

Biomedical applications of polymeric biomaterials

Marlon Andrés Osorio-Delgado ^a, Leydi Johanna Henao-Tamayo ^b, Jorge Andrés Velásquez-Cock ^a, Ana Isabel Cañas-Gutierrez ^a, Luz Marina Restrepo-Múnera ^c, Piedad Felisinda Gañán-Rojo ^a, Robín Octavio Zuluaga-Gallego ^a, Isabel Cristina Ortiz-Trujillo ^d & Cristina Isabel Castro-Herazo ^a

^a Escuela de Ingenierías, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. marlonandres.osorio@upb.edu.co, sorsa55@gmail.com, ana.canas@upb.edu.co, piedad.ganan@upb.edu.co, robin.zuluaga@upb.edu.co, cristina.castro@upb.edu.co

^b Escuela de Economía, Administración y Negocios, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. leydi.henao@upb.edu.co

^c Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. grupoitc@yahoo.es

^d Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. isabel.ortiz@upb.edu.co

Received: October 07th, 2016. Received in revised form: January 29st, 2016. Accepted: May 25th, 2017.

Abstract

Polymer biomaterials have had an unfavourable image due to their association with pollution. However, they are important in biomedicine. Polymers are versatile materials, they can be obtained in several chemical configurations and mixtures to generate composite materials with synergistic properties. In this research, a scientific and technological analysis of the biomedical application of polymeric biomaterials was performed, along with the compilation of their applications, production, mechanical properties and important features for the biomedical industry. Polymeric biomaterials are a cutting-edge topic, as reflected in the number of scientific articles and patents. Nowadays, these biomaterials can replace, reinforce or fulfil a specific function in the human body. However, due to the complexity of biological systems, immune reactions are still present, preventing the development of tissues and functional organs in laboratory scale.

Keywords: Biomaterials; natural polymers; synthetic polymers; biomedical applications; biomimetic; mechanical properties.

Aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos

Resumen

Los materiales poliméricos han tenido una imagen desfavorable, ya que son asociados con contaminación. Sin embargo, estos son de gran importancia para la biomedicina. Los polímeros son materiales muy versátiles, se pueden obtener de múltiples configuraciones químicas y mezclas para generar materiales compuestos con propiedades sinérgicas. En esta investigación se realizó un análisis científico y tecnológico de las aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos y se recopiló algunas de sus aplicaciones, propiedades mecánicas y características importantes para la industria biomédica. Los biomateriales poliméricos son una temática de punta como se refleja en el número de artículos científicos y de patentes. En la actualidad, estos biomateriales pueden llegar a reemplazar, reforzar o cumplir una función específica en el cuerpo humano. No obstante, debido a la complejidad de los sistemas biológicos aún se siguen presentando reacciones inmunes, que evitan el desarrollo de tejidos u órganos funcionales a escala de laboratorio.

Palabras clave: Biomaterial; polímeros naturales; polímeros sintéticos; aplicaciones biomédicas; biomimética; propiedades mecánicas.

1. Introducción

La industria biomédica está compuesta por 4 segmentos: farmacéutico, biotecnológico, dispositivos médicos y de diagnóstico [1]. En 2013, en Estados Unidos se invirtieron

más de 6,53 billones de dólares en esta industria, la cual es dominada por este país con más del 50% de la participación en el mercado mundial [2,3]. A parte de los segmentos antes mencionados, los biomateriales poliméricos también son aplicables en las áreas de ingeniería de tejidos y medicina

How to cite: Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., Velásquez-Cock, J. A., Cañas-Gutierrez, A. I., Restrepo-Múnera, L. M., Gañán-Rojo, P. F., Zuluaga-Gallego, R. O., Ortiz-Trujillo, I. C., and Castro-Herazo, C. I., Aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos DYNA 84(201), pp. 241-252, 2017.

regenerativa, para las cuales se espera que se generen 89,7 billones de dólares en 2016 [4].

Los términos medicina regenerativa e ingeniería de tejidos frecuentemente se usan indistintamente y ambos buscan la regeneración del cuerpo de manera controlada utilizando biomateriales. Sin embargo, se pueden diferenciar en que la primera busca la regeneración *in vivo* de un órgano o tejido mediante señales biológicas y, la segunda, la creación *in vitro* de órganos o tejidos para su posterior implante a partir de células de un paciente enfermo [5, 6]. Para lograr lo anterior, en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa es muy importante contar con materiales porosos, que imiten la matriz extracelular y, a su vez, guíen el crecimiento celular hacia el desarrollo de un tejido tridimensional.

Los materiales usados en estas disciplinas deben ser, por ende, biocompatibles y proporcionar un ambiente mecánico donde el nuevo tejido pueda ser sometido al estrés normal de la célula, ser porosos y permeables para permitir el ingreso de nutrientes a las células y disponer de una estructura superficial adecuada para que las células se adhieran [6-8].

Los mercados biomédicos, de medicina regenerativa e ingeniería de tejidos han impulsado el avance de la ciencia de los materiales hacia el desarrollo de polímeros biodegradables, biocompatibles, bioabsorbibles y bioactivos [9,10], ya que los polímeros, frente a los materiales metálicos y cerámicos, poseen dos ventajas principales: alta procesabilidad y versatilidad [6].

El objetivo de esta revisión es analizar, científica y tecnológicamente, la tendencia en publicaciones y patentes de biomateriales poliméricos y, posteriormente, abordar las aplicaciones en biomedicina de estos. Al final se presenta un análisis de las respuestas inmunes de algunos materiales tratados en esta revisión.

2. Análisis científico y tecnológico

Con miras a observar la importancia de la temática, se realizó un análisis de las tendencias científicas y tecnológicas, por medio de búsquedas en bases de datos y herramientas especializadas. Para los artículos científicos se buscó en Scopus con las palabras “*polymer biomaterials*” en un período comprendido entre 1972 y 2015, excluyendo las palabras “*biosensors*” y “*sensors*”, debido a que estos dispositivos no están directamente en contacto con el cuerpo humano; también, se descartaron las temáticas de economía, veterinaria, ciencias de la tierra, física y negocios. En total, se encontraron 9.561 artículos y, de estos, se utilizaron 2.000 con fecha de publicación entre 2013 y 2015 para analizar sus palabras claves, las universidades, institutos y países de afiliación (descargando los abstracts de Scopus y analizándolos en el software VantagePoint®).

Para realizar el análisis tecnológico se buscaron las patentes mediante el software Acclaim IP® entre 2010 y 2015, encontrándose 25.379 resultados con los criterios descritos con anterioridad. En la herramienta se discriminó por país de adjudicación e instituciones.

2.1. Análisis científico

Históricamente se conoce que los primeros biomateriales

poliméricos utilizados fueron la celulosa y la seda (en el antiguo Egipto), los cuales se emplearon como apósitos para heridas y suturas, respectivamente [11,12]; la placenta (compuesta de colágeno) ha sido utilizada en aplicaciones biomédicas desde 1900 [13]. En los 40 se desarrollaron el celuloide (un derivado de la celulosa) y el polimetil metacrilato (PMMA) para uso en ortopedia [13,14]. En 1972 se registra en la base de datos Scopus el primer artículo, de acuerdo con los factores clave de vigilancia utilizados para realizar la búsqueda. En la Fig. 1 se presenta la tendencia en publicaciones referentes a biomateriales poliméricos.

Analizando la Fig. 1, de 1985 en adelante se presentó un crecimiento exponencial en el número de publicaciones científicas, llegando a 752 en 2015. En los últimos años, las tendencias en las investigaciones científicas en el área se centraron en aspectos como la biocompatibilidad, la síntesis y aplicaciones de biomateriales poliméricos. Las palabras “células” y “propiedades mecánicas” resaltan dentro de los términos representativos en los “*abstracts*” de los artículos, lo que indica la importancia de la evaluación *in vitro* de los materiales con líneas celulares y la importancia de conocer el comportamiento mecánico para determinar la idoneidad, toxicidad y el desempeño del biomaterial en un ambiente simulado de trabajo, lo que se conoce como biomateriales de tercera generación, los cuales buscan estimular respuestas celulares específicas [15,16].

En la Fig. 3. se muestran los referentes mundiales en investigación de biomateriales biomédicos. El mayor número de publicaciones pertenece a Estados Unidos con el 43,7 %, seguido de China con un porcentaje de 14,6 % (ver Fig. 3a). En cuanto a universidades e institutos, el “*Massachusetts Institute of Technology*” con el 16,1 % y la “*Universidade do Minho*” con el 12,6 % dominan las publicaciones científicas.

En el ámbito latinoamericano, la región se encuentra relegada, ya que sus publicaciones no son representativas en comparación con las de otros países. Por ejemplo, en nuestro país, se encontró en Scopus un total de 7 publicaciones entre la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, evidenciándose el bajo interés de la investigación colombiana en biomateriales poliméricos.

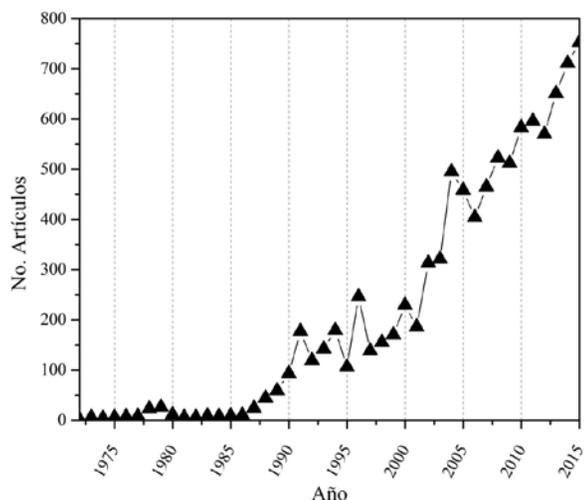


Figura 1. Tendencia de las publicaciones científicas de biomateriales poliméricos.

Fuente: Scopus.

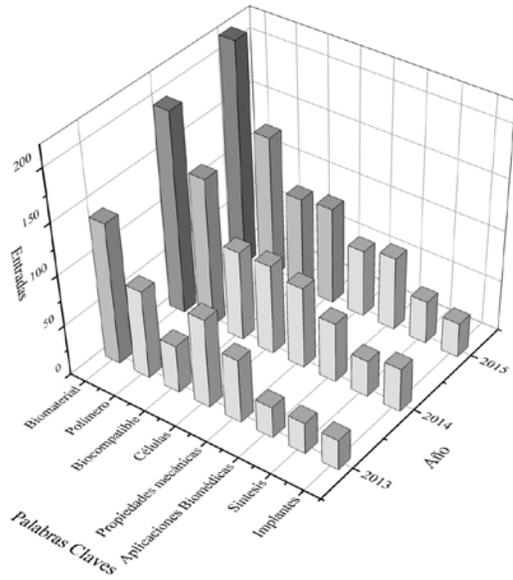


Figura 2. Palabras clave en 2000 artículos de biomateriales poliméricos entre el 2013 al 2015.
Fuente: Imagen de construcción propia utilizando como criterios de búsqueda las palabras mencionadas en la Fig. 2, fuente Scopus y VantagePoint.

2.2. Análisis tecnológico

El número de patentes es elevado en comparación con el número de artículos científicos en la literatura (25.379), lo que se podría interpretar que en la temática se prioriza la protección de los productos frente a la divulgación científica. El crecimiento de los artículos científicos es acelerado, no obstante, el crecimiento en el número de patentes no es pronunciado (ver Fig. 4), mostrando una tendencia a estabilizarse. De 1.000 patentes evaluadas durante este lustro, se encontró que los temas de mayor protección son la composición de los biomateriales para dispositivos médicos ortopédicos, cardiovasculares y suturas, representando el 55,5 % de las patentes, seguido de los métodos para su elaboración con un porcentaje de 10,4 %.

De acuerdo con la Fig. 3c, los países con el mayor registro de patentes en el tema son Estados Unidos, con el 63,3%, y China, con el 13,6%. La institución con mayor número de patentes adjudicadas (ver Fig. 3d) es la Universidad de California, con el 14,4%. Las compañías de capital privado poseen el 68,9% de las patentes en el ámbito global.

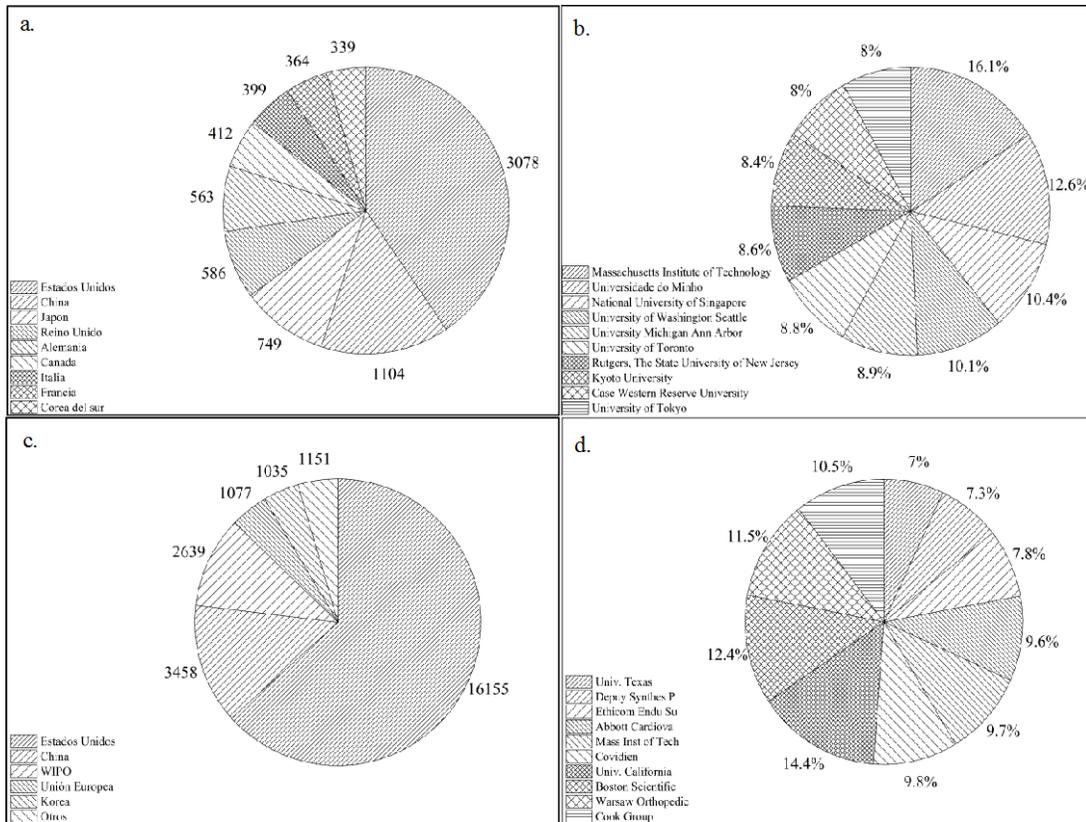


Figura 3. Referentes mundiales en investigaciones y patentes con biomateriales poliméricos a. países líderes en investigación; b. Universidades/Institutos líderes en investigación; c. Países líderes en patentes; d. Universidades/Institutos líderes en patentes.
Fuente: Imagen de construcción propia utilizando como fuente Scopus y Acclaim IP.

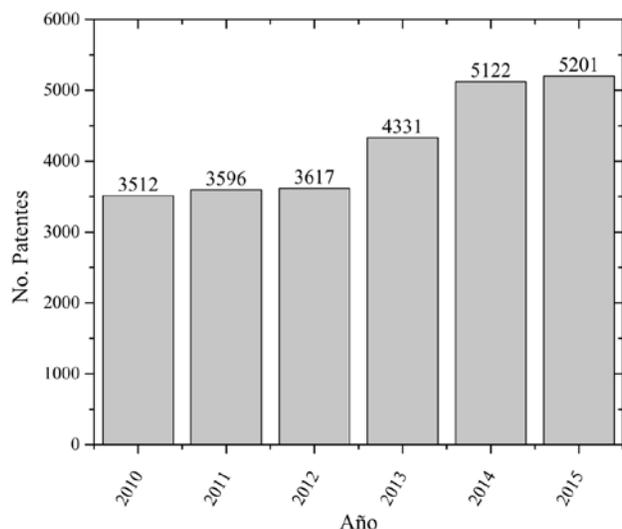


Figura 4. Número de patentes en los últimos 5 años.

Fuente: Imagen de construcción propia utilizando como fuente Acclaim IP

3. Biomateriales

La definición más reciente sobre biomateriales fue dada por Jeffrey O. Hollinger [17], quien define un biomaterial como “una sustancia (diferente a un medicamento) o conjunto de sustancias sintéticas o naturales, que pueden ser usados por un período de tiempo como parte de un sistema, el cual trata de curar, mejorar o reemplazar un órgano, un tejido o una función del cuerpo” [17,18]. El “*National Institute of Health*”, de Estados Unidos, agrega a esta definición que tales biomateriales deben mejorar o mantener la calidad de vida de los individuos [13]. Sobre la base de estas definiciones, los biomateriales deben ser biocompatibles [17–20].

La definición más utilizada de biocompatibilidad fue introducida en 1999 en el diccionario Williams de biomateriales, el cual la precisa como la “capacidad de un material para llevar a cabo con una respuesta inmune apropiada en una situación específica” [13]. Aunque esta definición es efímera, habla de la interacción de los biomateriales en su entorno biológico y no solo de cumplir la función de diseño, lo cual centra, desde el punto de vista investigativo, la necesidad de desarrollar biomateriales que presenten una respuesta inmune adecuada.

Uno de los requerimientos de diseño más importantes de los biomateriales son las propiedades mecánicas, ya que de estas dependerá su utilidad, por ejemplo, ortopedia, apósitos, injerto de tejido suave, entre otros. En la Tabla 1, se reportan el módulo de elasticidad y resistencia máxima de algunos biomateriales, órganos y tejidos.

Las propiedades mecánicas de los biomateriales poliméricos están en el rango de los órganos y tejidos del cuerpo humano. Cabe aclarar que en el caso que se requiera imitar el comportamiento mecánico de un tejido en particular, la alta versatilidad de los polímeros permite modular factores como el grado de polimerización, la humedad, entre otros, con el objetivo de generar diferentes propiedades. Es así como la nanocelulosa bacteriana, en estado seco puede llegar

a tener un módulo de 78 GPa [21], pero en estado húmedo, tan solo de 2,9 MPa [22]. En este caso un mismo material podría ser utilizado tanto en aplicaciones óseas como de tejido blando, tan solo modificando su contenido de humedad. Otra estrategia, sería diseñar materiales híbridos como los materiales compuestos, con los cuales se pueden generar propiedades sinérgicas que responden tanto a la biocompatibilidad, como a los requerimientos de diseño.

Tabla 1. Módulo de elasticidad y resistencia máxima de diferentes biomateriales y tejidos. Microestructura amorfo (A), semicristalino (S).

	Material		Resistencia Máxima (MPa)	Módulo de Elasticidad (GPa)	Ref.	
Sintético	Polimetil metacrilato (PMMA)	A	48-76	2,7-3,3	[23]	
	Polidimetilsiloxano (PDMS)	A	5-9	0,36-0,87	[24]	
	Poliuretano	S	2-58	0,017-0,043	[24]	
	Nylon® 6	S	79	1,97-6,74	[23]	
	Kevlar®	S	3.6	59-124	[12]	
	Polycarbonato	A	65,5	2-2,4	[23]	
	Polie-caprolactona (PCL)	S	---	0,22-0,44	[23, 25]	
	Politereftalato de etileno (PET)	S	50	2,3-2,5	[23]	
	Poliestireno	A	30-60	2,4-3,2	[23]	
	Polipropileno (PP)	S	1-2	1,1-2,0	[23]	
	Óxido de Polietileno (PEO)	S	2-3	0,0595	[26]	
	Poliétileno (PE)*	S	60-290	0,1-1,4	[23]	
	Polivinil alcohol (PVA)	S	36-110	37-45	[23]	
	Politetrafluoruro de metileno (PTFE)	S	7-28	4,1	[23]	
	Poliéter-éter-cetona (PEEK)	S	92	3,56	[23]	
	Epoxy (Resina)	A	30-90	3-5	[23]	
	Poliéster (Resina)	A	3-90	2,1-4,4	[23]	
	Natural	Ácido poliláctico	S	28-50	---	[12]
		Seda nativa	S	400-600	8,5	[12]
Almidón		S	3,3	29,8	[27]	
Nano-cinta de nanocelulosa bacteriana		S	130-170	78	[21]	
Hígado de rata		-	---	0,0015	[12]	
Músculo suave de arterias humanas		-	---	0,006	[12]	
Células humanas de musculo Esquelético		-	---	0,025	[12]	
Disco intervertebral, anillo fibroso anterior humano		-	---	0,11	[12]	
Cartílago de conejo		-	---	0,10-0,21	[12]	
Piel humana extirpada de la espalda		-	21,6	0,08	[28]	
Mineral de Hueso (hidroxiapatita)		S	60-70	80	[29]	

*PE de alto peso molecular

Fuente: Construcción propia.

Los biomateriales se clasifican de acuerdo con su origen, en naturales y sintéticos, siendo los naturales los que se extraen a partir de una fuente presente en la naturaleza y los sintéticos, los que se obtienen por reacciones químicas, en el caso de los polímeros a partir de su respectivo monómero [9].

4. Biomateriales poliméricos sintéticos

Los polímeros sintéticos son los materiales más versátiles. Dentro de las aplicaciones biomédicas se encuentran: lentes de contacto, vehículos farmacéuticos, materiales odontológicos, sustratos para ingeniería de tejidos, entre otros [9]. Kumbar *et al.* y Hollinger [9, 30], señalan que las investigaciones se deben centrar en el desarrollo de polímeros sintéticos biodegradables y/o bioadsorbibles, que puedan descomponerse a medida que avanza la regeneración del tejido [9, 30], como es el caso de los poliácridatos, polisiloxanos, poliamidas, policarbonatos, poliésteres, poliuretanos, poliestirenos, polipéptidos sintéticos, polialquenos y polioles [9,17,31].

4.1. Poliácridatos

Los poliácridatos son una familia de polímeros que parten de ácidos carboxílicos insaturados. Los poliácridatos poseen un amplio rango de aplicaciones en biomedicina [32]. Dentro de los poliácridatos, el más usado en el mundo es el polimetil metacrilato (PMMA) (2 millones de toneladas en el 2008) [32]. El PMMA es un termoplástico transparente de menor densidad que el vidrio y con alta resistencia al impacto [9]; tiene buena biocompatibilidad con los tejidos humanos y es usado en el desarrollo de lentes rígidos intraoculares [9]. En la actualidad se ha avalado su uso en ortopedia como adhesivo para hueso, prótesis craneales y para reparaciones óseas [32,34]. Otras aplicaciones del PMMA también incluyen su uso como vehículo para la liberación de material genético, sustituyendo los vehículos virales [32].

4.2. Polisiloxanos

Los polisiloxanos, también conocidos como siliconas, están contruidos por cadenas alternadas de oxígeno y silicio con grupos orgánicos laterales [35]. Estos biomateriales fueron los primeros polímeros inorgánicos desarrollados y poseen aplicaciones diversas debido a sus propiedades físico-químicas, eléctricas, mecánicas (elástomero) y de biocompatibilidad [30]. Los polisiloxanos, comprenden una gran familia de resinas, aceites y gomas. Para biomédicas se destaca el polidimetilsiloxano (PDMS) [36]. El PDMS es un termoestable inodoro que no permite el crecimiento bacteriano, es resistente a la corrosión de la sangre y permeable al oxígeno [9,30]. Este polímero puede ser entrecruzado de forma tal que sus propiedades puedan imitar tejidos suaves como implantes mamarios, maxilofaciales, catéteres y articulaciones, bombas de sangre y marcapasos [36]. Una de las limitantes del uso de PDMS, es su hidrofobicidad, por lo cual el PDMS no permite la adhesión celular. En este sentido, investigaciones recientes se centran en modificarlo superficialmente con plasma, rayos gamma, láser, tratamientos de corona y “grafting”, con el objetivo de generar superficies que permitan la adhesión celular [9,36].

4.3. Poliamidas sintéticas

Las poliamidas son polímeros con grupos amidas unidos a grupos aromáticos, alifáticos o ambos, en la cadena principal del polímero. Las amidas con grupos bencenos en su cadena principal se denominan aramidas, cuyo representante principal es el Kevlar® [37]. Entre las poliamidas alifáticas, el polímero más representativo es el Nylon® y de las semiaromáticas, el Trogamid® [9]. Las poliamidas sintéticas tienen excelentes propiedades de hilado debido a la presencia de puentes de hidrógeno entre cadenas y a su alto grado de cristalinidad, lo cual incrementa su fuerza en dirección de la fibra. Las aplicaciones de las poliamidas sintéticas se centran en la liberación controlada de medicamentos. En estos casos se utilizan materiales nanocompuestos elaborados por electrohilado con biopolímeros naturales como el quitosano reforzados con poliaramidas. Comercialmente se encuentran suturas de estos biomateriales [9,38,39].

4.4. Policarbonatos

Los policarbonatos son una familia compuesta por polímeros con grupos funcionales carbonato, sintetizado por apertura de anillo, $R-O-C(=O)-O-R'$. Dependiendo de los sustituyentes R y R', los policarbonatos pueden ser aromáticos o alifáticos [40]. Los policarbonatos alifáticos (PAC) son biodegradables, de fácil hidrólisis y baja respuesta fisiológica en comparación con otros materiales [40,41]. La principal aplicación del PAC es en implantes biodegradables, en donde su ventaja es que no es necesaria una segunda intervención quirúrgica para retirar el biomaterial. Para el uso de la PAC se requiere una funcionalización o copolimerización con aminoácidos o sustancias bioactivas (L-Tirosina, Desaminotirosina, tiramina, antibióticos, entre otros) [40,42,43].

4.5. Poliésteres sintéticos

Los poliésteres son polímeros con grupos ésteres en su cadena principal. Son creados mediante reacciones de condensación [9] o reacciones de apertura de anillo como en el caso de la poli ϵ -caprolactona (PCL). Algunos poliésteres son biodegradables como en el caso de PCL [44].

La PCL se ha investigado como soporte para la ingeniería de tejidos [45]. Adicionalmente, este es un biomaterial muy versátil y permite el diseño de nanoesferas, nanofibras, espumas, entre otros, para aplicaciones en cirugía ortopédica y maxilofacial, sistemas de liberación controlada de medicamentos, suturas, refuerzo de tejidos, regeneración de nervios, etc [45].

Otro polímero que entra en este grupo es el politereftalato de etileno o PET. Es utilizado en materiales compuestos con poliuretanos, colágeno, Polimetacrilato de 20-hidroxietyl, gelatina, entre otros, en aplicaciones de reemplazo de tendón, injertos vasculares, reemplazo de cartílagos y prótesis de pared abdominal [38].

4.6. Poliuretanos

Los poliuretanos (PU) están compuestos de cadenas de isocianato. La mayoría de estos son termoestables, se pueden

copolimerizar con ésteres o carbonatos para generar materiales de mayor flexibilidad, tenacidad, resistencia a la abrasión y al rasgado. Los poliuretanos y sus derivados han sido aplicados en el desarrollo de corazones artificiales, catéteres, tubos de alimentación, bombas de balón intra-aorticas, guantes hipoalergénicos, prendas apósitos, sistemas de diálisis, entre otros [9]. Al igual que otros polímeros sintéticos, para evitar formaciones de coágulos, infecciones y trombosis se pueden modificar superficialmente [46].

4.7. *Poliestirenos*

Los poliestirenos (PS) son polímeros con grupos bencenos laterales unidos a la cadena principal del polímero, son generados a partir de reacciones de adición con un catalizador aniónico [47]. Este material tiene aplicación en ingeniería de tejidos y en la actualidad es el sustrato de referencia para el crecimiento, sostenimiento y análisis de cultivos celulares [48, 49]. Al igual que en otros polímeros es necesario realizar un tratamiento superficial para lograr una buena adhesión celular. En el caso de PS, se le pueden adicionar fibronectinas, colágeno, gelatina. También se puede tratar con plasma, rayos gamma, láser, tratamientos de corona y ácidos fuertes [9,48,49].

4.8. *Polipéptidos sintéticos*

Los polipéptidos sintéticos son desarrollados por apertura de anillo a partir de N- carboxianhídridos de α -aminoácidos. Los sistemas biológicos naturales tienen la capacidad de producir polipéptidos y copolímeros autoensamblados, con secuencias y composiciones específicas. Sintéticamente, se han desarrollado homopolipéptidos como la poli L-lisina y el poli L-ácido aspártico y copolímeros hasta de 3 bloques [50]. Estos polipéptidos tienen la ventaja de generar estructuras que pueden imitar la matriz extracelular de las células, lográndose muy buena biocompatibilidad y adhesión celular. Sin embargo, aún no se logran las estructuras complejas que se encuentran en la naturaleza [50].

Las principales aplicaciones de estas proteínas son vehículos para sistemas de liberación controlada de medicamentos, soportes en ingeniería de tejidos, adhesivos, antimicrobianos, inmuno-modulantes y agentes de modificación superficial de polímeros sintéticos y naturales [40,45,50-52].

4.9. *Poliiolefinas*

Las poliolefinas son los polímeros estructuralmente más simples y están compuestos por cadenas alifáticas. En el ámbito internacional se consideran poliolefinas al polipropileno y al polietileno [53]. El polipropileno (PP), por ejemplo, es utilizado para suturas y el polietileno (PE) de alto peso molecular y sus materiales compuestos, son ampliamente utilizados en aplicaciones ortopédicas de reemplazo total de cadera, de rodilla y, en general, como reemplazo de hueso [38,54].

4.10. *Polioles*

Los polioles son polímeros con grupos hidroxilos en su estructura, como el polivinil alcohol (PVA) y sus derivados

oxidados como el polióxido de propileno (PPO) y el óxido de polietileno (PEO) [30,55,56]. El PPO y el PEO se pueden copolimerizar con poliuretanos para generar cadenas con segmentos fuertes y suaves, aumentando la tenacidad del material final. Dentro de las aplicaciones de estos copolímeros se encuentran marcapasos cardíacos, bombas de infusión, diálisis peritoneal, entre otros [17].

El PVA es sintetizado a partir del acetato de vinilo seguido de la polimerización de este a polivinil acetato (PVAc) y posterior hidrólisis a PVA [57]. El PVA es un polímero soluble en agua, que puede generar hidrogeles mediante entrecruzamiento químico o enlazamiento físico [57-60]. Adicionalmente, con el PVA se pueden desarrollar materiales compuestos y mezclas. En la literatura se reportan mezclas PVA/celulosa, PVA/quitosano, PVA/colágeno, PVA/hidroxiapatita, PVA/almidón, PVA/PEO entre otras [59].

Las aplicaciones del PVA son muy variadas, entre estas se encuentran: córneas artificiales, lentes de contacto, páncreas artificiales, hemodiálisis, reemplazo de cartílagos, sistemas de liberación controlada de medicamentos, lágrimas artificiales, soportes para ingeniería de tejidos, entre otras. Las anteriores aplicaciones son posibles debido a sus características hidrófilas y a su carga parcial negativa [57,59-61].

4.11. *Haloalcanos*

Los haloalcanos son compuestos orgánicos sustituidos con halógenos. En el caso de compuestos poliméricos halogenados, estos se pueden obtener a partir de adición electrofílica con alquenos, adición de Markovnikov, radicales libres, entre otros [47]. Muchos compuestos halogenados pueden ser tóxicos, sin embargo dentro de esta familia se destaca el politetrafluoruro de metileno (PTFE), también conocido con el nombre comercial de Teflon® [23]. En aplicaciones biomédicas sobresale por sus buenas propiedades mecánicas, las cuales lo sitúan como candidato para reemplazo de cartílagos, huesos, tendones y como material para cirugías de reemplazo total de cadera [38].

4.12. *Policetonas*

Las policetonas son consideradas como termoplásticos de ingeniería de altas prestaciones, ya que pueden llegar a tener temperaturas de trabajo cercanas a los 220 °C y resistir leves exposiciones por encima de los 320 °C. En esta familia se destaca el Poli éter éter cetona (PEEK). El PEEK se produce mediante el desplazamiento nucleofílico de haluros aromáticos activados en disolventes polares a través del proceso Friedel-Crafts [23]. Este polímero posee excelente resistencia al impacto y química [23]. En biomedicina estas propiedades lo hacen idóneo como material para placas óseas, tornillos, clavos intramedulares y aplicaciones que requieran un alto desempeño mecánico [38].

4.13. *Resinas termoestables*

Las resinas termoestables se obtienen a partir del curado de resinas termoplásticas precursoras. Estas resinas, por lo

general líquidas, se transforman en sólidos duros mediante entrecruzamiento [62]. Las resinas epoxi y poliéster cubren una amplia gama de productos químicos, dentro de los que se encuentran las aplicaciones biomédicas.

Los precursores de las resinas epoxi son la epíclorohidrina y bisfenol A, y los del poliéster son ácidos orgánicos dibásicos y alcoholes polivalentes [63]. Estas resinas suelen ser frágiles, por lo cual se utilizan reforzadas con fibra de vidrio (FV), de carbono (FC), Kevlar®, entre otros [62]. En aplicaciones biomédicas sobresale el uso de fibra de carbono, debido a que generan menor efecto alergénico. Materiales compuestos de fibra de carbono se usan en aplicaciones odontológicas, placas óseas, tornillos, fijaciones externas (brindan igual resistencia y un menor peso en comparación a las metálicas) y reemplazo total de cadera [38].

5. Biomateriales poliméricos naturales

Los biomateriales poliméricos naturales son polimerizados en seres vivos, ya sean animales, plantas, microorganismos u hongos, y posteriormente aislados para su uso. Este tipo de biomateriales y sus derivados tienen la ventaja de poseer alta biocompatibilidad, buenas reacciones inmunes *in vivo*, funcionalidad y durabilidad [9]. Estos polímeros pueden clasificarse en proteínas, poliésteres naturales y polisacáridos [44].

5.1. Proteínas

Las proteínas son polímeros naturales compuestos de L- α -aminoácidos. En la naturaleza se encuentran alrededor de 20 aminoácidos y su estructura puede ser descrita desde 4 niveles: la primaria se refiere a la secuencia de los aminoácidos presentes, la secundaria es formada por el doblamiento de las cadenas polipeptídicas en α hélices o β hojas, la terciaria está formada por el doblamiento de las estructuras secundarias en una estructura tridimensional y la cuaternaria por múltiples subunidades de estructuras terciarias [30]. En esta clasificación sobresalen el colágeno, la queratina y la fibroína [10].

5.1.1. Colágeno

El colágeno es la proteína más abundante en los animales, en donde representa alrededor del 30% del total de las proteínas. Es el mayor componente de la matriz extracelular y es de vital importancia en la resistencia mecánica de tejidos, órganos y la regulación fisiológica [64]. El uso de colágeno se expandió rápidamente por la industria farmacéutica y actualmente es usado como biomaterial para el desarrollo de la ingeniería de tejidos y sistemas apósitos, piel artificial, injertos de hueso, córneas, implantes de tendones, regeneración de nervios, piel y órganos. Todo lo anterior debido a su baja toxicidad y alta adhesión celular [10,64]. Existen 21 tipos de colágeno. El colágeno Tipo I, es el más investigado debido a su gran capacidad de formar fibras, su estabilidad térmica y su resistencia a la tracción. La obtención de este biopolímero se hace mediante su aislamiento de piel de bovino, de cerdo, entre otros [10].

5.1.2. Queratina

La queratina es una proteína insoluble en agua, asociada a fibras intermedias de los citoplásmidos epiteliales y apéndices epidérmicos (pelo, lana, garras, uñas, etc.), en la actualidad se puede aislar para obtener películas, fibras, esponjas, hidrogeles y soportes celulares [65]. Las aplicaciones de la queratina en biomedicina aún están en investigación. Sin embargo, mediante estudios *in vivo* e *in vitro* se ha demostrado que induce la proliferación, la migración y la diferenciación celular y, además, promueve la regeneración de tejido nervioso [65].

5.1.3. Fibroína

La fibroína es una proteína fibrosa de la seda, compuesta por la unión de los aminoácidos Glicina, Alanina y Serina. La fibroína es biocompatible, biodegradable, permeable, presenta mínima reacción inflamatoria *in vivo* y alta resistencia mecánica. Actualmente, la fibroína se ha empleado para la fabricación de matrices y cultivos de células para la formación de una gran variedad de tejidos, en los que se incluye el cartílago, ya que facilita la adhesión y la proliferación celular [66,67]. También se ha usado en suturas y recubrimientos para heridas [12].

5.2. Poliésteres naturales

Los poliésteres naturales están compuestos principalmente por los polihidroxialcanoatos (PHAs) producidos por fermentación bacteriana de lípidos o azúcares como reserva de energía [68]. Los PHAs se forman como esferas en el cuerpo del microorganismo, debido a sus altos costos de producción, han tenido un nicho de mercado reducido a las aplicaciones biomédicas, en donde se usan para suturas, implantes, válvulas cardíacas o “*stents*” y soportes para regeneración de hueso [69].

5.3. Polisacáridos

Son carbohidratos constituidos de azúcares sencillos unidos por enlaces glucosídicos. En aplicaciones biomédicas los mayores representantes son la celulosa, el almidón, el quitosano, el alginato y el hialuronato que poseen como estructura básica la glucosa [44,47].

5.3.1. Almidón

El almidón está compuesto por α -D-glucopiranosas unidas por enlaces (1-4) y (1-6). Este es un polímero ampliamente disponible, renovable, de bajo costo, y biodegradable. El procedimiento general para la producción de materiales a partir del almidón, implica su irrupción granular mediante la combinación de temperatura, cizalla y un agente plastificante. El material resultante es conocido como almidón termoplástico (TPS) [70]. Las aplicaciones biomédicas del almidón son la funcionalización de soportes en ingeniería de tejidos, sistemas de liberación controlada de medicamentos (tabletas y pastillas) y microencapsulación de componentes bioactivos [71].

5.3.2. Celulosa

La celulosa es el biopolímero renovable más abundante en la naturaleza. Está conformada por unidades de D-glucosa, unidas mediante un enlace glucosídico β -1,4. Este material forma parte de varias especies vivas (plantas, animales, bacterias y algunos hongos) [72,73]. En la mayoría de estos actúa como material estructural, caracterizándose por su hidrofiliidad, biodegradabilidad, gran capacidad para ser modificada químicamente y alta cristalinidad [58,73-80].

De cualquiera de las fuentes mencionadas, cuando alguna de las dimensiones de la celulosa se encuentra por debajo de los 100 nm se denomina nanocelulosa.

La nanocelulosa bacteriana (NCB) es un producto extracelular de bacterias Gram-negativas [81]. Dentro de estas se encuentra la *Gluconacetobacter sp*, estudiada debido a su eficiencia en la producción de celulosa y adaptabilidad a diferentes medios de cultivo [82].

En el ámbito mundial se pueden encontrar productos cosméticos con nanocelulosa bacteriana como ingrediente en cremas humectantes capaces de penetrar la piel y llevar agentes bioactivos, modificador reológico, estabilizante de suspensiones, entre otros [83]. Compañías como L'Oreal y Procter & Gamble actualmente tienen en el mercado productos como Cellulon® y máscaras faciales exfoliantes de NCB [83]. Bionext®, una empresa brasilera, actualmente comercializa NCB como un sustituto temporal de piel artificial [84].

5.3.3. Quitosano

El quitosano es polisacárido natural derivado de la quitina. Es un copolímero de β -(1-4) glucosamina y N-acetil glucosamina. La biocompatibilidad, la biodegradabilidad (mediada por lisozimas), la no toxicidad y la similitud química del quitosano con los componentes de la matriz extracelular de los tejidos como el sulfato de condroitina, el sulfato de queratán y el ácido hialurónico, hacen que este biomaterial sea apropiado para su uso en la ingeniería de tejidos, específicamente, en la regeneración y reparación de tejidos como la piel, el hueso, el cartílago y los nervios, [85–88]. La citocompatibilidad del quitosano y biodegradabilidad del quitosano se ha observado *in vitro* con células del miocardio, endoteliales y epiteliales, fibroblastos, hepatocitos, condrocitos y queratinocitos [87,89-93].

5.3.4. Ácido hialurónico

El ácido hialurónico tiene importantes funciones estructurales y biológicas en los tejidos animales. Este polisacárido se compone de sub-unidades de β -(1-4)-ácido-D-glucurónico y β -(1-3)-N-acetil-D-glucosamina. Tiene una gran capacidad para la lubricación y absorción de agua, que influye en varias funciones celulares, como la migración, la adhesión y la proliferación [94-96].

5.3.5. Alginato

El Alginato es un polisacárido aniónico constituido por los ácidos D-manurónico y L-gulurónico. Su fuente de

obtención son las paredes celulares de las algas marinas pardas. Es un material biocompatible y biodegradable. En el cultivo de células *in vitro* ha mostrado que ayuda a mantener su fenotipo, pero puede generar reacciones inflamatorias después de su implante *in vivo*. El alginato presenta poca adherencia celular pero combinado con péptidos u otros polímeros, como el quitosano, se mejora la adhesión y la proliferación celular *in vitro* [97,98].

En la Fig. 5 se muestra un resumen de las aplicaciones biomédicas de los biopolímeros sintéticos y naturales, al igual que algunos materiales compuestos a partir de estos.

6. Reacciones inmunes de los biomateriales poliméricos

Aunque por definición los biomateriales se diseñan para que sean biocompatibles y puedan mejorar la calidad de vida de los individuos, la complejidad de los sistemas biológicos hace que esta propiedad sea difícil de cumplir. Los ensayos de biocompatibilidad se evalúan bajo estándares internacionales (Normas ISO o ASTM) en modelos celulares, pruebas de hemocompatibilidad, toxicidad, genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad, modelos animales, entre otros [99-101]. No obstante, los biomateriales pueden presentar reacciones inmunes, incluso años después de ser implantados en el cuerpo humano, lo cual es una preocupación en el ámbito investigativo. Por ejemplo, se estima que en el 2015 se publicaron alrededor de 9205 artículos científicos referentes a la respuesta inmune (fuente: Scopus).

La respuesta inmune no es algo trivial e incluye una cascada de reacciones de moduladores inmunes [102,103] en donde se identifican: interacciones de los biomateriales con la sangre, formación de una matriz provisional, respuesta inflamatoria aguda y crónica, desarrollo de tejido de granulación, reacción de cuerpo extraño y fibrosis [92,104,105]. Muchas de estas respuestas inmunes se dan a largo plazo o pueden ser desencadenadas de repente [102,106], lo que dificulta su comprensión por parte de los investigadores.

Por ejemplo, los polisiloxanos o siliconas que se han usado en cirugías estéticas desde 1961 y, aunque fueron aprobados por la “Food and Drug Administration” (FDA), aún no se tiene conocimiento completo de la interacción de estos con el cuerpo humano. Investigaciones recientes señalan que los componentes de bajo peso molecular de los implantes de silicona pueden migrar hacia otros tejidos, desencadenando respuestas inmunes [24].

Dentro de los biomateriales naturales, el aislamiento del colágeno de fuentes exógenas (animales) es un desafío para los investigadores [107]. Reportes de Keane *et. al* (2012) acerca de la eficacia en el aislamiento del colágeno demostraron que existe una asociación entre la respuesta inflamatoria con la presencia de proteínas exógenas en el biomaterial [107].

Requema *et al.* (2011) exponen en su artículo, casos clínicos de reacciones adversas de implantes de tejido suaves inyectables de biomateriales como el colágeno, PLA, ácido hialurónico, silicona líquida, PMMA e hidrogeles de poliamidas y polioles [106]. Los anteriores biomateriales generaron edemas, granulomas y reacciones inflamatorias en pacientes en el contorno del rostro y otras partes del cuerpo [106].

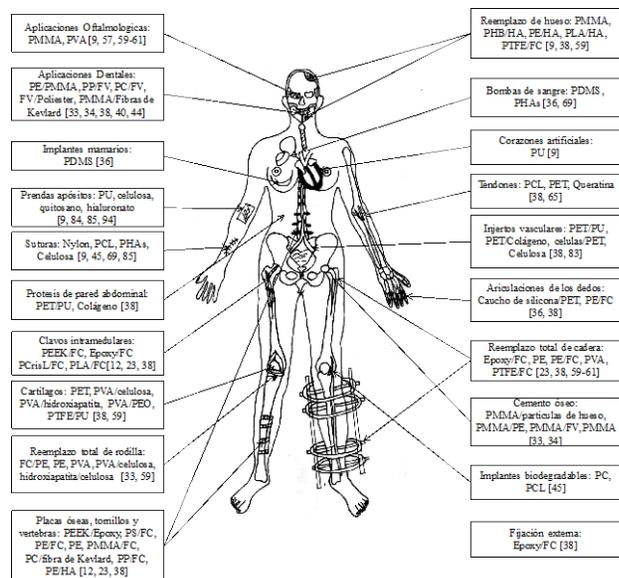


Figura 5. Aplicaciones biomédicas de biopolímeros sintéticos y naturales. FC: fibras de carbono, FV: fibras de vidrio, PMMA: Polimetil metacrilato, PS: Poliestireno, PP: Polipropileno, PE: Polietileno de alto peso molecular, PLA: Poli L-ácido láctico, PC: Policarbonato, PEEK: Poliéter-éter-cetona, HA: hidroxapatita, PU: poliuretano, PTFE: Politetrafluoruro de metileno, PET: Politereftalato de etileno, PELA: Copolímero de bloque ácido láctico y polietilenglicol, PCris: Polímero en cristal líquido, PHAs: Polihidroxialcanoatos, PDMS: Polidimetil meta siloxano, PEO, polióxido de etileno.

Fuente: Construcción propia.

7. Conclusiones

Los polímeros naturales y sintéticos han sido de gran ayuda en la biomedicina desde tiempos ancestrales hasta nuestra era. Debido a la versatilidad de sus propiedades mecánicas, biodegradabilidad, biocompatibilidad, entre otras, han permitido su vigencia en el tiempo y su permanencia como temática de punta a través de los años (5.900 publicaciones en el 2015). La posibilidad de explorar copolímeros, mezclas, materiales compuestos y modificaciones superficiales, abre el panorama hacia nuevos desarrollos de dispositivos médicos e ingeniería de tejidos y medicina regenerativa.

La biocompatibilidad y respuesta inmune que estos polímeros puedan generar, es una preocupación constante, en gran medida a que estos fenómenos aún no están completamente dilucidados y, por ende, las interacciones biológicas del tejido humano con los biomateriales son desconocidas. A medida que se puedan conocer estos mecanismos se estaría más cerca de desarrollar biomateriales de altas prestaciones para el mejoramiento de la calidad de vida de los individuos.

8. Conflicto de intereses y financiación

Los investigadores autores de esta revisión declaran que no tienen conflicto de intereses. Los autores agradecen a Colciencias, y al CIDI-UPB, Colombia por la financiación de este trabajo.

Referencias

- [1] Loffler, A. and Stern, S., The future of the biomedical industry in a era of globalization. [online]. 2008. 76. [Date of reference: 2015-09-30]. Available at: http://www.kellogg.northwestern.edu/biotech/faculty/articles/future_biomedical_industry.pdf
- [2] California Healthcare Institute. 2014 California Biomedical Industry Report. [online] 2014; 6. [Date of reference: 2015-09-30]. Available at: <http://www.pwc.nl/assets/documents/pwc-california-biomedical-industry-2013.pdf>
- [3] Devol, R.C., Bedroussian, A. and Yeo, B., The global biomedical industry: The global biomedical industry. Preserving U.S. Leadership. [online], 2011, 36. [Date of reference: 2015-09-30]. Available at: https://www.lifechanginginnovation.org/sites/default/files/files/Glob al Bio_Full Report_WEB.pdf
- [4] Research, B., Tissue engineering and regeneration: Technologies and global markets. Market Forecast, 2012.
- [5] Lee, K., Silva, E.A. and Mooney, D.J., Growth factor delivery-based tissue engineering: General approaches and a review of recent developments. *J. R. Soc Interface*, 8, pp. 153-170, 2011. DOI: 10.1098/rsif.2010.0223
- [6] Yang, S., Leong, K-F., Du, Z., et al., Review the design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Eng*, 7, pp. 679-689, 2001. DOI: 10.1089/107632701753337645.
- [7] Muller, D., Silva, J.P., Rambo, C.R., et al., Neuronal cells' behavior on polypyrrole coated bacterial nanocellulose three-dimensional (3D) scaffolds. *J. Biomater Sci Polym Ed*, 24, pp. 1368-1377, 2013. DOI: 10.1080/09205063.2012.761058.
- [8] Patel, M. and Fisher, J.P., Biomaterial scaffolds in pediatric tissue engineering. *Pediatr Res*, 63, pp. 497-501, 2008. DOI: 10.1203/01.PDR.0b013e318165eb3e.
- [9] Kumbar, S.G., Laurencin, C.T. and Deng, M., Natural and synthetic biomedical Polymers. 1st Edition. Burlington: Elsevier Ltd., 2014.
- [10] Sionkowska, A., Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Prog Polym Sci*, 36, pp. 1254-1276, 2011. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003.
- [11] Jones, V.J., The use of gauze: Will it ever change?. *Int Wound J*, 3, pp. 79-86, 2006. DOI: 10.1111/j.1742-4801.2006.00215.x.
- [12] Leal-Egaña, A. and Scheibel, T., Silk-based materials for biomedical applications. *Biotechnol Appl Biochem*, 55, pp. 155-167, 2010. DOI: 10.1042/BA20090229.
- [13] Anusavice, K., Shen, C. and Rawls, H.R., Dental Ceramics. In: Bergmann, C.P. and Stumpf, A., (eds). *Phillips' Science of Dental Materials*. Berlin: Springer, pp. 418-473. DOI: 10.1007/978-3-642-38224-6.
- [14] Jaebon, T., Polymethylmethacrylate: Properties and Contemporary Uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*, 18(5), pp. 297-305, 2010. DOI: 00124635-201005000-00006.
- [15] Hench, L.L. and Thompson, I., Twenty-first century challenges for biomaterials. *J. R. Soc Interface*, 7(4), pp. S379-S391, 2014. DOI: 10.1098/rsif.2010.0151.focus.
- [16] Naderi, H., Matin, M.M. and Bahrami, A.R., Review paper: Critical issues in: tissue engineering Biomaterials, cell sources, angiogenesis, and drug delivery systems. *J. Biomater. Appl.*, 26, pp. 383-417, 2011. DOI: 10.1177/0885328211408946.
- [17] Hollinge, J.O., An introduction to biomaterials. 2nd Edition. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2012.
- [18] Black, J., Biological performance of materials. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006.
- [19] Bikramjit, B., Dhirendra, S. and Katti, A.K., Advanced biomaterials: Fundamentals, processing and application. New Jersey: Jhon Wiley and Sons, 2009.
- [20] Kay, C.D., David, A. and Puleo, R.B., An introduction to Tissue-Biomaterial interactions. New Jersey: Jhon Wiley and Sons, 2002.
- [21] Guhados, G., Wan, W. and Hutter, J.L., Measurement of the elastic modulus of single bacterial cellulose fibers using atomic force microscopy. *Langmuir*, 21, pp. 6642-6646, 2005. DOI: 10.1021/la0504311.
- [22] Nakayama, A., Kakugo, A., Gong, J.P., et al., High mechanical strength double-network hydrogel with bacterial cellulose. *Adv Funct Mater*, 14, pp. 1124-1128, 2004. DOI: 10.1002/adfm.200305197.
- [23] Mark, J.E., *Polymer Data Handbook*. 1999.

- [24] Puskas, J.E. and Chen, Y., Biomedical application of commercial polymers and novel polyisobutylene-based thermoplastic elastomers for soft tissue replacement. *Biomacromolecules*, 5, pp. 1141-1154, 2004. DOI: 10.1021/bm034513k
- [25] Matweb. Material Propertie Data. [online]. 2015. [Date of reference: 2015-07-20]. Available at: <http://www.matweb.com/>
- [26] Geng, H.Z., Rosen, R., Zheng, B., et al., Fabrication and properties of composites of poly (ethylene oxide) and functionalized carbon nanotubes. *Adv. Mater.*, 3, pp. 14-19, 2006.
- [27] Cyras, V.P., Manfredi, L.B., Ton-That, M-T., et al., Physical and mechanical properties of thermoplastic starch/montmorillonite nanocomposite films. *Carbohydr Polym*, 73, pp. 55-63, 2008. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.11.014.
- [28] Ní-Annaidh, A., Bruyère, K., Destrade, M. et al., Characterization of the anisotropic mechanical properties of excised human skin. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 5, pp. 139-148. 2012. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.08.016.
- [29] University of Cambridge. Structure of bone and implant materials. [Online], 2015, [Date of reference: 2015-01-01]. Available at: <http://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/bones/index.php>.
- [30] Guelcher, S.A. and Hollinger, J.O., An introduction to biomaterials. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006.
- [31] Holmes, T.C., Novel peptide-based biomaterial scaffolds for tissue engineering. *Trends Biotechnol*, 20, pp. 16-21, 2002. DOI: 10.1016/S0167-7799(01)01840-6.
- [32] Holmes, P.F., Bohrer, M. and Kohn, J., Exploration of polymethacrylate structure-property correlations: Advances towards combinatorial and high-throughput methods for biomaterials discovery. *Prog. Polym. Sci.*, 33, pp. 787-796. 2008. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2008.05.002.
- [33] Hautamäki, M.P., Aho, A.J., Alander, P., et al., Repair of bone segment defects with surface porous fiber-reinforced polymethyl methacrylate (PMMA) composite prosthesis: Histomorphometric incorporation model and characterization by SEM. *Acta Orthop.*, 79, pp. 555-564. 2008. DOI: 10.1080/17453670710015571.
- [34] Lee, S-C., Wu, C-T., Lee, S-T., et al., Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *J. Clin. Neurosci.*, 16, pp. 56-63. 2009. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.04.001.
- [35] Jones, R.G., Ando, W. and Chojnowski, J., Silicon-containing polymers: The science and technology of their synthesis. Dordrecht, Netherland: Kuler, 2000.
- [36] Abbasi, F., Mirzadeh, H. and Katbab, A-A., Modification of polysiloxane polymers for biomedical applications: A review. *Polym. Int.*, 50 pp. 1279-1287, 2001. DOI: 10.1002/pi.783.
- [37] Wong, J.Y., Bronzino JD. *Biomaterials*. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007.
- [38] Ramakrishna, S., Mayer, J., Wintermantel, E., et al., Biomedical applications of polymer-composite materials: A review. *Compos Sci Technol*, 61, pp. 1189-1224. 2001. DOI: 10.1016/S0266-3538(00)00241-4.
- [39] Nirmala, R., Navamathavan, R., Kang, H-S., et al., Preparation of polyamide-6/chitosan composite nanofibers by a single solvent system via electrospinning for biomedical applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 83, pp. 173-178, 2011. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2010.11.026.
- [40] Feng, J., Zhuo, R-X., Zhang, X-Z., Construction of functional aliphatic polycarbonates for biomedical applications. *Prog Polym Sci*, 37, pp. 211-236. 2012. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.07.008.
- [41] Park, J.H., Jeon, J.Y., Lee, J.J., et al., Preparation of high-molecular-weight aliphatic polycarbonates by condensation polymerization of diols and dimethyl carbonate. *Macromolecules*, 46, pp. 3301-3308, 2013. DOI: 10.1021/ma400360w.
- [42] Feng, J., Zhou, R., He, F., et al., Synthesis of functional Polycarbonates by Lipase-Catalyzed Ring-Opening Polymerization. *Macromol Symp*, 195, pp. 237-240, 2003. DOI: 10.1002/masy.200390128.
- [43] Pulpura, S. and Kohn, J., Tyrosine-derived polycarbonates: Backbone-modified 'pseudo'-poly (amino acids) designed for biomedical applications. *Biopolymers*, 32, pp.411-417, 1992.
- [44] Ikada, Y. and Tsuji, H., Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromol Rapid Commun*, 21, pp. 117-132, 2000. DOI: 10.1002/bip.360320418.
- [45] Woodruff, M.A. and Hutmacher, D.W., The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Prog Polym Sci*, 35, pp. 1217-1256, 2010. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002.
- [46] Nina, M.K. and Lamba, K.A., Woodhouse SLC. *Polyurethanes in Biomedical Applications*. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 1998.
- [47] McMurry, J., *Química Organica*. 6th ed. Mexico: Thomson, 2004.
- [48] Lock, E.H., Petrovykh, D.Y., Mack, P., et al., Surface composition, chemistry and structure of polystyrene modified by electron-beam-generated plasma. *Langmuir*, 26, pp. 8857-8868, 2010. DOI: 10.1021/la9046337.
- [49] Freshney, R.I., *Culture of animal cells: A manual of basic technique*. Fifth Edit. John Wiley & Sons, Inc., 2005.
- [50] Deming, T.J., *Synthetic polypeptides for biomedical applications*. *Prog Polym Sci*, 32, pp. 858-875. 2007. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.010.
- [51] Andrade, F.K., Moreira, S.M.G., Domingues, L., et al. Improving the affinity of fibroblasts for bacterial cellulose using carbohydrate-binding modules fused to RGD. *J Biomed Mater Res A*, 92, pp. 9-17, 2010. DOI: 10.1002/jbm.a.32284.
- [52] Bodin, A., Ahrenstedt, L., Fink, H., et al., Modification of nanocellulose with a xyloglucan-RGD conjugate enhances adhesion and proliferation of endothelial cells: implications for tissue engineering. *Biomacromolecules*, 8, pp. 3697-3704, 2007. DOI: 10.1021/bm070343q.
- [53] Czop, M. and Bieganska, J., Impact of selected chemical substances on the degradation of the polyolefin. *Chemik*, 66, pp. 307-314, 2012.
- [54] Gupta, B., Jain, R., Anjum, N., et al., Preirradiation grafting of acrylonitrile onto polypropylene monofilament for biomedical applications: I. Influence of synthesis conditions. *Radiat Phys Chem*, 75, pp. 161-167, 2006. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2005.04.003.
- [55] Stoia, M., Barvinschi, P., Tudoran, L.B., et al., Synthesis of nanocrystalline nickel ferrite by thermal decomposition of organic precursors. *J Therm Anal Calorim*, 108, pp. 1033-1039, 2011. DOI: 10.1007/s10973-011-1903-0.
- [56] Kakiage, M., Tahara, N., Tominaga, Y., et al., Effect of molecular structure of polyols with different molecular characteristics on synthesis of boron carbide powder. *Key Eng Mater*, 534, pp. 61-65, 2013. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.534.61.
- [57] Hassan, C.M. and Peppas, N.A., Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing / thawing methods. *Adv Polym Sci*, 153, pp. 37-65, 2000.
- [58] Castro, C., Vesterinen, A., Zuluaga, R., et al., In situ production of nanocomposites of poly(vinyl alcohol) and cellulose nanofibrils from *Gluconacetobacter* bacteria: Effect of chemical crosslinking. *Cellulose*, 21. Epub ahead of print, 2014. DOI: 10.1007/s10570-014-0170-1.
- [59] Wang, J., Gao, C., Zhang, Y., et al., Preparation and in vitro characterization of BC/PVA hydrogel composite for its potential use as artificial cornea biomaterial. *Mater Sci Eng C*, 30, pp. 214-218, 2010. DOI: 10.1016/j.msec.2009.10.006.
- [60] Liu, Y., Vrana, N.E., Cahill, P., et al., Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 90, pp. 492-502, 2009. DOI: 10.1002/jbm.b.31310.
- [61] Baker, M.I., Walsh, S.P., Schwartz, Z., et al., A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 100, pp. 1451-1457, 2012. DOI: 10.1002/jbm.b.32694.
- [62] Hull, D., *Materiales Compuestos*. Barcelona: Reverte, 2003.
- [63] Mohanty, A.K., Misra, M. and Hinrichsen, G., *Biofibres, biodegradable polymers and biocomposites: An overview*. *Macromol Mater Eng*, pp. 276-277, 2000. DOI: 10.1002/(SICI)1439-2054(20000301)276:1<::AID-MAME1>3.0.CO;2-W.
- [64] Pati, F., Adhikari, B. and Dhara, S., Isolation and characterization of fish scale collagen of higher thermal stability. *Bioresour Technol*, 101, pp. 3737-3742. 2010. DOI: 10.1016/j.biortech.2009.12.133.
- [65] Rouse, J.G. and Van Dyke, M.E., A review of keratin-based biomaterials for biomedical applications. *Materials (Basel)*, 3, pp. 999-1014, 2010. DOI: 10.3390/ma3020999.

- [66] Bhardwaj, N., Nguyen, Q.T., Chen, A.C., et al., Potential of 3-D tissue constructs engineered from bovine chondrocytes/silk fibroin-chitosan for in vitro cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 32, pp. 5773-5781, 2011. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.061.
- [67] Bhardwaj, N. and Kundu, S.C., Chondrogenic differentiation of rat MSCs on porous scaffolds of silk fibroin/chitosan blends. *Biomaterials*, 33, pp. 2848-2857, 2012. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.028.
- [68] Bonartsev, A.P., Myshkina, V.L., Nikolaeva, D.A., et al., Biosynthesis, biodegradation, and application of poly (3-hydroxybutyrate) and its copolymers - natural polyesters produced by diazotrophic bacteria, 1, pp. 295-307, 2007.
- [69] Rehm, B.H., Polyester synthases: natural catalysts for plastics. *Biochem J*, 376, pp. 15-33, 2003. DOI: 0.1042/BJ20031254.
- [70] Teixeira, E.D.M., Pasquini, D., Curvelo, A.S., et al., Cassava bagasse cellulose nanofibrils reinforced thermoplastic cassava starch. *Carbohydr Polym*, 78, pp. 422-431, 2009. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.04.034.
- [71] Xiao, C. and Yang, M., Controlled preparation of physical cross-linked starch-g-PVA hydrogel. *Carbohydr Polym*, 64, pp. 37-40, 2006. DOI: 10.1016/j.carbpol.2005.10.020.
- [72] Siró, I. and Plackett, D., Microfibrillated cellulose and new nanocomposite materials: a review. *Cellulose*, 17, pp. 459-494, 2010. DOI: 10.1007/s10570-010-9405-y.
- [73] Osorio-Delgado, M. y Restrepo-Palacios, D., Desarrollo in situ de materiales compuestos nanoestructurados almidón/celulosa bacteriana por bacterias de género *Glucanoacetobacter*. Tesis de grado, Universidad Pontificia Bolivariana, 2011.
- [74] Hult, E., Iversen, T. and Sugiyama, J., Characterization of the supermolecular structure of cellulose in wood pulp fibres, 1, pp. 103-110, 2003, DOI: 10.1023/A:1024080700873.
- [75] Abdul-Khalil, H.P.S., Bhat, A.H. and Ireana-Yusra, A.F., Green composites from sustainable cellulose nanofibrils: A review. *Carbohydr Polym*, 87, pp. 963-979, 2012. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.08.078.
- [76] Roohani, M., Habibi, Y., Belgacem, N.M., et al., Cellulose whiskers reinforced polyvinyl alcohol copolymers nanocomposites. *Eur Polym J*, 44, 2489-2498, 2008. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2008.05.024.
- [77] Nishiyama, Y., Langan, P. and Chanzy, H., Crystal structure and hydrogen-bonding system in cellulose I_{beta} from synchrotron X-ray and neutron fiber diffraction. *J Am Chem Soc*, 124, pp. 9074-9082, 2002. DOI: 10.1021/ja037055w.
- [78] Festucci-Buselli, R.A., Otoni, W.C. and Joshi, C.P., Structure, organization, and functions of cellulose synthase complexes in higher plants. *Braz J Plant Physiol*, 19, pp. 1-13, 2007. DOI: 10.1590/S1677-04202007000100001.
- [79] Lu, P. and Hsieh, Y-L., Preparation and properties of cellulose nanocrystals: Rods, spheres, and network. *Carbohydr Polym*, 82, pp. 329-336, 2010. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.073.
- [80] Elazzouzi-Hafraoui, S., Nishiyama, Y., Putaux, J-L., et al., The shape and size distribution of crystalline nanoparticles prepared by acid hydrolysis of native cellulose. *Biomacromolecules*, 9, pp. 57-65, 2008. DOI: 10.1021/bm700769p.
- [81] Castro, C., Zuluaga, R., Álvarez, C., et al., Bacterial cellulose produced by a new acid-resistant strain of *Glucanacetobacter* genus. *Carbohydr Polym*, 89, pp. 1033-1037, 2012. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.03.045.
- [82] Castro, C., Cleenwerck, I., Trcek, J., et al., *Glucanacetobacter medellinensis* sp. nov., cellulose- and non-cellulose-producing acetic acid bacteria isolated from vinegar. *Int J Syst Evol Microbiol*, 63, pp. 1119-11125, 2013. DOI: 10.1099/ijs.0.043414-0.
- [83] Gamma, M., Gatenholm, P. and Klemm, D., *Bacterial nanocellulose a sophisticated multifunctional material*. 1st ed. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group, 2013.
- [84] Bionext. Bionext [online]. 2013. [accessed: 2015-09-15]. Available at: <http://bionext.com.br/english/empresa/sobreBionext.php>.
- [85] Khor, E. and Lim, L.Y., Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials*, 24, pp. 2339-2349, 2003. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00026-7.
- [86] Ragetty, G.R., Griffon, D.J., Lee, H-B., et al., Effect of chitosan scaffold microstructure on mesenchymal stem cell chondrogenesis. *Acta Biomater*, 6, pp. 1430-1436, 2010. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.040.
- [87] Kim, I-Y., Seo, S-J., Moon, H-S., et al., Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. *Biotechnol Adv*, 26, pp. 1-21, 2008. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2007.07.009.
- [88] Muzzarelli, R.A.A., Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydr Polym*, 76, pp. 167-182, 2009. DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.11.002.
- [89] Zhang, H. and Neau, S.H., In vitro degradation of chitosan by a commercial enzyme preparation: Effect of molecular weight and degree of deacetylation, 22, pp. 1653-1658, 2001. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00326-4.
- [90] Dash, M., Chiellini, F., Ottenbrite, R.M., et al., Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Prog Polym Sci*, 36, pp. 981-1014, 2011. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001.
- [91] Freier, T., Koh, H.S., Kazazian, K., et al., Controlling cell adhesion and degradation of chitosan films by N-acetylation. *Biomaterials*, 26, pp. 5872-5878, 2005. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.033.
- [92] Di Martino, A., Sittering, M. and Risbud, M.V., Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Biomaterials*, 26, 5983-5990, 2005. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.03.016.
- [93] Griffon, D.J., Sedighi, M.R., Schaeffer, D.V., et al. Chitosan scaffolds: interconnective pore size and cartilage engineering. *Acta Biomater*, 2, pp. 313-320, 2006. DOI: 10.1016/j.actbio.2005.12.007.
- [94] Yang, P-F. and Lee, C-K., Hyaluronic acid interaction with chitosan-conjugated magnetite particles and its purification. *Biochem Eng J*, 33, pp. 284-289, 2007. DOI: 10.1016/j.bej.2006.11.010.
- [95] Hu, X., Li, D., Zhou, F., et al., Biological hydrogel synthesized from hyaluronic acid, gelatin and chondroitin sulfate by click chemistry. *Acta Biomater*, 7, pp. 1618-1626, 2011. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.12.005.
- [96] Zhang, L., Li, K., Xiao, W., et al., Preparation of collagen-chondroitin sulfate-hyaluronic acid hybrid hydrogel scaffolds and cell compatibility in vitro. *Carbohydr Polym*, 84, pp. 118-125, 2011. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.11.009.
- [97] Degala, S., Zipfel, W.R. and Bonassar, L.J., Chondrocyte calcium signaling in response to fluid flow is regulated by matrix adhesion in 3-D alginate scaffolds. *Arch Biochem Biophys*, 505, pp. 112-117, 2011. DOI: 10.1016/j.abb.2010.08.003.
- [98] Kino-Oka, M., Maeda, Y., Yamamoto, T., et al., A kinetic modeling of chondrocyte culture for manufacture of tissue-engineered cartilage. *J Biosci Bioeng*, 99, pp. 197-207, DOI: 10.1263/jbb.99.197.
- [99] Seyfert, U.T., Biehl, V. and Schenk, J., In vitro hemocompatibility testing of biomaterials according to the ISO 10993-4. *Biomol Eng*, 19, pp. 91-96, 2002. DOI: 10.1263/jbb.99.197.
- [100] Materials, E.I., Under, P., Service, A., et al., Standard guide for characterization and testing of biomaterial scaffolds used in tissue-engineered medical products 1. Test, 1, pp. 1-10, 2011. DOI: 10.1520/F2150-07.
- [101] Anderson, J.M., Future challenges in the in vitro and in vivo evaluation of biomaterial biocompatibility. *Regen Biomater*, 1, pp. 73-77, 2016. DOI: 10.1093/rb/rbw001.
- [102] Higgins, D.M., Basaraba, R.J., Hohnbaum, A.C., et al., Localized immunosuppressive environment in the foreign body response to implanted biomaterials. *Am J Pathol*, 175, pp. 161-170, 2009. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080962.
- [103] Sheikh, Z., Brooks, P.J., Barzilay, O., et al., Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials. *Materials (Basel)*, 8, pp. 5671-5701, 2015. DOI: 10.3390/ma8095269.
- [104] Anderson, J.M., Rodriguez, A. and Chang, D.T., Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*, 20, pp. 86-100, 2008, DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
- [105] Van Tienen, T.G., Heijkants, R.G.J.C., Buma, P., et al., Tissue ingrowth and degradation of two biodegradable porous polymers with different porosities and pore sizes. *Biomaterials*, 23, pp. 1731-1738, 2002. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
- [106] Requena, L., Requena, C., Christensen, L., et al., Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*, 64, pp. 1-34, 2011. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.02.064.
- [107] Keane, T.J., Londono, R., Turner, N.J., et al., Consequences of ineffective decellularization of biologic scaffolds on the host

response. *Biomaterials*, 33, 1771-1781, 2012. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.054.

M.A. Osorio-Delgado, es MSc en Ingeniería 2015, de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como estudiante de Doctorado en el Grupo de Investigación sobre Nuevos Materiales (GINUMA) y el Grupo Biología de Sistemas. Su trabajo se centra en el desarrollo biomateriales basados en nanocelulosa bacteriana para ingeniería de tejidos y medicina regenerativa.
ORCID: 0000-0001-7755-5846.

L.J. Henao-Tamayo, es MSc. en Gestión Tecnológica, 2016 de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como viga tecnológico en la Universidad Pontificia Bolivariana. Perteneció al grupo de investigación en gestión de la tecnológica e innovación, su trabajo se centra en vigilancia y prospectiva tecnológica.
ORCID: 0000-0001-5304-4451.

J.A. Velásquez-Cock, es MSc. en Ingeniería 2014, de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como estudiante de Doctorado en el Grupo de Investigaciones Agroindustriales (GRAIN). Su trabajo se centra en investigación de producción y aplicaciones de nanocelulosa de origen vegetal.
ORCID: 0000-0001-5698-0640.

A.I. Cañas-Gutiérrez, es MSc en Ingeniería 2015, de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como estudiante de Doctorado en el GINUMA y Grupo Biología Sistemas. Su trabajo se centra en biomateriales e ingeniería médica.
ORCID: 0000-0002-2118-4190.

L.M. Restrepo Múnera, es PhD Bases Fundamentales de la Oncogénesis Terapia Génica 1997, de la Universidad de Paris VII, Francia. Actualmente se desempeña como docente investigadora y coordinadora del Grupo Ingeniería de Tejidos y Terapia Celular. Su trabajo se centra en biomateriales, implantes, dispositivos y manipulación de células y tejidos.
ORCID: 0000-0001-5426-3154.

P.F. Gañán-Rojo, es PhD en Ingeniería de Materiales, de la Universidad del País Vasco, España en 2001. Actualmente se desempeña como docente investigador de la Escuela de Ingenierías de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Es integrante del GINUMA. Su trabajo se centra en materiales compuestos, caracterización de materiales, fibras y polímeros.
ORCID: 0000-0003-2596-2591.

R.O. Zuluaga-Gallego, es PhD en Ingeniería 2008, de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como docente investigador en la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Es integrante del GINUMA y el GRAIN. Su trabajo se centra en nuevos materiales, nanotecnología, fibras naturales y alimentos.
ORCID: 0000-0002-7039-0038.

I.C. Ortiz-Trujillo, es PhD en Biología 2012, de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como docente investigador y coordinadora del grupo de Investigación Biología de Sistemas en la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Su trabajo se centra en las evaluaciones citotóxicas, genotóxicas y mutagénicas de extractos naturales.
ORCID: 0000-0002-1620-2809.

C.I. Castro-Herazo, es PhD en Ingeniería 2012, de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Actualmente se desempeña como docente investigador en la Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia. Es integrante del GINUMA y su trabajo se centra en celulosa, nanocelulosa bacteriana y biopolímeros.
ORCID: 0000-0002-8994-597X.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

SEDE MEDELLÍN
FACULTAD DE MINAS

Área Curricular de Ingeniería
Geológica e Ingeniería de Minas y Metalurgia

Oferta de Posgrados

Especialización en Materiales y Procesos
Maestría en Ingeniería - Materiales y Procesos
Maestría en Ingeniería - Recursos Minerales
Doctorado en Ingeniería - Ciencia y Tecnología de
Materiales

Mayor información:

E-mail: acgeomin_med@unal.edu.co
Teléfono: (57-4) 425 53 68