combinación conserva la biocompatibilidad y la biodegradabilidad del polímero base pero también incorpora funciones como la conducción eléctrica o la liberación controlada de señales bioquímicas para guiar el crecimiento y la diferenciación de células neuronales. Asimismo, estos sistemas ofrecen un soporte estructural que imite la matriz extracelular del tejido nervioso para favorecer la formación de redes neuronales (82).

Los andamios compuestos de polímeros biodegradables como PLGA o PCL y reforzados con nanohidroxiapatita, óxidos metálicos como los nanotúbulos de carbono, son prometedores porque aportan propiedades mecánicas y bioeléctricas útiles para estimular la regeneración del sistema nervioso. También se han desarrollado híbridos compuestos por polímeros conductores como el poli(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT) o el polipirrol eléctricamente conductor (PPy) con fases piezoeléctricas como el titanio de bario que puedan ser activadas por sonido para generar la estimulación eléctrica in situ sin la necesidad de electrodos implantables. Estas soluciones están siendo investigadas para aplicaciones en la médula espinal, la regeneración de nervios periféricos y modelos neuronales 3D para la investigación en enfermedades neurodegenerativas (83).

5.3 Clasificación Funcional

Los biomateriales se pueden clasificar de acuerdo a la respuesta tisular en biomateriales bioinertes y bioactivos, lo cual determina en cómo interactúa el implante con el tejido circundante. La funcionalidad y el impacto a largo en el cuerpo de un determinado implante, determina la elección del biomaterial (70).

- ***Materiales bioinertes***

Son aquellos que no son tóxicos in vivo, no se degradan y que se caracterizan por no desencadenar respuestas biológicas adversas al ser implantados en el cuerpo, lo que los convierte en la elección ideal para implantes destinados a una colocación a largo plazo (79). Algunos biomateriales bioinertes usados en la industria biomédica son el acero inoxidable, el titanio, la alúmina (Al_2O_3), el zirconio (ZrO_2) y ciertas aleaciones metálicas. Dentro de los materiales más utilizados, el Titanio es un material predilecto por la combinación de propiedades que posee, su biocompatibilidad, su resistencia a la corrosión, densidad baja en comparación con el acero o las aleaciones con el cobre o cromo (84).

En ingeniería de tejidos neuronales, los materiales bioinertes son empleados como sustratos rígidos para dispositivos implantables, microelectrodos y capsulas que protejan sensores o microchips dentro de plataformas neuroeléctricas. Pese a que poseen una limitada interacción con los tejidos, los biomateriales bioinertes pueden jugar un papel complementario en sistemas híbridos. En interfaces cerebro-dispositivo, los materiales como el titanio o el silicio recubiertos con capas de materiales bioinertes, han demostrado mejorar la integración mecánica sin inducir inflamación crónica. Asimismo, cuando se combinan con polímeros bioactivos o recubrimientos conductores, pueden dar origen a dispositivos implantables que conservan su estabilidad estructural, facilitan la comunicación electroquímica con neuronas, lo cual es fundamental en diseños de neuroprótesis, interfaces cerebro-computadora y dispositivos para la estimulación cerebral (85).

- ***Materiales bioactivos***

Son aquellos compuestos multifuncionales conformados por polímeros, cerámicas o metales, que cumplen un rol estructural y tienen la capacidad de interactuar funcionalmente con las

células y los tejidos circundantes; y producir efectos biológicos determinados. Son capaces de responder a estímulos físicos, químicos o biológicos, favoreciendo la regeneración (70,86).

Los materiales bioactivos son por excelencia los polímeros naturales como por ejemplo el colágeno, el ácido hialurónico, la fibroína de seda, la fibrina, entre otros. En ingeniería de tejidos neuronales, los materiales bioactivos actúan como análogos de la matriz extracelular (MEC), lo cual promueve la adhesión, migración y proliferación de las células cruciales (neuronales, gliales, células madre), dirigiendo el crecimiento axonal y favoreciendo la regeneración funcional de nervios lesionados. Adicionalmente contribuyen a mitigar las complicaciones post-lesión, ya que reducen la formación de tejido fibroso y cicatricial (87).

- ***Materiales biorreabsorbibles***

Son aquellos materiales biorreabsorbibles que, tras cumplir su función en el organismo, se van descomponiendo gradualmente, es decir, son aquellos materiales que tienen la capacidad de degradarse en el entorno fisiológico sin causar efectos tóxicos o dejar algún residuo tóxico. El material biorreabsorbible no solo se degrada, además de ello, sus productos de degradación son absorbidos y utilizados por el cuerpo. Estos materiales son ampliamente utilizados en la administración de fármacos o en la aplicación de implantes temporales, ya que pueden degradarse y ser absorbidos por el cuerpo en un lapso de tiempo determinado, lo que los hace adecuados para aplicaciones médicas temporales como suturas o andamiajes para la regeneración tisular. La tasa de resorción puede variar dependiendo de las modificaciones en la composición, estructura, permitiendo su adaptación a diferentes necesidades clínicas. En esta clase de materiales se encuentran polímeros, cerámicas, materiales antimicrobianos (70,88).

En la ingeniería de tejidos neuronales, los materiales biorreabsorbibles son utilizados para crear andamiajes que proporcionan soporte temporal a las células en crecimiento. Estos andamios se encargan de facilitar la regeneración neuronal para favorecer la infiltración celular. Materiales como el ácido poliláctico (PLA) y el ácido poliglicólico (PGA) se han empleado en la fabricación de andamiajes para la regeneración de nervios periféricos,

ofreciendo una estructura que se degrada a medida que el tejido regenerado toma su lugar (89).

- ***Materiales biodegradables***

Por otro lado, los materiales biodegradables son aquellos que pueden descomponerse, por medio de la acción de organismos vivos como es el caso de las bacterias o por medio de procesos químicos o biológicos con ayuda de las enzimas, transformándose en productos no tóxicos que pueden ser eliminados por el cuerpo. A diferencia de los materiales biorreabsorbibles, que se desintegran sin intervención biológica, los biodegradables requieren procesos biológicos para su descomposición. Esta característica los hace adecuados para aplicaciones donde se requiere una eliminación gradual y controlada del material sin generar reacciones adversas (90).

En la ingeniería de tejidos neuronales, los materiales biodegradables son aquellos que se emplean para crear andamiajes que proporcionen soporte estructural, vierten gradualmente factores de crecimiento o medicamentos que promuevan la regeneración neuronal. Por ejemplo, los polímeros como el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) se utilizan para encapsular y liberar factores neurotróficos en sitios de lesión nerviosa, estimulando la reparación y regeneración del tejido neuronal dañado (91).

5.4 Clasificación Estructural

Los biomateriales pueden dividirse en varios tipos estructurales, dentro de las clasificaciones más comunes están: los biomateriales amorfos, los biomateriales cristalinos, los biomateriales porosos (70).

- ***Biomateriales amorfos***

Los biomateriales amorfos son aquellos que se caracterizan por la ausencia de una estructura atómica o molecular definida, presentando una disposición desorganizada de sus cadenas poliméricas. Esta falta de orden, le confiere propiedades únicas en comparación con otros materiales, entre las cuales están una mayor flexibilidad estructural y también funcional, lo cual los hace relevantes por adaptarse a diversos entornos biológicos complejos. Presentan

una transición vítrea (T_g) que les permite comportarse de manera más dúctil a temperaturas fisiológicas, lo que es ventajoso para aplicaciones en tejidos. Su biocompatibilidad y capacidad para integrarse con tejidos vivos, lo que hace de estos biomateriales una opción para una variedad de aplicaciones médicas, especialmente en la ingeniería de tejidos neuronales (92).

En la ingeniería de tejidos neuronales, los biomateriales amorfos, como los derivados de fibroína de seda, mostraron un gran potencial. Estos materiales pueden ser diseñados para imitar las características de la matriz extracelular, proporcionando un entorno favorable para la regeneración neuronal. Por ejemplo, los andamios de fibroína de seda amorfa han demostrado ser eficaces en la proliferación celular y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos in vivo. Además, su estructura porosa y su capacidad para ser funcionales con péptidos bioactivos permiten una interacción específica con las células nerviosas, facilitando la regeneración axonal y la integración con tejidos circundantes (93).

- ***Biomateriales cristalinos***

Son aquellos que presentan una estructura ordenada y repetitiva a nivel atómico, que les confiere propiedades físico-químicas definidas y reproducibles. Esta organización estructural permite un control más preciso sobre sus características mecánicas, térmicas y biológicas, lo cual convierte a estos biomateriales útiles en aplicaciones que necesiten de estabilidad, previsibilidad en su comportamiento, resistencia y de funcionalidad específica (70). Dentro de los biomateriales cristalinos están la hidroxiapatita (HA) y la alúmina (Al_2O_3), conocida por su alta resistencia al desgaste y biocompatibilidad (94).

La HA es un biomaterial cristalino que ha demostrado ser eficaz al proporcionar soporte estructural biocompatible y bioactivo, favoreciendo la adhesión, migración y proliferación celular en los scaffolds. Su composición similar a la matriz extracelular permite la liberación de iones controlada. Mientras que a nivel nanométrico, es un prometedor sistema de administración de fármacos para patología como el Alzheimer. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y dirigir los terapéuticos a sitios específicos, mejorando su

biodisponibilidad y minimizando la toxicidad, lo que lo convierte en un buen material para las terapias moleculares dirigidas al sistema nervioso (95).

- ***Biomateriales porosos***

Son aquellos que se caracterizan por poseer una estructura con presencia de espacios o cavidades. Esta porosidad permite la infiltración de células, nutrientes y factores de crecimiento, facilita los procesos biológicos como la angiogénesis y la regeneración celular. Permite que haya una correcta dispersión de oxígeno, nutrientes, analitos y la difusión de agentes farmacéuticos. Además, la porosidad también influye en las propiedades mecánicas y la biodegradabilidad del material, adaptándose a las necesidades específicas de diferentes aplicaciones biomédicas (96).

En la ingeniería de tejidos neuronales, los biomateriales porosos desempeñan un papel crucial para la creación de andamios en la regeneración de nervios dañados. Los andamios porosos de quitosano han demostrado ser eficaces en la diferenciación neuronal de células madre en modelos in vitro. Los andamios proporcionan un entorno adecuado para la adhesión celular y la migración, facilitando la reparación de lesiones nerviosas. La porosidad de estos materiales permite una liberación controlada de factores de crecimiento, mejorar el intercambio de oxígeno y nutrientes y por ende mejorar la eficacia terapéutica en la regeneración neuronal (97,98).

5.5 Clasificación por Nivel de Inteligencia

Esta clasificación se basa en el grado de interacción que tiene el biomaterial con el entorno biológico y la capacidad para generar respuestas funcionales. Se define como un biomaterial inteligente a aquel que es capaz de responder a los estímulos externos (70). Hay 4 niveles establecidos:

- ***Biomateriales inertes***

Los biomateriales inertes se encuentran en el primer nivel de inteligencia, que es el más bajo. Es la capacidad que tiene un material de ser biocompatible y no ser perjudicial, pero a la vez no ofrece ningún beneficio biológico, el biomaterial es aceptado por el huésped sin generar

toxicidad o irritación. Son aquellos materiales que principalmente funcionan como soportes estructurales y que poseen poca o ninguna interacción con los tejidos circundantes. En los biomateriales inertes se pueden encontrar cerámicas, polímeros, metales, algunos ejemplos de estos materiales son el aluminio, el titanio y el acero inoxidable. Pese a que siguen siendo necesarios, ya no se consideran suficientes para las aplicaciones en el campo de la biomedicina en el futuro, debido a los grandes avances que hay hoy en día (99).

- ***Biomateriales activos***

Los biomateriales activos se encuentran en el segundo grado de inteligencia, el cual se caracteriza por su capacidad para liberar agentes bioactivos de forma dirigida, estableciendo una interacción planificada y unidireccional con el entorno biológico. A diferencia de los materiales inertes, estos están diseñados no solo para integrarse físicamente al organismo, sino también para influir activamente en procesos celulares y tisulares mediante la liberación controlada de compuestos terapéuticos. Su funcionalidad ha sido aplicada en contextos como la odontología, donde resinas cargadas con nanopartículas de plata o flúor pueden ejercer efectos antibacterianos que prolongan la vida útil de restauraciones dentales. Sin embargo, una limitación frecuente es la pérdida rápida de efectividad debido a liberaciones incontroladas o agotamiento del principio activo, fenómeno conocido como "efecto de explosión". Para aumentar el grado de inteligencia entre el huésped y el biomaterial, se pueden realizar modificaciones de la superficie del biomaterial en términos de química, humectabilidad, topografía, rigidez, carga eléctrica, porosidad, entre otros, de forma que se pueda afinar estas interacciones y favorecer entornos más propicios para la regeneración tisular (99).

- ***Biomateriales responsivos***

En el tercer grado de inteligencia se encuentran los biomateriales responsivos que son aquellos sistemas capaces de detectar estímulos específicos del entorno y responder por medio de una acción terapéutica, generalmente la liberación controlada de agentes bioactivos. A diferencia de los biomateriales activos, los responsivos operan mediante un sistema de retroalimentación, es decir, reaccionan a condiciones internas como los cambios de pH, presencia de enzimas o alguna biomolécula, como también de condiciones externas como

por ejemplo la temperatura, la intensidad de la luz, y reaccionan con una respuesta funcional. Entre estos materiales están los hidrogeles, los polímeros y películas piezoeléctricas diseñadas para desencadenar acciones precisas ante señales determinadas, minimizando los efectos secundarios y aumentando la eficacia. Sus características permiten la adaptabilidad y la especificidad en los ambientes fisiológicos complejos (99,100).

Se usan principalmente en la ingeniería de tejidos, como sistemas de liberación controlada de medicamentos y otras aplicaciones en donde se necesita una respuesta dinámica a las condiciones del entorno. Por ejemplo, algunos hidrogeles sensibles a las enzimas pueden liberar factores neurotróficos en presencia de señales bioquímicas indicativas de daño tisular, favoreciendo la supervivencia y la diferenciación neural en las áreas lesionadas. Estos materiales permiten la entrega terapéutica altamente localizada y dinámica, lo que crea entornos regenerativos que mejoran la eficacia de las terapias neuronales (99).

- ***Biomateriales autónomos***

En el cuarto nivel de inteligencia están los biomateriales autónomos y representan actualmente el nivel más avanzado de inteligencia, distinguiéndose por su capacidad de percibir el entorno y procesar señales biológicas complejas y posteriormente modificar su comportamiento terapéutico sin intervención externa. A diferencia de los biomateriales responsivos, que actúan en función de los estímulos definidos previamente, los autónomos imitan los procesos biológicos autorregulados, comportándose similarmente a un sistema vivo. Se consideran autosuficientes porque son capaces de adaptar su estructura y función a los cambios fisiológicos, interpretando múltiples entradas del entorno para decidir cuándo y cómo se va a liberar la carga terapéutica. Estas características convierten a los biomateriales autónomos en los candidatos ideales para la medicina de precisión, permitiendo el desarrollo de dispositivos capaces de diagnosticar, comunicar y tratar las afecciones sin la necesidad de una intervención médica constante (99).

Actualmente está en etapas de experimentación, pero los biomateriales autónomos tienen potencial en campos de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, como, por ejemplo, el uso de andamios “vivos” que regulen de forma dinámica la presentación de

señales bioquímicas en función del estado fisiológico de las células circundantes, favoreciendo la diferenciación de células madre y la maduración del tejido. En el futuro, los biomateriales podrían emplearse para el desarrollo de sistemas terapéuticos autónomos que detecten enfermedades tempranas y se activen respuestas inmunes específicas. Esto se daría gracias a la ingeniería de materiales, biología sintética y la inteligencia artificial para abordar las patologías, dando mayor abarque a la medicina de precisión (99).

5.6 Clasificación por Fuente

Los biomateriales se pueden dividir en tres categorías de acuerdo a su origen: naturales, sintéticos y compuestos o híbridos.





CAPÍTULO V

6 BIOMATERIALES USADOS EN INGENIERÍA DE TEJIDOS NEURONALES

La ingeniería de tejidos neurales es una alternativa que surge frente a los desafíos del sistema nervioso en procesos de regeneración y reparación. A diferencia de otros tejidos del cuerpo humano, tanto el sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico poseen una capacidad muy limitada de autoreparación posterior a una lesión traumática o de procesos degenerativos (101). Por lo que, los biomateriales funcionan como una herramienta clave para ofrecer un microambiente que sea capaz de favorecer la restauración de las funciones neuronales. La elección del biomaterial depende de varios criterios que se deben de tomar en cuenta:

- **Biocompatibilidad:** Es la capacidad que tiene el biomaterial de integrarse en el cuerpo sin causar ninguna respuesta inmune adversa o algún efecto tóxico. Su importancia radica en que el biomaterial debe ser aceptado por el cuerpo para ser utilizado en una terapia a largo plazo sin causar efectos secundarios negativos para la salud. Si el biomaterial no presenta una biocompatibilidad adecuada, se puede generar el rechazo del biomaterial o una inflamación crónica, las cuales interferirán con la regeneración tisular (102). La evaluación de la biocompatibilidad de un biomaterial implica el análisis de tres criterios fundamentales. En primer lugar, se considera la compatibilidad hemática, cuya función es verificar que el material no provoque una hemólisis no que active procesos de coagulación, ya que podría desarrollar trombos. En segundo lugar, se examina la histocompatibilidad, que es la capacidad del biomaterial para no generar respuestas adversas, como inflamación, tejido cicatricial o activación del sistema inmune. Por último, se valora la compatibilidad mecánica, que implica que las propiedades físicas del material requerido deben asemejarse a las del tejido receptor, con el objetivo de evitar alteraciones en la movilidad fisiológica o un crecimiento anómalo del tejido en la zona donde se realice el implante (103).
- **Biodegradabilidad:** Es la capacidad que tiene un biomaterial para descomponerse una velocidad controlada, permitiendo la regeneración neuronal sin dejar productos tóxicos para el cuerpo, que sean perjudiciales a corto o largo plazo. Esta capacidad permite que se sincronice con el proceso de curación del tejido, de modo que el material se degrade cuando ya no sea necesario, proceso mediado por biomoléculas

como las enzimas. Se sabe que los biomateriales naturales se degradan a un ritmo más rápido para las aplicaciones biomédicas y que algunos subproductos de la degradación pueden apoyar a la regeneración neuronal (102).

- Conductividad eléctrica: Dado que las neuronas transmiten señales eléctricas, el biomaterial seleccionado debe ser un conductor de electricidad para facilitar la comunicación neuronal y su funcionalidad. Un biomaterial con una conductividad eléctrica adecuada puede estimular el crecimiento axonal, mejorar la comunicación entre neuronas y facilitar la recuperación nerviosa tras la lesión, lo cual es fundamental para el tratamiento de lesiones medulares o neurodegenerativas (104).
- Soporte estructural y propiedades mecánicas adecuadas: El biomaterial debe proporcionar una estructura adecuada que funcione para la adhesión y proliferación de las células neuronales. Los biomateriales seleccionados deben tener una rigidez que coincida con las características del tejido diana, en este caso, el material debe ser flexible y tener una baja rigidez para poder adaptarse a las deformaciones que presenta el tejido nervioso y ser capaz de facilitar la adhesión y proliferación de las células neuronales. Si el biomaterial seleccionado es demasiado rígido o flácido, podría ocasionar un daño en las células circundantes o podría ser incapaz de resistir las fuerzas mecánicas presentes en el área lesionada. Una rigidez adecuada garantiza que el biomaterial sea capaz de soportar la carga y el movimiento sin interferir con la regeneración del tejido nervioso (104).
- Estimulación física y química: El biomaterial también debe ser capaz de liberar factores de crecimiento y reaccionar a estímulos como la estimulación eléctrica, lo cual es fundamental en la ingeniería de tejidos neuronales (103).
- Topografía superficial y porosidad: Por un lado, la topografía superficial es capaz de influir en la forma en que las células se adhieren y proliferan sobre el biomaterial, facilitando su diferenciación celular. Mientras que, por otro lado, la porosidad es de vital importancia porque favorece la vascularización y asegura la oxigenación y nutrición del tejido regenerado (102).

Además de estos criterios también se tiene que tener en cuenta de que debe imitar su entorno, estimular el crecimiento axonal, dirigir la migración celular y modular la respuesta inmune.

Los biomateriales empleados en aplicaciones neuronales son clasificados normalmente de acuerdo a la fuente de origen, por lo que se utilizan biomateriales naturales, sintéticos y biomateriales híbridos o compuestos.

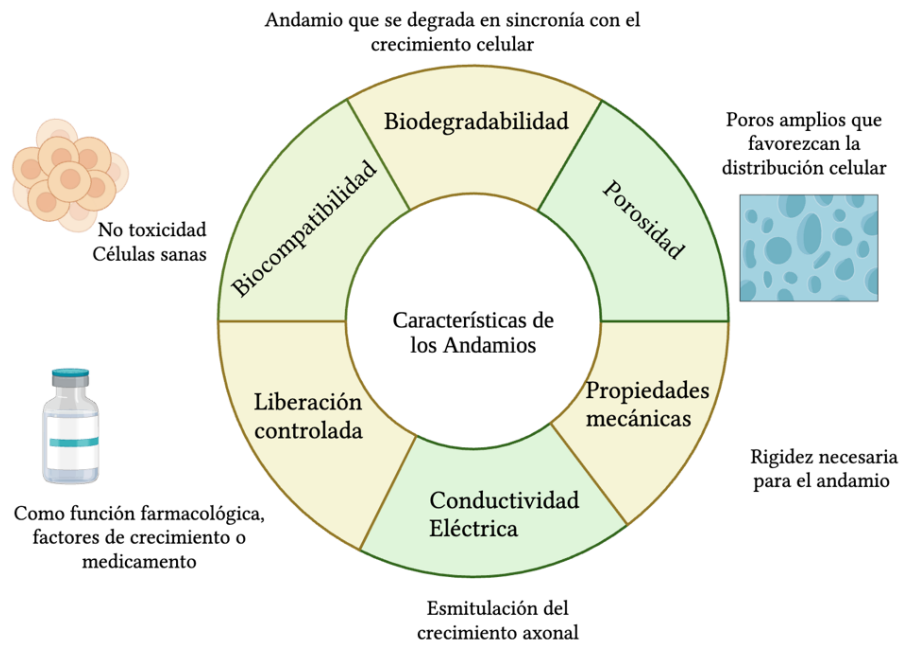


Figura 12. Características esenciales de los Andamios en Ingeniería de Tejidos Neuronales. Creado con BioRender.com

6.2 Biomateriales naturales

Son aquellos de origen natural, derivados de fuentes biológicas como las proteínas, polisacáridos y biopolímeros, que tienen una estructura química muy similar a la matriz extracelular (EMC) del sistema nervioso. Su uso en ingeniería de tejidos se debe a su alta biocompatibilidad, biodegradabilidad y su capacidad para promover la adhesión, la proliferación y la diferenciación celular (97).

Entre los más utilizados están:

6.2.1 Colágeno

El colágeno es una proteína estructural de origen natural que conforma la ECM en diversos tejidos del cuerpo humano. Debido a su presencia abundante, la biocompatibilidad, la capacidad que tiene de formar estructuras tridimensionales y sus funciones de ayudar a la

adhesión y migración celular, andamiaje y la reparación tisular, lo convierten en uno de los biomateriales predilectos para la ingeniería de tejidos (105).

Existen diferentes tipos de colágeno, a lo largo de las décadas se han identificado al menos 40 genes de colágeno que codifican 28 tipos de colágeno que se encuentra distribuidos en todo el cuerpo y que pueden identificarse como colágenos formadores de redes, fibrillas de anclaje, colágenos transmembranas, colágenos de la membrana basal y otras funciones (106). Aproximadamente entre un 80 a 90% de todo el colágeno que se encuentra en el cuerpo humano está dividido entre el colágeno I, II y III. Sin embargo, el más utilizado en aplicaciones humano biomédicas y de ingeniería de tejidos, es el tipo I. Los colágenos pueden obtenerse de diversas fuentes, como colágeno recombinante proveniente de mamíferos, anfibios, peces, marinos, aves e incluso de humanos (105).

El colágeno tipo I se obtiene a partir de fuentes animales, como tendones y piel de bovinos, cerdos u ovinos, mientras que el tipo II se obtiene a partir de tejidos cartilaginosos de pollo, bovinos y porcinos (6). Sin embargo, un problema que presenta el colágeno porcino y de pollo es que puede presentar riesgo de transmisión de enfermedades como la gripe porcina y aviar. A pesar de que hay poca evidencia de que el colágeno bovino sea una fuente de transmisión de encefalopatía espongiforme bovina o enfermedad de las vacas locas, se aconseja tener precaución debido al riesgo biológico. Sumado a ello las fuentes porcinas o bovinas pueden ser rechazadas por el paciente debido a cuestiones religiosas. Ante ello, el colágeno sintético y el colágeno recombinante son las alternativas más usadas en aplicaciones clínicas y biomédicas. Sin embargo, presenta limitaciones debido a su alto costo de producción y bajos rendimientos del colágeno recombinante. Fuentes de colágeno marino y de pescado se están investigando y el colágeno obtenido de la membrana de la cáscara de huevo ha demostrado baja reacción autoinmune y alérgica (105).

En la ingeniería de tejidos neuronales, el colágeno ofrece un microambiente ideal para la adhesión, la proliferación y la diferenciación celular. El colágeno está formado por fibrillas que forman una red tridimensional en la EMC, las cuales se encargan de dar soporte. Esta estructura fibrilar, permite la creación de los scaffolds (andamios) que imitaran la estructura

natural del tejido nervioso, y no solo aportan el soporte estructural, también se encargan de conducir el crecimiento axonal y facilitar la migración celular. Además, puede ser modificado químicamente para incorporar factores de crecimiento, péptidos bioactivos, fármacos, lo que potencia su funcionalidad terapéutica (6).

La obtención de colágeno para aplicaciones biomédicas puede realizarse mediante distintos procedimientos, entre los cuales destacan el tratamiento salado, el tratamiento ácido, el tratamiento enzimático, el tratamiento alcalino, la extracción mediada por ultrasonido y la ingeniería genética (6,105). El método salado fue uno de los métodos iniciales de extracción de colágeno. Su fundamento es que la proteína del colágeno es soluble en sal, por lo que se puede usar soluciones salinas neutras como el cloruro de sodio (NaCl), el ácido clorhídrico de tris(hidroximetil)aminometano (Tris-HCl) o el citrato para su extracción. Los iones de sal en estas soluciones se encargan de neutralizar la carga de las moléculas de colágeno, se reduce la interacción entre fibras, provocando una precipitación gradual y su extracción. Sin embargo, en tejidos animales, la precipitación puede no ser adecuada y disminuir el rendimiento. Actualmente se emplea en combinación con métodos ácidos (105).

El método ácido es uno de los más usados porque tiene la capacidad de disolver el colágeno entrecruzado sin alterar su estructura. Los ácidos que se emplean en la extracción son ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido láctico o el ácido cítrico. Es ideal para tejidos blandos como la piel de cerdo, pescado y menos efectivo en tejidos densos, al igual que el método salado. Este método requiere de procesos controlados y una temperatura constante. Como ventaja permite preservar la estructura helicoidal del colágeno. Sin embargo, presenta un bajo rendimiento y un mayor riesgo inmunogénico debido a la conservación de telopéptidos (6,105).

Por otro lado, el tratamiento enzimático emplea proteasas para eliminar regiones terminales específicas, lo que facilita una mayor pureza del colágeno extraído, una mejor bioactividad y un menor tiempo de extracción. No obstante, también puede generar respuestas inmunológicas adversas. Su costo es más alto que otros, pero posee alto rendimiento y baja citotoxicidad (6,105).

En la extracción alcalina se utilizan bases fuertes, como por ejemplo el hidróxido de sodio. Es el método más apropiado para materiales más resistentes. Presenta un buen rendimiento, pero puede alterar la estructura del colágeno si no se controla adecuadamente la concentración de la base o el tiempo de exposición. De haber una concentración elevada, el colágeno perderá su capacidad de formar fibrillas y reducir su estabilidad estructural (105).

Otro método existente es la extracción mediada por ultrasonido, es una técnica que utiliza ondas ultrasónicas de alta frecuencia (20 kHz) para inducir cavitación, mejorando la disrupción de tejidos y facilitando la liberación del colágeno. Si se combina con tratamientos enzimáticos o ácidos, puede acelerar el proceso de extracción y aumentar su calidad (105).

Para superar los desafíos relacionados con la seguridad, la alternativa más avanzada es la producción por ingeniería genética, en la que se insertan genes específicos del colágeno humano en sistemas como las bacterias o levaduras, logrando una proteína recombinante con alta solubilidad, baja inmunogenicidad, ausencia de patógenos y mayor estabilidad térmica. Aunque esta estrategia implica mayores costos y complejidad técnica, se considera la más segura y eficaz para las aplicaciones en medicina regenerativa e ingeniería de tejidos (6,106).

Además de su función estructural, el colágeno desempeña un rol importante en la señalización celular, ya que, al promover la adhesión celular, también favorece la comunicación intracelular con otros tipos celulares, lo cual desencadena eventos bioquímicos como la activación de receptores específicos y la regulación de vías de señalización en las células neuronales. Estudios recientes han reportado que células madre neuronales derivadas de embriones cultivadas en matrices de colágeno son capaces de diferenciarse en neuronas maduras, mostrando polaridad neuronal y crecimiento de neuritas. Asimismo, en condiciones de cultivo tridimensional (3D), el colágeno ha demostrado inducir quimiotropismo en neuronas diferenciadas, guiando su orientación y crecimiento, lo cual resulta altamente beneficioso en contextos de regeneración del sistema nervioso (6).

Sumado a sus propiedades biológicas, el colágeno destaca por su versatilidad en la fabricación de diferentes formatos biomateriales. Puede procesarse en andamios tridimensionales, microesferas, hidrogeles inyectables o conductos nerviosos, adaptándose así a diversas estrategias de regeneración en el sistema nervioso. Estos enfoques permiten recrear un microambiente estructurado que favorece la proliferación celular, la diferenciación neuronal y el crecimiento axonal, consolidando al colágeno como un biomaterial clave dentro de la ingeniería de tejidos neuronales (6).

El colágeno es ampliamente utilizado en ingeniería de tejidos en la regeneración de nervios, en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico (SNP), ya que su biocompatibilidad, biodegradabilidad lo hacen ideal para integrarse con la célula y los factores de crecimiento. Este biomaterial es empleado para reparación de nervios periféricos: Conductores nerviosos periféricos que son elaborados con colágeno y combinados con factores de crecimiento como el NGF (factor de crecimiento nervioso), han logrado regenerar espacios de hasta 35 mm en modelos animales (103).

También se usa en hidrogeles, pues las células madre y progenitoras neuronales cultivadas en geles 3D de colágeno, son capaces de replicar el comportamiento del desarrollo del sistema nervioso (104). Se utilizan microesferas de colágeno como portadoras de células, ya que estas, con un diámetro cercano a los 200 μm , se utilizan para expandir células progenitoras de oligodendrocitos y favorecer la mielinización de neuritas, observándose la envoltura activa de axones en modelos de ganglios dorsales (6). Por otro lado, su uso en modelos animales ha mostrado reducción del daño cerebral postraumático, mejora cognitiva y efectos neuroprotectores, consolidándolo como uno de los biomateriales más prometedores en el campo de la ingeniería de tejidos neuronales (107). Los dominios de unión del colágeno permiten modificar topográficamente su superficie para guiar el recrecimiento axonal, favoreciendo la adhesión celular, la migración y la supervivencia. Se ha demostrado que los conductos nerviosos de colágeno son eficaces para reparar defectos nerviosos de hasta 30 mm, obteniendo resultados comparables con los injertos autólogos, el estándar clínico actual (103).

Asimismo, también hay biomateriales que son basados en el colágeno y se enfocan en la neuroprotección y la neuroregeneración. Se encarga de proporcionar una estructura en los lugares donde ha habido una lesión y un ambiente que favorezca la proliferación y diferenciación neuronal para el crecimiento de los axones, también libera factores de crecimiento para estimular la regeneración de las células neuronales en enfermedades como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la lesión en la médula espinal (6).

6.2.2 Fibrina

La fibrina es una proteína que se forma a partir del fibrinógeno, un precursor soluble que se produce en el hígado (68). Después de un daño tisular, el fibrinógeno se convierte en fibrina por medio de la Trombina, una enzima de coagulación, que actúa sobre el fibrinógeno en presencia de calcio y da pie a la formación a convierten red tridimensional de la fibrina (108).

El resultado es una red conformada por monómeros de fibrina, ensamblada entre dominios estructurales D y E, que está presente en los extremos y en el centro de la molécula. Las cadenas $A\alpha$, $B\beta$ y γ , unidas por enlaces disulfuro, le dan estabilidad a la estructura. Para reforzar la red aún más y donde entra en acción el factor de coagulación XIIIa, que crea enlaces covalentes entre las moléculas de fibrina, generando una malla estable e insoluble (109).

Gracias a esta estructura, la fibrina no solo participa en la coagulación sanguínea, sino que también se comporta como un biomaterial natural, capaz de actuar como soporte para el crecimiento celular en aplicaciones biomédicas. Es por este papel en la hemostasia que se utiliza como un pegamento quirúrgico y para unir muñones nerviosos (103). En el contexto biomédico, la fibrina ha cobrado gran relevancia por su biocompatibilidad, su biodegradabilidad, su red porosa tridimensional que permite la adhesión y el crecimiento de células por ejemplo neuronales. El hecho de poder obtenerse de la propia sangre del paciente es una gran ventaja (108). Asimismo, facilita el transporte de factores de crecimiento y señales bioquímicas y puede combinarse con células madre, factores neurotróficos u otros materiales para regenerar nervios periféricos o estructuras del sistema nervioso central. Estas

propiedades hacen que la fibrina se utilice como andamiaje (scaffold) en terapias para la ingeniería de tejidos (109).

La fibrina es clave en procesos como la coagulación sanguínea o la reparación tisular, por lo que su formación en el organismo ocurre de forma regulada y localizada como respuesta a una lesión vascular. En contraste con la producción de fibrina en contextos biomédicos o industriales, donde se realiza de forma controlada in vitro, y se utilizan varias fuentes exógenas de fibrinógeno exógeno, donde una de las más comunes es el plasma fresco congelado (PFC), el cual se obtiene separando la sangre donada en componentes celulares y plasmáticos, y posteriormente congelando de forma rápida el plasma a temperaturas de -18°C o inferiores. El PFC conserva proteínas clave del sistema de coagulación, incluido el fibrinógeno (108). También está el Crioprecipitado, el cual es un concentrado rico en fibrinógeno, que se obtiene al descongelar plasma y centrifugarlo. En el proceso de producción, se replican artificialmente el proceso fisiológico por medio de la adición controlada de trombina y iones de Calcio. Este entorno de laboratorio permite la combinación de la fibrina con otros polímeros, células o factores de crecimiento, ampliando su utilidad como el andamiaje en aplicaciones de ingeniería de tejidos (109).

Las fibras de la fibrina sirven como andamiaje para la regeneración tisular y promueven la migración celular y el crecimiento, sin embargo, no es lo suficientemente estable ni tampoco resistente para ser un material independiente para reparar las heridas. En ingeniería de tejidos neuronales, la fibrina se emplea principalmente en forma de hidrogeles, que pueden ser moldeados e inyectados directamente en el sitio de la lesión. Los hidrogeles son los andamios más comunes utilizados en la ingeniería de tejidos debido a sus propiedades similares a los tejidos vivos originales como su capacidad de retención de agua, permeabilidad y viscoelasticidad (108). Estos hidrogeles proporcionan un soporte físico y bioquímico para células neuronales, favoreciendo su adhesión, supervivencia, proliferación y diferenciación. Además, su biodegradación controlada permite la progresiva integración del nuevo tejido regenerado con el entorno nativo. Una característica clave es que la estructura del hidrogel puede ajustarse fácilmente, variando la concentración de fibrinógeno al momento de la

polimerización. Esto permite controlar la velocidad de gelificación, su consistencia y sus propiedades mecánicas (108).

La fibrina es un material viscoelástico, lo que significa que tiene propiedades tanto elásticas como viscosas. Estas características le permiten adaptarse a las tensiones mecánicas y a los cambios en el flujo sanguíneo, siendo ideal para su uso en el contexto de la ingeniería de tejidos. En particular, su rigidez es crítica para su función hemostática, pero también puede ser modificada para mejorar la estabilidad de los andamios celulares utilizados en la regeneración de tejidos (109).

La fibrina se degrada de forma natural en el cuerpo a través del proceso de fibrinólisis, mediado por enzimas como la plasmina. La tasa de degradación de la fibrina es crucial para aplicaciones clínicas, especialmente en andamios de ingeniería tisular, donde la fibrina debe degradarse a una velocidad compatible con la regeneración celular. Se pueden hacer modificaciones para controlar esta tasa de degradación y mejorar la estabilidad del material. En algunos casos, como en la fibrina combinada con dextrano, se puede lograr una degradación más lenta, lo que mejora su aplicabilidad en tratamientos clínicos a largo plazo (109).

Una de las ventajas clave de la fibrina es su capacidad para encapsular y liberar factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o el factor de crecimiento nervioso (NGF), lo cual potencia la regeneración axonal y promueve la sinaptogénesis. También puede actuar como vehículo para la entrega de células madre neuronales, protegiéndolas mecánicamente y facilitando su integración funcional (109).

La fibrina posee gran relevancia para la ingeniería de tejidos neuronales, ya que es un biomaterial similar al tejido cerebral, permite la diferenciación neuronal y favorece procesos como la angiogénesis. No obstante, la fibrina presenta limitaciones en cuanto a su resistencia mecánica y estabilidad estructural, por lo que a menudo se combina con otros biomateriales, como colágeno o polímeros sintéticos, para mejorar su desempeño en aplicaciones de largo plazo. Por lo tanto, si bien la fibrina es un biomaterial biológicamente prometedor, su

aplicación como un andamio para la ingeniería de tejidos neuronales debe ser cuidadosamente optimizada. Se debe enfocar en ser modificada con otros polímeros o ajustar su reticulación, con el fin de obtener estructuras con mejores propiedades mecánicas, sin disminuir su biocompatibilidad ni la capacidad que la fibrina posee de promover los procesos biológicos clave como la angiogénesis, diferenciación celular o formación de redes neuronales funcionales.

6.2.3 Quitosano

El quitosano, un polisacárido natural derivado de la quitina, cuya fuente principal es el caparazón de los crustáceos. Sin embargo, hoy en día se puede a partir de otras fuentes como lo son los insectos y microorganismos como los hongos (98,110,111). El quitosano se obtiene a partir de la quitina por medio de la hidrólisis alcalina a un costo bajo (103). El quitosano también puede obtenerse por medio de métodos enzimáticos, es decir, usando enzimas como las quitosanasas, las quitinasas para hidrolizar la quitina. Este método permite que haya una regulación del grado de desacetilación del quitosano, ya que, dependiendo de ello, puede verse afectadas las propiedades del biomaterial, como su capacidad de liberación de fármacos, de encapsulación, adhesión celular o de respuesta inmune (112).

Es ampliamente utilizado en la ingeniería de tejidos debido a su biocompatibilidad por su origen natural, su no toxicidad, biodegradabilidad y propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antitumorales o antiinflamatorias. Además, posee una alta versatilidad, por lo que puede usarse en fibras, nanofibras, geles, esponjas, perlas, películas y partículas, así como también en nanopartículas, membranas y andamios. A pesar de sus ventajas, el quitosano tiene algunas limitaciones, como su baja resistencia mecánica y su rápida degradación en ambientes biológicos. Este biomaterial se utiliza solo, puede presentar deficiencias en sus propiedades mecánicas en condiciones de humedad o baja solubilidad en pH menores a 7.0. No obstante, estas limitaciones se pueden superar mediante su combinación con otros biomateriales, como el colágeno o la fibrina, para mejorar su estabilidad y funcionalidad (98).

El quitosano es usado en la creación de nanopartículas para el transporte de medicamentos. Se ha estudiado las partículas de quitosano para la administración de dopamina para tratar enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, facilitando que el medicamento llegue al cerebro por medio de la nariz, lo cual lo hace menos invasivo que otros métodos. También se usa para proteger las neuronas, por medio de la liberación de medicamentos poco a poco y a combatir el estrés oxidativo, uno de los principales problemas en enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson. Estas nanopartículas son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), que impide que muchas sustancias lleguen al cerebro. También se ha utilizado para administrar otros fármacos como el ibuprofeno o la tacrina para tratar dolencias neurológicas y mejorar la eficacia de los tratamientos con métodos menos invasivos (107).

En el ámbito de la regeneración neuronal, el quitosano ofrece un entorno favorable para la regeneración nerviosa, proporcionando un scaffold (andamio) que facilita la adhesión, proliferación y diferenciación de células neuronales. Se ha comprobado que ayuda a promover la regeneración axonal, la antiinflamación y administrar con éxito los factores neurotróficos (98).

El quitosano ha demostrado ser de suma importancia en la cirugía de nervios periféricos, así como en la cicatrización de las heridas y los sistemas de administración de fármacos. Sin embargo, una limitación significativa en la aplicación clínica del quitosano y los derivados radica en su baja resistencia mecánica durante la fase temprana post-implantación, debido a la disminución de la estabilidad bajo condiciones fisiológicas. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado modificaciones estructurales, como la creación de andamios con microfibras que mejoran su resistencia en laboratorio, aunque no lo vuelven estable dentro del cuerpo. Para aplicaciones prácticas, el quitosano debe ser lo suficientemente fuerte para no colapsar y poder envolver y guiar el crecimiento de los axones. Un ejemplo destacado es el diseño de andamios de dos capas, una capa interna de nanofibras orientadas que favorecen la dirección axonal y una capa externa de fibras aleatorias para mayor estabilidad mecánica (113).

Hay varias formas de usar el quitosano en la ingeniería de tejidos en los nervios periféricos entre las cuales se encuentran los hidrogeles, las películas, las microesferas y los tubos, cada uno con ventajas específicas en la regeneración axonal o la administración de fármacos localizada (113).

Los hidrogeles de quitosano ofrecen un microambiente ideal para la regeneración neural por su similitud a la EMC. Son usados como alternativa a los adhesivos biológicos o suturas. Su aplicación como sistemas de liberación sostenida de fármacos, como la metilprednisolona, mejora la recuperación funcional en modelos experimentales de lesión de nervio facial y ciático (113,114).

Las películas de quitosano son usadas como recubrimiento directo de los nervios periféricos lesionados. Al combinarse con compuestos como proantocianidinas, ácido hialurónico o polietileno óxido, se mejora su estabilidad, permeabilidad, resistencia y efecto antibacteriano, facilitando la adhesión y proliferación celular (113,115).

Las microesferas de quitosano funcionan como vehículos de liberación controlada de factores neurotróficos, como el factor de crecimiento nervioso. Incorporadas a andamios de colágeno y quitosano, han mostrado resultados favorables pues son capaces de acelerar la regeneración en lesiones del nervio ciático y facial (113,116).

Los tubos de quitosano son una de las alternativas más prometedoras para salvar defectos nerviosos de largo trayecto. Modificaciones como la incorporación de laminina, hidroxiapatita, fibras musculares han mejorado la adhesión celular, la orientación axonal y la viabilidad neuronal (113).

6.2.4 Ácido Hialurónico

El ácido hialurónico (HA) es un polisacárido natural, una molécula que forma parte de la ECM de numerosos tejidos incluido el sistema nervioso central y participa como en procesos como la reparación y regeneración celular (97).

Para sus aplicaciones biomédicas, se puede producir en grandes cantidades gracias a la fermentación microbiana, lo que evita riesgos de infecciones o rechazo inmunogénico. *Streptococcus zooepidemicus*, una bacteria grampositiva, es uno de los organismos más utilizados para la producción de HA debido a su alta tasa de producción de ácido hialurónico y su facilidad de cultivo (117).

Su estructura lineal, biocompatibilidad, capacidad para retener agua, viscoelasticidad, resistencia al daño mecánico y ausencia de inmunogenicidad y toxicidad. Lo hacen ideal como biomaterial en ingeniería de tejidos neuronales, particularmente en contextos donde se busca mimetizar un microambiente hidratado y permisivo para el crecimiento celular (103,117).

En el contexto de ingeniería de tejidos neuronales, el ácido hialurónico favorece la regeneración axonal. Se ha demostrado que hidrogeles basados en ácido hialurónico, estimula el crecimiento de las neuritas, mejora la viabilidad y la proliferación de las células precursoras (97). El HA ofrece un entorno favorable para la supervivencia, migración y diferenciación de células madre neurales y neuronas. Puede ser procesado en forma de hidrogeles inyectables que se adaptan a la geometría del sitio de lesión, lo cual es especialmente útil en casos de daño cerebral o medular. Además, su baja inmunogenicidad y capacidad para ser modificado químicamente permiten su funcionalización con péptidos bioactivos, factores neurotróficos o señales adhesivas, mejorando su eficacia terapéutica (118).

A pesar de su naturaleza suave y altamente híbrida, y sus propiedades bioactivas, el AH puro presenta limitaciones significativas. Su escasa resistencia mecánica y su rápida degradación in vivo, mediada por la acción de hialuronidasas, reducen su eficacia estructural como material principal en la fabricación de conducciones nerviosas. Por ello, suele combinarse con otros biomateriales, como colágeno, fibrina o quitosano, para formar compuestos híbridos que conservan sus propiedades biológicas mientras mejoran su resistencia y estabilidad. A pesar de ello, cuando se combina con materiales más robustos, como el quitosano, su manipulación sigue siendo compleja debido a su fragilidad. Estudios

preclínicos con derivados de AH esterificados han mostrado una degradación acelerada no compatible con los tiempos necesarios para la regeneración axonal, además de formación de tejido fibroso y proliferación celular desorganizada (103).

6.2.5 Alginato

El alginato es un polisacárido natural extraído de algas marrones, ampliamente utilizado en ingeniería de tejidos por su biocompatibilidad, baja toxicidad y facilidad de gelificación en presencia de iones divalentes como el calcio (103).

En su preparación se debe tratar al alginato con soluciones alcalinas acuosas y luego filtrar esta mezcla con cloruros de calcio o sodio, para luego tratar la sal de alginato con un ácido clorhídrico para producir ácido algínico y posteriormente producir el polvo de alginato de sodio (102).

El alginato tiene propiedades excelentes para la ingeniería de tejidos, entre las que destacan su biocompatibilidad, la baja respuesta inmunogénica, un costo relativamente bajo y moléculas similares a la ECM, como el glicosaminoglicano (GAG). Lo que le confiere diversas aplicaciones en la ingeniería de tejidos en cuanto a la administración de fármacos, la regeneración de nervios periféricos glicosaminoglicano (GAG) (102).

En el contexto neuronal, el alginato destaca por su capacidad para formar hidrogeles tridimensionales que simulan un microambiente similar al tejido neural blando, ideal para aplicaciones en neuroregeneración. Se ha demostrado que los hidrogeles de alginato promueven significativamente la elongación axonal y el crecimiento de las células gliales (102).

Los hidrogeles de alginato representan una plataforma prometedora en la terapia regenerativa del sistema nervioso, especialmente para la reparación de lesiones en la médula espinal. Diversos estudios in vitro han demostrado su capacidad de actuar como andamios estructurales que guían el crecimiento axonal, promueven la integración celular. Además, su capacidad de encapsular y liberar las células madre, factores neurotróficos, lo convierten en

una herramienta versátil para modular el microambiente de la lesión y potenciar la neuroregeneración (119).

Pese a todas sus ventajas, el alginato presenta limitaciones a tener en cuenta. La baja resistencia mecánica de los geles de alginato puro, su rápida degradación suele ser insuficiente en comparación con otros tejidos naturales, lo cual puede afectar significativamente en la durabilidad y el rendimiento de las construcciones basadas en alginato. Asimismo, el alginato no facilita naturalmente la adhesión celular fuerte debido a la falta de sitios de unión lo cual puede dificultar la interacción directa con células neuronales (120).

6.2.6 Gelatina

La gelatina es una proteína macromolecular natural desnaturalizada que se produce a partir de la hidrólisis colágeno mediante procesos alcalinos o ácidos. De acuerdo al proceso de hidrólisis, existen dos tipos de gelatina: el tipo de gelatina A cuando se obtiene a partir de una hidrólisis ácida y el tipo de gelatina B que se obtiene a partir de una hidrólisis alcalina (102). El método de extracción determina el punto isoeléctrico de la gelatina, es decir, la gelatina tipo A tiene un punto isoeléctrico de aproximadamente 4-5 mientras que la gelatina B, tiene un punto en aproximadamente 8-9. Debido a la desnaturalización, tiene propiedades únicas en las que se facilita la adhesión, la proliferación y la diferenciación celular (121,122).

Su excelente biocompatibilidad, baja toxicidad, biodegradabilidad, bajo costo y facilidad de manipulación la han posicionado como un biomaterial valioso en la ingeniería de tejidos, especialmente en el ámbito de la neuroregeneración. La gelatina actúa como un análogo funcional de la ECM, debido a que contiene una secuencia específica RGD (arginina-glicina-ácido aspártico), que favorece la adhesión, proliferación y diferenciación celular (122). Sumado a esto, es muy fácil de producir, es soluble en agua y puede pasar reversiblemente entre estados acuosos y de gel en función de la temperatura (102).

A pesar de que como se menciona la gelatina tiene múltiples ventajas que hacen que sea un material propicio para la ingeniería de tejidos, también presenta inconvenientes. Una de los

principales retos es la falta de la termoestabilidad, la cual le permite cambiar de forma sólida a gel dependiendo de la temperatura (121). Es por ello que los andamios de gelatina, tienen un inconveniente pues pierden su forma 3D en entornos acuosos a temperaturas usadas en aplicaciones in vitro e in vivo. Para superar este reto, se han desarrollado estrategias de modificación química o física con el fin de mejorar la estabilidad térmica o las propiedades mecánicas del material. Entre estas estrategias, la formulación de hidrogeles a base de gelatina, presenta resultados prometedores, pues pueden sustentar el crecimiento de células madre neuronales (NSC) y células endoteliales (EC) en un entorno tridimensional, fundamental para el desarrollo de modelos neurovasculares (102).

Para mejorar la termoestabilidad se han implementado técnicas de reticulación físicas o químicas. Las estrategias físicas, como por ejemplo la exposición a radiación UV o microondas, que permitieran la reorganización de cadenas de aminoácidos, pero presentan limitaciones en el control preciso de la densidad de reticulación. Por otro lado, los métodos químicos hacen uso de agentes sintéticos, como el glutaraldehído, que posee gran reproducibilidad, pero posee una gran citotoxicidad. Por lo tanto, se han explorado métodos enzimáticos con transglutaminasa, que, por ser de origen natural, minimiza la generación de residuos químicos y muestran mayor compatibilidad (121).

En el sistema nervioso, la gelatina puede formar hidrogeles y andamios tridimensionales que imitan el entorno de la EMC, favoreciendo la adhesión, proliferación y diferenciación de células neuronales y gliales. En un estudio, se evaluaron andamios impresos en 3D de gelatina metacrioliada (GelMA), derivada de la EMC en un modelo de traumatismo craneoencefálico (TBI). Estos andamios presentaron estabilidad térmica y rigidez mecánica que favoreció la adhesión y proliferación de células, lo que evidencia que los hidrogeles derivados de gelatina son plataformas viables para la regeneración del sistema nervioso central (102). Otro estudio planteaba el desarrollo de un nanocomplejo compuesto por NGF y un hidrogel de GelMA (GMNF) diseñado para facilitar la reparación de lesiones medulares. A través de pruebas in vitro e in vivo, se evidenció que este sistema puede liberar factores neurotróficos de forma controlada y sostenida durante semanas, promoviendo así la proliferación, supervivencia y diferenciación de células madre neuronales (NPC) hacia

fenotipos neuronales funcionales. En modelos animales, el GMNF mejoró la restauración de la conducción nerviosa y el comportamiento motor, destacando su potencial terapéutico. Aunque aún se requieren estudios adicionales, estos hallazgos posicionan al GMNF como una estrategia prometedora para el tratamiento regenerativo de la médula espinal (123).

Gao et al. en su estudio *Gelatin-Based Hydrogel for Three-Dimensional Neuron Culture Application* presentaron un hidrogel inyectable a base de gelatina reticulada con polímeros catiónicos, diseñado para favorecer la regeneración neuronal tras una lesión del sistema nervioso central. A partir de la modificación de gelatina con PAG, se logró no solo mejorar la viabilidad y maduración de las neuronas, sino también reducir significativamente la adhesión y proliferación de astrocitos, responsables de formar cicatrices que dificultan la regeneración axonal. En comparación con otras formulaciones basadas en PDL o PEI, el hidrogel G-PAG demostró ventajas tanto estructurales como funcionales, promoviendo la expresión de marcadores neuronales clave y limitando la activación glial, sin depender de propiedades físicas como el hinchamiento o la rigidez. Estos resultados, corroborados en estudios *in vitro* e *in vivo*, destacan el papel esencial de los grupos guanidina en la interacción célula-material y posicionan al hidrogel G-PAG como una plataforma prometedora para aplicaciones en ingeniería de tejidos neuronales, al ofrecer un entorno bioactivo, biocompatible y clínicamente accesible para la reparación del tejido nervioso (124).

6.2.7 Fibroína de Seda

La fibroína es una proteína estructural natural que se sintetiza en las glándulas de seda de los artrópodos, por ejemplo, de arañas, gusanos de seda, luciérnagas, ácaros. Sin embargo, la fuente principal de la fibroína es la derivada del capullo del gusano de seda (*Bombyx mori*), ya que permite tener un mayor rendimiento de seda en comparación con las arañas (103,125). La seda natural del gusano está compuesta por dos familias de proteínas: la fibroína de seda (SF), que forma fibras insolubles en agua con baja inmunogenicidad, y la sericina (SS), que es una proteína hidrosoluble con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras (102,126). Sin embargo, el uso combinado de ambas puede inducir respuestas proinflamatorias, por lo que es usual que se elimine la sericina mediante tratamientos previos.

Las principales fuentes para obtener seda con fines biomédicos son:

- Seda de araña obtenida mediante hilado forzado. A diferencia de la seda de gusano, las fibras de seda producidas por arañas, no contienen sericina, lo que reduce la necesidad de procesos de purificación (127). Presentan buena compatibilidad, pero su producción es muy costosa, compleja y se obtienen cantidades limitadas. Por lo que restringe su escala y solo esta vista para investigación de laboratorio (127,128).
- Seda natural del gusano de seda (*Bombyx mori*). Como se mencionó anteriormente, la fuente más común y práctica para aplicaciones biomédicas, debido a la facilidad del cultivo del gusano y su disponibilidad en grandes volúmenes, lo que la hace escalable. Se puede extraer por dos formas, extracción directa de las glándulas sericígenas y por medio de la disolución de fibras hiladas por medio del desgomado para remover la sericina y regeneración de la fibroína. Esta última técnica es usada en ingeniería de tejidos neuronales porque permite transformar la seda en geles, esponjas y películas (129).
- Producción recombinante de seda. Una tercera opción es la producción mediante ingeniería genética, lo que implica la clonación del gen que codifica la proteína de seda en el organismo huésped, para producir seda en condiciones controladas y adaptadas para uso clínico. A pesar de que otorga grandes ventajas, presenta desafíos como la diferencia en la codificación genética entre los insectos donantes y los organismos receptores, contaminación de endotoxinas (128).

La fibroína de seda se destaca por su biocompatibilidad, alta resistencia mecánica y baja inmunogenicidad. Estas propiedades la convierten en un biomaterial ideal para aplicaciones biomédicas, incluyendo la ingeniería de tejidos neuronales (103). En este contexto, la fibroína puede usarse en múltiples formatos como hidrogeles, películas, fibras o andamios tridimensionales, que sirven como soporte para el crecimiento y regeneración de células del sistema nervioso (130).

Zhou et al. desarrollaron un hidrogel fotosensible basado en fibroína de seda modificada con glicidil metacrilato (SilMA) para la liberación controlada del factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), el cual es capaz de promover la regeneración nerviosa tras la lesión medular. Los resultados mostraron que el hidrogel evidentemente mostraba una liberación sostenida del factor, facilitaba la regeneración axonal, modulaba la proliferación de células gliales y mejoraba la función mitocondrial neuronal. Durante la fase temprana post-lesión, el hidrogel redujo significativamente la inflamación local y el estrés oxidativo en comparación con controles, favoreciendo la recuperación funcional (131).

La fibroína de seda también es usada en la fabricación de esponjas porosas y actúa como andamio para la ingeniería de tejidos neuronales. *Zhu et al.* en su estudio *Silk fibroin sponge combined with cell-derived ECM for tissue-engineered 3D functional neural tissues*, buscaban modificar las esponjas con EMC derivada de fibroblastos embrionarios de ratón inactivados, los cuales secretaban factores neurotróficos. Según este estudio, las esponjas de fibroína modificadas favorecían el crecimiento neuronal cortical, promoviendo la extensión axonal y la formación de redes neuronales tridimensionales, creando un ambiente propicio para el desarrollo de los tejidos neuronales y la regeneración funcional (132).

La fibroína de seda posee excelentes propiedades para la ingeniería de tejidos, sin embargo, es muy frágil, lo que dificulta su manejo y sus aplicaciones en andamios, por lo que una estrategia es combinar la fibroína de seda con otros biomateriales, sintéticos o naturales, para optimizar sus propiedades mecánicas y funcionales.

La combinación con materiales sintéticos, muestra una mejora en la estabilidad y también en la biocompatibilidad. Mientras que su combinación con biomateriales naturales como el colágeno ha mostrado resultados prometedores, un conducto nervioso compuesto de fibroína de seda y colágeno, cultivado con células madre derivadas de tejido adiposo y células de Schwann, aceleró significativamente la regeneración nerviosa (103).

Tabla 1. Comparación de los biomateriales naturales Colágeno y Fibrina

Biomaterial	Colágeno	Fibrina
Ventajas	Alta biocompatibilidad, componente natural de la ECM, biodegradable, excelente adhesión celular.	Biocompatible, mimetiza el tejido cerebral, promueve angiogénesis, diferenciación y sinaptogénesis.
Desventajas	Variabilidad entre fuentes, posible inmunogenicidad si no se purifica adecuadamente.	Baja resistencia mecánica, degradación rápida, estabilidad limitada.
Aplicaciones Principales	Andamios 3D para cultivo neuronal, vehículo para factores neurotróficos (BDNF, NGF), regeneración axonal.	Scaffold para regeneración axonal, entrega de células madre y factores de crecimiento (BDNF, NGF).
Modificaciones Comunes	Combinación con laminina, ácido hialurónico, PEG o quitosano; funcionalización con NGF.	Combinación con colágeno o polímeros sintéticos para mayor estabilidad.
Formulaciones	Hidrogeles, películas, esponjas, andamios 3D	Hidrogeles, matrices 3D
Referencias	(6,103,105–107)	(103,108,109)

Tabla 2. Comparación de los biomateriales naturales Quitosano y Ácido Hialurónico.

Biomaterial	Quitosano	Ácido hialurónico
Ventajas	Biodegradable, no tóxico, antimicrobiano, puede transportar fármacos, atraviesa la BHE.	Biocompatible, viscoelástico, mimetiza la ECM cerebral, baja inmunogenicidad, hidrogeles inyectables.
Desventajas	Baja resistencia mecánica, solubilidad pH-dependiente, degradación rápida en medios biológicos.	Baja resistencia mecánica, degradación rápida por hialuronidasas, difícil de manipular en mezclas.
Aplicaciones Principales	Scaffold neuronal, administración de fármacos (dopamina, ibuprofeno), regeneración axonal.	Regeneración axonal, soporte a células madre neuronales, administración de fármacos.
Modificaciones Comunes	Combinado con colágeno, fibrina u otros polímeros. Andamios bicapas, nanopartículas.	Funcionalización con péptidos, combinación con colágeno, fibrina o quitosano.
Formulaciones	Hidrogeles, nanopartículas, tubos, películas, microesferas	Hidrogeles
Referencias	(98,103,112–116)	(103,108,109)

Tabla 3. Comparación de los biomateriales naturales Alginato y Gelatina.

Biomaterial	Alginato	Gelatina
Ventajas	Biocompatible, bajo costo, gelifica fácilmente, encapsula células y fármacos, mimetiza ECM neural.	Biocompatible, soluble en agua, fácil de procesar, contiene RGD para adhesión celular.
Desventajas	Baja resistencia mecánica, rápida degradación, pobre adhesión celular (sin sitios específicos).	Baja termoestabilidad, pobre resistencia mecánica sin reticulación.
Aplicaciones Principales	Regeneración de médula espinal, encapsulación de células madre y factores neurotróficos.	Andamios para células madre neuronales, neurovasculares, entrega de factores neurotróficos.
Modificaciones Comunes	Combinación con otros polímeros o proteínas para mejorar adhesión y resistencia.	Reticulación física (UV, microondas) o química (glutaraldehído, transglutaminasa). GelMA y variantes funcionales.
Formulaciones	Hidrogeles, esferas	Hidrogeles, películas, impresiones 3D
Referencias	(98,103,112–116)	(103,108,109)

Tabla 4. Resumen Fibroína de Seda: propiedades, modificaciones y aplicaciones

Biomaterial	Fibroína de Seda
Ventajas	Alta resistencia mecánica, biocompatible, baja inmunogenicidad, buena plataforma de liberación controlada.
Desventajas	Fragilidad, complejidad en procesamiento, requiere combinación para mejor estabilidad.
Aplicaciones Principales	Andamios neuronales, regeneración de médula espinal, entrega sostenida de bFGF, formación de redes neuronales.
Modificaciones Comunes	Hidrogeles modificados con SilMA, combinación con colágeno, MEC o células madre/Schwann.
Formulaciones	Hidrogeles, películas, esponjas, andamios 3D
Referencias	(102,122–124,133)

6.3 Biomateriales sintéticos

Los biomateriales sintéticos, a diferencia de los naturales, permiten un control preciso sobre sus propiedades físicas y químicas, lo que es esencial para aplicaciones específicas como la ingeniería de tejidos neuronales. Estos materiales pueden ser clasificados en tres grandes categorías: polímeros sintéticos, polímeros conductores y nanomateriales sintéticos (70). A continuación, se detallan los principales biomateriales dentro de cada una de estas categorías:

6.3.1 Polímeros Sintéticos

Los polímeros sintéticos son materiales que pueden ser diseñados para ofrecer propiedades de biodegradación controlada, ya que se basa en la hidrólisis y una adecuada biocompatibilidad, lo que los convierte en una opción atractiva para regenerar tejidos neuronales (134). Algunos ejemplos clave incluyen:

- ***Policaprolactona (PCL)***

La Policaprolactona (PCL) es un poliéster alifático semicristalino, compuesto de unidades de hexanoato. Es un biomaterial que se caracteriza por su biocompatibilidad, por su baja tasa de degradación (biodegradabilidad lenta), baja toxicidad y está aprobado por la FDA (102,134).

Su cristalinidad puede llegar a ser del 67-69%, puede ser sintetizado desde dos métodos principales, mediante una policondensación de ácido 6-hidroxihexanoico o por apertura de anillo de la β -caprolactona, lo que permite obtener materiales con propiedades mecánicas versátiles y estructuras personalizables (134,135).

Se descompone en dos fases, la primera es mediante hidrólisis en oligómeros de bajo peso molecular, y posteriormente a través de procesos celulares como la fagocitosis y digestión enzimática intracelular por esterasas. Su degradación puede extenderse hasta 24 meses, lo que se convierte en una alternativa ideal para los sistemas de liberación prolongada (134). Sin embargo, esta tasa de degradación representa una ventaja y una desventaja en partes iguales por una lenta degradación puede no ser la elección adecuada para las aplicaciones clínicas en las que se requiere una reabsorción más rápida, ya que puede provocar complicaciones en la encapsulación del andamio, una inflamación crónica o una menor adaptabilidad en entornos de cicatrización rápida (135).

La técnica que se emplea para la fabricación de andamios de PCL, depende del tipo de andamio. En el caso de los tejidos neuronales, se requieren andamios con fibras de diámetro de nano a micrométrico, que favorecen la adhesión, guía axonal y diferenciación celular. Las más empleadas para la ingeniería de tejidos neuronales son:

- Electrohilado, que genera fibras nanométricas que imiten la topografía de ECM neuronal. Es ampliamente utilizado en combinación con recubrimientos bioactivos como gelatina, fibrina para mejorar sus características como una mejor adhesión, mayor proliferación celular y obtener andamios más bioactivos (136).
- Combinación de técnicas: algunos estudios integran el electrohilado con impresión 3D para lograr estructuras jerárquicas, que combinen soporte mecánico con los microambientes bioactivos, como es el caso de las nanofibras de PCL/gelatina (137).

Barbarisi et al. en su estudio *Use of polycaprolactone (PCL) as scaffolds for the regeneration of nerve tissue* emplearon andamiajes porosos de policaprolactona (PCL) como el soporte para evaluar el crecimiento y la diferenciación neuronal de las células madre derivadas del

tejido adiposo (ADSC). En esa investigación, las ADSC fueron cultivadas sobre la PCL y expuestas a un medio de diferenciación neuronal, que resultó en la expresión de marcadores típicos de células neuronales, como por ejemplo la β -tubulina III, nestina y enolasa específica de neuronas (NSE). Además, las células secretaron factores neurotróficos clave, como por ejemplo el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF). Estos resultados sugieren que la PCL permite la adhesión y la proliferación celular y ofrece un entorno apropiado, por lo que es un biomaterial estratégico en la ingeniería de tejidos para la regeneración nerviosa (138).

Meng et al. en su estudio *Embedding aligned nanofibrous architectures within 3D-printed polycaprolactone scaffolds for directed cellular infiltration and tissue regeneration*, planteraron una estrategia innovadora para evaluar el uso de los andamios de PCL combinados con nanofibras alineadas de PCL/gelatina para apoyar la regeneración tisular. Se fabricaron andamios compuestos mediante una estrategia híbrida que integró filamentos porosos de PCL, obtenidos por sinterización selectiva por láser, con nanofibras electrohiladas que imitaban la EMC. Los resultados demostraron que, aunque las nanofibras por sí solas presentaban baja resistencia mecánica, la estructura de PCL proporcionó un soporte robusto y estable, manteniendo la forma y volumen del andamio en condiciones fisiológicas. Además, los andamios compuestos favorecieron una mejor adhesión, proliferación y migración celular en comparación con los andamios solo de PCL, evidenciando el potencial de esta combinación para aplicaciones en ingeniería de tejidos (139).

Este material ha demostrado ser altamente efectivo en aplicaciones de ingeniería de tejidos neuronales debido a su capacidad para formar *scaffolds* tridimensionales que proporcionan un entorno adecuado para la adhesión celular y el crecimiento axonal. Su alta resistencia mecánica la hace ideal para la fabricación de estructuras duraderas, especialmente en regeneración de nervios periféricos, donde se requiere un soporte estable durante el proceso de reparación. La PCL se emplea en una amplia gama de aplicaciones biomédicas, y en el campo de la regeneración neuronal, su uso está en expansión, principalmente para la fabricación de conductos nerviosos artificiales o *scaffolds* que imitan la estructura de los nervios.

- ***Ácido poliláctico (PLA)***

El ácido poliláctico (PLA) es un polímero biodegradable que se obtiene a partir del ácido láctico, molécula que es producida por organismo como los animales, plantas y bacterias. El ácido láctico participa en varios procesos metabólicos y sirve como base para crear múltiples compuestos. En su forma ionizada se le conoce como lactato, químicamente posee un centro quiral y gracias a ello, el ácido láctico puede transformarse en ácido poliláctico, el cual es ampliamente usado en aplicaciones biomédicas y sostenibles debido a su origen renovable y su degradabilidad ambiental (140).

Existen dos formas de PLA, el PLLA, derivado del ácido L-láctico y el PDLA, derivado del ácido D-láctico. El PLLA es más utilizado comercialmente por su estabilidad química y su cristalinidad, ya que su degradación genera productos que el cuerpo humano puede procesar (102).

Posee múltiples ventajas, como su baja toxicidad, resistencia mecánica moderada y biodegradabilidad. Además de que el PLA ha sido aprobado por la FDA para su uso en aplicaciones médicas, como lo son los andamios en ingeniería de tejidos. Por otro lado, las desventajas que posee es que su fragilidad limita la capacidad de este polímero para deformarse, reduciendo su resistencia a altas tensiones. Su naturaleza hidrofóbica dificulta la adhesión celular y la adsorción de proteínas, que puede generar respuestas inflamatorias. Una alternativa para superar esos desafíos es la combinación con otros materiales como la gelatina, el quitosano o los polímeros conductores, ya que estudios han mostrado que estas modificaciones pueden aumentar la capacidad de PLA para favorecer el crecimiento celular y permitir la liberación controlada de factores de crecimiento, siendo útil en el tratamiento de lesiones nerviosas o aplicaciones en medicina regenerativa (102).

El PLA fue uno de los primeros polímeros utilizados en la ingeniería de tejidos neuronales y ha sido utilizado para construir andamios para brindar soporte a las células de Schwann, permitiendo la elongación de los axones y promoviendo el crecimiento vascular. Sin embargo, en estos estudios son estructuralmente inestables y es común que se rompan o

arruguen, por lo que su uso es limitado a pequeñas brechas y también su rápida degradación hace que sea necesaria su estabilización con un biomaterial natural (130).

- **Ácido Poli-L-Láctico (PLLA)**

El Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) es un polímero sintético de la familia de PLA. Se puede originar por medio de polimerización por apertura de anillo por policondensación y se descompone hidrolíticamente en ácido láctico, lo que lo convierte en una opción apropiada para aplicaciones medicinales (141).

Entre las técnicas de fabricación más utilizadas se encuentran el electrohilado, la separación de fases inducida térmicamente (TIPS) y la fabricación aditiva (AM) (142). El electrohilado permite la producción de nanofibras continuas con base en PLLA y han demostrado promover la proliferación y migración de células de Schwann, así como favorecer la extensión y alineación de neuritas. Su combinación con gelatina puede potenciar la interacción celular y regeneración axonal (142,143).

La Separación de fases inducida térmicamente (TIPS) permite la obtención de andamios con alta porosidad, fundamental para el intercambio de nutrientes y metabolitos. Esta fabricación de PLLA genera microestructuras nanofibrosas o escalonadas que, cuando se fusiona como quitosano o gelatina, las cuales presentan mejoras en la degradación, flexibilidad y diferenciación neuronal (142,144). La fabricación por impresión 3D ha permitido construir los andamios de PLAA con una arquitectura precisa y personalizada que puede adaptarse a lesiones específicas. Se puede incorporar materiales conductores como polipirrol, en los cuales se aumentan las propiedades eléctricas para la regeneración neuronal (142).

El PLLA es reconocido por sus amplias ventajas, entre las cuales se pueden mencionar, su baja toxicidad en comparación con otros polímeros, se encuentra aprobado por la FDA, lo que lo hace seguro para aplicaciones biomédicas. Posee propiedades físicas y mecánicas excelentes y un buen rendimiento durante la implantación, siendo adecuado para procesos regenerativos prolongados debido a su resistencia. Además, posee plasticidad térmica y

transparencia(145). Sumado a ello, es su bajo costo y facilidad de fabricación. Se puede mezclar con otros materiales o polímeros para optimizar su bioactividad (146).

En cuanto a sus desventajas, se puede tomar en cuenta la biocompatibilidad, pues presenta algunas limitaciones, ya que su superficie hidrófoba de la PLLA dificulta la adhesión celular y la absorción de proteínas. También se toma en cuenta la degradación lenta con tiempos aproximados de 30-40 semanas tanto in vitro como in vivo, lo que es un inconveniente en aplicaciones de rápida degradación. En cuanto a su biodegradabilidad, hay autores que la consideran segura porque al degradarse por hidrólisis. Además, PLLA produce ácido láctico, por lo que es excretado del cuerpo como dióxido de carbono y agua, por lo que es completamente seguro (145,146), otros autores consideran que los subproductos de la degradación pueden causar toxicidad local o sistemática después de la implantación en algunas circunstancias. Además, se debe considerar su fragilidad bajo condiciones térmicas y mecánicas, ya que la degradación térmica puede reducir la longitud de las cadenas del polímero, lo que produce una disminución en la estabilidad estructural (146).

Entre las técnicas de modificación de los andamios basados en PLLA, se encuentran la liberación controlada de fármacos y factores de crecimiento, la estimulación eléctrica y la estimulación magnética. El PLLA posee una estructura porosa y una degradación lenta que permite que se use este biomaterial para la liberación sostenida de agentes terapéuticos, entre los cuales se puede liberar NGF, VEGF, ibuprofeno o T3, promoviendo la neurogénesis, angiogénesis y reduciendo la inflamación (142,147).

La estimulación eléctrica se potencia con la incorporación de polímero y pueden generar señales eléctricas que estimulan la proliferación y diferenciación de células neuronales. Un claro ejemplo es el uso del polipirrol y la adición de óxido de grafeno que ha mejorado la conductividad y estabilidad (142,148). Por último, está la estimulación magnética, en la cual con el uso de SPION (nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas) integradas en nanofibras de PLLA permite responder a campos magnéticos externos, mejorando la orientación y crecimiento de neuritas, proporcionando una vía de estimulación remota y no invasiva para la regeneración neuronal (142,149).

Entre las aplicaciones del PLLA en los tejidos neuronales, se encuentran la regeneración de nervios periféricos y la regeneración de la médula espinal. En cuanto a las lesiones del nervio periférico, los andamios de PLLA se emplean como una alternativa a los autoinjertos, con lo cual se supera el desafío de la escasez de tejido donante. Su uso combinado con células madre modificadas para sobreexpresar factores neurotróficos, demuestran las mejoras significativas en modelos de reparación de nervio ciático (150).

En cuanto a la regeneración de médula espinal, los andamios de PLLA se utilizan como soportes estructurales y bioactivos. Las arquitecturas multicanal o micro/nanoestructuras tienen la capacidad de reducir la cicatrización glial, modular la respuesta inmunitaria y favorecer el crecimiento axonal. Además, el PLLA muestra una excelente compatibilidad con células madre neuronales, lo cual permite su diferenciación y expansión in vitro (142).

Miri et al. demostraron en su estudio *Poly (L-lactic acid) nanofibrous scaffolds support the proliferation and neural differentiation of mouse neural stem and progenitor cells* que desarrollaron andamios nanofibrosos porosos fabricados con ácido poli-L-láctico para apoyar la diferenciación neurogénica de las células madre y progenitoras neurales, aisladas de una zona subventricular en el cerebro de un ratón adulto. El estudio evidenció que la viabilidad celular de los andamios de PLLA fue superior en comparación a los grupos control. Asimismo, la viabilidad aumentó en los cultivos que estuvieron 5 días en comparación a los que estuvieron 2 días, por lo que se llegó a la conclusión de que los nanoandamios PLLA, mejoran la proliferación, diferenciación y crecimiento de las células madre y progenitoras neurales (151).

El PLLA es un biomaterial con propiedades prometedoras para la ingeniería de tejidos neuronales, debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad para soportar la adhesión celular. Sin embargo, los estudios revisados también resaltan limitaciones, como la necesidad de optimizar su degradación y mejorar su interacción con células específicas del sistema nervioso. A pesar de ello, sigue siendo un material con gran potencial para el

desarrollo de terapias regenerativas, y futuras investigaciones deberán centrarse en superar las barreras actuales para posibilidades para aplicaciones clínicas futuras.

- ***Poli-D,L-Láctico-co-Ácido Glicólico (PLGA)***

El Poli-D, L-Láctico-co-Ácido Glicólico (PLGA) es un copolímero sintético amorfo que combina ácido poliláctico (PLA) y ácido poliglicólico (PGA), dos componentes conocidos por su biodegradabilidad (97). Como se trata de un biomaterial sintético, se pueden producir diferentes tipos de PLGA con características fisicoquímicas, como el peso molecular, cristalinidad y tasa de degradación, las cuales vienen definidas de la relación láctido-glicólico y el proceso de síntesis que se utilice (102).

Hay diversos métodos de fabricación de PLGA, cada uno brinda beneficios, pero también enfrenta algunos desafíos, entre los más usados están: Policondensación en solución, Policondensación directa, Policondensación de fusión/sólido, Polimerización por apertura de anillo (ROP) y la Polimerización enzimática. La Policondensación en solución consiste en la reacción de los monómeros en un disolvente en altas temperaturas (aproximadamente temperaturas mayores a 120°C), y se elimina el agua que se genera. Este método produce PLGA de bajo peso molecular y requiere una purificación cuidadosa de los subproductos (102,152).

La Policondensación directa se realiza sin la necesidad de disolventes, por lo que es un método eco-amigable, se usa calor directamente en los monómeros, es un proceso más simple pero muy difícil de controlar, por lo que da polímeros de menor calidad (102,152). La Policondensación de fusión/sólido es aquella en la cual se evita el uso de disolventes y facilita el proceso de síntesis. Este método tiene mayor sostenibilidad, pero el control estructural sigue siendo limitado (152).

La Polimerización por apertura de anillo (ROP) usa monómeros cíclicos y catalizadores metálicos para obtener PLGA de alto peso molecular y alta calidad, es el método más usado en aplicaciones biomédicas. Requiere de catalizadores metálicos como el estaño, por lo que la purificación es necesaria (102,152). Por último, la Polimerización enzimática, es la que

emplea enzimas como catalizadores, evitando residuos tóxicos, en condiciones suaves, es más lenta y genera polímeros de bajo peso molecular (152).

Es importante que los materiales usados sean bioseguros y biocompatibles, por lo que un enfoque innovador que ha surgido para la producción de PLGA es la síntesis biotecnológica mediante la ingeniería metabólica, en la cual se usa cepas modificadas de *E. coli* que sean capaces de transformar los carbohidratos como glucosa y xilosa in vivo por medio de las rutas metabólicas. Este proceso reduce los costos de fabricación, incorporando otros monómeros y abriendo nuevas posibilidades para la obtención de copolímeros sostenibles (153).

Este biomaterial destaca por ser biodegradable y biocompatible, lo cual lo hace adecuado para el uso biomédico. Es un biomaterial aprobado por la FDA, lo que facilita su aplicación en áreas biomédicas. Presenta propiedades ajustables de acuerdo a la proporción de monómeros y el método de síntesis, lo que permite controlar propiedades clave como el índice de degradación y el peso molecular. Se ha observado que una proporción de 50:50 genera una degradación más rápida, mientras que composiciones con mayor contenido de LA degradan más lentamente (153). Además, presenta buena procesabilidad, porque es soluble en varios disolventes comunes. Su versatilidad estructural permite que se modele y encapsule biomoléculas de distintos tamaños. Otra ventaja es que presenta capacidad de liberar fármacos de forma sostenida, como el caso de BDNF y tiene resultados positivos in vitro e in vivo en modelos de regeneración nerviosa (102,154).

Sin embargo, PLGA también presenta ciertas limitaciones, como su hidrofobicidad y la falta de sitios de reconocimiento celular en su superficie, lo que afecta la adhesión celular. Estas desventajas pueden mitigarse mediante su combinación con polímeros naturales, como el colágeno, que posee estructuras específicas capaces de interactuar directamente con receptores celulares, mejorando significativamente la compatibilidad biológica del andamio (154). Otra desventaja es que el PGLA experimenta una degradación por mecanismos autocatalíticos, por los productos ácidos producto de la hidrólisis, que reducen pH, acelerando el proceso de degradación y es capaz de inducir respuestas inflamatorias locales

y comprometer la estabilidad de los compuestos encapsulados. Para solucionar esta desventaja, se puede incorporar aditivos alcalinos de baja solubilidad para tamponar el pH y promover una liberación estable y prolongada del fármaco (153).

El PLGA ha sido ampliamente utilizado, pues se han desarrollado nanofibras de electrohilado basadas en PLGA, conductos nerviosos basados en PLGA, andamios impresos en 3D basados en PLGA, microesferas porosas de PLGA y otros andamios en varias formas para la regeneración y reparación de tejidos (153).

En ingeniería de tejidos neuronales, se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en el caso del Alzheimer y el Parkinson. En ambas enfermedades, uno de los principales desafíos es la barrera hematoencefálica (BHE), la cual limita significativamente la llegada de fármacos al sistema nervioso central. Ante ello, se han utilizado nanopartículas de PLGA como plataforma eficaz para la administración de fármacos dirigidos al cerebro, gracias a su biocompatibilidad, su baja toxicidad y su capacidad de liberar los compuestos de forma prolongada. Estudios mostraron que la encapsulación de curcumina en PLGA aumentó su absorción y potencia terapéutica en modelos murinos de Alzheimer; mientras que el ropinirol y la selegilina, también encapsulados, mostraron una mejora en la restauración funcional en modelos animales de Parkinson. Lo que evidencia al PLGA como parte de un posible tratamiento de trastornos neurológicos (153).

Xu et al. en su estudio *PLGA scaffold combined with MSCs transplantation improved neural function and brain tissue structure in rats with traumatic brain injury*, evaluaron la eficacia de andamios de PLGA y PLGA combinados con células madre mesenquimales (MSC) en modelos murinos con traumatismo craneoencefálico (TCE). Los andamios construidos se colocaron en las zonas lesionadas del cerebro, donde se observó mejoras significativas en la recuperación motora en el grupo tratado con células madre, ya que se observó mayor densidad celular y un microambiente favorable para la diferenciación. Además, que promovieron la captación de glucosa en el área afectada, lo que permite recuperación metabólica y elevó la expresión de proteínas sinápticas, que resultaban en una mejor

reorganización de la red neuronal, lo que concluyó en que el PLGA y el MSC favorecen la reparación cerebral tras una lesión cerebral al mejorar la regeneración tisular como la plasticidad (155).

Mientras que *Yan et al.* revisaron en su estudio *Surface Modification Progress for PLGA-Based Cell Scaffolds*, los avances en la modificación superficial de andamios basado en PLGA para mejorar su desempeño en ingeniería de tejidos, ya que una de sus limitaciones es su naturaleza hidrofóbica que disminuye la adhesión celular y la interacción con la ECM, factores cruciales para la regeneración tisular efectiva. Ante ello, han surgido estrategias como la incorporación de polietilenglicol (PEG), polidopamina (PDA), polipirrol (Ppy), polilisina, polietilenimina (PEI) y componentes de la ECM como ácido hialurónico (HA), laminina, fibronectina (FN) y colágeno, que mejoran su adhesión, facilitan la señalización celular y mejoran la reparación de tejidos (156).

El PLGA es uno de los polímeros sintéticos más versátiles y usados en la ingeniería de tejidos gracias a sus ventajas, como la biodegradabilidad, biocompatibilidad. Su capacidad para ser procesado en distintas formas como andamios, microesferas, fibras o películas, lo convierte en un excelente candidato para la ingeniería de tejidos. Presenta limitaciones, las cuales puede ser superadas por medio de la modificación superficial, la combinación de materiales como el colágeno y presenta potencial para terapias avanzadas de medicina regenerativa en tejidos neuronales.

Chen et al. en su estudio demostraron que las nanofibras alineadas de PLGA/Quitosano pueden ser modificadas con polidopamina para acoplar el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y actuar como eliminadores de especies reactivas de oxígeno. Esta estrategia integral convierte al andamio de PLGA en un sistema inmunorregulador que promueve activamente la regeneración del nervio periférico, yendo más allá del soporte estructural para modular el microambiente inflamatorio y guiar el crecimiento axonal de manera bioquímica y topográfica (157).

Tabla 5. Comparación de los polímeros sintéticos PCL y PLA.

Biomaterial	PCL	PLA
Ventajas	Alta biocompatibilidad, buena estabilidad mecánica, lenta degradación, favorable para regeneración prolongada	Biodegradable, origen renovable, buena resistencia mecánica, aprobado por la FDA
Desventajas	Lenta reabsorción, posible encapsulación fibrosa, inflamación crónica en entornos rápidos	Hidrofóbico, baja adhesión celular, fragilidad, rápida degradación
Aplicaciones Principales	Regeneración nervios periféricos, soporte para diferenciación neuronal, guía axonal	Soporte para células de Schwann, elongación axonal, andamios para pequeñas brechas nerviosas.
Modificaciones Comunes	Electrohilado con gelatina, fibrina; impresión 3D combinada con nanofibras bioactivas	Combinado con gelatina, quitosano, polímeros conductores para mejorar interacción celular.
Formulaciones	Fibras electrohiladas, andamios porosos, estructuras híbridas	Andamios, películas, microestructuras
Referencias	(6,103,105–107)	(103,108,109)

Tabla 6. Comparación de los polímeros sintéticos PLLA y PLGA.

Biomaterial	PLLA	PLGA
Ventajas	Alta estabilidad, buena resistencia mecánica, baja toxicidad, aprobado por FDA.	Biocompatible, biodegradable, propiedades ajustables, aprobado por la FDA, buena liberación de fármacos.
Desventajas	Hidrofóbico, lenta degradación (30-40 semanas), fragilidad térmica, posible toxicidad local.	Hidrofobicidad, degradación ácida autocatalítica, pobre adhesión celular.
Aplicaciones Principales	Regeneración de nervios periféricos, médula espinal, diferenciación neuronal, andamios bioactivos.	Alzheimer, Parkinson, TCE, entrega de fármacos, scaffolds neuronales 3D, nanopartículas.
Modificaciones Comunes	Combinación con gelatina, polímeros conductores, óxidos magnéticos (SPION), liberación de NGF, VEGF.	Combinado con colágeno, laminina, PEG, polipirrol, polidopamina, modificación de superficie.
Formulaciones	Nanofibras, impresión 3D, estructuras porosas, scaffolds.	Microesferas, nanopartículas, andamios 3D, fibras, películas.
Referencias	(98,103,112–116)	(97,102,152,154–156,158)

6.3.2 Polímeros Conductores

Los polímeros conductores son materiales que no solo proporcionan soporte estructural, sino que también facilitan la conducción de señales eléctricas, ya que poseen electrones presentes, lo cual es esencial en la regeneración de tejidos neuronales, donde las señales eléctricas juegan un papel crucial en la regeneración y la neuroplasticidad (97). Los polímeros no suelen conducir electricidad porque los electrones que lo componen no se movilizan con facilidad. Sin embargo, los polímeros conductores tienen una estructura especial en la que los átomos están unidos por enlaces simples y dobles. Los enlaces dobles permiten que los electrones se movilicen con mayor facilidad, lo que le confiere al biomaterial la conducción de

electricidad. Además, existen sustancias que dan cargas añadidas que ayudan a que los electrones se muevan con mayor facilidad, mejorando la conductividad (159).

Ejemplos importantes incluyen:

- **Polipirrol (PPy)**

El Polipirrol (PPy) es un polímero que se forma a partir de unidades repetidas del monómero pirrol, que contiene un anillo aromático de nitrógeno (159). La fabricación de polímeros conductores se divide en dos procesos: la polimerización química y polimerización electroquímica. La polimerización química es un proceso en el cual se usa la mezcla de monómeros con un agente oxidantes, como por ejemplo el cloruro férrico (FeCl_3), persulfato de amonio $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8]$ o sulfato férrico ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$), formando el polímero directamente en la solución. En este método, usualmente se incorpora un dopante para mantener la conductividad eléctrica del material. Es el método utilizado para procesos eficientes para la producción en masa. Sin embargo, este proceso permite la producción de polvo o películas gruesas, limitando su uso en aplicaciones que requieran formas más finas (159).

Por otro lado, la polimerización electroquímica utiliza la corriente eléctrica aplicada a electrodos sumergidos en una mezcla de monómero, disolvente y el dopante. Este proceso permite la fabricación de películas delgadas de polímero conductor, con un grosor bajo de 20 μm . Sin embargo, la desventaja principal de este método es que los productos finales son más difíciles de modificar una vez que se han formado, a diferencia de la polimerización química, donde es posible realizar modificaciones covalentes en la cadena principal del polímero (159).

El PPy ha sido muy utilizado en bioelectrónica gracias a su alta conductividad, biocompatibilidad y susceptibilidad a la adhesión y proliferación celular. Tanto los estudios in vivo en ratones como in vitro con células de mamíferos que revelaron una respuesta inmune mínima y efectos citotóxicos. Por lo que ha sido utilizado en sistemas de administración de fármacos (160). Entre sus propiedades está que tiene una temperatura de transición vítrea que oscila entre los 160°C a 170°C y temperatura una conductividad de menos de 3 s/cm. Aunque no es tan conductor como algunos metales, tiene una buena

conductividad eléctrica en entornos fisiológicos y favorece la proliferación de diversas células (102).

A pesar de sus ventajas, algunas limitaciones son su fragilidad, baja solubilidad y falta de biodegradabilidad, ya que no se descompone fácilmente, por lo que es un problema para tejidos blandos o en la fabricación de los andamios biodegradables, por lo que restringen su uso en aplicaciones en tejidos (102,159). Otras desventajas son su baja estabilidad operativa y estructural en condiciones fisiológicas y su desempeño limitado durante el uso prolongado en dispositivos electroquímicos. Sus propiedades mecánicas y su fragilidad dificultan su uso en arquitecturas 3D complejas, como en la fabricación de andamios para la ingeniería de tejidos (160). Ante estas dificultades, se han explorado enfoques como la combinación del PPy con otros biomateriales naturales y sintéticos, lo que permite ajustar las propiedades del material y mejorar su rendimiento (102,160).

El PPy se mezcla con otros materiales, especialmente polímeros biodegradables, que se descomponen de forma natural en el cuerpo. Algunos de estos materiales son el PLA, PLGA y PCL. Por ejemplo, el PLGA recubriendo el PPy, en el cual se combinan la estimulación eléctrica y la guía topográfica, que aumentan el crecimiento de las neuritas. Por otro lado, las combinaciones de PPy con PLA son eficaces para mejorar la adhesión, alineación y elongación de neuritas, mientras que los andamios de PPy y PCL favorecen la proliferación celular y el crecimiento de las neuritas in vitro e in vivo. El PPy en combinación con el ácido hialurónico, han sido utilizados para crear hidrogeles electroconductores tridimensionales destinados a mejorar la recuperación de lesiones cerebrales traumáticas y de accidentes cerebrovasculares (130).

Manzari-Tavakoli et al. evaluaron compuestos de PPy–Alg (polipirrol-alginato) y un andamio de nanoquitosano/PPy–Alg para aplicaciones en ingeniería de tejidos. Se observó que la incorporación de nanoquitosano en el andamio no alteró la conductividad eléctrica del material, y las películas de PPy–Alg mostraron una mejor conductividad a una proporción de 2:10 de pirrol-alginato. Además, el andamio de nanoquitosano/PPy–Alg presentó alta porosidad y una mejor hidrofobicidad comparado con el PPy–Alg puro, lo que favoreció la

adhesión celular. Se comprobó que el andamio no inducía efectos tóxicos, y las células OLN-93 (neuronales) proliferaron, confirmando su biocompatibilidad. Finalmente, el andamio mostró una degradación controlada a lo largo de 21 días, lo que es crucial para aplicaciones de regeneración tisular. En resumen, el estudio sugiere que el andamio de nanoquitosano/PPy-Alg es un material prometedor para aplicaciones en ingeniería de tejidos neuronales debido a sus propiedades eléctricas, mecánicas y biocompatibles (161).

El polipirrol (PPy) presenta buena conductividad eléctrica, biocompatibilidad y capacidad para estimular la adhesión celular. Sin embargo, presenta limitaciones que se pueden superar combinándolo con polímeros naturales y sintéticos, como alginato, PLA y PCL, mejorando tanto sus propiedades mecánicas como su funcionalidad. A pesar de estos avances, aún se requieren investigaciones adicionales para evaluar su desempeño en modelos in vivo y en aplicaciones clínicas a largo plazo, especialmente en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y lesiones neuronales.

- ***Polianilina (PANI)***

La polianilina (PANI) es un polímero conductor que está compuesto por unidades repetitivas de anilina. Este polímero se puede sintetizar mediante dos métodos: el método electroquímico y el método químico. Los métodos electroquímicos son aquellos que utilizan la polimerización mediante voltaje o corriente constante, lo cual permite obtener películas uniformes y de alta pureza. Mientras que los métodos químicos, son aquellos que utilizan la polimerización oxidativa de las unidades de anilina en un medio acuoso y son los más comunes para la producción de PANI, ya que son más simples y económicos (102). La polimerización química permite controlar la producción de grandes lotes mientras que los métodos electroquímicos se utilizan en aplicaciones a pequeña escala.

PANI es un polímero conductor que ofrece varias ventajas, como su alta conductividad, una buena estabilidad ambiental, baja toxicidad, una fácil síntesis a partir de monómeros económicos, bajo costo y escalabilidad. Además, posee biocompatibilidad (102,130,162). Otra ventaja es su solubilidad en disolventes orgánicos como el dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y HCOOH, entre otros. Hoy en día también están los polímeros

PANI que son solubles en agua, lo que mejora su procesabilidad y su integración con polímeros degradables (163). Además, PANI es un polímero adaptable estructuralmente, ya que este polímero cuenta con diferentes estados de oxidación como la leucoemeraldina, esmeraldina y pernigranilina, lo que le otorga una gran versatilidad para su sinterización y dopaje, mejorando sus propiedades de conductividad eléctrica (164).

A pesar de las ventajas de PANI en la biocompatibilidad y la conducción eléctrica, presenta importantes limitaciones para su uso en aplicaciones biomédicas. Uno de los principales inconvenientes es la falta de biodegradabilidad, lo que podría llevar a una acumulación de residuos no deseados a lo largo del tiempo (102,130,164). Esta acumulación podría generar inflamación crónica o incluso efectos adversos a largo plazo en tejidos circundantes, limitando su aplicación clínica (164). Además, se ha demostrado que PANI es compatible con una amplia variedad de tipos celulares in vitro, como por ejemplo células madre, fibroblastos, células de Schwann y cardiomiocitos, los estudios in vivo sobre su comportamiento a largo plazo son aún limitados (163). Para superar este inconveniente, se utiliza PANI en combinación con polímeros biodegradables para mejorar su perfil de biocompatibilidad y permitir su uso en aplicaciones biomédicas (102,130,163,164).

Eftekhari et al. evaluaron el impacto de los sustratos conductores de quitosano y polianilina, sobre la diferenciación neuronal de células madre derivadas de tejido adiposo (rADSCs). Los resultados mostraron reacciones significativas en la morfología celular, la conductividad eléctrica y las propiedades mecánicas al agregar PANI al sustrato CS, con una mejora notable en la conductividad eléctrica y rigidez de los sustratos. Asimismo, se mostró que los sustratos de CS-PANI promovieron una mejora en la expresión de marcadores neuronales MAP2 y GFAP. Estos hallazgos destacan el potencial de los sustratos CS-PANI para inducir la diferenciación neuronal mediante combinación de la conductividad eléctrica y sus características topográficas. Este estudio destaca la importancia de diseñar sustratos biomiméticos con propiedades físicas que imiten la EMC para aplicaciones en ingeniería de tejidos neurales (165).

PANI es un biomaterial prometedor y de gran interés en la ingeniería de tejidos neuronales y aplicaciones biomédicas, gracias a su biocompatibilidad y conductividad, la longevidad de sus efectos, su biodegradabilidad y los posibles efectos secundarios requieren más investigación para garantizar su seguridad y eficacia en aplicaciones biomédicas.

- ***Poli-3,4-etilendioxitiofeno***

El poli-3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT) es un polímero conductor que se deriva de los monómeros de 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT). Aunque en su forma nativa las cadenas de PEDOT no poseen conductividad eléctrica, se pueden oxidar para lograr un estado catiónico mediante el uso de agentes oxidantes como el persulfato de sodio. La estructura predominante en aplicaciones bioelectrónicas es el polímero PEDOT, el cual puede ser dopado con diversos contraiones, tanto sintéticos como biológicos, siendo el poliestireno sulfonato (PSS) uno de los más utilizados (102,166). El PEDOT es un biomaterial prometedor para la ingeniería de tejidos, ya que posee una excelente biocompatibilidad, lo que garantiza que es seguro para las células biológicas. Es un biomaterial que se caracteriza porque posee una gran conductividad eléctrica, que hacen de este biomaterial una opción ideal para las aplicaciones en las cuales se requiera la transmisión de señales eléctricas, como en el caso de la estimulación y el registro neuronal (102).

El PEDOT es un polímero de interés creciente en la ingeniería de tejidos neuronales debido a su capacidad para ser transparente en su estado conductor, lo que brinda ventajas donde la visibilidad es importante (130). Su alta estabilidad, bajo potencial redox y resistencia mecánica son características que lo posicionan como una opción para la elaboración de dispositivos médicos, debido a que ofrece durabilidad y fiabilidad a largo plazo, ya que le permite resistir cambios químicos sin degradarse (102,130). Sin embargo, al igual que posee ventajas que lo hacen una opción ideal para ingeniería de tejidos, posee una limitación significativa y al igual que el PPy y PANI, su falta de biodegradabilidad natural es lo que dificulta su uso en aplicaciones donde se requiere que el uso de un material biodegradable de forma controlada. Es un aspecto que limita su aplicación, siendo necesario modificar su capacidad de descomposición o adaptarlo mejor a entornos biológicos (102).

Babaie et al. en su estudio *Synergistic effects of conductive PVA/PEDOT electrospun scaffolds and electrical stimulation for more effective neural tissue engineering* evaluaron la fabricación de andamios conductores electrohilados de PVA/PEDOT, se determinó que la incorporación de PEDOT en la composición de los andamios mejoró significativamente sus propiedades fisicoquímicas y la viabilidad celular, en comparación con otros andamios de PVA puro. La conductividad de los andamios y sus interacciones celulares fueron analizadas, mostrando una respuesta positiva a las señales eléctricas inducidas. Además, se observó un aumento en la expresión de genes relacionados con la diferenciación neuronal, como β -tubulina, nestina y enolasa, en las muestras con estimulación eléctrica, siendo la expresión de nestina 1,5 veces más significativa en los andamios con PEDOT y estimulación eléctrica. Estos resultados destacaron que los andamios conductores de PVA/PEDOT mejoraron la respuesta celular y la diferenciación neuronal, lo que subraya su potencial para aplicaciones en ingeniería de tejidos neuronales (167).

PEDOT presenta una limitada procesabilidad en métodos tradicionales de fabricación 3D, lo que plantea desafíos. Para superar esto, un enfoque innovador utilizó la impresión 3D por procesamiento de luz digital para crear estructuras complejas a partir de un hidrogel base de Gelatina Metacrililada y quitosano, seguido de la incorporación de nanopartículas de PEDOT mediante polimerización *in situ*. El hidrogel resultante no solo conservó la alta resolución de impresión y mejoró la conductividad eléctrica y la resistencia mecánica, sino que también promovió la proliferación celular y la elongación axonal *in vitro* con estimulación eléctrica. La eficacia de este andamio conductor se validó *in vivo*, demostrando su potencial como conducto nervioso avanzado para la reparación de defectos del nervio periférico (168).

PEDOT posee propiedades electroquímicas, buena biocompatibilidad, capacidad de mejora en la respuesta celular, que hacen que sea un material ideal para el desarrollo de dispositivos bioelectrónicos como los microelectrodos. Si bien es cierto que su limitada biodegradabilidad es una limitación, se pueden hacer modificaciones químicas o estructurales que mitiguen el problema. Tiene un gran potencial para avanzar en el campo de la neurociencia y la ingeniería de tejidos, pero es necesario que se investigue más cómo optimizar su biodegradabilidad para que sea efectiva y segura a largo plazo.

Tabla 7. Comparación de los polímeros conductores PPy y PANI.

Biomaterial	PPy	PANI
Ventajas	Alta conductividad eléctrica, biocompatibilidad, estimula la adhesión y proliferación celular y una baja respuesta inmune	Alta conductividad, buena estabilidad ambiental, bajo costo, síntesis simple, buena solubilidad en disolventes orgánicos y adaptabilidad estructural
Desventajas	Fragilidad estructural, no es biodegradable. Baja estabilidad y es difícil de modificar. No apto para estructuras 3D complejas	No biodegradable, poca evidencia in vivo a largo plazo, posible acumulación y efectos adversos crónicos
Aplicaciones Principales	Administración de fármacos Ingeniería de tejidos neuronales Hidrogeles y andamios para regeneración neural	Ingeniería de tejidos neuronales Diferenciación neuronal de células madre Sustratos bioelectrónicos
Modificaciones Comunes	Combinación con polímeros biodegradables como PLA, PLGA, PCL y ácido hialurónico Incorporación de dopantes y nanoquitosano	Combinación con polímeros biodegradables (ej. quitosano) Ajuste de dopaje y estados redox.
Formulaciones	Películas delgadas (electroquímica) Polvo/películas gruesas (química) Andamios Hidrogeles tridimensionales	Películas delgadas (electroquímico) Sustratos compuestos (CS-PANI) Andamios conductores
Referencias	(6,103,105–107)	(103,108,109)

Tabla 8. Resumen PEDOT: propiedades, modificaciones y aplicaciones.

Biomaterial	PEDOT
Ventajas	Excelente biocompatibilidad Alta conductividad Transparencia óptica en estado conductor Estabilidad y resistencia mecánica Baja toxicidad Buena respuesta celular
Desventajas	No biodegradable de forma natural Limitaciones en aplicaciones que requieren degradación controlada
Aplicaciones Principales	Ingeniería de tejidos neuronales Estimulación/registro neuronal Microelectrodos y dispositivos bioelectrónicos
Modificaciones Comunes	Dopado con PSS y otros contraiones Combinación con PVA y modificaciones químicas
Formulaciones	Andamios electrohilados (PVA/PEDOT) Películas delgadas Dispositivos médicos
Referencias	(102,130,166)

6.3.3 Nanomateriales

Los nanomateriales se caracterizan por su tamaño extremadamente pequeño, que les otorga propiedades físicas y químicas excepcionales en el ámbito biomédico, les permite interactuar a nivel celular de manera precisa y mejorar tanto la mecánica como la conductividad de los tejidos regenerados. En el contexto de la ingeniería de tejidos neuronales, las nanopartículas metálicas y nanotubos han demostrado ser particularmente beneficiosas debido a sus propiedades específicas (169). Algunos de los Nanomateriales a base de carbono más usados son:

- **Fulerenos**

Los fulerenos son moléculas esféricas huecas compuestas únicamente por átomos de carbono que ha captado el interés en el ámbito biomédico por su versatilidad, su capacidad de

funcionalizarlos y su actividad antioxidante. No obstante, su uso se ve limitado por su escasa solubilidad en agua y en la mayor parte de disolventes orgánicos. Esta molécula simétrica y poliaromática, conocida como C_{60} , que ha demostrado aplicaciones en sectores como las terapias anticancerígenas y antivirales, energía, medioambiente, cosmética e industria alimentaria (170,171).

En el ámbito antiviral, destacan por su capacidad para inhibir la proteasa del VIH, ya sea mediante interacciones directas con el sitio activo o mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Derivados como los aminoácidos de fulereno, viaductos trans y compuestos híbridos con azúcares, han demostrado incluso una mayor eficacia antiviral que algunos fármacos convencionales. Asimismo, se han evaluado como agentes antimicrobianos, con resultados prometedores frente a bacterias como *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* (171).

En el área de neurociencia, investigaciones recientes han empleado C_{60} como sistema de transporte para tratamientos dirigidos a astrocitos en lesiones neuronales. También se ha usado como protectores del cerebro, ya que, en enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson, un factor clave en la progresión es la acumulación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico, derivada de la sobreexcitación de los receptores de glutamato, por lo cual, los fulerenos mostraron actividad antioxidante significativa, neutralizando radicales libres y reduciendo la apoptosis neuronal. Diversos estudios han reportado que estos compuestos pueden bloquear receptores de ácido glutámico, mejorar la viabilidad de las neuronas hipocampales a bajas concentraciones y atenuar los efectos neurotóxicos en modelos experimentales. No obstante, a concentraciones elevadas, pueden inducir apoptosis, lo que subraya la importancia de la dosis en su aplicación terapéutica (171).

En cosmética, su capacidad antioxidante les permite combatir el envejecimiento cutáneo, proteger frente a la radiación UV y tratar patologías como el acné. Incluso se ha estudiado su efecto estimulador del crecimiento capilar. Sin embargo, aunque sus aplicaciones son prometedoras, aún se requiere más investigación para garantizar su seguridad a largo plazo, especialmente en contextos de exposición prolongada como en productos cosméticos (171).

Además, los fulerenos presentan un alto potencial como sistemas de administración de fármacos, capaces de transportar agentes como doxorrubicina, paclitaxel o artesunato, aumentando su eficacia y reduciendo la toxicidad sistémica. Han sido incorporados en biosensores para la detección de glucosa, urea o amonio, donde actúan como mediadores de transferencia electrónica gracias a su funcionalización con grupos hidrofílicos. En un estudio se fabricaron nanofibras de aproximadamente 200 nm mediante electrohilado de C₆₀ con PCL, obteniendo estructuras que mostraron buena compatibilidad celular y un uso potencial como vehículos de liberación controlada de fármacos. Sin embargo, su uso en neurociencia es más limitado y más experimental y se estudian por su capacidad antioxidante por lo que son mayormente utilizados en el tratamiento contra el cáncer, la terapia farmacológica de carga y directamente como un fármaco anticancerígeno.

Una forma funcionalizada de los fulerenos son los fulerenoles, los cuales a diferencia del fullereno puro, son solubles en agua, estables y biocompatibles presentan una baja toxicidad celular, que los hace apropiados para aplicaciones médicas. Bajo esta forma mantienen el carácter antioxidante del fullereno, actuando como eliminadores de radicales libres exhibiendo actividad antimicrobiana y anticancerígena. En el contexto de la ingeniería de tejidos, su capacidad para reducir el estrés oxidativo es de gran interés, sobre todo en el desarrollo de andamios neurales diseñados para reparar daños en nervios periféricos tras lesiones, lo que indica el potencial terapéutico de los fulerenoles como parte de materiales biomédicos para la regeneración tisular y neurológica (172).

- ***Grafeno***

El grafeno es un nanomaterial formado por una sola capa atómica de carbono con una estructura hexagonal, unida por enlaces sp². Esta configuración le confiere propiedades físicas como una elevada elasticidad, buena conductividad eléctrica y térmica con gran resistencia mecánica. Estudios muestran que la cantidad de capas de grafeno afectan sus características, ya que las estructuras de grafeno de una sola capa (SLG) demostraron la capacidad de modular la actividad neuronal, ya que pueden influir la excitabilidad de astrocitos y neuronas (170).

El grafeno se puede obtener mediante síntesis ascendente, como la descomposición térmica de carburo de silicio (SiC) o la deposición química en fase de vapor (CVD) sobre metales de transición y aislantes. El grafeno obtenido a partir de SiC ofrece una alta calidad cristalina y posee pocos contaminantes. Sin embargo, su producción es costosa por lo que limita su aplicación. Por otro lado, el grafeno CVD cultivado sobre cobre permite la obtención de monocapas con alta transparencia y conductividad, siendo ampliamente utilizado en dispositivos biomédicos como los electrodos neuronales y sensores (173).

El grafeno y los materiales derivados del grafeno presentan muchas características tanto físicas como químicas atractivas para las aplicaciones biomédicas, en especial para las neurociencias. Entre sus principales características están su alta conductividad eléctrica y térmica, su gran resistencia mecánica y alta flexibilidad (174). Este conjunto de características lo convierten en un material ideal para la elaboración de dispositivos de estimulación y registro neural, así como también para la administración de fármacos y terapias celulares. En el área de tejidos neuronales, destaca su biocompatibilidad y que es compatible con diferentes tipos celulares como neuronas, astrocitos, oligodendrocitos. Otra ventaja de suma importancia es su versatilidad en formas, como por ejemplo tintas, espumas, hidrogeles (173,175).

Sin embargo, pese a sus grandes ventajas, también presentan limitaciones. Una de ellas es su biocompatibilidad, ya que esta puede variar dependiendo de su método de síntesis, el número de capas que tenga, la presencia de impurezas e incluso de su grado de oxidación. Un ejemplo es el óxido de grafeno que a pesar de que es hidrofílico y funcionalizable, tiene una baja conductividad eléctrica que conduzcan a alteraciones como la actividad sináptica y neuronal (175). Se han reportado casos de citotoxicidad debido a formas de grafeno mal procesadas que contienen bordes afilados. Asimismo, de daño celular por estrés oxidativo o una acumulación en tejidos. Por lo cual, es necesario la necesidad de estudios in vivo a largo plazo que evalúen la seguridad y el impacto funcional antes de su implantación química (173,175). Otra desventaja que presenta es la complejidad de transición desde una estructura bidimensional (2D) hasta una tridimensional (3D), ya que la fabricación de nanofibras de

grafeno que sean estables y funcionales en el entorno biológico requieren técnicas avanzadas que pueden ser muy costosas y difíciles de replicar a gran escala (173).

El grafeno se utiliza en la fabricación de andamios que pueden proporcionar soporte estructural y electroactividad para la regeneración de tejidos neuronales dañados. Estos andamios combinados con polímeros como el PLGA, se han utilizado para crear matrices 3D que favorezcan la adhesión, proliferación y diferenciación de las células madre en neuronas. La rigidez que muestra este biomaterial y su alta conductividad eléctrica de estos materiales que ayuden a guiar el crecimiento de los axones, mejorar la comunicación neuronal, acelerando la regeneración (173).

- ***Nanotubos de Carbono (CNT)***

Los nanotubos de carbono (CNT) son nanoestructuras cilíndricas compuestas por átomos de carbono que se encuentran unidas por medio de enlaces sp^2 , formando láminas de grafeno enrolladas que crean tubos huecos con diámetros de escala nanométrica (158,176–178). Estas estructuras pueden clasificarse como nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT), conformados por una sola capa tubular de grafeno, y los nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT), que consisten en varias capas concéntricas de grafeno enrollado (158,170,176–178). Los SWCNT generalmente poseen diámetros cercanos a 1 nanómetro y poseen propiedades metálicas o semiconductoras, dependiendo de su configuración quiral (170,176,177). Por su parte, los MWCNT poseen diámetros mayores, de entre 2 y 100 nanómetros, y estructuras similares a las fibras huecas de grafito (158,177,178). Su disposición hexagonal y sus enlaces, le confiere propiedades eléctricas y mecánicas excepcionales, como la alta conductividad y resistencia, que son esenciales para la ingeniería de tejidos (178).

Los nanotubos de carbono usualmente se sintetizan por tres métodos; descarga de arco, ablación láser y deposición de vapor (CVD) (179,180). La descarga de arco fue la primera técnica utilizada para la producción de CNT de alta calidad, sin embargo, su mecanismo exacto de formación aún requiere de estudio (180). La ablación láser, por otro lado, utiliza láser para vaporizar un blanco de carbono, permitiendo la formación de CNT bajo

condiciones controladas (179). Actualmente, la deposición química de vapor (CVD) es el método comercial más empleado debido a su capacidad para producir nanotubos con alta pureza y rendimiento, además permite mayor control sobre las propiedades estructurales de los CNT. En este proceso, un catalizador metálico descompone un gas hidrocarburo a altas temperaturas ($>700^{\circ}\text{C}$), generando átomos de carbono que se depositan y cristalizan en la superficie del catalizador formando nanotubos (179,181).

Los nanotubos producidos por estos métodos suelen contener impurezas como residuos metálicos, depósitos carbonosos, que pueden generar citotoxicidad, especialmente cuando se utilizan catalizadores como el níquel, lo que hace necesaria una etapa de purificación previa a su uso en aplicaciones biomédicas. Entre las técnicas de purificación más comunes está el reflujo en ácidos oxidantes, como el ácido nítrico, que elimina contaminantes y puede funcionalizar la superficie de los nanotubos con grupos como el ácido carboxílico, mejorando su compatibilidad (179).

Los nanotubos de carbono (CNT) presentan una gran cantidad de ventajas que lo posicionan como un excelente material para la ingeniería de tejidos. En primer lugar, posee propiedades mecánicas sobresalientes, ya que cuenta con una tracción muy superior a la del acero y buena elasticidad, características por las cuales puede ser un buen soporte estructural en andamiajes estructurales que favorecen la adhesión celular y la integración tisular (182). Su conductividad eléctrica variable facilita la estimulación eléctrica de las células nerviosas, lo que demuestra mejorar el crecimiento de las neuritas y la diferenciación celular (176). La funcionalización química de los CNT, por medio de la incorporación de grupos hidroxilo o carboxilo, mejoran su dispersión en medios acuosos y su biocompatibilidad, asimismo, permite la conjugación con biomoléculas para potenciar la reparación neural (178,182). Por último, los CNT funcionalizados pueden actuar como vehículos para la entrega controlada de factores de crecimiento, proteínas, facilitando la modulación del microambiente celular en tejidos neuronales y promoviendo su regeneración (178).

Sin embargo, el uso de los nanotubos de carbono en la ingeniería de tejidos neuronales enfrenta importantes limitaciones, especialmente en cuanto a su toxicidad y dispersión.

Debido a su naturaleza hidrofóbica, los CNT pueden formar agregados que hacen que su dispersión homogénea en matrices se dificulte y pueden comprometer sus propiedades eléctricas y mecánicas necesarias para la regeneración neuronal (178,182).

Además, se ha informado de presencia de toxicidad en algunos casos, asociada a la generación de especies reactivas de oxígeno y la inducción de inflamación, dependiendo del tamaño y forma de los nanotubos de carbono. Los CNT con diámetros pequeños o longitudes inapropiadas pueden dañar las membranas celulares y desencadenar respuestas inmunes no deseadas (182). Su funcionalización química mejora la biocompatibilidad, reduce la toxicidad, aún es necesaria la optimización de los procesos para garantizar la seguridad en aplicaciones neurales.

En el contexto de la ingeniería de tejidos, la estructura tubular y dimensiones semejantes a las neuritas, facilitan la interacción con las células nerviosas, permitiendo su reparación, estimulación y reconfiguración de las redes neuronales. Su funcionalización con polímeros hidrófilos mejora la solubilidad y neuro compatibilidad, favoreciendo el crecimiento neuronal y la integración celular (170).

Además, los andamios basados en CNT proporcionan conductividad eléctrica esencial para los procesos de la regeneración axonal y la migración celular. Estos andamios ofrecen una plataforma compatible mecánicamente con el tejido nervioso, con alta biocompatibilidad y capacidad para guiar el crecimiento neuronal en direcciones específicas mediante la alineación de nanotubos (176). La modificación superficial de estos andamios con proteínas neuroactivas, como la laminina, potencia la extensión de neuritas y activa las vías de señalización, favoreciendo la diferenciación celular. Finalmente, la combinación de CNT con otros materiales como los hidrogeles o matrices porosas, ha permitido el diseño de conductos de guía nerviosa con características físicas óptimas para maximizar la regeneración axonal, ya que el objetivo es reemplazar a los injertos de tejidos autólogos en el tratamiento de lesiones neuronales (170,176).

Tabla 9. Comparación entre Fullerenos, Grafeno y derivados.

Biomaterial	Fullerenos (C₆₀ y derivados)	Grafeno y derivados
Ventajas	Alta actividad antioxidante y de funcionalización, capacidad de transportar fármacos. Potencial neuroprotector. Eficacia antiviral y antimicrobiana	Alta conductividad eléctrica y térmica. Excelente resistencia mecánica. Alta elasticidad. Biocompatibilidad variable según el tipo y versatilidad de formatos
Desventajas	Baja solubilidad en agua. Toxicidad a altas concentraciones. Eficacia dependiente de la dosis. Requiere más estudios de seguridad	Citotoxicidad por impurezas o bordes. Variabilidad según método de síntesis. Complejidad para formar estructuras 3D estables Costoso (síntesis de alta calidad)
Aplicaciones Principales	Terapias antivirales. Neuroprotección (Alzheimer, Parkinson). Administración de fármacos. Ingeniería de tejidos neuronales (fulerenoles)	Estimulación y registro neuronal Matrices para diferenciación celular Ingeniería de tejidos neuronales Biosensores
Modificaciones Comunes	Funcionalización con aminoácidos, azúcares Conversión a fulerenoles (solubles y biocompatibles) Combinación con PCL, PEG	Oxidación (óxido de grafeno) Combinación con PLGA, polímeros, proteínas- Modificación del número de capas
Formulaciones	Nanopartículas, nanofibras Electrohiladas. Vehículos de liberación de fármacos Andamios funcionalizados	Tintas, espumas, hidrogeles Andamios 2D y 3D Electroestimuladores y electrodos
Referencias	(6,103,105–107)	(170,173–175)

Tabla 10. Síntesis de las ventajas, desventajas, aplicaciones, modificaciones y formatos más usados de los CNT

Biomaterial	Nanotubos de Carbono (CNT)
Ventajas	Alta resistencia mecánica Excelente conductividad eléctrica Estructura similar a neuritas Capacidad de estimulación neuronal Compatibilidad con proteínas neuroactivas
Desventajas	Potencial toxicidad (ROS, inflamación) Baja solubilidad en medios acuosos Necesidad de purificación y funcionalización Riesgo de acumulación tisular
Aplicaciones Principales	Ingeniería de tejidos neuronales Estimulación y regeneración axonal Vehículos de liberación de proteínas y factores de crecimiento
Modificaciones Comunes	Funcionalización con grupos carboxilo o hidroxilo Recubrimiento con polímeros hidrofílicos Conjugación con laminina y otras biomoléculas
Formulaciones	Andamios conductores Compuestos con hidrogeles o matrices porosas Conductos guía nerviosa
Referencias	(98,103,112–116)

Los biomateriales sintéticos, como los polímeros biodegradables, los polímeros conductores y los nanomateriales, están marcando un avance significativo en la ingeniería de tejidos neuronales. Cada categoría presenta materiales con propiedades específicas que pueden ser ajustadas según las necesidades terapéuticas, lo que abre nuevas posibilidades para la regeneración neuronal efectiva y personalizada. La investigación y el desarrollo continuo de estos biomateriales permitirán una mejora sustancial en las soluciones para tratar lesiones y enfermedades neuronales.

CAPÍTULO VI



7 BIOMATERIALES HÍBRIDOS Y COMPUESTOS

Los biomateriales híbridos han surgido como parte de una estrategia clave para superar las limitaciones asociadas al uso exclusivo de materiales naturales o sintéticos en la ingeniería de tejidos. En dichos biomateriales se combinan dos o más tipos de materiales, con el objetivo de que se complementen y ofrezcan propiedades biocompatibles, mecánicas, eléctricas y que se adapten al microambiente neural (183).

Entre las ventajas, los biomateriales naturales como el colágeno, quitosano, gelatina, aportan señales bioactivas y biocompatibilidad inherente, pero suelen tener limitaciones mecánicas o poca estabilidad a largo plazo. Mientras que los materiales sintéticos, como el PLGA o el PEG, permiten tener un mayor control sobre la degradación, la rigidez o la arquitectura, aunque carecen de sitios biológicos, lo que dificulta su biocompatibilidad.

La combinación de los materiales permite tener un balance entre las propiedades. En el contexto de biomateriales en la ingeniería de tejidos neuronales, existen tres tipos de combinaciones de importancia, las cuales son: materiales naturales con polímeros sintéticos, materiales naturales con nanomateriales o conductores eléctricos, y materiales sintéticos con agentes conductivos.

7.2 Biomaterial Natural con Biomaterial sintético

La unión de los biopolímeros naturales con materiales sintéticos que buscan combinar la biocompatibilidad inherente de los biomateriales naturales con la estabilidad mecánica y el control de degradación de los biomateriales sintéticos.

- ***Colágeno + Poli-D,L-Láctico-co-Ácido Glicólico (PLGA)***

Por un lado, el colágeno tiene como ventajas que es un componente natural de la EMC por lo que tiene una excelente compatibilidad celular, la baja respuesta citotóxica y su alta versatilidad. Sin embargo, entre sus desventajas está la baja resistencia mecánica (105). Mientras que, por otro lado, el PLGA tiene como ventajas una buena estabilidad mecánica, su versatilidad, ofrece una liberación sostenida de fármacos. Sin embargo, la ausencia de sitios naturales de reconocimiento celular hace que no posea una alta biocompatibilidad y

poca adhesión celular. Por lo que la mezcla de colágeno con copolímeros de PLGA, proporciona el soporte estructural adecuado (154–156,158).

Sulong et al. en *Collagen-Coated Polylactic-Glycolic Acid (PLGA) Seeded with Neural-Differentiated Human Mesenchymal Stem Cells as a Potential Nerve Conduit* evaluaron un conducto nervioso artificial utilizando PLGA recubierto con colágeno y su objetivo era analizar tanto el conducto solo como cubierto con colágeno. Para ello usaron células madre mesenquimales humanas neurodiferenciadas, donde los parámetros que analizaron la capacidad de supervivencia y de propagación que tenían. Los resultados que obtuvieron fueron que los conductos recubiertos de colágeno produjeron mayor cantidad de células a las 3 semanas, ya que permitía una buena fijación, supervivencia y proliferación de las células. Por lo cual concluyeron que el conducto elaborado con PLGA y recubierto con colágeno era biocompatible, no citotóxico y era adecuado para su uso como un conducto nervioso artificial (9).

- ***Fibrina + Poli-D,L-Láctico-co-Ácido Glicólico (PLGA)***

La fibrina es un buen material para usar en ingeniería de tejidos neuronales, ya que posee la capacidad de encapsular y liberar factores, que tiene muchas aplicaciones en la regeneración axonal. Sirve como vehículo de entrega de células madre (109). Sin embargo, presenta baja resistencia mecánica y estabilidad estructural, por lo que, para optimizar su rendimiento, se junta con otro biomaterial como puede ser PGLA (154).

Xin et al. en su estudio *Effects of annulus defects and implantation of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)/fibrin gel scaffolds on nerves ingrowth in a rabbit model of annular injury disc degeneration* analizaron el crecimiento de las fibras nerviosas en conejos con degeneración discal intravertebral (DIV) inducida por punción con aguja y analizar el impacto de las lesiones discales sin tratamiento en comparación de aquellas que tuvieron un implante de hidrogel de PLGA y fibrina. Los resultados concluyeron que el crecimiento interno nervioso fue mayor en los discos con implante de los hidrogeles de PLGA con fibrina y que el gel biodegradable de PLGA y fibrina promovía el crecimiento adverso de los nervios y vasos sanguíneos en zonas profundas (184).

7.3 Biomaterial Natural con Nanomateriales/ Conductores

- **Quitosano + Grafeno**

Por un lado, el alginato presenta varias propiedades entre ellas su biocompatibilidad, baja toxicidad, sin embargo, presenta poca resistencia mecánica y una rápida degradación (120). Mientras que el grafeno destaca por su gran resistencia mecánica y elasticidad (174). Se han propuesto diversos hidrogeles como soporte para la reparación de nervios, y se ha utilizado el óxido de grafeno por su capacidad para mejorar la rigidez del material.

Jafarkhani et al. elaboraron matrices híbridas de quitosano con nanoóxido de grafeno (NGO), en el cual se estudiaron características físico-químicas, como su microestructura, su capacidad de absorción y resistencia. Se examinó el efecto del hidrogel en la adhesión y multiplicación de células neuronales. Se determinó que el óxido de carbono reforzaba las propiedades mecánicas y se observó 20% al incorporar el nanomaterial. Por lo cual se concluyó que el grafeno favorece la expansión celular, aportando fundamentos valiosos para plataformas bioactivas en la regeneración nerviosa (185).

- **Gelatina + Nanotubos de C**

La gelatina tiene una excelente biocompatibilidad, poseía baja toxicidad, una buena compatibilidad, un bajo costo y facilidad de manipulación, lo que lo convierte en un excelente biomaterial para la ingeniería de tejidos (122). Entre sus desventajas están que presenta falta de termoestabilidad (121). Por otro lado, los nanotubos de carbono poseen propiedades mecánicas sobresalientes por lo que son un buen soporte estructural (182). Además, posee una conductividad eléctrica variable que estimula la conductividad eléctrica de las células nerviosas, posee un excelente crecimiento de las neuritas y la diferenciación celular (176).

Gunasekaran et al. en su estudio *Fabrication and Characterization of Gelatin/Carbon Black-Based Scaffolds for Neural Tissue Engineering Applications* incorporaron nanotubos de carbono de paredes múltiples modificados con grupos carboxilo (mMWCNT) en andamios híbridos que estaban compuestos por alginato de sodio y gelatina (Alg/Gel), con el

objetivo de mejorar sus funciones. Estos andamios se fabricaron con distintas concentraciones de mMWCNT (1%, 3% y 5%). Se evaluaron sus propiedades fisicoquímicas y su compatibilidad celular. La inclusión de mMWCNT incrementó la hidrofiliidad, la conductividad eléctrica y las propiedades mecánicas del material. Las células PC12 mostraron un aumento progresivo en proliferación, donde el andamio con 1% de mMWCNT por su mejor desempeño celular. Este andamio presentó buenas propiedades mecánicas, alta conductividad eléctrica y una excelente biocompatibilidad, por lo que los andamios Alg/Gel/mMWCNT se presentan como prometedores para aplicaciones en regeneración nerviosa (186). Mientras que otro estudio desarrollaron películas de hidrogel con capacidad conductora a base de gelatina y carbón negro para la ingeniería tisular. La incorporación de carbono redujo la absorción de agua y aumentó la estabilidad del hidrogel en agua (187).

- ***Gelatina + Grafeno***

Por un lado, la gelatina tiene varias ventajas, entre las cuales destacan que al ser derivado de colágeno presenta una buena biocompatibilidad, una baja toxicidad un bajo costo y favorece la adhesión, proliferación celular (122). Sin embargo, su baja resistencia mecánica, su rápida degradación y que no presenta conductividad eléctrica, limitan su uso en tejidos neuronales (121). Por otro lado, el grafeno presenta una excelente conductividad eléctrica y una alta resistencia mecánica (174). Sin embargo, también tiene desventajas que limitan su uso como son la biocompatibilidad reducida que puede producir respuestas inflamatorias y citotoxicidad (175). Por lo que ambos materiales pueden trabajar en conjunto y obtener buenos resultados en ingeniería de tejidos.

Şelaru *et al.* demostraron el potencial de los biomateriales híbridos a base de gelatina y grafeno en la ingeniería de tejidos neuronales, en el cual se desarrollaron sustratos fibrosos nanoestructurados a partir de la gelatina de pescado, enriquecida con óxido de grafeno y nanopartículas magnéticas, por medio de la técnica de electrohilado. Estas fibras fueron diseñadas para evaluar su capacidad de soportar la adhesión, su viabilidad, proliferación y diferenciación celular, en especial, la diferenciación neuronal de células madre derivadas de tejido adiposo. Se reveló que las concentraciones altas de grafeno y nanopartículas magnéticas podían inducir una baja toxicidad, las concentraciones de 0.5% de cada

componente resultó óptima, promoviendo la diferenciación neuronal exitosa. Este estudio respalda el uso de andamios híbridos Gelatina-Grafeno como plataformas bioactivas y neurocompatibles para ser utilizadas en aplicaciones de reparación de tejido nervioso (188).

Madaninasab et al. evaluaron un andamio polimérico trifásico compuesto por gelatina, alginato y grafeno funcionalizado con grupos carboxilos mediante liofilización. El objetivo fue evaluar cómo las distintas concentraciones de grafeno (1, 1.5, 2, 2.5% en peso) influía en las propiedades estructurales, mecánicas y eléctricas del hidrogel. La matriz base gelatina/alginato proporcionó una plataforma con buena capacidad de absorción de agua, biocompatibilidad y el grafeno proporcionó la conductividad eléctrica. El estudio destacó su bajo costo, simplicidad de fabricación, capacidad de ajuste de propiedades, lo que lo convierte en una buena alternativa para aplicaciones de regeneración neuronal en casos de lesión, degeneración del sistema nervioso periférico (189).

7.4 Biomaterial Sintético con Nanomateriales/ Conductores

- **Ácido poliláctico (PLA) + Polipirrol (PPy)**

El PLA presenta ventajas como un buen soporte estructural, buena degradabilidad y una buena interacción celular. Por su parte, el PPy presenta una baja biodegradabilidad, bajo soporte estructural pero una buena interacción celular y una buena conductividad, por lo que se complementan en aspectos contrarios y potencian aquellas capacidades que tienen en común (102).

Imani et al. desarrollaron un andamio nanofibroso basado en PLA, gelatina y polipirrol (Ppy), diseñado para optimizar simultáneamente la conductividad eléctrica, la adhesión celular y la estructura morfológica tridimensional. La base estructural fueron nanofibras electrohiladas de PLA, en las cuales se injertó un conductor a base de polipirrol y gelatina, creando un dispositivo de alta resistencia mecánica, bioactividad y electroconductividad. Los andamios que contenían un 15% y un 20% de Ppy fueron los que mostraron mejores resultados en adhesión celular, proliferación neuronal, propiedades eléctricas adecuadas para facilitar la señalización neuronal. La sinergia de estos tres materiales demostró que era un candidato

prometedor para la regeneración del tejido nervioso, en aplicaciones de estimulación eléctrica o guía para el crecimiento axonal (190).

7.5 Combinaciones propuestas y perspectivas futuras

La ingeniería de tejidos neuronales ha evolucionado hacia el desarrollo de biomateriales híbridos debido a su capacidad para combinar propiedades físicas, químicas y biológicas complementarias. Este avance importante, abre la puerta a un abanico de posibilidades en la innovación y en la mejora de los andamios preexistentes, ya que la mezcla de los biomateriales no se limita a la mezcla de dos componentes, sino que permiten la integración de múltiples elementos que como se ha visto, actúan sinérgicamente para mejorar la biocompatibilidad, la conductividad, la estructura y la respuesta celular. Aunque actualmente, la mayoría de los estudios en este campo se encuentran en etapas preclínicas, con modelos in vitro o en animales, y aún son escasos los enfoques que han logrado avanzar hacia aplicaciones clínicas en humanos, se ha logrado avanzar significativamente en la innovación y hay muchas posibles mezclas de biomateriales que podrían funcionar correctamente pero aún no se ha probado. Algunas de estas mezclas podrían ser:

- ***Ácido hialurónico – Copolímero de policaprolactona y ácido poliláctico (PCLA)***

El ácido hialurónico es un polisacárido natural que se encuentra presente en la EMC y que entre sus principales características es que se encarga de aportar hidratación, posee una buena compatibilidad, es biodegradable, no produce reacciones inmunológicas, favorece la migración celular y la proliferación celular. Sin embargo, posee una alta tasa de degradación, baja resistencia mecánica.

El PCLA es más elástico y degradable que el PCL puro. Si ambos materiales se combinan, el HA aportaría hidratación, una buena adhesión celular, mientras que el PCLA proporciona un buen soporte mecánico, estructura tridimensional y control sobre la degradación. Por lo que esta combinación dará paso a un biomaterial mecánicamente estable y bifuncional, ideal aplicaciones neuronales. Además, el PCLA ofrece ventajas como una estructura biodegradable, una buena resistencia mecánica y buena elasticidad. La combinación del ácido

hialurónico con PCLA permite obtener un andamio que simule el microambiente natural del tejido neuronal, lo cual promueve la regeneración por medio del soporte estructural.

Tabla 11. Complementariedad entre el Ácido Hialurónico–PCLA para el desarrollo de un biomaterial híbrido.

Parámetro	Ácido Hialurónico (HA)	PCLA	Combinación HA–PCLA
Ventajas	Hidratación, biocompatibilidad, favorece migración y proliferación	Elasticidad, buena resistencia mecánica, control de degradación	Hidratación + soporte mecánico → entorno favorable para la regeneración neuronal
Desventajas	Alta tasa de degradación, baja resistencia mecánica	Menor hidratación que HA	Se complementan: uno compensa las limitaciones del otro
Aplicaciones principales	Matriz extracelular, ingeniería tisular blanda	Andamios neuronales biodegradables	Andamio bifuncional para regeneración de tejido neuronal
Modificaciones comunes	Reticulación, incorporación de factores de crecimiento	Copolimerización, modificación de porosidad	Formación de estructura 3D mecánicamente estable
Formato de uso combinado	Hidrogel estructurado	Andamio poroso	Andamio híbrido con microambiente hidratado + soporte estructural y elástico

- **Fibrina – Polipirrol (PPy)**

La fibrina es un biomaterial conocido por su biocompatibilidad, su tasa de biodegradabilidad, su red porosa tridimensional que permite su adhesión y el crecimiento celular. Facilita el transporte de factores de crecimiento y señales bioquímicas para que pueda combinarse capacidad de facilitar la adhesión y migración celular y promueve la angiogénesis (108).

Mientras que el polipirrol es un polímero conductor que tiene buena compatibilidad y que mejora la conductividad eléctrica. El polipirrol ya se ha usado en combinación con otros biomateriales como por ejemplo el ácido hialurónico (130).

Tabla 12. Complementariedad entre el Fibrina–Polipirrol para el desarrollo de un biomaterial híbrido.

Parámetro	Fibrina	Polipirrol (PPy)	Combinación Fibrina–PPy
Ventajas	Biocompatible, biodegradable, promueve angiogénesis y adhesión celular	Conductividad eléctrica, buena biocompatibilidad	Ambiente propicio + estimulación eléctrica para regeneración y conexión neuronal
Desventajas	Baja estabilidad mecánica	Fragilidad, baja biodegradabilidad	Fibrina compensa la rigidez de PPy, PPy es electroconductor
Aplicaciones principales	Ingeniería de tejidos, matrices celulares	Bioelectrónica, estimulación celular	Posible uso en andamios neuronales con propiedades electroconductoras
Modificaciones comunes	Uso de factores de crecimiento, reticulación	Dopaje con aniones, combinación con biopolímeros	Potencial en ingeniería de tejidos neuronales aún no completamente explorado
Formato de uso combinado	Gel tridimensional	Películas conductoras	Hidrogel electroconductor

Hasta el momento no se reporta uso de la fibrina en combinación con PPy, sin embargo, esta podría ser una buena combinación de materiales, ya que la fibrina crea un ambiente adecuado para la regeneración celular y vascularización, mientras que el Ppy puede aportar una buena conductividad eléctrica que estimula el crecimiento axonal y mejora la conectividad entre neuronas.

- ***Alginato + Ácido Poli-L-Láctico (PLLA)***

El alginato es un policarbonato que se destaca por su capacidad de formar hidrogeles que simulan un ambiente un microambiente que sea similar al tejido neural blando, es reconocido por su alta biocompatibilidad, biodegradación, no es inmunogénico (102,103). Sin embargo, posee una baja resistencia mecánica, su degradación es difícil de controlar y requiere una purificación rigurosa (120). Por otro lado, el PLLA es un polímero sintético de alta resistencia mecánica, biocompatible y que se posee una degradación lenta y que se puede controlar (146). Sin embargo, posee una baja adhesión celular, al igual que el alginato.

La unión de ambos materiales crea soporte sinérgico que combina la alta capacidad de hidratación y la excelente biocompatibilidad del alginato con la estabilidad mecánica superior y la degradación controlada del PLLA. De esta forma, se obtiene una matriz que imita el microambiente del tejido neural blando mientras proporciona la robustez estructural necesaria para aplicaciones de ingeniería. Esta combinación única facilita la proliferación y diferenciación de células neuronales en un ambiente estructural y bioquímicamente controlado.

Es fundamental destacar que, hasta la fecha, no existe literatura publicada que investigue formulación de andamios utilizando estos dos polímeros en conjunto aplicados a la ingeniería de tejidos neuronales, lo que abre una prometedora vía de investigación. Pese a que la combinación Alginato y PLLA se complementa eficazmente en términos mecánicos e hidrofílicos, la deficiente adhesión celular, común a ambos, se puede superar estratégicamente cuando se incorpora un tercer biomaterial de anclaje como lo es el colágeno, una proteína natural esencial en la EMC que promueve directamente la interacción célula-material.

Tabla 13. Complementariedad entre el Alginato – PLLA para el desarrollo de un biomaterial híbrido.

Parámetro	Alginato	PLLA (Poli-L-láctico)	Combinación Alginato–PLLA
Ventajas	Biocompatible, forma hidrogeles, buen ambiente celular	Alta resistencia mecánica, biocompatible, degradación lenta	Ambiente hidratado + soporte estructural → microambiente ideal para crecimiento neuronal
Desventajas	Baja resistencia mecánica, difícil control de degradación	Baja adhesión celular	Complementariedad estructural; se sugiere añadir colágeno para mejorar adhesión celular
Aplicaciones principales	Hidrogeles biomiméticos	Andamios biodegradables de larga duración	Base para ingeniería neuronal con propiedades mecánicas e hidratación balanceadas
Modificaciones comunes	Iones divalentes (Ca^{2+}), funcionalización	Copolimerización, mezclas con otros polímeros	Formación de andamios híbridos con control de rigidez, degradación y biocompatibilidad
Formato de uso combinado	Hidrogel	Estructura porosa	Andamio híbrido que puede mejorarse con colágeno para mejorar interacción celular

CONCLUSIONES

- **PRIMERA**

La ingeniería de tejidos ha evolucionado como un campo interdisciplinario con gran potencial para abordar daños en tejidos que, como los tejidos neuronales, presentan una capacidad limitada de autorregeneración. En particular, la ingeniería de tejidos neuronales ha crecido en interés debido a la necesidad urgente de soluciones para lesiones del sistema nervioso central y periférico, impulsando la búsqueda de materiales y estructuras que se asemejen a las condiciones del entorno neuronal.

- **SEGUNDA**

Para que un andamio sea eficaz en la regeneración del tejido neuronal, debe cumplir con criterios específicos como la biocompatibilidad, biodegradabilidad, porosidad, conductividad eléctrica y soporte estructural adecuado. Estas características son fundamentales para permitir el crecimiento, diferenciación y conexión adecuada de las células neuronales, además de garantizar una integración funcional con el tejido circundante.

- **TERCERA**

Los biomateriales empleados en esta área pueden clasificarse como naturales, sintéticos e híbridos. Los biomateriales como la fibrina, ofrecen excelente biocompatibilidad, pero carecen de estabilidad mecánica. Los sintéticos como el PLLA, tienen propiedades mecánicas superiores pero menor bioactividad. Esta revisión permitió observar que ambos grupos presentan limitaciones al usarse de forma aislada, lo que justifica la necesidad de enfoques combinados.

- **CUARTA**

En este sentido, los biomateriales híbridos surgen como una alternativa sólida al combinar lo mejor de ambos mundos: la bioactividad de los materiales naturales y la estabilidad estructural de los sintéticos. Diversos estudios han demostrado que estas combinaciones pueden mejorar la respuesta celular, la integración tisular y la funcionalidad del andamio, especialmente si incorporan propiedades conductoras que simulen la actividad eléctrica del tejido neuronal.

- **QUINTA**

A partir de esta revisión se propone explorar nuevas combinaciones de biomateriales como el ácido hialurónico y PCLA, la fibrina con polipirrol (PPy) o el alginato con PLLA, entre otras. Aunque estas mezclas aún no han sido ampliamente estudiadas, sus propiedades complementarias sugieren un alto potencial en aplicaciones de ingeniería de tejidos neuronales. Futuros estudios experimentales podrán validar su eficacia, optimizando sus proporciones, métodos de fabricación y funcionalización.



REFERENCIAS

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue Engineering. Science (1979) [Internet]. 1993;260(5110):920–6. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.8493529>
2. Vacanti CA, Vacanti JP. Functional Organ Replacement, The New Technology of Tissue Engineering. Surg Technol Int [Internet]. noviembre de 1991;I:43—49. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/28581583>
3. Vacanti CA. The history of tissue engineering. Vol. 10, Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2006. p. 569–76.
4. De Coppi P, Grikscheit TC. Regeneration and tissue engineering: How pediatric surgeons contributed to building a new field to change the future of medicine. Semin Pediatr Surg [Internet]. 2021;30(1):151018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055858621000044>
5. Zhang X, Liu F, Gu Z. Tissue Engineering in Neuroscience: Applications and Perspectives. BME Front. el 16 de enero de 2023;4.
6. Huang WH, Ding SL, Zhao XY, Li K, Guo HT, Zhang MZ, et al. Collagen for neural tissue engineering: Materials, strategies, and challenges. Mater Today Bio. junio de 2023;20:100639.
7. Rose F, Oreffo R. Bone Tissue Engineering: Hope vs Hype. Biochem Biophys Res Commun. el 1 de abril de 2002;292:1–7.
8. Bonferoni MC, Caramella C, Catenacci L, Conti B, Dorati R, Ferrari F, et al. Biomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration: A Focus on Italian Research in the Field. Pharmaceutics. el 26 de agosto de 2021;13(9):1341.
9. Sulong AF, Hassan NH, Hwei NM, Lokanathan Y, Naicker AS, Abdullah S, et al. Collagen-Coated Polylactic-Glycolic Acid (PLGA) Seeded with Neural-Differentiated Human Mesenchymal Stem Cells as a Potential Nerve Conduit. Advances in Clinical and Experimental Medicine. el 30 de junio de 2014;23(3):353–62.
10. Vacanti J. Vacanti, JP. Tissue engineering and the road to whole organs. Br J Surg 99: 451-453. Br J Surg. mayo de 2012;99:451–3.
11. Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear.

- Plast Reconstr Surg [Internet]. agosto de 1997;100(2):297—302; discussion 303—4. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00006534-199708000-00001>
12. Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, Black LD, Kren SM, Netoff TI, et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. Nat Med [Internet]. 2008;14(2):213–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm1684>
13. Dearman BL, Boyce ST, Greenwood JE. Advances in Skin Tissue Bioengineering and the Challenges of Clinical Translation. Front Surg [Internet]. 2021;8. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:237271277>
14. Jorgensen AM, Mahajan N, Atala A, Murphy S V. Advances in Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Journal of Burn Care & Research [Internet]. el 1 de enero de 2023;44(Supplement_1):S33–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jbcr/irac126>
15. Vig K, Chaudhari AA, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai SR, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. Int J Mol Sci [Internet]. 2017;18. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:9313028>
16. Alonzo M, Alvarez Primo F, Anil Kumar S, Mudloff JA, Dominguez E, Fregoso G, et al. Bone tissue engineering techniques, advances, and scaffolds for treatment of bone defects. Curr Opin Biomed Eng [Internet]. 2021;17:100248. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246845112030043X>
17. Mittwede PN, Gottardi R, Alexander PG, Tarkin IS, Tuan RS. Clinical Applications of Bone Tissue Engineering in Orthopedic Trauma. Curr Pathobiol Rep [Internet]. 2018;6(2):99–108. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0166-x>
18. Jarrell DK, Vanderslice EJ, VeDepo MC, Jacot JG. Engineering Myocardium for Heart Regeneration—Advancements, Considerations, and Future Directions. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2020;7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.586261>
19. Blum KM, Drews JD, Breuer CK. Tissue-Engineered Heart Valves: A Call for Mechanistic Studies. Tissue Eng Part B Rev [Internet]. el 12 de enero de 2018;24(3):240–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2017.0425>
20. McDuffie D, Barr D, Helm M, Baumert T, Agarwal A, Thomas E. Physiometric In Vitro Human Models for Viral Infection in the Liver. Semin Liver Dis. el 19 de noviembre de 2022;0.

21. Mazza G, Al-Akkad W, Rombouts K, Pinzani M. Liver tissue engineering: From implantable tissue to whole organ engineering. *Hepatol Commun.* el 21 de diciembre de 2017;2.
22. Madorran E, Kocbek Šaherl L, Rakuša M, Munda M. In Vitro Human Liver Model for Toxicity Assessment with Clinical and Preclinical Instrumentation. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024;16(5). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/5/607>
23. Shilleh AH, Russ HA. Cell Replacement Therapy for Type 1 Diabetes Patients: Potential Mechanisms Leading to Stem-Cell-Derived Pancreatic β -Cell Loss upon Transplant. *Cells* [Internet]. 2023;12(5). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/5/698>
24. Pape J, Stamati K, Al Hosni R, Uchegbu IF, Schatzlein AG, Loizidou M, et al. Tissue-Engineering the Fibrous Pancreatic Tumour Stroma Capsule in 3D Tumouroids to Demonstrate Paclitaxel Response. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(8). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4289>
25. Song HHG, Rumma RT, Ozaki CK, Edelman ER, Chen CS. Vascular Tissue Engineering: Progress, Challenges, and Clinical Promise. *Cell Stem Cell* [Internet]. el 1 de marzo de 2018;22(3):340–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.02.009>
26. Garraud O. How do I see the production of engineered blood cells available for transfusion? *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. el 1 de agosto de 2020;59(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102863>
27. Bessy T, Itkin T, Passaro D. Bioengineering the Bone Marrow Vascular Niche. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.645496>
28. Scielzo C, Ghia P. Modeling the Leukemia Microenviroment In Vitro. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.607608>
29. Post MJ, Levenberg S, Kaplan DL, Genovese N, Fu J, Bryant CJ, et al. Scientific, sustainability and regulatory challenges of cultured meat. *Nat Food* [Internet]. 2020;1(7):403–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s43016-020-0112-z>
30. Kinjo R, Morimoto Y, Jo B, Takeuchi S. Biohybrid bipedal robot powered by skeletal muscle tissue. *Matter* [Internet]. 2024;7(3):948–62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590238523006483>

31. Jodat Y, Zhang T, Tanoury Z Al, Kamperman T, Shi K, Huang Y, et al. hiPSC-derived 3D Bioprinted Skeletal Muscle Tissue Implants Regenerate Skeletal Muscle Following Volumetric Muscle Loss [Internet]. Research Square; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-146091/v1>
32. Wang J, Khodabukus A, Rao L, Vandusen K, Abutaleb N, Bursac N. Engineered skeletal muscles for disease modeling and drug discovery. *Biomaterials* [Internet]. 2019;221:119416. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961219305150>
33. Schätzlein E, Blaaser A. Recent trends in bioartificial muscle engineering and their applications in cultured meat, biorobotic systems and biohybrid implants. *Commun Biol* [Internet]. 2022;5(1):737. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03593-5>
34. Shakir S, Hackett TL, Mostaço-Guidolin LB. Bioengineering lungs: An overview of current methods, requirements, and challenges for constructing scaffolds. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.1011800>
35. Francis I, Shrestha J, Paudel KR, Hansbro PM, Warkiani ME, Saha SC. Recent advances in lung-on-a-chip models. *Drug Discov Today* [Internet]. 2022;27(9):2593–602. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622002653>
36. Wang D, Cong Y, Deng Q, Han X, Zhang S, Zhao L, et al. Physiological and Disease Models of Respiratory System Based on Organ-on-a-Chip Technology. *Micromachines (Basel)* [Internet]. 2021;12(9). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-666X/12/9/1106>
37. Adamič N, Vengust M. Regenerative medicine in lung diseases: A systematic review. *Front Vet Sci* [Internet]. 2023;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1115708>
38. Codina E, Mancini V, Sánchez M. Aspectos biológicos de la complejidad humana. Vilches AM, Legarralde TI, editores. La Plata: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2021. 159–196 p.
39. Bazira PJ. An overview of the nervous system. *Surgery (Oxford)* [Internet]. 2024; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931924000863>
40. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Qasim M, Zafar S, et al. Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. *Int*

- J Biol Sci [Internet]. 2020;16:116–34. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:209314454>
41. Berwick D, Bowman K, Matney C, editores. Traumatic Brain Injury. Washington, D.C.: National Academies Press; 2022.
 42. Haarbauer-Krupa J, Pugh MJ, Prager EM, Harmon N, Wolfe J, Yaffe K. Epidemiology of Chronic Effects of Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma [Internet]. el 5 de mayo de 2021;38(23):3235–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0062>
 43. Gallego-Galiana J, Gioia F, Ibáñez-Segura D. Diabetes y alteraciones motoras. Neurología [Internet]. 2017;32(5):332–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-diabetes-alteraciones-motoras-S0213485315001887>
 44. Golebiowska AA, Intravaia JT, Sathe VM, Kumbar SG, Nukavarapu SP. Decellularized extracellular matrix biomaterials for regenerative therapies: Advances, challenges and clinical prospects. Bioact Mater [Internet]. 2024;32:98–123. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X23003006>
 45. Chng VJY, Wan ACA. The scaffold concept for alternative proteins. J Food Eng [Internet]. 2023;357:111622. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0260877423002200>
 46. Sultana N. 1 - Mechanical and biological properties of scaffold materials. En: Deng Y, Kuiper J, editores. Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds [Internet]. Woodhead Publishing; 2018. p. 1–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978008100979600001X>
 47. Gu X. Biodegradable Materials and the Tissue Engineering of Nerves. Engineering [Internet]. 2021;7(12):1700–3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809921004483>
 48. Rotherham M, Nahar T, Broomhall TJ, Telling ND, El Haj AJ. Remote magnetic actuation of cell signalling for tissue engineering. Curr Opin Biomed Eng [Internet]. 2022;24:100410. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468451122000435>
 49. Shokrani H, Shokrani A, Sajadi SM, Seidi F, Hamed Mashhadzadeh A, Rabiee N, et al. Cell-Seeded Biomaterial Scaffolds: The Urgent Need for Unanswered Accelerated Angiogenesis. Int J Nanomedicine. el 12 de marzo de 2022;17:1035–68.

50. El Barky A, Ali E, Mohamed T. Stem Cells, Classifications and their Clinical Applications. el 27 de julio de 2017;1:1–7.
51. Chaves-Rodríguez MI, Calvo-Castro LA, Alvarado-Meza R, Madrigal-Monge O, Ulloa-Fernández A, Centeno-Cerdas C. Sustitutos e injertos de piel desarrollados por ingeniería de tejidos. Revista Tecnología en Marcha. el 1 de mayo de 2015;28(5):46.
52. Manganas P, Kavatzikidou P, Kordas A, Babaliari E, Stratakis E, Ranella A. The role of mechanobiology on the Schwann cell response: A tissue engineering perspective. Front Cell Neurosci [Internet]. 2022;16. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2022.948454>
53. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. Orthop Rev (Pavia). el 25 de agosto de 2022;14.
54. Wang X, Zhao P, Chen X, Yan J, Wu M. Bone Marrow Derived Cells Mediated Regulation of Schwann Cells Proliferation and Migration In Vitro. 2022.
55. Satija NK, Singh V, Verma Y, Gupta P, Sharma S, Afrin F, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy: A new paradigm in regenerative medicine. J Cell Mol Med. el 1 de agosto de 2009;13:4385–402.
56. Shyam H, Singh SK, Kant R, Saxena SK. Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine: A new Paradigm for Degenerative Bone Diseases. Regenerative Med [Internet]. el 1 de marzo de 2017;12(2):111–4. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0162>
57. Ren X, Zhao M, Lash B, Martino MM, Julier Z. Growth Factor Engineering Strategies for Regenerative Medicine Applications. Front Bioeng Biotechnol [Internet]. 2020;7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2019.00469>
58. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. Nat Med [Internet]. 1999;5(12):1359–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/70928>
59. Ong HT, Dilley RJ. Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing. Cytokine Growth Factor Rev [Internet]. 2018;44:69–79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610118301266>

60. Calvo PM, Hernández RG, de la Cruz RR, Pastor AM. Role of vascular endothelial growth factor as a critical neurotrophic factor for the survival and physiology of motoneurons. *Neural Regen Res* [Internet]. 2023;18(8). Disponible en: https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2023/08000/role_of_vascular_endothelial_growth_factor_as_a.10.aspx
61. Sakurai M, Ishitsuka K, Becker HJ, Yamazaki S. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells and clinical applications. *Cancer Sci* [Internet]. el 1 de marzo de 2024;115(3):698–705. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cas.16066>
62. Koons GL, Mikos AG. Progress in three-dimensional printing with growth factors. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2019;295:50–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365918307387>
63. Hu M, Hong L, Liu C, Hong S, He S, Zhou M, et al. Electrical stimulation enhances neuronal cell activity mediated by Schwann cell derived exosomes. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):4206. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41007-5>
64. Bai H, Zhang S, Yang H, Wang J, Chen H, Li J, et al. Advanced nerve regeneration enabled by neural conformal electronic stimulators enhancing mitochondrial transport. *Bioact Mater* [Internet]. 2024;39:287–301. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X24001993>
65. Feng Y, Yu Z, Liu H, Guan L, Yang X, Zvyagin A V, et al. Biomimicking 3D soft scaffold combined with electrical stimulation to manipulate neural stem cell differentiation for guidance spinal cord injury repair. *Materials Today* [Internet]. 2023;71:50–62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369702123003401>
66. Costello MC, Errante EL, Smartz T, Ray WZ, Levi AD, Burks SS. Clinical applications of electrical stimulation for peripheral nerve injury: a systematic review. *Front Neurosci* [Internet]. 2023;17. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1162851>
67. Iismaa SE, Kaidonis X, Nicks AM, Bogush N, Kikuchi K, Naqvi N, et al. Comparative regenerative mechanisms across different mammalian tissues. *NPJ Regen Med*. el 23 de febrero de 2018;3(1):6.

68. Sindhi K, Pingili RB, Beldar V, Bhattacharya S, Rahaman J, Mukherjee D. The role of biomaterials-based scaffolds in advancing skin tissue construct. *J Tissue Viability*. mayo de 2025;34(2):100858.
69. Du J, Katti D, Thomas V. Interactions between Biomaterials and Biological Tissues and Cells, Part I. *JOM*. el 28 de septiembre de 2022;74(9):3334–5.
70. Mahdi NMS, Hassan AK, Al-Hasani FJ, Al-Jawher WAM. Classification Of Biomaterials and Their Applications. *Journal Port Science Research*. el 12 de agosto de 2024;7(3):281–99.
71. Kargozar S, Ramakrishna S, Mozafari M. Chemistry of biomaterials: future prospects. *Curr Opin Biomed Eng*. junio de 2019;10:181–90.
72. Prasad K, Bazaka O, Chua M, Rochford M, Fedrick L, Spoor J, et al. Metallic Biomaterials: Current Challenges and Opportunities. *Materials*. el 31 de julio de 2017;10(8):884.
73. Oleksy M, Dynarowicz K, Aebischer D. Advances in Biodegradable Polymers and Biomaterials for Medical Applications—A Review. *Molecules*. el 24 de agosto de 2023;28(17):6213.
74. Zhao H, Liu R, Zhang H, Cao P, Liu Z, Li Y. Research Progress on the Flexibility of an Implantable Neural Microelectrode. *Micromachines (Basel)*. el 28 de febrero de 2022;13(3):386.
75. Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, Palumbo G, Piccininni A, Guglielmi P, et al. Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes. *J Funct Biomater*. el 4 de marzo de 2023;14(3):146.
76. Zhang H, Zhao Z, Wu C. Bioactive Inorganic Materials for Innervated Multi-Tissue Regeneration. *Advanced Science*. el 27 de abril de 2025;12(13).
77. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect*. el 1 de enero de 2017;2(1):29–37.
78. James EC, Tomaskovic-Crook E, Crook JM. Engineering 3D Scaffold-Free Nanoparticle-Laden Stem Cell Constructs for Piezoelectric Enhancement of Human Neural Tissue Formation and Function. *Advanced Science*. el 25 de octubre de 2024;11(40).
79. Xia D, Chen J, Zhang Z, Dong M. Emerging polymeric biomaterials and manufacturing techniques in regenerative medicine. *Aggregate*. el 16 de octubre de 2022;3(5).
80. Cao S, Bo R, Zhang Y. Polymeric Scaffolds for Regeneration of Central/Peripheral Nerves and Soft Connective Tissues. *Adv Nanobiomed Res*. el 29 de marzo de 2023;3(3).

81. Manousiouthakis E, Park J, Hardy JG, Lee JY, Schmidt CE. Towards the translation of electroconductive organic materials for regeneration of neural tissues. *Acta Biomater.* febrero de 2022;139:22–42.
82. Papadimitriou L, Manganas P, Ranella A, Stratakis E. Biofabrication for neural tissue engineering applications. *Mater Today Bio.* marzo de 2020;6:100043.
83. Genchi GG, Ceseracciu L, Marino A, Labardi M, Marras S, Pignatelli F, et al. P(VDF-TrFE)/BaTiO₃ Nanoparticle Composite Films Mediate Piezoelectric Stimulation and Promote Differentiation of SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *Adv Healthc Mater.* el 10 de julio de 2016;5(14):1808–20.
84. Anjaneyulu U, Zhang V, Ren PG. Bioinert Ceramics for Biomedical Applications. En 2019.
85. Villa J, Cury J, Kessler L, Tan X, Richter CP. Enhancing biocompatibility of the brain-machine interface: A review. *Bioact Mater.* diciembre de 2024;42:531–49.
86. Qiao L, Zheng X, Xie C, Wang Y, Ye L, Zhao J, et al. Bioactive Materials in Vital Pulp Therapy: Promoting Dental Pulp Repair Through Inflammation Modulation. *Biomolecules.* el 10 de febrero de 2025;15(2):258.
87. Harley-Troxell ME, Steiner R, Advincula RC, Anderson DE, Dhar M. Interactions of Cells and Biomaterials for Nerve Tissue Engineering: Polymers and Fabrication. *Polymers (Basel).* el 7 de septiembre de 2023;15(18):3685.
88. Dobrzyńska-Mizera M, Dodda JM, Liu X, Knitter M, Oosterbeek RN, Salinas P, et al. Engineering of Bioresorbable Polymers for Tissue Engineering and Drug Delivery Applications. *Adv Healthc Mater.* el 4 de diciembre de 2024;13(30).
89. Zhang M, Li C, Zhou LP, Pi W, Zhang PX. Polymer Scaffolds for Biomedical Applications in Peripheral Nerve Reconstruction. *Molecules.* el 5 de mayo de 2021;26(9):2712.
90. Gu X. Biodegradable Materials and the Tissue Engineering of Nerves. *Engineering.* diciembre de 2021;7(12):1700–3.
91. Li X, Zhang J, Zhao R, Zhou J, Ying MF, Zhao YZ, et al. Biomaterial Scaffolds for Delivering Neurotrophic Factors in Spinal Cord Injury Treatment. 2024.
92. Guo Z, Liu Z, Tang R. Applications of amorphous inorganics as novel functional materials. *Mater Chem Front.* 2024;8(7):1703–30.

93. Wani SUD, Zargar MI, Masoodi MH, Alshehri S, Alam P, Ghoneim MM, et al. Silk Fibroin as an Efficient Biomaterial for Drug Delivery, Gene Therapy, and Wound Healing. *Int J Mol Sci.* el 20 de noviembre de 2022;23(22):14421.
94. Dolcimascolo A, Calabrese G, Conoci S, Parenti R. Innovative Biomaterials for Tissue Engineering. En: *Biomaterial-supported Tissue Reconstruction or Regeneration*. IntechOpen; 2019.
95. SM OR, Thakur A, Sharma S, Kaur H, Kaur S, Dan P. Hydroxyapatite nanoparticles as a vehicle for drug delivery approach in Alzheimer's disease. 2025.
96. Hernandez JL, Woodrow KA. Medical Applications of Porous Biomaterials: Features of Porosity and Tissue-Specific Implications for Biocompatibility. *Adv Healthc Mater.* el 19 de mayo de 2022;11(9).
97. Doblado LR, Martínez-Ramos C, Pradas MM. Biomaterials for Neural Tissue Engineering. *Frontiers in Nanotechnology.* el 26 de abril de 2021;3.
98. Ojeda-Hernández DD, Canales-Aguirre AA, Matias-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Mateos-Díaz JC. Potential of Chitosan and Its Derivatives for Biomedical Applications in the Central Nervous System. *Front Bioeng Biotechnol.* el 5 de mayo de 2020;8.
99. Montoya C, Du Y, Gianforcaro AL, Orrego S, Yang M, Lelkes PI. On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone Res.* el 11 de febrero de 2021;9(1):12.
100. Municoy S, Álvarez Echazú MI, Antezana PE, Galdopórpura JM, Olivetti C, Mebert AM, et al. Stimuli-Responsive Materials for Tissue Engineering and Drug Delivery. *Int J Mol Sci.* el 2 de julio de 2020;21(13):4724.
101. Nugud A, Alghfeli L, Elmasry M, El-Serafi I, El-Serafi AT. Biomaterials as a Vital Frontier for Stem Cell-Based Tissue Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* el 24 de marzo de 2022;10.
102. Hammam IA, Winters R, Hong Z. Advancements in the application of biomaterials in neural tissue engineering: A review. *Biomedical Engineering Advances.* noviembre de 2024;8:100132.
103. Fornasari BE, Carta G, Gambarotta G, Raimondo S. Natural-Based Biomaterials for Peripheral Nerve Injury Repair. *Front Bioeng Biotechnol.* el 16 de octubre de 2020;8.

104. Rahman M, Mahady Dip T, Padhye R, Houshyar S. Review on electrically conductive smart nerve guide conduit for peripheral nerve regeneration. *J Biomed Mater Res A*. el 9 de diciembre de 2023;111(12):1916–50.
105. Amirrah IN, Lokanathan Y, Zulkiflee I, Wee MFMR, Motta A, Fauzi MB. A Comprehensive Review on Collagen Type I Development of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. *Biomedicines*. el 16 de septiembre de 2022;10(9):2307.
106. Li X, Zhang X, Hao M, Wang D, Jiang Z, Sun L, et al. The application of collagen in the repair of peripheral nerve defect. *Front Bioeng Biotechnol*. el 23 de septiembre de 2022;10.
107. Kruczkowska W, Gałęziewska J, Grabowska KH, Gromek P, Czajkowska K, Rybicki M, et al. From Molecules to Mind: The Critical Role of Chitosan, Collagen, Alginate, and Other Biopolymers in Neuroprotection and Neurodegeneration. *Molecules*. el 22 de febrero de 2025;30(5):1017.
108. Sanz-Horta R, Matesanz A, Gallardo A, Reinecke H, Jorcano JL, Acedo P, et al. Technological advances in fibrin for tissue engineering. *J Tissue Eng*. el 14 de enero de 2023;14.
109. Li S, Dan X, Chen H, Li T, Liu B, Ju Y, et al. Developing fibrin-based biomaterials/scaffolds in tissue engineering. *Bioact Mater*. octubre de 2024;40:597–623.
110. Huq T, Khan A, Brown D, Dhayagude N, He Z, Ni Y. Sources, production and commercial applications of fungal chitosan: A review. *Journal of Bioresources and Bioproducts*. mayo de 2022;7(2):85–98.
111. Espinosa-Solís A, Velázquez-Segura A, Lara-Rodríguez C, Martínez LM, Chuck-Hernández C, Rodríguez-Sifuentes L. Optimizing Chitin Extraction and Chitosan Production from House Cricket Flour. *Processes*. el 25 de febrero de 2024;12(3):464.
112. Haider A, Khan S, Iqbal DN, Khan SU, Haider S, Mohammad K, et al. Chitosan as a tool for tissue engineering and rehabilitation: Recent developments and future perspectives – A review. *Int J Biol Macromol*. octubre de 2024;278:134172.
113. Boecker A, Daeschler SC, Kneser U, Harhaus L. Relevance and Recent Developments of Chitosan in Peripheral Nerve Surgery. *Front Cell Neurosci*. el 4 de abril de 2019;13.
114. Zhang Y, Wang J, Yang C, Geng H, Li Z, Zhao K, et al. Polyphenol-integrated carboxymethyl chitosan hydrogels with immunoregulatory properties remodeling of inflammatory

- microenvironment for spinal cord injury repair. *Chemical Engineering Journal*. marzo de 2024;484:149522.
115. Qiu P, Wang L, Wang J, Wang X, Xu J, An X, et al. Adhesive chitosan-based hybrid biohydrogels for peripheral nerve injury repair. *Front Cell Dev Biol*. el 14 de noviembre de 2024;12.
 116. Zeng W, Hui H, Liu Z, Chang Z, Wang M, He B, et al. TPP ionically cross-linked chitosan/PLGA microspheres for the delivery of NGF for peripheral nerve system repair. *Carbohydr Polym*. abril de 2021;258:117684.
 117. Serra M, Casas A, Toubarro D, Barros AN, Teixeira JA. Microbial Hyaluronic Acid Production: A Review. *Molecules*. el 23 de febrero de 2023;28(5):2084.
 118. Wang L, Zhang D, Ren Y, Guo S, Li J, Ma S, et al. Injectable hyaluronic acid hydrogel loaded with BMSC and NGF for traumatic brain injury treatment. *Mater Today Bio*. enero de 2022;13:100201.
 119. Jarrah R, Sammak S El, Onyedimma C, Ghaith AK, Moinuddin FM, Bhandarkar AR, et al. The Role of Alginate Hydrogels as a Potential Treatment Modality for Spinal Cord Injury: A Comprehensive Review of the Literature. *Neurospine*. el 30 de junio de 2022;19(2):272–80.
 120. Abu Elella MH, Kamel AM, López-Maldonado EA, Uzundu SW, Abdallah HM. A review of recent progress in alginate-based nanocomposite materials for tissue engineering applications. *Int J Biol Macromol*. marzo de 2025;297:139840.
 121. Lukin I, Erezuma I, Maeso L, Zarate J, Desimone MF, Al-Tel TH, et al. Progress in Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering. *Pharmaceutics*. el 31 de mayo de 2022;14(6):1177.
 122. Wu E, Huang L, Shen Y, Wei Z, Li Y, Wang J, et al. Application of gelatin-based composites in bone tissue engineering. *Heliyon*. agosto de 2024;10(16):e36258.
 123. Shen M, Wang L, Li K, Tan J, Tang Z, Wang X, et al. Gelatin Methacrylic Acid Hydrogel-Based Nerve Growth Factors Enhances Neural Stem Cell Growth and Differentiation to Promote Repair of Spinal Cord Injury. *Int J Nanomedicine*. octubre de 2024;Volume 19:10589–604.
 124. Gao YY, Ji YR, Hsu YH, Liao FC, Kao NT, Huang APH, et al. Gelatin-Based Hydrogel for Three-Dimensional Neuron Culture Application. *ACS Omega*. el 5 de diciembre de 2023;8(48):45288–300.

125. Ma L, Dong W, Lai E, Wang J. Silk fibroin-based scaffolds for tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* el 25 de abril de 2024;12.
126. Yonesi M, Garcia-Nieto M, Guinea G V., Panetsos F, Pérez-Rigueiro J, González-Nieto D. Silk Fibroin: An Ancient Material for Repairing the Injured Nervous System. *Pharmaceutics.* el 23 de marzo de 2021;13(3):429.
127. Branković M, Zivic F, Grujovic N, Stojadinovic I, Milenkovic S, Kotorcevic N. Review of Spider Silk Applications in Biomedical and Tissue Engineering. *Biomimetics.* el 11 de marzo de 2024;9(3):169.
128. Edlund AM, Jones J, Lewis R, Quinn JC. Economic feasibility and environmental impact of synthetic spider silk production from *escherichia coli*. *N Biotechnol.* mayo de 2018;42:12–8.
129. Lujerdean C, Baci GM, Cucu AA, Dezmarean DS. The Contribution of Silk Fibroin in Biomedical Engineering. *Insects.* el 14 de marzo de 2022;13(3):286.
130. Boni R, Ali A, Shavandi A, Clarkson AN. Current and novel polymeric biomaterials for neural tissue engineering. *J Biomed Sci.* el 20 de diciembre de 2018;25(1):90.
131. Zhou L, Wang Z, Chen D, Lin J, Li W, Guo S, et al. An injectable and photocurable methacrylate-silk fibroin hydrogel loaded with bFGF for spinal cord regeneration. *Mater Des.* mayo de 2022;217:110670.
132. Zhu H, Liu W, Yin Q, Li S, Wang C, Song L, et al. Silk fibroin sponge combined with cell-derived ECM for tissue-engineered 3D functional neural tissues. *Sci China Technol Sci.* el 7 de octubre de 2020;63(10):2113–22.
133. Lukin I, Erezuma I, Maeso L, Zarate J, Desimone MF, Al-Tel TH, et al. Progress in Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering. Vol. 14, *Pharmaceutics.* 2022.
134. Amani H, Kazerooni H, Hassanpoor H, Akbarzadeh A, Pazoki-Toroudi H. Tailoring synthetic polymeric biomaterials towards nerve tissue engineering: a review. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* el 4 de diciembre de 2019;47(1):3524–39.
135. Ramírez-Ruiz F, Núñez-Tapia I, Piña-Barba MC, Alvarez-Pérez MA, Guarino V, Serrano-Bello J. Polycaprolactone for Hard Tissue Regeneration: Scaffold Design and In Vivo Implications. *Bioengineering.* el 8 de enero de 2025;12(1):46.

136. Tetey-Engmann F, Sapkota T, Shrestha S, Bhattarai N, Desai S. Electrospun Polycaprolactone–Gelatin Fibrils Enabled 3D Hydrogel Microcapsules for Biomedical Applications. *J Funct Biomater*. el 2 de marzo de 2025;16(3):85.
137. Merk M, Chirikian O, Adlhart C. 3D PCL/Gelatin/Genipin Nanofiber Sponge as Scaffold for Regenerative Medicine. *Materials*. el 16 de abril de 2021;14(8):2006.
138. Barbarisi M, Marino G, Armenia E, Vincenzo Q, Rosso F, Porcelli M, et al. Use of polycaprolactone (PCL) as scaffolds for the regeneration of nerve tissue. *J Biomed Mater Res A*. el 15 de mayo de 2015;103(5):1755–60.
139. Meng Z, Mu X, He J, Zhang J, Ling R, Li D. Embedding aligned nanofibrous architectures within 3D-printed polycaprolactone scaffolds for directed cellular infiltration and tissue regeneration. *International Journal of Extreme Manufacturing*. el 1 de junio de 2023;5(2):025001.
140. Castañeda-Rodríguez S, González-Torres M, Ribas-Aparicio RM, Del Prado-Audelo ML, Leyva-Gómez G, Güner ES, et al. Recent advances in modified poly (lactic acid) as tissue engineering materials. *J Biol Eng*. el 20 de marzo de 2023;17(1):21.
141. Nabipour M, Mellati A, Abasi M, Barough SE, Karimizade A, Banikarimi P, et al. Preparation of bilayer tissue-engineered polyurethane/poly-L-lactic acid nerve conduits and their in vitro characterization for use in peripheral nerve regeneration. *J Biol Eng*. el 22 de febrero de 2024;18(1):16.
142. Dai Y, Lu T, Shao M, Lyu F. Recent advances in PLLA-based biomaterial scaffolds for neural tissue engineering: Fabrication, modification, and applications. *Front Bioeng Biotechnol*. el 1 de noviembre de 2022;10.
143. Niu Y, Stadler FJ, Fu M. Biomimetic electrospun tubular PLLA/gelatin nanofiber scaffold promoting regeneration of sciatic nerve transection in SD rat. *Materials Science and Engineering: C*. febrero de 2021;121:111858.
144. Chen S, Zhao X, Du C. Macroporous poly (l-lactic acid)/chitosan nanofibrous scaffolds through cloud point thermally induced phase separation for enhanced bone regeneration. *Eur Polym J*. diciembre de 2018;109:303–16.
145. Fredericks CM, Kunihiro JKI, Zheng H, Wagh NR, Kamkar M. Chemical enhancements and advanced manufacturing methods of Poly(Lactic acid) for tissue engineering applications. *Polymer (Guildf)*. noviembre de 2024;313:127691.

146. Capuana E, Lopresti F, Ceraulo M, La Carrubba V. Poly-l-Lactic Acid (PLLA)-Based Biomaterials for Regenerative Medicine: A Review on Processing and Applications. *Polymers (Basel)*. el 14 de marzo de 2022;14(6):1153.
147. Wang H, Xia Y, Li B, Li Y, Fu C. Reverse Adverse Immune Microenvironments by Biomaterials Enhance the Repair of Spinal Cord Injury. *Front Bioeng Biotechnol*. el 13 de mayo de 2022;10.
148. Li Y, Huang Z, Pu X, Chen X, Yin G, Wang Y, et al. Polydopamine/carboxylic graphene oxide-composited polypyrrole films for promoting adhesion and alignment of Schwann cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. julio de 2020;191:110972.
149. Funnell JL, Ziemba AM, Nowak JF, Awada H, Prokopiou N, Samuel J, et al. Assessing the combination of magnetic field stimulation, iron oxide nanoparticles, and aligned electrospun fibers for promoting neurite outgrowth from dorsal root ganglia in vitro. *Acta Biomater*. septiembre de 2021;131:302–13.
150. Yao X, Xue T, Chen B, Zhou X, Ji Y, Gao Z, et al. Advances in biomaterial-based tissue engineering for peripheral nerve injury repair. *Bioact Mater*. abril de 2025;46:150–72.
151. Miri V, Asadi A, Sagha M, Najafzadeh N, Golmohammadi MG. Poly (L-lactic acid) nanofibrous scaffolds support the proliferation and neural differentiation of mouse neural stem and progenitor cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*. el 24 de agosto de 2021;81(5):438–47.
152. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton P. An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. el 28 de febrero de 2014;15(3):3640–59.
153. Lu Y, Cheng D, Niu B, Wang X, Wu X, Wang A. Properties of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) and Progress of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)-Based Biodegradable Materials in Biomedical Research. *Pharmaceuticals*. el 17 de marzo de 2023;16(3):454.
154. Guzmán-Soria A, Moreno-Serna V, Canales DA, García-Herrera C, Zapata PA, Orihuela PA. Effect of Electrospun PLGA/Collagen Scaffolds on Cell Adhesion, Viability, and Collagen Release: Potential Applications in Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. el 21 de febrero de 2023;15(5):1079.

155. Xu N, Sun Z, Guan W, Liu Y, Gao Y, Yang C. PLGA scaffold combined with MSCs transplantation improved neural function and brain tissue structure in rats with traumatic brain injury. *Brain Res Bull.* febrero de 2025;221:111216.
156. Yan B, Hua Y, Wang J, Shao T, Wang S, Gao X, et al. Surface Modification Progress for PLGA-Based Cell Scaffolds. *Polymers (Basel).* el 4 de enero de 2024;16(1):165.
157. Chen X, Xu J, Qin F, Yang Z, Li X, Yu M, et al. An immunoregulation PLGA/Chitosan aligned nanofibers with polydopamine coupling basic fibroblast growth factor and ROS scavenging for peripheral nerve regeneration. *Mater Today Bio.* abril de 2025;31:101543.
158. Lekshmi G, Sana SS, Nguyen VH, Nguyen THC, Nguyen CC, Le Q Van, et al. Recent Progress in Carbon Nanotube Polymer Composites in Tissue Engineering and Regeneration. *Int J Mol Sci.* el 3 de septiembre de 2020;21(17):6440.
159. Liang Y, Goh JCH. Polypyrrole-Incorporated Conducting Constructs for Tissue Engineering Applications: A Review. *Bioelectricity.* el 1 de junio de 2020;2(2):101–19.
160. Nasser RA, Arya SS, Alshehhi KH, Teo JCM, Pitsalidis C. Conducting polymer scaffolds: a new frontier in bioelectronics and bioengineering. *Trends Biotechnol.* junio de 2024;42(6):760–79.
161. Manzari-Tavakoli A, Tarasi R, Sedghi R, Moghimi A, Niknejad H. Fabrication of nanochitosan incorporated polypyrrole/alginate conducting scaffold for neural tissue engineering. *Sci Rep.* el 16 de diciembre de 2020;10(1):22012.
162. Guo Y, Ghobeira R, Aliakbarshirazi S, Morent R, De Geyter N. Polylactic Acid/Polyaniline Nanofibers Subjected to Pre- and Post-Electrospinning Plasma Treatments for Refined Scaffold-Based Nerve Tissue Engineering Applications. *Polymers (Basel).* el 24 de diciembre de 2022;15(1):72.
163. Rai R, Roether JA, Boccaccini AR. Polyaniline based polymers in tissue engineering applications: a review. *Progress in Biomedical Engineering.* el 1 de octubre de 2022;4(4):042004.
164. Guo Y, Ghobeira R, Aliakbarshirazi S, Morent R, De Geyter N. Polylactic Acid/Polyaniline Nanofibers Subjected to Pre- and Post-Electrospinning Plasma Treatments for Refined Scaffold-Based Nerve Tissue Engineering Applications. *Polymers (Basel).* el 24 de diciembre de 2022;15(1):72.

165. Eftekhari BS, Eskandari M, Janmey PA, Samadikuchaksaraei A, Gholipourmalekabadi M. Conductive chitosan/polyaniline hydrogel with cell-imprinted topography as a potential substrate for neural priming of adipose derived stem cells. *RSC Adv.* 2021;11(26):15795–807.
166. Boehler C, Aqrave Z, Asplund M. Applications of PEDOT in Bioelectronic Medicine. *Bioelectron Med (Lond).* el 14 de junio de 2019;2(2):89–99.
167. Babaie A, Bakhshandeh B, Abedi A, Mohammadnejad J, Shabani I, Ardeshirylajimi A, et al. Synergistic effects of conductive PVA/PEDOT electrospun scaffolds and electrical stimulation for more effective neural tissue engineering. *Eur Polym J.* noviembre de 2020;140:110051.
168. Han Y, Sun M, Lu X, Xu K, Yu M, Yang H, et al. A 3D printable gelatin methacryloyl/chitosan hydrogel assembled with conductive PEDOT for neural tissue engineering. *Compos B Eng.* marzo de 2024;273:111241.
169. Hasan A, Morshed M, Memic A, Hassan S, Webster T, Marei H. Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects. *Int J Nanomedicine.* septiembre de 2018;Volume 13:5637–55.
170. Redondo-Gómez C, Leandro-Mora R, Blanch-Bermúdez D, Espinoza-Araya C, Hidalgo-Barrantes D, Vega-Baudrit J. Recent Advances in Carbon Nanotubes for Nervous Tissue Regeneration. *Advances in Polymer Technology.* el 11 de febrero de 2020;2020:1–16.
171. Goodarzi S, Da Ros T, Conde J, Sefat F, Mozafari M. Fullerene: biomedical engineers get to revisit an old friend. *Materials Today.* octubre de 2017;20(8):460–80.
172. Zhao Y, Shen X, Ma R, Hou Y, Qian Y, Fan C. Biological and biocompatible characteristics of fullerenols nanomaterials for tissue engineering. *Histol Histopathol.* el 19 de febrero de 2021;36:18316.
173. Bei HP, Yang Y, Zhang Q, Tian Y, Luo X, Yang M, et al. Graphene-Based Nanocomposites for Neural Tissue Engineering. *Molecules.* el 13 de febrero de 2019;24(4):658.
174. Ławkowska K, Pokrywczyńska M, Koper K, Kluth LA, Drewa T, Adamowicz J. Application of Graphene in Tissue Engineering of the Nervous System. *Int J Mol Sci.* el 21 de diciembre de 2021;23(1):33.

175. Convertino D, Trincavelli ML, Giacomelli C, Marchetti L, Coletti C. Graphene-based nanomaterials for peripheral nerve regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* el 18 de diciembre de 2023;11.
176. Shar A, Shar A, Joung D. Carbon nanotube nanocomposite scaffolds: advances in fabrication and applications for tissue regeneration and cancer therapy. *Front Bioeng Biotechnol.* el 21 de diciembre de 2023;11.
177. Islam M, Lantada AD, Mager D, Korvink JG. Carbon-Based Materials for Articular Tissue Engineering: From Innovative Scaffolding Materials toward Engineered Living Carbon. *Adv Healthc Mater.* el 12 de enero de 2022;11(1).
178. Pei B, Wang W, Dunne N, Li X. Applications of Carbon Nanotubes in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Superiority, Concerns, Current Advancements, and Prospects. *Nanomaterials.* el 22 de octubre de 2019;9(10):1501.
179. Harrison BS, Atala A. Carbon nanotube applications for tissue engineering. *Biomaterials.* enero de 2007;28(2):344–53.
180. Arora N, Sharma NN. Arc discharge synthesis of carbon nanotubes: Comprehensive review. *Diam Relat Mater.* noviembre de 2014;50:135–50.
181. Wang XD, Vinodgopal K, Dai GP. Synthesis of Carbon Nanotubes by Catalytic Chemical Vapor Deposition. En: *Perspective of Carbon Nanotubes.* IntechOpen; 2019.
182. Assali M, Kittana N, Alhaj-Qasem S, Hajjyahya M, Abu-Rass H, Alshaer W, et al. Noncovalent functionalization of carbon nanotubes as a scaffold for tissue engineering. *Sci Rep.* el 14 de julio de 2022;12(1):12062.
183. Casarin M, Todesco M, Fontanella CG, Morlacco A, Dal Moro F, Bagno A. Hybrid Materials for Tissue Repair and Replacement: Another Frontier in Biomaterial Exploitation Focusing on Cardiovascular and Urological Fields. *Processes.* el 5 de julio de 2023;11(7):2013.
184. Xin L, Xu W, Yu L, Fan S, Wang W, Yu F, et al. Effects of annulus defects and implantation of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)/fibrin gel scaffolds on nerves ingrowth in a rabbit model of annular injury disc degeneration. *J Orthop Surg Res.* el 12 de diciembre de 2017;12(1):73.
185. Jafarkhani M, Salehi Z, Nematian T. Preparation and characterization of chitosan/graphene oxide composite hydrogels for nerve tissue Engineering. *Mater Today Proc.* 2018;5(7):15620–8.

186. Ma H, Yu K, Wang H, Liu J, Cheng YY, Kang Y, et al. Fabrication and detection of a novel hybrid conductive scaffold based on alginate/gelatin/carboxylated carbon nanotubes (Alg/Gel/mMWCNTs) for neural tissue engineering. *Tissue Cell*. febrero de 2023;80:101995.
187. Gunasekaran H, De Acutis A, Montemurro F, De Maria C, Vozzi G. Fabrication and Characterization of Gelatin/Carbon Black–Based Scaffolds for Neural Tissue Engineering Applications. *Mater Perform Charact*. el 1 de enero de 2019;8(1):301–15.
188. Şelaru A, Mocanu-Dobranici AE, Olăreţ E, Ginghină RE, Stancu IC, Costache M, et al. Gelatin Meshes Enriched with Graphene Oxide and Magnetic Nanoparticles Support and Enhance the Proliferation and Neuronal Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells. *Int J Mol Sci*. el 29 de diciembre de 2022;24(1):555.
189. Madaninasab P, Mohammadi M, Labbaf S. Electroconductive Gelatin/Alginate/ Graphene Hydrogel Based Scaffold for Neural Tissue Repair. *Macromol Mater Eng*. el 27 de enero de 2025;310(1).
190. Imani F, Karimi-Soflou R, Shabani I, Karkhaneh A. PLA electrospun nanofibers modified with polypyrrole-grafted gelatin as bioactive electroconductive scaffold. *Polymer (Guildf)*. marzo de 2021;218:123487.

