

## Revisión de compósitos de biocerámicas y biopolímeros mediante electrohilado para su uso potencial como andamios para la sustitución de piel Review of electrospinning bioceramic and biopolymer composites for their potential use as scaffolds for skin replacement

R. S. Ruiz-Salgado <sup>a</sup>, D. Salado-Leza <sup>b</sup>, M. I. Reyes-Valderrama <sup>a</sup>, V. Rodríguez-Lugo <sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, 42184, México.

<sup>b</sup> Investigadoras e Investigadores por México, Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 78295 San Luis Potosí, S.L.P., México

### Resumen

El estado del arte que comprende el uso de los materiales compósitos para andamiajes de piel, conformados por fibras nanométricas y micrométricas de polímeros con propiedades biocompatibles, son fabricadas mediante técnicas de electrospinning, lo que les permite adquirir una estructura jerárquica muy similar a la que naturalmente posee el tejido dérmico. La creación de membranas compósitas base biopoliméricas y biocerámicas sólidas, como fase dispersa, es una opción viable en el tratamiento de heridas crónico-degenerativas como el pie diabético, así como también en la atención de laceraciones por agentes externos como quemaduras y abrasiones; gracias a que sus propiedades no se limitan a la biocompatibilidad, sino que hacen uso tanto de su estructura como de su composición química para generar y promover la migración y crecimiento celular. En esta revisión se presenta un panorama general de los andamios de membranas compósitas y su importancia en un mercado global creciente que demanda nuevos y mejores materiales para el cuidado de heridas en la piel.

**Palabras Clave:** Membranas, Compósitos, Biopolímero, Biocerámica, Andamios, Piel.

### Abstract

The state of the art that includes the use of composite materials for skin scaffolding, made up of nanometric and micrometric fibers of polymers with biocompatible properties, are manufactured using electro-spinning techniques, which allows them to acquire a hierarchical structure very similar to the naturally possessed by dermal tissue. The creation of solid biopolymeric and bioceramic based composite membranes, as a dispersed phase, is a viable option in the treatment of chronic-degenerative wounds such as diabetic foot, as well as in the care of lacerations caused by external agents such as burns and abrasions; thanks to the fact that its properties are not limited to biocompatibility, but rather make use of both its structure and its chemical composition to generate and promote cell migration and growth. This review presents an overview of composite membrane scaffolds and their importance in a growing global market that demands new and better materials for skin wound care.

**Keywords:** Membranes, Composites, Biopolymers, Bioceramics, Skin, Scaffolds. |

## 1. Introducción

En todo el mundo, se estima que hay 463 millones de adultos que viven con diabetes y se espera que este número aumente a 700 millones para 2045 (Sen, 2021). Los países de ingresos bajos y medianos representan el porcentaje más alto de adultos con diabetes. Uno de cada cinco adultos mayores de 65 años tiene diabetes. A nivel mundial, la carga diabética fue más alta en China (89,5 millones), seguida por India (67,8 millones), Estados Unidos (30,7 millones), Indonesia (21,0

millones) y México (13,1 millones). India tuvo el mayor número de muertes asociadas a la diabetes (254 555), seguida de China (153 185), Indonesia (97 005), Estados Unidos (68 558) y México (64 067). Estos mismos países tenían las tasas más altas de discapacidades asociadas con la diabetes, siendo China quien encabeza la lista. Los números sobre la incidencia y el destino de las heridas no están disponibles, lo que refleja un vacío en el sistema de atención médica. Particularmente, uno de los problemas más comunes en pacientes con este padecimiento es la aparición de una llaga abierta en el pie que

\*Autor para la correspondencia: [ventura.rl65@gmail.com](mailto:ventura.rl65@gmail.com)

**Correo electrónico:** [ventura.rl65@gmail.com](mailto:ventura.rl65@gmail.com) (Ventura Rodríguez-Lugo), [ru467902@uaeh.edu.mx](mailto:ru467902@uaeh.edu.mx) (Sinuhé Ruiz-Salgado), [daniela.salado@conacyt.mx](mailto:daniela.salado@conacyt.mx) (Daniela Edith Salado Leza), [isareyv@hotmail.com](mailto:isareyv@hotmail.com) (María Isabel Reyes Valderrama).

se denomina úlcera del pie diabético. Puede ser superficial, confinado solo a la superficie de la piel. Las úlceras profundas pueden involucrar el espesor total de la piel, los músculos, los tendones y los huesos. Las úlceras son comunes en personas con circulación sanguínea comprometida. A pesar de las técnicas avanzadas de atención médica y farmacoterapia que están ampliamente disponibles, la prevalencia de úlcera no ha cambiado en las últimas dos décadas. Del 14% al 24% sufren amputaciones. Las úlceras neuroisquémicas se asociaron particularmente con amputaciones de extremidades (Bulton et al., 2018; Sen, 2021).

El crecimiento del mercado global para el cuidado avanzado de heridas está impulsado por la creciente prevalencia de la diabetes, la alta incidencia en obesidad y el creciente número de procedimientos quirúrgicos en todo el mundo. Se prevé que alcance los \$18,700 millones de dólares para 2027. China tiene una proyección de mercado de 4,000 millones de dólares para el año 2027 y se espera que Japón y Canadá alcancen crecimientos notables del 3,6 % y el 5,8 %, respectivamente, durante el período 2020–2027. En el segmento global de apósitos antimicrobianos, definidos como apósitos para heridas que tienen un agente antiséptico incorporado y no contienen antibióticos, se espera que Estados Unidos, Canadá, Japón, China y Europa sean los principales impulsores de una tasa compuesta anual estimada (CARG) del 7,2 %. Se proyecta que los esfuerzos combinados de estas regiones geográficas aumenten el tamaño de este mercado en \$ 1.8 mil mdd al cierre del período de análisis (Fortune Business Insights [FBI], 2022).

En términos de crecimiento, se espera que China sea el líder en Asia Pacífico, se prevé que Australia, India y Corea del Sur impulsen un aumento a \$2.6 mil mdd para el año 2027. El modelo de cuidado de heridas, previo a la pandemia generalmente se requerían visitas a un centro ambulatorio (por ejemplo, un centro de cuidado de heridas), que en respuesta a la pandemia se clasificaron erróneamente como no esenciales o de acceso limitado. La consecuencia directa de tales cambios en el sistema de salud es la interrupción de la continuidad del cuidado de diferentes heridas. Sin embargo, tales cambios, si bien tienen un impacto negativo en los resultados en el avance de la curación de las heridas que no terminaron su tratamiento, también pueden haber impulsado el desarrollo de un enfoque basado en la telemedicina para las visitas programadas. A largo plazo, tal vez este mecanismo médico de visitas programadas podría facilitar un mejor cumplimiento del tratamiento a la revisión de carga de heridas humanas, publicada en 2019 (Sen et al., 2009; FBI, 2022) se estima entonces que el mercado global para dispositivos del cuidado y tratamiento de heridas en la piel tenga un crecimiento total de 28.07 billones de euros al año 2030 en comparación con el presupuesto generado en 2022 de 20.31 billones de euros con un CARG total del 4.1 % durante el período de análisis 2022-2030 (Sen et al., 2009; Bulton et al., 2018; Sen, 2021; FBI, 2022).

La ingeniería de tejidos (medicina regenerativa) es bien representada por las estadísticas anteriores debido a que refleja directamente la necesidad de crear nuevos y mejores materiales que funcionen como sustitutos y regeneradores de la piel en un mercado de creciente demanda al sector salud, para que de esta manera se incremente la calidad de vida de los pacientes no solo con diabetes, sino también con enfermedades

crónico-degenerativas y padecimientos dérmicos. Esta disciplina tiene como finalidad desarrollar materiales que reemplacen el tejido humano, teniendo como principales características la biodegradabilidad, biocompatibilidad, no toxicidad, que en conjunto conducen a la maduración y proliferación celular (Zhao et al., 2020).

Debido a la importancia del desarrollo de este tipo de materiales, varios investigadores han utilizado biopolímeros y sales de fosfato de calcio (hidroxiapatita) en el área farmacéutica como liberadores de fármacos, andamios, implantes, entre otros. Diferentes biopolímeros pueden ser adecuados para este tipo de aplicaciones. Este trabajo tiene como objetivo presentar el estado del arte de andamios compósitos a base de biopolímeros que han sido utilizados con fines biomédicos, como el alginato, el colágeno, la goma galana, el quitosano y el ácido poliláctico, biopolímeros, así como compuestos de biopolímero/biocerámica, para resaltar su potencial y las características más relevantes de estos materiales cómo se muestran en la Tabla 1 (Maurya & Mishra, 2022).

Tabla 1. Biocerámicas y Biopolímeros más utilizados en medicina.

Material	Tipo	Característica
Zirconio	Biocerámica	Bio-inerte
Titanio		Bio-inerte
Carbono		Bio-inerte
Bio-Vidrio		Bio-activo
Carbonato de Calcio		Bio-reabsorbible
Hidroxiapatita		Bio- activo
Ácido-poliláctico	Biopolímero	Bio-degradable
Poliéster		Bio-inerte
Polivinil-alcohol		Bio-degradable
Nylon		Bio-inerte
Celulosa		Bio-reabsorbible
Quitosano		Bio-degradable

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y de cualquier otro animal, y el daño infligido a sus tejidos puede provocar problemas graves si no se brinda la atención adecuada. La piel animal posee una serie de características que la hacen un material único en su tipo, lo que dificulta en gran medida, la creación de un andamio sustituto que pueda igualar sus propiedades físicas y químicas; la piel consta de tres capas principales que son: hipodermis, dermis y epidermis (Graham, 2019). El tipo de estructura, la composición celular y los principales componentes de estas capas de la piel se resumen en una estructura jerárquica que le permite desarrollar diversas funciones tales como la termorregulación del cuerpo, la traspiración y envío de señales mediante el tacto. El conocimiento de la estructura de la piel como se muestra en la Figura 1, es fundamental para determinar los componentes que se incluirán en la construcción de un modelo artificial fiable de la piel.

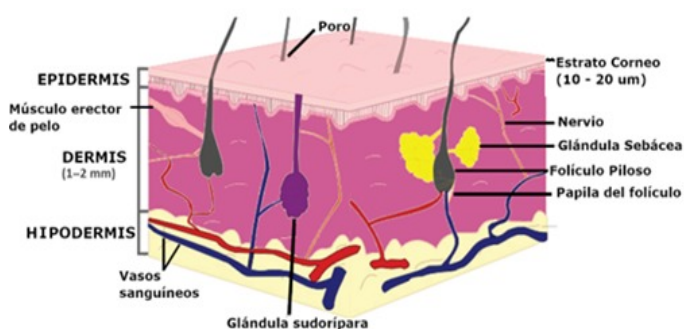


Figura 1. Estructura jerárquica de la piel y sus diversos estratos conformados por la epidermis, dermis e hipodermis.

Los diferentes mecanismos que se llevan a cabo dentro de la piel al momento de que ésta sufre heridas, pueden tener un origen externo o bien interno, causado por un deterioro biológico natural, en el cual las diversas células y componentes poseen funciones específicas dependiendo del grado de la lesión y su naturaleza; por lo cual el proceso de curación de la herida puede variar en consecuencia del individuo. Las fases de recuperación en un tejido dérmico saludable están constituidas por un proceso fisiológico complejo, que tiene como objetivo restaurar la superficie de la piel al momento que se ha producido una lesión (Cañedo & Ayala, 2019).

El subendotelio, el colágeno y el factor tisular expuestos, activan la agregación plaquetaria, lo que da como resultado la liberación de quimiocinas y factores de crecimiento para formar el coágulo, con el objetivo de iniciar el proceso de curación. La cicatrización por intención primaria se produce al unir los bordes dérmicos mediante suturas, colas o apósitos adhesivos. El proceso de curación comienza desde el fondo de la herida hacia la superficie. Cuatro etapas significativas toman lugar en el proceso de curación nombradas: homeostasis, inflamación, proliferación y remodelación (Blair et al, 2020).

- La homeostasis, comienza tan pronto como se produce el daño. La constricción de los vasos sanguíneos y la formación de coágulos en la región previenen la pérdida de sangre y favorecen la creación de una barrera temporal con el exterior de la piel. Este paso acaba considerándose parte de la respuesta inflamatoria ya que los factores de coagulación atraen neutrófilos y monocitos a la herida.
- Las células inflamatorias, como las células polimorfonucleares, liberan factores de crecimiento que regulan los sistemas de señalización. Como resultado, los macrófagos son estimulados y dirigidos a combatir posibles microorganismos presentes en la herida.
- La fase de proliferación ocurre un día después de la lesión. Su objetivo es crear un nuevo tejido compuesto, en particular, por fibroblastos junto con una nueva red sanguínea formada por el procedimiento de angiogénesis.

En la fase final del proceso de cicatrización de la herida (remodelación), la cicatriz produce más elastina y colágeno, lo que mejora la tracción del tejido. Los factores locales y sistémicos aún pueden afectar el proceso de curación. Algunos de ellos son el tipo, tamaño y ubicación de la herida; infección, contaminación y radiación; suministro de sangre del sitio; edad, comorbilidades, deficiencias nutricionales y obesidad. Por ejemplo, las personas mayores tienen la capa epitelial más delgada y tienen respuestas de curación lentas, son más propensas a desarrollar heridas crónicas. La diabetes altera las respuestas antiinflamatorias del cuerpo y es más vulnerable a las infecciones, como resultado de la respuesta inmune a niveles elevados de glucosa en sangre, así como la presencia de mediadores inflamatorios producidos por adipocitos y macrófagos en el tejido graso. Esta inflamación baja y crónica daña las células beta pancreáticas y conduce a una producción insuficiente de insulina, lo que resulta en hiperglucemia (Liu et al, 2019).

### 1.1 Métodos para fabricación de andamios como sustitutos dérmicos

Existen diferentes métodos que conllevan a la fabricación de los andamios como sustitutos de piel, entre los más destacados podemos encontrar los que se muestran en la Tabla 2, donde se observa que la tecnología que se encarga de producir estos andamios ha tenido una evolución que va desde la generación de estructuras naturales con un proceso de descelerización que provienen de donantes animales como lo son cerdos y algunas especies de peces; así como de donantes humanos y autoinjertos; hasta la generación de materiales nanoestructurados por medio de técnicas como la impresión 3D, el sol-gel o electro-spinning coaxial, capaces de imitar la matriz extracelular de la piel, permitiendo la migración y proliferación celular.

Tabla 2. Métodos de obtención de andamios para regeneración de piel.

Técnica	Material	Características	Referencia
Aloinjerto	Colágeno / Elastina / Queratina	Se da entre individuos de la misma especie	(Piano et al., 2022)
Xenoinjerto	Colágeno / Elastina / Queratina	Proviene de una especie diferente a la humana	(Ahmed, 2022)
Autoinjerto	Colágeno / Elastina / Queratina	Se utiliza el mismo tejido del individuo	(Palomino et al., 2022)
Fundición de solventes / Lixiviación de partículas	Biopolímeros / Biocerámicas / Nanopartículas	El tamaño de los poros se correlaciona positivamente con el diámetro de las partículas	(Song, 2022)
Sol-Gel	Biopolímeros / Biocerámicas / Nanopartículas	La estructura porosa se puede cambiar controlando la presión y tasa de descompresión, aumentando la temperatura para obtener un tamaño de poro entre 1 y 100 nm	(Shirehjini, 2022)

Electrohilado	Biopolímeros /Bocerámicas /Nanoparticulas	fibras de un diámetro milimétrico a nano-escala.	(Gao et al., 2022)
Espuma de gas	Biopolímeros /Bocerámicas /Nanoparticulas	Tamaños de poro homogéneos de entre 5 y 10 $\mu\text{m}$	(Ji et al., 2012)
Hidrogel	Biopolímeros /Bocerámicas /Nanoparticulas	Biodegradabilidad ideal, mínima citotoxicidad y similitud con la matriz extracelular de la piel	(Luo et al., 2022)
Impresión 3D	Células/ Biopolímeros /Bocerámicas /Nanoparticulas	Alto grado de inteligencia, velocidad de procesamiento rápida, estructura fina, buen control, lo que permite la impresión de materiales biológicos	(Masri et al., 2022)

Las microfibras son una de las soluciones prometedoras para un mejor tratamiento de las heridas, debido a su disponibilidad y capacidad para imitar la matriz extracelular de la piel con una estructura jerárquica, donde la matriz extracelular está conformada por fibras colágenas en su mayoría de colágeno tipo I abundantemente en la dermis, se presenta en fibrillas estriadas de 20 a 100 nm de diámetro de manera individual y agrupándose para formar fibras colágenas de mayores tamaños (Flament et al., 2015; Blair et al., 2020). Los materiales electrohilados se han considerado candidatos avanzados para apósitos en la perspectiva de la cicatrización de heridas y la regeneración de la piel, gracias a su capacidad de crear micro y nano fibras que poseen una estructura jerárquica muy similar al tejido dérmico natural que se encuentra en la matriz extracelular de la piel, donde el soporte creado por la membrana está constituido básicamente por micro y nano fibras que van desde 1 hasta 5000 nm, proveen a las células de un soporte para crecer, proliferar y migrar. Las mezclas de biomateriales, se pueden manipular de manera más eficiente y efectiva que con otras técnicas, gracias a la manipulación de la viscosidad, velocidad de hilado y colección, que pueden ser prediseñadas para obtener características concretas como el diámetro de las fibras, el tamaño de la membrana y el grosor de la misma (Wu et al., 2022), controlando las propiedades de los precursores, en comparación con otras técnicas como el sol-gel, la capacidad de formar membranas de un grosor específico es un gran diferenciador en la obtención de andamios.

Se han introducido varios enfoques de reticulación, incluidos métodos físicos, químicos y biológicos, para mejorar la estabilidad mecánica de los andamios de nano fibras a base de gelatina electrohilada. Aplicar un agente reticulante puede incidir en varias propiedades finales en la mayoría de las aplicaciones, incluidas la resistencia química a recubrimientos, propiedades de fluido de los polímeros, resistencia a bloqueos e impresión, resistencia de los recubrimientos flexibilidad de los recubrimientos, resistencia a la abrasión de los recubrimientos. Las cadenas de polímeros que no tienen agentes reticulantes, se mueven con libertad alrededor de los polímeros que están unidos por los mismos agentes. Estos biopolímeros reticulados no fluyen bajo condiciones de presión ni extracción o calor; no se hinchan en un solvente como las cadenas no unidas, lo que mejora su resistencia a químicos/solventes. De esta manera, se logra crear

recubrimientos o aglutinantes más fuertes/resistentes. La aplicación de este tipo de agentes es de gran versatilidad en los métodos descritos anteriormente debido a que sus efectos se desencadenan posteriormente en la síntesis mediante radiación. (Powell & Boyce, 2006; de Melo et al., 2020; Loo & Sarbon, 2020; Lee et al., 2022; Safari et al., 2022 ; Xu et al., 2022).

Se han explorado algunas estrategias innovadoras de electro-spinning, que incluyen electro-spinning de compósitos poliméricos (2 o más polímeros), electro-spinning de emulsión y electro-spinning coaxial, para mejorar las propiedades mecánicas, fisicoquímicas y biológicas. Además, se han utilizado numerosos componentes bioactivos y agentes terapéuticos para dotar a los materiales de vendaje de nano fibras a base de gelatina electrohilada con múltiples funciones, como antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, hemostáticas y vascularizadoras, así como otras capacidades que promueven la curación. Notablemente, las esteras de nano fibras a base de gelatina electrohiladas, integradas con funciones específicas, se han fabricado para tratar algunos tipos de heridas difíciles de curar como quemaduras y heridas diabéticas.

El electro-spinning se ha explorado ampliamente como una técnica prometedora para fabricar andamios de microfibras, que ha atraído una gran atención en los campos de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos, como la cicatrización de heridas, el transporte de fármacos, así como la ingeniería de tejidos osteocondrales y una gran variedad de usos como sustituto de membranas (Qi et al., 2021). En materiales como apósitos para heridas, tomando en cuenta que los materiales nanoestructurados se caracterizan por tener la estructura interna o la estructura superficial modulada de cero a tres dimensiones con un tamaño de escala menor de 100 nm; se dice entonces que las membranas electrohiladas poseen diversas características nano-estructurales que las hacen ideales para esta aplicación como apósito de un área de superficie específica, mejorada en comparación con las microfibras fabricadas por otros métodos de hilado en seco o en húmedo, lo que proporciona más sitios de crecimiento y adhesión celular. Las fibras generadas por electro-spinning también pueden replicar mejor la dimensión y la estructura de las fibrillas de proteína que existen en la piel y sus diversas características como: tamaño de poro que varía entre los 50 nm y 100  $\mu\text{m}$ , así como también una tendencia a la hidrólisis que le permite interactuar química y físicamente con agentes celulares, produciendo inevitablemente un microambiente que promueve la cicatrización de heridas y la regeneración; las nano fibras electrohiladas poseen una estructura similar a la matriz extracelular, que puede bloquear de manera efectiva la invasión de patógenos externos como resultado de su distribución de tamaño de poro que en general, se ha informado que el grosor de la piel humana varía dependiendo de la parte del cuerpo debido a que es un órgano altamente versátil; la piel tiene una área aproximada total de 2 m<sup>2</sup> en un adulto joven y pesa aproximadamente 5 kg, tiene un grosor de sólo 0,1 mm aproximadamente en la mayoría de las partes del cuerpo, aunque es considerablemente más delgada en la piel que rodea los ojos (0,05mm) y considerablemente más gruesa (entre 1 y 5mm) en las plantas de los pies (Flament et al., 2015); al mismo



tiempo esta distribución, proporciona una excelente permeabilidad al aire y la humedad (Liu et al., 2021) que le permite cumplir funciones como la regulación de la temperatura y la sudoración.

La técnica de electro-spinning también se puede utilizar como portador de fármacos para cargar varios agentes bioactivos y terapéuticos para mejorar la eficiencia de cicatrización de heridas y los resultados de regeneración (Saudi et al., 2022). Los andamios compósitos tienen una gran ventaja en el hecho de tener un agente que puede fungir como transportador o agente de señalización química (Jana et al., 2022; Ranjbarvan et al., 2022; Xiang et al., 2022). Uno de los comercialmente más utilizados es la hidroxiapatita (Hap) que se considera el candidato a biomaterial más prometedor para reemplazar y regenerar diferentes tejidos. Una pequeña cantidad de fase de fosfato tricálcico  $\beta$  ( $\beta$ -TCP) (Rodríguez et al., 2020) es ventajosa para la unión rápida de los agentes de adhesión celular a los naturales debido a su alta solubilidad. La síntesis de compósitos de Hap a partir de electro-spinning se considera un tema de alto potencial de aplicación junto con otras biocerámicas para formar materiales capaces de regenerar tejido (Villaseñor et al., 2021). El electro-spinning y las técnicas relacionadas como el electro-spinning/electropulverización en tándem o el electro-spinning coaxial, han demostrado gran versatilidad para desarrollar materiales fibrosos poliméricos con fuertes propiedades antimicrobianas conferidas por medio de la presencia de nanoestructuras inorgánicas adheridas en la síntesis del andamio. La incorporación de nanopartículas cerámicas aún no ha sido explotada, a diferencia de las partículas metálicas de plata y oro, así como de óxidos metálicos a base de titanio, zinc, cobre y hierro, que en la última década han sido el enfoque más desarrollado. Estos compuestos inorgánicos en el régimen nanométrico han demostrado fuertes propiedades antimicrobianas y, además, se pueden modificar o conferir otras propiedades relevantes, como propiedades mecánicas, magnéticas, catalíticas y ópticas, aumentando así la posibilidad de desarrollar materiales fibrosos multifuncionales con mayor área de aplicación (Zhang et al., 2020; Zhang et al., 2021; Elshazly et al., 2020; Augustine et al., 2020).

## 2. Biopolímeros

Los biopolímeros como se ilustra en la Figura 2, son una clase de material funcional adecuado para aplicaciones de alto valor y son de gran interés para investigadores y profesionales de diversas disciplinas. La investigación interdisciplinaria es importante para comprender los aspectos básicos y aplicados de los biopolímeros para abordar varios problemas complejos asociados con la buena salud y el bienestar (Zhu & Wagner, 2019; Rodríguez et al., 2019; Beherns & Ruder, 2021; Posada & Montes, 2022). Para reducir el impacto ambiental y la dependencia de los combustibles fósiles, se ha realizado un gran esfuerzo en la sustitución de polímeros sintéticos por materiales biodegradables, especialmente aquellos derivados de recursos naturales (de Melo et al., 2020; Lee et al., 2022; Xu et al., 2022).



Figura 2. Información sobre los biopolímeros, sus propiedades y características.

En este sentido, se han desarrollado muchos tipos de polímeros para satisfacer las necesidades de aplicaciones en constante expansión. Estos materiales están ampliando su uso en las industrias farmacéutica y médica debido a sus propiedades únicas. Los polímeros naturales son producidos por sistemas biológicos (es decir, microorganismos, plantas y animales) cuyas principales ventajas son su bioactividad, es decir, la capacidad de interactuar con el tejido circundante del huésped e inducir la deposición/proliferación celular. Además, este tipo de polímeros provoca un bajo efecto inflamatorio, pueden ser degradados por enzimas y sus productos de degradación pueden ser consumidos a lo largo del metabolismo celular. Sin embargo, los polímeros naturales son muy sensibles a la temperatura y su estructura compleja hace que sea difícil procesarlos mediante técnicas de electro-spinning. Otra desventaja bien conocida de los polímeros naturales son las propiedades altamente divergentes en función de la biofuente o lote. Generalmente, se utilizan dos tipos de polímeros naturales para la ingeniería de tejidos: (i) polisacáridos, como quitina, quitosano y alginato; (ii) proteínas, como colágeno y gelatina (Posada & Montes, 2022).

### 2.1. Desarrollo de andamios poliméricos mediante electro-spinning

Aunque hay más de cien tipos diferentes de polímeros electrohilados en fibras, el alginato de sodio es sin duda uno de los biopolímeros esenciales para fabricar andamios de micro y nano fibras electrohiladas para aplicaciones de cicatrización de heridas (Bahadoran et al., 2020; Muthulakshmi et al., 2022). Los polímeros como el polivinil alcohol tiene una excelente biodegradabilidad y biocompatibilidad, buenas propiedades de adhesión celular y alta posibilidad de modificación y funcionalización (Rodríguez et al., 2020; Gonçalves et al., 2022). La gelatina generada a partir de colágeno tiene propiedades fisicoquímicas similares a las de la piel nativa y una excelente capacidad de absorción de exudado de heridas (Yang et al., 2021). Sin embargo, la gelatina y su rápida solubilidad *in vivo* también es un inconveniente para las nano fibras de gelatina pura debido a que la hidrólisis de estas generan que las propiedades mecánicas decaigan de manera inmediata dado que la integridad física de las microfibras, se ve comprometida al momento de diluirse como proceso de la hidrólisis, estos defectos deben compensarse con la adhesión de otros agentes estabilizantes que pueden ser biopolímeros hidrófobos como el Ácido-poliláctico (PLA); los quitosanos-

bases de Schiff (Antony et al., 2019) que se emplean ampliamente como grupos protectores para modificaciones sobre el grupo funcional OH<sup>-</sup> que le permite modificar su estabilidad e hidrofobicidad basándose en procesos químicos de aminación reductiva mediante los cuales se genera un proceso uniendo el quitosano a moléculas de azúcares como: glucosa, galactosa, lactosa, etc.; introduciendo cadenas alquílicas de diferentes longitudes, siguiendo una reacción de N-alkilación para así utilizar polímeros anfífilos con solubilidad ajustable y propiedades fisicoquímicas diferenciadas, que le permitan al andamio mantener su estructura durante el proceso de migración y maduración celular en el curado de la herida. La mezcla de gelatina con otros biopolímeros naturales o biomateriales puede mejorar la hilabilidad y las propiedades mecánicas, fisicoquímicas y biológicas de las nano fibras electrohiladas generadas, haciéndolas más atractivas para la aplicación de cicatrización de heridas (Samadian et al., 2018; Liu et al., 2019; Elsayed et al., 2020; Ghorbanzadeh et al., 2021; Mohseni et al., 2021; Mutuk & Gürbüz, 2021). Aunque muchos estudios han demostrado que la integración de la terapia con medicamentos y los andamios de nano fibras a base de biopolímeros electrohilados son beneficiosos para la cicatrización de heridas, aún se desconoce cuál es el mejor componente dentro del mecanismo; la concentración y el período de liberación que promueven la cicatrización de heridas; de una manera sistemática, se puede inferir que los procesos de reproducción celular bajo tratamiento con fibras electrohiladas poseen los siguientes mecanismos de interacción y evolución.

- Inicialmente, las células son transportadas cerca de la superficie de la estera/fibras por fuerzas de flujo fisiológico y gravitatorias. Además de este transporte pasivo, el movimiento de tipo controlado está involucrado en el transporte de especies de bacterias que tienen orgánulos proteínicos llamados flagelos.
- En una segunda etapa la atracción entre el microorganismo y la superficie de las fibras electrohiladas se produce por medio de interacciones fisicoquímicas, que pueden conducir a adherencias reversibles e irreversibles, y están influenciadas por la química de la superficie y la morfología de las fibras. Las interacciones fisicoquímicas son básicamente fuerzas electrostáticas del top de Van der Waals y la formación de puentes de hidrógeno.
- Posteriormente, las células proliferan y sintetizan la matriz del biofilm (compuesto por exopolisacáridos, proteínas, lípidos, entre otros compuestos dependiendo del microorganismo). La proliferación se logra mediante la clonación de las células que conducen a la formación de colonias y, finalmente, mejoran la propagación de la superficie.
- Finalmente, durante la cuarta etapa se puede lograr la maduración del biofilm y se produce la posterior regeneración. Las biopelículas maduras son comunidades de células, en complejos que poseen una estructura tridimensional que permite el acceso a

nutrientes y oxígeno, además de proteger contra entornos hostiles

Con respecto a la morfología porosa típicamente exhibida en materiales diseñados por técnicas de electro-spinning, que poseen una porosidad variable que va desde 1 nm hasta los 400 nm con una porosidad teórica del 90% (Su et al., 2020; Bagherzadeh et al., 2013), se ha evidenciado que los apósitos fibrosos para heridas con una porosidad superior al 60% son adecuados para la cicatrización de heridas, ya que permitían la permeación y difusión del oxígeno del aire a la piel (Rodríguez et al., 2019). Además, una de estas morfologías porosas, actúa como una barrera para algunos microorganismos, siempre que el tamaño promedio entre las fibras sea menor que las dimensiones del microorganismo involucrado, siendo este mecanismo antimicrobiano bien conocido, como efecto tamiz. Es de destacar, que el efecto tamiz por sí solo no es muy efectivo, mientras que la incorporación de nanopartículas ha demostrado ser un enfoque coadyuvante.

Todos estos factores antes mencionados influyen de manera importante, para generar materiales capaces de ser producidos en masa, de manera económica y que cubran las necesidades y expectativas que requiere el tratamiento y recuperación de heridas producidas por accidentes o enfermedades degenerativas, se proporciona una visión de los candidatos compósitos en el estado del arte que son una buena promesa para innovar en este campo de la medicina regenerativa.

## 2.2. Bioregeneración de la piel

Cuando la integridad de los tejidos biológicos se pierde debido a una enfermedad o lesión, los biopolímeros se pueden usar como terapia para regenerar tejidos y restaurar la función como se esquematiza en la Figura 3. Los biopolímeros se pueden usar para crear tejidos artificiales que se pueden injertar en la región dañada (Zhu et al., 2019; Liu et al., 2021). Restaurar la función perdida con tejido diseñado es el objetivo de la medicina regenerativa, un paradigma médico emergente que tiene como objetivo aumentar los procesos de reparación naturales del cuerpo. Aunque muchos tejidos del cuerpo poseen una capacidad regenerativa significativa, como la capacidad de la piel para repararse cuando se corta, muchos tejidos críticos del cuerpo no pueden recuperarse por completo cuando se dañan. Para maximizar la regeneración funcional del tejido dañado, los ingenieros pueden usar biopolímeros para crear tejidos artificiales que se pueden implantar en el lugar de la lesión. Estos tejidos artificiales están diseñados para imitar la forma y la función del tejido natural, y los biopolímeros juegan un papel importante como material para facilitar este proceso (Behrens & Ruder, 2021). Los biopolímeros comunes utilizados en electro-spinning para aplicaciones de ingeniería de tejidos incluyen poli (ácido láctico-co-glicólico), poli (ácido l-láctico-co-ε-caprolactona), colágeno, seda, fibrinógeno y quitosano. Las fibras electrohiladas ofrecen un entorno con alta porosidad dentro del cual las células se pueden cultivar con éxito en andamios que poseen profundidad suficiente como para la proliferación celular (Medeiros et al., 2021; Donya et al., 2021; El-Naggar et al., 2021). Los avances recientes en los andamios de electro-spinning para la ingeniería de tejidos,

incluyen el hilado con nuevos materiales compósitos y la inclusión de aditivos poliméricos para mejorar propiedades físicas como la conductividad eléctrica, que pueden ser útiles para recrear tipos de tejido eléctricamente activos como el miocardio (Mohseni et al., 2021). Las fibras electrohiladas también pueden someterse a un procesamiento posterior, como el hilado de las fibras que puede actuar como un andamiaje macroscópico o mediante el trenzado de láminas de fibras electrohiladas para mejorar la resistencia a la tracción.

Los tejidos modificados deben diseñarse para imitar y, en última instancia, replicar el tejido natural si se quiere que la regeneración se realice por completo. Los tejidos biológicos naturales están compuestos por células contenidas dentro de una matriz extracelular (ECM), un andamio polimérico basado en proteínas que imiten la estructura química y morfológica de la ECM proporciona al tejido una estructura mecánica al mismo tiempo que coordina las señales bioquímicas que mantienen la fisiología celular normal (Zhang et al., 2020). Los materiales que pueden recapitular las propiedades de la ECM se pueden emplear en la construcción de tejidos de ingeniería artificial para la medicina regenerativa. Los andamios que imitan ECM se pueden diseñar a partir de una variedad de materiales, incluidos metales y cerámicas, pero los biopolímeros se emplean a menudo como el material de andamiaje de elección.

Los biopolímeros son adecuados como andamios de tejido artificial por múltiples razones. En primer lugar, los andamios de biopolímeros se pueden diseñar para que coincidan con la amplia gama de propiedades mecánicas que se encuentran en los tejidos nativos, en segundo lugar, los andamios de biopolímeros se pueden diseñar de modo que el andamio artificial implantado se degrade al mismo ritmo que las células locales que lo reemplazan y remodelan con su propia ECM natural (Norris et al., 2020; Mazzoni et al., 2021). Una vez que el andamio de biopolímero se degrada por completo, lo ideal es que la ECM natural sea el único material de andamiaje que queda presente dentro del tejido regenerado, lo que minimiza la persistencia a largo plazo de los materiales artificiales in vivo (Zhu & Wagner, 2019; Zhang et al., 2020; Behrens & Ruder, 2021). En tercer lugar, los andamios de biopolímeros pueden diseñarse para liberar factores de crecimiento clave a medida que se disuelven, coordinando los comportamientos celulares a medida que se replican y forman tejidos maduros y funcionales (Mazzoni et al., 2021). Las propiedades mecánicas, la tasa de degradación y la integración con los factores de crecimiento, son todas consideraciones necesarias para crear andamios que sirvan como tejidos artificiales en la medicina regenerativa

### 3. Las biocerámicas y su aplicación en andamios

Las biocerámicas son biomateriales inorgánicos que incluyen cerámicas cristalinas, vidrios amorfos y vitrocerámicas. Las estructuras cerámicas de diferentes tamaños y con propiedades de gran interés en el uso de la medicina regenerativa, han surgido como compuestos prometedores para desarrollar andamios y dispositivos con mejor rendimiento bioactivo, que los que contienen compuestos orgánicos típicos, como antibióticos y biocidas.

Del mismo modo, las nanopartículas antimicrobianas, incluidos el óxido de zinc, la hidroxiapatita dopada, el dióxido de titanio, la plata y los análogos de oro, han demostrado algunas ventajas, como su mayor estabilidad química y térmica, que pueden dar lugar a una nueva generación de dispositivos biomédicos con una actividad antibacteriana mejorada, así como propiedades mecánicas y térmicas mejoradas y otras propiedades de interés como la reabsorción, la señalización química y la regeneración celular (Lv et al., 2017; Medeiros et al., 2021). En este contexto, los informes más recientes relacionados con enfoques para la obtención de fibras poliméricas/biocerámicas antimicrobianas por medio de electro-spinning utilizando biocerámicas y técnicas relacionadas se abordan en las secciones posteriores de esta revisión. También se analizan algunos conceptos importantes de las técnicas electro hidrodinámicas y polímeros portadores de biocerámicas típicos, destinados al diseño de dispositivos biomédicos. Por último, se detalla el principal mecanismo de adhesión microbiana a las fibras biopoliméricas/biocerámicas, así como el relacionado con la actividad antimicrobiana asociada a las fibras compuestas que contienen nanopartículas (Zhang et al., 2021).

En la ingeniería de tejidos se emplean varios tipos de biocerámicas, incluidos los fosfatos de calcio, los vidrios bioactivos y las vitrocerámicas. Estos andamios, poseen un alto potencial como biomateriales en medicina regenerativa. Además, junto con otros materiales, como polímeros, los andamios cerámicos pueden usarse para fabricar andamios compuestos caracterizados por una alta biocompatibilidad, eficiencia mecánica y capacidades de carga que hacen que estos biomateriales sean adecuados para aplicaciones de medicina regenerativa (Liu et al., 2020). Por lo general, las biocerámicas se han utilizado para reparar tejidos duros, como defectos óseos y dentales. Recientemente, en el campo de la ingeniería de tejidos blandos, esta forma de andamio también ha mostrado aplicaciones prometedoras. De hecho, los tejidos blandos están continuamente expuestos a daños, como quemaduras o traumatismos mecánicos, tumores y patologías degenerativas y, por lo tanto, miles de personas necesitan intervenciones reparadoras como las terapias basadas en biomateriales. Se sabe que los andamios pueden afectar la capacidad de unirse, proliferar y diferenciar células similares a las de los tejidos autólogos.

Una clase diferente de biocerámicas emergentes para fines de regeneración de tejidos son los silicatos de calcio; esta clase de biocerámicas incluye una amplia gama de composiciones, incluyendo también minerales naturales, que se pueden obtener por síntesis en laboratorio, por reacción de sales de calcio con sílice (Li et al., 2018). La presencia de sitios superficiales ricos en calcio y de sílice confiere a los silicatos de calcio la capacidad de establecer vínculos estrechos con los tejidos circundantes, particularmente cuando se trata de la regeneración ósea. Por otro lado, la capacidad de liberación de iones  $\text{SiO}_4$ , durante la degradación de los silicatos de calcio proporciona efectos biológicos que también pueden ser adecuados para la curación de tejidos blandos, particularmente para la regeneración de la piel, como la estimulación de la angiogénesis y apoyo a la síntesis y depósito de colágeno tipo I.

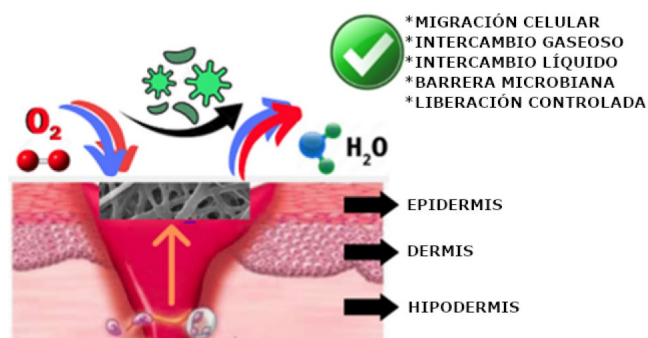


Figura 3. Diagrama y características del funcionamiento selectivo, gracias a las micro y nanofibras de un andamio.

En casos de daño vascular cutáneo extenso, el tejido de la piel pierde la capacidad de autorrenovación, como se muestra en heridas diabéticas donde la actividad de angiogénesis está reducida. En este escenario, el silicato biocerámico favorece la reparación tisular. Los silicatos de calcio promueven la angiogénesis permitiendo las expresiones del factor de crecimiento endotelial vascular y de su receptor en fibroblastos dérmicos humanos y células endoteliales de la vena umbilical humana. La actividad potencial de los silicatos de calcio en la curación de heridas diabéticas en fibroblastos inducidos con alto contenido de glucosa, confirmaron que los silicatos de calcio mejoran el proceso de cicatrización de heridas estimulando la proliferación, migración y diferenciación de células. Otro aspecto importante de los silicatos de calcio es la presencia de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , que liberados en el medio ambiente provocan un aumento del pH que conduce a la adquisición de actividad antibacteriana. Los silicatos de calcio son agentes de señalización química importantes, no solo para la reparación de la piel, sino también para la curación de la necrosis miocárdica, el cartílago articular, el tejido adiposo y el crecimiento de la neovascularización. Se necesitan más investigaciones para conocer todas sus aplicaciones y mecanismos de acción después de la implantación en el tejido lesionado (Granados et al., 2022; Han et al., 2023).

Las biocerámicas, esquematizadas en la Figura 4, se utilizan con frecuencia en medicina como andamios para reemplazar, regenerar tejidos dañados y para construir andamios con polímeros. En este sentido, las propiedades fisicoquímicas de las biocerámicas como los fosfatos de calcio son eficaces para la instrucción celular y el impulso del metabolismo natural, gracias a la composición biomimética (Medeiros et al., 2020; Gul & Khan 2020). La literatura temprana sobre la capacidad biológica de los fosfatos de calcio se remonta a 1920, desde entonces, se ha desarrollado y consolidado una cantidad considerable de información y datos sobre su química, formulaciones y propiedades. Debido a su composición, que se asemeja al tejido óseo inorgánico, la hidroxiapatita (Hap) [Rodríguez et al., 2020; Sánchez et al., 2021; Rodríguez et al., 2018] es un material con múltiples usos potenciales que pueden desarrollarse como nanopartículas o ensamblarse en nanoestructuras, funcionando así, como andamios con características físicas, químicas, mecánicas y biológicas adaptadas a diferentes tejidos objetivos, particularmente para la regeneración de tejidos duros. A pesar de esta prevalencia, la Hap, se ha explorado recientemente

también con el fin de mejorar el cuidado de la piel, particularmente cuando se emplea como nanopartículas incrustadas en matrices bioorgánicas, donde la alta dilución de la fase inorgánica puede ayudar a lograr efectos bioestimuladores que mejoran la calidad en la sustitución de la piel, mejorando la firmeza y la resistencia mecánica, además de mantener la regeneración ante daños derivados de la exposición solar, del contacto con diversas sustancias químicas nocivas o debido al acné. En este sentido, se encontró que la Hap puede actuar como una excelente barrera cutánea, particularmente útil cuando el estrato córneo protector resulta dañado y proporciona una capacidad insuficiente para contrarrestar los efectos ambientales nocivos o la pérdida de agua. Estudios anteriores destacan que la afinidad entre la Hap y el colágeno natural de la piel, así como la biodisolución progresiva de las nanopartículas en sus iones  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{PO}_3^{4-}$ , proporcionan una base segura para la eficacia del Hap en la cicatrización de la piel, a la neoformación de colágeno de la piel y la recuperación de las características funcionales y estéticas sin efectos adversos, por lo que hoy en día este biocerámico está aprobado por la FDA para muchas aplicaciones en el cuidado de la piel (Rodríguez et al., 2020; Villaseñor et al., 2021; Mazzoni et al., 2021). La relación de sus características tales como tamaño de partícula de cristal, fase, morfología, le permiten interactuar de diversas maneras con el receptor biológico debido a que, la morfología de la Hap, puede variar de acuerdo con el método de obtención, por ejemplo: nanopartículas en forma de agujas con dimensiones de 246 nm de largo y 43 nm de ancho o nanopartículas esféricas con 54 nm de diámetro utilizadas en ensayos con células cancerosas que comprobaron que el mejor efecto inhibitorio se obtuvo para las nanopartículas de Hap en forma de aguja, reduciendo en un 73% la proliferación de las células cancerígenas. Estos resultados proponen que la morfología de las nanopartículas de Hap es un factor esencial para modificar el comportamiento celular dentro del fluido fisiológico (Rodríguez et al., 2017; Cerón et al., 2019; Sánchez et al., 2020; López et al., 2020; Ortiz et al., 2021; Sánchez et al., 2022).

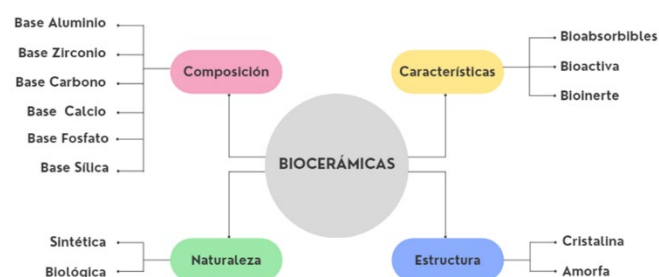


Figura 4. Clasificación de los tipos de biocerámicas existentes y sus diferentes propiedades.

#### 4. Electro-spinning de andamios compósitos cerámica/polímero

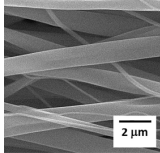
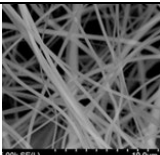

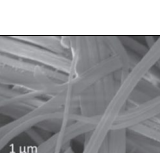
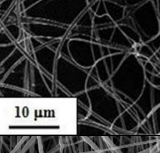
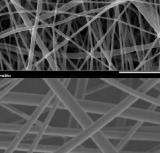

Las fibras poliméricas compuestas ideales, deben poseer una superficie rica en nanopartículas para exhibir una actividad

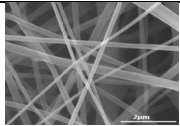
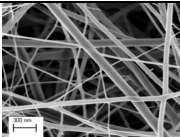
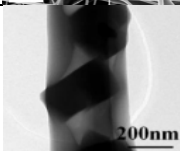
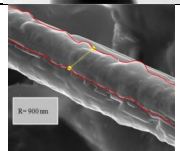
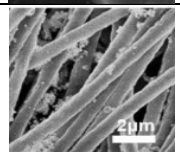
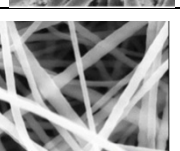
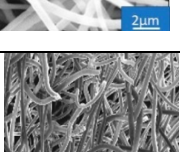
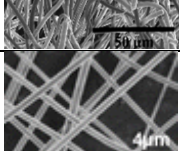
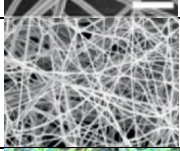
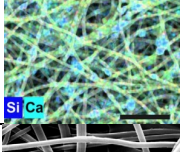
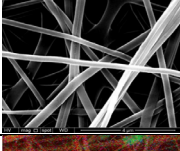
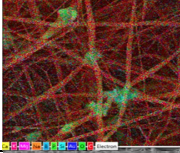
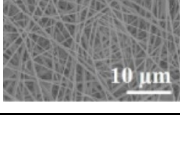


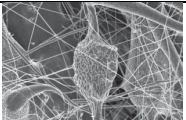
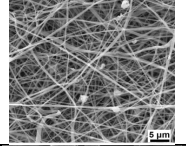
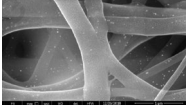
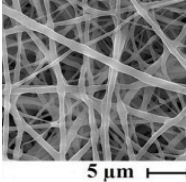
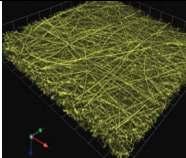
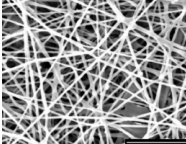
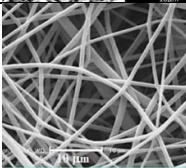
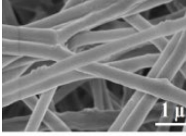
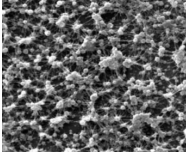
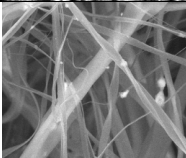
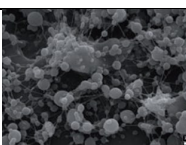
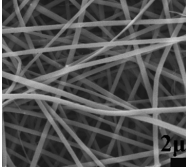
antimicrobiana adecuada para su uso en dispositivos médicos, lo cual es muy difícil de lograr únicamente empleando el electro-spinning, ya que las nanopartículas están embebidas en la parte interna de las fibras. El procedimiento consiste en crear fibras con morfología de núcleo y cubierta, donde esta última contiene nanopartículas (Solanki et al., 2021; Luginina et al., 2020). Estas fibras particulares pueden obtenerse exclusivamente por una técnica alternativa, llamada electro-spinning coaxial, que se basa en los mismos principios del electro-spinning simple, pero el sistema que expulsa la solución de polímero consta de dos capilares coaxiales con diferentes diámetros, los dos fluidos convergen formando el núcleo de un polímero cubierto por otro sistema polimérico. La segunda solución polimérica, podría contener nanopartículas específicas para producir una funda compuesta con propiedades antimicrobianas mejoradas (Rodríguez et al., 2019).

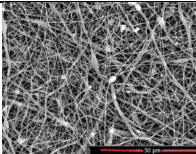
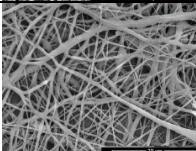
El electro-spinning es el enfoque más reportado para la obtención de fibras compósitas como se ilustra en la Tabla 3, y consiste en preparar una solución polimérica que contiene las nanopartículas correspondientes con alguna bioactividad específica. La principal ventaja de este enfoque es su relativa sencillez, lo que produce fibras poliméricas con nanopartículas en su mayoría incrustadas (sin embargo, algunas partículas podrían migrar a la superficie de las fibras durante el proceso de electro-spinning). Por otro lado, la principal desventaja está relacionada con la baja eficiencia antimicrobiana debido precisamente a la incorporación de nanopartículas, lo que reduce el área superficial propensa a interactuar con los microorganismos patógenos (Lv et al., 2017; Zhang et al., 2020; Elsayed et al., 2020; Mutuk & Gürbüz, 2021; Donya et al., 2021; Luginina et al., 2020; Wang et al., 2021).

Tabla 3. Andamios compósitos biopolímero/biocerámico que componen el estado del arte en tratamiento de heridas.

Componentes	Nombre	Propiedades	Tamaño de fibra	Morfología	Ref.
Sílice (SiO <sub>2</sub> ) Sílice (SiO <sub>2</sub> )–Vidrio bioactivo (58 % SiO <sub>2</sub> , 38 % CaO, 4 % P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	Híbridos de sílice	No citotóxico, biocompatible, facilita el crecimiento homogéneo de hidroxiapatita carbonatada tipo floe layer en un corto periodo de inmersión. Rápido crecimiento celular con funciones específicas de hepatocitos por volumen de sustratos. Promueven un aumento de la hidrofilia del material, mejorando la adhesión celular	107-500 nm		(Shahhosseinia et al., 2018)
Hidroxiapatita (Ca-10(PO <sub>4</sub> )-6(OH))–Sílice (SiO <sub>2</sub> )	Híbridos de hidroxiapatita	No citotóxicos, biocompatibles, bioactivos, tienen un alto porcentaje de viabilidad en un linaje de fibroblastos, estimulan el crecimiento celular, sirven de soporte celular y permiten el anclaje de las células. Promueven la reducción de la inflamación de la incisión en ensayo in vivo tras seis semanas de intervención quirúrgica.	110 nm		(Garibay et al., 2021)
Sílice (SiO <sub>2</sub> )-Plata (0,05, 0,1 y 0,15 Ag) Plata- Vidrio bioactivo (2 % B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 68–69 % SiO <sub>2</sub> , ~1 × 10–3 Ag <sub>2</sub> O, 29–30 % CaO)	Nanofibras que contienen plata	Inhiben la proliferación de Escherichia coli con un efecto antibacteriano a largo plazo, proporcionando potencial antibacteriano al lecho de la herida. No citotóxico, promueve el crecimiento celular en un amplio rango de concentración. Permiten la carga de fármacos como la Tetraciclina (TC) y tienen la capacidad de retrasar la liberación de TC y mantener la actividad antibacteriana, inhibiendo el crecimiento bacteriano por un período de siete días.	200-300 nm		(Wan et al., 2021)
Sílice (100-X% SiO <sub>2</sub> )–Calcio (X% CaO), con X: 0, 20, 30, 40	Nanofibras que contienen calcio	Aumenta la producción del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF) en una línea celular de fibroblastos dérmicos humanos (CD-18CO) y promueve una mejor cicatrización de heridas en comparación con el control.	210-340 nm		(Norris et al., 2020)
Vidrio bioactivo–Boro (2% B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 68–69% SiO <sub>2</sub> , 29–30% CaO)	Nanofibras que contienen boro	Tasas de cicatrización de heridas más altas después de 24 h de prueba. La presencia de boro promovió la cicatrización en un 82% y aumentó la proliferación celular.	200-900 nm		(Saha et al., 2020)
poli (L-lactida) (PLLA)/ Concha de ostra (OS)	PLLA/OS	Los andamios de nanofibras PLLA/OS proporcionan una superficie para la unión, proliferación y diferenciación de células madre.	500-1000 nm		(Didekhaniet al., 2018)
Vidrio-cobre bioactivo de borato (6% Na <sub>2</sub> O, 8% K <sub>2</sub> O, 8% MgO, 22% CaO, 54% B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 2% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 3% CuO)	Nanofibras que contienen cobre	Capacidad prometedora para estimular la angiogénesis y curar defectos cutáneos de espesor total.	0.4–1.2 µm		(Zhao et al., 2015)

Acetato de celulosa (CA) (39,7 % en peso de contenido de acetilo, promedio de Mn = 50 000 g/mol) y nanopolvo de vidrio bioactivo (45% SiO <sub>2</sub> , 24.5% Na <sub>2</sub> O, 24.5% CaO y 6% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	Acetato de celulosa y vidrio bioactivo	Actividad antimicrobiana, herida inducida en ratas diabéticas con cicatrización completa durante un periodo limitado de 10 días	100-200 nm		(Sharaf et al., 2022)
Nanofibras de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)/PEO cargada con beta-glucan (βG)	HPMC, PEO, βG	βG activa el sistema inmune innato al unirse a los receptores de dectina-1 en macrófagos, células dendríticas y neutrófilos para transformar los macrófagos de M1 a M2.	50-200 nm		(Grip et al., 2018)
NO@HKUST-1 (MOFs)/PCL	NO@HKUST-1/PCL/Gel	La membrana de nanofibras puede promover angiogénesis e inhibir inflamación. Cu <sup>2+</sup> liberado por HKUST-1 y NO pueden promover cooperativamente crecimiento de células endoteliales.	200-250 nm		(Zhang et al., 2020)
BGs (BGnf)	Butiral de polivinilo (PVB) BGs	Los BG pueden cambiar el microambiente celular al liberar Si <sup>4+</sup> que estimula la expresión del factor inducible por hipoxia-α (HIF-α) y, por lo tanto, promueve la angiogénesis de las células endoteliales.	900 nm		(Elshanzly et al., 2020)
Polidopamina (PDA) modificadas con ácido poliláctico (PLA)/PCL cargadas con BG (BGs/PDA/PM)	PLA, PCL BGs	Si <sup>4+</sup> liberado de las membranas de nanofibras BGs/PDA/PM puede estimular la expresión de HIF-α y promover la angiogénesis	700-900 nm		(Jiang et al., 2020)
PCL cargado con SPC	PCL SPC	El factor inducible por hipoxia-1α (HIF-1α) promueve la cicatrización de heridas diabéticas al promover la angiogénesis. La hipoxia a largo plazo causará deficiencia de HIF-1α. El suministro de oxígeno de SPC juega un papel importante en la cicatrización de heridas diabéticas. Membranas de nanofibras	0.473±0.9 μm		(Chen et al., 2019)
Membranas de poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBV) con n-CeO <sub>2</sub> incorporado	PHBV n-CeO <sub>2</sub>	Durante la fase de inflamación, las ROS producidas por nCeO <sub>2</sub> pueden inhibir el crecimiento bacteriano y promover la cicatrización de heridas diabéticas.	1.87 ± 2.27 μm		(Augustine et al., 2020)
BG@PLA/Gel	PLA, Gel BGs	El Si <sup>4+</sup> liberado de la membrana de nanofibras BGs@PLA/Gel puede regular al alza la expresión del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) y, por lo tanto, regular al alza la expresión de factores proangiogénicos como bFGF y VEGF	400 nm		(Zhang et al., 2020)
CS-PVA incorporada por BG (BGs-TFM)	PVA, CS BGs	BGs-TFM regula al alza los factores de crecimiento VEGF y TGF-β, regula a la baja los factores inflamatorios TNF-α e IL-1β y promueve la regeneración epitelial y la deposición de colágeno. Membrana de nanofibras de tres capas	400 nm		(Chen et al., 2019)
PCL/gel que contiene partículas biocerámicas a base de silicato (NAGEL)	PCL, Gel NAGEL	El andamio compuesto de nanofibras PCL/Gel puede promover la curación de heridas diabéticas al promover la angiogénesis, la deposición de colágeno, la reepitelización y la inhibición de la inflamación	800-2000 nm		(Lv et al., 2017)
CS/PVA/ZnO	PVA, CS ZnO nanopartículas	Las nanopartículas de ZnO tienen propiedades bactericidas y la estructura porosa de la membrana de la fibra puede promover la proliferación de fibroblastos y el reclutamiento de macrófagos, y así acelerar la contracción de la herida. Membranas de nanofibras	313.61±5.37 nm		(Ahmed et al., 2018)
Poli(sebacato de glicerol) (PGS) y poli(épsilon caprolactona) (PCL) y vidrio bioactivo	PCL/13-93BS	El prepolímero de PGS mejoró la rigidez del andamio, mientras que la incorporación de partículas de BG condujo a la disminución general de las propiedades mecánicas, debido a que los iones se liberan de forma controlada después de 24 horas en contacto con fluido. Membranas de nanofibras	1.1 ± 0.7 μm		(Luginina et al., 2020)
Acido poli láctico (PLA) y nanopartículas de Zinc y Silicio.	PLA/ Zn/Si	Apósito compuesto para heridas para la regeneración del folículo piloso y la cicatrización de heridas por quemaduras en la piel	1 μm		(Zhang et al., 2021)

Policaprolactona/bio-vidrios; 50 mol% SiO <sub>2</sub> , 24 mol% Na <sub>2</sub> O, 24 mol% MgO and 2 mol% CoO	PCL/BGs	Aumento significativo en la expresión de VEGF en fibroblastos cuando se usan medios acondicionados de los andamios y CoCl <sub>2</sub> , en comparación con el medio de crecimiento. Liberación controlada de las nanopartículas.	1 - 75 $\mu$ m		(Solanki et al., 2021)
Policaprolactona (PCL)/gelatina/óxido de magnesio (MgO) (PCL/gelatina/MgO)	PCL/gelatina/MgO	Papel crucial del MgO incorporado en la mitigación de la inflamación y la promoción de los procesos de curación, los capilares formados indican una angiogénesis mejorada de la formación de redes vasculares maduras	200 – 1000 nm		(Liu et al., 2021)
Policaprolactona/Ag/hidroxiapatita	Ag-Hap@PCL	Ofrece una buena integración y adhesión entre el implante y el tejido receptor. Las células sanas podrían activarse para diferenciarse en miofibroblastos, lo que podría cerrar la herida. Liberan iones de magnesio (Mg <sup>2+</sup> )	100 – 500 nm		(Hassan et al., 2021)
Polycaprolactone/ nanopartículas de Óxido de Zinc (ZnO) /Urtica dioica	PCL/ Urtica dioica/ ZnO NPs	Urtica dioica y 1% en peso de NP de ZnO presentaron la mayor actividad antibacteriana contra E. coli y S. aureus. Aunque la incorporación de Urtica dioica incrementó la viabilidad celular aproximadamente del 91 % al 93,2 %, la mayor viabilidad fue para el fibroblasto L929 (97,8 %).	100 – 300 nm		(Ghiyasi et al., 2021)
Ácido poliláctico / SG5 con una composición de CaO:P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :Na <sub>2</sub> O:TiO <sub>2</sub> (44.5:44.5:6)	PLA-SG5	Promovió el aumento de la vascularización, la formación de tejido de granulación y la deposición de colágeno. Membranas de nanofibras.	648.1– 72.2 nm		(Perez et al., 2021)
Acetato/gelatina/hidroxiapatita	CA/Gel/n-Hap	El análisis histomorfométrico mostró que los apósitos que contenían 25 mg de nanopartículas de Hap representan la mayor angiogénesis y reepitelización.	316 ± 115 nm		(Simadian et al., 2018)
Polivinilpirrolidona-cáscara de huevo Nanofibras de óxido de grafeno reducidas en membrana	PVPA/ESM /rGO	2% en peso de rGO dentro de la red interpenetrante de PVPA-ESM, respectivamente, aumentó y redujo su proporción de degradación e hinchazón.	10–300 nm		(Ghorbanzadeh et al., 2021)
Curcumina/Fe-SiO <sub>2</sub>	CRM/Fe-SiO <sub>2</sub>	Efectos sinérgicos entre iones y flavonoides se puede utilizar para aumentar la bioactividad de los biomateriales.	200 nm		(Zhang et al., 2021)
Poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF)- quitosano-nanofibras de gelatina y nanopartículas de sílice mesoporosas MCM41	PVDF/QS/ Gel/MCM41	Los resultados obtenidos sugieren los nuevos materiales para apósitos para heridas basados en la idea de la estructura de gel-fibra-partículas de estímulos bioeléctricos.	200-700 nm		(Mohseni et al., 2021)
Acetato de celulosa (CA) encapsulado con hidroxiapatita modificada (Hap) con diferentes contenidos de Cu	CA/Hap/Cu Nps	Fijación de células HFB4, propiedades antibacterianas	0.8–3.9 $\mu$ m		(El-Naggar et al., 2021)
Hidroxiapatita (HaP), quitosano (CH) y nanoláminas de grafeno (GNS)7 GNS y Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub> (SN) titanio híbrido reforzado con polvo binario (Ti)	Hap-CH-GNS Ti- SN-GNS	Las nanofibras que contienen plata dopadas con Hap sobre compuestos de Ti mostraron la mejor propiedad antibacteriana	100 nm		(Sergi et al., 2020)
Complejo de polielectrolito reforzado con hidroxiapatita	TCH/n-Hap/CG	Propiedades fisicoquímicas favorables que incluyen estabilidad mecánica/térmica, biocompatibilidad y capacidad de absorción	353 ± 40 nm		(Granados et al., 2022)

Ácido poliláctico modificado con hidroxiapatita/CdSe	PLA/Hap/CdSe	Alta proliferación de células cultivadas. Aumento de la proliferación de fibroblastos	0.33 to 2.52 $\mu\text{m}$		(Lima et al., 2021)
Sustituciones conjuntas de talio/vanadato (TL/V) a través de hidroxiapatita/Policaprolactona (Hap@PCL)	TL/V-Hap@PCL	El crecimiento celular mostró que las líneas celulares de fibroblastos proliferaron y crecieron de manera constante a través del andamio de nanofibras soportado con nanopartículas de hidroxiapatita modificada.	0.2–0.8 $\mu\text{m}$ to 43–80 nm		(El-Naggar et al., 2021)

Las fibras poliméricas recubiertas de nanopartículas se pueden diseñar mediante dos técnicas. Una de ellas implica un proceso de dos pasos, es decir, primero electro-spinning para obtener fibras poliméricas limpias, a partir de la solución correspondiente, seguido de la deposición de las nanopartículas antimicrobianas mediante varias técnicas bien conocidas, como la pulverización catódica o la impregnación (Chaudhari et al., 2016). La segunda técnica, es un proceso en tándem denominado electro-spinning/electro-spraying, que consiste en un electro spinning simultáneo de una solución polimérica y la electro-pulverización de la correspondiente dispersión de nanopartículas antimicrobianas. Ambas técnicas se han utilizado para mejorar las propiedades que dependen del área superficial de las nanopartículas, como la actividad antimicrobiana; sin embargo, una preocupación no investigada está relacionada con la adhesión y pérdida de nanopartículas. Comparando las técnicas, el proceso en tándem de electro-spinning/electro-pulverización tiene la ventaja de producir fibras poliméricas recubiertas de nanopartículas en un solo paso. Desafortunadamente, se necesitan equipos complementarios (por ejemplo, electro-pulverización) para llevar a cabo la fabricación de las fibras compósitas, lo que aumenta la inversión tecnológica inicial. Otra técnica destacada, es el electro spinning coaxial (Elshazly et al., 2020), gracias a esta novedosa técnica se puede preparar una membrana de nanofibras cargada de fármaco mediante electro-spinning utilizando una solución modelo de fármaco y polímero; sin embargo, la liberación del fármaco de la membrana de nanofibras de forma segura y controlada es aún un desafío en la liberación inicial (Pant et al., 2019). Emplear un diseño de núcleo-vaina, proporciona una solución prometedora para controlar la explosión en liberación inicial. Numerosos estudios, han informado sobre la preparación de nanofibras de núcleo y cubierta mediante electro-spinning coaxial para aplicaciones de administración de fármacos, que se puede realizar en un aparato similar utilizado para el electro-spinning convencional, sin embargo, el dispositivo de eyección está formado por agujas concéntricas, por lo que al expulsar las soluciones de ellas se recogen las fibras núcleo-vaina, siendo la síntesis coaxial un gran avance en las membranas compósitas de liberación controlada. La combinación con otras técnicas relacionadas con el electro-spinning podría usarse para generar una variedad de morfologías con aplicaciones potenciales como dispositivos antimicrobianos para soluciones médicas y ambientales.

Los andamios compósitos, biopolímero/biocerámica descritos en la Tabla 3 son una revisión del estado del arte respecto a aquellos andamios que cumplen con funciones de bioactividad, reabsorción y regeneración para tejido dérmico. Por lo tanto, es importante investigar la interacción entre las biocerámicas

y las células derivadas de los tejidos blandos para promover la cicatrización de los tejidos. Los andamios biomiméticos se emplean con frecuencia como sistema de administración de fármacos utilizando varias moléculas terapéuticas para aumentar su rendimiento biológico (FBI, 2022), lo que lleva a productos definitivos con funcionalidades innovadoras. También se presentan datos sobre avances recientes en biocerámicas porosas y compósitas como los bio-vidrios para la reparación de tejidos.

## 5. Discusión

Aunque se ha dedicado mucho esfuerzo en mejorar las opciones de tratamiento y manejo de las heridas, no se han observado cambios en las prácticas clínicas. Las limitaciones críticas que enfrentan los equivalentes de piel autóloga, preferidos hoy en día, como una opción de tratamiento, incluyen expansión celular subóptima, respuestas inmunogénicas, cobertura inadecuada de sitios anatómicos difíciles, infecciones, dolor y morbilidad durante el período de tratamiento. Los apósitos electrohilados con bioactividad mejorada pueden promover una regeneración tisular eficaz. Además, a través de esta técnica relativamente fácil y escalable, se han desarrollado diversos materiales nanoestructurados en forma de filamentos, destacando la capacidad de las construcciones electrohiladas para estimular la migración celular y facilitar la expansión celular, acelerar el cierre de heridas, controlar la inflamación y prevenir respuestas inmunogénicas, mientras alivian el dolor y previenen formación de biopelículas a través de la liberación de fármacos relevantes.

Las heridas dérmicas crónicas pueden tener consecuencias graves; por lo tanto, requieren un tratamiento y cuidado especial. Los andamios nano fibrosos electrohilados han demostrado su eficacia para proporcionar este tratamiento especial. En esta revisión, se abordan los diferentes métodos y enfoques para la obtención de membranas compósitas plausibles para fungir como andamios celulares en la regeneración dérmica, así como ejemplos seleccionados de sustancias bioactivas que se pueden cargar en el andamio para maximizar su eficacia terapéutica. Los estudios antes mencionados prevén, en un futuro cercano, el desarrollo de productos comerciales, metodologías y materiales sólidos en el campo del uso de andamios nano fibrosos para la cicatrización de heridas y la regeneración de la piel. Los materiales de electrohilados se han considerado como candidatos avanzados para apósitos en la perspectiva de la cicatrización de heridas y la regeneración de la piel, originados por su alta porosidad y



permeabilidad al aire y la humedad, rendimiento de barrera, eficaz contra patógenos externos y la propiedad de imitar las fibrillas de matriz extracelular. La gelatina compósita, es uno de los biomateriales naturales más importantes para el diseño y construcción de apósitos electrohilados, debido a su excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad, y gran capacidad de absorción de exudado. Se han introducido varios enfoques que incluyen métodos físicos, químicos y biológicos para mejorar la estabilidad mecánica de las esteras de fibras a base de gelatina electrohilada. Se han mencionado los procesos de algunas estrategias innovadoras de electro-spinning, que incluyen electro-spinning de mezcla, electro-spinning de emulsión y electro-spinning coaxial, para mejorar las propiedades mecánicas, fisicoquímicas y biológicas de las esteras a base de biopolímeros. Además, se han incluido numerosos componentes bioactivos y agentes terapéuticos para dotar a los biomateriales compósitos electrohilados con múltiples funciones, como lo son las antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, hemostáticas y vascularizadoras, así como otras capacidades que promueven la curación. Notablemente, los andamios de nano fibras a base de gelatina compósita electrohiladas, integradas con funciones específicas para tratar algunos tipos de heridas difíciles de curar que contienen quemaduras y heridas diabéticas [101], las heridas crónicas, incluidas las úlceras arteriales, diabéticas, por presión y venosas, son una grave amenaza para la salud humana, tardan décadas en sanar y se acompañan de complicaciones graves, amputaciones e incluso la muerte. Los apósitos pasivos tradicionales para heridas no son lo suficientemente efectivos para el cuidado de heridas crónicas, ya que solo pueden brindar protección contra la exposición y el equilibrio húmedo. El desbridamiento de tejidos y el control de infecciones necesitan cirugía y administración de fármacos. En general, se ha prestado mucha atención a los nuevos biomateriales que integran el cuidado y el tratamiento de heridas y necesitan un mayor desarrollo. La herida infectada es un tipo clásico de heridas crónicas. Idealmente, las heridas de asepsia pasarán por la fase inflamatoria después de 2 a 5 días y pasarán gradualmente a las fases de proliferación y remodelación. La inflamación excesiva y prolongada es desagradable y provoca inevitablemente un retraso en la cicatrización e incluso la muerte. En realidad, las heridas crónicas, incluidas las diabéticas y las úlceras, difícilmente podrían pasar de la fase inflamatoria. La desinfección de las heridas infectadas y la prevención de la invasión de bacterias durante todo el procedimiento de cicatrización son esenciales para el tratamiento de las heridas. Además, se ha demostrado que los biomateriales conductores exhiben actividad antioxidante y mejoran la unión, migración y proliferación celular, lo que beneficia tanto a las fases inflamatoria, de proliferación como de remodelación. En general, los biomateriales podrían mejorar la cicatrización de heridas a través de múltiples vías. Sin embargo, considerando el complejo el tratamiento en diferentes heridas, especialmente para heridas crónicas, los biomateriales diseñados como andamios deben adaptarse con funciones múltiples o combinarse con otros agentes bioactivos específicos [102]; la curación de heridas es una sucesión compleja de eventos desencadenados por daños en las superficies dérmicas. Normalmente, la curación progresa a través de cuatro fases secuenciales, a saber, hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Las heridas que presentan inflamación

persistente durante más de 14 días se clasifican como crónicas y que no cicatrizan. Dado que las heridas crónicas requieren múltiples visitas al hospital y ciclos de tratamiento prolongados; debido a que los andamios sintéticos muestran respuestas prometedoras en la medicina regenerativa de estos padecimientos se espera poder curar heridas crónicas en un menor tiempo.

## 6. Conclusión

Este trabajo proporciona una revisión detallada de los materiales de apósitos de nanofibras a base de gelatina electrohilados sin o con agentes terapéuticos para aplicaciones de curación de heridas y regeneración de la piel, lo que requiere generar perspectivas hacia el futuro de la ingeniería de tejidos, así como nuevas tecnologías de biopolímeros para mejorar aún más el diseño de andamios y crear tejidos de ingeniería que puedan adoptarse ampliamente en la clínica. Los andamios exitosos deben equilibrar la biocompatibilidad, la biodegradabilidad, las propiedades mecánicas y la capacidad de fabricación al tiempo que promueven la unión celular de los tipos de células correctos, previenen la unión de tipos de células incorrectos (como en la adhesión de plaquetas durante la trombosis) y promueven la proliferación, diferenciación y depósito de biofilm. El campo de la biología sintética, que emplea las herramientas de la ingeniería genética para crear nuevos materiales, combustibles y terapias, será valioso para producir nuevos biopolímeros con propiedades únicas que darán vida a una nueva generación de andamios regenerativos.

## Agradecimientos:

Al CONACyT por el soporte económico e intelectual a través del programa del programa de Doctorado en Ciencia de los Materiales (000432) en el Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería perteneciente a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

## Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

## Referencias

- Ahmed Mohamed, A. (2022). Tratamiento de lesiones del nervio dentario inferior: revisión sistemática y propuesta de un modelo microquirúrgico con xenoinjerto y láser de bajo nivel en conejos. "no publicado."
- Ahmed, R., Tariq, M., Ali, I., Asghar, R., Khanam, P. N., Augustine, R., & Hasan, A. (2018). Novel electrospun chitosan/polyvinyl alcohol/zinc oxide nanofibrous mats with antibacterial and antioxidant properties for diabetic wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 120, 385-393.
- Antony, R., Arun, T., & Manickam, S. T. D. (2019). A review on applications of chitosan-based Schiff bases. *International journal of biological macromolecules*, 129, 615-633
- Augustine, R.; Hasan, A.; Patan, N.K.; Dalvi, Y.B.; Varghese, R.; Antony, A.; Unni, R.N.; Sandhyarani, N.; Moustafa, A.A. (2020) Cerium Oxide Nanoparticle Incorporated Electrospun Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Membranes for Diabetic Wound Healing Applications. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 6, 58–70.
- Bagherzadeh, R., Najar, S. S., Latifi, M., Tehran, M. A., & Kong, L. (2013). A theoretical analysis and prediction of pore size and pore size distribution in electrospun multilayer nanofibrous materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 101, 2107-2117.



- Bahadoran, M., Shamloo, A., & Nokoorani, Y. D. (2020). Development of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel-based scaffold incorporating bFGF-encapsulated microspheres for accelerated wound healing. *Scientific reports*, 10, 1-18.
- Behrens, M. R., & Ruder, W. C. (2021). Biopolymers in Regenerative Medicine: Overview, Current Advances, and Future Trends. *Biopolymers for Biomedical and Biotechnological Applications*, 357-380.
- Boulton, A. J., Armstrong, D. G., Kirsner, R. S., Attinger, C. E., Lavery, L. A., Lipsky, B. A., ... & Steinberg, J. S. (2018). Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Compendio*.
- Blair, M. J., Jones, J. D., Woessner, A. E., & Quinn, K. P. (2020). Skin structure–function relationships and the wound healing response to intrinsic aging. *Advances in wound care*, 9, 127-143.
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin acute wound healing: a comprehensive review. *International journal of inflammation*.
- Cerón, L. V., Lugo, V. R., Alatorre, J. A., Fernández-García, M. E., Reyes-Valderrama, M. I., González-Martínez, P., & Anaya, D. M. (2019). Characterization of hap nanostructures doped with AgNp and the gamma radiation effects. *Results in Physics*, 15, 102702.
- Chaudhari, A. A., Vig, K., Baganizi, D. R., Sahu, R., Dixit, S., Dennis, V., ... & Pillai, S. R. (2016). Future prospects for scaffolding methods and biomaterials in skin tissue engineering: a review. *International journal of molecular sciences*, 17, 1974.
- Chen, Q.; Wu, J.; Liu, Y.; Li, Y.; Zhang, C.; Qi, W.; Yeung, K.W.K.; Wong, T.M.; Zhao, X.; Pan, H. 2019 Electrospun chitosan/PVA/bioglass Nanofibrous membrane with spatially designed structure for accelerating chronic wound healing. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 105, 110083.
- de Melo, B. A., Jodat, Y. A., Cruz, E. M., Benincasa, J. C., Shin, S. R., & Porcionatto, M. A. (2020). Strategies to use fibrinogen as bioink for 3D bioprinting fibrin-based soft and hard tissues. *Acta Biomaterialia*, 117, 60-76.
- Didekhani, R., Sohrabi, M. R., Seyedjafari, E., Soleimani, M., & Hanaee-Ahvaz, H. (2018). Electrospun composite PLLA/Oyster shell scaffold enhances proliferation and osteogenic differentiation of stem cells. *Biologicals*, 54, 33-38.
- Donya, H., Darwesh, R., & Ahmed, M. K. (2021). Morphological features and mechanical properties of nanofibers scaffolds of polylactic acid modified with hydroxyapatite/CdSe for wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 186, 897-908.
- Elsayed, M. T., Hassan, A. A., Abdelaal, S. A., Taher, M. M., Khalaf Ahmed, M., & Shoueir, K. R. (2020). Morphological, antibacterial, and cell attachment of cellulose acetate nanofibers containing modified hydroxyapatite for wound healing utilizations. *Journal of Materials Research and Technology*, 9, 13927-13936.
- Elshazly, N.; Khalil, A.; Saad, M.; Patrino, M.; Chakraborty, J.; Marei, M. (2020) Efficacy of Bioactive Glass Nanofibers Tested for Oral Mucosal Regeneration in Rabbits with Induced Diabetes. *Materials*, 13, 2603.
- El-Naggar, M. E., Alharthi, S., Saleh, D. I., El-Sayed, W. A., Abu-Saied, M. A., & Ahmed, M. K. (2021). Thallium/vanadate co-substitutions through hydroxyapatite/polycaprolactone nanofibrous scaffolds for biomedical domains. *Materials Chemistry and Physics*, 271, 124879
- El-Naggar, M. E., Ali, O. A. A., Saleh, D. I., Abu-Saied, M. A., Ahmed, M. K., Abdel-Fattah, E., ... & Kenawy, E. R. (2021). Facile modification of polycaprolactone nanofibers with hydroxyapatite doped with thallium ions for wound and mucosal healing applications. *Journal of Materials Research and Technology*, 15, 2909-2917.
- Fortune Business Insights. (2022). *Research and Markets*. (2022). *Global Wound Care Market Size, Share & Trends Analysis Report by Product (Advanced, Surgical, Traditional), by Application (Chronic Wounds, Acute Wounds), by End-use (Hospitals, Specialty Clinics), by Region, and Segment Forecasts, 2022-2030*. 28 de Julio del 2022, de Fortune Business Insights
- Flament, F., Francois, G., Qiu, H., Ye, C., Hanaya, T., Batisse, D., ... & Bazin, R. (2015). Facial skin pores: a multiethnic study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 8, 85.
- Gao, X., Wen, M., Liu, Y., Hou, T., & An, M. (2022). Mechanical performance and cyocompatibility of PU/PLCL nanofibrous electrospun scaffolds for skin regeneration. *Engineered Regeneration*, 3, 53-58.
- Garibay-Alvarado, J.A.; Herrera-Ríos, E.B.; Vargas-Requena, C.L.; de Jesús Ruíz-Baltazar, Á.; Reyes-López, S.Y. (2021) Cell behavior on silica-hydroxyapatite coaxial composite. *PLoS ONE*, 16, 0246256.
- Ghiyasi, Y., Salahi, E., & Esfahani, H. (2021). Synergy effect of Urtica dioica and ZnO NPs on microstructure, antibacterial activity and cytotoxicity of electrospun PCL scaffold for wound dressing application. *Materials Today Communications*, 26, 102163.
- Ghorbanzadeh Sheish, S., Emadi, R., Ahmadian, M., Sadeghzade, S., & Tavangarian, F. (2021). Fabrication and characterization of polyvinylpyrrolidone-eggshell membrane-reduced graphene oxide nanofibers for tissue engineering applications. *Polymers*, 13, 913.
- Gonçalves, M. M., Lobsinger, K. L., Carneiro, J., Picheth, G. F., Pires, C., Saul, C. K., ... & Pontarolo, R. (2022). Morphological study of electrospun chitosan/poly (vinyl alcohol)/glycerol nanofibres for skin care applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 194, 172-178.
- Graham, H. K., Eckersley, A., Ozols, M., Mellody, K. T., & Sherratt, M. J. (2019). Human skin: composition, structure and visualisation methods. In *Skin Biophysics 1-18*
- Granados, S., Alcalde, C., Guzman, J., Melendez, D., Torres, C., & Velasquez, Z. (2022). Cementos a base de silicato de calcio: factor clave en el éxito del recubrimiento pulpar directo. *Revisión de la literatura. Revista Estomatológica Herediana*, 32, 52-60.
- Grip, J.; Engstad, R.E.; Skjaeveland, I.; Skalko-Basnet, N.; Isaksson, J.; Basnet, P.; Holsaeter, A.M. (2018) Beta-glucan-loaded nanofiber dressing improves wound healing in diabetic mice. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 121, 269–280.
- Gul, H., Khan, M., & Khan, A. S. (2020). Bioceramics: Types and clinical applications. In *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites 53-83*.
- Han, F., Li, T., Li, M., Zhang, B., Wang, Y., Zhu, Y., & Wu, C. (2023). Nano-calcium silicate mineralized fish scale scaffolds for enhancing tendon-bone healing. *Bioactive Materials*, 20, 29-40.
- Hassan, A. A., Radwan, H. A., Abdelaal, S. A., Al-Radadi, N. S., Ahmed, M. K., Shoueir, K. R., & Hady, M. A. (2021). Polycaprolactone based electrospun matrices loaded with Ag/hydroxyapatite as wound dressings: Morphology, cell adhesion, and antibacterial activity. *International journal of pharmaceuticals*, 593, 120143.
- Jana, S., Datta, P., Das, H., Ghosh, P. R., Kundu, B., & Nandi, S. K. (2022). Engineering Vascularizing Electrospun Dermal Grafts by Integrating Fish Collagen and Ion-Doped Bioactive Glass. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 8, 734-752.
- Ji, C., Annabi, N., Hosseinkhani, M., Sivaloganathan, S., & Dehghani, F. (2012). Fabrication of poly-DL-lactide/polyethylene glycol scaffolds using the gas foaming technique. *Acta biomaterialia*, 8, 570-578.
- Jiang, Y.; Li, Y.; Li, J.; Han, Y.; Zhang, P.; Yi, Z.; Ke, Q.; Xu, H. (2020) A Mussel-Inspired Extracellular Matrix-Mimicking Composite Scaffold for Diabetic Wound Healing. *ACS Appl. Bio Mater.* 3, 4052–4061.
- Lee, H., Kim, M. J., Seong, K. Y., Jeong, J. S., Kim, S. Y., Jung, E. M., ... & An, B. S. (2022). Dissolving biopolymer microneedle patches for the improvement of skin elasticity. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*.
- Li, B., Bian, X., Hu, W., Wang, X., Li, Q., Wang, F., ... & Fu, X. (2020). Regenerative and protective effects of calcium silicate on senescent fibroblasts induced by high glucose. *Wound Repair and Regeneration*, 28, 315-325.
- Lima, T. D. P. D. L., & Passos, M. F. (2021). Skin wounds, the healing process, and hydrogel-based wound dressings: a short review. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 32, 1910-1925.
- Liu, Y., Zhou, S., Gao, Y., & Zhai, Y. (2019). Electrospun nanofibers as a wound dressing for treating diabetic foot ulcer. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14, 130-143.
- Liu, Y.; Li, T.; Han, Y.; Li, F.; Liu, Y. (2021) Recent development of electrospun wound dressing. *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 17, 100247.
- Liu, D., Zhang, C., Dong, G., Xu, C., Liu, D., Lv, Y., ... & Wang, B. (2018). Temperature-controlled electrospinning of EVOH nanofiber mats encapsulated with Ag, CuO, and ZnO particles for skin wound dressing. *Materials Research Express*, 6, 015007.
- Liu, M., Wang, R., Liu, J., Zhang, W., Liu, Z., Lou, X., ... & Wu, J. (2021). Incorporation of magnesium oxide nanoparticles into electrospun membranes improves pro-angiogenic activity and promotes diabetic wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 112609
- Loo, C. P., & Sarbon, N. M. (2020). Chicken skin gelatin films with tapioca starch. *Food Bioscience*, 35, 100589.
- López-Ortiz, S., Mendoza-Anaya, D., Sánchez-Campos, D., Fernández-García, M. E., Salinas-Rodríguez, E., Reyes-Valderrama, M. I., & Rodríguez-Lugo, V. (2020). The pH effect on the growth of hexagonal and monoclinic hydroxyapatite synthesized by the hydrothermal method. *Journal of Nanomaterials*.
- Luginina, M., Schuhladen, K., Orrú, R., Cao, G., Boccaccini, A. R., & Liverani, L. (2020). Electrospun PCL/PGS composite fibers incorporating bioactive glass particles for soft tissue engineering applications. *Nanomaterials*, 10, 978.
- Luo, M., Winston, D. D., Niu, W., Wang, Y., Zhao, H., Qu, X., & Lei, B. (2022). Bioactive therapeutics-repair-enabled citrate-iron hydrogel scaffolds for efficient post-surgical skin cancer treatment. *Chemical Engineering Journal*, 431, 133596.

- Lv, F., Wang, J., Xu, P., Han, Y., Ma, H., Xu, H., ... & Wu, C. (2017). A conductive bioceramic/polymer composite biomaterial for diabetic wound healing. *Acta Biomaterialia*, 60, 128-143.
- Maurya, A. K., & Mishra, N. (2022). Smart Polymeric Biomaterials in Tissue Engineering. In *Tissue Engineering* 59-88.
- Masri, S., Zawani, M., Zulkiflee, I., Salleh, A., Fadilah, N. I. M., Maarof, M., ... & Fauzi, M. B. (2022). Cellular Interaction of Human Skin Cells towards Natural Bioink via 3D-Bioprinting Technologies for Chronic Wound: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 476.
- Mazzoni, E., Iaquina, M. R., Lanzillotti, C., Mazziotto, C., Maritati, M., Montesi, M., & Martini, F. (2021). Bioactive materials for soft tissue repair. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 94.
- Mazzoni, E., Iaquina, M. R., Lanzillotti, C., Mazziotto, C., Maritati, M., Montesi, M., & Martini, F. (2021). Bioactive materials for soft tissue repair. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 613787.
- Medeiros, E. L., Gomes, D. S., Santos, A. M., Vieira, R. H., de Lima, I. L., Rocha, F. S., & Menezes, R. R. (2021). 3D nanofibrous bioactive glass scaffolds produced by one-step spinning process. *Ceramics International*, 47, 102-110.
- Mohseni, M., Delavar, F., & Rezaei, H. (2021). The piezoelectric gel-fiber-particle substrate containing short PVDF-chitosan-gelatin nanofibers and mesoporous silica nanoparticles with enhanced antibacterial activity as a potential of wound dressing applications. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 58, 694-708
- Muthulakshmi, L., Prabakaran, S., Ramalingam, V., Rajulu, A. V., Rajan, M., Ramakrishna, S., & Luo, H. (2022). Sodium alginate nanofibers loaded Terminalia catappa scaffold regulates intrinsic apoptosis signaling in skin melanoma cancer. *Process Biochemistry*, 118, 92-102.
- Mutuk, T., & Gürbüz, M. (2021). Graphene/chitosan/Ag<sup>+</sup>-doped hydroxyapatite triple composite fiber coatings on new generation hybrid titanium composite by electrospinning. *Journal of Composite Materials*, 55, 3087-3097.
- Norris, E.; Ramos-Rivera, C.; Poologasundarampillai, G.; Clark, J.P.; Ju, Q.; Obata, A.; Hanna, J.V.; Kasuga, T.; Mitchell, C.A.; Jell, G. (2020) Electrospinning 3D bioactive glasses for wound healing. *Biomed. Mater.*, 15, 015014.
- Ortiz, S. L., Lugo, V. R., Salado-Leza, D., Reyes-Valderrama, M. I., Alcántara-Quintana, L. E., González-Martínez, P., & Anaya, D. M. (2021). Dy2O3-unpurified hydroxyapatite: a promising thermoluminescent sensor and biomimetic nanotherapeutic. *Applied Physics A*, 127, 1-13.
- Palomino-Cabrera, A., Cruz-González, M., & Rodríguez-Santallana, I. (2022). Autoinjerto de piel con aplicación de lisado de plaquetas homólogo en la alojenisis iatrogénica. Informe de un caso. 61, 1461
- Pant, B., Park, M., & Park, S. J. (2019). Drug delivery applications of core-sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: a review. *Pharmaceutics*, 11, 305.
- Perez-Amodio, S., Rubio, N., Vila, O. F., Navarro-Requena, C., Castaño, O., Sanchez-Ferrero, A., ... & Engel, E. (2021). Polymeric composite dressings containing calcium-releasing nanoparticles accelerate wound healing in diabetic mice. *Advances in Wound Care*, 10, 301-316.
- Piamo, A., García, M., Romero, D., & Ferrer, D. (2022). Curación de úlcera venosa crónica de la pierna con aloinjerto de membrana amniocoriónica humana fresca. *Biomédica*, 42, 17-25.
- Posada, J. C., & Montes-Florez, E. (2022). Revisión: materiales poliméricos biodegradables y su aplicación en diferentes sectores industriales. *Informador Técnico*, 86, 94-110
- Powell, H. M., & Boyce, S. T. (2006). EDC cross-linking improves skin substitute strength and stability. *Biomaterials*, 27, 5821-5827.
- Qi, Y.; Zhai, H.; Sun, Y.; Xu, H.; Wu, S.; Chen, S. Electrospun hybrid nanofibrous meshes with adjustable performance for potential use in soft tissue engineering. *Text. Res. J.* 2021.
- Ranjbarvan, P., Golchin, A., Azari, A., & Niknam, Z. (2022). The bilayer skin substitute based on human adipose-derived mesenchymal stem cells and neonate keratinocytes on the 3D nanofibrous PCL-platelet gel scaffold. *Polymer Bulletin*, 79, 4013-4030.
- Ren, X., Han, Y., Wang, J., Jiang, Y., Yi, Z., Xu, H., & Ke, Q. (2018). An aligned porous electrospun fibrous membrane with controlled drug delivery—an efficient strategy to accelerate diabetic wound healing with improved angiogenesis. *Acta biomaterialia*, 70, 140-153.
- Rodríguez-Tobías, H., Morales, G., & Grande, D. (2019). Comprehensive review on electrospinning techniques as versatile approaches toward antimicrobial biopolymeric composite fibers. *Materials Science and Engineering: C*, 101, 306-322.
- Rodríguez-Lugo, V., Salado-Leza, D. E., Ortiz, S. L., Mendoza-Anaya, D., Villaseñor-Cerón, L. S., & Reyes-Valderrama, M. I. (2020). Revisión de la Hidroxiapatita Nanoestructurada como Alternativa para Tratamiento de Cáncer. *Páidi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías Del ICBI*, 8, 115-127.
- Rodríguez-Lugo, V., Karthik, T. V. K., Mendoza-Anaya, D., Rubio-Rosas, E., Cerón, L. V., Reyes-Valderrama, M. I., & Salinas-Rodríguez, E. (2018). Wet chemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite flakes: effect of pH and sintering temperature on structural and morphological properties. *Royal Society open science*, 5, 180962 8.
- Rodríguez-Lugo, V., Salinas-Rodríguez, E., Vázquez, R. A., Alemán, K., & Rivera, A. L. (2017). Hydroxyapatite synthesis from a starfish and  $\beta$ -tricalcium phosphate using a hydrothermal method. *RSC advances*, 7, 7631-7639.
- Safari, B., Aghazadeh, M., Davaran, S., & Roshangar, L. (2022). Exosome-loaded hydrogels: a new cell-free therapeutic approach for skin regeneration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 171, 50-59.
- Saha, S.; Bhattacharjee, A.; Rahaman, S.H.; Ray, S.; Marei, M.K.; Jain, H.; Chakraborty, J. (2020) Prospects of antibacterial bioactive glass nanofibers for wound healing: An in vitro study. *Int. J. Appl. Glass Sci.*, 11, 320–328.
- Samadian, H., Salehi, M., Farzamfar, S., Vaez, A., Ehterami, A., Sahraeyma, H., ... & Ghorbani, S. (2018). In vitro and in vivo evaluation of electrospun cellulose acetate/gelatin/hydroxyapatite nanocomposite mats for wound dressing applications. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46, 964-974.
- Sánchez-Campos, D., Mendoza-Anaya, D., Reyes-Valderrama, M. I., Esteban-Gómez, S., & Rodríguez-Lugo, V. (2020). Cationic surfactant at high pH in microwave HAp synthesis. *Materials Letters*, 265, 127416.
- Sánchez-Campos, D., Reyes Valderrama, M. I., López-Ortiz, S., Salado-Leza, D., Fernández-García, M. E., Mendoza-Anaya, D., E. Salinas-Rodríguez & Rodríguez-Lugo, V. (2021). Modulated Monoclinic Hydroxyapatite: The Effect of pH in the Microwave Assisted Method. *Minerals*, 11, 1-13.
- Sánchez-Campos, D., Salado-Leza, D., Pérez-López, J. E., Rodríguez-Lugo, V., & Mendoza-Anaya, D. (2022). Curiosidades e implicaciones tecnológicas de la hidroxiapatita sintética. *Páidi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI*.
- Saudi, A., Zebarjad, S. M., Salehi, H., Katouezadeh, E., & Alizadeh, A. (2022). Assessing physicochemical, mechanical, and in vitro biological properties of polycaprolactone/poly(glycerolsebacate)/hydroxyapatite composite scaffold for nerve tissue engineering. *Materials Chemistry and Physics*, 275, 125224.
- Sen, C. K. (2021). Human wound and its burden: updated 2020 compendium of estimates. *advances in wound care*, 10, 281-292.
- Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., ... & Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound repair and regeneration*, 17, 763-771.
- Sergi, R., Cannillo, V., Boccaccini, A. R., & Liverani, L. (2020). Incorporation of bioactive glasses containing Mg, Sr, and Zn in electrospun PCL fibers by using benign solvents. *Applied Sciences*, 10, 5530.
- Shahhosseini, M.; Bazgir, S.; Joupari, M.D. (2018) Fabrication and investigation of silica nanofibers via electrospinning. *Mater. Sci. Eng. C*, 91, 502–511
- Sharaf, S. S., El-Shafei, A. M., Refaie, R., Gibriel, A. A., & Abdel-Sattar, R. (2022). Antibacterial and wound healing properties of cellulose acetate electrospun nanofibers loaded with bioactive glass nanoparticles; in-vivo study. *Cellulose*, 29, 4565-4577.
- Shirehjini, L. M., Sharifi, F., Shojaei, S., & Irani, S. (2022). Poly-caprolactone nanofibrous coated with sol-gel alginate/mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 103488.
- Solanki, A. K., Lali, F. V., Autefage, H., Agarwal, S., Nommeots-Nomm, A., Metcalfe, A. D., ... & Jones, J. R. (2021). Bioactive glasses and electrospun composites that release cobalt to stimulate the HIF pathway for wound healing applications. *Biomaterials research*, 25, 1-16
- Song, Y., Choi, J. H., Tumursukh, N. E., Kim, N. E., Jeon, G. Y., Kim, S. E., ... & Khang, G. (2022). Macro-and microporous polycaprolactone/duck's feet collagen scaffold fabricated by combining facile phase separation and particulate leaching techniques to enhance osteogenesis for bone tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 1-18.
- Su, C., Lu, C., Horseman, T., Cao, H., Duan, F., Li, L., ... & Li, Y. (2020). Dilute solvent welding: A quick and scalable approach for enhancing the mechanical properties and narrowing the pore size distribution of electrospun nanofibrous membrane. *Journal of Membrane Science*, 595, 117548.
- Veerasubramanian, P. K., Thangavel, P., Kannan, R., Chakraborty, S., Ramachandran, B., Suguna, L., & Muthuvijayan, V. (2018). An investigation of konjac glucomannan-keratin hydrogel scaffold loaded

- with *Avena sativa* extracts for diabetic wound healing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 165, 92-102.
- Villaseñor-Cerón, L. S., Reyes-Valderrama, M. I., López-Ortiz, S., Salinas-Rodríguez, E., & Rodríguez-Lugo, V. (2021). El pH como parámetro en la síntesis de hidroxiapatita y cloroapatita a partir del método hidrotermal asistido por microondas. *Páidi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*, 9, 34-40.
- Wan, M.; Zhao, H.; Peng, L.; Zhao, Y.; Sun, L. Facile One-Step Deposition of Ag Nanoparticles on SiO<sub>2</sub> Electrospun Nanofiber Surfaces for Label-Free SERS Detection and Antibacterial Dressing. *ACS Appl. Bio. Mater.* 2021
- Wang, J., Cai, N., Chan, V., Zeng, H., Shi, H., Xue, Y., & Yu, F. (2021). Antimicrobial hydroxyapatite reinforced-polyelectrolyte complex nanofibers with long-term controlled release activity for potential wound dressing application. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 624, 126722.
- Wu, S., Dong, T., Li, Y., Sun, M., Qi, Y., Liu, J., ... & Duan, B. (2022). State-of-the-art review of advanced electrospun nanofiber yarn-based textiles for biomedical applications. *Applied Materials Today*, 27, 101473
- Xiang, J., Zhou, L., Xie, Y., Zhu, Y., Xiao, L., Chen, Y., ... & Guo, L. (2022). Mesh-like electrospun membrane loaded with atorvastatin facilitates cutaneous wound healing by promoting the paracrine function of mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*, 13, 1-17.
- Xu, T., Liu, K., Sheng, N., Zhang, M., Liu, W., Liu, H., ... & Zhang, K. (2022). Biopolymer-based hydrogel electrolytes for advanced energy storage/conversion devices: properties, applications, and perspectives. *Energy Storage Materials*.
- Yang, X.; Chen, M.; Li, P.; Ji, Z.; Wang, M.; Feng, Y.; Shi, C. Fabricating poly(vinyl alcohol)/gelatin composite sponges with high absorbency and water-triggered expansion for noncompressible hemorrhage and wound healing. *J. Mat. Chem. B* 2021, 9, 1568–1582.
- Zhang, P.; Li, Y.; Tang, Y.; Shen, H.; Li, J.; Yi, Z.; Ke, Q.; Xu, H. (2020) Copper-Based Metal-Organic Framework as a Controllable Nitric Oxide-Releasing Vehicle for Enhanced Diabetic Wound Healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 18319–18331.
- Zhang, P.; Jiang, Y.; Liu, D.; Liu, Y.; Ke, Q.; Xu, H. (2020) A bioglass sustained-release scaffold with ECM-like structure for enhanced diabetic wound healing. *Nanomedicine*, 15, 2241–2253.
- Zhang, Z., Zhang, Y., Li, W., Ma, L., Wang, E., Xing, M., ... & Chang, J. (2021). Curcumin/Fe-SiO<sub>2</sub> nano composites with multi-synergistic effects for scar inhibition and hair follicle regeneration during burn wound healing. *Applied Materials Today*, 23, 101065.
- Zhang, Z., Li, W., Liu, Y., Yang, Z., Ma, L., Zhuang, H., ... & Chang, J. (2021). Design of a biofluid-absorbing bioactive sandwich-structured Zn–Si bioceramic composite wound dressing for hair follicle regeneration and skin burn wound healing. *Bioactive materials*, 6, 1910-1920
- Zhao, H., Liu, M., Zhang, Y., Yin, J., & Pei, R. (2020). Nanocomposite hydrogels for tissue engineering applications. *Nanoscale*, 12, 14976-14995
- Zhao, S., Li, L., Wang, H., Zhang, Y., Cheng, X., Zhou, N., ... & Zhang, C. (2015). Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a rodent model. *Biomaterials*, 53, 379-391.
- Zhu, Y. and Wagner, W.R. (2019). Design principles in biomaterials and scaffolds. In: *Principles of Regenerative Medicine (Third Edition)* (eds. A. Atala, R. Lanza, A.G. Mikos and R. Nerem), 505–522. Boston: Academic Press.