

BIOIMPRESIÓN 3D: PRODUCCIÓN DE TEJIDO ÓSEO Y SUS DISTINTAS APLICACIONES

3D BIOPRINTING: PRODUCTION OF BONE TISSUE AND ITS DIFFERENT APPLICATIONS

Ana P. Jara-y-Rivera, Elizabeth Vargas-Castillo, Jimena Yañez-Apam

¹Facultad de Ciencias Biológicas, Licenciatura en Biotecnología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Boulevard Capitán Carlos Camacho Espíritu, Cd Universitaria, Cnel. Miguel Auza, 72570 Puebla, Pue.

anapaola1597@gmail.com, liz_2405@hotmail.com, jya2396@hotmail.com

2017

RESUMEN

Las bioimpresoras 3D permiten la fabricación de estructuras biológicas que pueden ser trasplantadas o utilizadas en la experimentación médica. Esto se logra con la impresión de capa tras capa en tres dimensiones y a diferencia de las impresoras tradicionales que utilizan plástico o papel, utiliza biomateriales y células vivas elegidas de acuerdo con el propósito de la estructura a imprimir.

Pese a tener relativamente poco tiempo de haber sido construidas con este fin, ya se ha conseguido revolucionar el ámbito médico al tener casos de fabricación de algunos órganos que, en su gran mayoría, aún no han sido probados en humanos. Así como tejidos como piel, cartílago, vasos sanguíneos y hueso.

Por esta razón, el presente artículo busca proporcionar conocimientos sobre la bioimpresión 3D, comenzando con un panorama breve y general de su historia y continuando con la utilización de esta tecnología en el área médica, específicamente en la impresión de tejido óseo, así como sus múltiples y crecientes aplicaciones.

Palabras clave: Cultivos celulares, Bioimpresión 3D, Tejido óseo, Terapia clínica, Bio-tinta, Medicina regenerativa, Ingeniería de tejidos.

ABSTRACT

3D bioprinters allow the fabrication of biological structures that can be transplanted or used in medical experimentation. This is achieved with the printing of layer-by-layer in three dimensions and unlike traditional printers that use plastic or paper, using biomaterials and living cells chosen according to the purpose of the structure to be printed. Despite having relatively little time to be built for this purpose, 3D bioprinters has already revolutionized the medical field to have cases of manufacturing of some organs which for the most part, have not been tested in humans yet. As well as tissues such as skin, cartilage, blood vessels and bone. For this reason, this article seeks to provide knowledge about 3D bioprinting, starting with a brief and general overview of its history and continuing with the use of this technology in the medical area, specifically in the impression of bone tissue, as well as its multiple and growing applications.

Keywords: Cell cultures, 3D bioprinting, bone tissue, clinic therapy, bio-ink, regenerative medicine, tissue engineering

Introducción

Una de las tecnologías de creciente incorporación en la industria como en estudios de diseño, agencias de publicidad y centros educativos, es la de las impresoras 3D utilizadas por los diseñadores para materializar sus diseños virtuales creados en un software de modelado (Chimbo *et al.*, 2016).

Las tecnologías de impresión 3D están basadas en las denominadas "tecnologías de procesos aditivos". Este concepto de fabricación aditiva describe a las tecnologías en

las que un objeto es creado mediante la definición de una secuencia de capas (Chimbo *et al.*, 2016).

El empleo de las impresoras 3D en diversos campos, ha cobrado gran importancia en la actualidad, particularmente en el ámbito médico; ya que en todo el mundo millones de personas viven con alguna deficiencia que requiere atención especializada. En busca de dichas soluciones se plantean prototipos en el área de la medicina, los cuales servirán de apoyo para la elaboración de procedimientos quirúrgicos complejos o la fabricación de prótesis (Chimbo *et al.*, 2016).

La bioimpresión 3D está siendo aplicada a la medicina regenerativa para hacer frente a la necesidad de tejidos y órganos adecuados para el trasplante. En comparación con la impresión no biológica, la bioimpresión 3D implica complejidades adicionales, tales como la elección de materiales, tipos de células, factores de crecimiento y diferenciación, y desafíos técnicos relacionados con la sensibilidad de las células vivas y la construcción de tejidos (Chimbo *et al.*, 2016).

El modelo a imprimir surge de la digitalización de imágenes del paciente, obtenidas mediante técnicas no invasivas de diagnóstico como radiografías, resonancia magnética nuclear o tomografía computada. Los materiales a utilizar dependen de las características estructurales y mecánicas deseadas según la pieza a imprimir. En general se utilizan metales, cerámicos o polímeros biocompatibles que al ser implantados pueden actuar como soporte para el crecimiento de las células del mismo paciente (Chimbo *et al.*, 2016).

Breve reseña histórica de la impresión 3D

La historia de las impresoras 3D se remonta al año 1983, cuando Charles Hull inventa el método de la estereolitografía (SLA), proceso de impresión orientado a maquetas para la prueba de prototipos antes de su fabricación en cadena. Tres años más tarde,

en 1986 crea 3DSystems, empresa líder en el mercado que permitió el uso a nivel industrial de este proceso (Reyes, 2017).

Algunos años más tarde, entre 1989 y 1990, Steven Scott Crump, fundador de Stratasys, desarrolló la técnica de Modelado por Deposición Fundida (FDM), que consistía en la creación de objetos tridimensionales mediante la superposición de capas de material fundido, que posteriormente solidificaba con la forma deseada (Chimbo *et al.*, 2016).

Durante la década de los noventa, se refinan gran parte de estas tecnologías a nivel industrial y surgen interesantes proyectos paralelos, destacando el de dos estudiantes del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), quienes en 1993 diseñaron un modelo de impresión 3D por inyección. Un año más tarde fundaron su propia empresa, Z Corporation, la cual fue adquirida en 2012 por 3DSystems. A partir de este momento, la impresión 3D se perfiló como una revolución en el mercado (Chimbo *et al.*, 2016).

El origen de las bioimpresoras 3D

A pesar de que la bioimpresión 3D es considerada una tecnología reciente, su origen se remonta alrededor del año 1907, con un biólogo estadounidense de nombre Ross Harrison, que empezó a cultivar tejidos *in vitro*, fundamentando así las bases del cultivo celular moderno (García *et al.*, 2011). Otros biólogos continuaron su trabajo en la década de 1950 y 1960, tratando de reconstruir en 3D un tejido *in vitro* mediante procesos de auto ensamble. Gracias a esto se empieza a reconocer y entender la importancia de los conceptos de fusión de los componentes de un tejido, que actualmente son la base principal de la bioimpresión 3D (García *et al.*, 2011).

La bioimpresión 3D se desarrolla en la década de 1990, a partir de la idea de implementar la impresión para tejido vivo. Lo que llevó a los científicos a seleccionar tamaños apropiados de boquillas que coincidieran con el rango de tamaño de la

mayoría de las células, que es entre 40µm y 50µm. De igual forma, analizaron si las células podrían sobrevivir en los cabezales cuando se hiciera la inyección, para lo cual realizaron ensayos a diferentes temperaturas, entre 250-350°C obteniendo resultados favorables. Finalmente, limpiaron y esterilizaron los cabezales, y colocaron materiales como células y soluciones, creando así las primeras *biotintas* (García *et al.*, 2011).

Una vez probado el sistema, esta tecnología avanzó y fue probada en animales, lo que permitió a los científicos averiguar cómo imprimir células madres extraídas previamente de líquido amniótico y cómo formar tejido óseo (García *et al.*, 2011).

Fundamentos de una bioimpresora 3D

Para la bioimpresión de un tejido, se deben cumplir diversos requisitos como la biocompatibilidad o la porosidad del mismo, pero el punto más importante es que el nuevo tejido sea del tamaño adecuado para ajustarse al área que se desea reparar. Además se busca que las bases aplicadas en las terapias de regeneración se adapten de la manera correcta al tejido propio del cuerpo y que se puedan reparar tejidos de distintos tamaños (Li *et al.*, 2017).

La bioimpresión permite la creación de estructuras en 3D que se mimeticen únicamente con el tejido u órgano que se desea reparar, ya que se combina con diversas tecnologías que utilizan imágenes médicas de los pacientes para obtener información tridimensional de ese tejido u órgano (Seol *et al.*, 2012; Sun *et al.*, 2005; Melchels *et al.*, 2011). Estas imágenes se recopilan y se guardan en un archivo que posteriormente, con procesos de ingeniería, se convertirá en la información necesaria para la bioimpresión. Se crean los modelos necesarios de los tejidos y órganos reflejando la anatomía que no está dañada con ayuda de tecnologías como diseño y fabricación asistido por computadora (CAD y CAM por sus siglas en inglés respectivamente), que generan códigos reconocibles y ejecutables por la impresora.

De esta forma se consigue generar tejidos con la arquitectura interior correcta que permita una regeneración eficiente (Young-Joon et al., 2014).

Con el paso del tiempo, se han desarrollado diversas técnicas de fabricación aplicadas a la ingeniería de tejidos, tales como la impresión por inyección de tinta, la bioextrusión, la impresión por láser y la fotopolimerización (Seol et al., 2014; Chang et al., 2011)

Bioimpresión basada en chorro

Es una técnica en la que se crean estructuras en 2D y 3D por el uso de gotas (de orden picolitros) de bio-tinta en capas sobre un sustrato (Minorov et al., 2003; Xu et al., 2009). Con esta técnica se obtienen resoluciones que son relativamente altas; sin embargo, la viabilidad de las células impresas disminuya si se compara con otros mecanismos. Debido a la naturaleza de las gotas, se deben utilizar materiales de baja viscosidad (Lee et al., 2009). Los tejidos fabricados con esta técnica son débiles, y es difícil que conserven su forma y soporten los cambios después de ser implantados (Xu et al., 2009; Cui et al., 2009).

Bioextrusión

Los sistemas basados en extrusión constan de un flujo continuo, por medio de una microboquilla, de células mezcladas con hidrogeles para la fabricación de estructuras en 2D o 3D. Una vez impresos los patrones 2D, los geles se solidifican por procesos físicos o químicos, y se pueden crear estructuras 3D apilando capas de patrones 2D. Este tipo de bioimpresión permite el uso de biomateriales de viscosidades mayores (Smith et al., 2004; Yan et al., 2005); además que las estructuras fabricadas mediante este proceso tienen una viabilidad celular mayor al 90% (Young-Joon et al., 2014)

Bioimpresión integrada

Se ha desarrollado un sistema híbrido para lograr una impresión que utilice un biopolímero sintético junto con células cargadas en un hidrogel para obtener tejidos

con una resistencia mecánica alta, todo esto porque las estructuras creadas únicamente a base de hidrogeles no son suficientemente resistentes ni de los tamaños y formas adecuadas para la aplicación médica (Young-Joon *et al.*, 2014).

Materiales y funcionamiento general de una biopresora.

Hoy en día, el mecanismo más común de las bioimpresoras en el ámbito médico es la inyección de bio-tinta y no es muy diferente respecto a las impresoras que usualmente utilizamos. En pocas palabras consiste en impresoras con celdas que contienen células previamente tratadas y que, mediante un programa especializado, son inyectadas sobre una matriz de soporte para las células, hasta crear la estructura deseada, la cual tiene los requerimientos necesarios para mantener el tejido en óptimas condiciones (Menéndez, 2017).

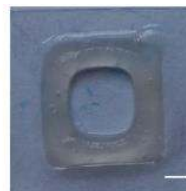
Todo comienza en un laboratorio, donde células del paciente, ya sean células madre o extraídas a través de una biopsia, se cultivan y multiplican. Para ello se colocan en recipientes redondos de cristal o plástico totalmente estériles conocidos como cajas de Petri, llenas de nutrientes que permitirán su desarrollo (Menéndez, 2017).

Posteriormente se mezclan con un gel lo que origina la bio-tinta, un líquido transparente que se introducirá en un cartucho. Cabe señalar que la composición de la tinta dependerá de la naturaleza y complejidad del tejido a imprimir (Leal, 2015).

Un grupo de investigadores dependiente de la Universidad de Bristol en el Reino Unido diseñaron una nueva biotinta que contiene células madre. Donde mencionan que, si bien ha habido avances significativos en la tecnología de impresión, el progreso ha sido limitado por la tasa de desarrollo de biotintas compatibles tanto con la impresión 3D como con la ingeniería de tejidos, donde estos materiales deben ser capaces de resistir la manipulación manteniendo además la fidelidad estructural durante largos periodos

y permitir una difusión de nutrientes adecuada. Proponen a los hidrogeles como los candidatos más prometedores para el diseño de tejidos debido a su porosidad intrínseca y su capacidad para una alta carga de nutrientes. Particularmente cuando la gelificación de la tinta se puede desencadenar mediante unión química, fijación térmica, entre otros métodos, pero como la integración de estos factores en un sistema manteniendo la capacidad de impresión, la persistencia estructural y la viabilidad

Cuadrado impreso no diferenciado (día 0)



Cuadrado impreso de cartílago (día 35)



Cuadrado impreso de hueso (día 21)



Escala: 2mm

celular serán un desafío permanente logró el desarrollo de una bio-tinta que contiene dos componentes poliméricos diferentes: uno natural extraído de algas marinas, y uno sintético usado en la industria médica. Cada uno cumple una función distinta. El polímero sintético hace que la bio-tinta cambie de líquido a sólido cuando se aumenta la temperatura, y el polímero de alga marina proporciona el soporte estructural cuando se introducen los nutrientes celulares. Finalmente, el equipo pudo diferenciar las células madre en osteoblastos (células óseas) y condrocitos (células del cartílago), para producir estructuras de tejido impreso en 3D a lo largo de cinco semanas, incluyendo un anillo de cartílago de la tráquea a tamaño real (Armstrong *et al.*, 2016).

El proceso de fabricación da inicio cuando se lleva a cabo la lectura de los datos de la imagen tridimensional del prototipo de tejido óseo deseado. Esto provocará la inyección de una primera capa de *biopapel* (material de colágeno, gelatina o hidrogeles tratados con calcio) que servirá como matriz de sostén para las células. En seguida el equipo añadirá capa tras capa fusionándose las células unas con otras hasta obtener el tejido completo. En un trasplante, lo que sucederá será que las células del paciente se fusionarán con las células de la bioimpresión 3D generando una especie de andamiaje que funciona como matriz extracelular donde el *biopapel* o la matriz de sostén se disolverá o en su defecto, será retirada en otra intervención. En un futuro se

pretende que las bioimpresoras 3D sean capaces de añadir las células directamente sobre la zona afectada del cuerpo humano (Menéndez, 2017).

Es importante mencionar que en ocasiones el término bioimpresión puede hacer referencia a dos técnicas:

1. La impresión donde se fabrica un polímero sobre un papel de andamios dándole forma, donde el polímero actúa como factor de crecimiento para que posteriormente las células sean depositadas en el mismo y se dé una colonización.
2. La impresión directa de células junto con nutrientes y gel de soporte (Menéndez, 2017).

Tejidos en la impresión 3D: aspectos generales.

El daño total o parcial de tejido y la pérdida de la función de un órgano se encuentran entre los problemas más graves y costosos de la salud humana. Inicialmente, esos problemas se han abordado mediante el trasplante de órganos y tejidos alogénicos, sin embargo, esta opción se ve limitada por la escasa disponibilidad de donantes. Como consecuencia, cada año muere un gran número de pacientes en listas de espera y, más grave aún, muchos otros no llegan siquiera a integrarlas (Estrada *et al.*, 2006).

La creciente necesidad de órganos y tejidos ha llevado a los investigadores a plantear la posibilidad de utilizar células y materiales de diversa naturaleza para la reconstrucción de órganos y tejidos, dando así origen a una disciplina conocida como ingeniería de tejidos, la cual se define como el uso de los principios y métodos de la ingeniería, la biología y la bioquímica orientados a la comprensión de la estructura y la función de los tejidos normales y patológicos de los mamíferos, y el consecuente desarrollo de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar su función (Estrada *et al.*, 2006).

La ingeniería de tejidos ha ido tomando fuerza y viabilidad en cuanto a los estudios de investigación multidisciplinarios, muchos de los cuales ya han mostrado resultados

favorecedores, centrados en la regeneración y recuperación de tejidos. Gran parte de estos estudios han estado mayormente enfocados a tejidos óseo, epitelial y cartilaginoso (Sabino *et al.*, 2017).

La creación de tales estructuras denominadas andamios, deben cumplir ciertos requisitos, es decir, deben ser tridimensionales, porosas y con poros interconectados, biocompatibles y biodegradables preferiblemente. Los andamios son soportes o estructuras tridimensionales temporales, en los que las células pueden crecer y formar tejidos, por lo que al momento de diseñarlos y fabricarlos, se deben tener en consideración aspectos que van desde la técnica o método a utilizar para su fabricación, hasta el control de la topografía y rugosidad de la superficie, porosidad, forma y tamaño del poro, lo cual es importante para aumentar la migración de las células en su interior y en la superficie de los mismos (Sabino *et al.*, 2017).

Los soportes se construyen con materiales cuya naturaleza está acorde con la función de la estructura del órgano o tejido donde se vayan a implantar. Aunque los polímeros sintéticos son los que más se emplean hoy en día, también, según el uso, se fabrican soportes metálicos, de cerámicas, de polímeros naturales como el colágeno, los alginatos y el quitosán, y materiales compuestos (Lizarbe, 2017).

Para generar un nuevo tejido no sólo se deben tener en consideración las características fisicoquímicas del material y su biocompatibilidad; también se debe tener en cuenta la fuente o el tejido que se utilice para obtener las células, que deben ser competentes fisiológicamente y seguras. En un tejido bioartificial las células individuales o los agregados de células que se utilicen deben mantener su funcionalidad original, sin embargo, es difícil preservar la identidad funcional celular cuando las células se emplazan en condiciones ambientales o en un entorno diferente al de su sitio nativo. El entorno lo proporciona el biomaterial o soporte que condiciona la función celular y no todos son capaces de generar una interfase tejido/material no dañina para las células que contiene y para el tejido receptor. Inicialmente el interés por el desarrollo de tejidos se centró en aquellos preferentemente relacionados con

funciones mecánicas, como la piel, hueso o cartílago, que son distintos y más sencillos, de aquellos en los que están implicados sofisticados sistemas celulares que rigen las funciones metabólicas complejas y en los que coexisten diversos tipos celulares (Lizarbe, 2017).

Las aplicaciones de la bioimpresión 3D de tejidos son variadas; algunos ejemplos con aplicaciones clínicas probadas se centran en la regeneración de cartílago y piel bioartificial. Otros tejidos, como córneas, huesos, arterias, válvulas coronarias, hígado, riñón y páncreas bioartificiales se encuentran en fases de experimentación bastante avanzadas y se espera su incorporación al área médica en los próximos años (Lizarbe, 2017).

Actualmente Organovo es la empresa líder en el área de la ingeniería de tejidos. Trabajando de manera conjunta con la compañía Invetech, crearon la primera bioimpresora 3D comercial en 2008. Mientras que, en 2010, creó los primeros vasos sanguíneos usando células extraídas de un ser humano (células endoteliales, músculo liso y células fibroblásticas). Una vez colocadas en su posición y sin ninguna intervención, las células endoteliales migraron al interior del vaso sanguíneo, el músculo liso al medio y las células fibroblásticas a la periferia. Lograron replicar este proceso en formas más complejas. En 2015, firmó un acuerdo con L'Oréal, empresa de cosméticos y belleza, con el fin de proporcionarle procesos y tecnología para producir piel humana impresa en 3D, destinada para su uso en las pruebas de seguridad y eficacia de los productos cosméticos (Álvarez *et al.*, 2014).

Trasplantes de huesos obtenidos de la bioimpresión 3D como una realidad

Como se ha visto hasta el momento, la bioimpresión es uno de los desarrollos de la industria 3D que más crecimiento e innovaciones ha tenido en los últimos años. Hasta ahora el mercado se ha centrado en Estados Unidos de América, pero también hay muchas empresas y universidades en el mundo que están trabajando en este campo

debido a las grandes posibilidades que ofrece esta tecnología. Principalmente porque aumentaría considerablemente el éxito de cualquier trasplante (Contreras, 2017)

El primer paso para lograrlo lo dio un equipo de médicos en Holanda en junio de 2011 después de ser los primeros en trasplantar una mandíbula producto de la bioimpresión 3D. La operación fue posible por una investigación en el Instituto de Investigación Biomédica de la Universidad Hasselt, Bélgica, y el implante fue fabricado por LayerWise, compañía



Fig. SEQ Ilustración 1 ARABIC 2. LayerWise aplicando la técnica de fabricación aditiva (Wauthle, et al., 2012).*

especializada en hacer componentes metálicos. El implante era una pieza compleja, que contaba con juntas articuladas, cavidades para propiciar la adhesión de la musculatura y ranuras para promover la regeneración de nervios y venas. El ingeniero de aplicaciones médicas y líder de la investigación, Ruben Wauthle, declaró a la British Broadcasting Corporation (BBC) que tras recibir el diseño digital en 3D, las partes del hueso fueron separadas en capas de dos dimensiones y luego enviaron las secciones transversales a la máquina de impresión (Ventola, 2014). Lo anterior empleando un rayo láser para derretir sucesivamente las finísimas capas polvo de titanio y unir las para convertirlas en una sola pieza y recibir, posteriormente un revestimiento biocerámico (Wauthle, et al., 2015).

El equipo médico tardó cuatro horas en adherirlo a la cara de la mujer, un quinto de lo que demora la cirugía reconstructiva debido a que la pieza encajaba perfectamente y tuvo una rápida recuperación, por lo que fue un proceso sin mayor complicación. Lo que podría haber resultado laborioso fue el proceso después de la operación debido a factores como el hecho de que la mandíbula pesó 107 gramos, un tercio más que la natural de la paciente de 83 años, además de necesitar otra operación para la

extracción de implantes temporales, la colocación de un puente dental y atornillar los dientes.

Ruben Wauthle apoyó este trasplante de una manera experimental pues su investigación fue publicada en el 2015, es decir, cuatro años después. Concluyó que el objetivo debía ser imprimir órganos y tejidos listos para ser trasplantados, aunque ya



desde el 2012 advirtió que todavía había grandes cuestiones biológicas y químicas por resolver (Nickels, 2012).

En ese momento el deseo de desarrollar aún más las técnicas de la bioimpresión que se conocen actualmente se y uno de los equipos de investigación que tomó el

rumbo para estar a un paso más cerca de un trasplante por bioimpresión 3D de esto es un grupo de investigadores del Instituto *Wake Forest for Regenerative Medicine* de la universidad Wake Forest en Carolina del Norte, EE. UU., el equipo desarrolló una impresora integrada de órgano y tejido (ITOP por sus siglas en inglés *Integrated Tissue-Organ Printer*) que puede fabricar construcciones de tejido estables a escala humana de cualquier forma. En un artículo para la revista *Nature Biotechnology*, los científicos lograron la impresión de estructuras del oído, huesos y músculos que, al ser implantados en animales, las estructuras maduraron en tejido funcional y desarrollaron un sistema de vasos sanguíneos.

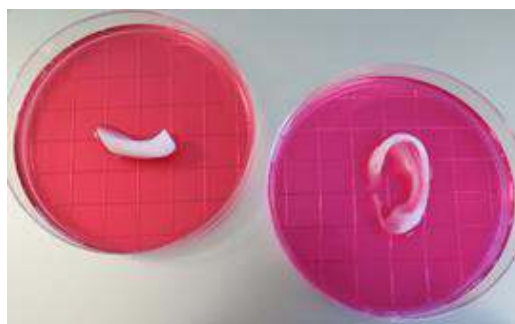


Fig. SEQ Ilustración * ARABIC 4. Porción de una mandíbula y oreja impresas con el sistema ITOP del Wake Forest Institute for Regenerative Medicine (Kang et al., 2016).

Lo más importante es que estos primeros resultados indican que las estructuras tienen el tamaño adecuado, la fuerza y la función para su uso en seres humanos. Esto se logró representando los datos de imágenes clínicas como un modelo informático del defecto anatómico y traduciendo el modelo en un programa que controla los movimientos de las boquillas de la impresora, que dispensan las células a ubicaciones directas y

discretas. La estabilidad mecánica de la bioimpresora se logró mediante la impresión de hidrogeles cargados de células junto con polímeros biodegradables en patrones integrados y anclados en hidrogeles de manera satisfactoria. Demostraron que la incorporación de microcanales en los constructos de tejido facilita la difusión de nutrientes a las células impresas. Además de resaltar las capacidades de la ITOP para fabricar la mandíbula y el hueso de la bóveda craneal, el cartílago y el músculo esquelético. Finalmente plantean un desarrollo futuro de la ITOP dirigida a la producción de tejidos para aplicaciones humanas y la construcción de tejidos más complejos y órganos sólidos (Kang, *et al.*, 2016).

Conclusiones

Actualmente el ámbito de la bioimpresión 3D se centra mayoritariamente en realizar ensayos de viabilidad de células pre y post tratamiento, así como del descubrimiento, mejora e innovación de biomateriales. Algunas de las ventajas que se han obtenido gracias a la investigación realizada primordialmente sobre tejido óseo y cartilaginoso son el hecho de que no hay posibilidad de rechazo en caso de que la biotinta usada en las bioimpresoras provenga del cuerpo del paciente, o que los implantes que en un futuro se realicen sean con medidas personalizadas para cada persona. Otra virtud de esta área es que los biomateriales que se utilizan se plantean como factores de adhesión, adaptación, crecimiento y desarrollo de las células propias del cuerpo humano, pero pese a gran evolución que esta área ha tenido aún falta mucho por desarrollar en la bioimpresión tanto de órganos como de tejidos para lograr una completa inserción efectiva, funcional y permanente en seres humanos.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Enrique González Vergara perteneciente a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por su orientación y atención a nuestras consultas de metodología para la redacción de este artículo, por el material facilitado, por la

revisión cuidadosa que ha realizado de este texto. Este trabajo también es fruto del reconocimiento y del apoyo vital que nos ofrecen las personas que nos estiman, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales.

Bibliografía

1. Álvarez, J. L. A., & Álvarez, M. E. A. (2014). Aplicaciones de las impresoras 3D en medicina. *REDUCA*, 6(1).
2. Armstrong, J. P. K., Burke, M., Carter, B. M., Davis, S. A., & Perriman, A. W. (2016). 3D Bioprinting Using a Templated Porous Bioink. *Advanced Healthcare Materials*, 5(14), 1724–1730. <https://doi.org/10.1002/adhm.201600022>
3. Chang, C. C., Boland, E. D., Williams, S. K. & Hoying, J. B. Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 98, 160–170 (2011).
4. Chimbo, K. M., Aveiga, H. L., Moreira, J., & Tumbaco, R. L. S. (2016). Los Beneficios de las Impresoras 3D como Herramienta de Innovación en la Medicina. *Caribeña de Ciencias Sociales*, 11.
5. Contreras Howard, L. (2017). ¿Es la bioimpresión el futuro de la medicina a medida? [Blog] Disponible en: <https://www.3dnatives.com/es/bioimpresion-futuro-medicina-180520172/> [Consultado el 6 nov. 2017].
6. Cui, X., & Boland, T. (2009). Human microvasculature fabrication using thermal inkjet printing technology. *Biomaterials*, 30(31), 6221-6227.
7. Estrada, C., Paz, A. C., & López, L. E. (2006). Ingeniería de tejido óseo: consideraciones básicas. *Revista EIA*, (5), 93-100.
8. Evans, N. (2010). Innovations in Human-Bone Repair and Replacement. [Blog] Disponible en:

- <http://www.strategicbusinessinsights.com/about/featured/2010/2010-11-bonerepair.shtml#.Wg0WFkribIV> [Consultado el 6 nov. 2017].
9. García Villegas, C., & Vidarte Pastrana, M. M. INFORME 1. ESTADO DEL ARTE DE LA BIOIMPRESIÓN 3D.
 10. Kang, H.-W., Lee, S. J., Ko, I. K., Kengla, C., Yoo, J. J., & Atala, A. (2016). A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotech*, 34(3), 312–319. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.3413>
 11. Leal, S. (2015). *E-renovarse o morir*. Madrid: LID.
 12. Lee, W., Debasitis, J. C., Lee, V. K., Lee, J. H., Fischer, K., Edminster, K., ... & Yoo, S. S. (2009). Multi-layered culture of human skin fibroblasts and keratinocytes through three-dimensional freeform fabrication. *Biomaterials*, 30(8), 1587-1595.
 13. Li, L., Yu, F., Shi, J., Shen, S., Teng, H., Yang, J., ... & Jiang, Q. (2017). In situ repair of bone and cartilage defects using 3D scanning and 3D printing. *Scientific Reports*, 7(1), 9416.
 14. Lizarbe, M. A. (2007). Sustitutivos de tejidos: de los biomateriales a la ingeniería tisular. *Rev R Acad Cienc Exact Fís Nat*, 101(1), 227-249.
 15. Melchels, F., Wiggemhauser, P. S., Warne, D., Barry, M., Ong, F. R., Chong, W. S., ... & Schantz, J. T. (2011). CAD/CAM-assisted breast reconstruction. *Biofabrication*, 3(3), 034114
 16. Menéndez Velázquez, A. (2017). *Historia del Futuro*. Oviedo: Nobel, p.85.
 17. Mironov, V., Boland, T., Trusk, T., Forgacs, G., & Markwald, R. R. (2003). Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *TRENDS in Biotechnology*, 21(4), 157-161.

18. Nickels, L. (2012). World's first patient-specific jaw implant. *Metal Powder Report*, 67(2), 12–14. [https://doi.org/10.1016/S0026-0657\(12\)70128-5](https://doi.org/10.1016/S0026-0657(12)70128-5)
19. Reyes, L. G. (2017). Análisis documental de las ventajas de la impresión 3D/Documentary analysis of the advantages of 3D printing. *RECI Revista Iberoamericana de las Ciencias Computacionales e Informática*, 6(11), 1-12
20. Sabino, M. A., Loaiza, M., Dernowsek, J., Rezende, R., & Da Silva, J. V. (2017). TÉCNICAS PARA LA FABRICACIÓN DE ANDAMIOS POLIMÉRICOS CON APLICACIONES EN INGENIERÍA DE TEJIDOS (TECHNIQUES FOR MANUFACTURING POLYMER SCAFFOLDS WITH POTENTIAL APPLICATIONS IN TISSUE ENGINEERING). *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*. Seol, Y. J., Kang, H. W., Lee, S. J., Atala, A. & Yoo, J. J. Bioprinting technology and its applications. *Eur J Cardiothorac Surg* 46, 342–348 (2014).
21. Seol, Y. J., Kang, T. Y., & Cho, D. W. (2012). Solid freeform fabrication technology applied to tissue engineering with various biomaterials. *Soft Matter*, 8(6), 1730-1735.
22. Smith, C. M., Stone, A. L., Parkhill, R. L., Stewart, R. L., Simpkins, M. W., Kachurin, A. M., ... & Williams, S. K. (2004). Three-dimensional bioassembly tool for generating viable tissue-engineered constructs. *Tissue engineering*, 10(9-10), 1566-1576.
23. Sun, W., Starly, B., Nam, J., & Darling, A. (2005). Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering. *Computer-Aided Design*, 37(11), 1097-1114.
24. Ventola, C. L. (2014). Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(10), 704–711.
25. Wauthle, R., Van Der Stok, J., Yavari, S. A., Van Humbeeck, J., Kruth, J. P., Zadpoor, A. A., ... Schrooten, J. (2015). Additively manufactured porous tantalum implants. *Acta Biomaterialia*, 14, 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.12.003>

26. Xu, T., Baicu, C., Aho, M., Zile, M., & Boland, T. (2009). Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues. *Biofabrication*, 1(3), 035001.
27. Young-Joon Seol, Hyun-Wook Kang, Sang Jin Lee, Anthony Atala, James J. Yoo; Bioprinting technology and its applications, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 46, Issue 3, 1 September 2014, Pages 342–348,
28. Yan, Y., Wang, X., Xiong, Z., Liu, H., Liu, F., Lin, F., ... & Lu, Q. (2005). Direct construction of a three-dimensional structure with cells and hydrogel. *Journal of bioactive and compatible polymers*, 20(3), 259-269.