

Imprimiendo sueños: la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, una alternativa para tratar enfermedades

Sussan M. Campos Enríquez*, Karen I. Joachin Padilla*, Nicole E. Prem Regalado*, Mónica Echeverry-Rendón

* Todos los autores participaron de igual forma en la escritura del documento

Email autor de correspondencia: mechevery@uvg.edu.gt

Universidad del Valle, Facultad de Ingeniería, Departamento Ingeniería Biomédica

RESUMEN: La ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa son áreas relativamente nuevas que están revolucionando la ciencia brindando nuevas opciones terapéuticas a pacientes que urgen de una solución médica. Este documento busca comunicar a la comunidad universitaria la importancia de tecnologías emergentes, como las anteriormente mencionadas, en las cuales el ámbito médico, ingenieril y social convergen de una manera armónica y complementaria. Para abordar esta temática, el documento inicialmente introducirá los conceptos de ingeniería de tejidos haciendo un especial énfasis en uno de los elementos más importantes que lo conforman como son los biomateriales. Posteriormente, se expondrán diferentes alternativas para procesar algunos de estos materiales a través de la fabricación aditiva (impresión 3D). Finalmente, se concluirá el artículo con las posibles aplicaciones médicas que se pueden abordar a partir de estas herramientas y cómo se podrían implementar en la Universidad del valle (UVG). Por otra parte, la ingeniería biomédica al ser una carrera nueva en la UVG y en Guatemala necesita generar espacios para aumentar la visibilidad y generar oportunidades para los futuros profesionales. La ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa son áreas innovadoras y que pueden aplicarse usando diferentes recursos con los que cuenta la UVG. Este tipo de revisión también podrá atraer la atención de futuros estudiantes a esta área ayudando a generar nuevas oportunidades a nivel nacional e internacional.

PALABRAS CLAVE: Ingeniería de tejidos, biomateriales, células, impresión 3D, medicina regenerativa.

Printing dreams: tissue engineering and regenerative medicine, an alternative for treating diseases

ABSTRACT: Tissue engineering and regenerative medicine are relatively new areas that are revolutionizing science by providing new therapeutic options to patients who urgently need a medical solution. This document seeks to communicate the importance of emerging technologies, such as those mentioned above, in which the medical, engineering and social fields converge in a harmonious and complementary way. To address this topic, the document will initially introduce the concepts of tissue engineering with special emphasis on one of the most important elements, biomaterials. Subsequently, different alternatives will be presented that are used to process some of these materials through additive manufacturing (3D printing). Finally, the article will conclude with the possible medical applications that can be addressed from these tools and how they could be implemented at the Universidad del Valle (UVG). On the other hand, biomedical engineering, being a new career at UVG and in Guatemala, needs to create spaces to increase visibility and generate opportunities for future professionals. Tissue engineering and regenerative medicine are innovative areas that can be applied using the various resources available at UVG. This type of review may also attract the attention of future students to this area, helping to generate new opportunities at a national and international level.

KEYWORDS: Tissue engineering, biomaterials, cells, 3D printing, regenerative medicine.

Introducción

Los seres humanos han evolucionado en el tiempo y de una forma considerable ha superado diferentes retos a través de la historia. Ambientes hostiles, colonización de nuevas tierras, descifrar el cielo, el mar y la tierra; sobrevivir a guerras, plagas y enfermedades. Cada era de la humanidad ha impartido nuevos desafíos y de allí que el hombre en su capacidad de raciocinio encuentre diferentes alternativas para poder abordar estas situaciones de diferentes formas.

Nuestro mundo actual se presenta con grandes ventajas con respecto al pasado. Los avances científicos, médicos y tecnológicos han permitido que los humanos tengan cada vez una esperanza de vida más larga y que también su calidad de vida sea mucho mejor. Tenemos instrumentos que nos permiten ver a grandes distancias como los telescopios, y hasta hemos empezado a pensar en conquistar otros planetas fuera del nuestro. Luego también el mundo de lo increíblemente pequeño se ha abierto a nuestros ojos, hemos podido estudiar formas y no solo a nivel atómico, sino que hemos logrado precisar dimensiones hasta llegar a los neutrinos o los quarks.

En este contexto y considerándose un área del conocimiento muy interesante, revolucionaria y que está creciendo rápidamente encontramos la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, en las cuales el mundo de la ingeniería, la medicina y la biología convergen para poder crear tejidos y órganos en el laboratorio buscando mejorar la calidad de vida del humano.

El término de ingeniería de tejidos emergió a finales del siglo pasado, pero se popularizó con la publicación de Joseph Vacanti y Rober Langer llamada "Tissue engineering" la cual fue presentada en la revista Science cuando se presentaron resultados exitosos de cultivar células de cartílago en matrices poliméricas con forma de oreja y luego implantarlas subcutáneamente en el lomo de un ratón (Kruszelnick, 2006) (Cao et al., 1997). ¿Pero, cómo es posible crecer células y tejidos en el laboratorio? ¿Cómo estas herramientas pueden mejorar la salud de una persona? ¿Qué tan lejos estamos para qué esta tecnología sea una realidad en Guatemala? Inicialmente y para tener un panorama más claro es importante primero definir algunos conceptos que nos guiarán en la búsqueda de estas respuestas.

La ingeniería de tejidos es una disciplina que integra tres componentes esenciales: los biomateriales, las células y las señales o moléculas estimuladoras de crecimiento. Combinando estos tres elementos se realizan andamios celulares (o también llamados *scaffolds* por su nombre en inglés), estos son fabricados a partir de biomateriales los cuales disponen de una distribución en 3D que favorecen el crecimiento celular. En la Figura 1 se muestran estos tres componentes integrados en la llamada tríada de la ingeniería de tejidos (Murphy, et. al. 2013).

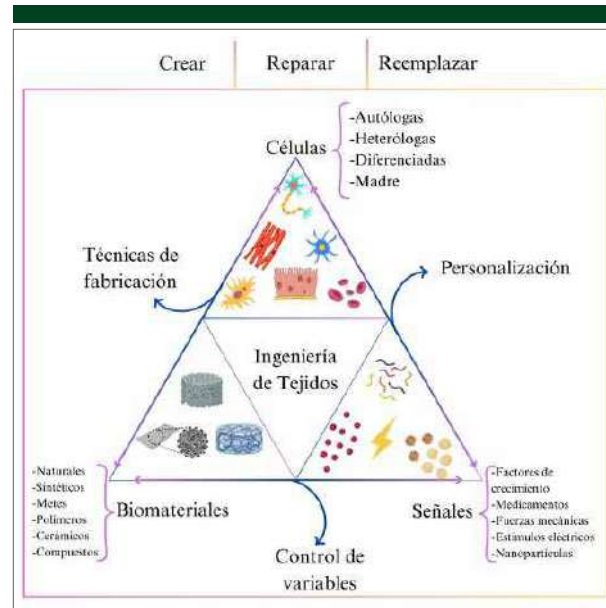


Figura 1. Tríada de la ingeniería de tejidos. Una combinación de células cultivadas en andamios fabricados con biomateriales y suplementados con señales químicas y biofísicas coordinados para regenerar/generar tejidos. Imagen de los autores.

La posibilidad de crear plataformas de crecimiento celular y utilizar el potencial de células en cultivo son avances científicos que no son ajenos a Guatemala y a la Universidad del Valle de Guatemala. La utilización de materiales y equipos impulsados por nuevas carreras profesionales como lo es la ingeniería biomédica, generan un abanico de opciones que pueden inspirar a científicos y profesionales a desarrollar y diseñar nuevos dispositivos biomédicos a la altura de estándares internacionales.

Con el fin de favorecer el entendimiento del tema y visualizar las oportunidades y posibles opciones en nuestro entorno, este artículo abordará tres temas; inicialmente, se presentará una revisión breve de que son los biomateriales y una clasificación sencilla y general. En este apartado mencionaremos también algunas propiedades a considerar según la función requerida. Posteriormente, se expondrán diferentes alternativas para procesar algunos de estos materiales a través de la fabricación aditiva (impresión 3D); y finalmente, concluiremos mencionando algunas aplicaciones médicas que se pueden abordar a partir del uso de estas herramientas y cómo se podría implementar en la Universidad del Valle (UVG) con los recursos actuales. En este contexto el objetivo principal de este artículo es generar curiosidad en el lector por la ingeniería de tejidos y al mismo tiempo divulgar las posibilidades de incursionar en este tipo de herramientas ingenieriles para el sector médico.

Este documento es un esfuerzo mancomunado pero esperanzador que parte de la iniciativa de tres estudiantes y una docente de ingeniería biomédica, quienes son

conscientes que ésta al ser una carrera nueva en la UVG y en Guatemala, necesita crear espacios para aumentar la visibilidad y generar oportunidades para los futuros profesionales. También es un espacio para informar a las generaciones venideras que estén considerando emprender una aventura en esta fascinante área.

Biomateriales para ingeniería de tejidos

Los materiales para la creación de un implante o prótesis para reemplazar o dar soporte a un órgano o tejido deben ser seleccionados con meticuloso cuidado. De allí que el término de biomaterial puede ser explicado de una forma sencilla como “cualquier materia, superficie o construcción que interactúa con sistemas biológicos” (Pavlovic. 2014); es decir la definición de biomaterial está estrechamente asociada con el concepto de biocompatibilidad ¹.

La selección de un material idóneo para reemplazar un tejido dependerá de factores como la aplicación, la ubicación anatómica, el estado de salud del paciente receptor e incluso de la tecnología disponible para obtenerlo y los costos asociados a ello (Eldeeb, Salah y Elkasabgy, 2022).

Las opciones que los biomateriales ofrecen comprenden los tres grandes grupos que son los metales, los cerámicos y los polímeros. Adicional a estos materiales básicos, también aparece una cuarta categoría donde se encuentran los materiales compuestos, los cuales consisten en la combinación de dos o más materiales de los antes mencionados para obtener materiales óptimos con propiedades específicas según la necesidad requerida (Bose y Bandyopadhyay. 2013).

Otra clasificación de los biomateriales está basada en su origen, estos pueden ser materiales naturales (obtenidos de la naturaleza) o sintéticos (sintetizados en el laboratorio) (Dolcimascolo, et. al. 2019). Dentro de los materiales naturales se pueden encontrar materiales de origen proteico o derivados de proteína (e. g. la seda, el colágeno, la gelatina, la queratina, etc.), y también de origen de polisacáridos (e.g. el alginato, el quitosano, la celulosa, la quitina, la agarosa, etc.). Dentro de los biomateriales sintéticos se pueden encontrar materiales degradables (e.g. los poliéster, las poli lactonas, los policarbonatos, los polifosfacenos, etc.) y también los no degradables (e.g. PE, PTFE, PMA, poliéteres, etc.) (Nikolova y Chavali. 2019). También se pueden clasificar como **bioinertes**², **bioactivos**³ y **bioabsorbibles**⁴ como es el caso de las cerámicas

(Punj, Singh y Singh. 2021); y como es en el caso de los polímeros, se pueden clasificar según su estructura química como las poliolefinas, las siliconas, los poliácridatos, el poliéster, el poliéter, entre otros (Bhatia y Bhatia. 2016. La Tabla 1 presenta un breve resumen donde se resumen los tres principales tipos de biomateriales, sus ventajas y desventajas asociados a cada uno y algunos ejemplos de los que más se utilizan.

Una vez aclarado el concepto de biomaterial, existen otros factores a tener en cuenta al pensar en una estructura tridimensional para ser usada en ingeniería de tejidos, algunas de ellas son:

- El andamio celular debe generar interconexión a través de estructuras porosas que permitan la comunicación celular, el intercambio de nutrientes y el espacio para la formación de nuevo tejido (Fonseca. et. al. 2018). La porosidad puede tener un efecto en diferentes dimensiones, por ejemplo, el tamaño del poro del andamio responde a características macroscópicas relacionadas con la integración del tejido, por otra parte, los acabados superficiales pueden influenciar la adhesión o comportamiento celular a nivel micro y nanométrico (Habib et. al. 2016). En la Figura 2 se ilustran algunos conceptos relacionados con la porosidad (Chanes, et. al. 2018).

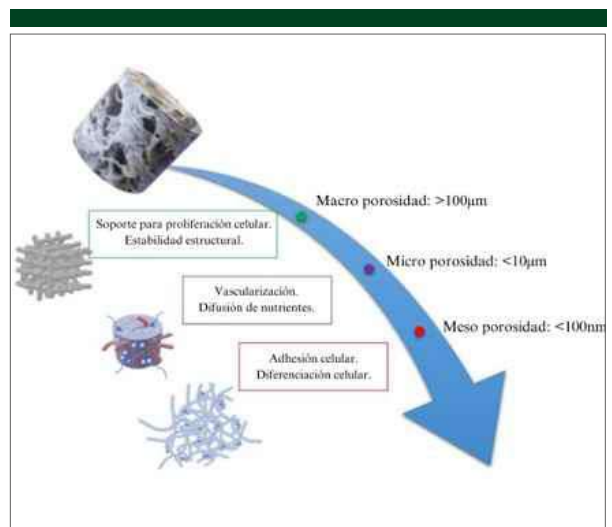


Figura 2. Tipos de porosidades en andamios a nivel macro, micro y meso. Imagen basada en Chanes, et. al. 2018 traducida al español (Chanes, et. al. 2018).

¹ Biocompatibilidad: capacidad de un material implantado en el cuerpo de no producir respuestas locales o sistémicas perjudiciales para el cuerpo (Lane. 2011).

² Cerámica bioinerte: no produce una respuesta inmunológica o inflamatoria a los tejidos circundantes (Punj, Singh y Singh 2021).

³ Cerámica bioactiva: fomenta una respuesta biológica específica y la integración de tejidos circundantes (Punj, Singh y Singh 2021).

⁴ Cerámica bioabsorbible: material que se descompone en el cuerpo sin dejar residuos permanentes (Punj, Singh y Singh 2021).

Tabla 1. Grupos de biomateriales, características y algunos ejemplos de los más utilizados por grupo.

Clase de biomaterial	Descripción de propiedades	Ejemplos y aplicaciones	Ref
<p>Metálicos</p>	<p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Buenas propiedades mecánicas: alta resistencia a la tracción, fractura y fatiga. - Fácil de esterilizar a altas temperaturas. - Promueven la osteointegración. <p>Desventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hay casos (i.e. acero inoxidable) en los cuales la biocompatibilidad no es la adecuada y produce infecciones - Pueden degradarse antes de lo esperado, provocando una pérdida temprana de resistencia mecánica antes de la regeneración tisular (i.e. Mg y Fe). - La presencia prolongada puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad cutánea y sistémica (i.e. acero, aleaciones de Co-Cr o Ti). - Se pueden corroer y dejar que algunos productos corroídos ingresen a los tejidos y provoquen una infección. 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Magnesio</i>: stents y reparación de pequeñas fracturas. - <i>Titanio</i>: odontología, ortopedia y traumatología. - <i>Cobalto</i>: se utiliza principalmente en aleaciones para prevenir la corrosión. - <i>Acero inoxidable</i>: piezas protésicas en odontología y ortopedia. 	<p>Prasad et. al. (2019)</p> <p>Wilson (2018)</p> <p>Tappa y Jammalamadaka (2018)</p>
<p>Cerámicos</p>	<p>Su origen puede ser natural o sintético</p> <p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propiedades fisicoquímicas buenas y comparables con algunas partes del cuerpo humano. - Excelente biocompatibilidad. - Baja degradabilidad. - No es corrosivo. - Baja plasticidad y tenacidad a la fractura. - Alta dureza, fragilidad y resistencia a compresión. <p>Desventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En casos como los biovidrios, suelen tener un precio elevado. 	<p>Bioinertes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Aluminio</i>: ortopedia e implantes dentales. - <i>Zirconia</i>: en odontología (coronas, puentes y brackets). - <i>Carbono</i>: nanotubos de carbono. <p>Bioactivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Biovidrios/vitro cerámicas</i>: se utilizan como injerto óseo en diversas formas (i.e. granel, granular o porosa). <p>Bioabsorbibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sulfato de calcio</i>: se utilizan en forma de gránulos o en suspensión inyectable para injertos óseos y portadores de antibióticos - <i>Fosfatos de calcio</i>: regeneración ósea, implantes dentales y artroplastias ortopédicas. Dentro de este grupo se encuentran el fosfato tricálcico, la hidroxiapatita y el fosfato de calcio bifásico. 	<p>Punj, Singh y Singh (2021)</p> <p>Jazayeri et. al (2018)</p>
<p>Polímeros Naturales</p>	<p>Por lo general se utilizan en mezclas con polímeros sintéticos</p> <p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altamente biocompatibles y bioactivos - Biomimetizan la superficie celular - Pueden realizar un remodelamiento natural <p>Desventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se pueden moler en diversas formas por su baja resistencia a la temperatura - Contaminación microbiana - Débil resistencia mecánica - Tasa de degradación incontrolable - Algunos se obtienen a partir de animales y tienen elevados costos (i.e. colágeno) 	<p>Origen proteico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Colágeno</i>: proteína estructural presente en la piel, en tendones, en hueso, en cartílago y en maculaturas. Hay 20 tipos. Dispositivos de administración de medicamentos y en procesos de cicatrización de heridas. Piel artificial, sustitutos de injertos óseos, implantes dentales, implantes para incontinencia, tendones y vasos sanguíneos artificiales, implantes corneales, regeneración de nervios, regeneración de cartílago, piel y órganos. - <i>Gelatina</i>: vendajes para heridas, entrega de moléculas y medicamentos, aumenta la eficiencia de reparación ósea <p>Origen de polisacáridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Quitosano</i>: desarrollo de membranas e hidrogeles, la regeneración de nervios, piel y tejidos óseos y cartilaginosos la curación de heridas, - <i>Alginato</i>: apósito de heridas 	<p>Punj, Singh y Singh (2021)</p> <p>Jazayeri et. al (2018)</p>

Tabla 1. Grupos de biomateriales, características y algunos ejemplos de los más utilizados por grupo.

Clase de biomaterial	Descripción de propiedades	Ejemplos y aplicaciones	Ref
Sintéticos	<p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se pueden procesar de diversas formas. - Tienen un menor grado de biocompatibilidad. - Predictible y con propiedades reproducibles. - Algunos presentan una buena biodegradación (i.e. PCL). - Altamente biocompatibles debido a su estructura química basada en Carbono. <p>Desventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generan residuos y compuestos con altos índices de impurezas, impidiendo el crecimiento celular. - Algunos presentan baja bioactividad (i.e. PCL). - Productos de degradación pueden causar problemas. - No es posible esterilizarlos con altas temperaturas . 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Poliésteres</i>: bioestables y biodegradables: PC, PET, PGA, PLLA, PLA. - <i>Polyeteres</i>: PEEK, utilizado en aplicaciones ortopédicas. PEG y PEO, utilizados para brindar una mejor degradación a otros materiales para la administración de fármacos, administración de genes, estructuras en ingeniería de tejidos e implantes. - <i>Polioléfinas</i>: PE y PP, utilizados para suturas y mallas implantables. - <i>Siliconas</i>: aplicaciones oftalmológicas y en implantes de mama. 	<p>Bhatia y Bhatia (2016)</p> <p>Hacker, Krieghoff y Mikos (2019)</p> <p>Maitz (2015)</p>

Los materiales utilizados para el andamio deben ser biodegradables⁵ y durante este proceso los productos de degradación deben ser eliminados por el cuerpo fácilmente sin causar efectos adversos. Adicionalmente la velocidad de degradación debe estar sincronizada con la formación del tejido (Bhargava et. al. 2021).

Las estructuras deben conservar las propiedades mecánicas durante el tiempo de la regeneración para garantizar la estabilidad del tejido y evitar un fallo estructural del implante (Bhargava et. al. 2021).

El diseño de nuevos materiales está en continuo desarrollo y crecimiento, buscando optimizar las propiedades mencionadas y con diversos métodos de fabricación, siendo un área de la ingeniería de tejidos con gran potencial a investigar. Otras innovaciones que tiene la ingeniería de tejidos es que para probar la biocompatibilidad de biomateriales se pueden cultivar células en el laboratorio y obtener resultados preliminares acerca de su toxicidad y reacciones previo a utilizar animales en experimentación, lo cual ha hecho que decrezca la tasa de uso de animales en el laboratorio (Urzi et. al. 2023); también se pueden estudiar bajo condiciones que simulan un ambiente parecido al cuerpo con el uso de biorreactores (Martin, Wendt y Heberer. 2004) y su uso junto con la impresión 3D están permitiendo cada vez más el avance de medicina personalizada para imprimir medicamentos con dosis ideales para cada paciente (dos Santos et. al. 2021) y en poder crear implantes a la medida (Wong. et. al. 2015).

Fabricación de andamios celulares para ingeniería de tejidos

Como se mencionó anteriormente, el rendimiento de un implante está afectado por diversas variables. Junto con las características fisicoquímicas del material, las técnicas de fabricación y las geometrías de los andamios de crecimiento celular pasan a ser especialmente críticos. El diseño del implante no solo contribuye a las propiedades mecánicas del implante sino también a la comunicación celular (Losic, 2021).

Las propiedades y geometrías del implante están directamente relacionadas con las técnicas de fabricación, de allí que es de vital importancia garantizar la reproducibilidad y el control de los parámetros de obtención de la pieza para lograr un buen producto y con un desempeño óptimo (Rúa & Ramírez, 2020).

Dentro de las opciones actuales de fabricación se encuentran las técnicas denominadas convencionales o clásicas (debido a que han sido las más utilizadas a través del tiempo), y la fabricación aditiva la cual es más nueva y se ha potenciado en las últimas décadas con el rápido desarrollo de los sistemas de impresión en 3D (Muguruza, 2019).

La selección de la técnica más apropiada dependerá de factores como el material a imprimir, la geometría de la pieza a fabricar y la disponibilidad de materiales y equipamiento en términos de costos y tecnología.

⁵ **Biodegradación:** degradación gradual de un biomaterial mediada por una actividad biológica específica, puede ser por hidrólisis, degradación enzimática o ambos (Bhargava et. al. 2021).

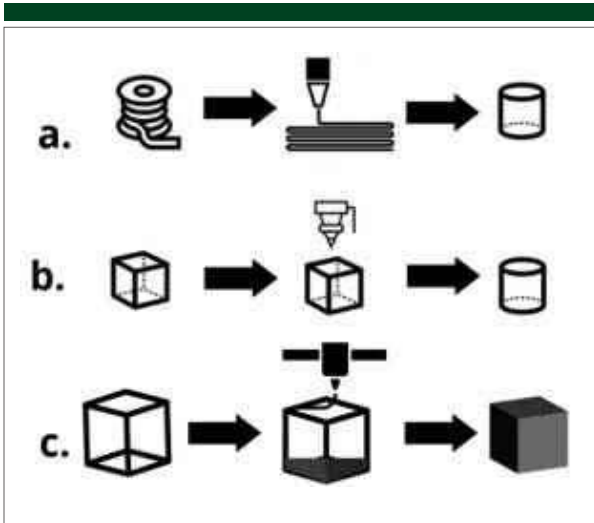


Figura 3. Técnicas de impresión 3D. a) Técnica aditiva. b) Técnica por sustracción c) Técnica por conformado. Imagen modificada de Gutierrez, 2023 (Gutierrez, 2023).

En la ingeniería de tejidos, la impresión 3D ha permitido la creación de andamios e implantes personalizados permitiendo adaptar forma y tamaño al paciente. Este proceso empieza con la obtención de una imagen médica, la cual posteriormente es tratada generando un modelo CAD lo cual permitirá su materialización mediante impresión 3D (Dadoo et al., 2021). Las técnicas de impresión permiten utilizar diversos materiales para fabricar guías para planificar cirugías y tratamientos o para directamente producir plataformas de crecimiento celular (Aimar et al., 2019). Actualmente existe una amplia diversidad de técnicas de impresión 3D en las cuales el material y la resolución de la impresión son los factores determinantes a la hora de decidir cual será la más conveniente (Chung et al., 2020).

Las técnicas de impresión 3D se basan en tres procesos principales que son: técnicas aditivas, en la cual se genera una pieza mediante la adición de un material capa por capa; sustractivas en la cual se parte de un bloque sólido en el cual se remueve el material sobrante hasta obtener la pieza final; o por conformado donde se hacen transformaciones del material usando moldes o fuerzas hasta obtener la pieza deseada (Tian et al., 2021). Eventualmente también podría existir una cuarta técnica denominada híbrida si se combinan algunas de las técnicas anteriormente mencionadas.

Las piezas 3D se pueden fabricar a partir de hilos muy delgados y depositarlos capa por capa en formas ordenadas o desordenadas (Praveena et al., 2022). También podemos partir con el material en polvo o gránulos e incluso láminas desordenadas (León et al., 2019). En muchos casos se

necesitará de temperatura y presión y hacer pasar el material a través de un orificio con forma más o menos compleja y continua, de manera tal que el material adquiera una sección transversal igual a la del orificio desordenadas (Reina, 2023). También se pueden incorporar procesos fotoquímicos en los cuales las reacciones químicas asociadas a la conformación y solidificación del material dependen de la luz a la cual está expuesto, como es en el caso de algunos polímeros (Bacha et al., 2021).

Uno de los métodos más populares para impresión 3D es el modelado por deposición fundida (también conocido como *fused deposition modeling* o FDM por sus siglas en inglés). En ingeniería de tejidos es altamente utilizada debido a su flexibilidad al momento de poder utilizar una amplia gama de materiales como polímeros, cerámicos y compuestos (Chung et al., 2020). El principio de la técnica FDM se basa en depositar el material capa por capa, siguiendo un camino definido en las dimensiones XY. Al terminar con este plano, el extrusor se eleva una capa en el plano Z para proseguir con la deposición de material (Suamte et al., 2023). Las ventajas de utilizar este método es que permite la extrusión o expulsión de polímeros termoplásticos sin utilizar disolventes orgánicos tóxicos, permitiendo seguridad a los operarios y evitando dañar el ambiente. A pesar de sus bondades, el proceso de fusión puede afectar directamente a las propiedades del material debido a las altas temperaturas que se manejan durante el proceso (Farid et al., 2019).

Por otro lado, la estereolitografía (*Stereolithography* o SLA según sus siglas en inglés) es una técnica de impresión 3D que permite fabricar sólidos por impresión secuencial utilizando materiales fotosensibles a la luz ultravioleta (UV). Este método tiene cuatro componentes principales, el tanque el cual contiene resina líquida⁶ fotosensible, el sistema dinámico, plataforma móvil y un láser UV (Suamte et al., 2023). Se caracteriza por obtener objetos impresos a una mayor resolución además de que ofrece una ventaja en la fabricación de objetos que se asemejan a las estructuras celulares en términos de diseño (Chung et al., 2020). Una limitación en cuanto al material utilizado en la técnica es que la resina utilizada puede ser citotóxica, limitando las aplicaciones potenciales de los objetos impresos ya que no podrían tener contacto con tejidos vivos (Chung et al., 2020) (Suamte et al., 2023).

A medida que evoluciona la tecnología se abren oportunidades para mejorar la impresión 3D. Una de las técnicas revolucionarias es la sinterización selectiva por láser (o *selective laser sintering* o SLS por sus siglas en inglés). Este método de impresión permite solidificar partículas de polvo en capas delgadas mediante el proceso de fabricación aditiva (Suamte

⁶ Es el material que se utiliza para la impresión 3D por estereolitografía, está compuesta a base de polímeros thermosets. (Zastrow, 2020))

Tabla 2. Técnicas de impresión 3D y materiales.

Materiales	Tecnología		
	FDM	SLA	SLS
Polímeros	✓	✓	✓
Materiales compuestos	✓	✓	✓
Cerámicos	✓	✓	✓
Metal	✓	✓	✓
Costo	++	+	+++
Fuente de energía	Energía térmica	Láser UV	Láser

Imagen de los autores.

et al., 2023). El funcionamiento de este método se debe a la fusión selectiva con el láser, en el que se disparan pulsos con precisión para fundir el polvo los cuales luego se solidifican, de esta manera se crea el andamio deseado. Este proceso se repite secuencialmente aplicando múltiples capas de polvo hasta obtener un objeto 3D (Chung et al., 2020). Cabe mencionar que los materiales utilizados en esta técnica pueden ser incluso metálicos. Los metales como el magnesio (Mg), zinc (Zn) y hierro (Fe) desempeñan un papel esencial en la ingeniería de tejidos debido a que son elementos esenciales para el funcionamiento de tejidos vivos y son degradables en el cuerpo (Mirkhalaf et al., 2023).

Con respecto a la actualidad de la UVG, el panorama con el uso de tecnología basada en impresión 3D es particularmente favorable ya que cuenta con una iniciativa que ofrece una serie de beneficios para los integrantes de la institución. La UVG tiene como misión formar profesionales comprometidos e ingeniosos y esto lo logra por medio de sus valores. Uno de ellos es el de innovación y emprendimiento, gracias a esto surge la creación del MakerLab para las carreras de ingeniería mecatrónica, electrónica y biomédica un espacio en donde la creatividad toma forma. En este espacio se encuentran varias impresoras 3D, las cuales están a disposición de los alumnos permitiendo la fabricación de todo tipo piezas, este espacio esta designado exclusivamente para proyectos universitarios lo que lo convierte en un espacio ideal realizar proyectos internos. En el 2017 se ensambló una de las primeras impresoras 3D en la universidad, la cual tenía la característica de auto calibrarse en el eje Z, permitiendo la fabricación de piezas, objetos y placas. Los proyectos de impresión realizados en el MakerLab hoy en día se utilizan con formato STL, el cual es uno de los formatos de archivo de impresión 3D más utilizados (Barrera, 2019).

Posteriormente, en el 2018, se creó un espacio conocido como makerspace D-Hive dirigido a docentes, personal administrativo y todas las carreras de la UVG permitiendo poner a disposición de toda la comunidad universitaria tecnología como cortadoras láser, escáner 3D, termoformadoras, máquinas de coser, planchas de transferencia de calor, distintas herramientas de mecánica, cortadoras de vinil e impresoras 3D. Esta iniciativa nace para minimizar las barreras que existen entre una idea y poder materializarla (Comercial 2018). Actualmente en este año (2023) este espacio cuenta con nueve impresoras 3D Ultimaker de filamento que trabajaban bajo el principio de modelado por deposición fundida (FDM), las cuales tienen la capacidad de imprimir geometrías complejas utilizando materiales de grado industrial tales como PLA, NYLON, TPU, CPE y policarbonato. Un ejemplo del gran impacto de esta infraestructura en nuestra comunidad universitaria fue evidenciado durante la emergencia por la pandemia COVID-19 en la cual en este espacio se fabricaron marcos plásticos para caretas de protección (Barrera, 2020).

Aplicaciones y posibles usos de la ingeniería de tejidos

Guatemala es un país en vía de desarrollo, con un gran potencial de innovación en el área de la ciencia y la tecnología. Por su parte, la ingeniería biomédica es una carrera que inició en el país a partir del año 2019, en las universidades Galileo, Del Valle y Mariano Gálvez.

Como ya se ha mencionado a través del artículo, la ingeniería de tejidos, la impresión 3D y la medicina regenerativa ofrece múltiples alternativas para diversidad de aplicaciones. Entre los tejidos más explorados desde este campo se encuentran la piel, el sistema cardiovascular, el sistema óseo y el sistema nervioso, (Roldán et al., 2016). Poco a poco nuevos tejidos y problemáticas médicas avanzadas se han ido sumando a la lista, como soluciones a problemas de miocardio, válvulas, esófago, tráquea e incluso vasos sanguíneos (Fuchs et al., 2001).

El desarrollo y uso de la ingeniería de tejidos en el mundo aumenta cada año exponencialmente debido a las múltiples posibilidades que se pueden ofrecer y Guatemala no debería ser la excepción a esta tendencia. Para mencionar un caso específico donde podríamos entender de una forma más clara el impacto de esta área en nuestra comunidad, daremos el ejemplo de la captación, donación y el proceso de trasplante de órganos. En Guatemala, la cultura de donación de órganos es baja, limitándose solo a dos hospitales capaces de contar con donaciones, de órganos limitados, desgraciadamente, los trasplantes no satisfacen la creciente demanda de pacientes con insuficiencia orgánica terminal (García-Gallont, et al., 2015).

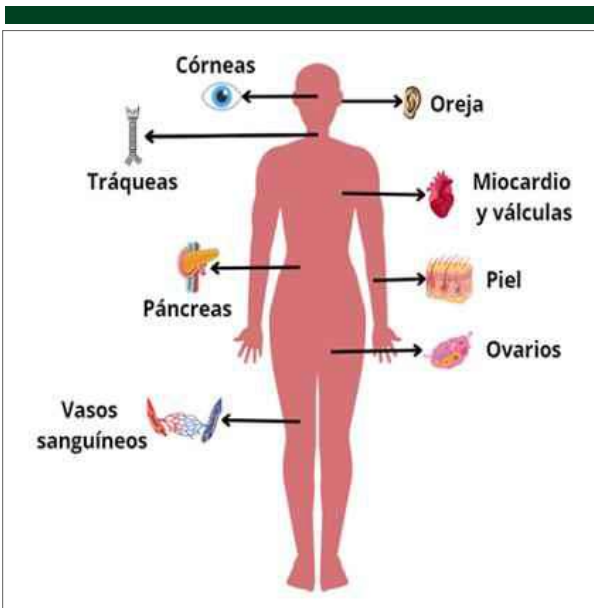


Figura 4. Posibles aplicaciones de bioimpresión 3D. Imagen de los autores.

Múltiples reportes a nivel mundial registran las bondades de la ingeniería de tejidos en el tratamiento de enfermedades degenerativas, reducir el rechazo a tejidos, brindar apoyo a nivel de distintas áreas médicas y brindar alternativas a las donaciones de órganos (Roldán et al., 2016). A continuación, describiremos algunas aplicaciones donde podemos ver el impacto de trabajar en este nuevo campo del conocimiento Figura 4.

- **Piel:** En cuanto a la aplicación de la ingeniería de tejidos en piel, muchos de los progresos se encuentran dirigidos a la creación de sustitutos dérmicos, epidérmicos y compuestos que pueden ser usados para el reemplazo de piel en quemaduras, detectar materiales corrosivos, conocer sobre las corrientes eléctricas en la piel y para la evaluación de fármacos o productos de cosmética disminuyendo el uso de modelos animales, que en otros países aún se encuentra vigente, mientras que en Guatemala es regulado por el decreto 05-2017, conocida como la Ley de Protección y Bienestar Animal, dando con la ingeniería de tejidos una alternativa para experimentación (Groeber et al., 2011). Con respecto a Guatemala, cada año, se reciben aproximadamente 402 personas, solo en el mes de diciembre, que resultan con quemaduras graves debido a accidentes con líquidos a altas temperaturas y fuegos artificiales (Mspas, 2022) de allí que la ingeniería de tejidos puede ser una opción terapéutica para disponer de constructos tisulares y con disposición relativamente rápida para facilitar los procesos de cicatrización y regeneración tisular. De esta manera se evita el uso de injertos autólogos.

- **Sistema cardiovascular:** Según estudios del gobierno de Guatemala durante el 2020, la mortalidad por enfermedades asociadas al sistema cardiovascular fue de 17.622, entre los cuales los problemas más frecuentes fueron infartos, derrames cerebrales, insuficiencia cardiaca, arritmias y problemas arteriales periféricos. (Mspas, 2020) lo que evidencia la necesidad de intervenir en este ámbito para lograr un alto impacto en el bienestar de salud de la nación. Los problemas cardiovasculares no solo representan disminución de la calidad de vida del paciente sino también muertes prematuras lo que se traduce en altos costos para el sistema. En esta problemática varios de los estudios que se concentran en el sistema cardiovascular desde la ingeniería de tejidos buscan combinar materiales y células regenerativas para brindar nuevas opciones de tratamiento. Un ejemplo de ello es la posibilidad de regenerar tejido cardiaco tras un infarto de miocardio usando materiales flexibles, hidrogeles cargados con células madre o parches que permiten ser portadores de moléculas e incluso ser estimulados eléctricamente para favorecer la repoblación celular del lugar afectado. Otro ejemplo es el desarrollo y optimización de stents biodegradables, que son implantados y tienen una vida corta/mediana con el fin de solo generar la apertura de las arterias permaneciendo en el cuerpo solo el tiempo necesario evitando que el cuerpo posteriormente reaccione contra el. Un último ejemplo es también la fabricación de válvulas cardiacas que pueden imprimirse por tecnologías 3D y con la posibilidad revolucionaria de adaptarse a estructuras específicas de una forma personalizada e incluso cambiar su configuración estructural y física lo cual puede ser de alto impacto en pacientes pediátricos en proceso de desarrollo, en el cual el caso ideal sería que el implante se adaptará al crecimiento anatómico y funcional con el paso del tiempo (Konsek et al., 2023) disminuyendo la cantidad de paros cardíacos y muertes prematuras en la población. Además, ahorrando algunos de los riesgos que conlleva una prótesis de válvula.

- **Hueso:** Enfermedades que involucran el sistema óseo son muy frecuentes en poblaciones de todas las edades por accidentes, enfermedades congénitas o degenerativas La osteoporosis afecta a una de cada tres mujeres y uno de cada ocho hombres, mayores a lo largo de su vida (Gil&Martínez, 2016), lo cual los hace especialmente susceptible a fracturas. Las cirugías ortopédicas y los procesos de recuperación de pacientes implican para el sistema nacional una gran inversión de tiempo y dinero. Según el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se calcula que los implantes de cadera, prótesis u operaciones pueden representar un costo de 5.000 (640 USD), hasta 25.000 (3.190USD) por paciente (IGSS, 2022). Adicionalmente en algunos casos los implantes como es el caso de los sistemas fijadores de fractura una vez cumplido el plazo deben ser removidos del cuerpo lo cual implica alto riesgo de infecciones, mayor cantidad de gastos médicos, incapacidad e incomodidad y dolor del

paciente (Widmer, 2001) (Thomas, 2014) (Bairagi&Mandal, 2022). Otro problema adicional es la aparición de alergias o rechazos a materiales que no son tan compatibles con las condiciones específicas del paciente (Kunutsor et al., 2015). En vista de disminuir estos problemas y sumar una nueva opción terapéutica, la ingeniería de tejidos ofrece soluciones que incluye la selección y diseño de nuevos biomateriales, la potenciación del tratamiento mediante el uso de moléculas osteoprogenitoras y la impresión 3D para generar estructuras donde las células se puedan comunicar entre ellas para facilitar y agilizar el proceso de regeneración ósea (Jakob et al., 2013).

• **Otros tejidos:** La impresión 3D ha ayudado en otras áreas como en la regeneración de córneas que benefician a más de 1.5 millones de personas y con esto se puede ayudar a pacientes con problemas de ceguera (Ghezzi et al., 2015) (Alicia, 2013). También se están tratando ovarios que cuentan con padecimientos tempranos, ayudando a la fertilidad por medio de tratamiento con células madre, activación *in-vitro* o andamios (Ghahremani-Nasab et al., 2013), y en un futuro las impresiones 3D de ovarios, que han demostrado su funcionalidad en pruebas en ratones hembra (Laronda et al., 2017). Otro órgano en el que se ha investigado en este campo es el páncreas. Se han realizado pruebas en páncreas impresos en 3D, para soluciones a la diabetes tipo 1, dónde el tratamiento suele ser el trasplante de células pancreáticas de islotes (Kim et al., 2019).

La impresión 3D también es muy útil en la obtención de modelos quirúrgicos donde la práctica clínica debe ser adquirida por fuera del paciente. Modelos de tráqueas obtenidos por 3D son una opción para entrenar a personal en procesos de intubación en casos de problemas respiratorios (cricotiroidotomía) (Doucet et al., 2017).

Ingeniería de tejidos en Guatemala

La tecnología de la ingeniería de tejidos no es ajena a nuestro país y poco a poco nos vamos acercando a ella. Hoy en día ya se inician las gestiones y diseños de nuevos laboratorios, como centros que tratan infertilidad, cultivos celulares de células madre umbilicales y utilizarlas mismas para tratamientos a diferentes situaciones médicas.

Aunque ya vemos una intención de modernizarnos en esta dirección, aún es necesario unir esfuerzos a nivel empresarial, académico y político para hacer que todas estas herramientas lleguen a todas las poblaciones que lo necesitan y que no sea solo una opción para aquellos que tienen los recursos económicos. Por poner un ejemplo sencillo, la impresión 3D inicialmente era una tecnología muy exclusiva y con pocos lugares donde se practicaba, hoy en día mucha población infantil, adolescente, y adulta puede tener una en casa para diseñar sus propios modelos y dejar volar la imaginación en construcciones creativas en diferentes direcciones.

La impresión 3D en el país se emplea en diferentes usos como lo es en fabricación de accesorios como aretes, llaveros, obras de arte, juguetes, etc. En medicina también se está usando esta tecnología para poder hacer modelos quirúrgicos y otras herramientas como soportes e instrumentos de laboratorio que facilitan experimentos y procesos industriales. Ahora el gran reto es poder imprimir materiales biocompatibles que sean implantables y poder llegar a usar estos andamios para que combinados con las células y las moléculas puedan ser una opción para tratar enfermedades sin que llegue a afectar de ninguna manera la bioética determinada por el país, donde cada centro de investigación y hospital, ya sean privados o públicos, debe de contar con un comité de ética donde los casos sean expuestos y logren regular las aplicaciones de la ingeniería de tejidos, según lo dice el Artículo 158 del Código de Guatemala, decreto 90-97 del Congreso de la República (Díaz, 2010). Al llegar al punto de la introducción de ingeniería de tejidos al país, nos podemos hallar con retos debido a la falta de regulaciones de más leyes sobre la bioética, por lo que se necesitaría de una nueva entidad que regule leyes específicas de bioética a nivel nacional, que determine las prácticas correctas e incorrectas específicas.

El sueño de poder tener centros especializados donde podamos fabricar órganos y tejidos en el laboratorio tendrá como fin principal poder ser un espacio en los centros hospitalarios donde se pueda cumplir toda la cadena de producción que incluya la obtención de una biopsia del paciente, el aislamiento y expansión de las células, el cultivo de estas células en andamios 3D y para finalizar el proceso, su reimplantación en el paciente.

Conclusiones

- La ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa son nuevas áreas de la ciencia en la cuales materiales, células y moléculas son combinadas para crear tejidos y órganos para mejorar la calidad de la raza humana.
- Existe una amplia variedad de biomateriales para fabricación de andamios y poder aplicarlos en regeneración tisular.
- La tecnología de fabricación aditiva y especialmente la tecnología de impresión 3D ofrece múltiples opciones para imprimir diferentes tipos de materiales y estructuras dirigiéndose a la medicina personalizada que busca hacer implantes que se adaptan al paciente y no viceversa.
- Guatemala cuenta con gran potencial de innovación en el área científica, y la bioimpresión 3D aporta a la mejora de tratamientos médicos del país. La generación de nuevo

conocimiento y la incorporación de tecnología de punta que ya se está llevando a cabo en otros países requiere de un esfuerzo mancomunado desde la perspectiva de diferentes sectores como el académico, el industrial, el empresarial y el político para poder incursionar en estas nuevas tecnologías.

- Uno de los mayores retos de la ingeniería de tejidos es hacerla más asequible a toda la población reduciendo costos, optimizando procesos sin afectar la calidad de los resultados y permitir su introducción dentro de la legislación y demostrar las aplicaciones que se pueden tener sin afectar la bioética establecida.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad del Valle de Guatemala por la oportunidad de poder difundir información sobre esta nueva área de tecnologías dirigidas al sector salud. También agradecemos a la docente Mónica Echeverry Rendón por incentivarlos y motivarnos a esta aventura de escribir nuestro primer artículo científico, por su paciencia y guianza. Además agradecemos a la Ing. Cecilia Stefania Marsicovetere Fanjul encargada del espacio DHive por haber apoyado en la revisión de información sobre la disponibilidad del equipo de la universidad.

Bibliografía

- Aimar, A., Palermo, A., & Innocenti, B. (2019). The role of 3D printing in medical applications: a state of the art. *Journal of healthcare engineering*, 2019.
- Alicia, M. (2023, February 2). *Proyectos de bioimpresión: órganos y tejidos impresos en 3D*. 3Dnatives. <https://www.3dnatives.com/es/proyectos-bioimpresion-organos-tejidos-impresos-3d-070420202/>
- Bacha, T. W., Manuguerra, D. C., Marano, R. A., & Stanzione, J. F. (2021). Hydrophilic modification of SLA 3D printed droplet generators by photochemical grafting. *RSC advances*, 11(35), 21745-21753.
- Bairagi, D., & Mandal, S. (2022). A comprehensive review on biocompatible Mg-based alloys as temporary orthopaedic implants: Current status, challenges, and future prospects. *Journal of Magnesium and Alloys*, 10(3), 627-669.
- Barrera, P. (2019, marzo 13). *MakerLab: el laboratorio-semillero con las máquinas más increíbles*. Actualidad UVG; Noticias UVG. <https://noticias.uvg.edu.gt/makerlab-mecatronica-ingenieria-electronica-uvg-impresora-3d-circuitos-impresos>
- Barrera, P. (2020, abril 23). Nos unimos a la comunidad maker imprimiendo marcos para caretas de protección. Actualidad UVG; Noticias UVG. <https://noticias.uvg.edu.gt/marcos-caretas-proteccion-3d-uvg-dhive/>
- Bhatia, S., & Bhatia, S. (2016). Natural polymers vs synthetic polymer. *Natural polymer drug delivery systems: nanoparticles, plants, and algae*, 95-118.
- Bandyopadhyay, A., & Bose, S. (Eds.). (2013). *Characterization of biomaterials*. Newnes.
- Bhargava, A. C., Mains, K., Siu, A., Gu, J., Zarzar, J., Yi, L., & Yuk, I. H. (2021). High-throughput, fluorescence-based esterase activity assay for assessing polysorbate degradation risk during biopharmaceutical development. *Pharmaceutical Research*, 38, 397-413.

- Cao, Y., Vacanti, J. P., Paige, K. T., Upton, J., & Vacanti, C. A. (1997). Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plastic and reconstructive surgery*, 100(2), 297. https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/1997/08000/transplantation_of_chondrocytes_utilizing_a.1.aspx
- Chanes-Cuevas, O. A., Perez-Soria, A., Cruz-Maya, I., Guarino, V., & Alvarez-Perez, M. A. (2018). Macro-, micro-and mesoporous materials for tissue engineering applications. *AIMS Materials Science*, 5(6).
- Chung, J. J., Im, H., Kim, S. H., Park, J. W., & Jung, Y. (2020). Toward biomimetic scaffolds for tissue engineering: 3D printing techniques in regenerative medicine. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8.
- Comercial, R. (2018, julio 12). *El Makerspace D-Hive ya está abierto*. Prensa Libre. <https://www.prensalibre.com/economia/vida-empresarial/el-makerspace-dhive-ya-esta-abierto/>
- Dadoo, A., Jain, S., Mowar, A., Bansal, V., & Trivedi, A. (2021). 3D printing using CAD technology or 3D scanners, a paradigm shift in dentistry-a review. *Int. J. Med. Dent. Res*, 1, 35-40.
- Díaz, M., (2010). *Los comités de bioética en los hospitales públicos y privados de Guatemala* [Tesis de licenciatura]. Universidad del ISTMO de Guatemala.
- Dolcimascolo, A., Calabrese, G., Conoci, S., & Parenti, R. (2019). Innovative biomaterials for tissue engineering. In *Biomaterial-supported tissue reconstruction or regeneration*. IntechOpen.
- Donnalaja, F., Jacchetti, E., Soncini, M., & Raimondi, M. T. (2020). Natural and synthetic polymers for bone scaffolds optimization. *Polymers*, 12(4), 905.
- Dos Santos, J., de Oliveira, R. S., de Oliveira, T. V., Velho, M. C., Konrad, M. V., da Silva, G. S., ... & Beck, R. C. (2021). 3D printing and nanotechnology: a multiscale alliance in personalized medicine. *Advanced functional materials*, 31(16), 2009691.
- Doucet, G., Ryan, S. F., Bartellas, M., Parsons, M. H., Dubrowski, A., & Renouf, T. (2017). Modelling and manufacturing of a 3D printed trachea for cricothyroidotomy simulation. *PubMed*, 9(8), e1575. <https://doi.org/10.7759/cureus.1575>
- Eldeeb, A. E., Salah, S., & Elkasabgy, N. A. (2022). Biomaterials for tissue engineering applications and current updates in the field: A comprehensive review. *AAPS PharmSciTech*, 23(7).
- Farid Eltom, Zhi, G., & Ameen, M. (2019). Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2019, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2019/3429527>
- Fuchs, J. R., Nasser, B. A., & Vacanti, J. P. (2001). Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *The Annals of thoracic surgery*, 72(2), 577-591.
- Fonseca, D. R., Sobreiro-Almeida, R., Sol, P. C., & Neves, N. M. (2018). Development of non-orthogonal 3D-printed scaffolds to enhance their osteogenic performance. *Biomaterials science*, 6(6), 1569-1579.
- García-Gallont, R., Matesanz, R., & Delmonico, F. L. (2015). Organ donation and transplantation in Central America. *Transplantation*, 99(3), 459-460.
- Ghahremani Nasab, M., Ghanbari, E., Jahanbani, Y., Mehdizadeh, A., & Yousefi, M. (2020). Premature ovarian failure and tissue engineering. *Journal of cellular physiology*, 235(5), 4217-4226.
- Ghezzi, C. E., Rnjak-Kovacina, J., & Kaplan, D. L. (2015). Corneal tissue engineering: recent advances and future perspectives. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 21(3), 278-287.
- Gil, A., Martínez, S., (2016) Osteoporosis. Conocimiento sobre prevención, tratamiento y complicaciones de estudiantes universitarios. *Rev. Fac. Med*, 1(20): II Época, Ene-Jun. pp. 29-3
- Groeber, F., Holeiter, M., Hampel, M., Hinderer, S., & Schenke-Layland, K. (2011). Skin tissue engineering-in vivo and in vitro applications. *Advanced drug delivery reviews*, 63(4-5), 352-366.
- Guierrez, D. (2023, May 31). *Tips para elegir entre la fabricación sustractiva o aditiva*. [Http://Intelligy.com/](http://Intelligy.com/). <https://intelligy.com/blog/2023/05/15/tips-para-elegir-entre-la-fabricacion-sustractiva-o-aditiva/>

- Habib, F. N., Nikzad, M., Masood, S. H., & Saifullah, A. B. M. (2016). Design and development of scaffolds for tissue engineering using three-dimensional printing for bio-based applications. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 3(2), 119-127.
- Hacker, M. C., Krieghoff, J., & Mikos, A. G. (2019). Synthetic polymers. In *Principles of regenerative medicine* (pp. 559-590). Academic press.
- IGSS. (2022, March 1). *El IGSS fabrica prótesis y órtesis para pacientes amputados*. Noticias IGSS. Recuperado el 23 de septiembre de 2023.
- Jakob, F., Ebert, R., Ignatius, A., Matsushita, T., Watanabe, Y., Groll, J., & Walles, H. (2013). *Bone tissue engineering in osteoporosis*. *Maturitas*, 75(2), 118-124.
- Jazayeri, H. E., Rodriguez-Romero, M., Razavi, M., Tahriri, M., Ganjawalla, K., Rasoulianboroujeni, M., ... & Tayebi, L. (2018). The cross-disciplinary emergence of 3D printed bioceramic scaffolds in orthopedic bioengineering. *Ceramics International*, 44(1), 1-9.
- Kim, J., Kang, K., Drogemuller, C. J., Wallace, G. G., & Coates, P. T. (2019). Bioprinting an artificial pancreas for type 1 diabetes. *Current diabetes reports*, 19, 1-10.
- Konsek, H., Sherard, C., Bisbee, C., Kang, L., Turek, J. W., & Rajab, T. K. (2023). Growing heart valve implants for children. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(4), 148.
- KruszeInicki, K. S. (2020). Mouse with human ear. <https://www.abc.net.au/science/articles/2006/06/02/1644154.html>
- Kunutsor, S. K., Whitehouse, M. R., Blom, A. W., Beswick, A. D., & Inform Team. (2015). Re-infection outcomes following one-and two-stage surgical revision of infected hip prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(9), e0139166.
- Lane, J.M., Mait, J.E., Unnanantana, A., Hirsch, B.P., Shaffer, A.D., Shonuga, O.A. (2011). *Materials in Fracture Fixation*. *Comprehensive Biomaterials* (Vol. 6).
- Laronda, M. M., Rutz, A. L., Xiao, S., Whelan, K. A., Duncan, F. E., Roth, E. W., ... & Shah, R. N. (2017). A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nature communications*, 8(1), 15261.
- León, M., Marcos-Fernández, Á., & Rodríguez-Hernández, J. (2019). Impresión 3D con materiales elásticos.
- Losic, D. (2021). Advancing of titanium medical implants by surface engineering: Recent progress and challenges. *Expert opinion on drug delivery*, 18(10), 1355-1378.
- Maitz, M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 161-176.
- Martin, I., Wendt, D., & Heberer, M. (2004). The role of bioreactors in tissue engineering. *TRENDS in Biotechnology*, 22(2), 80-86.
- Mirkhalaf, M., Men, Y., Wang, R., No, Y., & Zreiqat, H. (2023). Personalized 3D printed bone scaffolds: A review. *Acta Biomaterialia*, 156, 110-124.
- Mspas. (2020). Análisis de Situación de Enfermedades No Transmisibles 2020. <https://epidemiologia.mspas.gob.gt/phocadownload/userupload/enfermedades-no-transmisibles/analisis-ent-2020.pdf>
- Mspas. (2022). Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social - Servicios de salud brindaron atención a casi 10 mil personas. www.mspas.gob.gt.
- Murphy, C. M., O'Brien, F. J., Little, D. G., & Schindeler, A. (2013). Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad. In *European Cells and Materials* (Vol. 26, pp. 120-132). AO Research Institute Davos.
- Muguruza Blanco, A. (2019). Contribución a las tecnologías de fabricación aditiva para la obtención de piezas multimaterial, combinando la impresión 3D por máscara con la impresión funcional mediante sistemas InkJet.
- Nikolova, M. P., & Chavali, M. S. (2019). Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioactive Materials*, 4, 271-292.