



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Cali

**Facultad de Ingeniería
y Ciencias**

Ingeniería Biomédica

INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO

Análisis de Biomateriales para la Reducción de la
Neuroinflamación en Electrodo de Estimulación
Cerebral Profunda (DBS)

Laura Londoño Balcázar
Mariangel Solís Mallungo

Director

Dr. Lina Vanessa Becerra Hernández

Codirector

Dr. Freddy Alonso Moreno Gómez

15 de junio de 2025

Santiago de Cali, 15 de junio de 2025

Señores
Pontificia Universidad Javeriana – Cali
Dr. Hernán Camilo Rocha Niño
Decano
Facultad de Ingeniería y Ciencias
Cali

Cordial Saludo.

Por medio de la presente nos permitimos presentarle el Trabajo de Grado titulado “Análisis de Biomateriales para la Reducción de la Neuroinflamación en Electrodo de Estimulación Cerebral Profunda (DBS)”.

Esperamos que este trabajo reúna todos los requisitos académicos, cumpla el propósito para el cual fue creado y sirva de apoyo para futuros proyectos relacionados con la profesión.

Atentamente,



Laura Londoño Balcázar



Mariangel Solís Mallungo

Santiago de Cali, 15 de junio de 2025

Señores

Pontificia Universidad Javeriana – Cali

Dr. Hernán Camilo Rocha Niño

Decano

Facultad de Ingeniería y Ciencias

Cali

Cordial Saludo.

Certificamos que el presente Trabajo de Grado titulado “Análisis de Biomateriales para la Reducción de la Neuroinflamación en Electrodo de Estimulación Cerebral Profunda (DBS)”, realizado por Laura Londoño Balcázar y Mariangel Solís Mallungo, estudiantes de Ingeniería Biomédica, se encuentra terminado y puede ser presentado para su sustentación.

Atentamente,



Dr. Lina Vanessa Becerra Hernández
Director Trabajo de Grado



Dr. Freddy Alonso Moreno Gómez
Co-Director Trabajo de Grado

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo de grado, el cual representa no solo un proyecto académico, sino también una etapa muy significativa en nuestra formación como ingenieras biomédicas.

En primer lugar, agradecemos sinceramente a nuestra directora y codirector, quienes nos brindaron su apoyo incondicional desde el primer momento. Su guía constante, experiencia y, sobre todo, sus palabras de aliento fueron una fuente invaluable de motivación a lo largo de todo el proceso. Gracias a su dedicación, a sus ideas y al impulso que nos transmitieron, logramos avanzar con seguridad y confianza, incluso en los momentos más desafiantes.

Un agradecimiento especial al profesor Jhonattan de la Roche Yepes, quien desempeñó un papel fundamental como asesor principal de este trabajo. Su profundo conocimiento en el área, junto con su disposición, compromiso y orientación permanente, fueron determinantes para el desarrollo y la solidez del proyecto. Su acompañamiento no solo enriqueció el proceso investigativo, sino que también contribuyó significativamente a la calidad de los resultados obtenidos.

Asimismo, extendemos nuestro reconocimiento a José Antonio Valencia Aricapa, por su valiosa colaboración en el diseño del código en la plataforma Google Colab, herramienta clave para la sistematización de nuestra base de datos. Su apoyo oportuno fue esencial para avanzar con eficacia y cumplir con los plazos establecidos.

Finalmente, pero no por ello menos importante, queremos agradecer de todo corazón a nuestros seres queridos, quienes nos acompañaron con amor, paciencia y una confianza incondicional. Gracias por motivarnos en cada paso, por creer en nuestras capacidades incluso cuando nosotras mismas dudábamos, y por estar siempre allí, ofreciendo su apoyo silencioso pero poderoso. Su cariño fue el motor que nos impulsó a seguir adelante.

A todos ustedes, gracias infinitas. Este logro también es suyo.

Glosario

Símbolos

P: Índice de rendimiento en la metodología Ashby, que integra función, geometría y propiedades del material [1].

Acrónimos y Abreviaturas

DBS: Deep Brain Stimulation (Estimulación Cerebral Profunda): Técnica neuroquirúrgica que emplea electrodos implantados para neuromodular regiones específicas del cerebro [2].

IEEE: Institute of Electrical and Electronics Engineers: Organización profesional técnica dedicada al avance de la tecnología [3].

IPG: Implantable Pulse Generator (Generador de Pulsos Implantable): Componente del sistema DBS que genera impulsos eléctricos [4].

MeSH: Medical Subject Headings: Vocabulario controlado para indexación de artículos biomédicos [5].

CNC: Cellulose Nanocrystals (Nanocristales de Celulosa): Nanomaterial derivado de la celulosa con propiedades mecánicas útiles para biomateriales [6].

tCNC: Tunicata Cellulose Nanocrystals (Nanocristales de Celulosa de Tunicados) [7].

SMP: Shape Memory Polymer (Polímero con Memoria de Forma) [8].

BHE: Barrera Hematoencefálica [9].

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha (Factor de Necrosis Tumoral alfa) [10].

IL-1 β / IL-6 / IL-10: Interleucinas (citocinas involucradas en la inflamación) [11].

Términos

Biocompatibilidad: Capacidad de un material para desempeñar una función deseada sin provocar efectos adversos en el organismo [6]. Está relacionada con el comportamiento de los biomateriales en diversos contextos. Es una propiedad que evalúa cómo reacciona el organismo frente a un material implantado [12].

- Nuestro contexto: Se refiere al efecto biológico del material sobre el tejido cerebral, es decir, si genera o no neuroinflamación crónica, si hay activación de microglía, fibrosis, encapsulación, etc.

Neuroinflamación: Respuesta inflamatoria del sistema nervioso central frente a daño, infecciones o implantes [13].

Electrodo: Componente conductor que transmite estímulos eléctricos en sistemas como DBS, diseñado para interactuar con tejido cerebral [4].

Recubrimiento aislante: Material dieléctrico que rodea el cuerpo del electrodo, evitando la dispersión de corriente y protegiendo el tejido adyacente [4].

Polímero de memoria de forma: Material capaz de cambiar su forma o rigidez en respuesta a estímulos como temperatura o humedad [14].

Método Ashby: Metodología de selección de materiales basada en el análisis de propiedades mecánicas y funcionales mediante índices de rendimiento [15].

Microgliosis / Astrogliosis: Proceso de activación y proliferación de microglías o astrocitos, respectivamente, en respuesta a daño neural o implantes [16].

Materiales biocompatibles: Materiales sintéticos o naturales, distintos de los MEDICAMENTOS, que se utilizan para sustituir o reparar cualquier TEJIDO corporal o función corporal. [17]

- Nuestro contexto: Se refiere a la materia prima, el tipo de polímero o compuesto usado para fabricar electrodos en DBS. Incluye artículos que mencionan o comparan materiales por su estructura o tipo, aunque no necesariamente analicen su efecto sobre el tejido neural.

Resumen

El presente trabajo de grado aborda el análisis de biomateriales para la reducción de la neuroinflamación en los recubrimientos aislantes de electrodos utilizados en Estimulación Cerebral Profunda (DBS). El objetivo general consistió en proponer, a partir de una revisión sistematizada de la literatura y aplicación de la metodología de selección de materiales de Ashby, un material que cumpliera con los requisitos de biocompatibilidad, aislamiento eléctrico, estabilidad química y capacidad para atenuar la respuesta inflamatoria crónica, sin haber sido empleado previamente en DBS.

El alcance de la investigación se limitó al análisis de evidencia disponible en bases de datos indexadas, sin la inclusión de pruebas experimentales propias. La metodología se desarrolló en dos fases: en la primera, se aplicaron seis estrategias de búsqueda en PubMed utilizando descriptores MeSH relevantes, lo que permitió identificar 76 estudios, de los cuales 11 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos. En la segunda fase, se extrajeron 60 biomateriales de dichos artículos, que fueron filtrados según restricciones funcionales. A partir de estos hallazgos, se construyeron las bases de datos desarrolladas en este estudio, que representan un pilar esencial del trabajo investigativo realizado.

Posteriormente, se implementó la metodología Ashby de selección de materiales, mediante la definición de la función, objetivos, restricciones, criterios deseables y variables libres del diseño. Esta metodología permitió realizar un análisis comparativo sistemático que integró propiedades mecánicas, químicas y biológicas de los biomateriales. A través de este proceso, se identificaron siete candidatos iniciales, que fueron finalmente filtrados aplicando criterios adicionales como rigidez mecánica y capacidad de adaptación post-implantación, lo que redujo la selección a tres materiales finales: los nanocompuestos PVAc-CNC y PVAc-tCNC, y el polímero de memoria de forma tiol-eno-acrilato.

Como conclusión destacada, el tiol-eno-acrilato fue seleccionado como el biomaterial más prometedor, al ofrecer un equilibrio óptimo entre adaptabilidad mecánica, procesabilidad y biocompatibilidad. Estas características sugieren un alto potencial para su implementación en los electrodos de implantes de DBS.

Palabras Clave: Neuroinflamación, biomateriales, electrodos, estimulación cerebral profunda, metodología Ashby.

Abstract

This thesis addresses the analysis of biomaterials for reducing neuroinflammation in the insulating coatings of electrodes used in Deep Brain Stimulation (DBS). The general objective was to propose, based on a systematic literature review and the application of Ashby's material selection methodology, a material that meets the requirements of biocompatibility, electrical insulation, chemical stability, and the ability to attenuate chronic inflammatory responses, while not having been previously employed in DBS.

The scope of the research was limited to the analysis of evidence available in indexed databases, without the inclusion of original experimental testing. The methodology was carried out in two phases: in the first phase, six search strategies were applied in PubMed using relevant MeSH descriptors, which yielded 76 studies, of which 11 met the predefined inclusion and exclusion criteria. In the second phase, 60 biomaterials were extracted from these articles and filtered according to functional constraints. These findings led to the construction of the databases developed in this study, which constitute a fundamental pillar of the research conducted.

Subsequently, the Ashby material selection methodology was implemented, defining the function, objectives, constraints, desirable criteria, and design free variables. This methodology enabled a systematic comparative analysis that integrated mechanical, chemical, and biological properties of the biomaterials. Through this process, seven initial candidates were identified and further filtered by applying additional criteria such as mechanical stiffness and post-implantation adaptability, which narrowed the selection down to three final materials: the PVAc-CNC and PVAc-tCNC nanocomposites, and the thiol-ene-acrylate shape-memory polymer.

As a key conclusion, the thiol-ene-acrylate polymer was selected as the most promising biomaterial, offering an optimal balance between mechanical adaptability, processability, and biocompatibility. These characteristics suggest strong potential for its application in DBS implant electrodes.

Keywords: Neuroinflammation, biomaterials, electrodes, deep brain stimulation, Ashby methodology.

Índice general

1. Introducción	1
2. Planteamiento del Problema	3
3. Justificación	5
4. Objetivos	7
4.1. Objetivo General	7
4.2. Objetivos Específicos	7
5. Marco de Referencia	9
5.1. Áreas Temáticas	9
5.2. Marco Teórico	10
5.3. Trabajos Relacionados	19
6. Materiales y Métodos	21
7. Resultados y Discusión	27
8. Conclusiones	35
9. Trabajos futuros	37
10. Anexos	39
Anexos	39
Anexo 1 – Base De Datos	41
Anexo 2 – Carpeta Drive del Código Python en Google Colab para la Sistematización de la Base de Datos	43
Bibliografía	47

Índice de figuras

3.1. Prevalencia de efectos relacionados con la inflamación en pacientes sometidos a DBS.	6
---	---

5.1. Visualización de la técnica de estimulación cerebral profunda (DBS). (Fuente: [18])	
Esta figura muestra el dispositivo completo (electrodo, extensión, IPG o neuroestimulador) de la DBS implantado en el paciente así como algunos de los lugares anatómicos del cerebro (globo pálido interno y núcleo subtalámico) en los que puede ser insertado el electrodo para mejorar la sintomatología para ciertas patologías.	10

5.2. Neuroestimuladores no recargables fabricados por Medtronic para enfermedad de Parkinson, Temblor esencial, Distonía, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Epilepsia. (Fuente: [19])	
En esta figura se pueden apreciar los distintos modelos de IPG fabricados por Medtronic, cada uno de ellos cuenta con diferentes especificaciones (medidas, sistema, beneficios) que se seleccionan de acuerdo a la patología a tratar.	12

5.3. Extensión del dispositivo DBS SceneRay Aaxon RND. (Fuente: [20])	
En esta figura se puede observar la extensión utilizada en el dispositivo SceneRay Aaxon RND con el fin de ejemplificar y comprender su estructura.	12

5.4. Configuración de los electrodos de DBS. (Fuente: [2])	
a. Configuraciones de electrodos comunes para la estimulación cerebral profunda (ECP). Las regiones en gris oscuro ilustran los contactos de los electrodos, que se pueden activar para suministrar corriente. Los diseños de los electrodos varían en cuanto al espacio entre los contactos, así como en cuanto a la cantidad y la forma de los contactos. Un mayor espacio entre los contactos amplía el rango de objetivos neuronales, mientras que un espacio entre los contactos menor facilita un control más preciso de la estimulación.	
b. Modos de estimulación, según el tipo de sistema de ECP en uso. La estimulación unipolar se refiere a la corriente que se dirige desde la batería al contacto o viceversa. La estimulación bipolar indica que la corriente fluye entre los contactos de los electrodos, con al menos uno funcionando como ánodo y otro como cátodo. La estimulación intercalada se refiere a la alternancia de diferentes configuraciones de estimulación.	13

5.5. Gráfico Ashby módulo resistencia del material VS densidad. (Fuente: [21])

En esta figura podemos observar en el eje Y el módulo de Young que refleja la resistencia del material respecto a su área y en el eje X la gráfica de la densidad que es el peso del material respecto a su área. 16

6.1. Etapas de la metodología Ashby para la selección de materiales. (Fuente: [15])

La figura ilustra el proceso estructurado de selección de materiales propuesto por Michael F. Ashby, ampliamente utilizado en ingeniería y ciencia de materiales para elegir el material más adecuado según criterios técnicos y de diseño. Este enfoque se basa en una reducción progresiva del conjunto de materiales disponibles, a través de una serie de filtros que responden a requerimientos funcionales, restricciones físicas y objetivos de desempeño. 23

- 10.1. Ejemplo de la carpeta compartida que contiene tanto la base de datos de excel como el código Python .ipynb. 43
- 10.2. Visualización del menú desplegable donde se puede observar la opción “Ejecutar todo”. 44
- 10.3. Selector desplegable de hoja. 44
- 10.4. Campo de texto “Escribe una palabra para buscar...”. 45
- 10.5. Bóton de búsqueda (“Buscar”). 45
- 10.6. Tabla generada por la búsqueda con la palabra ‘metales’. 45
- 10.7. Tabla generada por la búsqueda con la palabra ‘metales’. 46

Índice de tablas

6.1. Elementos funcionales y de diseño para el soporte del electrodo implantable. (Fuente: [15]) 24

7.1. Traducción de los requerimientos de diseño según la metodología Ashby.

En esta tabla se presentan los cinco criterios fundamentales establecidos por la metodología Ashby, los cuales constituyen la base para identificar el biomaterial más adecuado con miras a reducir la neuroinflamación en electrodos utilizados en la técnica de Estimulación Cerebral Profunda (DBS). 29

7.2. Comparación de propiedades mecánicas entre los biomateriales semifinalistas. (Fuente: Anexo 1)

Esta tabla presenta un desglose detallado de las propiedades mecánicas de los biomateriales preseleccionados, destacando las características más relevantes para su posible aplicación. Las diferencias encontradas entre ellos facilitan el análisis comparativo y respaldan la toma de decisiones informadas respecto a su manejo y viabilidad dentro del contexto de la técnica DBS. 31

7.3. Comparación de características deseables y propiedades de los biomateriales finalistas (Fuente: [22][23][24]).

En esta tabla se analizan las propiedades más relevantes y las características deseables de los tres biomateriales que superaron todos los filtros de selección. La información, basada en estudios previos, constituye un insumo clave para respaldar la elección final del material más adecuado para la reducción de la neuroinflamación en electrodos de DBS. 33

Introducción

La Estimulación Cerebral Profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es una técnica neuroquirúrgica que utiliza electrodos implantados para modular la actividad neuronal en regiones específicas del cerebro. Esta técnica ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía, así como en ciertas afecciones psiquiátricas resistentes, como el trastorno obsesivo-compulsivo y la depresión mayor. Sin embargo, pese a sus beneficios clínicos, la implantación de electrodos genera una respuesta de neuroinflamación —proceso inmune del sistema nervioso central mediado por microglías y astrocitos— que compromete tanto la funcionalidad como la durabilidad de los dispositivos.

Diversos estudios han evidenciado que esta respuesta inflamatoria puede inducir fibrosis, encapsamiento del electrodo y alteraciones en la plasticidad neuronal, lo cual disminuye la eficacia terapéutica a largo plazo y puede requerir la retirada o el reemplazo del implante [2][4]. Se ha reportado, por ejemplo, que la activación persistente de células gliales y la liberación de citocinas proinflamatorias generan un microambiente hostil que deteriora el contacto electrodo-tejido, afectando la transmisión del estímulo eléctrico [25]. Frente a este reto, distintas líneas de investigación han explorado soluciones que van desde recubrimientos de electrodos con polímeros conductores funcionalizados con agentes antiinflamatorios (como PEDOT/dexametasona), hasta el desarrollo de diseños flexibles y ultrablandos que buscan minimizar el daño mecánico y mejorar la integración neural [22][26]. No obstante, persisten importantes limitaciones: la estabilidad a largo plazo de los materiales sigue siendo un desafío, al igual que la capacidad de estos enfoques para mantener propiedades dieléctricas óptimas y resistir la degradación en el entorno fisiológico del cerebro.

Dado el creciente número de aplicaciones clínicas de la DBS y su expansión hacia nuevas indicaciones terapéuticas, existe una necesidad crítica de desarrollar biomateriales avanzados que no solo garanticen un aislamiento eléctrico adecuado, sino que también contribuyan activamente a reducir la respuesta neuroinflamatoria crónica. En este contexto, la identificación de nuevos biomateriales para los recubrimientos aislantes de los electrodos representa una oportunidad clave para mejorar la seguridad, la eficacia y la durabilidad de los implantes neurológicos. Este trabajo propone, mediante una revisión sistemática de literatura y la aplicación de la metodología Ashby de selección de materiales, identificar un biomaterial aislante innovador que reúna requisitos de biocompatibilidad, aislamiento eléctrico, estabilidad química y capacidad antiinflamatoria, sin haber sido utilizado antes en DBS. Para ello, se examinaron sesenta biomateriales recopilados en una base de datos creada durante el desarrollo del presente trabajo, filtrándolos primero según criterios indispensables —compatibilidad biológica, propiedades eléctricas y químicas— y luego según atributos deseables, como

rigidez mecánica y capacidad de adaptación post-implantación. El proceso culminó en la selección de tres candidatos para un análisis comparativo en profundidad.

A lo largo del documento, tras exponer el planteamiento del problema y la justificación de la investigación, se detallarán los objetivos generales y específicos, se describirá con rigor el método empleado y se presentarán las conceptualizaciones básicas que sustentan el estudio. Finalmente, se organizarán los resultados y la discusión de manera que conduzcan a la propuesta de un biomaterial que permita mejorar la seguridad y eficacia de los electrodos de DBS, y se sugerirán posibles líneas de trabajo futuro.

Planteamiento del Problema

La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es una técnica neuroquirúrgica en la que se implantan electrodos en áreas específicas del cerebro para permitir una neuromodulación dirigida basada en circuitos [27]. Esta técnica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos los cuales afectan a aproximadamente 3.4 mil millones de personas y a un 40 % de la población en todo el mundo respectivamente [28][29]. Actualmente, según estudios realizados en el área, más de 160.000 personas se han beneficiado de este innovador tratamiento, y esta cifra aumenta cada año [30][31].

La DBS es un procedimiento quirúrgico que consiste en la implantación de un generador de pulso (IPG) similar a un marcapasos, el cual administra estimulación eléctrica en áreas específicas del cerebro, bloqueando así señales nerviosas anómalas. El sistema de DBS consta de tres partes principales: el electrodo, la extensión y el IPG. El electrodo, un cable delgado y aislado, se inserta a través de una pequeña incisión en el cráneo y se implanta en el cerebro, posicionándose en una región específica según la patología a tratar. La extensión, un cable aislado, se coloca bajo la piel del paciente, conectando el electrodo al IPG, el cual generalmente se implanta cerca de la clavícula. Después de la cirugía y un periodo de recuperación, el dispositivo se programa para ajustar los parámetros según las necesidades individuales del paciente. La terapia de DBS funciona enviando impulsos eléctricos desde el IPG a través del cable de extensión y el electrodo hacia áreas específicas del cerebro. Estos impulsos modifican el patrón de actividad eléctrica en el cerebro, reduciendo los síntomas asociados a la afección tratada. Estos son los reconocidos implantes neurales, los cuales han surgido como una opción terapéutica prometedora, ofreciendo mejoras en la calidad de vida de los pacientes [14][32].

Sin embargo, uno de los principales desafíos asociados con esta intervención es la neuroinflamación, una respuesta inflamatoria del tejido cerebral al implante de los electrodos. Esta respuesta constituye un obstáculo significativo para garantizar la compatibilidad biológica y para mantener la integridad estructural y funcional del implante a largo plazo. Además, procesos como la activación de microglías y astrocitos, que liberan citoquinas proinflamatorias, así como la encapsulación del electrodo, contribuyen al fallo progresivo del dispositivo. Estos factores también alteran la neuroplasticidad, dificultando la adaptación y funcionalidad de las neuronas circundantes. Estas complicaciones pueden provocar efectos adversos significativos en los pacientes, entre ellos cefalea crónica, deterioro de la función neuronal que agrava los síntomas de la patología preexistente en el paciente, infección (9 %), fibrosis que genera complicaciones neurológicas (11 %), microhemorragias presentes en más del 30 % de los casos e interferencias en la integración del implante con el tejido neural que

conducen al retiro del dispositivo [27][30][33].

Para abordar el problema de la neuroinflamación en la técnica de DBS, se han implementado diversas estrategias orientadas a mitigar la respuesta inflamatoria que ocurre tras la implantación de los electrodos. Una de las más destacadas es el uso de recubrimientos avanzados, como polímeros conductores (por ejemplo, PEDOT) funcionalizados con agentes antiinflamatorios, que permiten liberar compuestos como la dexametasona de manera controlada, reduciendo significativamente la inflamación local y la formación de tejido cicatricial. Estudios en modelos animales han demostrado que estos recubrimientos pueden disminuir la presencia de macrófagos y preservar la integridad neuronal cerca del electrodo durante implantaciones prolongadas [34].

Además, se han explorado materiales biocompatibles innovadores, como el grafeno y nanopartículas de platino, que combinan alta conductividad con propiedades que minimizan la respuesta inflamatoria. Por otro lado, el diseño optimizado de los electrodos, como la incorporación de estructuras flexibles y geometrías menos invasivas, busca reducir el daño mecánico al tejido cerebral durante y después de la implantación. No obstante, persisten desafíos relacionados con la estabilidad a largo plazo de los materiales, la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos y la integración del implante con el entorno neural. A nivel clínico, el uso de fármacos antiinflamatorios profilácticos durante la cirugía aún no está estandarizado, lo que refleja la necesidad de estrategias más efectivas y sostenibles para abordar este problema [35].

A pesar de los avances en recubrimientos antiinflamatorios y diseños optimizados, las limitaciones actuales de los biomateriales utilizados en los electrodos de DBS subrayan la necesidad de innovaciones que permitan superar los desafíos asociados a la neuroinflamación. Estas innovaciones no solo deben reducir la respuesta inflamatoria, sino también mejorar la integración del implante con el tejido cerebral y garantizar su durabilidad a largo plazo. Dado el creciente uso de la DBS en múltiples aplicaciones terapéuticas, abordar este problema resulta esencial para maximizar los beneficios clínicos de esta técnica. Por tanto, surge la pregunta: ¿cuál nuevo biomaterial para los electrodos de DBS podría ser propuesto para que logre reducir significativamente la neuroinflamación inducida por esta técnica? [13].

Justificación

La búsqueda de biomateriales compatibles con el tejido neural que disminuyan la respuesta inflamatoria generada por implantes neurales responde a la necesidad crítica de abordar los complejos desafíos clínicos asociados con trastornos neuropsiquiátricos. Según un estudio de *The Lancet Neurology*, más de 3 mil millones de personas en todo el mundo vivían con afecciones neurológicas en 2021, siendo estas la principal causa de enfermedad y discapacidad global [36]. De estas, aproximadamente 1.710 millones corresponden específicamente a trastornos del movimiento [37], lo que evidencia la magnitud de esta problemática y la urgencia de desarrollar soluciones efectivas. En instituciones como la Clínica Mayo, más de 1.700 pacientes son tratados cada año con estimulación cerebral profunda (DBS) para condiciones como temblor esencial, enfermedad de Parkinson, distonía, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), cefaleas en racimo, síndrome de Tourette, epilepsia y dolor crónico refractario a otros tratamientos convencionales [38].

La DBS se ha consolidado como una herramienta terapéutica versátil y eficaz, utilizada no solo en los trastornos mencionados, sino también en el manejo de corea (como la enfermedad de Huntington), demencia, depresión, adicciones y obesidad [38]. Desde su introducción, según la octava reunión anual del Think Tank celebrada en 2020, el alcance de la DBS ha crecido significativamente, estimándose que hasta entonces se habían implantado 208.000 dispositivos para tratar trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos en todo el mundo [39], destacándose como una intervención terapéutica significativa en la medicina moderna para quienes no responden a terapias convencionales. Sin embargo, su implementación conlleva desafíos técnicos y biológicos significativos.

A pesar de los beneficios clínicos de la DBS, persisten preocupaciones críticas en torno a las respuestas inflamatorias y cicatriciales generadas por la implantación del electrodo. Este proceso desencadena fenómenos como microgliosis, astrocitosis y una respuesta inmune caracterizada por linfocitos T en el 93% de los pacientes [40]. Este alto porcentaje refleja la magnitud del problema, subrayando la importancia de buscar alternativas que mitiguen la respuesta inflamatoria asociada con los electrodos usados en la técnica de DBS. Estas complicaciones comprometen no solo la biocompatibilidad del implante, sino también su funcionalidad a largo plazo, incrementando el riesgo de fallos en el dispositivo y la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales. Por lo tanto, se hace imprescindible desarrollar biomateriales innovadores que reduzcan estas respuestas adversas y optimicen los resultados terapéuticos, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.



Figura 3.1: Prevalencia de efectos relacionados con la inflamación en pacientes sometidos a DBS.

En este contexto, esta investigación busca proponer biomateriales innovadores para su implementación en los electrodos de DBS, con el objetivo de reducir la neuroinflamación y mejorar la biocompatibilidad de estos dispositivos. Para alcanzar este objetivo, se realizará una revisión sistemática de literatura científica, complementada con la creación de una base de datos que documente los biomateriales existentes, sus características y su efectividad. Además, el análisis comparativo permitirá identificar biomateriales que presenten propiedades antiinflamatorias superiores.

El impacto de este proyecto se enmarca en tres niveles: teórico, metodológico y práctico. En el ámbito teórico, el estudio busca llenar un vacío de conocimiento relacionado con la selección y el diseño de biomateriales para DBS. En el nivel metodológico, la creación de una base de datos detallada permitirá sistematizar la información existente y facilitar futuros estudios. Finalmente, en el nivel práctico, la implementación de biomateriales optimizados contribuirá a mejorar la calidad de vida de los pacientes tratados con DBS al disminuir las complicaciones asociadas con la neuroinflamación crónica.

Con base en estos aspectos, esta investigación tiene el potencial de contribuir la forma en que se diseñan e implementan los implantes neurales (específicamente los electrodos de DBS), estableciendo un puente entre la ciencia básica y la aplicación clínica para maximizar el impacto positivo de la DBS en un mayor número de pacientes.

Objetivos

4.1. Objetivo General

Proponer con base en el análisis comparativo, un biomaterial que presente las características óptimas para la fabricación del electrodo de la técnica de Estimulación Cerebral Profunda (DBS), que reduzca la neuroinflamación causada por el implante, por medio de una revisión de la literatura con búsqueda sistematizada.

4.2. Objetivos Específicos

- Analizar los mecanismos de neuroinflamación inducidos por electrodos en la técnica de Estimulación Cerebral Profunda (DBS), con énfasis en los procesos celulares y moleculares relacionados con la respuesta inflamatoria cerebral.
- Examinar las propiedades, limitaciones y aplicaciones de los biomateriales actualmente utilizados en implantes neurales en el contexto de la DBS, enfatizando su biocompatibilidad y su relación con la neuroinflamación.
- Identificar y comparar biomateriales emergentes que podrían mitigar la neuroinflamación, utilizando criterios como biocompatibilidad, funcionalidad, eficacia, durabilidad, y toxicidad.
- Organizar la información recopilada en una base de datos estructurada que permita una comparación integral de las propiedades y características de los biomateriales estudiados.

Marco de Referencia

5.1. Áreas Temáticas

El presente proyecto se enmarca dentro de diversas áreas temáticas definidas por la taxonomía del IEEE [3]. A continuación, se enumeran las áreas correspondientes, según su clasificación oficial:

- Engineering in medicine and biology – Biomedical engineering – Neural engineering – Neural prosthesis [3]
- Engineering in medicine and biology – Biomedical equipment – Implants – Neural implants [3]
- Engineering in medicine and biology – Biomedical equipment – Biomedical electrodes [3]
- Engineering in medicine and biology – Medical treatment – Brain stimulation [3]
- Materials, elements, and compounds – Biomedical materials [3]

Adicionalmente, el desarrollo de este proyecto también aborda áreas temáticas clave que, si bien no se encuentran especificadas de forma literal en la taxonomía IEEE, resultan fundamentales para el enfoque de la investigación. Estas son:

- Biomaterials – Biocompatibility
- Inflammation – Neuroinflammation
- Deep Brain Stimulation

Estas áreas complementarias permiten integrar conocimientos interdisciplinarios necesarios para la evaluación y propuesta de biomateriales aplicables a implantes neurales, con énfasis en la reducción de procesos neuroinflamatorios asociados al uso de electrodos en la técnica de DBS.

5.2. Marco Teórico

5.2.1 Estimulación Cerebral Profunda (DBS)

La Estimulación Cerebral Profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es un procedimiento neuroquirúrgico desarrollado inicialmente en la década de 1980 que emplea la implantación de electrodos intracraneales para enviar impulsos eléctricos a regiones específicas del cerebro, regulando la actividad neuronal anómala. Esta técnica se ha consolidado como una terapia estándar para trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía, además de aplicaciones en epilepsia y trastornos psiquiátricos resistentes como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y, en investigaciones recientes, depresión severa. Su principal objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes que no responden adecuadamente a tratamientos convencionales [2][4].

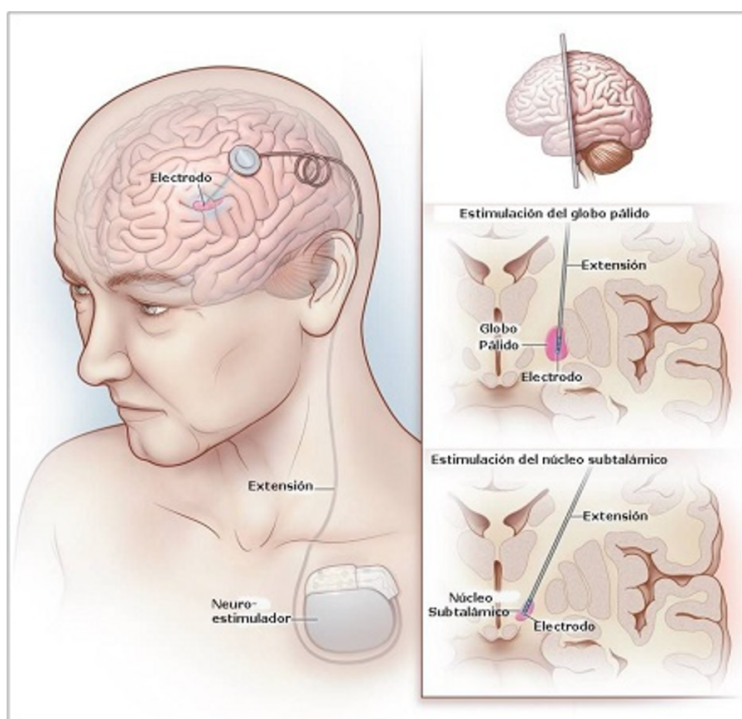


Figura 5.1: Visualización de la técnica de estimulación cerebral profunda (DBS). (Fuente: [18])

Esta figura muestra el dispositivo completo (electrodo, extensión, IPG o neuroestimulador) de la DBS implantado en el paciente así como algunos de los lugares anatómicos del cerebro (globo pálido interno y núcleo subtalámico) en los que puede ser insertado el electrodo para mejorar la sintomatología para ciertas patologías.

Regiones objetivo según la patología:

- Enfermedad de Parkinson: los electrodos se colocan en el núcleo subtalámico (STN) o en el

globo pálido interno (GPi), dependiendo de la presentación clínica [41][42].

- Temblor esencial: el núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) es la región más frecuentemente estimulada [42].
- Distonía: el globo pálido interno es el objetivo preferido para tratar contracciones musculares involuntarias [41][42].
- Epilepsia focal: los electrodos se insertan en el núcleo anterior del tálamo, ayudando a modular las redes de actividad epiléptica [42].

La DBS ha demostrado ser altamente efectiva en el manejo de síntomas motores debilitantes. Por ejemplo, más del 60 % de los pacientes con Parkinson tratados con DBS muestran mejoras significativas en su calidad de vida [4]. Asimismo, es empleada en distonía para reducir contracciones musculares involuntarias y en temblores esenciales el 22 % de los pacientes recurren a esta técnica para mejorar el control motor [4]. También es aprobada como terapia complementaria para epilepsia focal, reduciendo la frecuencia de convulsiones. Aunque los beneficios clínicos son evidentes, su eficacia está limitada por factores como la respuesta inflamatoria al implante y fallos mecánicos en componentes del sistema.

Además de sus aplicaciones neurológicas, la DBS ha ampliado su espectro para incluir trastornos psiquiátricos, aunque con variabilidad en los resultados. A pesar de su carácter invasivo, esta técnica se distingue por ser reversible y ajustable, características que la hacen menos destructiva que otras intervenciones quirúrgicas tradicionales como las ablaciones [2].

El sistema DBS se compone de tres elementos principales: un generador de pulso implantable (IPG), extensiones que conectan el IPG a los electrodos, y los electrodos intracraneales. Estos dispositivos, diseñados inicialmente a partir de tecnología de marcapasos, han evolucionado para incluir avances como estimulación dirigida y configuraciones optimizadas de corriente eléctrica, lo que permite personalizar la terapia de acuerdo con las necesidades de cada paciente [2][4].

- Generador de Pulso Implantable (IPG) o Neuroestimulador: El IPG es el “corazón” del sistema DBS, responsable de generar los impulsos eléctricos que se envían al cerebro. Este dispositivo es implantado en una región subcutánea, usualmente cerca de la clavícula, y está compuesto por una batería recargable o reemplazable, circuitos electrónicos para el control de señales y una carcasa biocompatible que protege su interior. La duración de la batería varía entre 3 y 5 años en modelos no recargables y más de 10 años en los recargables [42][43].



Figura 5.2: Neuroestimuladores no recargables fabricados por Medtronic para enfermedad de Parkinson, Temblor esencial, Distrofía, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Epilepsia. (Fuente: [19])

En esta figura se pueden apreciar los distintos modelos de IPG fabricados por Medtronic, cada uno de ellos cuenta con diferentes especificaciones (medidas, sistema, beneficios) que se seleccionan de acuerdo a la patología a tratar.

- Extensiones: Son cables flexibles que conectan el IPG con los electrodos intracraneales. Diseñadas con materiales aislantes como poliuretano, estas extensiones se colocan subcutáneamente, asegurando una transmisión eficiente y reduciendo el riesgo de interferencias o daño mecánico [2][42].



Figura 5.3: Extensión del dispositivo DBS SceneRay Aaxon RND. (Fuente: [20])

En esta figura se puede observar la extensión utilizada en el dispositivo SceneRay Aaxon RND con el fin de ejemplificar y comprender su estructura.

- Electrodo intracraneales: Estos componentes son los responsables de interactuar directamente con el tejido cerebral. Están diseñados para ser precisos y duraderos, evitando que la estimulación afecte áreas no deseadas del cerebro. Su estructura incluye contactos activos y recubrimientos diseñados para reducir la neuroinflamación y aumentar la biocompatibilidad

[2][4][42].

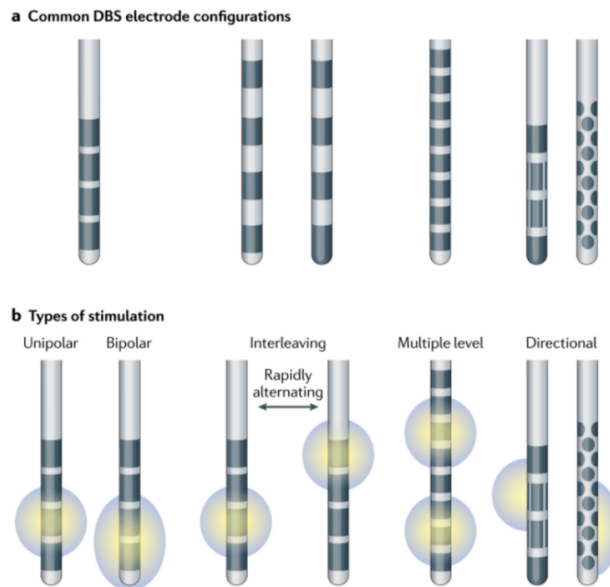


Figura 5.4: Configuración de los electrodos de DBS. (Fuente: [2])

a. Configuraciones de electrodos comunes para la estimulación cerebral profunda (ECP). Las regiones en gris oscuro ilustran los contactos de los electrodos, que se pueden activar para suministrar corriente. Los diseños de los electrodos varían en cuanto al espacio entre los contactos, así como en cuanto a la cantidad y la forma de los contactos. Un mayor espacio entre los contactos amplía el rango de objetivos neuronales, mientras que un espacio entre los contactos menor facilita un control más preciso de la estimulación.

b. Modos de estimulación, según el tipo de sistema de ECP en uso. La estimulación unipolar se refiere a la corriente que se dirige desde la batería al contacto o viceversa. La estimulación bipolar indica que la corriente fluye entre los contactos de los electrodos, con al menos uno funcionando como ánodo y otro como cátodo. La estimulación intercalada se refiere a la alternancia de diferentes configuraciones de estimulación.

Los implantes neurales son dispositivos diseñados para interactuar directamente con el sistema nervioso central o periférico, ya sea para registrar señales eléctricas o para estimular actividad neuronal. Estos dispositivos se emplean en el tratamiento de trastornos neurológicos y motores, así como en la investigación neurocientífica para comprender mejor las funciones cerebrales. Entre los implantes más comunes se encuentran los de estimulación cerebral profunda (DBS), implantes cocleares, interfaces cerebro-computadora y neuroprótesis para restaurar funciones motoras [44][45].

Existen dos tipos principales de implantes según su función:

1. Implantes receptores: Su función es recopilar y transmitir la información que proviene de la actividad cerebral (estudiar la actividad cerebral) [46].
2. Implantes estimuladores: como los DBS, que transmiten información en forma de impulsos eléctricos directamente sobre el tejido encefálico [46].

Los electrodos son componentes críticos de los sistemas DBS y que hacen parte de los implantes neurales, estos están diseñados para transmitir impulsos eléctricos al tejido cerebral. Generalmente, están compuestos de aleaciones como platino-iridio o acero inoxidable, debido a su alta conductividad y biocompatibilidad. Estos materiales a menudo están encapsulados en recubrimientos de poliuretano o silicona (seleccionados por su flexibilidad) para proteger las conexiones eléctricas y minimizar la corrosión. Sin embargo, estas propiedades no eliminan completamente las respuestas adversas del tejido circundante, como inflamación y encapsulación glial puesto que según estudios recientes se ha señalado que estos materiales pueden sufrir desgaste afectando el rendimiento del sistema. Investigaciones recientes han explorado biomateriales innovadores como polímeros conductores y recubrimientos bioactivos, diseñados para liberar compuestos antiinflamatorios de manera controlada. Además, se están evaluando electrodos segmentados y nanomateriales para mejorar la distribución de corriente y reducir los efectos secundarios en tejidos adyacentes [2][4].

Características principales de los electrodos de DBS:

- Partes:
 - Punta activa: entrega los impulsos eléctricos a áreas específicas del cerebro.
 - Cuerpo aislado: minimiza la estimulación no deseada.
- Tamaño: típicamente tienen diámetros de 1-1.5 mm y longitudes adaptadas a la región cerebral objetivo [19].
- Frecuencia: operan entre 130 y 185 Hz, con intensidades modulables según las necesidades del paciente [47].

5.2.2 Biomateriales en la ingeniería biomédica

Los biomateriales son materiales diseñados para interactuar con sistemas biológicos con el objetivo de tratar, diagnosticar, reparar o reemplazar tejidos y órganos en el cuerpo humano. Estos materiales, que pueden ser naturales, como el colágeno, o sintéticos, como polímeros, metales y cerámicas, se caracterizan por su biocompatibilidad, que permite integrarse al cuerpo sin causar respuestas inmunitarias adversas significativas, y por sus propiedades mecánicas, como resistencia, elasticidad y durabilidad, las cuales son esenciales para garantizar su funcionalidad en entornos exigentes. Además, los biomateriales pueden ser degradables, como los puntos de sutura absorbibles, o duraderos, como los utilizados en prótesis articulares y marcapasos, dependiendo de su aplicación. Estas características los hacen indispensables en diversas áreas, como implantes médicos

(prótesis articulares, stents cardiovasculares, dispositivos DBS), reparación de tejidos (sistemas de regeneración ósea, suturas quirúrgicas), farmacología (sistemas de liberación de medicamentos, nanopartículas) e ingeniería de tejidos (andamios para regeneración celular y matrices extracelulares). Los biomateriales se clasifican según su composición, destacando los metales, como el titanio, por su resistencia y biocompatibilidad en implantes; las cerámicas, como la hidroxiapatita, utilizada en regeneración ósea; los polímeros, como el poliuretano, usados en recubrimientos de dispositivos; y materiales naturales, como el colágeno, empleado en ingeniería de tejidos [6].

5.2.3 Aplicación de la metodología de Ashby

Una de las metodologías empleadas para la selección de biomateriales según sus características específicas es la Ashby, la cual fue desarrollada por Michael F. Ashby. Esta metodología ofrece un enfoque estructurado para optimizar el proceso de selección de materiales en el diseño de productos. Su objetivo principal es garantizar que el material seleccionado cumpla con los requisitos funcionales, geométricos y productivos del diseño, maximizando el rendimiento del producto final. Este método se caracteriza por integrar gráficos de selección, índices de rendimiento y análisis comparativo entre materiales para identificar el más adecuado [48][49].

El punto de partida del método es identificar las restricciones del diseño, como las propiedades mecánicas necesarias, la forma del producto y los procesos de manufactura asociados. Estas restricciones se traducen en un índice de rendimiento (P), el cual combina variables como la función (F), la geometría (G) y las propiedades del material (M). Este índice se expresa matemáticamente de la siguiente forma: $P = f[F].f[G].f[M]$

El objetivo es optimizar el índice de rendimiento, seleccionando el material que minimice P, bajo las condiciones de diseño establecidas [48][49].

Una herramienta clave de esta metodología son las cartas de selección, que representan gráficamente la relación entre diferentes propiedades de los materiales (por ejemplo, resistencia mecánica y densidad). Estas cartas permiten reducir de manera eficiente el rango de posibles materiales, enfocándose en aquellos que cumplen con las condiciones óptimas para el diseño. Por ejemplo, en aplicaciones donde el peso es crítico, se priorizan materiales con alta resistencia y baja densidad [48][49].

Aplicación Práctica:

1. Definición de Requisitos: Se identifican las propiedades críticas para el desempeño del producto, como resistencia, tenacidad y conductividad.
2. Construcción del Índice de Selección: Se establecen las ecuaciones que representan la relación entre las propiedades del material y los requisitos del diseño.

3. Uso de Cartas de Selección: Con base en el índice calculado, se utilizan gráficos para identificar materiales candidatos.
4. Evaluación Detallada: Los materiales preseleccionados se someten a análisis más detallados, considerando factores como costo, disponibilidad y impacto ambiental [48][49].

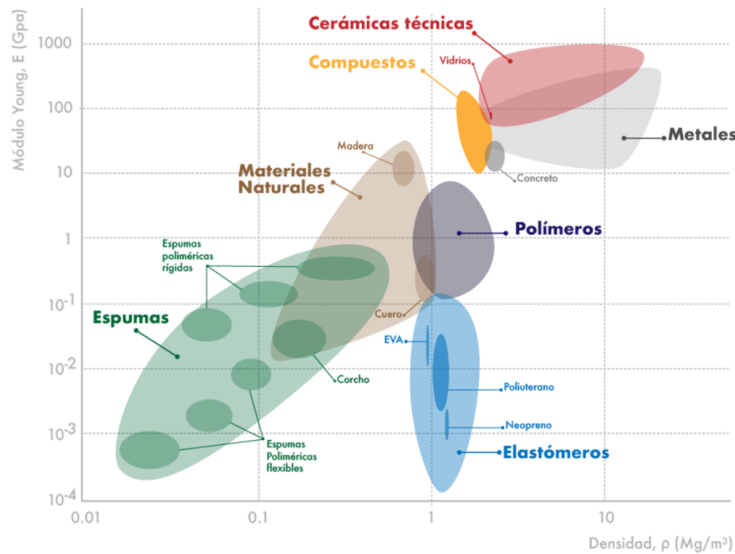


Figura 5.5: Gráfico Ashby módulo resistencia del material VS densidad. (Fuente: [21])

En esta figura podemos observar en el eje Y el módulo de Young que refleja la resistencia del material respecto a su área y en el eje X la gráfica de la densidad que es el peso del material respecto a su área.

El uso de biomateriales en la medicina ha mejorado significativamente la calidad de vida, al restaurar funciones perdidas y reducir los tiempos de recuperación tras cirugías. Sin embargo, enfrentan desafíos como posibles reacciones adversas, desgaste con el tiempo y altos costos de producción. Innovaciones como los nanomateriales, los biomateriales inteligentes que responden a estímulos externos y los materiales biodegradables están transformando este campo, permitiendo aplicaciones más avanzadas y sostenibles [6].

5.2.4 Neuroinflamación

La inflamación es una respuesta biológica compleja del organismo frente a estímulos que provocan daño tisular, mediada por el sistema inmunológico a través de la liberación de diversas sustancias químicas destinadas a defender el cuerpo contra patógenos o reparar los tejidos afectados [50]. Las causas de la inflamación son diversas e incluyen infecciones, traumatismos, exposición a toxinas y enfermedades autoinmunes [51]. En el sistema SNC, este proceso se denomina neuroinflamación y

constituye una respuesta inmunitaria compleja frente a estímulos nocivos como infecciones, lesiones traumáticas, patologías autoinmunes o enfermedades neurodegenerativas. Aunque inicialmente cumple un rol protector, la neuroinflamación puede resultar perjudicial cuando se vuelve crónica o se desregula [52].

La neuroinflamación está mediada principalmente por la activación de células gliales, en particular microglías y astrocitos, que desempeñan funciones centrales en la defensa inmunitaria del SNC [53][54]. Ante un estímulo nocivo, las microglías adoptan un estado reactivo caracterizado por la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y diversas interleucinas (IL-1 β , IL-6), así como de quimiocinas que favorecen el reclutamiento de células inmunitarias adicionales al sitio de la lesión. Asimismo, se produce la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico, compuestos que, si bien contribuyen a combatir patógenos, pueden causar daño colateral en neuronas y otras células del SNC [55][56]. Por su parte, los astrocitos, células esenciales para el mantenimiento de la homeostasis neuronal, también se activan en contextos de neuroinflamación, participando en la producción de mediadores inflamatorios y alterando funciones críticas como la regulación de la barrera hematoencefálica (BHE). La disrupción de esta barrera, que normalmente actúa como filtro selectivo entre la sangre y el tejido cerebral, permite la infiltración de células inmunitarias periféricas y moléculas inflamatorias en el parénquima cerebral, exacerbando así la respuesta inflamatoria [57].

A nivel molecular, la neuroinflamación crónica puede activar vías de señalización intracelular, como NF-B y MAPK, que amplifican la respuesta inflamatoria y favorecen la progresión de procesos neurodegenerativos mediante la inducción de apoptosis neuronal y sináptica [55][58]. Además, se observa una alteración de los mecanismos de fagocitosis y limpieza celular, lo que favorece la acumulación de detritos celulares y proteínas neurotóxicas, como el beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer [59]. El desequilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y de resolución —incluyendo citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y factores de crecimiento— perpetúa un ciclo de daño que contribuye al deterioro cognitivo, a la disfunción motora y a otras manifestaciones clínicas observadas en enfermedades como el Parkinson, la esclerosis múltiple y diversos trastornos psiquiátricos [55][60].

Además de los factores endógenos como infecciones o enfermedades neurodegenerativas, uno de los desencadenantes más relevantes de neuroinflamación en el contexto biomédico es la implantación de dispositivos médicos invasivos, como los electrodos de estimulación cerebral profunda (DBS). Cuando un electrodo es insertado en el tejido cerebral, se genera un trauma inicial que daña la matriz extracelular y rompe la barrera hematoencefálica (BHE), desencadenando una respuesta inflamatoria inmediata. Este entorno neural está compuesto por una densa red de neuronas, células gliales (principalmente astrocitos, microglías y oligodendrocitos), vasos sanguíneos y una matriz extracelular rica en proteínas estructurales y moléculas de señalización.

La respuesta del cerebro al implante no solo involucra la activación microglial y astrocitaria, sino también procesos de gliosis reactiva, en los cuales estas células forman una cápsula glial alrededor

del electrodo. Esta cápsula puede aislar físicamente el electrodo del tejido funcional, aumentando la impedancia eléctrica e interfiriendo con la transmisión efectiva de señales neuronales, lo cual compromete la funcionalidad del dispositivo a largo plazo. Este proceso, conocido como encapsulamiento glial, es una manifestación típica de la incompatibilidad crónica entre el implante y el tejido neural.

En este entorno, la neuroinflamación puede adquirir un carácter persistente, debido a que el implante actúa como un cuerpo extraño permanente. A diferencia de los tejidos periféricos, el sistema nervioso central (SNC) tiene una capacidad regenerativa limitada, lo que agrava los efectos de una inflamación prolongada. En este sentido, el diseño del implante y, particularmente, la elección de biomateriales biocompatibles con propiedades mecánicas y químicas adecuadas, es clave para minimizar la respuesta inflamatoria.

En consecuencia, comprender el entorno neural del implante y sus mecanismos de interacción con el sistema inmunológico es fundamental para el desarrollo de dispositivos neuroprotésicos más seguros, estables y eficaces. La tendencia actual en neuroingeniería apunta hacia el uso de biomateriales blandos, bioactivos o recubiertos con moléculas antiinflamatorias, capaces de integrarse mejor en el tejido cerebral, reduciendo así el impacto de la neuroinflamación crónica y favoreciendo la longevidad funcional de los implantes.

El monitoreo de la neuroinflamación puede realizarse mediante biomarcadores específicos en fluidos biológicos y técnicas de imagenología avanzada como resonancia magnética funcional. Estas herramientas permiten evaluar la magnitud y progresión de la inflamación, contribuyendo al diseño de estrategias para mitigarla [2].

5.2.5 Materiales en electrodos para implantes neurales

La implementación de biomateriales en dispositivos médicos como los sistemas de estimulación cerebral profunda (DBS) enfrenta desafíos técnicos, regulatorios, medioambientales y socioeconómicos que deben ser considerados para su adopción ética y sostenible. Desde el punto de vista técnico, los biomateriales utilizados deben cumplir con estrictos estándares internacionales, como los establecidos por la norma ISO 10993 para dispositivos médicos biocompatibles. Esta norma abarca evaluaciones críticas, incluyendo pruebas de toxicidad, sensibilización, irritación, genotoxicidad, y capacidad de integración tisular, asegurando que los materiales sean seguros para su uso prolongado en contacto con el cuerpo humano. Además, deben garantizar propiedades mecánicas adecuadas, como resistencia al desgaste y estabilidad eléctrica, particularmente importantes en componentes como los electrodos y recubrimientos aislantes de los sistemas DBS [2][4].

En cuanto a las limitaciones regulatorias, los dispositivos que contienen biomateriales requieren aprobaciones rigurosas por parte de organismos internacionales como la FDA o la CE. Estas aprobaciones no solo verifican la seguridad y eficacia clínica, sino que también establecen pautas para su producción, transporte y manejo. Desde una perspectiva medioambiental, la gestión de los residuos

generados por los biomateriales implantados, incluyendo dispositivos usados o desechados, es un desafío creciente. La eliminación segura de estos materiales, que en ocasiones contienen elementos no biodegradables, demanda el desarrollo de estrategias sostenibles, como el uso de materiales reciclables o tecnologías de producción más limpias [2][4].

En el ámbito social, la accesibilidad de estas tecnologías es un tema crucial. Los sistemas DBS, aunque altamente efectivos, tienen costos significativos asociados no solo a la fabricación, sino también al mantenimiento, como el reemplazo de baterías y ajustes técnicos. Esto limita su disponibilidad en regiones con recursos económicos limitados, exacerbando desigualdades en el acceso a la salud. Para abordar estos desafíos, se han propuesto iniciativas de reducción de costos, como el desarrollo de materiales más económicos y la miniaturización de componentes para facilitar su producción en masa [2][4].

Finalmente, desde el punto de vista ético, es necesario equilibrar las innovaciones tecnológicas con consideraciones sociales y medioambientales. Esto incluye promover la equidad en la distribución de estas tecnologías y garantizar que los avances en biomateriales beneficien a un mayor número de personas, respetando al mismo tiempo los principios de sostenibilidad. La combinación de materiales innovadores con políticas regulatorias y económicas adecuadas será clave para superar estas limitaciones y garantizar el éxito a largo plazo de los dispositivos médicos avanzados como los sistemas DBS [2][4].

5.3. Trabajos Relacionados

La neuroinflamación generada por implantes neurales es un fenómeno multifactorial que ha sido abordado desde diversas aproximaciones experimentales. Entre las estrategias más investigadas se encuentra el uso de materiales blandos y polímeros adaptativos que buscan minimizar el desajuste mecánico con el tejido cerebral, lo que a su vez reduce la activación glial. En este contexto, Nguyen et al. [22] y Du et al. [61] demostraron que los microelectrodos que disminuyen su módulo de Young tras la implantación presentan menor respuesta inflamatoria y mejor integración tisular. Shen et al. [62], por su parte, propusieron el uso de proteínas de matriz extracelular (ECM), obteniendo una mayor adhesión neuronal, lo que refuerza la hipótesis de que los materiales que mimetizan el entorno biológico mejoran la compatibilidad funcional de los implantes.

Otra línea de investigación ha explorado los recubrimientos conductores y funcionales como herramientas para mejorar la interfaz electroquímica sin sacrificar biocompatibilidad. Jorfi et al. [26] analizaron el uso de polímeros como PEDOT y nanocompuestos para preservar la funcionalidad eléctrica a largo plazo. Resultados similares se observan en los trabajos de Ruiz Díaz et al. [63], quienes utilizaron polipirrol dopado con yodo, y Sturgill et al. [64], quienes funcionalizaron microelectrodos con APTES. Aunque ambos estudios mostraron beneficios en la calidad de señal y en la respuesta inmune a corto plazo, también reportaron deterioro progresivo asociado a inflamación crónica, lo que evidencia la tensión entre conductividad y estabilidad inmunológica.

Los materiales clásicos también han sido reevaluados bajo nuevas metodologías. Mofid et al. [65] compararon materiales de fijación craneal, concluyendo que la silicona produce menor inflamación que el titanio o el acero inoxidable. Aunque su enfoque no se centró en electrodos, este resultado fundamenta el uso de elastómeros blandos en aplicaciones intracraneales. De forma paralela, Schmitt et al. [66] estudiaron andamios tridimensionales de grafeno en cultivos de células gliales, observando respuestas inflamatorias leves que fueron significativamente atenuadas con la adición de curcumina, evidenciando el potencial de estrategias combinadas (material + fármaco antiinflamatorio).

En el ámbito de la ingeniería de nanocompuestos, Lu et al. [67] desarrollaron electrodos para detección de ácido α -lipoico, un compuesto con propiedades antioxidantes, y observaron una reducción en la activación microglial. Aunque el trabajo no se centró en dispositivos implantables permanentes, sus hallazgos podrían ser extrapolables a recubrimientos bioactivos para DBS.

Desde una perspectiva más transversal, Kolaya y Firestein [68] revisaron los principales retos en la interfaz tejido-electrodo para DBS, señalando avances como el uso de PEG, PDMS, platino-iridio y nanotubos de carbono. Sin embargo, enfatizan que persisten desafíos críticos relacionados con la cicatrización glial, la degradación de los materiales y la estabilidad de la señal. Finalmente, Tsui et al. [69] realizaron una revisión centrada en hidrogeles y nanopartículas diseñadas para modular la neuroinflamación. Su trabajo destaca la relevancia de materiales biofuncionales que interactúan activamente con el entorno celular, más allá de ser barreras pasivas.

En síntesis, los estudios revisados coinciden en que la respuesta neuroinflamatoria puede mitigarse mediante el uso de biomateriales con propiedades adaptativas, recubrimientos funcionales o composiciones que mimetizan el entorno extracelular. No obstante, también es evidente que ningún enfoque aborda simultáneamente todas las variables clave del diseño de electrodos, como biocompatibilidad mecánica, estabilidad eléctrica, y respuesta inmunológica a largo plazo. Este vacío justifica la necesidad de proponer biomateriales que no solo cumplan con uno de estos criterios, sino que integren todos los elementos requeridos para aplicaciones crónicas en la técnica de Estimulación Cerebral Profunda.

Materiales y Métodos

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo proponer un biomaterial para su aplicación como recubrimiento aislante en electrodos utilizados en la técnica de estimulación cerebral profunda (DBS), con la finalidad de reducir la neuroinflamación inducida por los mismos. Para ello, se diseñó una metodología integral que combinó la revisión sistemática de literatura científica, la extracción de información mediante herramientas especializadas, la organización y análisis de biomateriales relevantes, y el planteamiento parcial de la metodología Ashby para la selección de materiales en ingeniería. Todo este proceso se llevó a cabo con el fin de identificar un biomaterial que cumpliera tanto con los requerimientos eléctricos y estructurales de los recubrimientos de electrodos como con la capacidad de reducir las respuestas inflamatorias en el tejido neural, asegurando al mismo tiempo que dicho material no hubiera sido previamente empleado en la técnica DBS.

La primera etapa metodológica consistió en la recolección sistemática de literatura científica. Para ello, se utilizó el buscador MeSH on Demand del National Library of Medicine (NIH), lo que permitió identificar descriptores en salud (MeSH terms) directamente relacionados con la pregunta orientadora de la investigación: "¿Cómo las propiedades de los biomateriales utilizados en implantes neurales influyen en la aparición de procesos inflamatorios?". Los términos seleccionados fueron: Neuroinflammation, Electrodes, Implanted, Biocompatible Materials, Biocompatibility y Deep Brain Stimulation (DBS). Con base en estos descriptores, se construyeron seis algoritmos de búsqueda aplicados en la base de datos PubMed, empleando operadores booleanos (AND) y configuraciones específicas en la herramienta de búsqueda avanzada. Cada algoritmo fue diseñado para abarcar combinaciones diversas de los términos seleccionados, con el propósito de capturar una amplia gama de publicaciones relevantes. A continuación, se resumen los algoritmos implementados y sus respectivos resultados:

- Algoritmo 1: (((((Neuroinflammation) AND (Electrodes)) AND (Implanted)) AND (Biocompatible Materials)) AND (biocompatibility)) AND (DBS) → Artículos encontrados: 1 | Seleccionados: 1
- Algoritmo 2: ((Neuroinflammation) AND (Electrodes)) AND (Biocompatible Materials) → Artículos encontrados: 7 | Seleccionados: 7
- Algoritmo 3: (Electrodes) AND (biocompatibility) AND (DBS) → Artículos encontrados: 15 | Seleccionados: 3
- Algoritmo 4: ((Biocompatible Materials) AND (Electrodes)) AND (DBS) → Artículos encontrados: 9 | Seleccionados: 2

- Algoritmo 5: (Neuroinflammation) AND (Implanted) AND (Biocompatible Materials) → Artículos encontrados: 22 | Seleccionados: 6
- Algoritmo 6: ((DBS) AND (Biocompatible Materials)) AND (biocompatibility) → Artículos encontrados: 22 | Seleccionados: 2

Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se consolidó una primera base de datos documental en Microsoft Excel con un total de 11 artículos científicos considerados pertinentes para el análisis como se observa en el anexo 1. A partir de esta base, se extrajeron los biomateriales utilizados en contextos de implantes neurales, aplicando un segundo nivel de filtrado para crear una base de datos de antecedentes de biomateriales.

Este filtrado se rigió por criterios incluyentes y excluyentes claramente definidos. Se incluyeron biomateriales empleados en electrodos de implantes neurales, ya sea para estimulación o para registro de señales. Se excluyeron materiales cuya función principal fuera la liberación controlada de fármacos, materiales utilizados en dispositivos ajenos al contacto directo con el tejido cerebral (como cables o lancetas), así como dopantes y compuestos funcionalizantes que no actuaran como parte estructural del electrodo. Los biomateriales dopados fueron considerados como una sola unidad sin descomposición individual de sus componentes.

Este proceso permitió registrar un total de 60 biomateriales. Para cada uno, se recopiló información detallada sobre su nombre, tipo, composición química, propiedades físicoquímicas, propiedades eléctricas y mecánicas, biocompatibilidad, estabilidad o degradabilidad, relación con la neuroinflamación, aplicaciones médicas reportadas, ventajas, limitaciones y las referencias bibliográficas correspondientes la cual se encuentra consignada en el anexo 1.

Una vez estructurada esta segunda base de datos, se procedió a definir el enfoque estratégico del proyecto. Teniendo en cuenta la arquitectura típica de los electrodos utilizados en DBS, en la que la mayor parte del área en contacto con el tejido cerebral corresponde al recubrimiento aislante del electrodo (excepto en las zonas activas), se determinó que el biomaterial a proponer debía enfocarse en esta parte aislante. Esta elección fue fundamental, ya que la superficie aislante tiene un papel protagónico en la interacción con el tejido neural y, por tanto, en la modulación de la respuesta inflamatoria crónica. El biomaterial buscado debía ser, entonces, un aislante eléctrico, biocompatible, con capacidad de reducir la neuroinflamación y con estabilidad química prolongada en condiciones fisiológicas.

Ahora bien, los requerimientos de diseño se tradujeron basándonos en la metodología de selección de materiales propuesta por Ashby [14], estructurando los parámetros clave en cuatro dimensiones: función, objetivo, restricciones, criterios deseables y variables libres tal y como se muestra en la figura 6.1.



Figura 6.1: Etapas de la metodología Ashby para la selección de materiales. (Fuente: [15])

La figura ilustra el proceso estructurado de selección de materiales propuesto por Michael F. Ashby, ampliamente utilizado en ingeniería y ciencia de materiales para elegir el material más adecuado según criterios técnicos y de diseño. Este enfoque se basa en una reducción progresiva del conjunto de materiales disponibles, a través de una serie de filtros que responden a requerimientos funcionales, restricciones físicas y objetivos de desempeño.

Siguiendo los pasos expuestos en el capítulo 5 del libro de Ashby para la selección de materiales se plantea entonces lo siguiente [15]:

1. **Formulación del problema de selección:** En el presente trabajo, se requiere seleccionar un biomaterial aislante para ser utilizado en la fabricación de electrodos implantables dentro del sistema nervioso central, específicamente en la técnica de Estimulación Cerebral Profunda (DBS). Este material debe:
 - Ser estructuralmente estable en el sitio de implantación (sin colapsar).
 - Ser lo suficientemente rígido para su inserción inicial en el cerebro.
 - Tener la menor masa posible, para evitar daño por micromovimientos.
 - Ser eléctricamente aislante (criterio funcional, ya abordado en etapas previas).
 - Tener potencial biocompatible y bajo impacto inflamatorio.

Desde el punto de vista mecánico y funcional, este material se comporta como un "tie" (unión rígida o columna delgada), que debe soportar cargas pequeñas pero constantes sin fallar, manteniendo la posición y función del electrodo dentro del tejido cerebral.

2. **Traducción a requerimientos de diseño (Ashby):** De acuerdo con el enfoque de selección de materiales propuesto por Michael F. Ashby, el primer paso es traducir la necesidad funcional a un problema de diseño técnico, definiendo:

Elemento	Descripción
Función	Soportar el electrodo como una estructura rígida implantable (<i>tie</i>)
Restricción	Tener una rigidez mínima (módulo de Young E alto); tener masa reducida (densidad ρ baja)
Objetivo	Minimizar la masa del implante
Libre	Selección del biomaterial entre un conjunto de candidatos experimentales

Cuadro 6.1: Elementos funcionales y de diseño para el soporte del electrodo implantable. (Fuente: [15])

3. **Selección del índice de mérito:** Con base en la tabla del capítulo 5 del libro "Materials Selection in Mechanical Design" de Ashby, se identificó que el escenario más adecuado es:

"Tie; minimum weight, stiffness prescribed"

Este caso corresponde exactamente a un elemento implantado que debe permanecer rígido y estable, con mínima masa (por razones de compatibilidad con el tejido cerebral y para evitar inflamación por micromovimientos).

Índice de mérito seleccionado: $\frac{E}{\rho}$

Donde:

- E : Módulo de Young del material (GPa)
- ρ : Densidad del material (kg/m^3)
- M : Índice de mérito a maximizar

No obstante, debido a la falta de datos cuantitativos específicos para varios de los biomateriales identificados, no fue posible llevar a cabo una aplicación completa y rigurosa de la metodología Ashby en esta investigación. En consecuencia, se decidió trabajar con la información recolectada de forma cualitativa, enfocándose en las propiedades más relevantes descritas

en la literatura.

En síntesis, aunque la metodología Ashby no fue implementada en su totalidad dentro del presente proyecto, su marco teórico y sus principios fueron empleados como herramienta de apoyo para el análisis comparativo de biomateriales y la formulación del problema de diseño. El planteamiento del índice de mérito constituye una base sólida para estudios futuros.

Resultados y Discusión

Los resultados de esta investigación emergen de un proceso riguroso que integró una revisión sistemática de la literatura, el desarrollo y análisis de dos bases de datos técnicas fundamentales, y el principio de la metodología de selección de materiales de Ashby. La primera base de datos recopiló información detallada de once artículos científicos relevantes, incluyendo título, autores, país, revista, tipo de estudio, objetivo, población, biomateriales utilizados, métodos, resultados y conclusiones. Esta matriz permitió identificar parámetros incluyentes y excluyentes que sirvieron como filtros clave para realizar un barrido sistemático de todos los biomateriales mencionados en los artículos. Entre los criterios incluyentes se consideraron: biomateriales utilizados en electrodos de implantes neurales (ya sea para estimulación o registro de señales), biomateriales orgánicos y proteínas como el colágeno o la proteína L1, y biomateriales dopados o funcionalizados registrados como una sola unidad compuesta. Por el contrario, se excluyeron aquellos biomateriales cuya función principal fuera el transporte de fármacos, los utilizados en dispositivos distintos a los electrodos, y los dopantes registrados de forma independiente. A partir de este filtrado se construyó una segunda base de datos, estructurada en torno a las características más relevantes para evaluar el potencial de cada biomaterial, tales como tipo y composición química, propiedades fisicoquímicas, mecánicas, eléctricas, compatibilidad biológica, degradabilidad, relación con la neuroinflamación, toxicidad, ventajas, limitaciones y usos médicos reportados. Estas propiedades fueron seleccionadas con el objetivo de identificar con mayor precisión las cualidades más adecuadas para su aplicación y así guiar la selección del biomaterial más prometedor para minimizar la respuesta neuroinflamatoria en implantes neurales.

Además, con el fin de sistematizar la información recolectada, se desarrolló un código con lenguaje Python en la plataforma Google Colab que optimiza la visualización de los datos tal y como se muestra en el anexo 2. Este código incorpora un sistema de filtrado por palabras clave, permitiendo que cualquier usuario pueda acceder fácilmente a los contenidos específicos mediante términos relacionados con los temas tratados. Esta herramienta no solo facilita la consulta y el análisis, sino que también aporta un valor añadido a la investigación, ofreciendo un primer vistazo al potencial que podría tener en futuras aplicaciones.

No obstante, el análisis posterior se centró en características deseables para su aplicación en el recubrimiento aislante de los electrodos de DBS, tales como el módulo de elasticidad en seco y en condiciones fisiológicas, la capacidad de ablandamiento post-implantación, la absorción de agua, la biocompatibilidad, la estabilidad química y la compatibilidad con procesos de microfabricación, además de la evidencia preclínica disponible.

A partir de la aplicación de los requerimientos basados en la metodología de selección de ashby se obtuvo la siguiente estructura:

Función	Permitir el aislamiento eléctrico de las zonas no estimulantes del electrodo DBS, garantizando la entrega precisa del estímulo eléctrico, evitando fugas de corriente y protegiendo tanto al tejido cerebral como al componente electrónico del electrodo.
Objetivo	Proponer un biomaterial para los electrodos utilizados en DBS, que contribuya a reducir la neuroinflamación y que no haya sido previamente empleado en esta técnica.
Restricciones (criterios no negociables)	<p>El biomaterial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe ser biocompatible con el tejido neural. ▪ Debe ser un aislante eléctrico. ▪ Debe reducir la neuroinflamación. ▪ No debe favorecer la degradación en el entorno neural. ▪ No debe haber sido utilizado previamente en la técnica DBS.
Criterios deseables	<p>El biomaterial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe tener rigidez mecánica baja y compatible con el tejido cerebral, minimizando el desajuste mecánico y el daño por micromovimientos. (El módulo de Young del tejido neural se encuentra entre 0,1 y 10 kPa; 1 % aprox.), sin embargo, no necesariamente debe ser exactamente igual a la del tejido neural. ▪ Adaptación post-implantación (materiales con cambio de rigidez inducido por hidratación o temperatura).
Variables libres (grados de libertad)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composición química del material. ▪ Tipo de polímero o estructura base (natural, sintético, compuesto). ▪ Método de procesamiento o modificación (ej: entrecruzamiento, dopado, mezcla). ▪ Posibilidad de uso combinado con fármacos, dopantes o recubrimientos funcionales.

Cuadro 7.1: Traducción de los requerimientos de diseño según la metodología Ashby.

En esta tabla se presentan los cinco criterios fundamentales establecidos por la metodología Ashby, los cuales constituyen la base para identificar el biomaterial más adecuado con miras a reducir la neuroinflamación en electrodos utilizados en la técnica de Estimulación Cerebral Profunda (DBS).

Una vez definidos los criterios de diseño, se procedió a aplicar las restricciones para filtrar la base de datos de biomateriales, resultando en una lista de siete candidatos que cumplieran con los criterios mínimos:

1. Carburo de silicio amorfo (α -SiC)
2. Acrilato
3. Fluorosilicona (FS)
4. PVAc-CNC (poli(acetato de vinilo) reforzado con nanocristales de celulosa)
5. PVAc-tCNC (versión con celulosa de tunicados)
6. SU-8
7. Tiol-eno-acrilato

Con dichos biomateriales se continuó con el siguiente paso enmarcado dentro de la metodología Ashby de selección de materiales, cuyo objetivo es identificar, entre un conjunto inicial de candidatos, aquel que optimice simultáneamente múltiples criterios de diseño. Partiendo de los siete biomateriales que cumplieran con los requerimientos de biocompatibilidad y funcionalidad, se evaluaron adicionalmente frente a los criterios deseables —considerados como un “extra” que distingue a los materiales de mayor potencial—. En concreto, se analizaron sus propiedades mecánicas (módulo de Young) para evaluar su rigidez, y su capacidad de adaptación post-implantación. De esta manera, se filtró la lista para centrar el análisis en aquellos materiales con mayor probabilidad de minimizar la neuroinflamación y mejorar la integración a largo plazo, según estudios anteriores.

Los resultados de esta evaluación se resumen a continuación en el cuadro 7.2:

Biomaterial	Rigidez mecánica	Adaptación post-implantación
Carburo de silicio amorfo	187–223 GPa	No
Acrilato	2.14 – 2.26 GPa	No
Fluorosiliconas (FS)	5 – 500 MPa	No
PVAc-CNC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado seco: 4 – 5 GPa ▪ Post-hidratación: ~10 MPa 	Sí
PVAc-tCNC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado seco: ~5.2 GPa ▪ Post-hidratación: ~12 MPa 	Sí
SU-8	~2 GPa	No
Tiol-eno-acrilato	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En estado seco: 1.1 – 2 GPa ▪ Formulaciones diseñadas para ablandamiento: ~18 MPa 	Sí

Cuadro 7.2: Comparación de propiedades mecánicas entre los biomateriales semifinalistas. (Fuente: Anexo 1)

Esta tabla presenta un desglose detallado de las propiedades mecánicas de los biomateriales preseleccionados, destacando las características más relevantes para su posible aplicación. Las diferencias encontradas entre ellos facilitan el análisis comparativo y respaldan la toma de decisiones informadas respecto a su manejo y viabilidad dentro del contexto de la técnica DBS.

De los siete biomateriales candidatos iniciales, tres cumplieron tanto con las restricciones funcionales como con los criterios deseables definidos: PVAc-CNC, PVAc-tCNC y tiol-eno-acrilato. Los nanocompuestos PVAc-CNC y PVAc-tCNC presentan una rigidez inicial elevada (~ 5 GPa), lo que facilita su inserción en el tejido cerebral sin deformación por pandeo. Sin embargo, una vez hidratados, experimentan una caída drástica en su módulo de elasticidad (~ 10 – 12 MPa), acercándose al rango del tejido cerebral (0.1 – 10 kPa) [27] y reduciendo así el desajuste mecánico, lo cual se ha asociado con una menor neuroinflamación crónica [70][71][72].

Entre ellos, el PVAc-tCNC —gracias al uso de nanocristales extraídos de tunicados— ofrece una estructura más homogénea y controlada, lo que mejora su desempeño in vivo [73]. No obstante, ambos materiales presentan limitaciones significativas desde el punto de vista técnico, como su sensibilidad a la humedad durante el procesamiento, su baja tolerancia térmica (temperaturas superiores a 100 °C provocan degradación) y su dependencia del agua para activar el cambio mecánico. Esto último impide su uso como recubrimiento impermeable, comprometiendo su funcionalidad como aislante eléctrico integral. En consecuencia, requiere la incorporación de un recubrimiento adicional que actúe como aislante primario, relegándolo a una capa secundaria funcional o “recubrimiento del recubrimiento”. Esta necesidad introduce interfaces adicionales entre materiales, lo cual contradice el diseño integrado establecido como requisito [71][74].

En contraste, el polímero de memoria de forma tiol-eno-acrilato (SMP) mostró un módulo inicial más moderado (~ 1 – 2 GPa), que disminuye progresivamente hasta ~ 20 – 50 MPa a temperatura corporal [75][76]. Aunque esta transición no alcanza la suavidad de los nanocompuestos de PVAc, representa una mejora considerable respecto a materiales convencionales como la polimida (~ 2.5 GPa) [23] y resulta suficiente para mitigar la rigidez relativa post-implantación. Este SMP destaca por su estabilidad química, baja absorción de agua ($< 3\%$) y excelente compatibilidad con procesos de microfabricación como fotolitografía, recubrimiento con Parylene y moldeo térmico [77][78].

Además, los ensayos in vitro e in vivo disponibles demuestran que este material no es citotóxico ni neurotóxico [79], y genera una respuesta inflamatoria moderada, sin encapsulamiento glial severo incluso tras implantaciones prolongadas [80][24]. Cabe resaltar que también ha mostrado una estabilidad electroquímica aceptable, lo cual fortalece su viabilidad como recubrimiento aislante en entornos neurales exigentes [24].

A continuación se muestra el cuadro 7.3, en el que se comparan las características deseables y las propiedades más relevantes de los tres biomateriales que superaron todos los filtros de selección. Esta comparativa se basa en estudios previos y constituye un insumo clave para respaldar la elección final del material más adecuado para reducir la neuroinflamación en electrodos de DBS.

Material	Módulo Young (seco)	Módulo Young (húmedo)	Hinchamiento	Biocompatibilidad	Ventajas destacadas	Desventajas / limitaciones	Estabilidad química
PVAc-CNC	~4-5 GPa	~10-12 MPa	70 % en peso	Aunque inicialmente (día 3) la inflamación con sondas PVAc-CNC fue similar a la de sondas rígidas, a partir de las 2 semanas se observó menor reactividad glial y mayor densidad neuronal. A las 16 semanas, la respuesta inflamatoria con PVAc-CNC fue significativamente menor que con silicio rígido, lo que indica que la ventaja antiinflamatoria del PVAc-CNC se incrementa con el tiempo.	<ul style="list-style-type: none"> Amplio rango mecánico (de rígido a ultra-blando). Reduce la inflamación comparado a polímeros rígidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Procesado complejo: no tolera solventes fuertes ni altas temperaturas. Depende del agua para ablandarse → no funciona como aislante impermeable (difícil recubrimiento completo). CNC puede degradarse por calor (>100 °C). 	Alta
PVAc-tCNC (5 % w/v)	5.2 GPa	12.7 MPa	70 % en vol.	Aunque no hay estudios específicos para PVAc-tCNC, se infiere que sus efectos histológicos serían similares a PVAc-CNC, con menor densidad de astrocitos (GFAP) e infiltración microglial en fase crónica. En prótesis PVA/CNC ya se ha observado una inflamación aguda y crónica significativamente menor frente a prototipos rígidos de sílice. Se espera que la rigidez controlada de PVAc-tCNC favorezca una reducción de la neuroinflamación crónica.	<ul style="list-style-type: none"> Similar a PVAc-CNC, con mayor suavidad final. CNC tunicados aportan mayor cambio de rigidez. Gran potencial para implantes donde se requiere inserción rígida y luego adaptación mecánica. 	<ul style="list-style-type: none"> Misma limitación de procesabilidad que PVAc-CNC genérico. Necesita etapas de fabricación no tradicionales (evitar humedad). Aún experimental; reproducibilidad y escala a probar. 	Alta
Tiolo/acrilato	~1-2 GPa	~20-50 MPa	<3% en vol	Tras la implantación en corteza motora de ratas, los electrodos SMP tiól-eno mostraron un pico inicial de impedancia (respuesta inmune aguda) que se redujo gradualmente, volviendo a niveles cercanos al pre-implante en 8 semanas, lo que sugiere resolución de la inflamación aguda y mantenimiento de la integridad de la BHE. A largo plazo (12-13 semanas), la carga neural se mantuvo estable y no hubo progresión inflamatoria. En conjunto, estos electrodos generaron solo una cicatriz glial crónica tenue, en contraste con las sondas rígidas.	<ul style="list-style-type: none"> Fácil procesado por fotolitografía (moldeo, patrón). Buenas propiedades eléctricas (seco, alto aislamiento). Demostrada no toxicidad y funcionamiento estable en grabaciones neuro. 	<ul style="list-style-type: none"> Suavizado menor al ideal: sigue siendo moderadamente rígido comparado con matrices muy blandas. Enlaces éster pueden hidrolizarse con el tiempo. 	Alta

Cuadro 7.3: Comparación de características deseables y propiedades de los biomateriales finalistas (Fuente: [22][23][24]).

En esta tabla se analizan las propiedades más relevantes y las características deseables de los tres biomateriales que superaron todos los filtros de selección. La información, basada en estudios previos, constituye un insumo clave para respaldar la elección final del material más adecuado para la reducción de la neuroinflamación en electrodos de DBS.

Dado el análisis anterior, el enfoque no solo consideró la rigidez inicial de los materiales, sino también su comportamiento dinámico tras la implantación. Por ello, junto al módulo de Young se evaluó la capacidad de adaptación post-implantación, criterio decisivo para lograr una interfaz estable con el tejido neural y minimizar la respuesta inflamatoria. Aunque PVAc-CNC y PVAc-tCNC sobresalen por su ablandamiento, el polímero tiol-eno-acrilato ofrece un balance más robusto entre funcionalidad, manufacturabilidad y biocompatibilidad a largo plazo. Este comportamiento dinámico e inteligente le otorga una ventaja funcional sustancial frente a los otros candidatos, a diferencia de PVAc-CNC y PVAc-tCNC, que requieren un diseño estructural específico o modificaciones químicas adicionales para alcanzar propiedades dieléctricas adecuadas como recubrimiento aislante [78][79].

Esta característica distintiva del tiol-eno-acrilato no solo simplifica la microfabricación del electrodo, sino que también reduce la complejidad del dispositivo implantable, al minimizar el número de interfaces entre materiales, las cuales pueden ser potenciales focos de degradación, delaminación o acumulación de productos inflamatorios [24].

Adicionalmente, el tiol-eno-acrilato ha sido desarrollado como un polímero de memoria de forma, lo que permite su activación y adaptación estructural mediante estímulos térmicos o ambientales, resultando altamente beneficioso en un entorno fisiológico como el cerebro. Esta capacidad de respuesta puede reducir el trauma mecánico inicial durante la inserción al mantener una rigidez adecuada que facilita el procedimiento quirúrgico, y luego disminuir progresivamente su módulo de elasticidad, adaptándose al tejido blando circundante y reduciendo así el riesgo de activación glial o neuroinflamación crónica [24].

En conjunto, estas propiedades convierten al tiol-eno/acrilato en el biomaterial más prometedor para ser empleado como recubrimiento aislante en electrodos para DBS, ya que cumple con las restricciones funcionales (aislamiento eléctrico, biocompatibilidad, estabilidad química) y maximiza los criterios deseables (capacidad de adaptación mecánica, procesabilidad, integración con el tejido neural), sin requerir modificaciones ni recubrimientos externos. Su selección está plenamente respaldada tanto por criterios de diseño de ingeniería como por fundamentos biomédicos basados en la interacción material-tejido.

Conclusiones

El presente trabajo de grado logró responder a la problemática planteada sobre la necesidad de identificar biomateriales innovadores capaces de reducir la neuroinflamación asociada al uso de electrodos en la técnica de estimulación cerebral profunda (DBS). A través de una revisión sistemática de literatura científica, la construcción de una base de datos técnica y la aplicación de la metodología Ashby, se identificaron tres biomateriales finalistas: PVAc-CNC, PVAc-tCNC y tiol-eno-acrilato, siendo este último el más prometedor para su implementación como recubrimiento aislante en electrodos de DBS.

Se cumplió el objetivo general al proponer un biomaterial que presenta características óptimas para reducir la neuroinflamación y no ha sido previamente utilizado en esta técnica. Asimismo, se cumplieron los objetivos específicos: se analizaron los mecanismos celulares y moleculares que originan la neuroinflamación por implantes neurales, se evaluaron propiedades clave de biomateriales tradicionales y emergentes, se estructuró una base de datos comparativa y se aplicaron criterios ingenieriles y biomédicos para seleccionar al mejor candidato.

El análisis reveló que el tiol-eno-acrilato, como polímero de memoria de forma, ofrece un equilibrio adecuado entre rigidez inicial y adaptación mecánica in vivo, lo cual favorece la integración con el tejido neural y mitiga la respuesta inflamatoria crónica. Además, su alta estabilidad química, su baja absorción de agua y su compatibilidad con técnicas de microfabricación lo hacen viable desde un enfoque clínico e industrial.

Finalmente, este proyecto permitió comprender que el éxito de los implantes neurales no solo depende de la capacidad de estimulación eléctrica, sino también de la interacción inteligente entre el biomaterial y el entorno biológico. El trabajo contribuye así al avance del diseño de dispositivos médicos más seguros, duraderos y biocompatibles, sentando las bases para futuras investigaciones y desarrollos tecnológicos en el campo de la neuroingeniería.

Trabajos futuros

En este capítulo se proponen diferentes alternativas, sugerencias, insinuaciones, que logran modificar y mejorar la problemática encontrada o situación específica del proyecto realizado. Es decir, se pueden expresar ideas de trabajos futuros relacionados con la temática.

A partir de los hallazgos obtenidos en este trabajo, se identifican diversas oportunidades para futuras investigaciones que profundicen en la comprensión y aplicación de biomateriales innovadores en electrodos de estimulación cerebral profunda (DBS). Una línea de trabajo prioritaria es la validación experimental in vivo del biomaterial seleccionado (tiol-eno-acrilato) mediante estudios preclínicos en modelos animales. Estas pruebas permitirían evaluar de manera integral la respuesta biológica del tejido neural, la estabilidad del material implantado, la integridad funcional del sistema DBS y la evolución temporal de la neuroinflamación.

Asimismo, se sugiere el desarrollo de prototipos de electrodos recubiertos con el biomaterial propuesto, que incluyan diseños optimizados compatibles con procesos de microfabricación, para ser sometidos a ensayos funcionales, eléctricos y mecánicos en condiciones fisiológicas. Estos prototipos podrían integrarse en estudios comparativos con biomateriales ya utilizados clínicamente en esta técnica, con el fin de establecer ventajas competitivas en cuanto a reducción de encapsulamiento glial, minimización del desajuste mecánico y mejora de la integración con el tejido cerebral.

Por último, se considera pertinente avanzar hacia ensayos clínicos de fase temprana, en colaboración con instituciones neuroquirúrgicas una vez se haya verificado su seguridad y funcionalidad en los modelos in vivo, para evaluar la viabilidad de este biomaterial en pacientes con indicación de DBS. Esto requerirá un trabajo interdisciplinario que articule la ingeniería biomédica, la neurociencia clínica, la bioética y la regulación sanitaria. En conjunto, estos trabajos futuros permitirán cerrar la brecha entre el diseño teórico del biomaterial y su aplicación real en la mejora de la eficacia terapéutica de la estimulación cerebral profunda, consolidando nuevas generaciones de implantes neurales más seguros, duraderos y biocompatibles.

CAPÍTULO 10

Anexos

Anexo 1 – Base De Datos

Enlace de acceso a la base de datos creada en la plataforma de Microsoft Excel:

https://javerianacaliedu-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/lauralonbal_javerianacali_edu_co/EbdfUiey-hPpZUxxAH96-cBzU2Ihr5m1vms2XMg05aKZA?e=gcKx1S

Anexo 2 – Carpeta Drive del Código Python en Google Colab para la Sistematización de la Base de Datos: <https://drive.google.com/drive/folders/1MMa9XZtiVItnABV2YzyiIwwHHaSjwPbf?usp=sharing>

Manual de Instrucciones del Sistema de Búsqueda Interactiva en la Base de Datos “BIOMATERIALES.xlsx”

Este manual tiene como finalidad orientar al usuario en el uso del sistema de búsqueda interactiva desarrollado en Google Colab para la exploración eficiente de la base de datos contenida en el archivo “BIOMATERIALES.xlsx”. Este sistema fue diseñado con el propósito de facilitar el acceso a la información almacenada en diferentes hojas del archivo Excel, permitiendo realizar búsquedas por palabra clave de manera dinámica, insensible a tildes y diferencias entre mayúsculas y minúsculas.

1. Requisitos previos: Para la correcta ejecución del sistema, es necesario que el usuario cuente con los siguientes requerimientos:
 - Una cuenta de Google con acceso a Google Drive y Google Colab.
 - Acceso al archivo del notebook en formato .ipynb que contiene el código fuente del sistema (por ejemplo, “Navegador_Base_de_Datos.ipynb”).
 - El archivo “BIOMATERIALES.xlsx” compartido públicamente mediante enlace de Google Drive, con permisos de visualización habilitados para cualquier usuario con el vínculo.
 - Conexión estable a internet para la ejecución de las celdas del notebook y la descarga del archivo de datos.
2. Procedimiento de uso: Para utilizar el sistema, el usuario deberá seguir los siguientes pasos:
 - *Paso 1: Apertura del notebook en Google Colab.*

El usuario debe abrir el archivo .ipynb desde Google Drive utilizando la opción “Abrir con >Google Colaboratory”. Se recomienda que tanto el archivo Excel como el notebook estén almacenados en la misma carpeta compartida.

The screenshot shows a Google Drive folder named 'PROYECTO DE GRADO I...'. It contains two files:

Nombre	Propietario	Última modificación	Tamaño de e
BIOMATERIALES.xlsx	yo	13 jun 2025 yo	163 kB
Navegador_Base_de_Datos.ipynb	yo	21:43 yo	7 kB

Figura 10.1: Ejemplo de la carpeta compartida que contiene tanto la base de datos de excel como el código Python .ipynb.

- *Paso 2: Ejecución del entorno de trabajo.*

Una vez abierto el notebook, el usuario debe ejecutar todas las celdas del código. Para ello, puede dirigirse al menú superior “Entorno de ejecución” y seleccionar la opción “Ejecutar todo”, o utilizar el atajo de teclado Ctrl + F9. Durante esta fase, el entorno instalará automáticamente las librerías necesarias y descargará el archivo Excel desde el enlace compartido, utilizando su identificador único.

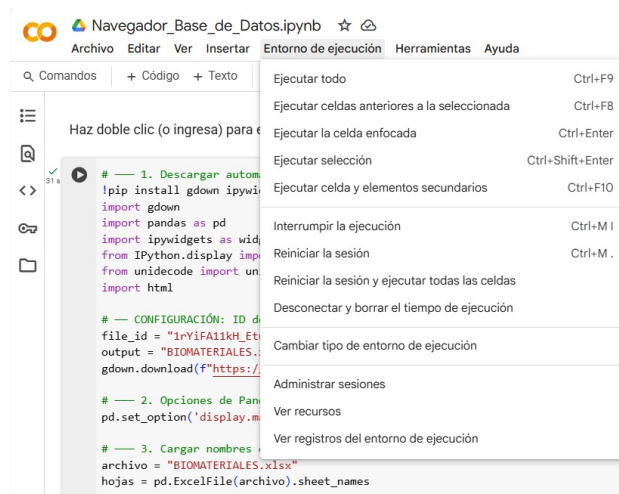


Figura 10.2: Visualización del menú desplegable donde se puede observar la opción “Ejecutar todo”.

- *Paso 3: Interacción con la interfaz del buscador.*

Luego de ejecutar las celdas, se desplegará una interfaz interactiva compuesta por tres elementos principales:

- Un selector desplegable de hoja: permite al usuario elegir una de las hojas contenidas en el archivo “BIOMATERIALES.xlsx” para realizar la búsqueda dentro de ella.



Figura 10.3: Selector desplegable de hoja.

- Un campo de texto para la búsqueda: se debe escribir la palabra o término de interés que se desea localizar en la base de datos.



Figura 10.4: Campo de texto “Escribe una palabra para buscar...”.

- Un botón de búsqueda (“Buscar”): al hacer clic sobre él, el sistema procesa la búsqueda y despliega los resultados correspondientes.

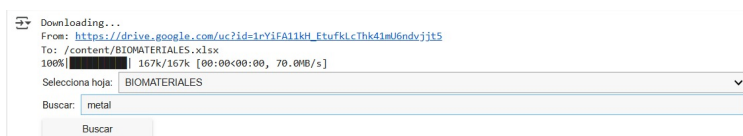


Figura 10.5: Bóton de búsqueda (“Buscar”).

3. Interpretación de los resultados: Al ingresar una palabra y hacer clic en el botón de búsqueda, el sistema realiza un análisis de todas las filas contenidas en la hoja seleccionada. Si encuentra coincidencias, el sistema:
 - Se muestra un mensaje indicando la cantidad de coincidencias encontradas. Por ejemplo: “Se encontraron 22 resultados para ‘metales’”. A continuación, se despliega una tabla que contiene todas las filas en las que se menciona dicha palabra. Además, la palabra clave se resalta en negrilla dentro de cada celda correspondiente, lo que facilita su identificación visual dentro del contenido.

Se encontraron 22 resultados para 'metales'!

Nombre del Biomaterial	Tipo de biomaterial	Composición química / estructura	Propiedades eléctricas	Propiedades mecánicas	Propiedades térmicas	Compatibilidad biológica / Biocompatibilidad	Degradabilidad o durabilidad	Relación con la Neuroinflamación	Uso médico reportado	Toxicidad
Polí (3,4-etilendioxifenil)-Nanotubos de carbono / Polí(3,4-ethylendioxyphenyl)-Carbon nanotubes / PEDOT CNT	Compuesto	<ul style="list-style-type: none"> Combinación de un polímero conductor (PEDOT) con nanomateriales (nanotubos de carbono). Matriz de PEDOT con red de nanotubos de carbono (CNT) entrelazados. 	<ul style="list-style-type: none"> Propiedades reducida frente a electrolitos desuados. Capacidad de inyección de carga (CIC) hasta ~2.5 mC/cm². 	<ul style="list-style-type: none"> Mejora en eficiencia de estimulación. Refuerzo interno con CNT esta. Disminuye la impedancia de superficie electroquímica. Se afirma que PEDOT y nanomateriales 	<ul style="list-style-type: none"> Módulo de Young ~20–50 kPa (en entornos porosos). Alta flexibilidad. Resistencia a fatiga por pulsos crónicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Alta viabilidad celular en astrocitos y neuronas (in vitro). Menor muerte neuronal en mediciones animales. Menor activación glial y formación de cicatriz glial con tiempo neural. 	<ul style="list-style-type: none"> No biodegradable. Alta estabilidad química en implantes. No se observaron cambios en desprendimientos tras 4 meses. Propiedades eléctricas mantenidas. 	<ul style="list-style-type: none"> Menor inflamación de electrodos. Menor activación microglial y astrocitos. Clareza glial más asociada. Preservación de arquitectura neural. Se reportó que los neuronas que mostraron que los neuronas se adherieron firmemente a la superficie de PEDOT/CNT y exhibieron largos extensiones de neuritas. 	<ul style="list-style-type: none"> Recubrimiento de electrodos. Neuroprótesis. Estimulación neuronal (registro y estimulación). Andamios neuronales sugiere que los recubrimientos de PEDOT/CNT no son principalmente neurotóxicos y apoyan el crecimiento de las neuronas. No se reportan efectos tóxicos significativos (in vitro e in vivo). Se reportó que resultados de pruebas con neuronas sugiere que los recubrimientos de PEDOT/CNT no son principalmente neurotóxicos y apoyan el crecimiento de las neuronas. No se reportan efectos tóxicos significativos (in vitro e in vivo). 	

Figura 10.6: Tabla generada por la búsqueda con la palabra ‘metales’.

- Si no se encuentran coincidencias, el sistema informará mediante el siguiente mensaje: “No se encontraron resultados para ‘X’.”



Figura 10.7: Tabla generada por la búsqueda con la palabra 'metales'.

- Cabe destacar que el sistema permite búsquedas sin sensibilidad a tildes (por ejemplo, "neuroinflamaciónz "neuroinflamacion"se tratarán como equivalentes), y tampoco distingue entre mayúsculas y minúsculas.

Bibliografía

- [1] R. J. L. Beltrán and J. T. S. (2002) Metodología mixta de selección de materiales aplicada en la escogencia del material para un dedo de pinza de sujeción de un manipulador industrial. [Online]. Available: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/ingenieria/article/download/2312/1510/7316>
- [2] J. K. Krauss *et al.* (2020) Technology of deep brain stimulation: Current status and future directions. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>
- [3] IEEE. (2025) Ieee taxonomy. [Online]. Available: <https://www.ieee.org/content/dam/ieee-org/ieee/web/org/pubs/ieee-taxonomy.pdf>
- [4] J. Whitestone *et al.* (2023) Investigation of a deep brain stimulator (dbs) system. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101160>
- [5] National Library of Medicine - National Institutes of Health. (1993) National library of medicine - national institutes of health. [Online]. Available: <https://www.nlm.nih.gov/>
- [6] B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, and J. E. Lemons. (2012) Biomaterials science: An introduction to materials in medicine (3rd ed.). [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123746269/biomaterials-science>
- [7] M. J. Dunlop *et al.* (2020) Towards the scalable isolation of cellulose nanocrystals from tunicates. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76144-9>
- [8] Enovis. (sf) Shape memory polymers. [Online]. Available: <https://enovis.com/products/shape-memory-polymers?utm>
- [9] Cleveland Clinic. (2023) Blood-brain barrier. [Online]. Available: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/24931-blood-brain-barrier-bbb?utm>
- [10] N. G. Caldito. (2023) Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213448>
- [11] M. Godała, E. Gaszyńska, K. Walczak, and E. Małecka-Wojcieszko. (2023) Role of serum interleukin-6, interleukin-1 and interleukin-10 in assessment of disease activity and nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/jcm12185956>
- [12] AcademiaLab. (2024) Enciclopedia — biocompatibilidad. [Online]. Available: <https://academia-lab.com/enciclopedia/biocompatibilidad/>

- [13] A. Calderone, D. Latella, D. Cardile, A. Gangemi, F. Corallo, C. Rifici, A. Quartarone, and R. S. Calabrò. (2024) The role of neuroinflammation in shaping neuroplasticity and recovery outcomes following traumatic brain injury: A systematic review. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/21/11708>
- [14] Y. Wang, X. Yang, X. Zhang, Y. Wang, and W. Pei. (2023) Implantable intracortical microelectrodes: reviewing the present with a focus on the future. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9814492/>
- [15] M. Ashby. (2011) Materials selection in mechanical design. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/book/9781856176637/materials-selection-in-mechanical-design>
- [16] J. W. Salatino, K. A. Ludwig, T. D. Y. Kozai, and E. K. Purcell. (2017) Glial responses to implanted electrodes in the brain. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0154-1>
- [17] National Library of Medicine. (1999) Biocompatible materials (mesh descriptor id: D001672). [Online]. Available: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D001672>
- [18] P. Galicia. (sf) Estimulación cerebral profunda. [Online]. Available: https://parkinsongaliciacoruana.org/index.php?V_dir=MSC&V_mod=showart&cmd=print&id=151
- [19] Medtronic. (sf) Terapia dbs de medtronic. [Online]. Available: https://cela.nlm.medtronicacademy.com/pluginfile.php/7472/mod_resource/content/13/%28ESP%29_DB_S_Catalogo%20de%20Productos_T1-LATAM.pdf
- [20] Physiomed. (sf) Neuroestimulador implantável para dbs. [Online]. Available: <https://physiomed.com.br/neuroestimulador-implantavel-para-dbs/>
- [21] Lugae. (sf) Diagrama de ashby – lugae. [Online]. Available: <https://www.lugae.cl/diagrama-de-ashby/>
- [22] J. K. Nguyen *et al.* (2014) Mechanically-compliant intracortical implants reduce the neuroinflammatory response. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/5/056014>
- [23] A. Hess-Dunning and D. J. Tyler. (2018) A mechanically-adaptive polymer nanocomposite-based intracortical probe and package for chronic neural recording. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/mi9110583>
- [24] I. Vèbraité and Y. Hanein. (2021) Soft devices for high-resolution neuro-stimulation: The interplay between low-rigidity and resolution. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fmmedt.2021.675744>
- [25] T. D. Y. Kozai *et al.* (2014) Effects of caspase-1 knockout on chronic neural recording quality and longevity: insight into cellular and molecular mechanisms of the reactive tissue response. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.08.006>

- [26] M. Jorfi, J. L. Skousen, C. Weder, and J. R. Capadona. (2015) Progress towards biocompatible intracortical microelectrodes for neural interfacing applications. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/1/011001>
- [27] A. M. Lozano, N. Lipsman, H. Bergman, P. Brown, S. Chabardes, J. W. Chang, K. Matthews, C. C. McIntyre, T. E. Schlaepfer, M. Schulder, Y. Temel, J. Volkmann, and J. K. Krauss. (2019) Deep brain stimulation: current challenges and future directions. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- [28] D. V. Feigin. (2023) Number of people living with brain disease expected to double by 2050. [Online]. Available: <https://wfneurology.org/activities/news-events/archived-news/2023-10-16-wcn>
- [29] The Lancet Neurology. (2024) Neurological conditions now leading cause of ill health and disability globally, affecting 3.4 billion people worldwide. [Online]. Available: <https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/lancet-neurology-neurological-conditions-now-leading-cause-ill>
- [30] E. Kolaya and B. L. Firestein. (2021) Deep brain stimulation: Challenges at the tissue-electrode interface and current solutions. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/btpr.3179>
- [31] A. Carnicer-Lombarte, S. T. Chen, G. G. Malliaras, and D. G. Barone. (2021) Foreign body reaction to implanted biomaterials and its impact in nerve neuroprosthetics. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.622524>
- [32] C. Marín and E. Fernandez. (2010) Biocompatibility of intracortical microelectrodes: current status and future prospects. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fneng.2010.00008>
- [33] W.-J. Neumann, L. A. Steiner, and L. Milosevic. (2023) Neurophysiological mechanisms of deep brain stimulation across spatiotemporal resolutions. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/brain/awad239>
- [34] S. D. Angelov *et al.* (2024) El recubrimiento de electrodos neuronales con nanopartículas de platino reduce y estabiliza la impedancia in vitro e in vivo en un modelo de rata. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/coatings14030352>
- [35] C. Boehler *et al.* (2016) Recubrimientos antiinflamatorios en sondas neuronales flexibles en la corteza: un estudio crónico in vivo. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/conf.FBIOE.2016.01.00380>
- [36] W. H. Organization. (2024) Más de 1 de cada 3 tienen afecciones neurológicas, la principal causa de enfermedad y discapacidad en todo el mundo. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>

- [37] ——. (2021) Trastornos musculoesqueléticos. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
- [38] M. Clinic. (sf) Estimulación cerebral profunda - atención en mayo clinic. [Online]. Available: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/parkinsons-disease/care-at-mayo-clinic/mac-20376055>
- [39] e. a. Vedam-Mai, V. (2021) Proceedings of the eighth annual deep brain stimulation think tank: Advances in optogenetics, ethical issues affecting dbs research, neuromodulatory approaches for depression, adaptive neurostimulation, and emerging dbs technologies. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.644593>
- [40] M. León Regal *et al.* (2015) Respuesta inflamatoria aguda. consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. [Online]. Available: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342015000100006
- [41] U. D. O. Health and H. Services. (2024) Deep brain stimulation for movement disorders. [Online]. Available: <https://catalog.ninds.nih.gov/sites/default/files/publications/estimulacion-cerebral-profunda-trastornos-movimiento.pdf>
- [42] K. A. Fariba and V. Gupta. (2023) Deep brain stimulation. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557847/>
- [43] U. of Miami Health System. (sf) Preguntas frecuentes sobre la dbs. [Online]. Available: <https://umiamihealth.org/tratamientos-y-servicios/neurocirugÃa/deep-brain-stimulation/fqs-about-db>
- [44] F. Healthcare. (sf) Implantes cerebrales: el futuro de la interfaz hombre-máquina. [Online]. Available: <https://www.future-healthcare.ec/es/insights/85-implantes-cerebrales-el-futuro-de-la-interfaz-hombre-maquina.html>
- [45] T. Bio. (2023) Implantes neuronales: El futuro de la neurociencia y la medicina. [Online]. Available: <https://www.tomorrow.bio/es/post/implantes-neuronales-el-futuro-de-la-neurociencia-y-la-medicina>
- [46] H. Marte. (2019) Implantes cerebrales: El futuro de las bci. [Online]. Available: <https://neuro-class.com/implantes-cerebrales-el-futuro-de-las-bci/>
- [47] L. Bravo, A. M. González, S. Rojas, N. Valdivieso, P. Ramírez, and C. Marín. (2023) Estimulación cerebral profunda como tratamiento de la agresividad refractaria: una revisión bibliográfica. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2023.09.008>
- [48] R. J. López Beltrán and S. J. Torres. (2002) Metodología mixta de selección de materiales aplicada en la escogencia del material para un dedo de pinza de sujeción de un manipulador industrial. [Online]. Available: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85201204>

- [49] N. B. L. Toranzo, D. Fadruga. (2020) Selección de materiales en el proceso de diseño. [Online]. Available: <https://portal.amelica.org/ameli/journal/784/7843892009/html/>
- [50] K. E. Lyons, S. B. Wilkinson, J. Overman, and R. Pahwa. (2004) Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134650.91974.1a>
- [51] R. Medzhitov. (2008) Origin and physiological roles of inflammation. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- [52] M. Marino, E. Mele, G. M. G. Pastorino, R. Meccariello, F. F. Operto, A. Santoro, and A. Viggiano. (2022) Neuroinflammation: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives. [Online]. Available: <https://doi.org/10.2174/1871524922666220929153215>
- [53] R. Patani, G. E. Hardingham, and S. A. Liddelow. (2023) Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00822-1>
- [54] H. S. Kwon and S. H. Koh. (2020) Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- [55] A. Gorji. (2022) Neuroinflammation: The pathogenic mechanism of neurological disorders. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/ijms23105744>
- [56] L. R. Liu, J. C. Liu, J. S. Bao, Q. Q. Bai, and G. Q. Wang. (2020) Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01024>
- [57] F. Takata, S. Nakagawa, J. Matsumoto, and S. Dohgu. (2021) Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: Understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of bbb dysfunction. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661838>
- [58] T. Shabab, R. Khanabdali, S. Z. Moghadamtousi, H. A. Kadir, and G. Mohan. (2017) Neuroinflammation pathways: a general review. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
- [59] S. Thakur, R. Dhapola, P. Sarma, B. Medhi, and D. H. Reddy. (2023) Neuroinflammation in alzheimer's disease: Current progress in molecular signaling and therapeutics. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01721-1>
- [60] K. Badanjak, S. Fixemer, S. Smajić, A. Skupin, and A. Grünewald. (2021) The contribution of microglia to neuroinflammation in parkinson's disease. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/ijms22094676>

- [61] Z. J. Du, C. L. Kolarcik, T. D. Y. Kozai, S. D. Luebben, S. A. Sapp, X. S. Zheng, J. A. Nabity, and X. T. Cui. (2017) Ultrasoft microwire neural electrodes improve chronic tissue integration. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.02.010>
- [62] W. Shen *et al.* (2018) Microfabricated intracortical extracellular matrix-microelectrodes for improving neural interfaces. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41378-018-0030-5>
- [63] D. R. Díaz, J. Manjarrez-Marmolejo, A. D. Ruiz, C. Ríos, M. G. Olayo, R. Olayo, G. J. Cruz, H. S. Ceballos, M. Méndez-Aramenta, and J. Morales-Corona. (2024) Development and characterization of electrodes coated with plasma-synthesized polypyrrole doped with iodine, implanted in the rat brain subthalamic nucleus. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/polym16060823>
- [64] B. S. Sturgill *et al.* (2024) Reactive amine functionalized microelectrode arrays provide short-term benefit but long-term detriment to in vivo recording performance. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c01014>
- [65] M. Mofid, R. Thompson, C. Pardo, P. N. Manson, A. Craig, and V. Kolk. (1997) Biocompatibility of fixation materials in the brain. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1097/00006534-199707000-00003>
- [66] C. Schmitt, F. Rasch, F. Cossais, J. Held-Feindt, R. Lucius, A. R. Vázquez, A. S. Nia, M. R. Lohe, X. Feng, Y. K. Mishra, R. Adelung, F. Schütt, and K. Hattermann. (2020) Glial cell responses on tetrapod-shaped graphene oxide and reduced graphene oxide 3d scaffolds in brain in vitro and ex vivo models of indirect contact. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088/1748-605x/aba796>
- [67] S. Lu, K. Zhang, Y. Liu, X. Zhan, and R. Savari. (2023) Polymeric nanocomposite electrode for enhanced electrochemical detection of -lipoic acid: Application in neuroinflammation prevention and clinical analysis. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117369>
- [68] E. Kolaya and B. L. Firestein. (2021) Deep brain stimulation: Challenges at the tissue-electrode interface and current solutions. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/btpr.3179>
- [69] C. Tsui, K. Koss, M. A. Churchward, and K. G. Todd. (2019) Biomaterials and glia: Progress on designs to modulate neuroinflammation. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.008>
- [70] G. Xu *et al.* (2025) A self-healing composite film made of cellulose nanocrystals and a polyvinyl acetate copolymer. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acsapm.5c00219>
- [71] A. Sridharan, J. K. Nguyen, J. R. Capadona, and J. Muthuswamy. (2015) Compliant intracortical implants reduce strains and strain rates in brain tissue in vivo. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/3/036002>

- [72] C. W. Otto van den Berg, Jeffrey R Capadona. (2007) Preparation of homogeneous dispersions of tunicate cellulose whiskers in organic solvents. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/bm061104q>
- [73] B. J. B. et al. (2018) In vitro compatibility testing of thiol-ene/acrylate-based shape memory polymers for use in implantable neural interfaces. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36478>
- [74] I. Hammami, K. Benhamou, H. Hammami, S. SoretoTeixeira, M. Arous, H. Kaddami, M. Graça, and L. Costa. (2020) Electrical, morphology and structural properties of biodegradable nanocomposite polyvinyl acetate/cellulose nanocrystals. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122182>
- [75] M. E. D.H. Do and W. E. Voit. (2017) Characterization of a thiol-ene/acrylate-based polymer for neuroprosthetic implants. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00834>
- [76] S. Caldwell, D. W. Johnson, M. P. Didsbury, B. A. Murray, J. J. Wu, S. A. Przyborski, and N. R. Cameron. (2012) Degradable emulsion-templated scaffolds for tissue engineering from thiol-ene photopolymerisation. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1039/C2SM26250A>
- [77] F. F. et al. (2021) Soft, thiol-ene/acrylate-based electrode array for long-term recording of intracranial eeg signals with improved biocompatibility in mice. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/admt.202100942>
- [78] C. L. F. et al. (2019) Electrical properties of thiol-ene-based shape memory polymers intended for flexible electronics. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/polym11050902>
- [79] F. C. D. V. E. M. J.-I. A. M. K. V. W. M. R. P. J. B. B. Stiller AM, Usoro J. (2018) Chronic intracortical recording and electrochemical stability of thiol-ene/acrylate shape memory polymer electrode arrays. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/mi9100500>
- [80] A. J. S. et al. (2018) Characterization of the neuroinflammatory response to thiol-ene shape memory polymer coated intracortical microelectrodes. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/mi9100486>