

## Andamios electrohilados de gelatina con potencial aplicación en ingeniería tisular dérmica

José Luis Quijano-Mendoza, Fernando Hernández-Sánchez, José Manuel Cervantes-Uc, Nayeli Rodríguez-Fuentes\*

Centro de Investigación Científica de Yucatán, Unidad de Materiales, Mérida, Yucatán, C.P. 97205.

nayeli.rodriguez@cicy.mx

### Resumen

La piel es el órgano sensorial más grande del cuerpo y sirve como barrera contra agentes patógenos y diversos daños fisicoquímicos provocados por el medio ambiente. Dada su importancia, se han desarrollado materiales capaces de regenerarlo estructural y funcionalmente. No obstante, los sustitutos dérmicos disponibles carecen de una adecuada biocompatibilidad y/o presentan problemas éticos y morales debido a las materias primas que los componen. En la actualidad, la ingeniería tisular representa una alternativa prometedora en la reconstrucción de órganos o tejidos. Para lograr este objetivo, es necesario el uso de unas estructuras denominadas andamios, las cuales imitan la matriz extracelular y, por lo tanto, inducen la proliferación celular, además de la reparación-regeneración del sitio lesionado. Un andamio debe ser biodegradable y biocompatible para que, una vez cumplida su función, pueda ser eliminado del sitio de acción. Debido a esto, es recomendable que dichas estructuras se elaboren a base de biopolímeros naturales, como la gelatina, ya que se encuentran presentes en la matriz extracelular. Actualmente, existen diversas técnicas para elaborar andamios de gelatina, sin embargo, los andamios obtenidos en muchas de ellas, no son aptos para aplicaciones dermatológicas o bien, la fabricación de éstos requiere el manejo de equipos costosos o poco disponibles. Afortunadamente, el electrohilado es una técnica sencilla y efectiva, que permite producir estructuras altamente porosas, idóneas para la regeneración dérmica.

**Palabras clave:** Andamios, Electrohilado, Gelatina, Ingeniería de tejidos, Piel.

### Abstract

Skin is the body's largest sensory organ and serves as a barrier against pathogens and various physico-chemical damages caused by the environment. Given its importance, materials capable of regenerating it structurally and functionally have been developed. However, available dermal substitutes lack adequate biocompatibility and/or present ethical and moral problems due to their source of origin. Nowadays, tissue engineering represents a promising alternative in organ or tissue reconstruction. To achieve this goal, it is necessary to use structures called scaffolds, which mimic the extracellular matrix and, therefore, induce cell proliferation. A scaffold must be biodegradable and biocompatible so that, once it has fulfilled its function, it can be removed from the site of action. Because of this, it is recommended that such structures be made from natural biopolymers, such as gelatin, as they are present in the extracellular matrix. Currently, there are several techniques to develop gelatin scaffolds, however, scaffolds obtained in many of them, are not suitable for dermatological applications or, the manufacture of these requires the handling of expensive or little available equipment. Fortunately, electrospinning is a simple and effective technique, which allows producing highly porous structures, suitable for dermal regeneration.

**Key words:** Scaffolds, Electrospinning, Gelatin, Tissue engineering, Skin.

## Introducción

La ingeniería de tejidos o ingeniería tisular es una disciplina que se enfoca en diseñar estructuras biológicas funcionales para sustituir, reparar o regenerar tejidos y órganos dañados, tales como cartílago, hueso, válvulas cardíacas, nervios, músculo, piel, entre otros (Rahmati *et al.*, 2021).

Los cimientos de la ingeniería tisular recaen en tres elementos básicos, también conocidos como la triada de la ingeniería de tejidos: las células, las moléculas bioactivas y los andamios (Hiles & Hodde, 2006).

Los andamios sirven como modelos tridimensionales que proporcionan el soporte necesario para que las células se adhieran, proliferen y mantengan sus funciones específicas por lo que, la composición fisicoquímica de los primeros resulta esencial en la viabilidad celular (Jammalamadaka & Tappa, 2018). En general, los materiales que se utilizan en la elaboración de los andamios, son los polímeros aceptados por la Food and Drug Administration (FDA). Estos polímeros destacan por su versatilidad estructural, así como por su biocompatibilidad y resorción. Estos materiales, son el principal tipo de biomaterial empleado en la ingeniería de tejidos y pueden ser obtenidos de diversas fuentes, ya sea de origen sintético o natural (Beltrán & González, 2016). Los primeros son los que se obtienen por una síntesis química, por ejemplo: la policaprolactona, el ácido poliláctico, etc. Los naturales son los que se encuentran en la naturaleza, y frecuentemente son componentes sintetizados por las células, por ejemplo: elastina, colágena, quitosano, etc.

En la investigación realizada por Ma *et al.*, (2005) se comprobó que es posible utilizar polímeros como andamios para cultivo celular, ya que éstos pueden simular una matriz extracelular. Dentro de dichos materiales, cuya principal aplicación ha sido orientada hacia la ingeniería de tejidos dérmicos, se encuentra la gelatina entrecruzada, la cual destaca por sus propiedades fisicoquímicas (Kang *et al.*, 1999). Posteriormente, Liu & Ma (2009) demostraron que los andamios tridimensionales de gelatina entrecruzada pueden propiciar las condiciones óptimas para la adhesión, proliferación y diferenciación

celular, ya que imitan tanto la arquitectura física como la composición química de la colágena natural. De igual manera, Zhang *et al.*, (2016) encontraron que la gelatina entrecruzada junto con el quitosano puede generar andamios con potenciales aplicaciones para la regeneración de riñones.

En otro estudio, Choi *et al.*, (2018), desarrollaron andamios de gelatina entrecruzada mediante impresión 3D acoplada a un sistema de enfriamiento, los cuales pueden promover el crecimiento de fibroblastos. No obstante, estas matrices carecen de propiedades mecánicas suficientemente estables para su desempeño en tejidos dérmicos. Recientemente, Etxabide *et al.*, (2019) demostraron que los andamios elaborados de esta clase de gelatina pueden servir como vehículo para transportar fármacos como la dexametasona.

En México, se han realizado diversos estudios en torno a las aplicaciones de la gelatina para la regeneración tisular. Por ejemplo, Arellano (2014) encontró que los andamios elaborados con gelatina combinada con ácido hialurónico, son candidatos potenciales para cultivar células mesenquimales. En la Península de Yucatán, también se han llevado a cabo investigaciones al respecto. En una de ellas, Martín (2015) elaboró andamios de gelatina porcina mezclada con policaprolactona (PCL) con posibles aplicaciones cardíacas.

Una de las técnicas de elaboración de andamios fibrosos mediante gelatina entrecruzada que ha dado buenos resultados es el electrohilado (Zhang *et al.*, 2006). El electrohilado (electrospinning, en inglés) es un método de fabricación que ha demostrado ser eficaz para producir andamios con dimensiones microscópicas controladas. Esto es importante para el crecimiento celular, ya que las células se aglomeran alrededor de poros con diámetros más pequeños que el de ellas mismas (Ma *et al.*, 2005).

Diversos estudios han reportado que el electrohilado es potencialmente aplicable en la reparación de tejidos dérmicos. Por ejemplo, Dias *et al.*, (2017) demostraron que los andamios a base de gelatina electrohilada, sometidos a un tratamiento entrecruzante, poseen características adecuadas para aplicaciones en la ingeniería tisular dérmica.

# Artículos

Resultados similares se han obtenido con andamios electrohilados utilizando mezclas de gelatina con queratina (Yao *et al.*, 2017), quitosano (Pezeshki *et al.*, 2018), poliuretano (Sheikholeslam *et al.*, 2019) o *Aloe Vera* (Baghersad *et al.*, 2018).

Bajo este panorama, el presente artículo tiene como objetivo revisar la literatura pertinente a las características de los andamios de gelatina electrohilada y su posible aplicación en la ingeniería tisular dérmica.

## ¿Qué es la ingeniería de tejidos?

La ingeniería de tejidos es un campo interdisciplinario que aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias biológicas hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función tisular (Holmes *et al.*, 2016). El objetivo principal de esta disciplina es generar construcciones *in vitro* de tejido vivo que sean morfológica y funcionalmente similares al tejido nativo (Abbott & Kaplan, 2015).

En la Figura 1 se muestran los pilares fundamentales de la ingeniería tisular, también conocidos como la triada de la ingeniería de tejidos. Esta triada está compuesta por las células, las moléculas bioactivas y los andamios. Dichos componentes se utilizan en conjunto para elaborar productos, tales como órganos y tejidos para mejorar la salud y calidad de vida humanas (Hiles & Hodde, 2006).

Sin embargo, las aplicaciones de las estructuras antes mencionadas pueden ser diversas, dependiendo el contexto, por lo que es necesario tomar en cuenta la relevancia fisiológica en cada caso, es decir, la característica correspondiente a un funcionamiento biológico normal o sano. Abbott & Kaplan (2015) mencionan que, para mejorar la relevancia fisiológica en la elaboración de tejidos, se deben emplear distintas estrategias tales como la recapitulación del contexto biológico (matriz extracelular, vascularización y tipos de células), así como las señales químicas y mecánicas (a través del uso de catalizadores y biorreactores) y la incorporación de señales espaciales (mediante el cultivo celular en 3D).

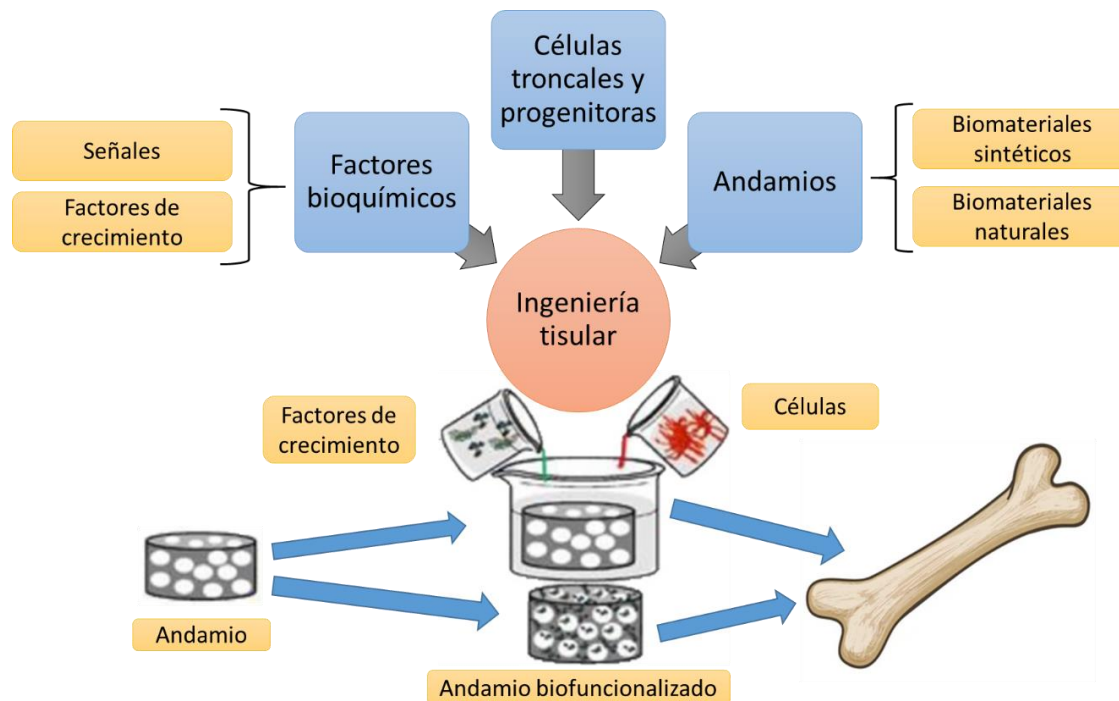


Figura 1. Triada de la ingeniería de tejidos (Quijano, 2020).

## *Andamios*

Dhandayuthapani *et al.*, (2011) estipulan que para poder regenerar tejido o restaurar las funciones del mismo, es necesario un andamio, el cual es definido como un biomaterial tridimensional, poroso y sólido que actúa como una matriz temporal para proliferación celular.

Chen *et al.*, (2002) reportan que un andamio apto para ingeniería de tejidos debe cumplir con algunos de los criterios siguientes:

- La superficie debe permitir la adhesión celular y la retención de las funciones de células diferenciadas. De igual manera, debe promover el crecimiento celular.
- El andamio debe ser biocompatible, es decir, ni el material del que está hecho o sus productos de degradación deben provocar inflamación o toxicidad *in vivo*.
- El andamio debe ser biodegradable y eventualmente absorbido.
- El andamio debe contar con la porosidad adecuada para permitir la adhesión celular e iniciar la regeneración de la matriz extracelular. La estructura del poro debe permitir una distribución espacial celular a través del andamio para facilitar la formación homogénea de tejido.
- El material debe tener propiedades mecánicas similares a las del tejido que se quiere regenerar.

Los polímeros biodegradables son aquellos que se desintegran debido a degradaciones macromoleculares con dispersión *in vivo*. La biodegradación del polímero ocurre gracias a que éste se encuentra en presencia de elementos biológicos, tales como el agua y enzimas, de forma que la integridad del polímero (y/o de las macromoléculas del mismo) es afectada. Esto da como resultado fragmentos de las macromoléculas, los cuales quedan con grupos reactivos que reaccionan con elementos de la misma fragmentación o elementos del mismo individuo. Estas partículas pueden moverse del sitio de acción,

pero no necesariamente fuera del cuerpo (Quijano, 2020). Sin embargo, al paso del tiempo son absorbidos *in vivo*.

La tasa de degradación del andamio es crucial para el desarrollo de tejido funcional, por lo tanto, es muy importante controlar la rapidez de degradación del biopolímero. La tasa de degradación debe coincidir con la tasa de propagación y proliferación de las células implantadas del tejido específico, tal que, al crearse completamente este tejido nuevo, ya no debe existir el biopolímero dentro del cuerpo del individuo (Chung *et al.*, 2009).

La degradación de un material va acompañada de la liberación de subproductos ácidos. Si la capacidad del tejido para eliminar dichos subproductos es baja, debido a una pobre vascularización o a una actividad metabólica escasa, puede dar como resultado inflamaciones y otras perturbaciones temporales en el organismo (Hutmacher, 2000).

La rapidez de degradación puede ser regulada por parámetros tales como la naturaleza y cantidad de enlaces que pueden ser rotos mediante hidrólisis o acción enzimática, el grado de hidrofobicidad de la superficie, la presencia y cantidad de regiones tanto cristalinas como amorfas, entre otras (You & Wang, 2011).

## *Gelatina: una forma desnaturalizada de colágena*

La colágena es la estructura proteica más abundante en los animales, tanto vertebrados como invertebrados, ya que constituye aproximadamente el 30 % de sus proteínas. Esta molécula consiste en tres cadenas  $\alpha$ , cada una de las cuales contiene alrededor de 1000 aminoácidos y una masa molecular de 100 kDa (Liu *et al.*, 2015).

La gelatina es una proteína fibrosa compuesta de una secuencia única de aminoácidos. Es obtenida a partir de la colágena en un proceso denominado hidrólisis, durante el cual se rompen los enlaces intermoleculares de la colágena haciendo que pierda su estructura helicoidal (Aldana & Abraham, 2017). En este procedimiento, la colágena es desnaturalizada

y pierde su estructura original. La estructura de la gelatina cambia durante la solidificación, momento en el cual, forma un gel capturando agua en la red de cadenas. Dependiendo del estado del gel, estas cadenas adquieren distintos arreglos espaciales e interacciones. Estas características son determinadas por la concentración de gelatina, temperatura y energía requerida para la formación de la estructura secundaria (Ahmad *et al.*, 2017). La determinación de la resistencia física y viscosidad es un aspecto importante en la gelatina, ya que está vinculado al grado de calidad. Este grado de calidad se denomina grado Bloom de la gelatina, el cual es la medida de las propiedades de solidificación de esta proteína y está relacionado directamente al contenido de la triple hélice (Rose *et al.*, 2014). Ahmad *et al.*, (2017) mencionan que las propiedades de la gelatina dependen en gran medida del pH, temperatura, tiempo de extracción al momento de procesar la colágena, así como la fuente de donde se extrajo. Debido a que la gelatina es un biopolímero con fuerte polaridad, se necesitan solventes altamente polares para poder disolverla. Entre estos, resaltan el ácido acético glacial y solventes fluorados, como el 2,2,2-Trifluoroetanol (Huang *et al.*, 2004; Choktaweesap *et al.*, 2007). Una ventaja de la gelatina con respecto a la colágena, es que la gelatina no entra en un proceso de desnaturalización cuando interactúa con un campo eléctrico aplicado (Aldana & Abraham, 2017).

Otro factor importante es la sensibilidad al envejecimiento físico. La gelatina, como cualquier otro material vítreo, no es termodinámicamente estable por lo que, durante el almacenamiento por debajo de su temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), su estructura tiende a convertirse líquida. El envejecimiento físico se caracteriza por la densificación y relajación de la entalpía. De igual manera, se ha comprobado que éste conduce a un aumento del módulo de Young, fragilidad y estrés en la fractura de los materiales (Yakimets *et al.*, 2005).

Como proteína, la gelatina presenta un comportamiento anfótero debido a la presencia de grupos funcionales ácidos y básicos, como resultado de la existencia de grupos terminales amino y carboxilo provenientes de los aminoácidos que la conforman (Su & Wang, 2015). En medios ácidos, es decir, en

presencia de alta concentración de iones  $H^+$ , la gelatina se carga de manera positiva. Por otra parte, si ésta se encuentra en medios alcalinos, es decir, con alta presencia de iones  $OH^-$ , la gelatina adquiere carga negativa (Aldana & Abraham, 2017).

Su & Wang (2015) reportan que el método de producción de la gelatina puede ser ácido o alcalino y, dependiendo de cuál se utilice, se obtiene gelatina tipo A (cuyas propiedades principales se muestran en la tabla 1) o tipo B, respectivamente. En la Figura 2 puede observarse el proceso de obtención de ambas gelatinas a partir de la colágena.

Una diferencia entre ambos tipos de gelatina es su punto isoeléctrico (IEP). El punto isoeléctrico es el pH en el cual la molécula exhibe carga neta cero. La gelatina tipo A tiene un IEP entre 6 y 9.5, mientras que en la gelatina tipo B se encuentra entre 4.5 y 5.6. Algunas propiedades alcanzan valores extremos cerca del punto isoeléctrico, gracias a la atracción electrostática de grupos cargados opuestamente (Aldana & Abraham, 2017).

La gelatina es un biopolímero natural versátil que ha sido ampliamente utilizado en alimentos, cosméticos, la industria farmacéutica y las ciencias médicas debido a que se encuentra comercialmente disponible a bajo costo, es biodegradable y biocompatible, muestra baja antigenicidad y no genera subproductos peligrosos en una degradación enzimática (Hoque *et al.*, 2015). De igual manera, retiene secuencias informativas como la arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), la cual promueve la adhesión, diferenciación y proliferación celulares (Gautam *et al.*, 2013). Aunado a esto, la gelatina también posee un alto efecto hemostático y es rica en grupos hidrofílicos amino y carboxilo, lo cual permite el paso de nutrientes y oxígeno (Jafari *et al.*, 2011).

La gelatina es altamente soluble en medios acuosos y puede ser rápidamente digerida por las colagenasas producidas por distintos tipos de células, tanto *in vivo* como *in vitro*. Esto representa un reto al aplicarla en ingeniería tisular. Rose *et al.*, (2014) recomiendan la técnica de entrecruzamiento para obtener materiales de origen proteico que sean menos solubles en medios acuosos, menos antigénicos, más resistentes

mecánicamente y más estables contra la degradación enzimática.

Tabla 1. Propiedades de la gelatina tipo A (Chi, 2015).

| Polímero        | Temperatura de descomposición (°C) | Módulo de Young (GPa) | Elongación (%) |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------|----------------|
| Gelatina tipo A | ~269                               | 0.2                   | 20.7           |

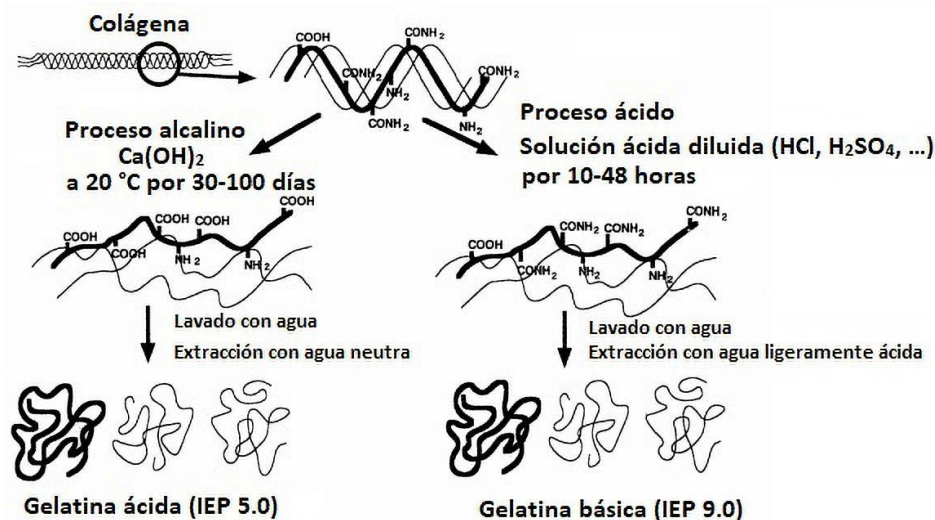


Figura 2. Obtención de gelatina a partir de la colágena (Gorgieva & Kokol, 2011).

Hoque *et al.*, (2015) reportan distintos métodos físicos y químicos para estabilizar estructuras hechas a base de gelatina. Entre los métodos físicos se encuentran el tratamiento deshidrotermal y la irradiación UV, pero son poco eficientes (Zhang *et al.*, 2006). Gracias al gran número de grupos funcionales que posee, la gelatina puede ser entrecruzada fácilmente de manera química utilizando diversos reactivos. Entre la variedad de agentes entrecruzantes químicos, destacan el glutaraldehído, el D,L-gliceraldehído y la genipina (Bigi *et al.*, 2002; Sisson *et al.*, 2009).

### Técnicas de elaboración de andamios de gelatina

Debido a las características fisicoquímicas de la gelatina, es posible obtener andamios con aplicaciones en ingeniería tisular utilizando diversas técnicas, tales como liofilización (Lee *et al.*, 2005),

lixiviación de partículas (Hoque *et al.*, 2015), espumado (Poursamar *et al.*, 2015), estereolitografía (Schuster *et al.*, 2009), impresión 3D (Lewis *et al.*, 2018), separación de fases (Liu *et al.*, 2009) y electrohilado (Abreu, 2017).

En la tabla 2 se presenta una comparación de las técnicas antes mencionadas.

### Electrohilado y sus características de operación

El electrohilado es un método simple y efectivo para producir fibras con diámetros cercanos a los 700 nm (Zhang *et al.*, 2004). Este método puede ser utilizado con metales, cerámicos, polímeros tanto naturales como sintéticos, así como con polímeros cargados con cromóforos, nanopartículas u otra clase de agentes activos, tales como virus y bacterias (Greiner & Wendorff, 2007).

# Artículos

Tabla 2. Técnicas de elaboración para andamios de gelatina.

| Técnica de elaboración            | Principio de operación  | Ventajas  | Desventajas  | Referencias                                      |
|-----------------------------------|---|---|--|--|
| <b>Liofilización</b>              | Deshidratación de solución polimérica por debajo de su Tg o de su punto de fusión. Remoción del solvente mediante sublimación.  | Formación de estructuras porosas e interconectadas. No requiere solventes tóxicos. Permite mantener la actividad de biomoléculas. | Porosidad y tamaño de poro dependientes de características intrínsecas de la solución.   | Loh & Choong 2013; Ninan <i>et al.</i> , 2013    |
| <b>Lixiviación de partículas</b>  | Partículas hidrosolubles mezcladas en solución polimérica biodegradable. Remoción del solvente mediante secado al vacío o liofilización. Remoción de partículas con agua. | Fácil manejo. Formación de estructuras porosas. Control adecuado de porosidad y tamaño de poro.                                   | Distribución no uniforme de partículas. Posible formación de capa externa sobre el andamio. Dificil remoción de partículas y restos del solvente en la estructura interna. | Liao <i>et al.</i> , 2001                        |
| <b>Espumado</b>                   | Formación de gas inerte (como N <sub>2</sub> o CO <sub>2</sub> ) dentro de solución precursora. Estabilización de matriz espumosa por medio de congelamiento.             | Formación de estructuras porosas.   | Excesiva rigidez Porosidad irregular. Pobre resistencia mecánica.  | Poursamar <i>et al.</i> , 2015                   |
| <b>Estereolitografía</b>          | Polimerización de resina fotopolimérica mediante láser UV. La resolución de la matriz depende de la punta del láser.  | Formación de matrices 3D. Fabricación de materiales con geometrías variadas.  | Escasez de materiales aptos para aplicaciones biomédicas.  | Loh & Choong, 2013                               |
| <b>Impresión 3D (Bioplotter®)</b> | Elaboración de CAD (diseño asistido por computadora) y posterior impresión mediante extrusión a través de un sistema neumático presurizado.                               | Colocación de materiales capa por capa. Uso posible de "biotintas" cargadas con factores de crecimiento.                          | La tensión cortante en la boquilla puede resultar perjudicial en la viabilidad celular. Elevado costo del proceso comparado con otros.                                     | Do <i>et al.</i> , 2015                          |
| <b>Separación de fases</b>        | Preparación y enfriamiento de solución polimérica. Remoción del solvente mediante liofilización.  | Formación de estructuras porosas. No requiere lixiviación adicional.  | Requiere solventes orgánicos que inhiben la incorporación de moléculas bioactivas o células durante la elaboración de andamios. Matrices con poros pequeños.               | Loh & Choong, 2013                               |
| <b>Electrohilado</b>              | Solución polimérica bajo efectos de campo eléctrico.  | Matrices maleables con microestructura altamente porosa e interconectada. Relación área/volumen                                   | Influencia de los parámetros ambientales en la elaboración de los andamios.  | Li & Xia, 2004; Bhardwaj & Kundu, 2010; Aldana & |

# Artículos

Generalmente, las células cultivadas en andamios electrohilados se adhieren a la superficie con mínima penetración. Esto puede deberse a la combinación de factores como distancias estrechas entre las fibras, diámetro de la fibra, tamaño de las células y propiedades químicas de las fibras. A pesar de que las células no sean capaces de migrar al interior de un andamio bajo estas condiciones, el comportamiento celular observado dista del reportado en cultivos 2D (Nisbet *et al.*, 2008).

Entre las ventajas de los andamios producidos con esta técnica, se encuentran la microestructura altamente porosa con poros interconectados, una relación superficial/volumen relativamente grande y son maleables como para adoptar distintas formas (Chiu *et al.*, 2005). Dichas características son similares a las de la matriz extracelular, por lo que estos andamios son un soporte adecuado para que las células se adhieran, migren, proliferen y crezcan (Aldana & Abraham, 2017). Incluso, se ha descubierto que las células implantadas en este tipo de estructuras tienden a mantener su forma fenotípica y crecen acorde a la orientación de las nanofibras (Li *et al.*, 2002).

Típicamente, existen dos arreglos de electrohilado: horizontal y vertical (Bhardwaj & Kundu, 2010). En la Figura 3 se muestra el montaje típico para un electrohilado. Este consiste en 3 componentes principales: una fuente de alto voltaje, un hilador (usualmente una aguja metálica) y un colector conectado a tierra (Li & Xia, 2004).

Durante el proceso de electrohilado, una solución polimérica sostenida por su tensión superficial al final del tubo capilar es sometida a un campo eléctrico y, como consecuencia, es inducida una carga eléctrica en la superficie del líquido. Debido a esto, la gota del líquido es distorsionada en una estructura cónica denominada cono de Taylor. Cuando el campo eléctrico aplicado alcanza un valor crítico, las fuerzas electrostáticas (la repulsión electrostática entre las cargas superficiales y la fuerza coulombiana ejercida por el campo eléctrico) superan a las fuerzas de tensión superficial. Esto da como resultado que un chorro cargado de la solución sea expulsado de la punta del cono de Taylor. De igual manera, se genera un azote inestable y rápido entre la punta del capilar y el colector, por lo que el solvente se evapora a medida que el polímero es depositado en el colector (Li & Xia, 2004; Bhardwaj & Kundu, 2010).

El proceso de electrohilado está regido por diversos parámetros, los cuales se clasifican de manera general en propiedades de la solución, variables controlables y parámetros ambientales (Pham *et al.*, 2006). Esto se representa de manera esquemática en la Figura 4.

De acuerdo con Bhardwaj & Kundu (2010), las propiedades de la solución que influyen significativamente durante el proceso de electrohilado son la viscosidad, conductividad, peso molecular y la tensión superficial.

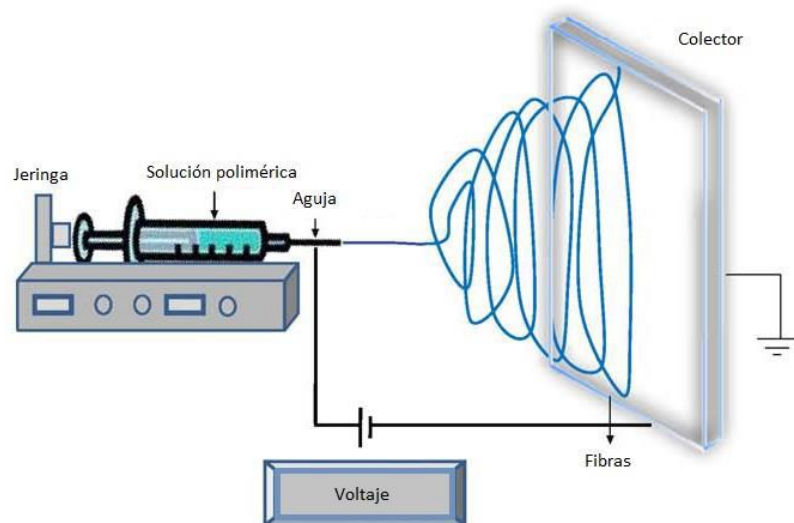


Figura 3. Diagrama esquemático de un equipo de electrohilado en montaje horizontal. (Bhardwaj & Kundu, 2010).



# Artículos

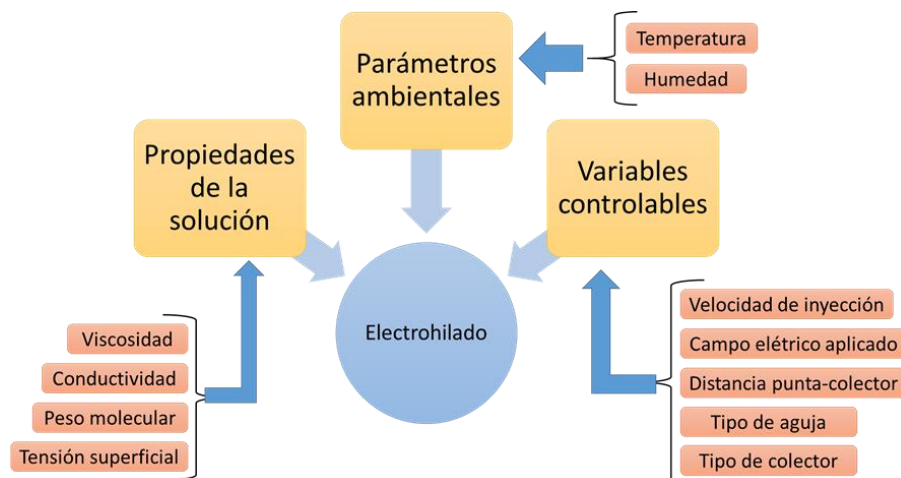


Figura 4. Parámetros que influyen durante el electrohilado.

La concentración de la solución está íntimamente relacionada a la viscosidad y tensión superficial de la misma (Subbiah *et al.*, 2005). Se ha encontrado que, a bajas concentraciones, se obtiene una mezcla de perlas y fibras al momento de electrohilar. A medida que la concentración aumenta, las perlas se van alargando hasta obtenerse fibras uniformes y, para polímeros como la gelatina, las fibras también incrementan de diámetro. A pesar de ello, no es posible obtener fibras continuas a concentraciones elevadas. Esto se debe a la incapacidad para mantener el flujo de la solución en la punta de la aguja.

El peso molecular del polímero tiene un efecto importante en las propiedades reológicas y eléctricas de la solución, tales como la viscosidad, tensión superficial, conductividad y rigidez dieléctrica. Esta característica también refleja el número de enlaces de la cadena polimérica en la solución y, por ende, la viscosidad en la misma. Las soluciones con elevado peso molecular polimérico aportan la viscosidad necesaria para la generación de fibras.

La viscosidad de la solución determina el tamaño y la morfología de las fibras. A viscosidades muy bajas, no ocurre la formación de fibras continuas. Un incremento en esta característica permite generar fibras con diámetros más grandes y uniformes (Bhardwaj & Kundu, 2010). Sin embargo, a viscosidades muy altas las gotas en la punta

de la aguja se secan antes de la expulsión del chorro, impidiendo el electrohilado (Pham *et al.*, 2006).

La tensión superficial está más relacionada con la composición del solvente de la solución. Si la solución tiene una tensión superficial alta, se inhibe el proceso de electrohilado debido a la inestabilidad de los chorros y la generación de gotas rociadas. Por otro lado, Si la tensión superficial es baja, el electrohilado ocurre a campos eléctricos menores. Básicamente, la tensión superficial establece las condiciones de frontera para el electrohilado si las otras variables permanecen constantes.

La conductividad de la solución es determinada por el tipo de polímero, el solvente utilizado y la disponibilidad de sales ionizables. Se ha observado que, al incrementar la conductividad eléctrica de la solución, existe una disminución significativa en el diámetro de las nanofibras electrohiladas. Mientras que, si la conductividad es baja, se generan perlas debido a que las fuerzas eléctricas no producen la elongación de chorro suficiente para generar fibras uniformes. En presencia de campos eléctricos elevados, las soluciones altamente conductivas son inestables (Bhardwaj & Kundu, 2010).

El tipo de solvente utilizado también es otro factor a tomar en cuenta, ya que la morfología y porosidad volumétrica de la superficie nanofibrosa varía según el solvente utilizado (Chew *et al.*, 2006). Subbiah *et al.*, (2005) mencionan que esto se debe a que la

volatilidad del solvente influye en el proceso de separación de fases durante el electrohilado. Con una volatilidad de solvente alta se obtienen morfologías micro y nanoestructurales. De igual forma, es necesario considerar la naturaleza electrolítica del solvente.

De acuerdo con Pham *et al.*, (2006), dentro de las variables controlables se encuentran la velocidad de inyección, el campo eléctrico aplicado, la distancia entre la punta y el colector, así como el diseño de la aguja y la composición y geometría del colector.

La formación de fibras sólo ocurre hasta que se alcanza el voltaje de umbral, ya que esto induce las cargas necesarias en la solución para iniciar el proceso de electrohilado. Diversos autores sugieren que, cuando se aplican altos voltajes hay más eyección de polímero y esto facilita la formación de fibras con diámetros mayores. No obstante, en muchos casos un voltaje elevado causa una elongación mayor de la solución debido a mayores fuerzas coulombianas en el chorro, así como a un campo eléctrico más fuerte. Estos efectos conducen a la reducción del diámetro de la fibra, así como a la evaporación rápida del solvente. Con voltajes elevados existe mayor probabilidad de generar perlas en el andamio.

La velocidad de inyección influye en la velocidad del chorro y, por ende, en la transferencia del material. Se desea una velocidad de inyección baja para que el solvente tenga tiempo suficiente para evaporarse. Los diámetros tanto del poro como de la fibra aumentan a medida que la velocidad de inyección lo hace. Si la velocidad de inyección es demasiado elevada, se obtienen fibras aperladas debido a la indisponibilidad de un tiempo adecuado de secado antes de alcanzar el colector (Bhardwaj & Kundu, 2010). Un método efectivo para incrementar, ya sea el grosor de un andamio electrohilado o la productividad durante el proceso de fabricación, es utilizar un arreglo de agujas como hilador. Una técnica similar puede ser aplicada si se desea obtener un andamio compuesto de distintos polímeros sólo que, en este caso, distintas soluciones poliméricas serían eyectadas al mismo tiempo (Li & Xia, 2004; Ma *et al.*, 2005).

En la literatura se reporta que, para que las fibras tengan suficiente tiempo para secarse antes de alcanzar el colector, se requiere una

distancia mínima entre éste y la punta. Si la distancia es muy cercana o muy lejana, se obtienen perlas. No obstante, este parámetro no es significativo en el proceso de electrohilar gelatina (Pham *et al.*, 2006; Quijano, 2020).

Un colector es utilizado como un sustrato conductor donde las nanofibras son colectadas. Los colectores metálicos permiten obtener fibras lisas y finas. Para obtener fibras alineadas de manera ordenada, puede usarse un rodillo giratorio o una estructura metálica (Pham *et al.*, 2006; Bhardwaj & Kundu, 2010).

Se ha comprobado que el electrohilado es susceptible a parámetros ambientales como la temperatura y la humedad del ambiente.

Al incrementar la temperatura, se obtienen fibras con diámetro reducido. Esto se debe a que la viscosidad de la solución polimérica disminuye con el aumento de temperatura.

Un aumento en la humedad genera pequeños poros circulares en la superficie de las fibras, los cuales pueden llegar a unirse si la humedad continúa incrementándose. La alta humedad provoca que las fibras electrohiladas se descargan eléctricamente. Si la humedad es demasiado baja, el solvente en la punta de la aguja puede evaporarse rápidamente provocando que el electrohilado dure sólo unos pocos minutos antes de que dicha punta se obstruya (Bhardwaj & Kundu, 2010).

Es importante mencionar que, dependiendo el lugar y la época del año, las condiciones atmosféricas son muy distintas, lo cual impacta en la estandarización del proceso. Por ejemplo, según Zhang *et al.*, (2006), para elaborar andamios de gelatina porcina tipo A, a 21.5 °C, mediante la técnica de electrohilado y utilizando glutaraldehído como agente entrecruzante son necesarios los parámetros mostrados en la tabla 3.

Sin embargo, Pech (2018) realizó un estudio a nivel local donde menciona haber utilizado los valores reportados en la tabla 4 a 25°C. La diferencia de valores obtenidos entre ambas investigaciones puede deberse a que los experimentos fueron realizados a distintas condiciones atmosféricas.

# Artículos

Tabla 3. Parámetros de electrohilado según Zhang et al., (2006).

| Voltaje | Gasto o velocidad de flujo | Distancia de aplicación | Diámetro interno de la aguja |
|---------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 10 kV   | 0.8 ml/h                   | 13 cm                   | 0.84 mm                      |

Tabla 4. Parámetros de electrohilado según Pech (2018).

| Voltaje  | Gasto o velocidad de flujo | Distancia de aplicación | Diámetro interno de la aguja |
|----------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 12.26 kV | 0.6 ml/h                   | 15 cm                   | 0.90 mm                      |

## La piel: la capa protectora del cuerpo

La piel es el órgano más extenso del cuerpo. Ocupa aproximadamente el 15 % del peso corporal y cubre un área cercana a los 1.7 m<sup>2</sup> en el adulto promedio. Su espesor varía entre los 0.5 mm, ubicado en los párpados, hasta los 4 mm de los talones. La piel provee protección contra agentes patógenos, así como contra daños mecánicos, osmóticos, químicos, térmicos y provocados por la luz. Puede realizar funciones de absorción y excreción, y de igual manera, es permeable de manera selectiva a determinadas sustancias químicas. También posee una función sensitiva, una de comunicación y de expresión, una metabólica y de reserva, así como un sistema inmunológico complejo (Ramos et al., 2006; Chong et al., 2007; Colorado et al., 2013).

La piel tiene excelentes propiedades mecánicas, las cuales le ayudan en la locomoción y manipulación de objetos mediante la textura. Es un tejido suave y elástico que resiste esfuerzos cortantes relativamente elevados, por lo que puede ser estirada y comprimida (Chong et al., 2007).

La piel está conformada por 3 capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis (Vig et al., 2017). Estas capas se observan en la Figura 5.

La epidermis es la capa superior de la piel. Es translúcida, ya que permite el paso parcial de luz a través de ella. Esta capa consigue oxígeno y nutrientes de capas más profundas de la piel, ya que carece de vasos sanguíneos. El estrato córneo es la región más superficial e impermeable de esta capa, y su función principal es inhibir la entrada de patógenos y otras sustancias al cuerpo. La lámina basal es otro componente de esta capa. Contiene melanocitos, quienes se encargan de producir melanina, la cual ayuda a filtrar la radiación UV de la luz solar. De igual manera, contiene células destinadas a convertirse en queratinocitos, los cuales una vez maduros, se mueven hacia el estrato córneo. Una vez muertos, los queratinocitos otorgan a la piel una barrera protectora. La epidermis también contiene células de Langerhans, las cuales forman parte del sistema inmune de la piel (Ramos et al., 2006; Vig et al., 2017).

La segunda capa es denominada dermis y se encuentra a mayor profundidad. Está compuesta principalmente de colágena, elastina y glicosaminoglicanos, así como de fibroblastos. Esta capa le otorga a la piel la fuerza física, así como la elasticidad necesaria. Aunado a esto, contiene células vasculares, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas (Ramos et al., 2006; Zhong et al., 2010; Vig et al., 2017).

# Artículos

Bajo esta capa se encuentra la hipodermis, la cual se adhiere a la dermis mediante fibras de colágena. La hipodermis consiste en tejido adiposo que sirve como depósito de energía a la vez que suministra aislamiento térmico y almohadillas entre la piel y estructuras tales como huesos y músculos (Ramos *et al.*, 2006; Vig *et al.*, 2017).

## Sustitutos de piel comerciales

De acuerdo con Ramos *et al.*, (2006) y Colorado *et al.*, (2013), un sustituto dérmico debe contar con las siguientes propiedades:

- Lograr una adhesión rápida y sostenida en el lugar de la herida. Esto es importante, ya que el éxito del injerto depende en gran medida de la adhesión.
- Ser impermeable a bacterias exógenas y prevenir la proliferación de patógenos en la herida.
- Tener una emisión de vapor de agua similar a la de la piel natural. Aunado a esto, debe controlar el intercambio de líquidos.
- Contar con una estructura superficial que permita la migración y proliferación celulares, así como el crecimiento de tejido nuevo.

- Poseer una flexibilidad que permita la conformación de una superficie irregular en la herida, así como una elasticidad que permita el movimiento de tejidos subyacentes.
- Tener una resistencia lineal a esfuerzos cortantes, así como una resistencia a fuerzas de tracción cuando estas son retiradas.
- Ser biodegradable y de bajo costo.
- Tener tiempo de caducidad indefinido, así como requisitos mínimos de almacenamiento.
- Ser compatible con los tejidos y apoyar la cicatrización de heridas, por lo cual, debe carecer de antigenicidad y de toxicidad a nivel local o sistémico.

Estos productos pueden ser celulares o acelulares. Estos últimos sólo contienen una matriz natural o sintética que permite hospedar células durante el proceso de curación de la herida. Los productos celulares con o sin el soporte matricial, incluyen láminas celulares epidérmicas, constructos epidérmicos, reemplazos dérmicos y equivalentes bicapa de piel (Zhong *et al.*, 2010).

En la tabla 5, se presentan algunos de los sustitutos dérmicos disponibles en el mercado (Vig *et al.*, 2017).

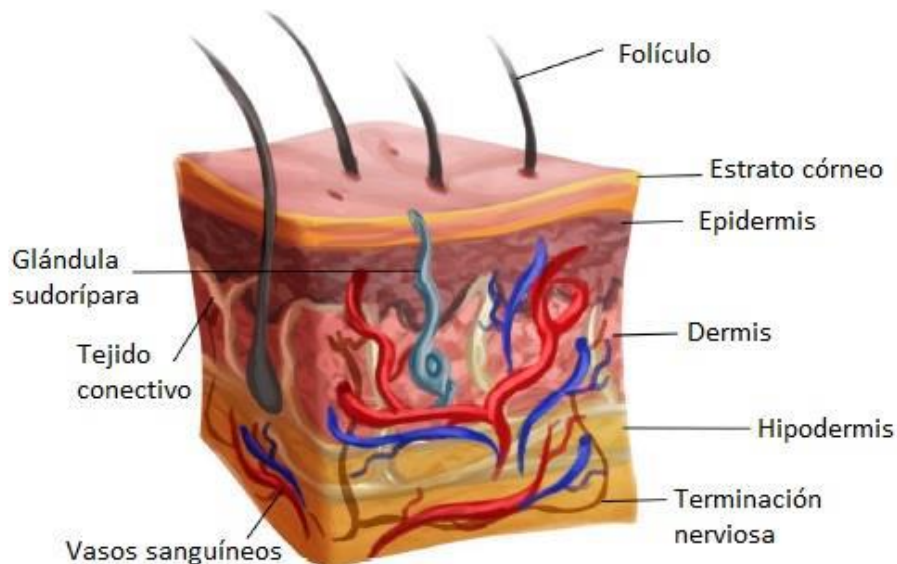


Figura 5. Estructura de la piel (Vig *et al.*, 2017).

# Artículos

Tabla 5. Sustitutos dérmicos comerciales (Vig et al., 2017).

| Nombre comercial    | Composición y origen   | Pros  | Contras  |
|---------------------|--|---|--|
| <b>Alloderm®</b>    | Dermis acelular de origen humano y liofilizada.  | Inmunológicamente inerte. Posee una porosidad dérmica natural para la vascularización de las heridas.               | Proceso de dos etapas. Existen riesgos de transmitir enfermedad. Es costoso.   |
| <b>Biobrane®</b>    | Película de silicón con una matriz 3D de nylon y cadenas de péptidos de colágena I.                    | Proceso de una sola etapa. Es bueno para cubrir heridas parciales.  | Intolerante a la contaminación de heridas.   |
| <b>Integra® DRT</b> | Matriz de colágena bovina inmersa en glicosaminoglicano y recubierta por una capa de silicón.          | Resultados estéticos y funcionales a largo plazo.   | Proceso de dos etapas. Altos costos. Mala adhesión. Vulnerabilidad a infecciones y pérdida del injerto.                    |
| <b>CellSpray</b>    | Suspensión celular de queratinocitos.  | Permite abarcar heridas periféricas.  | Riesgo de infección o de rechazo.  |
| <b>Epicel</b>       | Lámina conformada por queratinocitos del paciente adherida a un soporte de petrolato.                  | Puede cubrir hasta un 30 % del área corporal. Se Puede aplicar a marcas de nacimiento. Riesgo de rechazo casi nulo. | Tiempo de elaboración largo.   |
| <b>TissueTech</b>   | Fibroblastos y Queratinocitos del paciente crecidos en membranas microperforadas de ácido hialurónico. | Tasas bajas de recurrencia.   | Implica el injerto de 2 productos, por lo que puede ser difícil de usar en un entorno clínico.                             |
| <b>TransCyte</b>    | Matriz de colágena y nylon incrustada con fibroblastos de prepucio neonatal.                           | Disponibilidad inmediata. Fácil almacenamiento.   | Solución temporal. Debate ético sobre la fuente de los fibroblastos.   |
| <b>Dermagraft</b>   | Fibroblastos de prepucio neonatal inmersos en una matriz de poligalactina.                             | Fácil aplicación en heridas crónicas y úlceras diabéticas. No hay riesgo de rechazo.                                | Puede generar infecciones y celulitis. Debate ético sobre la fuente de los fibroblastos.                                   |
| <b>Permacol</b>     | Dermis acelular de cerdo.  | Buenos resultados estético-funcionales.   | Propensión a infecciones, seromas y hematomas.   |
| <b>Apligraf</b>     | Matriz de colágena bovina incrustada de fibroblastos de prepucio neonatal y queratinocitos.            | Buenos resultados en tratamiento de úlceras venosas y de pie diabético. Gran mejoría a las 4 semanas.               | Tiempo de vida corto (5-10 días). Costoso. Riesgo de infecciones mínimo. Debate ético sobre la fuente de los fibroblastos. |

## Conclusiones

En la actualidad, se encuentra disponible una amplia gama de sustitutos dérmicos en el mercado. Sin embargo, en muchos casos carecen de una adecuada biocompatibilidad con el ser humano y presentan problemas éticos y morales debido a su fuente de origen.

Por otra parte, la gelatina es un biopolímero natural que cuenta con las características fisicoquímicas adecuadas para aplicaciones en la ingeniería tisular. En tanto que el electrohilado, es una técnica que permite la obtención de andamios con porosidades apropiadas para el desarrollo de cultivos celulares.

Considerando lo antes mencionado, la gelatina electrohilada representa una alternativa valiosa para el desarrollo de tratamientos dérmicos.

## Referencias

- Abbott R & Kaplan D (2015) Strategies for improving the physiological relevance of human engineered tissues. *Trends in Biotechnology*. 33(7):401-407.
- Abreu Rejón A (2017) Estudio del efecto del grado de entrecruzamiento de gelatina electrohilada en su resistencia a la degradación. Tesis Maestría en Materiales Poliméricos. Centro de Investigación Científica de Yucatán. Mérida, Yucatán. pp. 19-26.
- Ahmad T, Ismail A, Ahmad S, Khalil K, Kumar Y, Adeyemi K et al., (2017) Recent advances on the role of process variables affecting gelatin yield and characteristics with special reference to enzymatic extraction: A review. *Food Hydrocolloids*. 63:85-96.
- Aldana A & Abraham G (2017) Current advances in electrospun gelatin-based scaffolds for tissue engineering applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 523(2):441-453.
- Arellano Olivares R (2014) Construcción de andamios de gelatina-ácido hialurónico entrecruzados con distintas concentraciones de EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida). Tesis Licenciatura en Biología. Universidad Autónoma de México. México D.F. pp. 29-50.
- Baghersad S, Hajir Bahrami S, Mohammadi M, Mojtahedi M & Milan P (2018) Development of biodegradable electrospun gelatin/aloe-vera/poly( $\epsilon$ -caprolactone) hybrid nanofibrous scaffold for application as skin substitutes. *Materials Science and Engineering: C*. 93:367-379.
- Beltrán Vargas N & González de la Rosa C (2016) Técnicas de cultivos celulares e Ingeniería de tejidos. Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.
- Bhardwaj N & Kundu S (2010) Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*. 28(3):325-347.
- Bigi A, Cojazzi G, Panzavolta S, Roveri N & Rubini K (2002) Stabilization of gelatin films by crosslinking with genipin. *Biomaterials*. 23(24):4827-4832.
- Chen G, Ushida T & Tateishi T (2002) Scaffold Design for Tissue Engineering. *Macromolecular Bioscience*. 2(2):67-77.
- Chew S, Wen Y, Dzenis Y & Leong K (2006) The Role of Electrospinning in the Emerging Field of Nanomedicine. *Current Pharmaceutical Design*. 12(36):4751-4770.
- Chi Uluac L (2015) Obtención de un andamio bicapa mediante la técnica de electrohilamiento para su potencial aplicación en ingeniería de tejidos de la piel. Tesis Maestría en Materiales Poliméricos. Centro de Investigación Científica de Yucatán. Mérida, Yucatán. pp. 28-30.
- Chiu J, Luu Y, Fang D, Hsiao B, Chu B & Hadjiargyrou M (2005) Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Biomedical Applications. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 1(2):115-132.

- Choi D, Park S, Gu B, Kim Y, Chung S & Kim C (2018) Effect of the pore size in a 3D bioprinted gelatin scaffold on fibroblast proliferation. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 67:388-395.
- Choktaweessap N, Arayanarakul K, Aht-ong D, Meechaisue C & Supaphol P (2007) Electrospun Gelatin Fibers: Effect of Solvent System on Morphology and Fiber Diameters. *Polymer Journal*. 39(6):622-631.
- Chong E, Phan T, Lim I, Zhang Y, Bay B, Ramakrishna S et al., (2007) Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution☆. *Acta Biomaterialia*. 3(3):321-330.
- Chung C, Beecham M, Mauck R & Burdick J (2009) The influence of degradation characteristics of hyaluronic acid hydrogels on in vitro neocartilage formation by mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 30(26):4287-4296.
- Colorado A, Agudelo C & Moncada AM (2013) Análisis de biomateriales para uso en ingeniería de tejido de piel: revisión. *Revista Ingeniería Biomédica*. 7(14):11-23.
- Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T & Kumar D (2011) Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. *International Journal of Polymer Science*. 2011:1-19.
- Dias J, Baptista-Silva S, Oliveira C, Sousa A, Oliveira A, Bártolo P et al., (2017) In situ crosslinked electrospun gelatin nanofibers for skin regeneration. *European Polymer Journal*. 95:161-173.
- Do A, Khorsand B, Geary S & Salem A (2015) 3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications. *Advanced Healthcare Materials*. 4(12):1742-1762.
- Etxabide A, Long J, Guerrero P, de la Caba K & Seyfoddin A (2019) 3D printed lactose-crosslinked gelatin scaffolds as a drug delivery system for dexamethasone. *European Polymer Journal*. 114:90-97.
- Gautam S, Dinda A & Mishra N (2013) Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method. *Materials Science and Engineering: C*. 33(3):1228-1235.
- Gorgieva S & Kokol V (2011) Collagen- vs. Gelatine-Based Biomaterials and Their Biocompatibility: Review and Perspectives. In: Biomaterials Applications for Nanomedicine. Pignatello R (ed). IntechOpen. Rijeka, Croacia. pp. 23-25.
- Greiner A & Wendorff J (2007) Electrospinning: A Fascinating Method for the Preparation of Ultrathin Fibers. *Angewandte Chemie International Edition*. 46(30):5670-5703.
- Hiles M & Hodde J (2006) Tissue engineering a clinically useful extracellular matrix biomaterial. *International Urogynecology Journal*. 17(S1):39-43.
- Holmes B, Webster T & Zhang L (2016) Nano/Microfabrication Techniques for Tissue and Organ Regeneration. In: Tissue and Organ Regeneration: Advances in Micro and Nanotechnology. Zhang L, Khademhosseini A & Webster T (ed). Pan Stanford Publishing. Boca Ratón, FL. pp. 3-5.
- Hoque M, Nuge T, Yeow T, Nordin N & Prasad R (2015) Gelatin-Based Scaffolds for Tissue Engineering- A Review. *Polymers Research Journal*. 9(1):15-32.
- Huang Z, Zhang Y, Ramakrishna S & Lim C (2004) Electrospinning and mechanical characterization of gelatin nanofibers. *Polymer*. 45(15):5361-5368.
- Hutmacher D (2000) Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 21(24):2529-2543.
- Jafari J, Emami S, Samadikuchaksaraei A, Bahar M & Gorjipour F (2011) Electrospun chitosan-gelatin nanofibrous scaffold: Fabrication and in vitro evaluation. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 21(2):99-112.

# Artículos

- Jammalamadaka U & Tappa K (2018) Recent Advances in Biomaterials for 3D Printing and Tissue Engineering. *Journal of Functional Biomaterials*. 9(1):22.
- Kang H, Tabata Y & Ikada Y (1999) Fabrication of porous gelatin scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 20(14):1339-1344.
- Lee S, Kim Y, Chong M, Hong S & Lee Y (2005) Study of gelatin-containing artificial skin V: fabrication of gelatin scaffolds using a salt-leaching method. *Biomaterials*. 26(14):1961-1968.
- Lewis P, Green R & Shah R (2018) 3D-printed gelatin scaffolds of differing pore geometry modulate hepatocyte function and gene expression. *Acta Biomaterialia*. 69:63-70.
- Liao C, Chen C, Chen J, Chiang S, Lin Y & Chang K (2001) Fabrication of porous biodegradable polymer scaffolds using a solvent merging/particulate leaching method. *Journal of Biomedical Materials Research*. 59(4):676-681.
- Li D & Xia Y (2004) Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel?. *Advanced Materials*. 16(14):1151-1170.
- Li W, Laurencin C, Caterson E, Tuan R & Ko F (2002) Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*. 60(4):613-621.
- Liu D, Nikoo M, Boran G, Zhou P & Regenstein J (2015) Collagen and Gelatin. Annual Review of *Food Science and Technology*. 6(1):527-557.
- Liu X & Ma P (2009) Phase separation, pore structure, and properties of nanofibrous gelatin scaffolds. *Biomaterials*. 30(25):4094-4103.
- Liu X, Smith L, Hu J & Ma P (2009) Biomimetic nanofibrous gelatin/apatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 30(12):2252-2258.
- Loh Q & Choong C (2013) Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 19(6):485-502.
- Ma Z, Kotaki M, Inai R & Ramakrishna S (2005) Potential of Nanofiber Matrix as Tissue-Engineering Scaffolds. *Tissue Engineering*. 11(1-2):101-109.
- Martín Pat G (2015) Obtención y caracterización de un andamio a base de poli (caprolactona) y gelatina tipo A como posible material en regeneración de miocardio. Tesis Maestría en Materiales Poliméricos. Centro de Investigación Científica de Yucatán, Mérida, Yucatán. pp. 75-76.
- Ninan N, Grohens Y, Elain A, Kalarikkal N & Thomas S (2013) Synthesis and characterisation of gelatin/zeolite porous scaffold. *European Polymer Journal*. 49(9):2433-2445.
- Nisbet D, Forsythe J, Shen W, Finkelstein D & Horne M (2008) Review Paper: A Review of the Cellular Response on Electrospun Nanofibers for Tissue Engineering. *Journal of Biomaterials Applications*. 24(1):7-29.
- Pech Pool I (2018) Obtención de andamio bicapa, PLLA-Gelatina, con geometría hexagonal de poro para posible uso en quemaduras profundas. Tesis Maestría en Materiales Poliméricos. Centro de Investigación Científica de Yucatán, Mérida, Yucatán. pp. 43-64.
- Pezeshki-Modaress M, Zandi M & Rajabi S (2018) Tailoring the gelatin/chitosan electrospun scaffold for application in skin tissue engineering: an in vitro study. *Progress in Biomaterials*. 7(3):207-218.
- Pham Q, Sharma U & Mikos A (2006) Electrospinning of Polymeric Nanofibers for Tissue Engineering Applications: A Review. *Tissue Engineering*. 12(5):1197-1211.
- Poursamar S, Hatami J, Lehner A, da Silva C, Ferreira F & Antunes A (2015) Gelatin porous scaffolds fabricated using a modified gas foaming technique: Characterisation and cytotoxicity assessment. *Materials Science and Engineering: C*. 48:63-70.
- Quijano Mendoza J (2020) Elaboración de andamios electrohilados de gelatina para posible uso en ingeniería tisular para piel. Tesis Licenciatura en Ingeniería Física. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán. pp. 9-12.



# Artículos

- Rahmati M, Mills D, Urbanska A, Saeb M, Venugopal J, Ramakrishna S et al., (2021) Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science*. 117:100721.
- Ramos López H, Gan Acosta A & Díaz RJ (2006) Artificial Skin: Piel Artificial. *Revista Colombiana de Tecnologías de Avanzada*. 2(8):41-47.
- Rose J, Pacelli S, Haj A, Dua H, Hopkinson A, White L et al., (2014) Gelatin-Based Materials in Ocular Tissue Engineering. *Materials*. 7(4):3106-3135.
- Schuster M, Turecek C, Weigel G, Saf R, Stampfl J, Varga F et al., (2009) Gelatin-based photopolymers for bone replacement materials. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 47(24):7078-7089.
- Sheikholeslam M, Wright M, Cheng N, Oh H, Wang Y, Datu A et al., (2019) Electrospun Polyurethane–Gelatin Composite: A New Tissue-Engineered Scaffold for Application in Skin Regeneration and Repair of Complex Wounds. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 6(1):505-516.
- Sisson K, Zhang C, Farach-Carson M, Chase D & Rabolt J (2009) Evaluation of Cross-Linking Methods for Electrospun Gelatin on Cell Growth and Viability. *Biomacromolecules*. 10(7):1675-1680.
- Subbiah T, Bhat G, Tock R, Parameswaran S & Ramkumar S (2005) Electrospinning of nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*. 96(2):557-569.
- Su K & Wang C (2015) Recent advances in the use of gelatin in biomedical research. *Biotechnology Letters*. 37(11):2139-2145.
- Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S et al., (2017) Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(4):789.
- Yakimets I, Wellner N, Smith A, Wilson R, Farhat I & Mitchell J (2005) Mechanical properties with respect to water content of gelatin films in glassy state. *Polymer*. 46(26):12577-12585.
- Yao C, Lee C, Huang C, Chen Y & Chen K (2017) Novel bilayer wound dressing based on electrospun gelatin/keratin nanofibrous mats for skin wound repair. *Materials Science and Engineering: C*. 79:533-540.
- You Z & Wang Y (2011) Bioelastomers in Tissue Engineering. In: *Biomaterials for Tissue Engineering Applications: A Review of the Past and Future Trends*. Burdick J & Mauck R (ed). Springer. Alemania. p. 80.
- Zhang Y, Ouyang H, Lim C, Ramakrishna S & Huang Z (2004) Electrospinning of gelatin fibers and gelatin/PCL composite fibrous scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research*. 72B(1):156-165.
- Zhang Y, Venugopal J, Huang Z, Lim C & Ramakrishna S (2006) Crosslinking of the electrospun gelatin nanofibers. *Polymer*. 47(8):2911-2917.
- Zhang Y, Wang Q, Yan K, Qi Y, Wang G & Cui Y (2016) Preparation, characterization, and evaluation of genipin crosslinked chitosan/gelatin three-dimensional scaffolds for liver tissue engineering applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 104(8):1863-1870.
- Zhong S, Zhang Y & Lim C (2010) Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2(5):510-525.