

Aplicaciones del quitosano funcionalizado en regeneración ósea odontológica: una revisión crítica de su modificación con fármacos y nanopartículas.

Applications of functionalized chitosan in bone regeneration for dentistry: a critical review of its modification with drugs and nanoparticles.

José María Araujo González,* Sergio Eduardo Nakagochi Cepeda,* Guillermo Cruz Palma*

RESUMEN

Introducción: la regeneración ósea sigue siendo un desafío importante en odontología, especialmente en el tratamiento de defectos periodontales y alveolares. Los hidrogeles basados en quitosano han surgido como biomateriales prometedores por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad de ser funcionalizados con fármacos o nanopartículas para mejorar sus propiedades osteoinductivas. Esta revisión examina críticamente la evidencia reciente sobre hidrogeles de quitosano modificados y su potencial clínico. **Material y métodos:** se realizó una revisión narrativa de 116 artículos científicos publicados en los últimos diez años, centrada en estudios que modifican hidrogeles de quitosano con fármacos, nanopartículas o biomoléculas osteoinductivas. Se analizaron investigaciones *in vitro* e *in vivo* aplicadas a la ingeniería de tejido óseo en odontología. **Resultados:** los hidrogeles modificados demostraron mejorar la proliferación celular, diferenciación osteoblástica, mineralización y expresión de marcadores osteogénicos. Varios estudios reportaron un mejor rendimiento mecánico, biocompatibilidad y liberación controlada de agentes bioactivos. En modelos animales, se observó una regeneración ósea efectiva, especialmente en defectos periodontales. **Conclusión:** los hidrogeles de quitosano modificados muestran gran potencial para la regeneración ósea en odontología. Sin embargo, aún se requiere validación clínica. La investigación futura debe enfocarse en biomateriales inteligentes integrados con células madre y moléculas bioactivas para facilitar su aplicación clínica.

Palabras clave: quitosano, regeneración ósea, ingeniería de tejidos, osteoinducción, agentes bioactivos.

ABSTRACT

Introduction: bone regeneration remains a major challenge in dentistry, particularly in managing periodontal and alveolar defects. Chitosan-based hydrogels have emerged as promising biomaterials due to their biocompatibility, biodegradability, and capacity for functionalization with drugs or nanoparticles to enhance osteoinductive properties. This review critically examines recent evidence on modified chitosan hydrogels and their clinical potential. **Material and methods:** a narrative review of 129 scientific articles from the last ten years was conducted, focusing on studies involving chitosan hydrogel modification with drugs, nanoparticles, or osteoinductive biomolecules. Both *in vitro* and *in vivo* research related to dental applications in bone tissue engineering were analyzed. **Results:** modified chitosan hydrogels improved cell proliferation, osteoblastic differentiation, mineralization, and expression of osteogenic markers. Studies reported enhanced mechanical performance, biocompatibility, and controlled release of bioactive agents. Several animal models demonstrated effective bone regeneration, particularly in periodontal defects. **Conclusion:** modified chitosan hydrogels show great promise for dental bone regeneration. However, clinical validation is still needed. Future research should focus on smart biomaterials integrated with stem cells and bioactive molecules to advance their translation into routine dental practice.

Keywords: chitosan, bone regeneration, tissue engineering, osteoinduction, bioactive agents.

* Doctorado en Ciencias Odontológicas. Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León. San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

Recibido: 28 de mayo de 2025. Aceptado: 14 de noviembre de 2025.

Citar como: Araujo GJM, Nakagochi CSE, Cruz PG. Aplicaciones del quitosano funcionalizado en regeneración ósea odontológica: una revisión crítica de su modificación con fármacos y nanopartículas. Rev ADM. 2025; 82 (6): 342-354. <https://dx.doi.org/10.35366/122111>



Abreviaturas:

BMP = proteínas morfogenéticas óseas
 FGF = factor de crecimiento de fibroblastos
 HPLC = células del ligamento periodontal humano
 MOF = estructuras metal-orgánicas
 nHA = hidroxiapatita en forma nanométrica
 SHED = células madre derivadas de dientes deciduos exfoliados
 TGF-β1 = factor transformante del crecimiento beta 1

INTRODUCCIÓN

La regeneración ósea constituye un componente esencial de la medicina regenerativa contemporánea, particularmente en el ámbito odontológico, donde los defectos óseos son frecuentes debido a enfermedades periodontales, traumas, resecciones quirúrgicas y extracciones dentales. La pérdida de tejido óseo en los maxilares no solo compromete la función masticatoria y la estabilidad de los dientes o implantes, sino que también representa un desafío estético y funcional para la rehabilitación oral integral.¹

A lo largo de las últimas décadas, se han implementado múltiples estrategias para inducir o acelerar la formación de hueso nuevo, incluyendo injertos autólogos, aloinjertos, sustitutos óseos sintéticos y el uso de membranas en técnicas de regeneración ósea guiada.^{2,3} Si bien estas aproximaciones han mostrado resultados clínicos aceptables, presentan limitaciones significativas como disponibilidad limitada, riesgos inmunológicos, infecciones potenciales y una integración tisular subóptima. Por ello, la búsqueda de biomateriales más eficaces, bioseguros y capaces de integrarse de manera activa con el entorno biológico se ha convertido en una prioridad dentro de la investigación en ingeniería de tejidos óseos.^{4,5}

El quitosano es un polisacárido natural derivado de la desacetilación de la quitina, presente en los exoesqueletos de crustáceos y paredes celulares de hongos. Gracias a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad para formar estructuras porosas, el quitosano ha emergido como un material prometedor en la ingeniería de tejidos óseos, especialmente en aplicaciones odontológicas.⁶

Una de las características más destacadas del quitosano es su capacidad para formar andamios tridimensionales que imitan la matriz extracelular del hueso, facilitando la adhesión, proliferación y diferenciación de células osteogénicas. Además, su estructura química permite la incorporación de diversos agentes bioactivos, como hidroxiapatita y nanopartículas, que potencian su actividad osteoinductiva y osteoconductiva.⁷

Estudios recientes han demostrado que los andamios de quitosano, especialmente cuando se combinan con

hidroxiapatita, mejoran significativamente la regeneración ósea en defectos craneofaciales, mostrando una integración superior con el tejido óseo circundante.⁸ Además, las propiedades antimicrobianas inherentes del quitosano contribuyen a reducir el riesgo de infecciones postoperatorias, un factor crucial en procedimientos odontológicos.¹

También se ha descrito que las formulaciones modernas, como los hidrogeles y las membranas bioactivas a base de quitosano, pueden diseñarse para responder a estímulos fisiológicos, liberando compuestos osteogénicos de forma controlada.⁴ Estas propiedades, combinadas con su versatilidad estructural, lo convierten en un material atractivo para aplicaciones regenerativas en odontología.

Actúa como una matriz bioactiva multifuncional que no solo proporciona soporte estructural, sino que también interactúa activamente con el entorno biológico para promover la regeneración ósea. Su versatilidad y propiedades bioactivas lo posicionan como un material clave en el desarrollo de terapias avanzadas para la regeneración ósea en odontología.^{9,10}

A pesar de sus múltiples ventajas, el quitosano en su forma nativa presenta limitaciones que restringen su aplicación directa en regeneración ósea compleja. Entre sus principales desventajas se encuentran su baja resistencia mecánica, su limitada estabilidad en medios fisiológicos, su rápida degradación en ciertas condiciones y su escasa capacidad de autorreticulación sin el uso de agentes externos.^{7,11} Estas propiedades hacen que, si bien es útil como biomaterial base, no sea suficiente por sí solo para satisfacer los requisitos biomecánicos y funcionales de defectos óseos críticos o de carga.

Además, el quitosano puro tiene una pobre afinidad con ciertos tipos celulares y puede carecer de señales bioquímicas específicas que estimulen la diferenciación osteoblástica de forma efectiva.¹² Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de estrategias de modificación química y física del quitosano con el fin de mejorar su desempeño biológico y estructural.

Una de las aproximaciones más prometedoras es la funcionalización del quitosano con fármacos osteoactivos como estatinas, vitamina D3, quercetina o icariina, que han demostrado potenciar la diferenciación de células madre mesenquimales hacia linajes osteogénicos.¹³ Paralelamente, la incorporación de nanopartículas –como óxido de grafeno, hidroxiapatita dopada, ZIF-8 o MOF– ha permitido aumentar significativamente su resistencia mecánica, capacidad de carga y liberación controlada de agentes bioactivos.¹⁴

Estas modificaciones no solo mejoran la bioactividad del quitosano, sino que lo convierten en una plataforma

versátil y personalizada para la ingeniería de tejidos óseos en odontología. La capacidad de diseñar hidrogeles, membranas o andamios que respondan a estímulos biológicos y ambientales ha abierto nuevas posibilidades para tratar defectos periodontales complejos, regenerar hueso alveolar y mejorar el pronóstico de implantes dentales en sitios comprometidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa crítica con enfoque cualitativo y exploratorio, orientada a recopilar, analizar y sintetizar la evidencia reciente relacionada con el uso de hidrogeles de quitosano modificados mediante incorporación de fármacos osteoactivos o nanopartículas para aplicaciones en regeneración ósea, especialmente en el campo odontológico.

Se incluyeron artículos científicos publicados entre enero de 2015 y mayo de 2025 que cumplieran con los siguientes criterios: estudios en inglés o español, estudios preclínicos *in vitro* o *in vivo*, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y artículos originales, evaluación del quitosano como hidrogel o andamio, solo o en combinación con modificadores como fármacos (estatinas, flavonoides, metformina, vitamina D3) o nanopartículas (óxidos metálicos, hidroxiapatita, grafeno, MOF) y aplicaciones dirigidas a la regeneración ósea, particularmente en defectos dentoalveolares o craneofaciales.

Se excluyeron artículos duplicados, publicaciones sin texto completo disponible, estudios centrados únicamente en otras funciones del quitosano (como cicatrización dérmica, cáncer o cosmética) o sin relación directa con regeneración ósea.

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos electrónicas como PubMed, ScienceDirect, MDPI, Scopus y SpringerLink, utilizando los siguientes términos de búsqueda (MeSH y palabras clave libres), combinados mediante operadores booleanos:

(«chitosan hidrogel» OR «chitosan scaffold») AND («bone regeneration» OR «osteogénesis» OR «bone healing») AND («drug delivery» OR «statin» OR «flavonoid» OR «nanoparticle» OR «nano-hydroxyapatite» OR «graphene oxide» OR «periodontal regeneration»).

La última búsqueda fue realizada el 25 de mayo de 2025.

Los títulos y resúmenes fueron revisados de forma independiente por dos investigadores. En caso de discrepancia, se discutió con un tercer evaluador. Tras aplicar

los criterios de inclusión/exclusión, se seleccionaron 129 artículos para análisis completo. Los datos se organizaron en una tabla comparativa que incluyó: año de publicación, tipo de estudio, tipo de modificación del quitosano, sistema de liberación o nanopartícula utilizada, modelo experimental, objetivo y resultados principales.

Se identificaron las principales tendencias de modificación del quitosano y se clasificaron en dos grandes grupos: funcionalización con fármacos y modificación con nanopartículas, subclasificadas por tipo de compuesto o partícula.

Dado el enfoque de revisión narrativa crítica, no se aplicaron herramientas de evaluación cuantitativa de riesgo de sesgo. Sin embargo, se consideraron los siguientes elementos para valorar la solidez metodológica de los estudios: claridad en el diseño experimental, definición de grupos y controles, métodos de caracterización fisicoquímica y biológica, modelos *in vitro*, animales o humanos empleados y resultados cuantitativos relacionados con osteogénesis (fosfatasa alcalina, mineralización, formación ósea, expresión génica, histología).

RESULTADOS

Propiedades del quitosano

El quitosano es un polisacárido lineal derivado de la desacetilación de la quitina, compuesto por unidades de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina unidas por enlaces β -(1 \rightarrow 4). Su estructura química le confiere una serie de propiedades fisicoquímicas que lo hacen especialmente atractivo para aplicaciones en ingeniería de tejidos óseos.¹⁵⁻¹⁷

Una de las características más destacadas del quitosano es su capacidad para formar andamios tridimensionales que imitan la matriz extracelular del hueso, facilitando la adhesión, proliferación y diferenciación de células osteogénicas. Además, su estructura química permite la incorporación de diversos agentes bioactivos, como hidroxiapatita y nanopartículas, que potencian su actividad osteoinductiva y osteoconductiva.¹⁸⁻²²

La solubilidad del quitosano en medios acuosos ácidos y su capacidad para formar geles lo hacen adecuado para la fabricación de hidrogeles y otros sistemas de liberación controlada de fármacos. Estas propiedades son esenciales para su aplicación en la regeneración ósea, donde se requiere una liberación sostenida de factores osteoinductivos.²³⁻²⁸

Además, el quitosano exhibe propiedades antimicrobianas inherentes, lo que contribuye a reducir el

riesgo de infecciones postoperatorias en procedimientos odontológicos. Esta actividad antimicrobiana se atribuye a la interacción de los grupos amino protonados del quitosano con las membranas celulares de los microorganismos, alterando su permeabilidad y provocando la muerte celular.²⁹⁻³¹

Las propiedades fisicoquímicas del quitosano, como su estructura lineal, capacidad de formar geles, solubilidad en medios ácidos y actividad antimicrobiana, lo posicionan como un biomaterial versátil y eficaz para aplicaciones en regeneración ósea en odontología.

Mecanismos de acción del quitosano en la regeneración tisular

Osteoinducción y osteoconducción. El quitosano promueve la diferenciación de células madre mesenquimales hacia linajes osteogénicos, facilitando la formación de nuevo tejido óseo. Además, su estructura porosa y biocompatible actúa como andamiaje, guiando el crecimiento celular y la deposición de matriz extracelular.^{32,33}

Modulación de la respuesta inflamatoria. El quitosano posee propiedades antiinflamatorias que ayudan a reducir la respuesta inmunitaria en el sitio de la lesión, creando un entorno más favorable para la regeneración tisular.³⁴⁻³⁶

Estimulación de la angiogénesis. La formación de nuevos vasos sanguíneos es crucial para el suministro de nutrientes y oxígeno al tejido en regeneración. El quitosano ha demostrado estimular la angiogénesis, mejorando así la viabilidad y funcionalidad del tejido regenerado.^{37,38}

Modificación del quitosano con fármacos osteoactivos

El quitosano, por sí solo, posee propiedades biocompatibles, antimicrobianas y de soporte estructural que lo hacen adecuado como biomaterial para la regeneración ósea. Sin embargo, su actividad osteoinductiva intrínseca es limitada, por lo que la modificación con agentes farmacológicos osteoactivos representa una estrategia prometedora para potenciar su funcionalidad biológica. Esta combinación permite: estimular directamente la diferenciación osteoblástica, acelerando la formación de tejido óseo nuevo,³⁹⁻⁴² incorporar efectos antiinflamatorios o antioxidantes que modulen el microambiente en defectos óseos complejos o crónicos,^{20,31,36,37} proporcionar una liberación sostenida y localizada del agente activo, reduciendo efectos adversos sistémicos y mejorando la biodisponibilidad en el sitio de lesión y sincronizar

la angiogénesis y la osteogénesis, fundamentales en defectos óseos grandes o en condiciones como periodontitis avanzada o lesiones postextracción.

Esta sinergia entre el quitosano y los fármacos osteoactivos convierte a estos sistemas híbridos en plataformas versátiles para tratamientos más eficaces, minimizando complicaciones y mejorando la integración tisular en aplicaciones odontológicas.

Estatinas. Las estatinas, como la simvastatina y la rosuvastatina, son conocidas por su capacidad para estimular la expresión de proteínas morfogenéticas óseas (BMP-2), promoviendo la diferenciación osteoblástica y la angiogénesis. La incorporación de estas estatinas en matrices de quitosano ha mostrado resultados prometedores en la regeneración ósea.

Un estudio evaluó la eficacia de membranas de regeneración ósea guiada cargadas con simvastatina, observando una mejora significativa en la formación ósea en modelos animales.^{39,40}

Otro trabajo desarrolló un hidrogel termosensible basado en quitosano cargado con estatinas, demostrando su potencial para mejorar la regeneración ósea y reducir la inflamación de tejidos blandos.⁴¹

Flavonoides (icariina, dihidromiricetina). Los flavonoides, como la icariina y la dihidromiricetina, poseen propiedades osteogénicas y antioxidantes. Su incorporación en sistemas de liberación controlada basados en quitosano ha sido objeto de investigación reciente.

Un estudio desarrolló un hidrogel termosensible de quitosano/ β -glicerofosfato cargado con icariina, mostrando eficacia en el control de infecciones y en la regeneración ósea en modelos caninos con defectos óseos infecciosos.⁴³⁻⁴⁵

La dihidromiricetina ha demostrado mejorar la diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales humanas, parcialmente a través de la activación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina.⁴⁶⁻⁴⁹

Metformina, vitamina D3 y otros agentes. La metformina, comúnmente utilizada en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ha mostrado efectos osteoinductivos cuando se administra localmente en combinación con quitosano. Asimismo, la vitamina D3 es esencial para la homeostasis del calcio y la salud ósea.

Un estudio evaluó nanopartículas de quitosano para la liberación sostenida de metformina, observando efectos terapéuticos en defectos óseos *in vitro*.⁵⁰

Otro trabajo investigó el potencial de andamios de quitosano para la entrega localizada sostenida de vitamina D, mostrando resultados prometedores en la regeneración ósea.⁵¹

Modificación del quitosano con nanopartículas

La incorporación de nanopartículas en matrices de quitosano ha emergido como una estrategia efectiva para potenciar sus propiedades en la regeneración ósea. Estas modificaciones buscan mejorar la bioactividad, la osteoinducción, la resistencia mecánica y las capacidades antimicrobianas del quitosano.

Hidroxiapatita y biocerámicas. La hidroxiapatita, principal componente mineral del hueso, se combina frecuentemente con quitosano para formar andamios que imitan la matriz ósea natural. Estos compuestos mejoran la adhesión celular, la proliferación y la diferenciación osteogénica. Estudios han demostrado que los andamios de quitosano/hidroxiapatita favorecen la regeneración ósea en defectos críticos, mostrando una integración ósea superior en comparación con el quitosano solo.⁵²⁻⁵⁶

Nanopartículas metálicas (Zn, Mg, Ag). Las nanopartículas metálicas incorporadas en matrices de quitosano aportan propiedades antimicrobianas y osteoinductivas:

1. **Zinc (Zn):** estimula la proliferación y diferenciación osteoblástica, además de conferir propiedades antimicrobianas.⁵⁷⁻⁶⁰
2. **Magnesio (Mg):** promueve la formación ósea y mejora la bioactividad del andamio.⁶¹⁻⁶³
3. **Plata (Ag):** proporciona una potente actividad antimicrobiana, reduciendo el riesgo de infecciones en el sitio del implante.^{64,65}

La combinación de estas nanopartículas con quitosano ha mostrado mejoras significativas en la regeneración ósea y en la prevención de infecciones postoperatorias.

Estructuras metal-orgánicas (MOF). Los MOF son estructuras porosas que permiten la liberación controlada de iones y moléculas bioactivas. Incorporados en matrices de quitosano, los MOF pueden liberar iones como el magnesio y compuestos antioxidantes como el ácido gálico, promoviendo la osteogénesis y reduciendo la inflamación. Estudios recientes han demostrado que sistemas de hidrogel con MOF mejoran la regeneración ósea en modelos de periodontitis.⁶⁶⁻⁶⁸

Óxido de grafeno y nanotubos de carbono. El óxido de grafeno y los nanotubos de carbono mejoran las propiedades mecánicas y eléctricas de los andamios de quitosano. Estos nanomateriales facilitan la adhesión y proliferación celular, y promueven la diferenciación osteogénica. Además, su incorporación en matrices de

quitosano ha mostrado una mejora en la regeneración ósea en modelos experimentales.⁶⁹⁻⁷⁵

Impacto en propiedades fisicoquímicas y biológicas

Las propiedades fisicoquímicas del quitosano pueden ser moduladas mediante la incorporación de los diversos aditivos antes mencionados para mejorar su desempeño en aplicaciones específicas.

Porosidad y estructura. La porosidad del quitosano es crucial para aplicaciones en ingeniería de tejidos, ya que influye en la difusión de nutrientes y en la migración celular. La incorporación de hidroxiapatita y otras biocerámicas en matrices de quitosano ha demostrado mejorar la porosidad y la interconectividad de los poros, facilitando la regeneración ósea.^{76,77}

Gelación y estabilidad. El quitosano puede formar hidrogeles mediante procesos de gelación física o química. La adición de agentes como el β -glicerofosfato permite la formación de hidrogeles termosensibles que gelifican a temperatura corporal, proporcionando una matriz estable y adaptable al sitio de la lesión.^{14,24,78-84}

Liberación controlada. La capacidad del quitosano para formar matrices porosas y su afinidad por diversos compuestos lo hacen adecuado para sistemas de liberación controlada. La incorporación de nanopartículas metálicas (Zn, Mg, Ag) y fármacos osteoactivos en la matriz de quitosano permite una liberación sostenida y localizada de agentes terapéuticos, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo efectos secundarios.^{1,18,23,61,67,71,85-94}

Citocompatibilidad y bioactividad. El quitosano es biocompatible y biodegradable, lo que lo hace adecuado para aplicaciones biomédicas. La incorporación de nanopartículas como el óxido de grafeno y los nanotubos de carbono en la matriz de quitosano ha demostrado mejorar la adhesión y proliferación celular, así como promover la diferenciación osteogénica.⁹⁵⁻¹⁰¹

Aplicaciones clínicas potenciales en regeneración ósea en odontología

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que compromete los tejidos de soporte del diente, incluyendo el hueso alveolar y el ligamento periodontal, lo que conduce a una destrucción significativa del periodonto y, eventualmente, al aflojamiento dental. Esta afección comienza con la formación de bolsas periodontales y

progresa con la aparición de defectos óseos. En las fases iniciales, el tratamiento suele centrarse en procedimientos no quirúrgicos, como el raspado y alisado radicular, además de tratamientos químicos. Sin embargo, en casos avanzados, caracterizados por una profundidad de sondaje mayor a 5 mm, se consideran con mayor frecuencia estrategias quirúrgicas de tipo regenerativo.^{102,103} Entre ellas destacan la regeneración tisular guiada y la regeneración ósea guiada, las cuales emplean membranas barrera que crean un espacio controlado en el sitio del defecto óseo, favoreciendo la proliferación de osteoblastos y la formación de nuevo hueso. La lógica detrás de estas técnicas es que la membrana actúa como una barrera que impide la migración de células epiteliales, evitando así la formación de un epitelio de unión largo en lugar de tejido óseo regenerado.¹⁰⁴

En la ingeniería de tejidos óseos, uno de los mayores retos es diseñar andamios tridimensionales que imiten la estructura del hueso a nivel nanométrico. Estos andamios biodegradables actúan como soporte temporal para que las células se adhieran, proliferen y se diferencien adecuadamente. Para ser efectivos, los biomateriales deben ser biocompatibles, no tóxicos y simular la matriz extracelular. Aunque los materiales naturales son preferidos, también se emplean polímeros sintéticos por su buena degradabilidad y afinidad celular. Además, la topografía superficial del andamio influye directamente en el comportamiento celular, siendo clave para una regeneración eficaz.^{105,106}

El quitosano y sus derivados son biomateriales naturales que cumplen con los criterios esenciales para su uso en andamios de ingeniería de tejidos, especialmente por su biocompatibilidad y degradación no tóxica a través de mecanismos lisosomales. En odontología, estos andamios se aplican en la regeneración ósea, periodontal y dentinopulpar. Sin embargo, su limitada resistencia mecánica y bioactividad restringen su eficacia en tejidos como el hueso o el cartílago.

Para potenciar la osteogénesis y mejorar las propiedades mecánicas del quitosano, se ha recurrido a su combinación con polímeros sintéticos, componentes bioactivos y factores de crecimiento.¹⁰⁷ Esta estrategia ha dado lugar a materiales compuestos que no solo mejoran la resistencia estructural, sino que también estimulan eficazmente la formación de nuevo tejido óseo. El uso de nanopartículas bioactivas como hidroxiapatita, fosfato tricálcico, sílice y especialmente biovidrio, ha demostrado ser altamente beneficioso. Estas nanopartículas pueden actuar como agentes osteoconductivos y, en algunos casos, como inductores de nueva formación ósea, además de proporcionar soporte mecánico en zonas de carga.¹⁰⁸

Por ejemplo, andamios basados en quitosano y sulfato de condroitina con biovidrio nanométrico han mostrado ser favorables para la actividad celular y la regeneración ósea *in vivo*. Asimismo, se ha observado que los compuestos de quitosano-gelatina con biovidrio incrementan la adsorción de proteínas y la deposición mineral, ofreciendo un entorno ideal para la adhesión y expansión celular. Esta similitud estructural con el tejido óseo a escala nanométrica convierte a los biomateriales nanoestructurados en herramientas eficaces para acelerar la regeneración ósea.¹⁰⁹

Además, se ha planteado una estrategia combinatoria que incluye la carga de factores de crecimiento como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP-2 y BMP-7), el factor transformante del crecimiento beta 1 (TGF- β 1) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Estos factores tienen la capacidad de dirigir a las células madre mesenquimales hacia una diferenciación osteogénica, maximizando así el potencial terapéutico del andamio.¹¹⁰

Numerosos estudios han evidenciado que los andamios elaborados con quitosano recubierto de hidroxiapatita ofrecen un entorno altamente favorable para la regeneración ósea, ya que potencian la osteoconductividad y favorecen tanto la proliferación como la diferenciación celular. Esta combinación de materiales logra simular de forma efectiva la matriz extracelular del tejido óseo natural. En particular, la incorporación de hidroxiapatita en forma nanométrica (nHA) dentro de la estructura del andamio contribuye a incrementar la formación de apatita en el sitio del defecto, promoviendo así una mayor mineralización y facilitando la captación de calcio y fosfato, fundamentales para el proceso de osteogénesis.¹¹¹

Una innovación destacada en este campo es el diseño de una membrana de doble funcionalidad basada en quitosano. La cara que entra en contacto con el hueso fue modificada con nHA y enriquecida con BMP-6, un factor de crecimiento osteoinductor, mientras que la cara opuesta fue cubierta con nanofibras de polilactona electrohiladas, con el objetivo de evitar la migración de células epiteliales y la formación indeseada de epitelio de unión. Los resultados mostraron que esta configuración no solo estimuló la actividad de los preosteoblastos, sino que también actuó eficazmente como barrera física.¹¹²

Además, se ha reportado que la adición de nanopartículas de hidroxiapatita carbonatada a membranas fibrosas de quitosano y PVA mejora de manera notable la actividad biológica del material, así como sus propiedades mecánicas, lo cual se traduce en una mayor

adhesión y proliferación de osteoblastos. Estas estructuras replican de forma convincente la arquitectura nanométrica del hueso, ofreciendo un entorno óptimo para la regeneración. En comparación directa, se ha observado que un andamio liofilizado compuesto por quitosano y nHA presenta una mayor resistencia a la compresión y un módulo elástico superior que su contraparte formulada con biovidrio nanométrico. No obstante, ambos demostraron excelente biodegradabilidad, biocompatibilidad con fibroblastos y una elevada capacidad de inducir biomineralización.¹¹³

Como se ha mencionado anteriormente, los hidrogeles de complejos polielectrolitos presentan un alto potencial en aplicaciones de ingeniería tisular y sistemas de liberación controlada de fármacos. Una de sus mayores ventajas en odontología es que los hidrogeles basados en quitosano pueden ser inyectables, lo que permite su aplicación sin necesidad de procedimientos quirúrgicos invasivos, lo cual resulta particularmente útil en áreas de difícil acceso como las bolsas periodontales profundas.

En este contexto, se ha desarrollado un hidrogel de complejos polielectrolitos compuesto por quitosano y alginato de sodio, reticulado con poliacrilamida, que ha demostrado poseer propiedades mecánicas mejoradas, buena biodegradabilidad y una estructura porosa interconectada con topología fibrosa tipo «escalera». Estas características facilitan notablemente la adhesión, proliferación y mineralización de células osteoblásticas humanas, lo que lo convierte en un biomaterial prometedor para la ingeniería ósea.¹¹⁴

Además, en años recientes ha cobrado gran interés el desarrollo de andamios cargados con fármacos, ya que estos no solo promueven la regeneración ósea, sino también la cicatrización periodontal. Su efectividad se atribuye a la liberación sostenida del agente terapéutico y a la estructura microarquitectónica del andamio, que favorece la adhesión y el crecimiento celular. Entre los fármacos utilizados destacan la eritropoyetina, la metformina y diversos antibióticos.^{50,115,116}

Por otro lado, la terapia celular representa una alternativa atractiva en medicina regenerativa, siempre y cuando se consideren criterios de seguridad para evitar efectos adversos. En el campo odontológico, las células madre mesenquimales dentales han cobrado relevancia debido a su fácil obtención y a su capacidad de diferenciación multipotencial. Entre estas se incluyen las células madre de la pulpa dental, las provenientes de dientes deciduos exfoliados (SHED) y las del ligamento periodontal humano. Recientemente, se ha identificado una población celular derivada de tejidos granulomatosos periapicales:

las células madre mesenquimales de quistes periapicales humanos, que muestran alta capacidad de proliferación y diferenciación. En modelos animales inmunodeprimidos, la implantación de estas células ha demostrado su capacidad para generar cemento radicular y ligamento periodontal funcional.¹¹⁷⁻¹²³

En la regeneración periodontal, las células del ligamento periodontal humano (HPLC) representan un componente clave por su alta capacidad para regenerar tanto el cemento radicular como el ligamento periodontal. Estudios *in vivo* han demostrado que, al ser sembradas sobre andamios de quitosano, las HPLC promueven la formación de nuevo tejido óseo sin provocar respuestas inflamatorias o inmunológicas adversas. Esta interacción también incrementa la expresión de genes relacionados con la diferenciación osteoblástica, como RUNX2, fosfatasa alcalina y osteopontina.¹²⁴

Además, se ha documentado que andamios compuestos de quitosano mesoporoso e hidroxiapatita, cargados con amelogenina humana recombinante, favorecen significativamente la diferenciación de las HPLC hacia linajes cementoblásticos y osteoblásticos. Sin embargo, si bien los andamios con células inducen una mayor cantidad de neoformación ósea durante las primeras seis semanas, a las doce semanas estas diferencias tienden a nivelarse, lo cual sugiere que el mayor impacto de las HPLC ocurre en la fase inicial del proceso de cicatrización.¹²⁵

Asimismo, los hidrogeles y esponjas de quitosano han mostrado ser vehículos eficientes para la entrega celular, representando una opción prometedora en la ingeniería tisular periodontal. En particular, las SHED han mostrado buena viabilidad y adhesión al ser cultivadas sobre andamios de quitosano. Cuando estos andamios se funcionalizan con TGF- β 1, se ha observado una notable mejora en la proliferación osteogénica de las SHED, aunque también se han reportado estudios que indican una ligera inhibición de dicha proliferación, sugiriendo que la respuesta celular puede depender del contexto específico del microambiente y de la formulación del biomaterial.¹²⁶

Estos hallazgos confirman el potencial de los andamios a base de quitosano como plataformas versátiles para la regeneración periodontal, particularmente cuando se integran con células madre dentales y factores bioactivos como la amelogenina y TGF- β 1.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A lo largo de las últimas décadas, los avances en biomateriales han permitido grandes progresos en el campo de

la ingeniería de tejidos, y en particular en la regeneración ósea aplicada a la odontología. Entre ellos, los hidrogeles de quitosano modificados con fármacos y nanopartículas han emergido como una opción altamente versátil, biocompatible y funcional. A partir del análisis de los 26 estudios revisados, se puede concluir que esta clase de biomateriales ha demostrado un notable potencial para inducir la proliferación, diferenciación y mineralización de células osteogénicas, gracias a sus propiedades físico-químicas ajustables, su capacidad para imitar la matriz extracelular y su comportamiento inyectable, lo que facilita aplicaciones mínimamente invasivas.

Diversas estrategias de modificación del quitosano han permitido superar muchas de sus limitaciones iniciales, como su escasa estabilidad mecánica y limitada bioactividad. La incorporación de nanopartículas (como hidroxiapatita, tricalcio fosfato, biovidrio o materiales de carbono), fármacos osteoinductores (como simvastatina, vitamina D3 o metformina) y factores de crecimiento (como BMP o TGF- β 1) ha potenciado la capacidad del quitosano para promover una regeneración ósea eficiente, incluso en condiciones inflamatorias o en presencia de enfermedades como la periodontitis.

Pese a estos avances significativos, existen todavía importantes áreas por explorar. La mayoría de los estudios disponibles se han llevado a cabo en modelos *in vitro* o en animales, y aunque han aportado evidencia sólida sobre la capacidad osteogénica de los hidrogeles de quitosano modificados, la traslación hacia aplicaciones clínicas humanas aún es limitada. Faltan ensayos clínicos bien diseñados, controlados y con seguimiento a largo plazo que evalúen de manera concluyente la eficacia, seguridad, integración tisular y estabilidad funcional de estos materiales en pacientes reales. Además, hay poca estandarización en las metodologías de síntesis, caracterización y evaluación, lo que dificulta la comparación entre estudios y el establecimiento de protocolos clínicos definitivos.

Desde una perspectiva traslacional, estos hidrogeles representan una oportunidad revolucionaria para la odontología regenerativa. Su capacidad de adaptarse a defectos irregulares, rellenar espacios comprometidos anatómicamente y liberar de forma controlada agentes terapéuticos los convierte en una alternativa prometedora frente a técnicas más invasivas, como los injertos óseos autólogos. Su aplicación podría beneficiar procedimientos como la regeneración ósea guiada, la preparación de sitios para implantes, el tratamiento de defectos alveolares, y la regeneración periodontal avanzada, especialmente en casos donde el tejido óseo disponible

es insuficiente o está comprometido por procesos inflamatorios crónicos.

En este sentido, las propuestas de líneas de investigación futura deberían centrarse en los siguientes ejes estratégicos:

1. **Ensayos clínicos en humanos** que evalúen la eficacia de estos biomateriales en escenarios clínicos reales, particularmente en defectos periodontales complejos, regeneración periimplantaria y reconstrucción ósea maxilofacial.
2. **Desarrollo de hidrogeles inteligentes**, capaces de responder a estímulos específicos (como cambios de pH, temperatura o señales biológicas locales) para liberar fármacos de forma precisa y personalizada.
3. **Aplicación de tecnologías de fabricación avanzada**, como la bioimpresión 3D, para crear estructuras personalizadas con geometría y porosidad específicas, facilitando la integración funcional del injerto en el lecho óseo del paciente.
4. **Evaluación inmunológica y osteoinmunomodulación**, ya que el entorno inflamatorio juega un papel clave en la regeneración ósea. Entender cómo los materiales interactúan con el sistema inmune permitirá optimizar su diseño para promover un ambiente pro-regenerativo.
5. **Exploración de nuevas combinaciones bioactivas**, integrando exosomas, péptidos señalizadores, micro-ARN o incluso células madre encapsuladas, para potenciar los efectos regenerativos y acelerar la recuperación funcional.

En conclusión, los hidrogeles de quitosano modificados constituyen una plataforma altamente prometedora en el campo de la odontología regenerativa. Su capacidad de adaptación, su versatilidad funcional y su perfil biológico favorable abren un amplio abanico de aplicaciones clínicas que, con el impulso de nuevas investigaciones y colaboraciones interdisciplinarias, podrían revolucionar la forma en que se abordan los tratamientos de pérdida ósea en la práctica odontológica contemporánea.

REFERENCIAS

1. Sukpaita T, Chirachanchai S, Pimkhaokham A, Ampornaramveth RS. Chitosan-based scaffold for mineralized tissues regeneration. *Mar Drugs*. 2021; 19 (10): 551.
2. Valamvanos TF, Dereka X, Katifelis H, Gazouli M, Lagopati N. Recent advances in scaffolds for guided bone regeneration. *Biomimetics (Basel)*. 2024; 9 (1): 153.

3. Ra G, Wo Q. Bone regeneration in dentistry: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021; 35 (1 Suppl. 1): 37-46.
4. Zhu T, Zhou H, Chen X, Zhu Y. Recent advances of responsive scaffolds in bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol* 2023; 11: 1296881.
5. Buser D, Urban I, Monje A, Kunrath MF, Dahlin C. Guided bone regeneration in implant dentistry: basic principle, progress over 35 years, and recent research activities. *Periodontol* 2000. 2023; 93 (1): 9-25.
6. Aguilar A, Zein N, Harmouch E, Hafdi B, Bornert F, Offner D et al. Application of chitosan in bone and dental engineering. *Molecules*. 2019; 24 (16): 3009.
7. Islam MM, Shahrzaman M, Biswas S, Nurus Sakib M, Rashid TU. Chitosan based bioactive materials in tissue engineering applications-A review. *Bioact Mater*. 2020; 5 (1): 164-183.
8. Souto-Lopes M, Grenho L, Manrique Y, Dias MM, Lopes JCB, Fernandes MH et al. Bone regeneration driven by a nano-hydroxyapatite/chitosan composite bioaerogel for periodontal regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024; 12: 1355950.
9. Olgún Y, Gerova-Vatsova T, Peev S, Yotsova R, Rogova V-V. Evaluation of the effectiveness of chitosan-modified bone regeneration materials: a systematic review. *Pharmaceutics*. 2025; 17 (5): 665.
10. Piszko PJ, Piszko A, Kyrk S, Kyrk J, Horodniczy T, Struzik N et al. Bone regeneration capabilities of scaffolds containing chitosan and nanometric hydroxyapatite—Systematic review based on *in vivo* examinations. *Biomimetics* (Basel). 2024; 9 (8): 503.
11. Ahmed S, Ikram S. Chitosan based scaffolds and their applications in wound healing. *Achiev Life Sci*. 2016; 10 (1): 27-37.
12. Kong M, Chen XG, Xing K, Park HJ. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. *Int J Food Microbiol*. 2010; 144 (1): 51-63.
13. Rezazadeh M, Parandeh M, Akbari V, Ebrahimi Z, Taheri A. Incorporation of rosuvastatin-loaded chitosan/chondroitin sulfate nanoparticles into a thermosensitive hydrogel for bone tissue engineering: preparation, characterization, and cellular behavior. *Pharm Dev Technol*. 2019; 24 (3): 357-367.
14. Zhang C, Fei Y, Li M, Li J, Tang M, Wang G et al. Chitosan-P407-PNIPAM hydrogel loaded with AgNPs/lipid complex for antibacterial, inflammation regulation and alveolar bone regeneration in periodontitis treatment. *Int J Biol Macromol*. 2025; 307 (Pt 4): 142080. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142080.
15. Hallmann L, Gerngrob MD. Chitosan and its application in dental implantology. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022; 123 (6): e701-e707.
16. Seidi F, Khodadadi Yazdi M, Jouyandeh M, Dominic M, Naeim H, Nezhad MN et al. Chitosan-based blends for biomedical applications. *Int J Biol Macromol*. 2021; 183: 1818-1850.
17. Fakhri E, Eslami H, Maroufi P, Pakdel F, Taghizadeh S, Ganbarov K et al. Chitosan biomaterials application in dentistry. *Int J Biol Macromol*. 2020; 162: 956-974.
18. Bharathi R, Ganesh SS, Harini G, Vatsala K, Anushikaa R, Aravind S et al. Chitosan-based scaffolds as drug delivery systems in bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2022; 222 (Pt A): 132-153.
19. Kulkarni N, Shinde SD, Jadhav GS, Adsare DR, Rao K, Kachhia M et al. Peptide-chitosan engineered scaffolds for biomedical applications. *Bioconjug Chem*. 2021; 32 (3): 448-465.
20. Beleño-Acosta B, Advincula RC, Grande-Tovar CD. Chitosan-based scaffolds for the treatment of myocardial infarction: a systematic review. *Molecules*. 2023; 28 (4): 1920. doi: 10.3390/MOLECULES28041920.
21. Atia GAN, Shalaby HK, Zehravi M, Ghobashy MM, Attia HAN, Ahmad Z et al. Drug-loaded chitosan scaffolds for periodontal tissue regeneration. *Polymers* (Basel). 2022; 14 (15): 3192. doi: 10.3390/POLYM14153192.
22. Gholap AD, Rojekar S, Kapare HS, Vishwakarma N, Raikwar S, Garkal A et al. Chitosan scaffolds: Expanding horizons in biomedical applications. *Carbohydr Polym*. 2024; 323: 121394. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121394.
23. Tian B, Liu J. Smart stimuli-responsive chitosan hydrogel for drug delivery: a review. *Int J Biol Macromol* 2023; 235: 123902. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123902.
24. Pan S, Zhu C, Wu Y, Tao L. Chitosan-based self-healing hydrogel: from fabrication to biomedical application. *Polymers* (Basel) 2023; 15 (18): 3768. doi: 10.3390/POLYM15183768.
25. Mohite P, Rahayu P, Munde S, Ade N, Chidrawar VR, Singh S et al. Chitosan-based hydrogel in the management of dermal infections: a review. *Gels*. 2023; 9 (7): 594. doi: 10.3390/GELS9070594.
26. Wang Q, Wang X, Feng Y. Chitosan hydrogel as tissue engineering scaffolds for vascular regeneration applications. *Gels*. 2023; 9 (5): 373. doi: 10.3390/GELS9050373.
27. Yuan N, Shao K, Huang S, Chen C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: a review. *Int J Biol Macromol*. 2023; 240: 124321. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124321.
28. Zhao J, Qiu P, Wang Y, Wang Y, Zhou J, Zhang B et al. Chitosan-based hydrogel wound dressing: From mechanism to applications, a review. *Int J Biol Macromol*. 2023; 244: 125250. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125250.
29. Ferreira Muniz I de A, e Silva Campos D, Ribeiro ILA, Rodrigues WF, da Silva SD, Batista AUD et al. Antimicrobial Activity in Chitosan-Treated Prosthetic Materials: A Systematic Review. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2023; 31 (3): 214-223.
30. Confederat LG, Tuchilus CG, Dragan M, Sha'at M, Dragostin OM. Preparation and antimicrobial activity of chitosan and its derivatives: a concise review. *Molecules*. 2021; 26 (12): 3694. doi: 10.3390/MOLECULES26123694.
31. Rashki S, Asgarpour K, Tarrahimofrad H, Hashemipour M, Ebrahimi MS, Fathizadeh H et al. Chitosan-based nanoparticles against bacterial infections. *Carbohydr Polym*. 2021; 251: 117108. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117108.
32. Zhao Y, Zhao S, Ma Z, Ding C, Chen J, Li J. Chitosan-based scaffolds for facilitated endogenous bone re-generation. *Pharmaceutics* (Basel). 2022; 15 (8): 1023. doi: 10.3390/PH15081023.
33. Kim SK, Murugan SS, Dalavi PA, Gupta S, Anil S, Seong GH et al. Biomimetic chitosan with biocomposite nanomaterials for bone tissue repair and regeneration. *Beilstein J Nanotechnol*. 2022; 13: 1051-1067.
34. Paradowska-Stolarz A, Mikulewicz M, Laskowska J, Karolewicz B, Owczarek A. The importance of chitosan coatings in dentistry. *Mar Drugs*. 2023; 21 (12): 613. doi: 10.3390/MD21120613.
35. Thangavelu A, Stelin K, Vannala V, Mahabob N, Hayyan F, Sundaram R. An overview of chitosan and its role in periodontics. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021; 13 (Suppl 1): S15-S18.
36. Mu L, Wu L, Wu S, Ye Q, Zhong Z. Progress in chitin/chitosan and their derivatives for biomedical applications: where we stand. *Carbohydr Polym*. 2024; 343: 122233. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.122233.
37. Mawazi SM, Kumar M, Ahmad N, Ge Y, Mahmood S. Recent applications of chitosan and its derivatives in antibacterial, anticancer, wound healing, and tissue engineering fields. *Polymers* (Basel). 2024; 16 (10): 1351. doi: 10.3390/POLYM16101351.

38. Loo HL, Coh BH, Lee LH, Chuah LH. Application of chitosan-based nanoparticles in skin wound healing. *Asian J Pharm Sci.* 2022; 17 (3): 299-332.
39. Alsaed MA, Al-Ghaban NMH. Chitosan nanoparticle/simvastatin for experimental maxillary bony defect healing: a histological and histomorphometrical study. *Biomimetics.* 2023; 8 (4): 363. doi: 10.3390/BIOMIMETICS8040363.
40. Murali VP, Guerra FD, Ghadri N, Christian JM, Stein SH, Jennings JA et al. Simvastatin loaded chitosan guided bone regeneration membranes stimulate bone healing. *J Periodontal Res.* 2021; 56 (5): 877-884.
41. Petit C, Batool F, Stutz C, Anton N, Klymchenko A, Vandamme T et al. Development of a thermosensitive statin loaded chitosan-based hydrogel promoting bone healing. *Int J Pharm.* 2020; 586: 119534. doi: 10.1016/j.IJPHARM.2020.119534.
42. Rodríguez-Merchán EC. Bone healing materials in the treatment of recalcitrant nonunions and bone defects. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (6): 3352. doi: 10.3390/IJMS23063352.
43. Xu S, Zhao S, Jian Y, Shao X, Han D, Zhang F et al. Icaritin-loaded hydrogel with concurrent chondrogenesis and anti-inflammatory properties for promoting cartilage regeneration in a large animal model. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 1011260. doi: 10.3389/FCCELL.2022.1011260.
44. Shao B, Fu Y, Li B, Huo S, Du J, Zhang X et al. Icaritin-loaded chitosan/ β -glycerophosphate thermosensitive hydrogel enhanced infection control and bone regeneration in canine with infectious bone defects. *J Biomater Appl.* 2024; 39 (7): 696-713. doi: 10.1177/08853282241288323.
45. Tang X, Wang Y, Liu N, Deng X, Zhou Z, Yu C et al. Methacrylated carboxymethyl chitosan scaffold containing icaritin-loaded short fibers for antibacterial, hemostasis, and bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng.* 2024; 10 (8): 5181-5193.
46. Li H, Bao Y, He J, Yu H, Tian C, Zhou X et al. Chitosan-based dihydromyricetin composite hydrogel demonstrating sustained release and exceptional antibacterial activity. *Int J Biol Macromol.* 2025; 291: 139128. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.139128.
47. Liu X, Wang S, Ding C, Zhao Y, Zhang S, Sun S et al. Polyvinylpyrrolidone/chitosan-loaded dihydromyricetin-based nanofiber membrane promotes diabetic wound healing by anti-inflammatory and regulating autophagy-associated protein expression. *Int J Biol Macromol.* 2024; 259 (Pt 1): 129160. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.129160.
48. Ding Q, Liu X, Zhang S, Chai G, Ma S, Sun S et al. Chitosan-modified dihydromyricetin liposomes promote the repair of liver injury in mice suffering from diabetes mellitus. *Int J Biol Macromol.* 2024; 273 (Pt 2): 133040. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133040.
49. Yang J, Zhang L, Wang Y, Wang N, Wei H, Zhang S et al. Dihydromyricetin-loaded oxidized polysaccharide/L-arginine chitosan adhesive hydrogel promotes bone regeneration by regulating PI3K/AKT signaling pathway and MAPK signaling pathway. *Carbohydr Polym.* 2024; 346: 122614. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.122614.
50. Chen NX, Su XL, Feng Y, Liu Q, Tan L, Yuan H et al. Chitosan nanoparticles for sustained release of metformin and its derived synthetic biopolymer for bone regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023; 11: 1169496. doi: 10.3389/FBIOE.2023.1169496.
51. Gupta AA, Kheur S, Badhe RV, Raj AT, Bhone R, Jaisinghani A et al. Assessing the potential use of chitosan scaffolds for the sustained localized delivery of vitamin D. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28 (4): 2210-2215.
52. Soriente A, Fasolino I, Gomez-Sánchez A, Prokhorov E, Buonocore GG, Luna-Barcenas G et al. Chitosan/hydroxyapatite nanocomposite scaffolds to modulate osteogenic and inflammatory response. *J Biomed Mater Res A.* 2022; 110 (2): 266-272.
53. Lazarevic M, Petrovic S, Pierfelice TV, Ignjatovic N, Piattelli A, Vljac Tovilovic T et al. Antimicrobial and osteogenic effects of collagen membrane decorated with chitosan-nano-hydroxyapatite. *Biomolecules.* 2023; 13 (4): 579. doi: 10.3390/BIOM13040579.
54. Gawel J, Milan J, Zebrowski J, Ploch D, Stefaniuk I, Kus-Liskiewicz M. Biomaterial composed of chitosan, riboflavin, and hydroxyapatite for bone tissue regeneration. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 17004. doi: 10.1038/S41598-023-44225-0.
55. Ait Said H, Mabroum H, Lahcini M, Oudadesse H, Barroug A, Ben Youcef H et al. Manufacturing methods, properties, and potential applications in bone tissue regeneration of hydroxyapatite-chitosan biocomposites: a review. *Int J Biol Macromol.* 2023; 243: 125150. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125150.
56. Pádua AS, Figueiredo L, Silva JC, Borges JP. Chitosan scaffolds with mesoporous hydroxyapatite and mesoporous bioactive glass. *Prog Biomater.* 2023; 12 (2): 137-153.
57. Mutlu N, Liverani L, Kurtuldu F, Galusek D, Boccaccini AR. Zinc improves antibacterial, anti-inflammatory and cell motility activity of chitosan for wound healing applications. *Int J Biol Macromol.* 2022; 213: 845-857.
58. Harini B, Rajeshkumar S, Roy A. Biomedical application of chitosan and piper longum-assisted nano zinc oxide-based dental varnish. *Appl Biochem Biotechnol.* 2022; 194 (3): 1303-1309.
59. Gamboa-Solana CDC, Chuc-Gamboa MC, Aguilar-Pérez FJ, Cauich-Rodríguez JV, Vargas-Coronado RF, Aguilar-Pérez DA et al. Zinc oxide and copper chitosan composite films with antimicrobial activity. *Polymers (Basel)* 2021; 13 (22): 3861. doi: 10.3390/POLYM13223861.
60. Loncarevic A, Malbasa Z, Kovacic M, Ostojic K, Angaits A, Skoko Z et al. Copper-zinc/chitosan complex hydrogels: rheological, degradation and biological properties. *Int J Biol Macromol.* 2023; 251: 126373. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126373.
61. Bryan A, Wales E, Vedante S, Blanquer A, Neupane D, Mishra S et al. Evaluation of magnesium-phosphate particle incorporation into co-electrospun chitosan-elastin membranes for skin wound healing. *Mar Drugs.* 2022; 20 (10): 615. doi: 10.3390/MD20100615.
62. Chen Y, Sheng W, Lin J, Fang C, Deng J, Zhang P et al. Magnesium oxide nanoparticle coordinated phosphate-functionalized chitosan injectable hydrogel for osteogenesis and angiogenesis in bone regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022; 14 (6): 7592-7608.
63. Zajac A, Sasiadek W, Dyminska L, Ropuszyska-Robak P, Hanuza J, Ptak M et al. Chitosan and its carboxymethyl-based membranes produced by crosslinking with magnesium phytate. *Molecules.* 2023; 28 (16): 5987. doi: 10.3390/MOLECULES28165987.
64. Aldakheel FM, Mohsen D, El Sayed MM, Alawam KA, Binsahya AKS, Alduraywish SA. Silver nanoparticles loaded on chitosan-g-PVA hydrogel for the wound-healing applications. *Molecules.* 2023; 28 (7): 3241. doi: 10.3390/MOLECULES28073241.
65. Artunduaga-Bonilla JJ, Honorato L, Cordeiro-De Oliveira DF, Araújo-Goncalves R, Guimaraes A, Miranda K et al. Silver chitosan nanocomposites as a potential treatment for superficial candidiasis. *Med Mycol.* 2021; 59 (10): 993-1005.
66. Luo Q, Yang Y, Ho C, Li Z, Chiu W, Li A et al. Dynamic hydrogel-metal-organic framework system promotes bone regeneration in periodontitis through controlled drug delivery. *J Nanobiotechnology.* 2024; 22 (1): 287. doi: 10.1186/S12951-024-02555-9.

67. Li L, Han S, Zhao S, Li X, Liu B, Liu Y. Chitosan modified metal-organic frameworks as a promising carrier for oral drug delivery. *RSC Adv* 2020; 10 (73): 45130-45138.
68. Dousti M, Golmohamadpour A, Hani Z, Jamalpoor Z. Ca-AlN MOFs-loaded chitosan/gelatin scaffolds; a dual-delivery system for bone tissue engineering applications. *Nanotechnology*. 2024; 35 (14). doi: 10.1088/1361-6528/AD0EF4.
69. Liu S, Li Z, Wang Q, Han J, Wang W, Li S et al. Graphene oxide/chitosan/hydroxyapatite composite membranes enhance osteoblast adhesion and guided bone regeneration. *ACS Appl Bio Mater* 2021; 4 (11): 8049-8059.
70. Feng W, Wang Z. Shear-thinning and self-healing chitosan-graphene oxide hydrogel for hemostasis and wound healing. *Carbohydr Polym*. 2022; 294: 119824. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119824.
71. Hosseini SN, Naghib SM, Kashani GK, Mozafari MR. Chitosan-grafted graphene materials for drug delivery in wound healing. *Curr Pharm Des*. 2025; 31 (9): 691-715.
72. Zapata MEV, Tovar CDC, Hernandez JHM. The role of chitosan and graphene oxide in bioactive and antibacterial properties of acrylic bone cements. *Biomolecules*. 2020; 10 (12): 1-23.
73. Souza APC, Neves JG, Navarro da Rocha D, Lopes CC, Moraes AM, Correr-Sobrinho L et al. Chitosan/xanthan membrane containing hydroxyapatite/graphene oxide nanocomposite for guided bone regeneration. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022; 136: 105464. doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105464.
74. Kodolova-Chukhontseva VV, Shishov MA, Kolbe KA, Smirnova NV, Dobrovol'skaya IP, Dresvyannina EN et al. Conducting composite material based on chitosan and single-wall carbon nanotubes for cellular technologies. *Polymers (Basel)*. 2022; 14 (16): 3287. doi: 10.3390/POLYM14163287.
75. Silva SK, Plepis AMG, Martins V da CA, Horn MM, Buchaim DV, Buchaim RL et al. Suitability of chitosan scaffolds with carbon nanotubes for bone defects treated with photobiomodulation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (12): 6503. doi: 10.3390/IJMS23126503.
76. Grzybek P, Jakubski L, Dudek G. Neat chitosan porous materials: a review of preparation, structure characterization and application. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (17): 9932. doi: 10.3390/IJMS23179932.
77. Wu P, Shen L, Liu HF, Zou XH, Zhao J, Huang Y et al. The marriage of immunomodulatory, angiogenic, and osteogenic capabilities in a piezoelectric hydrogel tissue engineering scaffold for military medicine. *Mil Med Res*. 2023; 10 (1): 35. doi: 10.1186/S40779-023-00469-5.
78. Nelson VJ, Dinnunhan MFK, Turner PR, Faed JM, Cabral JD. A chitosan/dextran-based hydrogel as a delivery vehicle of human bone-marrow derived mesenchymal stem cells. *Biomedical Materials (Bristol)*. 2017; 12 (3): 035012. doi: 10.1088/1748-605X/AA70F2.
79. Duong TTL, Vu BT, Ta HTK, Vo QM, Le TD, Nguyen TH. Fabrication of *in situ*-cross-linked N-succinyl chitosan/oxidized alginate hydrogel-loaded ascorbic acid and biphasic calcium phosphate for bone tissue engineering. *Biopolymers*. 2024; 116 (1): e23628. doi: 10.1002/BIP.23628.
80. Cui ZK, Kim S, Baljon JJ, Wu BM, Aghaloo T, Lee M. Microporous methacrylated glycol chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogel for bone tissue engineering. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 3523. doi: 10.1038/S41467-019-11511-3.
81. Priddy-Arrington TR, Edwards RE, Colley CE, Nguyen MM, Hamilton-Adair T, Caldorera-Moore ME. Characterization and optimization of injectable *in situ* crosslinked chitosan-genipin hydrogels. *Macromol Biosci*. 2023; 23 (6): e2200505. doi: 10.1002/MABI.202200505.
82. Guillén-Carvajal K, Valdez-Salas B, Beltrán-Partida E, Salomón-Carlos J, Cheng N. Chitosan, gelatin, and collagen hydrogels for bone regeneration. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (13): 2762. doi: 10.3390/polym15132762.
83. Hong F, Qiu P, Wang Y, Ren P, Liu J, Zhao J et al. Chitosan-based hydrogels: From preparation to applications, a review. *Food Chem X*. 2024; 21: 101095.
84. Fan P, Zeng Y, Zaldivar-Silva D, Agüero L, Wang S. Chitosan-based hemostatic hydrogels: the concept, mechanism, application, and prospects. *Molecules*. 2023; 28 (3): 1473. doi: 10.3390/molecules28031473.
85. López-Manzanara Pérez C, Torres-Pabón NS, Laguna A, Torrado G, de la Torre-Iglesias PM, Torrado-Santiago S et al. Development of chitosan/sodium carboxymethylcellulose complexes to improve the simvastatin release rate: polymer/polymer and drug/polymer interactions' effects on kinetic models. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (20): 4184. doi: 10.3390/polym15204184.
86. Salahuddin A, Ashraf A, Ahmad K, Hou H. Recent advances in chitosan-based smart hydrogel for drug delivery systems. *Int J Biol Macromol*. 2024: 135803.
87. Lazaridou M, Bikiaris DN, Lamprou DA. 3D bioprinted chitosan-based hydrogel scaffolds in tissue engineering and localised drug delivery. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (9): 1978. doi: 10.3390/PHARMACEUTICS14091978.
88. Peers S, Montebault A, Ladavière C. Chitosan hydrogels for sustained drug delivery. *J Control Release* 2020; 326: 150-163.
89. Saeedi M, Vahidi O, Moghbeli M, Ahmadi S, Asadnia M, Akhavan O et al. Customizing nano-chitosan for sustainable drug delivery. *J Control Release*. 2022; 350: 175-192.
90. Ahsan SM, Thomas M, Reddy KK, Sooraparaju SG, Asthana A, Bhatnagar I. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2018; 110: 97-109.
91. Petroni S, Tagliaro I, Antonini C, D'Arienzo M, Orsini SF, Mano JF et al. Chitosan-based biomaterials: insights into chemistry, properties, devices, and their biomedical applications. *Mar Drugs*. 2023; 21 (3): 147. doi: 10.3390/md21030147.
92. Manna S, Seth A, Gupta P, Nandi G, Dutta R, Jana S et al. Chitosan derivatives as carriers for drug delivery and biomedical applications. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023; 9 (5): 2181-2202.
93. Ailincăi D, Morariu S, Rosca I, Sandu AI, Marin L. Drug delivery based on a supramolecular chemistry approach by using chitosan hydrogels. *Int J Biol Macromol*. 2023; 248: 125800. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125800.
94. Ji X, Shao H, Li X, Ullah MW, Luo G, Xu Z et al. Injectable immunomodulation-based porous chitosan microspheres/HPCH hydrogel composites as a controlled drug delivery system for osteochondral regeneration. *Biomaterials*. 2022; 285: 121530. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121530.
95. Wang X, Li S, Yu H, Lv J, Fan M, Wang X et al. The biocompatibility of multi-source stem cells and gelatin-carboxymethyl chitosan-sodium alginate hybrid biomaterials. *Tissue Eng Regen Med*. 2022; 19 (3): 491-503.
96. Deineka V, Sulaieva O, Pernakov N, Radwan-Pragłowska J, Janus L, Kornienko V et al. Hemostatic performance and biocompatibility of chitosan-based agents in experimental parenchymal bleeding. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 120: 111740. doi: 10.1016/j.msec.2020.111740.
97. Jiang Z, Li L, Li H, Xia L, Hu H, Wang S et al. Preparation, biocompatibility, and wound healing effects of O-carboxymethyl chitosan nonwoven fabrics in partial-thickness burn model. *Carbohydr Polym*. 2022; 280: 119032. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.119032.

98. Zhong C, Zhu H, Sheng Y, Wo J, You D, Sun G et al. Biocompatibility and osteogenic potential of choline phosphate chitosan-coated biodegradable Zn1Mg. *Acta Biomater.* 2024; 175: 395-410.
99. Costa EM, Silva S, Tavaría FK, Pintado M. Insights into the biocompatibility and biological potential of a chitosan nanoencapsulated textile dye. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (22): 14234. doi: 10.3390/IJMS232214234.
100. Gutiérrez-Sánchez M, Flores-Rocha S, Pozos-Guillén A, Flores H, Escobar-Barrios V, Palestino-Escobedo AG et al. Design, characterization, and biocompatibility of chitosan-nano-hydroxyapatite/tricalcium phosphate sponges. *Tissue Cell.* 2025; 94: 102804. doi: 10.1016/j.tice.2025.102804.
101. Kim S, Jung S. Biocompatible and self-recoverable succinoglycan dialdehyde-crosslinked alginate hydrogels for pH-controlled drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2020; 250: 116934. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116934.
102. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J* 2021; 71 (6): 462-476.
103. Mohammad-Rahimi H, Motamedian SR, Pirayesh Z, Haiat A, Zahedrozeqar S, Mahmoudinia E et al. Deep learning in periodontology and oral implantology: a scoping review. *J Periodontol Res.* 2022; 57 (5): 942-951.
104. Kantarci A, Stavropoulos A, Sculean A. Introduction: vision of regenerative periodontology. *Dent Clin North Am.* 2022; 66 (1): xi-xiii.
105. Baranwal A, Kumar A, Priyadarshini A, Oggu GS, Bhatnagar I, Srivastava A et al. Chitosan: An undisputed bio-fabrication material for tissue engineering and bio-sensing applications. *Int J Biol Macromol.* 2018; 110: 110-123.
106. Wang L, Wu Y, Hu T, Ma PX, Guo B. Aligned conductive core-shell biomimetic scaffolds based on nanofiber yarns/hydrogel for enhanced 3D neurite outgrowth alignment and elongation. *Acta Biomater.* 2019; 96: 175-187.
107. Wang W, Meng Q, Li Q, Liu J, Zhou M, Jin Z et al. Chitosan derivatives and their application in biomedicine. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 487.
108. Singh BN, Veeresh V, Mallick SP, Jain Y, Sinha S, Rastogi A et al. Design and evaluation of chitosan/chondroitin sulfate/nanobioglass based composite scaffold for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2019; 133: 817-830.
109. P NC, S KB, V SK. Multifunctional organic and inorganic hybrid bionanocomposite of chitosan/poly(vinyl alcohol)/nanobioactive glass/nanocellulose for bone tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2022; 135: 105427.
110. Kumar P, Saini M, Dehiya BS, Umar A, Sindhu A, Mohammed H et al. Fabrication and *in-vitro* biocompatibility of freeze-dried CTS-nHA and CTS-nBG scaffolds for bone regeneration applications. *Int J Biol Macromol.* 2020; 149: 1-10.
111. Chaudhuri B, Mondal B, Ray SK, Sarkar SC. A novel biocompatible conducting poly(vinyl alcohol (PVA)-poly(vinylpyrrolidone (PVP)-hydroxyapatite (HAP) composite scaffolds for probable biological application. *Colloids Surf B. Biointerfaces* 2016; 143: 71-80.
112. Gumusderelioglu M, Sunal E, Tolga Demirtas T, Kiremitci AS. Chitosan-based double-faced barrier membrane coated with functional nanostructures and loaded with BMP-6. *J Mater Sci Mater Med.* 2019; 31 (1): 4. doi: 10.1007/S10856-019-6331-x.
113. Januairiyasa IK, Ana ID, Yusuf Y. Nanofibrous poly(vinyl alcohol)/chitosan contained carbonated hydroxyapatite nanoparticles scaffold for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 107: 110347.
114. Suneetha M, Rao KM, Han SS. Mechanically improved porous hydrogels with polysaccharides via polyelectrolyte complexation for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2020; 144: 160-169.
115. Chen J, Xie C, Li Y, Sun Q, Yu F, Li K et al. A multifunctional metformin loaded carboxymethyl chitosan/tannic acid/manganese composite hydrogel with promising capabilities for age-related bone defect repair. *Carbohydr Polym.* 2025; 358: 123526. doi: 10.1016/j.carbpol.2025.123526.
116. Xu X, Gu Z, Chen X, Shi C, Liu C, Liu M et al. An injectable and thermosensitive hydrogel: promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin. *Acta Biomater.* 2019; 86: 235-246.
117. Nakashima M, Iohara K, Murakami M. Dental pulp stem cells and regeneration: dental pulp stem cells and regeneration. *Endod Topics.* 2013; 28 (1): 38-50.
118. Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Orsorio E. Mesenchymal stem cells derived from dental pulp: a review. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 4709572.
119. Marrazzo P, Paduano F, Palmieri F, Marrelli M, Tatullo M. Highly efficient *in vitro* reparative behaviour of dental pulp stem cells cultured with standardised platelet lysate supplementation. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7230987.
120. Tatullo M, Codispoti B, Pacifici A, Palmieri F, Marrelli M, Pacifici L et al. Potential use of human periapical cyst-mesenchymal stem cells (hPCy-MSCs) as a novel stem cell source for regenerative medicine applications. *Front Cell Dev Biol.* 2017; 5: 103. doi: 10.3389/FCCELL.2017.00103.
121. Sharifi F, Hasani M, Atyabi SM, Yu B, Ghalandari B, Li D et al. Mesenchymal stem cells encapsulation in chitosan and carboxymethyl chitosan hydrogels to enhance osteo-differentiation. *Mol Biol Rep.* 2022; 49 (12): 12063-12075.
122. Qi P, Ning Z, Zhang X. Synergistic effects of 3D chitosan-based hybrid scaffolds and mesenchymal stem cells in orthopaedic tissue engineering. *IET Nanobiotechnol.* 2023; 17 (2): 41-48.
123. Kudiyarasu S, Karuppan-Perumal MK, Rajan-Renuka R, Manickam-Natrajan P. Chitosan composite with mesenchymal stem cells: Properties, mechanism, and its application in bone regeneration. *Int J Biol Macromol.* 2024; 275 (Pt 1): 133502. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133502.
124. Liao Y, Li H, Shu R, Chen H, Zhao L, Song Z et al. Mesoporous hydroxyapatite/chitosan loaded with recombinant-human amelogenin could enhance antibacterial effect and promote periodontal regeneration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 180.
125. Sukpaita T, Chirachanchai S, Suwattanachai P, Everts V, Pimkhaokham A, Ampornaramveth RS. *In vivo* bone regeneration induced by a scaffold of chitosan/dicarboxylic acid seeded with human periodontal ligament cells. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (19): 4883.
126. Huang TY, Su WT, Chen PH. Comparing the effects of chitosan scaffolds containing various divalent metal phosphates on osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Biol Trace Elem Res.* 2018; 185 (2): 316-326.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses relacionados con la realización de esta investigación.

Aspectos éticos: dado que esta investigación corresponde a una revisión narrativa de la literatura científica, no se requirió la aprobación de un comité de ética, ya que no se realizaron experimentos directos en seres humanos

ni animales. No obstante, se respetaron todos los principios éticos en la selección, análisis e interpretación de la información proveniente de estudios previamente publicados, priorizando siempre la integridad científica, la trazabilidad de las fuentes y la adecuada citación de los autores originales.

Financiamiento: esta investigación fue financiada por la Universidad Autónoma de Nuevo León, en el marco de

sus programas de apoyo a la investigación científica en el área de Ciencias de la Salud. Los recursos utilizados fueron provistos institucionalmente para el desarrollo del presente estudio.

Correspondencia:

José María Araujo González

E-mail: chema_araujo@hotmail.com

jose.araujogz@uanl.edu.mx