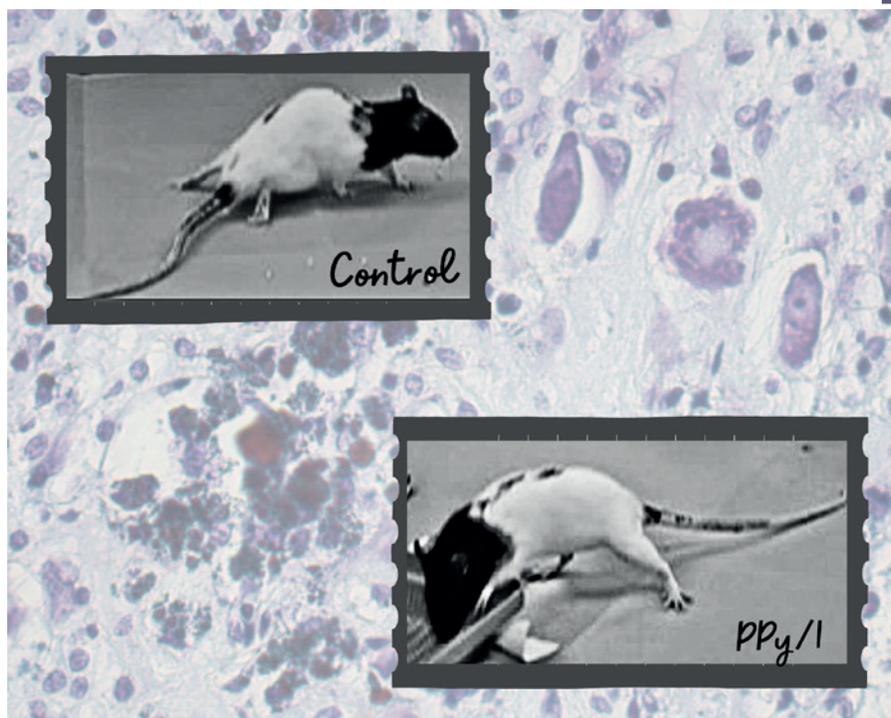


Polipirrol/Iodo sintetizado por plasma: Una estrategia terapeutica en lesiones traumaticas de la médula espinal



Ana Laura Alvarez Mejía¹
Juan Morales Corona¹
Hermelinda Salgado Ceballos²
Guillermo Cruz Cruz³
Ma. Guadalupe Olayo González³
Rodrigo Mondragón Lozano⁴
Stephanie Sánchez Torres⁴
Araceli Díaz Ruiz⁵
Camilo Ríos Castañeda⁶
Axayacatl Morales Guadarrama⁷
Roberto Olayo González¹



¹ Depto. De Física, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa

² Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

³ Depto. de Física, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

⁴ CONAHCYT-Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

⁵ Depto. De Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez"

⁶ Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra"

⁷ Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa

Resumen

Las lesiones traumáticas de la médula espinal (LTME) son una enfermedad discapacitante que puede causar parálisis, insensibilidad y disfuncionalidad permanente desde el sitio de la lesión hacia la parte inferior del cuerpo. Esto se debe a una serie de eventos secundarios que pueden aumentar el daño original y detener la regeneración de las células nerviosas. Los métodos terapéuticos utilizados para preservar y restablecer la función neurológica no han tenido éxito hasta ahora, por lo que es posible que se deban integrar estrategias terapéuticas multidisciplinarias para desarrollar tratamientos funcionales. El uso de biopolímeros para fomentar el recrecimiento axonal y la conectividad neuronal, así como de terapias de rehabilitación física para mantener el buen estado de los músculos y articulaciones son estrategias experimentales para restablecer la función neurológica después de una LTME.

Se sabe que el polipirrol-iodo (PPy/I) sintetizado por plasma es un material polimérico rico en aminas, lo que favorece su biocompatibilidad y su relación con el tejido nervioso central. Este estudio analiza los efectos del PPy/I en diferentes modelos de LTME. También analiza sus efectos cuando se emplea en conjunto con rehabilitación física (RF).

Palabras claves: Lesión traumática de la médula espinal, polimerización por plasma, polipirrol/iodo, rehabilitación física.

Abstract

Traumatic spinal cord injury (TSCI) is a disabling condition that can cause paralysis, insensibility and permanent dysfunction from the site of injury to the lower

body. This is due to a series of secondary events that can increase the original damage and halt axonal regeneration. Therapeutic methods used to preserve and restore neurological function have so far been unsuccessful, so multidisciplinary therapeutic strategies may need to be integrated to develop functional treatments. The use of biopolymers to promote axonal regrowth and neuronal connectivity and the use of physical rehabilitation therapies to maintain muscle and joint fitness are experimental strategies to restore neurological function after LTME.

Plasma-synthesized polypyrrole-iodine (PPy/I) is known to be an amine-rich polymeric material, which favors its biocompatibility and its relationship with central nervous tissue. This study analyzes the effects of PPy/I in different models of LTME. It also analyzes its effects when used in conjunction with physical rehabilitation (PR).

Keywords: Traumatic spinal cord injury, plasma polymerization, polypyrrole /iodine, physical rehabilitation.

1. Introducción.

Una lesión traumática de la médula espinal (LTME) es un daño físico que afecta al tejido nervioso de la médula espinal, la cual conecta el cerebro con el resto del cuerpo para controlar las funciones autonómicas como el control de la respiración y ritmo cardiaco, las funciones sensitivas que detectan los diferentes estímulos como la presión y el calor y las funciones motoras que generan el movimiento. Este tipo de lesiones pueden ocurrir debido a diversos eventos traumáticos, como accidentes automovilísticos, caídas, lesiones deportivas o actos de violencia (Ahuja, 2017).

Datos epidemiológicos han estimado una prevalencia de 2.5 millones de personas con LTME y una incidencia anual de 40 casos por millón de habitantes con una frecuencia mayor en hombres (80%) con una edad promedio de 42 años.

La gravedad de la lesión y sus consecuencias pueden variar considerablemente según la ubicación y la extensión del daño en la médula espinal. Las lesiones pueden ser completas, donde se produce la pérdida total de la función autonómica, motora y sensorial por debajo del nivel de la lesión, o incompleta, donde algo de función autonómica, motora o sensorial puede permanecer.

Las personas con lesiones traumáticas de la médula espinal pueden experimentar una variedad de síntomas, que pueden incluir parálisis, pérdida de sensibilidad, dificultades para respirar, problemas de control de vejiga y del intestino, entre otros. El tratamiento y la rehabilitación pueden ser complejos y requieren un enfoque multidisciplinario para ayudar a los pacientes a recuperar la mayor función y calidad de vida posible (Pelletier, 2023).

La rehabilitación física es fundamental para ayudar a los pacientes a recuperar la función después de la lesión medular, mejorar y mantener el tono y fuerza muscular, prevenir la espasticidad, conservar la densidad ósea y mantener el buen estado de las articulaciones (Pelletier, 2023). No obstante, sus efectos funcionales son limitados.

Los tratamientos farmacológicos son de uso paliativo para controlar las repercusiones después de la lesión como el dolor, prevenir o tratar complicaciones como la espasticidad muscular, infecciones del

tracto urinario, problemas cardiacos, respiratorios, por mencionar algunas.

Es importante destacar que no existe tratamiento para la LTME y esto se debe a la baja capacidad de regeneración y recuperación del tejido nervioso medular y a una serie de eventos fisiopatológicos que ocurren de manera secundaria a la LTME que generan un microambiente que inhibe la regeneración nerviosa e incrementan el daño inicial (Ahuja, 2017), (Chen, 2024), por lo que mientras más tiempo pase después de una lesión medular hay menos posibilidad de que se tengan efectos positivos. Debido a lo anterior, se requiere de un enfoque multidisciplinario para brindar nuevas estrategias terapéuticas que permitan restablecer las funciones perdidas.

Dentro de las estrategias para recuperar las funciones perdidas post lesión se incluyen el uso de andamios y/o implantes poliméricos para guiar el recrecimiento axonal y favorecer la conectividad nerviosa (Zhang, 2019). Los andamios y/o implantes para el tratamiento en LTME ha estado evolucionando rápidamente y después de muchos años de investigación se ha determinado que la biocompatibilidad, la baja toxicidad y la degradación juegan un papel importante (Chen, 2024).

La síntesis de materiales poliméricos se realiza frecuentemente utilizando métodos químicos o electroquímicos oxidativos. Sin embargo, los polímeros obtenidos de esta manera deben purificarse cuidadosamente antes de aplicarlos en sistemas vivos, porque las impurezas y la contaminación con disolventes y reactivos catalíticos atrapados entre las cadenas poliméricas pueden tener efectos

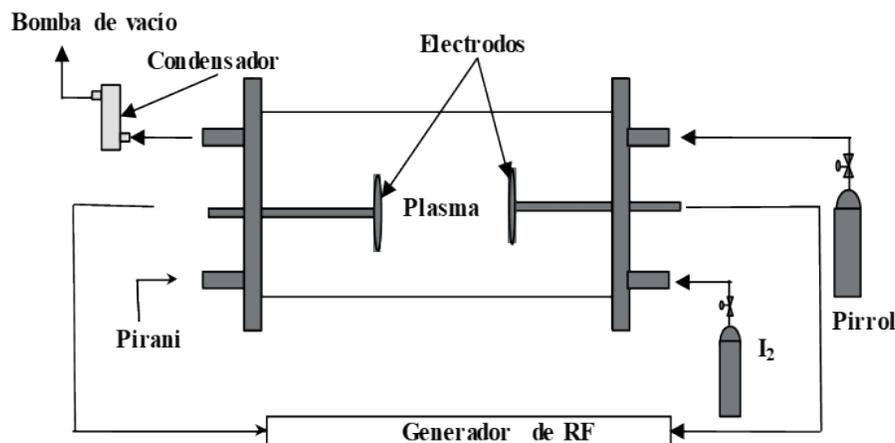


Figura 1. Diagrama de reactor de polimerización por plasma.

colaterales tóxicos, como aumento de la respuesta inflamatoria y degenerativa.

El uso de la polimerización por plasma como agente para generar iones, electrones, fotones y moléculas en estado electrónico excitado es una alternativa para promover la propagación de reacciones de polimerización sin contaminantes, en lugar de reactivos catalíticos, ya que en esta acción solo participan las moléculas de las que estará formado el polímero “monómeros de partida” (Cruz, 1999). Como todas las especies químicas implicadas en este tipo de proceso se derivan de las mismas moléculas del monómero, se evita la contaminación con otras sustancias y la posible respuesta inflamatoria en la zona en la que se coloque el implante (Olayo, 2008).

El uso de biomateriales sintetizados por plasma, como el Polipirrol/Iodo (PPy/I), se está convirtiendo en una alternativa atractiva debido a sus propiedades fisicoquímicas, como la presencia de un gran número de grupos amina, nitrilo y diversos enlaces con carbono en su estructura (Kumar, 2003; Serratos, 2019) y por su conductividad. Este artículo analizará los

efectos del PPy/I sobre la recuperación locomotora en varios modelos de LTME.

2. Síntesis del PPy/I

El PPy/I utilizado para preparar los implantes fue sintetizado por el método de polimerización por plasma en un reactor tubular de vidrio de 9 cm de diámetro externo y 30 cm de largo (Figura 1). El reactor tiene bridas de acero en los extremos con tres puertos de acceso en cada brida. A una de las bridas se conectó una bomba mecánica de vacío, un medidor de presión y una trampa para partículas enfriada con nitrógeno líquido para atrapar pasando a forma líquida los gases indeseables que salen del reactor de polimerización impidiendo que salgan al ambiente. En la otra brida se introdujo el monómero de Pirrol y el dopante iodo. En el centro de cada brida se insertó una varilla de acero inoxidable que sirve como soporte para un electrodo metálico plano de 7 cm de diámetro. Uno de los electrodos se conecta a tierra y el otro a una señal de radiofrecuencia de 13.5 MHz de un generador de potencia Advanced Energy RFX-600. La presión en el reactor se mantuvo en el intervalo de 10^{-1} mbar con tiempo de síntesis de 240 min y potencia de 30W. En estas condiciones, se iniciaron descargas eléctricas con el aire

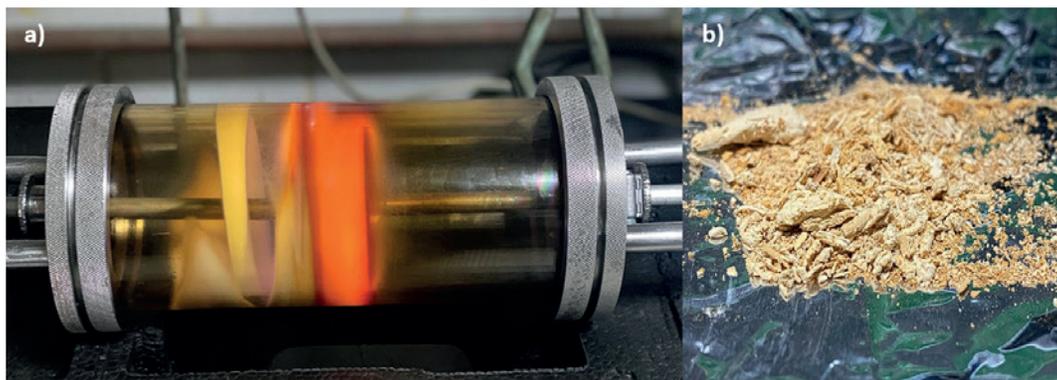


Figura 2. a) Reactor con películas delgadas de PPy/I adheridas a sus paredes internas, b) películas y polvo obtenido del raspado del reactor.

residual y posteriormente se introdujo el pirrol (Aldrich) y yodo (Aldrich) formando un plasma de ambos componentes. No se usaron gases portadores u otros reactivos químicos durante la síntesis. Ambos, monómero y dopante se vaporizaron y entraron al reactor a través de puertos separados y se mezclaron en su interior. Las descargas promovieron simultáneamente la polimerización y dopaje produciendo películas delgadas de PPy/I adheridas a las paredes internas del reactor (Figura 2a).

El polímero se separó de la superficie interna del reactor raspándolo con una es-

pátula delgada, y se obtuvo un polvo y películas de diversas morfologías (Figura 2b). Posteriormente el PPy/I fue molido en un mortero de ágata hasta obtener un polvo fino de mesopartículas (partículas con una distribución de tamaño entre 100-1000 nm). El polímero se caracterizó por las técnicas estándares para polímeros. La Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) se realizó en un microscopio electrónico de Barrido Jeol JMS 5900LV, en la que se observan mesopartículas de diferente tamaño y geometría con una distribución de tamaño de (0.006-25.9) μm con un tamaño promedio de 4.2 μm .

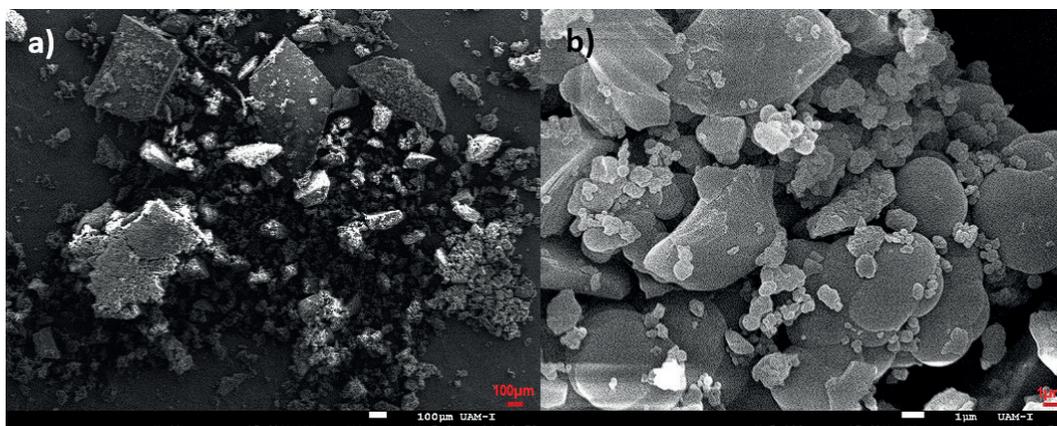


Figura 3. Polvo de mesopartículas de PPy/I. Imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido a diferentes aumentos a) 40X, b)5000X.

3. Fabricación de los implantes

Para la fabricación del implante se diseñaron dos propuestas.

1. **Pastilla.** Después de obtener el polvo de PPy/I, este se colocó en un dado y se le aplicó una presión de 3 toneladas por 5 min para compactar el polvo y así obtener una pastilla la cual posteriormente se utilizó como implante en LTME en modelos de sección completa de la médula espinal (Figura 4a).
2. **Suspensión.** Se suspendieron 5 mg de mesopartículas de PPy/I en 1 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% (solución salina) para posteriormente inyectar en el sitio de lesión 30 μ L de la suspensión en modelos de LTME por contusión moderada (Figura 4b).

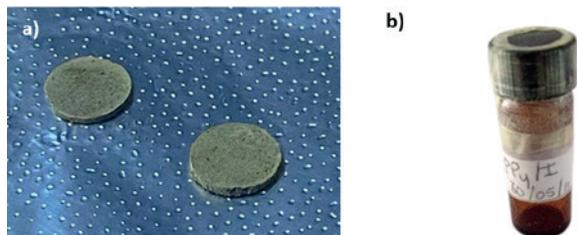


Figura 4. a) Pastilla de PPy/I, b) Suspensión de PPy/I en NaCl al 9% a una concentración de 5 mg/mL.

4. Procedimientos quirúrgicos y colocación del implante

Los experimentos en animales del presente trabajo se llevaron a cabo de acuerdo con lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio y la por la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Anestesia. Antes de cada procedimiento quirúrgico, los animales se anestesiaron

vía intramuscular con una mezcla de ketamina (77.5mg/kg de peso corporal) e hidrocloruro de xilacina (12.5 mg/kg de peso corporal).

Laminectomia. Una vez anestesiados los animales y en condiciones de asepsia y antisepsia, se realizó una incisión longitudinal sobre la piel en la zona media de la espalda, se disecó el tejido conectivo y los músculos paravertebrales para dejar expuestas las apófisis espinosas de los niveles torácicos 8, 9 y 10 (T8, T9 y T10). Con una gubia se extirpo la apófisis espinosa T9 y parte de T8, y con unas pinzas finas se retiraron cuidadosamente las laminillas torácicas dejando expuesto el tejido de la médula espinal

Sección completa de la médula espinal (SCME). Se localizó la arteria dorsal y con un bisturí del número 11 se realizó una incisión longitudinal en las meninges de aproximadamente 5mm de largo. Posteriormente con unas tijeras de microcirugía se hizo un corte transversal completo de la médula espinal, comenzando por los cordones posteriores, bajando hasta llegar a los cordones anteriores y finalmente cortando los cordones laterales. Con un gancho microquirúrgico se verificó que ningún axón hubiera quedado conectado.

Contusión moderada de la médula espinal (CMME). Con un equipo New York University Spinal Cord Impactor (NYU impactor). La lesión se produjo dejando caer un cilindro metálico de 10 g de peso a una altura de 25 mm (25 g/cm), directamente sobre la médula espinal. Por medio del software del equipo New York impactor se pudo conocer la altura, velocidad, tiempo y deformación de la médula espinal al momento del impacto; sólo los

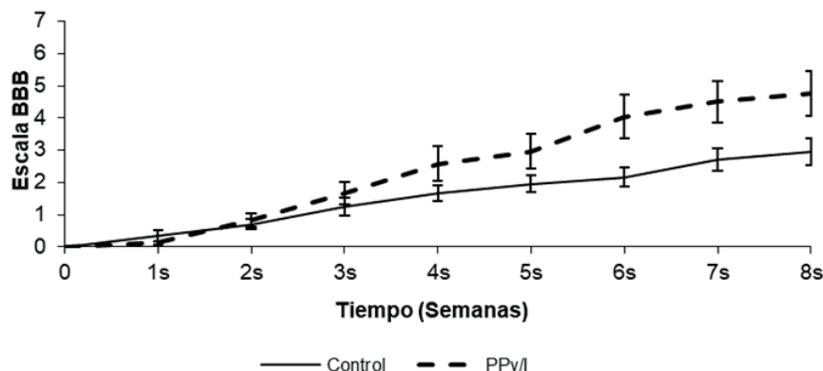


Figura 5. Evaluación de la recuperación motora en la escala BBB de animales con lesión completa de la médula espinal. Control: animales lesionados sin tratamiento y PPy/I: animales lesionados con implante de polipirrol/iodo. Resultados expresados como medias \pm ee.

ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Dunnett ($p=0.036$).

Donde el asterisco (*) implica diferencias estadísticas significativas entre los animales con el tratamiento con PPy/I y los animales de control.

animales lesionados con un error menor o igual al 5% fueron incluidos en el estudio para hacerlo altamente reproducible.

5. Evaluación funcional.

La recuperación funcional del tren posterior de los animales se evaluó por medio de la escala Basso, Beattie y Bresnahan o BBB (Basso, 1995), la cual evalúa la función motora en base en el movimiento de las articulaciones de la cadera, rodilla y tobillo de cada pata. La escala consta de 22 puntos de recuperación motora, donde 0 representa la ausencia de movimiento y 21 una marcha normal

La prueba se aplicó durante cinco minutos en un campo abierto por dos observadores que desconocían el tratamiento que recibió cada animal. La primera evaluación se realizó 24 h después de la lesión con el objetivo de corroborar la parálisis de las patas traseras de los animales incluidos en el estudio y posteriormente una vez por semana durante 8 o 9 semanas. Al final del estudio se realizó un análisis estadístico con los datos obtenidos de las evaluaciones en los que

se utilizó una ANOVA de medidas repetidas seguida por la prueba de Dunnett.

En un primer experimento, se estudió el efecto de los implantes de PPy/I en animales con SCME. El implante en forma de pastilla se aplicó inmediatamente después de la lesión y se evaluó la recuperación locomotora por un periodo de 8 semanas (Figura 5). En la gráfica se puede observar que los animales de control (lesionados sin tratamiento) presentaron un puntaje de recuperación de 3, es decir, mostraron movimiento amplio de 2 articulaciones durante el desplazamiento, sin embargo, arrastran las patas traseras y son incapaces de soportar su peso corporal y de dar pasos. Los animales que recibieron el implante de PPy/I alcanzaron un puntaje de recuperación de 5, esto es, movimiento limitado de dos articulaciones y amplio de la tercera y no fueron capaces de soportar su peso corporal y dar pasos. En este puntaje, el movimiento se presenta en las tres articulaciones a evaluar, mostrando una mejoría en comparación con los animales de control, observándose una diferencia estadística ($p=0.038$).



Figura 6. Caminadora comercial con adaptación de carriles.

Un segundo experimento examinó cómo los implantes de PPy/I afectaban a los animales con CMME. El implante se colocó 48 horas después de la lesión para permitir la reducción del edema causado por la lesión y evaluar el inicio de una ventana terapéutica, es decir, comenzar a dar tiempo para la aplicación del tratamiento y determinar hasta qué momento después de la lesión el PPy/I continúa teniendo un efecto positivo.

Es importante tener en cuenta que la rehabilitación física es la única estrategia terapéutica disponible en el ámbito clínico después de una LTME. Una de las terapias con mayor uso en el área clínica es la rehabilitación física a través de una caminadora. Además de retrasar el tiempo de aplicación del tratamiento con PPy/I, este estudio también incluyó rehabilitación física. Esta se realizó mediante una caminadora comercial modelo Pawwvs Pet Treadmill 42 Inch a la cual se le adaptaron varios carriles (Figura 6).

La rehabilitación se realizó en posición cuadrúpeda y sin ayuda de soporte del peso

corporal. La terapia inició a partir a partir del sexto día después de la LTME, veinte minutos diarios, cinco días a la semana por un periodo de 8 semanas. La velocidad de la caminadora se mantuvo en un rango entre 13.9 a 16.7 cm/s.

Al evaluar la recuperación locomotora (Figura 7) se observó que los animales de control presentaron un valor de recuperación 9 que implica movimiento amplio de las 3 articulaciones con soporte del peso corporal en estado de reposo y pasos frecuentes sin apoyo plantar. Los animales que recibieron PPy/I tuvieron un puntaje de 11, esto es, pasos frecuentes o constantes con soporte plantar y que no hubo coordinación entre las patas traseras y las delanteras. Estos hallazgos demuestran que el PPy/I mejora la locomoción en LTME por CMME y que el tratamiento persiste incluso 48 horas después de la lesión, observándose una diferencia estadística ($p=0.036$).

Se observó un efecto sinérgico en la recuperación locomotora cuando ambos grupos

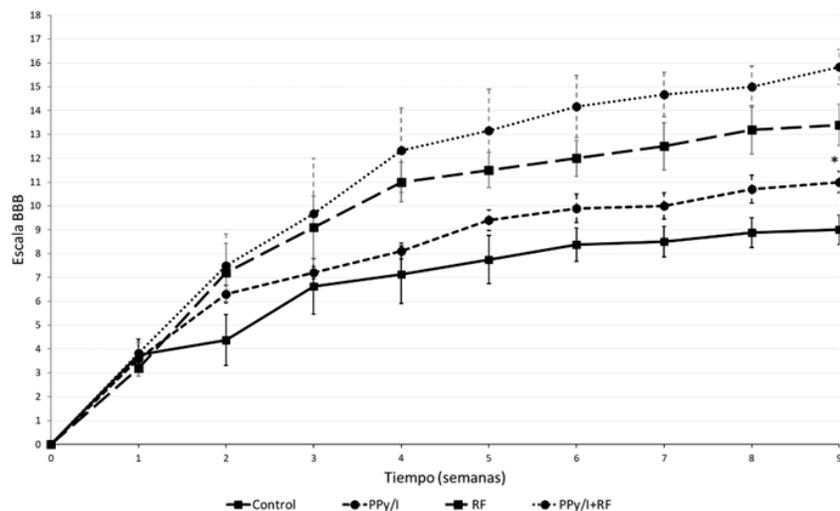


Figura 7. Evaluación de la recuperación motora en la escala BBB de animales con lesión por contusión moderada de la médula espinal. Control: animales lesionados sin tratamiento, PPy/I: animales lesionados con implante de polipirrol /iodo, RF: animales lesionados a los que se aplicó rehabilitación física y PPy/I+RF: animales con implante de PPy/I y además se le aplicó rehabilitación física. Resultados expresados como medias \pm ee.. ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Dunnett ($p=0.036$). Donde el asterisco (*) implica diferencias estadísticas significativas entre los animales con el tratamiento con PPy/I y los animales de control.

experimentales recibieron rehabilitación física (RF) por medio de una caminadora. Los animales de control que recibieron terapia física obtuvieron un puntaje de 13.5. Los animales fueron capaces de realizar pasos frecuentes con soporte del peso plantar y mostraron coordinación entre las patas traseras y las patas delanteras. Los animales que recibieron tratamiento con PPy/I y RF obtuvieron un puntaje de 16, lo que significa que además de mostrar pasos plantares y coordinación de las patas delanteras con las patas traseras, comenzaron a alinear sus patas con el cuerpo y a abrir los dedos de las patas traseras, lo que les permitió mantener un mejor equilibrio durante la marcha.

6. Integración del material al tejido nervioso

Al finalizar la evaluación funcional se le

realizó eutanasia a los animales por medio de perfusión vía intracardiaca y se extrajo el tejido medular que contenía la lesión. Posteriormente se procesó el tejido, se realizaron cortes longitudinales y se les realizó una tinción para evaluar la integración del PPy/I al tejido medular (técnica hematoxilina y eosina de Harrys). En la figura 8 se observan imágenes obtenidas en un microscopio de luz y digitalizadas en una computadora equipada con el software IM 500 y una cámara digital CCD-IRIS Sony.

La Figura 8a muestra una destrucción significativa de la citoarquitectura del tejido y una gran cantidad de quistes que indican la pérdida de tejido nervioso en un animal de control con SCME. Se observa la integración del PPy/I al tejido medular después de una SCME (Figura 8b), donde se evidencia una menor des-

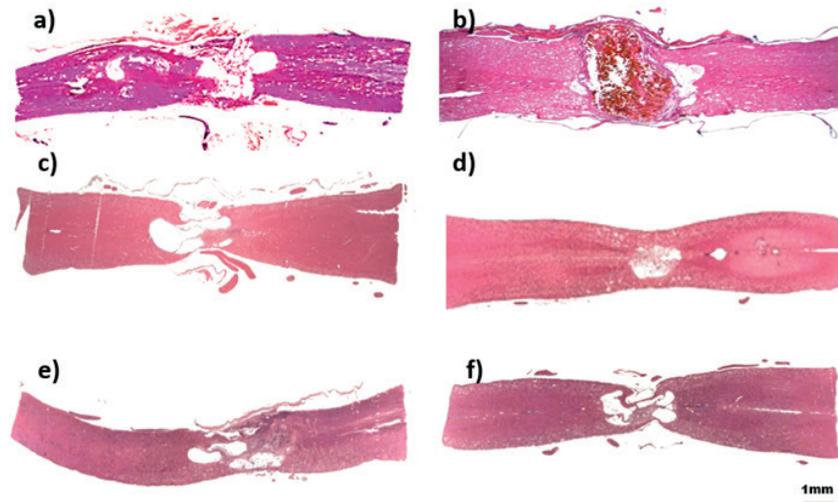


Figura 8. Fotomicrografías representativas de cortes longitudinales de la médula espinal de ratas que muestran la zona del epicentro de una lesión teñidos con hematoxilina y eosina de Harris. (8a) SCME, animales de control, (8b) SCME y tratados con PPy/I, (8c). CMME, animales de control, (8d) CMME, tratados con PPy/I, (8e) CMME, y RF, (8f) CMME y tratados con PPy/I más RF. Aumento 2X.

trucción del tejido; lo cual es comparable a la respuesta locomotora.

En comparación con los animales que fueron sometidos a una SCME, los animales afectados por CMME experimentan una menor destrucción del tejido nervioso. Esto se debe al modelo de lesión que es menos agresivo y permanecen pocas vías conectadas después de la lesión.

Se observa mayor destrucción en los animales de control con CMME (Figura 8c)

y de control con RF (Figura 8e). Los animales que recibieron el tratamiento con PPy/I (Figura 8d) disminuyen la destrucción al tejido nervioso considerablemente, lo mismo sucede con los animales con implante y que se les aplicó RF (Figura 8f). Al igual que en el modelo de SCME, estos resultados de CMME son equiparables con la respuesta locomotora.

Las micrografías a aumento de 100X de los cortes histológicos 8d y 8f, que corres-

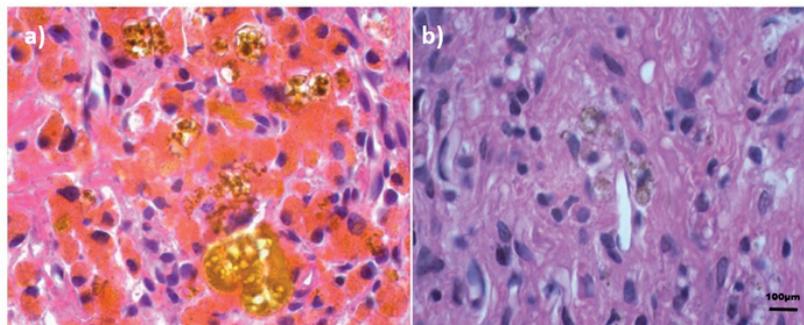


Figura 9. Micrografías que muestran la presencia de PPy/I en el tejido nervioso. Tejido teñido con hematoxilina y eosina de Harris. (9a) CMME, tratados con PPy/I y (9b) CMME y tratados con PPy/I más RF. Aumento 100X.

ponden a animales con CMME y tratados con PPy/I con (Figura 9a) y sin RF (Figura 9b), se muestran en la Figura 9. Se puede observar que el PPy/I se integra de manera positiva en el tejido de la médula espinal. Esto podría indicar una buena biocompatibilidad con el sistema nervioso central.

7. Conclusiones

El implante de PPy/I tiene un efecto positivo en la recuperación locomotora de animales con SCME. Mientras que los animales control apenas podían mostrar movimiento en dos articulaciones y arrastraban las patas traseras, aquellos que recibieron el implante mostraron movimiento en las tres articulaciones evaluadas, lo que indica una mejora significativa en su capacidad de movimiento. Este resultado sugiere que el implante podría ser una opción prometedora para mejorar la función locomotora en lesiones por sección completa, la cual es el tipo de lesión más agresiva y con menos posibilidad de recuperación.

El PPy/I demostró que mejora la movilidad en LTME por CMME y que el tratamiento tiene efectos positivos incluso aplicándolo 48 horas después de la lesión. Esto es de gran relevancia puesto que en el área clínica ningún tratamiento puede ser aplicado inmediatamente después de la LTME.

El efecto del PPy aumenta significativamente cuando se combina con RF. Según estos hallazgos, se continuará trabajando para ampliar la ventana terapéutica y utilizar otras estrategias terapéuticas para mejorar los efectos beneficiosos del PPy/I.

8. Bibliografía

1. Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Kotter, M. R. N., Druschel, C., Curt, A., Fehlings, M. G., Traumatic spinal cord

injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17018 2017.

2. Basso, D., Beattie, M., Bresnahan, J., A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. 12(1), pp.1–21, 1995.

3. Chen, K., Yu, W., Zheng, G., Xu, Z., Yang, C., Wang, Y., Yue, Z., Yuan, W., Hu, B., Chen, H., Biomaterial-based regenerative therapeutic strategies for spinal cord injury. *NPG Asia Materials*, 16(1), pp. 5, 2024.

4. Cruz, G. J., Morales, J., Olayo, R., Films obtained by plasma polymerization of pyrrole. 342, pp. 119–126, 1999.

5. Kumar, S., Nakamura, K., Nishiyama, S., Shigeru, I., Optical and electrical characterization of plasma polymerized pyrrole films. 93(5), pp. 2705–2711, 2003.

6. Olayo, R., Ríos, C., Salgado-Ceballos, H., Cruz, G. J., Morales, J., Olayo, M. G., Alcaraz-Zubeldia, M., Alvarez, A. L., Mondragon, R., Morales, A., Diaz-Ruiz, A., Tissue spinal cord response in rats after implants of polypyrrole and polyethylene glycol obtained by plasma. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(2), pp. 817–826, 2008.

7. Pelletier, C., Exercise prescription for persons with spinal cord injury: A review of physiological considerations and evidence-based guidelines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 48(12), pp. 882–895, 2023.

8. Serratos, I. N., Olayo, R., Millán-Pacheco, C., Morales-Corona, J., Vicente-Escobar, J. O., Soto-Estrada, A. M., Córdoba-Herrera, J. G., Uribe, O., Gó-

mez-Quintero, T., Arroyo-Ornelas, M. Á., Godínez-Fernández, R., Modeling integrin and plasma-polymerized pyrrole interactions: Chemical diversity relevance for cell regeneration. *Scientific Reports*, 9(1), 7009, 2019.

9. Zhang, Q., Shi, B., Ding, J., Yan, L., Thawani, J. P., Fu, C., Chen, X., Polymer scaffolds facilitate spinal cord injury repair. *Acta Biomaterialia*, 88, pp.57–77, 2019.