

REVISIÓN

Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovations in Scaffolding Technologies, Stem Cell Engineering, and Bioprinting for Tissue Repair and Organ Regeneration

Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos: Innovaciones en Tecnologías de Andamiaje, Ingeniería de Células Madre y Bioimpresión para la Reparación de Tejidos y la Regeneración de Órganos

Esteban Llorente-Nuñez¹, Diago Nunes-Coelho²

¹Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Spain.

²Universidade de Coimbra. Portugal.

Citar como: Llorente-Nuñez E, Nunes-Coelho D. Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovations in Scaffolding Technologies, Stem Cell Engineering, and Bioprinting for Tissue Repair and Organ Regeneration. eVitroKhem. 2025; 4:236. <https://doi.org/10.56294/evk2025236>

Enviado: 26-09-2024

Revisado: 01-02-2025

Aceptado: 21-07-2025

Publicado: 22-07-2025

Editor: Prof. Dr. Javier Gonzalez-Argote 

ABSTRACT

Introduction: regenerative medicine and tissue engineering are emerging disciplines that seek to restore the function of damaged tissues and organs through technological innovations. These areas combine biology, engineering, and medicine to develop solutions that improve patients' quality of life. In this context, scaffolding technologies, stem cell engineering, and bioprinting stand out as key tools for tissue repair and organ regeneration.

Development: scaffolds are three-dimensional structures that provide physical support for cell growth and tissue formation. They can be designed with biocompatible materials that mimic the properties of natural tissue, facilitating integration with the body. Stem cell engineering, on the other hand, allows for the extraction and differentiation of cells with regenerative potential, which is crucial for repairing damage to specific tissues. Bioprinting, an innovative technique, uses 3D printers to create complex cellular structures, enabling the manufacture of personalized tissues and artificial organs. These technologies have shown promising results in preclinical and clinical studies, offering new hope in the treatment of degenerative diseases, traumatic injuries, and birth defects.

Conclusions: innovations in scaffolding technologies, stem cell engineering, and bioprinting are opening up new possibilities for tissue and organ repair and regeneration. As these technologies continue to evolve, it is critical to address the associated ethical and regulatory challenges to ensure their safe and effective implementation in clinical practice.

Keywords: Tissue Engineering; Scaffolding Technologies; Stem Cell Engineering; Bioprinting; Tissue Repair; Organ Regeneration.

RESUMEN

Introducción: la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos son disciplinas emergentes que buscan restaurar la función de tejidos y órganos dañados mediante innovaciones tecnológicas. Estas áreas combinan biología, ingeniería y medicina para desarrollar soluciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, las tecnologías de andamiaje, la ingeniería de células madre y la bioimpresión se destacan como herramientas clave para la reparación de tejidos y la regeneración de órganos.

Desarrollo: los andamiajes son estructuras tridimensionales que proporcionan soporte físico para el crecimiento celular y la formación de tejidos. Estos pueden ser diseñados con materiales biocompatibles que imitan las propiedades del tejido natural, facilitando la integración con el organismo. Por otro lado, la

ingeniería de células madre permite la obtención y diferenciación de células con potencial regenerativo, lo que es crucial para reparar daños en tejidos específicos. La bioimpresión, una técnica innovadora, utiliza impresoras 3D para crear estructuras celulares complejas, permitiendo la fabricación de tejidos personalizados y órganos artificiales. Estas tecnologías han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y clínicos, ofreciendo nuevas esperanzas en el tratamiento de enfermedades degenerativas, lesiones traumáticas y defectos congénitos.

Conclusiones: las innovaciones en tecnologías de andamiaje, ingeniería de células madre y bioimpresión están abriendo nuevas posibilidades para la reparación y regeneración de tejidos y órganos. A medida que estas tecnologías continúan evolucionando, es fundamental abordar los desafíos éticos y regulatorios asociados para garantizar su implementación segura y efectiva en la práctica clínica.

Palabras clave: Ingeniería de Tejidos; Tecnologías de Andamiaje; Ingeniería de Células Madre; Bioimpresión; Reparación de Tejidos; Regeneración de Órganos.

INTRODUCCIÓN

Definición y Alcance de la Medicina Regenerativa y la Ingeniería de Tejidos

La medicina regenerativa (MR) es un campo multidisciplinario emergente que se enfoca en el proceso de reemplazar, diseñar o regenerar células, tejidos u órganos humanos o animales con el objetivo fundamental de restaurar o establecer una función biológica normal.⁽¹⁾ Este vasto dominio no solo abarca la reparación de estructuras dañadas, sino que también investiga la capacidad intrínseca del cuerpo para la autocuración, a veces con el apoyo de materiales biológicos externos, para recrear células o reconstruir órganos completos.⁽²⁾ La visión subyacente de la medicina regenerativa es trascender los tratamientos paliativos para enfermedades complejas y crónicas, centrándose en la búsqueda de curas definitivas mediante la restauración funcional intrínseca del organismo.⁽³⁾

En este contexto, la ingeniería de tejidos (IT) se posiciona como una disciplina fundamental dentro de la bioingeniería. Se define por la combinación estratégica de células, métodos de ingeniería de materiales y factores bioquímicos y fisicoquímicos adecuados para restaurar, mantener, mejorar o reemplazar diversos tipos de tejidos biológicos.^(4,5) Aunque la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos son campos distintos, sus términos se han vuelto en gran medida intercambiables en el discurso científico y clínico. Esta fusión conceptual no es meramente semántica; más bien, subraya una profunda evolución en el paradigma médico. El cambio de enfoque desde el “tratamiento” de los síntomas hacia la “cura” a través de la restauración intrínseca de la función biológica implica que la ingeniería de tejidos, al proporcionar las construcciones funcionales y las metodologías para su creación, se convierte en un pilar indispensable para materializar las promesas de la medicina regenerativa. Este cambio de paradigma impulsa una inversión continua en la investigación de los mecanismos de regeneración, el desarrollo de biomateriales avanzados y la manipulación celular, que son los cimientos para lograr una restauración funcional duradera.⁽²⁾

Contexto Histórico y Evolución del Campo

Los orígenes de la comprensión de las células madre y la teoría celular se remontan al siglo XIX, con contribuciones pioneras de figuras como H. Milne-Edwards y F.V. Raspail, quienes iniciaron el desarrollo de la teoría celular, y Ernst Haeckel, quien postuló la existencia de una “célula ancestral”. La formalización de la teoría celular por Mathias Schleiden y Theodor Schwann en 1838, que estableció que todas las plantas y animales están compuestos de células, sentó una base teórica crucial para la biología moderna.⁽⁶⁾

El siglo XX marcó una serie de avances tecnológicos y descubrimientos biológicos que catalizaron el campo. La invención del microscopio electrónico en 1932 fue un punto de inflexión, permitiendo la observación detallada de la membrana plasmática y la compleja estructura interna de las células eucariotas. Esta capacidad de “ver” las células a un nivel ultraestructural fue fundamental para el progreso subsiguiente. Hitos como el descubrimiento de las células madre hematopoyéticas por James Till y Ernest McCulloch en 1960, a través de su investigación sobre los efectos de la radiación en células de mamíferos, revelaron la capacidad de auto-renovación y diferenciación de ciertas células, sentando las bases para tratamientos de enfermedades sanguíneas. Posteriormente, el aislamiento exitoso de células madre embrionarias (ESCs) de ratón por Martin Evans y Matthew Kaufman en 1947, y de células madre embrionarias humanas (hESCs) por James Thomson en 1998, amplió enormemente las expectativas de la medicina regenerativa debido a su pluripotencia. Arnold Caplan, reconocido como el “padre de las células madre mesenquimales”, perfeccionó la tecnología para aislar y cultivar estas células, descubriendo sus propiedades inmunomoduladoras y su potencial para la regeneración tisular.⁽⁶⁾

El siglo XXI ha presenciado un impulso definitivo en la medicina regenerativa, impulsado por innovaciones

revolucionarias. La reprogramación celular por Shinya Yamanaka en 2006, que permitió la conversión de células somáticas adultas en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) mediante la introducción de solo cuatro factores de transcripción, eliminó muchas de las controversias éticas asociadas con las hESCs y abrió nuevas y prometedoras posibilidades para la medicina regenerativa personalizada. La aparición de tecnologías de edición genética como CRISPR/Cas9 ha permitido la corrección precisa de mutaciones genéticas directamente en las células madre, ofreciendo nuevas vías para el estudio de enfermedades y el desarrollo de terapias.^(7,8) La evolución de la medicina regenerativa está, por lo tanto, intrínsecamente ligada a los avances tecnológicos en microscopía y biología molecular. Cada salto tecnológico ha desbloqueado nuevas capacidades en la manipulación y comprensión celular, lo que a su vez ha impulsado el campo hacia fronteras antes inimaginables. Esto sugiere que el futuro de la MR continuará dependiendo de la innovación en herramientas de visualización, análisis y manipulación a nanoescala, así como de la bioinformática para procesar la complejidad de los datos biológicos.^(9,10)

Importancia y Potencial Actual en la Salud Humana

La medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos representan una promesa transformadora para la salud humana, ofreciendo la posibilidad de abordar y curar enfermedades crónicas, lesiones y condiciones degenerativas que los tratamientos convencionales no pueden resolver eficazmente.⁽²⁾ Este campo busca regenerar tejidos dañados por diversas causas, incluyendo enfermedades crónicas, el envejecimiento o traumas.⁽¹¹⁾

Uno de los mayores potenciales de la medicina regenerativa radica en su capacidad para reemplazar de forma permanente la función de órganos dañados o fallidos. Esto podría superar la crítica escasez de órganos para trasplante y mitigar la morbilidad significativa asociada con la inmunosupresión de por vida que requieren los trasplantes de órganos convencionales.⁽¹²⁾ La capacidad de la medicina regenerativa para crear “órganos personalizados” utilizando las propias células del paciente representa una solución disruptiva que podría redefinir el paradigma de los trasplantes. Este enfoque permitiría pasar de una dependencia de la donación a una biofabricación a demanda, minimizando drásticamente el rechazo inmunológico. Si esta tecnología se escala y perfecciona, podría eliminar las listas de espera para trasplantes y reducir las complicaciones post-trasplante, transformando la calidad de vida de millones de pacientes y aliviando la carga sobre los sistemas de salud. Este avance no solo es un hito médico, sino que también abre la puerta a la “medicina personalizada” a una escala sin precedentes.⁽¹³⁾

Además de las aplicaciones terapéuticas directas, la ingeniería de tejidos ha encontrado usos no terapéuticos igualmente valiosos. Los tejidos bioingenieriles se emplean como biosensores para detectar agentes biológicos o químicos amenazantes, y como “chips de tejido” (órganos-en-un-chip) para probar la toxicidad y eficacia de fármacos experimentales.⁽²⁾ Estas aplicaciones no solo reducen los costos y el tiempo en el desarrollo de nuevos medicamentos, sino que también disminuyen la necesidad de experimentación con animales, ofreciendo un sistema de prueba más relevante para la fisiología humana.⁽³⁾

DESARROLLO

Fundamentos Clave: Células Madre y Biomateriales

Las células madre son consideradas las “células maestras” del cuerpo debido a sus dos propiedades fundamentales: la capacidad de autorrenovación, que les permite producir más células de su mismo tipo de forma continua, y la capacidad de diferenciación, mediante la cual pueden convertirse en diversos tipos de células especializadas que desempeñan funciones distintas.⁽¹²⁾ Estas células se encuentran en casi todos los tejidos del organismo y son esenciales para el mantenimiento, la reparación y la regeneración de los tejidos tras una lesión.⁽¹⁴⁾

Se distinguen varios tipos principales de células madre, cada uno con características y potenciales específicos:

- Células madre embrionarias (ESCs): estas células se derivan de embriones en una etapa temprana de desarrollo (3 a 5 días), conocida como blastocisto, que contiene aproximadamente 150 células.⁽¹⁵⁾ Las ESCs son pluripotentes, lo que significa que poseen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula del cuerpo, lo que las hace potencialmente útiles para regenerar o reparar tejidos y órganos afectados por enfermedades.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, su obtención y uso plantean significativas consideraciones éticas debido a la destrucción del embrión.^(17,18)
- Células madre adultas (ASCs): se encuentran en pequeñas cantidades en la mayoría de los tejidos adultos, como la médula ósea, el tejido adiposo, la sangre periférica y la sangre del cordón umbilical.⁽¹²⁾ A diferencia de las ESCs, las ASCs son multipotentes, lo que implica una capacidad de diferenciación más limitada, generalmente restringida a los tipos de células dentro del tejido u órgano del que se originan.⁽¹⁵⁾ Ejemplos prominentes incluyen las células madre mesenquimales (MSCs) y las células madre hematopoyéticas (HSCs).⁽⁶⁾ Las MSCs, en particular, son multipotentes y pueden diferenciarse en adipocitos, condrocitos, osteoblastos y neuronas, además de poseer valiosas propiedades inmunomoduladoras.⁽⁶⁾
- Células madre pluripotentes inducidas (iPSCs): los científicos han logrado transformar células adultas

normales en células madre con propiedades similares a las embrionarias mediante la reprogramación genética.⁽¹²⁾ Estas iPSCs ofrecen una ventaja crucial al ser específicas del paciente, lo que permite evitar el rechazo del sistema inmunológico a las nuevas células madre y, al mismo tiempo, eludir las controversias éticas asociadas con el uso de embriones.⁽¹²⁾

- Células madre perinatales: investigaciones recientes han identificado células madre en el líquido amniótico y la sangre del cordón umbilical, las cuales también tienen la capacidad de diferenciarse en células especializadas.⁽¹²⁾

La evolución desde el uso de células madre embrionarias hacia las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y las células madre adultas (ASCs) refleja una tendencia clara en la investigación de medicina regenerativa: la búsqueda de fuentes celulares con menor controversia ética y un riesgo reducido de rechazo inmunológico, lo que facilita enormemente su traslación clínica y el desarrollo de la medicina personalizada. La capacidad de reprogramar células adultas en iPSCs, un avance trascendental, amplió las expectativas de la medicina regenerativa al ofrecer una alternativa viable a las ESCs.⁽⁶⁾ El uso de células autólogas, es decir, del propio paciente, reduce drásticamente el riesgo de rechazo inmunitario, un obstáculo importante en los trasplantes.⁽¹¹⁾ Esta dirección impulsa la investigación en técnicas de reprogramación más eficientes y seguras, así como en la caracterización exhaustiva de iPSCs para garantizar su estabilidad genética y funcionalidad, aspectos cruciales para su eventual uso comercial a gran escala.^(2,6)

Biomateriales para andamiaje: clasificación, propiedades y funcionalidad

Los andamios son estructuras tridimensionales biocompatibles que constituyen un componente esencial en la ingeniería de tejidos, ya que proporcionan el soporte físico y el microambiente necesario para el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de las células madre en el tipo de célula o tejido deseado.² Para ser funcionales, estos andamios deben poseer una porosidad adecuada que permita la migración interna de las células, la difusión eficiente de nutrientes y oxígeno, y la formación de una red vascular dentro de la construcción.⁽¹⁷⁾

Las propiedades clave que definen la idoneidad de un andamio incluyen:

- Biocompatibilidad: el material no debe causar daño ni generar una respuesta inmunitaria adversa en el tejido con el que entra en contacto.⁽²⁸⁾
- Biodegradabilidad: idealmente, el andamio debe degradarse con el tiempo a medida que el tejido nativo se regenera, y sus productos de degradación deben ser no tóxicos.⁽¹⁷⁾
- Porosidad y conectividad: una alta porosidad con una red de poros interconectados es crucial para facilitar el transporte de células, nutrientes y desechos, así como para la vascularización.⁽¹⁷⁾
- Propiedades mecánicas: el andamio debe ser suficientemente resistente al estrés y la deformación, y poseer propiedades mecánicas que imiten las del tejido nativo que se busca reemplazar, para soportar las cargas fisiológicas.⁽¹⁷⁾
- Promoción celular: debe favorecer la adhesión, proliferación y diferenciación de las células.⁽³⁰⁾

Los biomateriales utilizados en la fabricación de andamios se clasifican generalmente según su origen y composición:

- Polímeros naturales: estos materiales se derivan de fuentes biológicas y son altamente valorados por su biocompatibilidad inherente, su capacidad de biodegradación a través de procesos naturales y su habilidad para imitar las funciones biológicas de la matriz extracelular (MEC), incluyendo la señalización celular y una baja inmunogenicidad. Ejemplos comunes incluyen el colágeno (una proteína estructural clave en la MEC), la fibrina (una proteína sanguínea con sitios de anclaje celular), el ácido hialurónico, el alginato (derivado de algas pardas), la gelatina (colágeno desnaturalizado) y el quitosano.⁽²⁹⁾ A pesar de sus ventajas biológicas, los polímeros naturales a menudo presentan limitaciones, como una baja resistencia mecánica, inestabilidad estructural tras la hidratación y un control limitado sobre sus características estructurales.⁽³⁴⁾
- Polímeros sintéticos: estos materiales son fabricados químicamente y ofrecen la ventaja de un control preciso sobre sus propiedades estructurales, mecánicas y químicas.⁽³⁰⁾ Es posible ajustar su tasa de degradación, morfología, tamaño de poro y la capacidad de liberación controlada de fármacos.⁽³⁴⁾ Ejemplos incluyen el polietilenglicol (PEG), el ácido poliláctico (PLA), la policaprolactona (PCL), el polimetil metacrilato (PMMA) y los polisiloxanos.⁽²⁹⁾ Sin embargo, una desventaja es su menor capacidad de señalización celular en comparación con los materiales naturales, y el uso de solventes orgánicos potencialmente citotóxicos en su fabricación.⁽³⁴⁾
- Cerámicas y metales: las biocerámicas, como la alúmina, la circonia, la hidroxiapatita, el fosfato tricálcico y los vidrios bioactivos, son valoradas por su alta resistencia mecánica, dureza y resistencia al desgaste, lo que las hace adecuadas para aplicaciones que soportan carga, como la regeneración ósea

y los implantes dentales.⁽⁴¹⁾ Algunos metales, como el zinc bioabsorbible, también se utilizan por su resistencia y capacidad de degradarse de forma segura en el cuerpo.⁽⁴³⁾

- **Materiales compuestos:** con el fin de combinar las ventajas de diferentes clases de materiales y mitigar sus limitaciones individuales, se utilizan frecuentemente materiales compuestos (ej. cerámica-polímero).⁽⁴⁴⁾

La tendencia en el desarrollo de biomateriales para andamiaje se dirige hacia la creación de “materiales inteligentes” y compuestos que no solo proporcionen soporte estructural pasivo, sino que también interactúen activamente con el entorno biológico y respondan a estímulos específicos. Estos materiales inteligentes pueden reaccionar a factores ambientales como la temperatura, el pH o los campos eléctricos/magnéticos, y pueden liberar factores de crecimiento de manera controlada, influyendo activamente en el comportamiento celular y la formación de tejido.⁽³³⁾ Esta innovación permite diseñar andamios que no solo actúan como soporte físico, sino como plataformas dinámicas que guían activamente la regeneración, promoviendo la vascularización, la adhesión celular y la diferenciación de manera más precisa, lo cual es crucial para la funcionalidad de tejidos complejos y órganos.

Innovaciones en Tecnologías de Andamiaje

La fabricación de andamios es un pilar central de la ingeniería de tejidos, cuyo objetivo es replicar la compleja arquitectura y composición de la matriz extracelular (MEC) natural. Esto proporciona un soporte tridimensional crucial para la adhesión, proliferación y función de las células, guiando su desarrollo hacia el tejido deseado.⁽²⁹⁾ La selección del material y el método de fabricación es altamente dependiente del tipo específico de tejido que se busca reemplazar o regenerar, ya que cada tejido posee propiedades mecánicas y biológicas únicas.⁽⁴⁴⁾

Entre los métodos de fabricación más innovadores se encuentran:

- **Electrohilado (Electrospinning):** esta es una técnica sencilla y altamente efectiva para producir nanofibras con diámetros en el rango nanométrico (alrededor de 700 nm). El electrohilado crea estructuras altamente porosas con una gran relación superficie-volumen, lo que las hace excepcionalmente adecuadas para imitar la MEC natural. La versatilidad de esta técnica permite un control preciso de parámetros como la viscosidad de la solución polimérica, la conductividad, la intensidad del campo eléctrico y la distancia entre la boquilla y el colector, lo que a su vez permite modular la morfología y el tamaño de las fibras producidas.⁽²⁹⁾ Es una técnica particularmente prometedora para la regeneración dérmica, donde la estructura nanofibrosa es crucial para el crecimiento celular y la cicatrización.⁽²⁹⁾
- **Moldeo con disolvente y lixiviación de partículas (Solvent casting particulate leaching - SCPL):** este método es ampliamente utilizado para fabricar andamios porosos tridimensionales. El proceso implica disolver un polímero en un solvente orgánico, mezclarlo con partículas porógenas (comúnmente sal) dentro de un molde, permitir que el solvente se evapore y, finalmente, lixiviar el porógeno con agua para crear una red de poros interconectados. SCPL permite un control significativo sobre la porosidad (hasta un 93 %) y el tamaño de poro, pero una limitación es el espesor máximo que se puede lograr (generalmente menos de 2 mm) y el uso de solventes orgánicos, que pueden ser citotóxicos.⁽⁴⁰⁾
- **Formación de gas (Gas foaming):** esta técnica utiliza la nucleación y el crecimiento de burbujas de gas (como N₂ o CO₂) dispersas dentro de una fase polimérica para generar estructuras porosas.⁽⁵⁰⁾ Una de las principales ventajas de este método es la capacidad de crear andamios altamente porosos con poros interconectados. Sin embargo, en algunos casos, puede requerir el uso de surfactantes, cuyos residuos podrían afectar la biocompatibilidad del andamio final.⁽⁵¹⁾
- **Descelularización:** este es un proceso innovador que implica la eliminación de todos los componentes celulares de un tejido u órgano completo, dejando intacta únicamente la matriz extracelular (MEC).⁽⁵³⁾ La MEC resultante sirve como un “andamio acelular” que conserva la compleja arquitectura nativa, la composición bioquímica y las señales biofísicas del órgano original.⁽⁵⁴⁾ Este andamio puede ser recelularizado posteriormente con nuevas células, idealmente del propio paciente, para reconstruir un neo-tejido o un órgano completo con su anatomía microscópica y funcionalidad originales.⁽⁵⁴⁾ Los desafíos de la descelularización incluyen la complejidad de eliminar todas las células sin dañar irreversiblemente la MEC y asegurar que el órgano recelularizado alcance una funcionalidad biológica completa, incluyendo electrofisiología y función hormonal.⁽⁵⁴⁾
- **Otros Métodos:** Las técnicas de prototipado rápido, como la extrusión, la estereolitografía y el sinterizado láser, también se emplean en la fabricación aditiva de andamios.⁽⁵⁵⁾ Estos métodos permiten crear andamios de mayor tamaño y con estructuras orientadas con precisión a partir de un diseño tridimensional computarizado.⁽⁴⁴⁾

La transición desde la fabricación de andamios con geometrías simples hacia el uso de matrices descelularizadas

y técnicas de fabricación aditiva (como el prototipado rápido) demuestra una búsqueda activa de una «biomimética estructural y composicional» más profunda. Esta evolución es esencial para la funcionalidad de tejidos complejos y órganos, ya que la simple provisión de un andamio pasivo no es suficiente para la regeneración compleja. La descelularización permite mantener la complejidad y dinámica de la matriz extracelular del órgano original, proporcionando un andamio con una arquitectura y composición inherentemente biomiméticas.⁽⁵⁴⁾ Los métodos de prototipado rápido y la bioimpresión 3D permiten crear andamios con estructuras orientadas a partir del diseño de un modelo tridimensional, o patrones 3D complejos.⁽⁴⁴⁾ Esto sugiere que la investigación se está moviendo hacia la creación de andamios que no solo soporten el crecimiento celular, sino que también actúen como “guías” biofísicas y bioquímicas para la autoorganización celular, replicando el desarrollo natural del tejido para una integración más exitosa in vivo.

Aplicaciones Específicas de Andamios en la Reparación y Regeneración de Tejidos

Los andamios juegan un papel crucial en la reparación y regeneración de una amplia gama de tejidos biológicos, desde estructuras simples hasta órganos complejos. Se utilizan para reparar o reemplazar tejidos como el hueso, el cartílago, las válvulas cardíacas y la vejiga, y han sido probados en la tráquea, el hígado y el corazón.⁽³¹⁾

Las aplicaciones específicas incluyen:

- **Cartílago:** en el campo de la ortopedia, se cultivan esferoides de células madre en el laboratorio y se implantan en defectos de cartílago, donde se adhieren y, con el tiempo, rellenan el defecto, lo que reduce el dolor y mejora la movilidad del paciente.⁽²⁸⁾ Investigaciones recientes han demostrado el éxito de un gel biológico inyectable combinado con un adhesivo biológico para facilitar la regeneración del cartílago de la rodilla, con una notable reducción del dolor en los pacientes seis meses después de la cirugía.⁽²⁾
- **Hueso:** se desarrollan andamios moleculares, considerados biomateriales de tercera generación, que pueden estar compuestos de colágeno, hueso bovino o biopolímeros. Estos andamios están diseñados para promover activamente la regeneración ósea, marcando un cambio de paradigma de la mera sustitución a la reparación y regeneración activa del tejido vivo.⁽³¹⁾ Un avance significativo es la creación de células madre óseas maduras que, al ser implantadas en ratones inmunodeficientes, no provocaron crecimientos anormales, un problema que a menudo ocurre cuando se implantan solo células madre o andamios óseos sin madurar.⁽²⁾
- **Hígado:** se ha logrado fabricar tejido hepático humano bioingenieril que puede ser implantado en ratones. Estos ratones conservan su propia función hepática, pero el tejido humano adicional permite metabolizar fármacos de manera similar a los humanos, lo que facilita las pruebas de toxicidad y la demostración de respuestas específicas de las especies que normalmente solo se observarían en ensayos clínicos. Este enfoque reduce significativamente el tiempo y el costo del desarrollo de nuevos medicamentos.⁽²⁾
- **Riñón:** la ingeniería de tejido renal trasplantable representa un avance crucial para superar la escasez de donantes de órganos y la morbilidad asociada con la inmunosupresión crónica en los trasplantes convencionales.⁽³⁾
- **Nervios:** la ingeniería de tejido nervioso se aplica para reparar nervios dañados o seccionados.⁽²⁸⁾ Se han utilizado andamios de nervios descelularizados para la reparación de nervios periféricos, lo que ha demostrado ser eficiente al eliminar las células nerviosas y la mielina en el sitio de la lesión y reducir la respuesta inmune post-xenoinjerto.⁽⁴⁸⁾
- **Vasos sanguíneos:** para asegurar un suministro eficiente de nutrientes y oxígeno a los tejidos bioingenieriles, se diseñan andamios con canales preformados. Un método consiste en crear un enrejado de azúcar que luego se disuelve, dejando canales que actúan como vasos sanguíneos.⁽³⁾
- **Piel e intestino:** la ingeniería de tejidos también se aplica en la creación de injertos de piel para tratar quemaduras graves y en la ingeniería de tejido intestinal para abordar condiciones como el síndrome de intestino corto.^(28,58)

La aplicación de andamios en la reparación tisular ha evolucionado desde el simple soporte estructural hacia la creación de “microambientes controlados”. Estos microambientes no solo permiten el crecimiento celular, sino que también guían su diferenciación y evitan complicaciones post-implante, como el crecimiento anormal o el rechazo. Los andamios se están diseñando para controlar el entorno celular y evitar que el implante se diferencie en un tipo de célula incorrecto.⁽²⁸⁾ Además, la incorporación de moléculas bioactivas puede reducir la inflamación o ayudar a las células implantadas a fijarse en el sitio del implante.⁽²⁸⁾ El ejemplo de las células madre óseas maduras que no generan crecimientos anormales cuando se implantan en andamios demuestra la importancia de un andamio que no solo soporte, sino que también module el comportamiento celular. Esto sugiere que la investigación futura se centrará en andamios con capacidades de señalización más sofisticadas,

quizás incorporando sensores y actuadores para una modulación activa del microambiente in vivo, lo que podría mejorar drásticamente las tasas de éxito de los implantes regenerativos.⁽³⁾

Avances en Ingeniería de Células Madre

La ingeniería de células madre es un pilar fundamental de la medicina regenerativa, basada en la capacidad de manipular estos bloques constructivos biológicos para reparar tejidos dañados o crear nuevos. Este proceso requiere una comprensión profunda de cómo las células individuales responden a las señales, interactúan con su entorno y se organizan para formar tejidos funcionales.⁽²⁾ Las técnicas clave en este campo son el aislamiento, la expansión y la diferenciación celular.

Aislamiento

- Células madre embrionarias (ESCs): se obtienen de la masa celular interna del blastocisto, un embrión de 4 a 5 días de desarrollo.⁽¹⁷⁾ Este proceso es inherentemente ineficiente, y un número significativo de células no logra adaptarse al cultivo y no sobrevive.⁽²¹⁾
- Células madre adultas (ASCs), incluyendo MSCs y HSCs: se encuentran en diversas fuentes de tejidos adultos, como la médula ósea, el tejido adiposo y la sangre del cordón umbilical.⁽¹²⁾ Las células madre mesenquimales (MSCs) se aíslan comúnmente aprovechando su propiedad de adherencia física a las placas de cultivo de plástico.⁽²²⁾ Las células madre hematopoyéticas (HSCs) se recolectan directamente de la médula ósea o mediante aféresis de sangre periférica, un proceso que a menudo requiere la movilización previa de las células madre desde la médula ósea al torrente sanguíneo.⁽²¹⁾
- Células madre pluripotentes inducidas (iPSCs): la generación de iPSCs implica la reprogramación de células somáticas adultas, como fibroblastos o células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), mediante la introducción de factores de reprogramación clave (OCT-4, SOX-2, KLF-4, c-MYC). Se han desarrollado métodos no integradores, como el uso de ARN autorreplicante, que se consideran más seguros al evitar la integración del material genético en el genoma del huésped.⁽²⁴⁾

Expansión

Una vez aisladas, las células madre se cultivan en soluciones especiales en el laboratorio para aumentar su número a una escala suficiente para aplicaciones de investigación o clínicas.⁽¹²⁾ Para las MSCs, se utilizan medios de cultivo optimizados y estandarizados para asegurar una generación y expansión reproducibles.⁽⁵⁹⁾ Sin embargo, la expansión a gran escala de células madre para aplicaciones clínicas sigue siendo un desafío significativo, especialmente en el contexto de terapias autólogas personalizadas.⁽⁶⁰⁾

Diferenciación

Las células madre pueden ser guiadas para diferenciarse en tipos celulares específicos, como cardiomiocitos, neuronas, hepatocitos, osteoblastos o condrocitos. Esto se logra mediante la manipulación del entorno de cultivo, la adición de factores de crecimiento y moléculas bioactivas, y el control de las condiciones físicas.⁽²⁾ La formación de cuerpos embrioides es un método común para iniciar la diferenciación de ESCs e iPSCs, ya que estas agregaciones celulares pueden diferenciarse espontáneamente en células de las tres capas germinales.⁽¹⁷⁾

El desarrollo de protocolos detallados y estandarizados para el aislamiento, expansión y diferenciación de células madre es un cuello de botella crítico para la traslación clínica. La biología de las células madre es inherentemente compleja y variable, y esta variabilidad intrínseca se agrava por factores como la variabilidad del donante (fondo genético, edad, sexo), las condiciones de cultivo inconsistentes (composición del medio, recubrimiento de la matriz), la inconsistencia de los reactivos y las diferencias en los protocolos de manejo (densidad de siembra, número de pasajes, tiempo fuera de la incubadora).⁽¹⁷⁾ Esto conduce a una pobre reproducibilidad de los resultados de laboratorio. Para superar esto y avanzar hacia aplicaciones clínicas, es imperativo invertir en “reactivos de grado GMP” (Buenas Prácticas de Manufactura), el uso de “medios definidos y químicamente definidos” y la “automatización” de los procesos para reducir el error humano y mejorar la consistencia lote a lote.⁽⁴²⁾ Esto es fundamental para cumplir con los rigurosos requisitos regulatorios de seguridad y eficacia.

Manipulación Genética de Células Madre

La manipulación genética de células madre es una frontera de la medicina regenerativa que permite alterar las propiedades celulares con una precisión sin precedentes. Esta capacidad se utiliza para corregir trastornos genéticos, mejorar las propiedades intrínsecas de las células madre o dirigir las células hacia linajes celulares específicos con mayor eficiencia.⁽⁴⁴⁾

Las principales herramientas y técnicas de manipulación genética incluyen:

- CRISPR/Cas9 y TALEN: Estas son tecnologías de edición genética de vanguardia que permiten la corrección precisa de mutaciones genéticas, la eliminación de elementos defectuosos del ADN o el

reemplazo de regiones de ADN dañadas.⁽⁴⁵⁾ CRISPR/Cas9, derivado de un sistema de defensa bacteriano, es actualmente el método más eficiente y frecuentemente utilizado para la edición del genoma.⁽⁴⁸⁾ Estas herramientas se aplican para una variedad de propósitos, desde el estudio de mecanismos de enfermedades y el desarrollo de tratamientos para trastornos específicos (como la anemia falciforme o la infección por VIH), hasta la creación de células inmunoevasivas o “hipoinmunogénicas” que pueden ser trasplantadas sin desencadenar una respuesta inmune adversa del receptor.⁽²⁷⁾

- Vectores virales: los vectores virales son vehículos biológicos modificados, derivados de virus, que se utilizan para introducir genes funcionales en las células madre. Estos vectores son altamente eficientes en la entrega de material genético a las células.⁽⁴⁵⁾ Los tipos más comunes incluyen:
 - Lentivirus y retrovirus: estos vectores tienen la capacidad de integrar el material genético en el genoma del huésped, lo que resulta en una expresión génica estable y a largo plazo.⁽²⁵⁾ Son frecuentemente utilizados para modificar células madre mesenquimales (MSCs) y células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), permitiendo la regeneración tisular específica y la mejora de la supervivencia celular.⁽¹⁶⁾
 - Adenovirus: a diferencia de los lentivirus, los adenovirus no integran su material genético en el genoma del huésped, lo que resulta en una expresión génica transitoria. Son útiles para aplicaciones que requieren una expresión temporal de genes terapéuticos, como la entrega de factores de crecimiento para la curación aguda de heridas o la reducción de la inflamación.⁽⁴⁶⁾
 - Vectores asociados a adenovirus (AAV): los AAV son vectores virales muy prometedores en medicina regenerativa debido a su baja inmunogenicidad y su capacidad para mediar una expresión génica a largo plazo. Son ideales para modificar MSCs y generar iPSCs específicas del paciente, y se utilizan para entregar componentes de edición genética como CRISPR/Cas9.⁽⁴⁶⁾

La combinación de la edición genética (particularmente CRISPR/Cas9) con la ingeniería de células madre no solo permite corregir enfermedades genéticas, sino que es fundamental para superar el desafío más grande de la terapia alogénica: el rechazo inmunológico. El sistema inmune del receptor, al distinguir lo “no propio”, ataca y destruye las células trasplantadas que no son genéticamente idénticas.⁹⁰ Para que las terapias alogénicas sean escalables y accesibles a una población más amplia de pacientes, este rechazo debe ser superado. La ingeniería genética permite la manipulación de genes clave para el reconocimiento inmune, en particular las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase I y II. Además, se pueden introducir factores inmunorreguladores como PD-L1, HLA-G y CD47 para suprimir las respuestas inmunes mediadas por células T, células NK y macrófagos. Esto lleva a la creación de “células hipoinmunogénicas” o “células universales” que son “invisibles” para el sistema inmune del receptor.⁽²⁷⁾ Esta estrategia de “inmunocamuflaje” es un paso crucial hacia la fabricación de productos celulares “listos para usar” (off-the-shelf) que no requieran compatibilidad de donante, revolucionando la logística y el costo de las terapias celulares, aunque plantea nuevos desafíos de seguridad, como el riesgo de tumorigénesis si las células modificadas adquieren características de escape inmune similares a las células tumorales.⁽⁶⁰⁾

Mecanismos de Acción en la Regeneración Tisular

Las células madre contribuyen a la reparación y regeneración de tejidos a través de una diversidad de mecanismos complejos, que van más allá de la simple sustitución celular.⁽⁸⁾ La comprensión de estos mecanismos es fundamental para optimizar las estrategias terapéuticas en medicina regenerativa.

Los principales mecanismos de acción incluyen:

- Diferenciación Directa: Este es el mecanismo más intuitivo, donde las células madre tienen la capacidad de diferenciarse directamente en células del tejido dañado, reemplazando así las células perdidas o disfuncionales.⁽⁸⁾ Este proceso es fundamental para la formación de tejido nuevo y la restauración de la función. Por ejemplo, las células madre pueden ser guiadas para convertirse en cardiomiocitos para reparar el músculo cardíaco dañado o en osteoblastos para la regeneración ósea.⁽¹²⁾
- Efectos Paracrinos: Cada vez hay más evidencia que sugiere que un mecanismo dominante de reparación mediada por células madre es la liberación de una variedad de factores solubles en el microambiente tisular circundante. Estos factores paracrinos incluyen factores de crecimiento, citocinas y moléculas de la matriz extracelular, que actúan sobre las células vecinas. Estos factores promueven una serie de procesos restauradores, como la supervivencia celular, la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), la remodelación tisular, la proliferación de células progenitoras residentes y la reducción de la apoptosis (muerte celular programada).⁽⁸⁾ Las células madre mesenquimales (MSCs) son particularmente investigadas por sus potentes efectos paracrinos protectores y pro-angiogénicos, secretando factores que pueden proteger el corazón de la isquemia, mejorar la contractilidad y atenuar la fibrosis.⁽²³⁾
- Inmunomodulación: Las células madre, especialmente las MSCs, poseen una notable capacidad para modular las respuestas inmunes y mitigar la inflamación en el sitio de la lesión.⁽¹⁵⁾ Secretan factores

como interleucinas, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que colectivamente suprimen las respuestas inflamatorias y promueven la tolerancia inmune.⁽²³⁾ Esta propiedad es crucial para reducir el rechazo de los implantes celulares, especialmente en trasplantes alogénicos, y para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide.⁽¹⁾

La creciente evidencia de que los efectos paracrinos y la inmunomodulación son mecanismos dominantes en la regeneración mediada por células madre, en lugar de una diferenciación directa masiva, ha reorientado la investigación. Esto significa que las células madre no son solo “bloques de construcción” que reemplazan directamente las células dañadas, sino que actúan como “farmacias vivas” que modulan activamente el microambiente del tejido lesionado. Por ejemplo, las MSCs secretan factores que protegen el tejido cardíaco del daño isquémico, activan la neovascularización, mejoran la contractilidad y atenúan la fibrosis.⁽⁶⁷⁾ También modulan la respuesta inmune para reducir la inflamación y promover la tolerancia.⁽²³⁾ Esta comprensión impulsa la investigación en la identificación y optimización de los factores secretados por las células madre, la ingeniería de células madre para potenciar su secretoma (por ejemplo, mediante precondicionamiento hipóxico o genético⁽⁶⁷⁾), y el desarrollo de terapias “sin células” basadas en exosomas o vesículas extracelulares, que podrían ofrecer perfiles de seguridad mejorados y mayor escalabilidad al evitar los riesgos asociados con la implantación de células vivas.⁽⁹⁾

Bioimpresión 3D para la Reparación y Regeneración de Tejidos

La bioimpresión 3D es una tecnología revolucionaria que adapta los principios de la impresión 3D a la biología para construir estructuras tridimensionales complejas. Utiliza impresoras especializadas para depositar células vivas y biomateriales, conocidos como biotintas, capa por capa, con el objetivo de crear estructuras que imiten fielmente los tejidos y órganos naturales.⁽³⁵⁾

Las principales metodologías de bioimpresión incluyen:

- Bioimpresión por extrusión: este es uno de los métodos más populares y versátiles, donde una biotinta viscosa se fuerza a través de una boquilla mediante presión neumática o mecánica (pistón o tornillo).⁽⁵⁶⁾ Sus ventajas incluyen la capacidad de procesar a temperatura ambiente, la incorporación directa de células en el proceso de impresión y una distribución homogénea de las células dentro de la construcción. Sin embargo, una desventaja significativa es el estrés de cizallamiento que las células pueden experimentar al ser extruidas, lo que puede afectar su viabilidad, y una resolución relativamente baja en comparación con otras técnicas.⁽⁵⁶⁾
- Bioimpresión por inyección de tinta (inkjet): este es un método sin contacto que expulsa gotas discretas de biotinta sobre un sustrato. La expulsión de las gotas se logra mediante fuerzas térmicas, electrostáticas o piezoeléctricas. Las ventajas de esta técnica incluyen su alta velocidad, precisión y resolución, así como un costo relativamente bajo. No obstante, sus limitaciones radican en la necesidad de biotintas de baja viscosidad y baja densidad celular, y el riesgo de obstrucción de la boquilla, especialmente con biotintas más viscosas.⁽³⁵⁾
- Bioimpresión asistida por láser (Laser-ssisted bioprinting - LAB): en esta técnica, un láser se utiliza para depositar biomateriales en un receptor. El láser incide sobre una capa absorbente (donante), vaporizándola y creando una burbuja que expulsa la biotinta en forma de gotas hacia el sustrato. Las ventajas clave de LAB son su alta precisión, la ausencia de contacto físico con el material (lo que minimiza la contaminación) y una alta viabilidad celular después de la impresión. Sin embargo, puede dejar residuos metálicos de la capa absorbente y suele ser una técnica de alto costo.⁽⁵⁶⁾
- Estereolitografía (SLA) y procesamiento de luz digital (DLP): estas técnicas de fotopolimerización volumétrica utilizan un láser UV (SLA) o una fuente de luz digital (DLP) para curar selectivamente fotopolímeros capa por capa, transformándolos de líquido a sólido.⁽³⁵⁾ Sus principales ventajas son la capacidad de producir estructuras con alta precisión y resolución, superficies lisas y la habilidad para crear geometrías complejas e intrincadas. Las desventajas incluyen un costo elevado, la necesidad de estructuras de soporte durante la impresión, y un proceso de post-procesamiento que implica lavado y curado adicional. Además, los fotopolímeros utilizados pueden ser pegajosos, desordenados y potencialmente tóxicos.⁽³⁵⁾

La diversidad de metodologías de bioimpresión 3D no es una simple cuestión de preferencia, sino que refleja la necesidad de adaptar la técnica a las propiedades específicas de la biotinta y a la complejidad arquitectónica del tejido u órgano objetivo. Esto indica que no hay una solución “talla única” para la biofabricación. Las diferencias en resolución, velocidad, viabilidad celular y viscosidad de las biotintas sugieren que cada método es más adecuado para ciertas aplicaciones. Por ejemplo, la extrusión es eficaz para biotintas de alta viscosidad pero puede someter a las células a estrés. La inyección de tinta es rápida y económica, pero requiere biotintas de

baja viscosidad. SLA/DLP ofrecen alta resolución para estructuras complejas, pero son más costosas y dependen de fotopolímeros.⁽¹¹⁾ Esto implica que la “impresión” de un hueso, que demanda resistencia mecánica, será fundamentalmente diferente a la de un tejido blando o un vaso sanguíneo, que exige flexibilidad y precisión microvascular. La optimización de la bioimpresión para órganos complejos implicará el desarrollo de sistemas híbridos que combinen múltiples técnicas o la capacidad de cambiar de método en función de la capa o el tipo de tejido que se está imprimiendo, buscando la máxima biomimética y funcionalidad.⁽³⁵⁾

Para una comparación detallada de estas tecnologías, se presenta la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de Tecnologías de Bioimpresión 3D				
Característica	Extrusión	Inyección de Tinta (Inkjet)	Asistida por Láser (LAB)	Estereolitografía (SLA) / Procesamiento de Luz Digital (DLP)
Principios Clave	Fuerza mecánica/neumática	Térmica/piezoeléctrica	Vaporización por láser	Fotopolimerización UV ¹
Ventajas	Versatilidad de biotintas, procesamiento a T ambiente, incorporación directa de células, distribución homogénea	Alta velocidad, precisión, resolución, bajo costo	Alta precisión, sin contacto (evita contaminación), alta viabilidad celular	Alta precisión y resolución, superficies lisas, formas complejas
Desventajas	Daño celular por cizallamiento, baja resolución en algunos casos	Baja viscosidad de biotinta, baja densidad celular, riesgo de obstrucción	Residuos metálicos de capa absorbente, alto costo	Alto costo, necesidad de soportes, post-procesamiento, toxicidad de fotopolímeros
Velocidad	Lenta	Rápida	Media	Rápida
Resolución (µm)	>100	~5	1-10	~5
Viabilidad Celular (%)	40-46	>85	>90	~85
Viscosidad de Biotinta (mPa·s ¹)	30-6x10 ⁷	3,5-12	1-300	Sin limitación
Biomateriales Típicos	Alginato, Gelatina, HA, PEG	Alginato, PEG	Colágeno	HA
Costo	Bajo a medio	Bajo	Alto	Medio a alto

Biotintas: composición, propiedades y requisitos

Las biotintas son el material fundamental en la bioimpresión 3D, constituyendo una formulación de polímeros (naturales o sintéticos) infundidos con células vivas. Están diseñadas específicamente para ser “imprimibles” y para proporcionar un entorno que soporte la adhesión, proliferación y diferenciación celular una vez que la estructura ha sido impresa.⁽³⁰⁾ La calidad y las propiedades de la biotinta son cruciales para el éxito del resultado final de la estructura bioimpresa.

Los requisitos clave para una biotinta ideal incluyen:

- Viabilidad celular: la biotinta debe asegurar la supervivencia y el crecimiento de las células durante y después del proceso de impresión, proporcionando un entorno adecuado para que las células se adhieran, crezcan y se diferencien.⁽³⁰⁾
- Integridad estructural: debe poseer la capacidad de mantener la forma deseada después de la impresión, proporcionando el soporte estructural necesario para la construcción tridimensional.⁽³⁰⁾
- Biocompatibilidad: la biotinta debe ser no tóxica y no inflamatoria, evitando cualquier reacción adversa al interactuar con las células vivas o el cuerpo del receptor.⁽³⁰⁾
- Propiedades reológicas adecuadas: la viscosidad y el comportamiento de flujo de la biotinta deben ser compatibles con la tecnología de bioimpresión utilizada para permitir una deposición precisa capa por capa.⁽³⁰⁾

En cuanto a su composición, las biotintas se basan principalmente en:

- Hidrogeles: son considerados los candidatos óptimos para biotintas debido a su excelente biocompatibilidad y su alto contenido de agua, que imita la matriz extracelular natural (MEC) y favorece la encapsulación de células y nutrientes.⁽³⁵⁾
- Polímeros naturales: ejemplos comunes incluyen el colágeno, la fibrina, el ácido hialurónico, el alginato, la gelatina y el Matrigel.⁽³⁰⁾ Estos materiales ofrecen biomimetismo y capacidad de señalización celular, lo que es crucial para guiar el comportamiento celular. Sin embargo, a menudo presentan una baja resistencia mecánica y pueden ser menos estables estructuralmente.⁽³⁵⁾
- Polímeros sintéticos: materiales como el PEG (polietilenglicol), PLA (ácido poliláctico) y PCL (policaprolactona) son ejemplos. Permiten un control preciso sobre las propiedades mecánicas y la tasa de degradación del andamio. Sin embargo, pueden requerir la incorporación de señales biológicas

adicionales para mejorar la interacción celular.⁽³⁰⁾

- Biotintas inteligentes (Smart Bioinks): representan una innovación significativa. Son formulaciones que pueden responder a estímulos externos como cambios de temperatura, pH, luz o campos eléctricos/magnéticos, o que combinan múltiples materiales para liberar factores de crecimiento o fármacos de forma controlada. Estas biotintas permiten una interacción dinámica con el entorno biológico y la guía activa de la regeneración tisular.⁽³³⁾

La evolución de las biotintas desde simples geles de soporte celular hacia “biotintas inteligentes” y compuestas, con propiedades reológicas y biológicas finamente ajustables, es fundamental para superar las limitaciones de la bioimpresión 3D en la creación de tejidos funcionales y vascularizados. Los tejidos naturales tienen una MEC compleja y dinámica que proporciona señales bioquímicas y biofísicas.⁽²⁾ Las biotintas inteligentes pueden reaccionar a diversos factores ambientales y personalizarse para exhibir funciones biológicas específicas, incluyendo la promoción del crecimiento tisular, la vascularización y el paso de nutrientes. Esto es crucial para la viabilidad de construcciones más grandes y complejas que requieren vascularización e inervación. El desarrollo continuo de biotintas que puedan mimetizar no solo la estructura sino también la función dinámica de la MEC es un pilar para la biofabricación de órganos complejos. Esto implica investigación en materiales con propiedades de autoensamblaje, respuesta a estímulos y liberación controlada de factores.⁽³³⁾

Aplicaciones en la creación de tejidos y órganos funcionales

La bioimpresión 3D ha emergido como una tecnología con un potencial transformador inmenso en la medicina regenerativa y el campo de los trasplantes de órganos.⁽¹³⁾ Su capacidad para construir estructuras biológicas complejas capa por capa está abriendo nuevas vías para la reparación y el reemplazo de tejidos.

Entre sus aplicaciones más destacadas se incluyen:

- Trasplantes personalizados: La bioimpresión 3D permite la creación de órganos funcionales diseñados a medida para las necesidades anatómicas y fisiológicas específicas de cada paciente. Al utilizar las propias células del paciente, se minimiza drásticamente el riesgo de rechazo inmunológico, una complicación frecuente y grave en los trasplantes convencionales. Este enfoque tiene el potencial de eliminar las largas listas de espera para trasplantes, al permitir la fabricación de órganos bajo demanda.⁽¹³⁾
- Piel y reparación de heridas: La bioimpresión de piel es una de las aplicaciones más avanzadas y ya se utiliza clínicamente para el tratamiento de quemaduras graves y en ensayos de productos cosméticos.⁽¹³⁾ Se han logrado bioimprimir injertos de piel multicapa que imitan fielmente la estructura y función de la piel natural, ofreciendo soluciones prometedoras para la cicatrización de heridas y la reducción de cicatrices.⁽³⁵⁾
- Hueso y cartílago: La tecnología se emplea para reparar articulaciones dañadas, como rodillas y caderas, y para tratar fracturas óseas, promoviendo la regeneración del tejido y restaurando la función articular.⁽¹³⁾ Se han creado construcciones de cartílago bioimpresas que imitan las propiedades mecánicas del tejido nativo, lo que es crucial para su funcionalidad en el cuerpo.
- Tejidos vascularizados y modelos de órganos: Para la viabilidad y funcionalidad de órganos más grandes y complejos, la bioimpresión de vasos sanguíneos es fundamental. Esta técnica permite crear redes vasculares intrincadas que aseguran el suministro de nutrientes y oxígeno y la eliminación de desechos metabólicos. Se han logrado prototipos de corazones funcionales en miniatura, completos con cámaras y vasos sanguíneos, así como modelos de riñones, hígados y pulmones para fines de investigación y desarrollo farmacéutico.⁽¹³⁾
- Ingeniería de tejido neural: la bioimpresión de tejidos neuronales y organoides cerebrales está abriendo nuevas vías para el estudio de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, y para el desarrollo de implantes neuronales que podrían restaurar la función cerebral.
- Otras aplicaciones: la bioimpresión también se aplica en la fabricación de implantes dentales, prótesis personalizadas y orejas biónicas.⁽⁵⁶⁾ Además, es una herramienta invaluable para crear modelos de patologías para el testeo de fármacos y para el desarrollo de la medicina personalizada.⁽¹³⁾

La bioimpresión 3D está transformando la investigación biomédica al permitir la creación de “modelos de enfermedades” y plataformas para “pruebas de fármacos” con tejidos humanos funcionales. Esto no solo acelera el desarrollo de medicamentos y reduce la necesidad de pruebas en animales, sino que también sienta las bases para una medicina de precisión verdaderamente personalizada. Al crear “tejidos humanos impresos”⁽¹³⁾ o “mini-hígados humanos bioingenieriles”, los investigadores pueden “probar la susceptibilidad a la toxicidad y demostrar respuestas específicas de las especies” que solo se observarían en ensayos clínicos. Esto, a su vez, acortaría el tiempo y el costo de producir nuevos fármacos y permitiría exámenes críticos de las interacciones entre fármacos dentro de un sistema similar al humano.⁽³⁾ Esto establece un puente crucial entre la investigación básica y la aplicación clínica, permitiendo una validación preclínica más robusta y reduciendo

el riesgo de fallos en etapas avanzadas del desarrollo de fármacos. La capacidad de recrear tumores o tejidos enfermos específicos del paciente en un chip ⁽¹²⁾ abre la puerta a la selección de tratamientos individualizados, marcando un avance hacia la medicina de precisión.

Combinación de andamiaje, células madre y bioimpresión para la biofabricación de órganos complejos

La biofabricación de órganos complejos representa la culminación de los esfuerzos en medicina regenerativa e ingeniería de tejidos, y su éxito depende de la sinergia e integración de múltiples tecnologías. La ingeniería de tejidos se fundamenta en la triada de células, andamios tridimensionales biocompatibles y moléculas bioactivas.⁽²⁾ La bioimpresión 3D, por su parte, es la herramienta de fabricación aditiva que permite ensamblar estos componentes con una precisión espacial sin precedentes.⁽⁵⁶⁾

El proceso de biofabricación de órganos es multifásico y altamente coordinado:

1. **Diseño:** se emplean enfoques como el biomimetismo (duplicación de la estructura natural), el autoensamblaje de tejidos (replicación del desarrollo embrionario) o la construcción a partir de minibloques de tejido, individualmente o en combinación.
2. **Selección de materiales y células:** La elección de las biotintas (biomateriales y células) es crucial y específica para la forma y función del tejido objetivo.
3. **Bioimpresión:** Los componentes seleccionados se integran utilizando sistemas de bioimpresión como impresoras de inyección de tinta, microextrusión o asistidas por láser, depositando la biotinta capa por capa.
4. **Aplicación y maduración:** algunos tejidos bioimpresos pueden requerir un período de maduración en un biorreactor para alcanzar la funcionalidad deseada antes de la implantación.

La bioimpresión 3D ha superado una limitación tradicional significativa de la ingeniería de tejidos: la capacidad de utilizar simultáneamente múltiples líneas celulares y biomateriales en un solo procedimiento. Esto es de vital importancia, ya que los órganos complejos en el cuerpo humano no están compuestos por un único tipo celular, sino por la sinergia de diferentes tipos de células que interactúan en una arquitectura intrincada.⁽²⁸⁾ Por ejemplo, una sección histológica del intestino delgado incluye tejido epitelial, conectivo, glandular, neuroendocrino, muscular y endotelial, todos funcionando en concierto.

La verdadera revolución en la biofabricación de órganos complejos no reside en una única tecnología, sino en la sinergia de andamios avanzados, ingeniería de células madre y bioimpresión 3D. Esta integración permite pasar de la simple sustitución de tejidos a la “recapitulación funcional” de órganos, lo que es un salto cualitativo hacia la medicina regenerativa de próxima generación. Los andamios proporcionan la estructura, las células madre aportan la capacidad de regeneración y diferenciación, y la bioimpresión es la “tecnología de fabricación aditiva” que permite combinar células y biomateriales capa por capa con una “precisión no intrusiva”. La bioimpresión permite la “manipulación espacial de las células vivas” y la “integración de componentes funcionales como la matriz extracelular”. La capacidad de incluir “múltiples líneas celulares” en una misma construcción es clave para replicar la complejidad de los órganos naturales. El éxito futuro dependerá no solo de mejorar cada componente individualmente, sino de optimizar su interacción y los “procesos de autoensamblaje” y maduración post-impresión en biorreactores, para lograr una funcionalidad biológica completa y duradera.⁽³⁵⁾

Ejemplos de Enfoques Integrados para la Reparación y Regeneración de Órganos

La integración de andamiaje, ingeniería de células madre y bioimpresión ha dado lugar a avances notables en la biofabricación de tejidos y órganos, aunque muchos de ellos aún se encuentran en etapas de prototipo o modelos miniaturizados.

Algunos ejemplos destacados de enfoques integrados incluyen:

- **Mini-órganos funcionales:** se han logrado avances significativos en la bioimpresión de mini-órganos funcionales, como un hígado en miniatura que puede metabolizar fármacos de manera similar a un hígado humano ⁽²⁰⁾ y un corazón en miniatura completo con ventrículos, vasos sanguíneos y cavidades. Estos modelos, aunque no son aptos para trasplantes completos en humanos, son cruciales para la investigación.
- **Piel bioimpresa:** la bioimpresión de piel es una de las aplicaciones más avanzadas y ya se utiliza clínicamente para el tratamiento de quemaduras graves.⁽¹³⁾
- **Cartílago bioimpreso:** se han creado construcciones de cartílago que imitan las propiedades mecánicas del tejido nativo, ofreciendo esperanza para la reparación de articulaciones dañadas.
- **Tejido neural bioimpreso:** la ingeniería de tejido neural bioimpreso muestra un gran potencial para el estudio de enfermedades neurodegenerativas y el desarrollo de implantes neuronales.
- **Descelularización y recelularización de órganos completos:** un enfoque prometedor implica la descelularización de órganos de donantes (como corazón, hígado, pulmones y riñones) para obtener un

andamio de matriz extracelular acelular. Este andamio se recelulariza luego con células madre del propio paciente, con el objetivo de crear órganos personalizados que eviten el rechazo inmunológico.⁽²⁾

Los ejemplos de biofabricación de órganos complejos, aunque a menudo en etapa de prototipo o mini-órgano, demuestran la viabilidad del concepto de “órgano-en-un-chip” y la capacidad de replicar la microarquitectura y funcionalidad de tejidos específicos. Esto es un paso fundamental hacia la biofabricación de órganos a gran escala. La creación de “mini-órganos” o “órganos-en-un-chip” permite un “examen detallado in vitro de enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos”, “probar la seguridad y eficacia de nuevos medicamentos” y “modelar enfermedades”.⁽¹²⁾ Esto es crucial para la medicina personalizada, donde se puede “recrear el propio tumor de un paciente en un chip” para probar regímenes de fármacos y encontrar la combinación más efectiva.⁽²⁶⁾ Estos modelos no solo son valiosos por sí mismos para la investigación y el desarrollo farmacéutico (reduciendo la experimentación animal y los costos), sino que también sirven como bancos de pruebas para perfeccionar las técnicas de bioimpresión y vascularización, que son desafíos clave para la biofabricación de órganos de tamaño completo para trasplante.

Desafíos Actuales

Retos Técnicos

A pesar de los avances significativos en medicina regenerativa e ingeniería de tejidos, la traslación clínica a gran escala de órganos biofabricados funcionales y seguros para trasplante en humanos enfrenta una serie de retos técnicos complejos. La biofabricación de órganos funcionales es una tarea de “ingeniería de sistemas biológicos” extremadamente compleja, que va más allá de la mera replicación estructural y exige un control sin precedentes sobre la biología celular y las interacciones del huésped.

Los principales desafíos técnicos incluyen:

- **Vascularización:** uno de los obstáculos más formidables es garantizar un suministro sanguíneo adecuado dentro de los tejidos y órganos diseñados, especialmente para construcciones gruesas y complejas.⁽⁵⁸⁾ Sin una perfusión vascular eficiente, las células ubicadas en el núcleo de las estructuras sufren privación de nutrientes y acumulación de desechos metabólicos, lo que conduce a la necrosis tisular y la falla del implante.⁽¹²⁾
- **Inervación:** la integración de redes nerviosas funcionales en el tejido artificial es otro desafío crítico para asegurar el funcionamiento correcto y la comunicación con el sistema nervioso del receptor.⁽⁵⁸⁾
- **Escalabilidad de la producción:** la fabricación a gran escala de terapias celulares regenerativas es un desafío logístico y económico considerable. Esto es particularmente cierto para las terapias autólogas, que son personalizadas para un solo paciente y requieren una nueva ejecución de fabricación para cada individuo, lo que impide las economías de escala y no reduce los costos por unidad.⁽⁶⁰⁾
- **Formación de tumores:** existe un riesgo potencial de formación de tumores asociado con el uso de células madre, especialmente las células madre embrionarias (ESCs) o las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), que pueden adquirir características inmunogénicas o proliferar de manera incontrolada durante el cultivo prolongado o después de la implantación.⁽⁹⁾
- **Rechazo inmune:** el rechazo de células o tejidos alogénicos (de un donante genéticamente diferente) por parte del sistema inmune del receptor es una barrera importante para el éxito del trasplante. Las incompatibilidades en el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los antígenos de histocompatibilidad menores son los principales responsables de esta respuesta. La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), donde las células inmunes del donante atacan los tejidos del receptor, es una complicación grave en los trasplantes alogénicos. Las estrategias de ingeniería genética, como la ablación de HLA clase I y II y la expresión de moléculas inmunosupresoras como PD-L1, HLA-G y CD47, están siendo investigadas para crear células que evadan la detección inmune.⁽²⁷⁾

La persistencia de desafíos técnicos como la vascularización y la inervación en órganos bioimpresos, junto con la formación de tumores y el rechazo inmunológico, revela que la biofabricación de órganos funcionales y seguros para trasplante en humanos es una tarea de “ingeniería de sistemas biológicos” extremadamente compleja. La falta de vascularización adecuada conduce a la necrosis celular en el centro de las construcciones.

⁽¹²⁾ La inervación es esencial para la función correcta.⁽⁵⁸⁾ El sistema inmune del receptor rechaza lo “no propio”, y existe el riesgo de que las células madre indiferenciadas o genéticamente modificadas formen tumores.⁽⁹⁾ La escalabilidad de la producción de terapias individualizadas es logísticamente y económicamente compleja.

⁽⁶¹⁾ Estos desafíos interconectados sugieren que la solución no es solo tecnológica (por ejemplo, una mejor impresora), sino que requiere una comprensión profunda de la biología del desarrollo y la inmunología. La ingeniería de células “hipoinmunogénicas” y el desarrollo de estrategias de vascularización *in situ* o *ex vivo* son áreas críticas de investigación. La seguridad a largo plazo de las células modificadas genéticamente y la prevención de la tumorigénesis son preocupaciones éticas y regulatorias primordiales que deben abordarse

antes de la traslación clínica generalizada.⁽²⁷⁾

Consideraciones Regulatorias y Económicas

La traslación de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos del laboratorio a la clínica está intrínsecamente ligada a la superación de complejos desafíos regulatorios y económicos.

El marco regulatorio para los productos de medicina regenerativa es complejo y varía significativamente entre países y regiones.⁽³⁵⁾ Agencias como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en Europa desempeñan un papel crucial en el establecimiento de directrices para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de estos productos.⁽⁷⁷⁾ La FDA, por ejemplo, ha introducido designaciones como la Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa (RMAT) para acelerar el desarrollo y la revisión de terapias prometedoras para condiciones graves.⁽³⁵⁾ Sin embargo, la incertidumbre sobre las vías regulatorias apropiadas para tecnologías emergentes y la falta de claridad en la definición de conceptos fundamentales pueden obstaculizar significativamente el desarrollo y la comercialización de estas terapias.⁽³⁷⁾ La tensión entre la innovación rápida en medicina regenerativa y la necesidad de marcos regulatorios robustos y estandarización de procesos es un desafío inherente que impacta directamente la accesibilidad y el costo de estas terapias. La falta de estandarización no solo afecta la reproducibilidad científica, sino que también eleva los costos y ralentiza la aprobación clínica.

Las terapias de medicina regenerativa son, en general, extremadamente costosas, lo que representa una barrera importante para su accesibilidad y adopción generalizada. Los altos costos se derivan de varios factores, incluyendo los intensivos procesos de investigación y desarrollo, los complejos y a menudo personalizados procesos de fabricación, y la necesidad de infraestructura especializada. La fabricación de terapias autólogas, en particular, donde cada tratamiento se adapta a un solo paciente, no se beneficia de las economías de escala de la producción en masa, lo que mantiene los costos por unidad elevados.⁽⁶¹⁾

La reproducibilidad de los resultados es un problema persistente en la ingeniería de tejidos, con variabilidad que puede introducirse desde diversas fuentes, como el donante, las condiciones de cultivo, la inconsistencia de los reactivos y las diferencias en los protocolos de manejo.⁽⁴²⁾ Las directrices de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) son cruciales para asegurar que los productos se fabriquen de manera consistente y controlada, cumpliendo con los estándares de calidad y minimizando el riesgo de contaminación, errores y otros problemas relacionados con la calidad.⁽⁶²⁾ La implementación de la automatización y el uso de plataformas de fabricación cerradas pueden ayudar a garantizar un control de calidad riguroso y mejorar la escalabilidad, reduciendo el error humano y la variabilidad.⁽⁶⁰⁾ La falta de estandarización en reactivos y protocolos introduce “variabilidad”, lo que dificulta la “reproducibilidad”.⁽⁴²⁾ Esta inconsistencia hace que los productos sean difíciles de validar para las agencias reguladoras como la FDA y la EMA. Los procesos de aprobación largos y costosos⁽³⁷⁾ se ven exacerbados por la falta de claridad regulatoria y la necesidad de validaciones continuas ante cambios en el proceso.⁽⁴⁰⁾ Para que la medicina regenerativa alcance su máximo potencial y sea accesible a una población más amplia, es fundamental una mayor colaboración entre la industria, la academia y los reguladores para establecer estándares globales, invertir en automatización y optimizar los procesos de fabricación para reducir los costos sin comprometer la calidad y seguridad.

Aspectos Éticos

Los rápidos avances en la medicina regenerativa han generado una serie de profundas consideraciones éticas que la sociedad y los marcos regulatorios deben abordar. Estos dilemas surgen de la capacidad sin precedentes para manipular la vida a nivel fundamental.

- **Origen de Células Madre:** el uso de células madre embrionarias (ESCs) es una de las áreas más controvertidas, ya que su obtención implica la destrucción de embriones de 3 a 5 días, lo que choca con diversas creencias sobre el inicio de la vida humana.⁽¹⁸⁾ Este debate ha impulsado el desarrollo de las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), que ofrecen una alternativa al reprogramar células adultas y, por lo tanto, evitan estas preocupaciones éticas.⁽¹²⁾
- **Quimeras Humano-Animal:** la creación de quimeras, organismos que contienen una mezcla de células humanas y no humanas, para modelar enfermedades o, en el futuro, generar órganos humanizados para trasplante, plantea complejas cuestiones éticas. Estas incluyen la preocupación por la violación de los límites de las especies, la dignidad humana y la alteración del estatus moral del organismo quimérico.⁽¹⁴³⁾ La posibilidad de que las células humanas se integren en el cerebro o el sistema nervioso central de los animales quiméricos es una preocupación particular.⁽⁴⁴⁾
- **Comercialización y Propiedad de Tejidos/Órganos:** el desarrollo de terapias regenerativas implica una inversión significativa y la generación de propiedad intelectual, lo que suscita preocupaciones sobre la explotación de donantes, pacientes e investigadores. Se debate si los tejidos y órganos bioingenieriles, derivados de células humanas, deben ser considerados como productos comerciales o si poseen un estatus moral similar al de los tejidos humanos naturales. El patentamiento de tejidos o células humanas

y el acceso equitativo a terapias que son inherentemente costosas son temas centrales de discusión. La posibilidad de que donaciones altruistas de material biológico sean utilizadas con fines de lucro también genera dilemas éticos.^(45,46)

- **Consentimiento Informado:** es fundamental que los donantes de células, tejidos u órganos estén plenamente informados sobre el uso potencial de sus contribuciones, incluyendo la posibilidad de que sus materiales biológicos sean utilizados para fines comerciales o para la creación de entidades biológicas novedosas como las quimeras. La transparencia en la información y la capacidad de los donantes para rechazar ciertos usos son cruciales.⁽⁴⁵⁾

Los avances tecnológicos en medicina regenerativa, especialmente en la manipulación de células madre y la biofabricación, están superando rápidamente los marcos éticos y regulatorios existentes. La capacidad de “diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano” o incluso “órganos humanizados” en animales⁽⁴³⁾ fuerza la reevaluación de lo que constituye la vida, la identidad y la propiedad. La posibilidad de “patentar tejidos humanos” o el uso comercial de donaciones altruistas genera dilemas sobre la justicia y la explotación. Esto crea un imperativo para un diálogo público y normativo proactivo que equilibre la inmensa promesa terapéutica con la protección de la dignidad humana y la equidad en el acceso a estas innovadoras terapias. Se requiere una “colaboración entre organismos reguladores, científicos y expertos en bioética” para “formular marcos sólidos” y “directrices claras” que guíen la investigación y la aplicación clínica de manera responsable, asegurando que los beneficios de la medicina regenerativa sean accesibles y equitativos para toda la sociedad.⁽²¹⁾

Tendencias Futuras

El campo de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos está en constante evolución, impulsado por la convergencia de diversas disciplinas científicas y tecnológicas. Las tendencias futuras prometen revolucionar aún más la forma en que se abordan las enfermedades y lesiones. La convergencia de la bioimpresión 4D, los biomateriales inteligentes y la inteligencia artificial representa un cambio de paradigma hacia la “medicina regenerativa predictiva y adaptativa”. Estas tecnologías no solo acelerarán la investigación y el desarrollo, sino que permitirán la creación de terapias que puedan auto-ajustarse y optimizarse en tiempo real dentro del cuerpo del paciente, llevando la personalización y la eficacia a un nivel sin precedentes.

Las principales tendencias futuras incluyen:

- **Bioimpresión 4D:** esta tecnología innovadora integra el tiempo como la cuarta dimensión, permitiendo que las estructuras bioimpresas transformen su forma o función en respuesta a estímulos externos predefinidos, como cambios de temperatura, luz, pH, presencia de agua o estrés mecánico. Esto permite la creación de andamios dinámicos que imitan la matriz extracelular natural y pueden adaptarse activamente al entorno cambiante del cuerpo, lo que es crucial para la integración y funcionalidad a largo plazo de los tejidos regenerados.⁽⁴⁸⁾

- **Biomateriales Inteligentes:** estos materiales avanzados están diseñados para responder a cambios en su entorno (pH, temperatura, concentración iónica, luz, campos eléctricos o magnéticos).⁽³³⁾ Su capacidad de respuesta les permite influir activamente en el comportamiento celular, promover el crecimiento tisular, facilitar la vascularización y permitir la entrega controlada de agentes terapéuticos o fármacos. Esta interacción dinámica es fundamental para guiar la regeneración de manera más precisa y adaptativa.⁽³³⁾

- **Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático (ML):** la IA y el ML están transformando la medicina regenerativa a un ritmo sin precedentes. Estas tecnologías optimizan el diseño de estructuras biológicas, mejoran la eficiencia de la investigación y aumentan la efectividad de los tratamientos.¹⁴ La IA puede analizar vastos conjuntos de datos para identificar combinaciones de moléculas que mejoran la proliferación y diferenciación celular, acelerar el descubrimiento de fármacos, predecir la efectividad de terapias y monitorear la calidad de las biotintas y los procesos de impresión, asegurando resultados consistentes y de alta calidad.⁽¹⁴⁾

- **Órgano-en-un-Chip (Organ-on-a-Chip - OoC):** estos dispositivos microfluídicos miniaturizados imitan la estructura y función de órganos humanos *in vitro*, conteniendo células humanas vivas que replican el funcionamiento de órganos reales. Los OoC son herramientas invaluable para el descubrimiento y desarrollo de fármacos, la evaluación de la toxicidad de compuestos, el modelado de enfermedades y el desarrollo de la medicina personalizada, reduciendo significativamente la necesidad y el costo de las pruebas en animales.⁽²⁶⁾

- **Bioimpresión *in situ*:** esta prometedora tendencia implica la impresión directa de la biotinta dentro del cuerpo del paciente para reparar defectos tisulares. Este enfoque elimina la necesidad de una segunda cirugía para implantar el tejido bioimpreso y aprovecha el propio cuerpo del paciente como un biorreactor natural, lo que puede mejorar la integración y reducir el riesgo de contaminación.⁽¹⁵⁾

La bioimpresión 4D⁽⁴⁸⁾ permite que las estructuras “transformen su forma o función en respuesta a estímulos externos”, lo que es crucial para imitar la dinámica del tejido nativo. Los biomateriales inteligentes⁽³³⁾ son el componente material que permite esta respuesta. La IA y el ML pueden “optimizar el diseño y predecir el comportamiento” de estas estructuras, y “monitorear continuamente el progreso regenerativo” para “ajustar las terapias en función de las respuestas individuales”. Esto se aplica a la bioimpresión *in situ*, donde el cuerpo actúa como biorreactor.⁽¹⁵⁾ Esto promete terapias que no solo reemplazan tejido, sino que se integran y co-evolucionan con el cuerpo del paciente, adaptándose a sus necesidades cambiantes y optimizando la regeneración *in vivo*. La IA en particular, al reducir el tiempo y el costo de I+D, podría hacer que estas terapias avanzadas sean más accesibles.

Para una visión estructurada de estas tendencias futuras, se presenta la tabla 2.

Tabla 2. Tendencias Futuras en Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos

Tendencia	Concepto Clave	Impacto Potencial	Desafíos Asociados
Bioimpresión 4D	Estructuras bioimpresas que transforman su forma o función con el tiempo en respuesta a estímulos externos.	Mimetismo dinámico de la MEC, implantes adaptativos que se ajustan al entorno corporal, regeneración de tejidos complejos.	Control preciso de la transformación de forma/función, desarrollo de materiales responsivos con propiedades adecuadas.
Biomateriales Inteligentes	Materiales que responden a cambios ambientales (pH, temperatura, luz, campos eléctricos/magnéticos) para interactuar activamente con el entorno biológico.	Liberación controlada de fármacos y factores de crecimiento, guía activa de la diferenciación celular, promoción de vascularización y crecimiento tisular.	Complejidad en el diseño y la fabricación, seguridad a largo plazo, escalabilidad de la producción.
Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático (ML)	Uso de algoritmos para analizar grandes conjuntos de datos, optimizar diseños, predecir comportamientos y monitorear procesos en tiempo real.	Aceleración de I+D, descubrimiento de fármacos más eficientes, medicina personalizada predictiva, optimización de la fabricación y control de calidad.	Sesgo en los datos de entrenamiento, falta de explicabilidad en algunos modelos de IA, necesidad de grandes conjuntos de datos de alta calidad, integración con flujos de trabajo clínicos.
Órgano-en-un-Chip (OoC)	Dispositivos microfluídicos que imitan la estructura y función de órganos humanos <i>in vitro</i> , conteniendo células vivas y replicando su fisiología.	Reducción y reemplazo de pruebas en animales, modelado de enfermedades más preciso, cribado de fármacos más rápido y efectivo, medicina personalizada.	Escalabilidad de la producción de chips, estandarización de los dispositivos y protocolos, validación de la relevancia clínica.
Bioimpresión <i>In Situ</i>	Impresión directa de biotintas dentro del cuerpo del paciente para reparar defectos tisulares, aprovechando el cuerpo como biorreactor natural.	Tratamiento inmediato de lesiones, mejor integración del tejido regenerado, reducción de riesgos de contaminación y necesidad de segundas cirugías.	Compatibilidad de materiales <i>in vivo</i> , precisión de la impresión en un entorno dinámico, desarrollo de herramientas de impresión portátiles y automatizadas.

CONCLUSIONES

La medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos representan una de las fronteras más prometedoras de la ciencia médica contemporánea. Este campo, que ha evolucionado desde los primeros conceptos celulares del siglo XIX hasta las sofisticadas tecnologías de edición genética y bioimpresión del siglo XXI, busca fundamentalmente reemplazar, diseñar o regenerar tejidos y órganos para restaurar la función normal del cuerpo. La frecuente intercambiabilidad de los términos “medicina regenerativa” e “ingeniería de tejidos” refleja un cambio de paradigma hacia la búsqueda de curas definitivas, más allá del mero tratamiento de los síntomas, impulsando la biofabricación de órganos funcionales y personalizados.

El avance en este campo se ha cimentado en la comprensión y manipulación de las células madre (embrionarias, adultas, pluripotentes inducidas y perinatales) y el desarrollo de biomateriales de andamiaje. La transición hacia el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y células madre adultas (ASCs) ha sido impulsada por la búsqueda de fuentes celulares con menor controversia ética y un riesgo reducido de rechazo inmunológico, lo que facilita la traslación clínica y la medicina personalizada. Paralelamente, los biomateriales han evolucionado de simples soportes estructurales a “materiales inteligentes” y compuestos, capaces de interactuar activamente con el entorno biológico y responder a estímulos, lo que permite una regeneración tisular más controlada y biomimética.

Las innovaciones en tecnologías de andamiaje, como el electrohilado, el moldeo con disolvente, la formación de gas y, especialmente, la descélularización, están permitiendo la creación de estructuras que mimetizan cada vez más la complejidad estructural y composicional de la matriz extracelular nativa. Estas tecnologías se aplican en la regeneración de una amplia gama de tejidos, desde cartílago y hueso hasta hígado, riñón, nervios,

vasos sanguíneos y piel, con el objetivo de crear microambientes controlados que guíen la diferenciación celular y eviten complicaciones post-implante.

La ingeniería de células madre ha sido revolucionada por técnicas avanzadas de aislamiento, expansión y diferenciación, aunque la estandarización y reproducibilidad siguen siendo desafíos críticos para la traslación clínica. La manipulación genética, con herramientas como CRISPR/Cas9 y TALEN, junto con el uso de vectores virales, no solo permite corregir enfermedades genéticas, sino que es fundamental para superar el rechazo inmunológico, al permitir la ingeniería de “células universales” que evaden la detección del sistema inmune del receptor. La comprensión creciente de que los efectos paracrinos y la inmunomodulación son mecanismos dominantes en la regeneración mediada por células madre, más allá de la diferenciación directa masiva, reorienta la investigación hacia la optimización de la señalización terapéutica de las células madre.

La bioimpresión 3D ha emergido como la herramienta clave para ensamblar estos componentes con precisión, permitiendo la creación de estructuras tridimensionales complejas capa por capa. La diversidad de metodologías de bioimpresión (extrusión, inyección de tinta, asistida por láser, estereolitografía/DLP) refleja la necesidad de adaptar la técnica a las propiedades de la biotinta y la complejidad del tejido objetivo. Las biotintas, a su vez, han evolucionado hacia formulaciones inteligentes y compuestas, capaces de mimetizar el microambiente nativo y modular activamente la regeneración. La bioimpresión 3D está transformando la investigación biomédica al permitir la creación de modelos de enfermedades y plataformas para pruebas de fármacos con tejidos humanos funcionales, sentando las bases para una medicina de precisión verdaderamente personalizada.

A pesar de estos avances, la biofabricación de órganos complejos funcionales y seguros para trasplante en humanos enfrenta retos técnicos significativos, como la vascularización, la inervación, la escalabilidad de la producción, el riesgo de formación de tumores y el rechazo inmunológico. Estos desafíos requieren una ingeniería de sistemas biológicos extremadamente compleja y un control sin precedentes sobre la biología celular. Además, el campo se enfrenta a importantes consideraciones regulatorias y económicas, donde la innovación rápida a menudo supera la capacidad de los marcos regulatorios y los altos costos limitan la accesibilidad. Los aspectos éticos, relacionados con el origen de las células madre, las quimeras humano-animal y la comercialización de tejidos, exigen un diálogo público y normativo proactivo.

Mirando hacia el futuro, la medicina regenerativa se encamina hacia la “medicina regenerativa predictiva y adaptativa” a través de tendencias como la bioimpresión 4D, los biomateriales inteligentes, la inteligencia artificial y el aprendizaje automático, los órganos-en-un-chip y la bioimpresión in situ. Estas tecnologías no solo acelerarán la investigación y el desarrollo, sino que permitirán la creación de terapias que puedan auto-ajustarse y optimizarse en tiempo real dentro del cuerpo del paciente, llevando la personalización y la eficacia a un nivel sin precedentes.

En síntesis, la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos están en la cúspide de una revolución que podría transformar fundamentalmente la atención médica. Sin embargo, la plena realización de su potencial dependerá de la capacidad de la comunidad científica, la industria y los reguladores para colaborar eficazmente, superar los complejos desafíos técnicos, económicos y éticos, y traducir las promesas del laboratorio en soluciones clínicas seguras, efectivas y accesibles para los pacientes en todo el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molina S. Ingeniería Tisular. EuroGCT. <https://www.eurogct.org/es/que-es-la-ingenieria-tisular>
2. Instituto Nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas (NIBIB). Hoja informativa: Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa. NIBIB. <https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/2022-05/Fact-Sheet-Ingenieria-de-Tejidos-y-Medicine-Regenerativa.pdf>
3. Instituto Nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas (NIBIB). Ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. NIBIB. <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/ingenier%C3%ADa-de-tejidos-y-medicina-regenerativa-0>
4. America Cell Bank. Paseo por la Historia de las Células Madre - Homenaje a la Vida. America Cell Bank. <https://americacellbank.com.co/blog/paseo-por-la-historia-de-las-celulas-madre-homenaje-a-la-vida/>
5. SciELO Perú. Ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. SciELO. https://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342010000300009
6. Gaceta UNAM. Regenerar huesos, cartílagos o tendones, la promesa de la ingeniería de tejidos. Gaceta UNAM. <https://www.gaceta.unam.mx/regenerar-huesos-cartilag-os-tendones-la-promesa-de-la-ingenieria-de-tejidos/>

7. Hernández-Rodríguez T. Andamios y biomateriales para la ingeniería tisular. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2018 ;19(2):1-14. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-45592018000200005&lng=es
8. Alvarado-Gómez A, Ramírez-Valera G. El uso de la bioingeniería en la medicina regenerativa. *Revista digital universitaria.* 2022 ;23(5). <https://www.revistadigital.univim.edu.mx/index.php/UNI/article/download/235/496/1206>
9. Ortegón D, Mejía-Restrepo J. Técnicas de electrohilado para la producción de andamios poliméricos con aplicaciones en ingeniería de tejidos. *Rev Fac Ing Univ Antioquia.* 2014; (70):206-18. <https://www.redalyc.org/pdf/430/43031061019.pdf>
10. Duque-Ramírez J, Hincapié-Montoya A, Serna-Giraldo J, Giraldo-Velásquez M. Bioimpresión 3D aplicada a la ingeniería de tejidos: una revisión. *Rev Ing Univ Medellín.* 2022 ;21(41):e214115. <https://www.scielo.org.co/pdf/rium/v21n41/1692-3324-rium-21-41-e214115.pdf>
11. Mayo Clinic. Stem cells: What they are and what they do. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stem-cells/symptoms-causes/syc-20361665>
12. ProgenCell. ¿Qué es la Terapia con Células Madre? ProgenCell. <https://progencell.com/es/que-es-la-terapia-con-celulas-madre/>
13. Start Stem Cells. Células Madre Mesenquimales (MSC): Todo lo que Necesitas Saber. Start Stem Cells. <https://startstemcells.com/celulas-madre-mesenquimales-msc/>
14. Clínica Dermatológica Internacional. Medicina regenerativa para el acné y las cicatrices del acné. Clínica Dermatológica Internacional. <https://clinicadermatologicainternacional.com/es/medicina-regenerativa-para-el-acne-y-las-cicatrices-del-acne/>
15. Bio-Rad. Aislamiento y Mantenimiento de Células Madre. Bio-Rad. <https://www.bio-rad.com/es-es/applications-technologies/isolation-maintenance-stem-cells?ID=LUSR1TC4S>
16. Sigma-Aldrich. iPSC Reprogramming Protocols. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/technical-documents/protocol/cell-culture-and-cell-culture-analysis/stem-cell-culture/ipsc-reprogramming-protocols>
17. ASGCT. Gene and Cell Therapy FAQs. ASGCT. <https://www.asgct.org/education/more-resources/gene-and-cell-therapy-faqs>
18. Ghasemi-Mobarakeh L, Ashtiani S. Synthetic Polymers for Organ 3D Printing. *PMC.* 2022 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8796857/>
19. Zhang J, Liu X, Chen Y, Wang M, Wang B, Sun B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote osteogenesis and angiogenesis. *Cell Prolif.* 2017 ;50(5):e12399. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5660271/>
20. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem cell function in inflammatory liver injury. *Exp Mol Med.* 2016 ;48(1):e202. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3021634/>
21. Wang Y, Yin Y. Harnessing the Immune Response for Regenerative Medicine through Immunomodulation in Stem Cell Therapy. *Open Access J.* 2024 <https://www.openaccessjournals.com/articles/harnessing-the-immune-response-for-regenerative-medicine-through-immunomodulation-in-stem-cell-therapy-16824.html>
22. Sociedad Canadiense Contra el Cáncer. Efectos secundarios de un trasplante de células madre. Sociedad Canadiense Contra el Cáncer. <https://cancer.ca/es/treatments/treatment-types/stem-cell-transplant/side-effects-of-stem-cell-transplant>
23. The Biomedical & Life Sciences Collection. The future of cell therapy: Scaling production for global reach. *Drug Target Review.* 2023 <https://www.drugtargetreview.com/article/156266/the-future-of-cell->

therapy-scaling-production-for-global-reach/

24. Patheon. Autologous Cell Therapy Manufacturing Challenges and Best Practices. Patheon. <https://www.patheon.com/us/en/insights-resources/blog/autologous-cell-therapy-manufacturing-challenges-and-best-practices.html>

25. Bio-Rad. Diferenciación de Células Madre. Bio-Rad. <https://www.bio-rad.com/es-es/applications-technologies/differentiation-stem-cells?ID=LUSR2L8UU>

26. Sigma-Aldrich. iPSC Differentiation. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/stem-cell-culture/ipsc-differentiation>

27. Sigma-Aldrich. Mesenchymal Stem Cell Differentiation. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/technical-documents/protocol/cell-culture-and-cell-culture-analysis/primary-cell-culture/mesenchymal-stem-cell-differentiation>

28. Sigma-Aldrich. Neuronal Mesenchymal Stem Cells. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/stem-cell-culture/neuronal-mesenchymal-stem-cells>

29. Song J, Xu B, Fan Z, Lin Z. Genetically engineered hypoimmunogenic cell therapy. ResGate. 2024 https://www.researchgate.net/publication/382676407_Genetically_engineered_hypoimmunogenic_cell_therapy

30. Sun H, Zhao T. iPSC modification strategies to induce immune tolerance. Life Medi. 2024; 4(3):lnaf016. <https://academic.oup.com/lifemedi/article/4/3/lnaf016/8101347>

31. CELLINK. What are Bioinks? CELLINK. <https://cellink.com/what-are-bioinks/>

32. ResearchGate. 3D Bioprinting Techniques. ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/3D-Bioprinting-Techniques-A-Extrusion-Bioprinting-B-Inkjet-Bioprinting-and-C_fig1_366164227

33. faCellitate. Bioprinting - Technologies & Application. faCellitate. <https://facellitate.com/resources/bioprinting-technologies-application/>

34. Stellarix. Smart Bioinks for the Printing of Human Tissue Models. Stellarix. <https://www.stellarix.in/smart-bioinks-for-the-printing-of-human-tissue-models/>

35. Velarde T, Rojas N, Valdivia E. Hidrogeles de origen natural utilizados en la regeneración de tejidos. Dermatol Peruana. 2023 ;33(2):100-111. <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/13769/622>

36. Additium 3D. Órganos impresos en 3D y aplicaciones en la medicina. Additium 3D. <https://additium3d.com/organos-impresos-3d/>

37. Biotriskel Biotech. Ingeniería de Tejidos Vascularizados. Biotriskel Biotech. <https://biotriskel.com/ingenieria-tejidos-vascularizados/>

38. Huang H, Mao B, Deng J, Cao X, Chen D. Stereolithography apparatus and digital light processing-based 3D bioprinting for tissue fabrication. Mil Med Res. 2023 ;10(1):17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36761021/>

39. Kim Y, Kim S, Lee JS, Cho DW. Stereolithography 3D Bioprinting. Methods Mol Biol. 2020 ;2119:109-122. https://experiments.springernature.com/articles/10.1007/978-1-0716-0520-2_6

40. Fundación Instituto Roche. Bioimpresión 3D. Fundación Instituto Roche. https://www.instituto-roche.es/static/archivos/Informes_anticipando_BIOIMPRESION_digital.pdf

41. Tomorrow Bio. Ingeniería de tejidos: un paso hacia la biofabricación de órganos. Tomorrow Bio. <https://www.tomorrow.bio/es/post/ingenieria-de-tejidos-un-paso-hacia-la-biofabricacion-de-organos>

42. Universidad de Zaragoza. Diseño, fabricación y caracterización de andamios poliméricos mediante

electrohilado para su aplicación en la ingeniería de tejidos. Universidad de Zaragoza. <https://zaguan.unizar.es/record/119504/files/TAZ-TFG-2022-859.pdf>

43. FasterCapital. Bioimpresión: Avances en bioimpresión: de órganos a tejidos. FasterCapital. <https://fastercapital.com/es/contenido/Bioimpresion--avances-en-bioimpresion--de-organos-a-tejidos.html>

44. California Institute for Regenerative Medicine (CIRM). Development of 3D bioprinting techniques using human embryonic stem cells-derived cardiomyocytes for cardiac tissue engineering. CIRM. <https://www.cirm.ca.gov/es/our-progress/awards/development-3d-bioprinting-techniques-using-human-embryonic-stem-cells-derived-cardiomyocytes-cardiac-tissue-engineering/>

45. Cancer.gov. La investigación sobre células madre. Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/celulas-madre/celulas-madre-investigacion>

46. Bookimed. Terapia con células madre: Precios y costes en el mundo. Bookimed. <https://es.bookimed.com/article/stem-cell-therapy-cost/>

47. SciELO Cuba - Infomed. Aspectos éticos en el uso de las células madre embrionarias humanas. Rev Cubana Salud Pública. 2012 ;38(1):119-125. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000100011&lng=es

48. Cibamanz2021. Bioética de la medicina regenerativa. Cibamanz2021. <https://cibamanz2021.com/bioetica-de-la-medicina-regenerativa/>

49. Number Analytics. La Importancia del Control de Calidad en el Desarrollo de la Medicina Regenerativa. Number Analytics. <https://numberanalytics.com/es/blog/la-importancia-del-control-de-calidad-en-el-desarrollo-de-la-medicina-regenerativa>

50. Frontiers Media S.A. Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation for Allogeneic Cell Therapies: A Critical Assessment. Front. Med. 2021 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.758832/full>

51. Pew Charitable Trusts. FDA's Approval Process for Regenerative Medicine Products: Opportunities and Challenges. Pew Charitable Trusts. 2021 <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2021/04/fdas-approval-process-for-regenerative-medicine-products-opportunities-and-challenges>

52. US Government Accountability Office (GAO). Regenerative Medicine: FDA Should Take Steps to Address Manufacturing and Supply Chain Challenges. GAO. 2023 <https://www.gao.gov/products/gao-23-106511>

53. Infiniti Research. Regenerative Medicine Market: Challenges and Opportunities. Infiniti Research. 2022 <https://www.infinitiresearch.com/blogs/regenerative-medicine-market-challenges-opportunities>

54. PubMed Central. The Ethics of Human-Animal Chimeras. PMC. 2017 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5568117/>

55. The Hastings Center for Bioethics. Human-Animal Chimeras: Ethical Issues. The Hastings Center. <https://www.thehastingscenter.org/briefingbook/chimeras/>

56. America Cell Bank. ¿Por qué la medicina regenerativa con células madre podría ser la medicina del futuro? America Cell Bank. <https://americacellbank.com.co/blog/por-que-la-medicina-regenerativa-con-celulas-madre-podria-ser-la-medicina-del-futuro/>

57. StemSave. La Inteligencia Artificial en la Medicina Regenerativa. StemSave. <https://stemsave.com/la-inteligencia-artificial-en-la-medicina-regenerativa/>

58. Pharmaceutical Technology. Artificial intelligence in regenerative medicine. Pharmaceutical Technology. <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/artificial-intelligence-regenerative-medicine/?gdr>

59. HackMD. Bioimpresión 4D. HackMD. <https://hackmd.io/@xalca/S18J9jXz6>

60. Bohrium. Bioimpresión 4D. Bohrium. <https://www.bohrium.es/bioimpresion-4d-en-la-medicina/>
61. Hilaris Publisher. Nanotechnology in Regenerative Medicine. Hilaris Publisher. <https://www.hilarispublisher.com/open-access/nanotechnology-in-regenerative-medicine-44933.html>
62. GlobeNewswire. El futuro de la medicina regenerativa: materiales inteligentes, bioimpresión 3D y más allá. GlobeNewswire. 2023 <https://www.globenewswire.com/es/news-release/2023/12/12/2794939/0/es/El-futuro-de-la-medicina-regenerativa-materiales-inteligentes-bioimpresi%C3%B3n-3D-y-m%C3%A1s-all%C3%A1.html>
63. EU Science Hub. Organ-on-a-chip: What future for human health and safety testing? EU Science Hub. https://joint-research-centre.ec.europa.eu/scientific-summaries/organ-on-a-chip-what-future-human-health-and-safety-testing_en
64. Team Consulting. Organ-on-a-chip: How can the industry overcome the remaining challenges? Team Consulting. 2023 <https://www.team-consulting.com/news/organ-on-a-chip-how-can-the-industry-overcome-the-remaining-challenges/>
65. Scifiniti. Bioimpresión in situ: el futuro de la medicina regenerativa. Scifiniti. <https://www.scifiniti.com/es/in-situ-bioprinting-the-future-of-regenerative-medicine/>
66. Dr. Vanbeusekom. El futuro de la medicina regenerativa. Dr-Vanbeusekom.com. <https://www.dr-vanbeusekom.com/es/el-futuro-de-la-medicina-regenerativa/>
67. SHA Magazine. El futuro de la medicina regenerativa: avances y tendencias. SHA Magazine. <https://shaellam.com/el-futuro-de-la-medicina-regenerativa-avances-y-tendencias/>
68. Mayo Clinic. Medicina regenerativa: ¿estamos en el umbral de una revolución? Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es/medical-professionals/regenerative-medicine/news/regenerative-medicine-are-we-on-the-cusp-of-a-revolution/mac-20455580>

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Curación de datos: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Análisis formal: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Investigación: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Metodología: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Administración del proyecto: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Recursos: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Software: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Supervisión: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Validación: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Visualización: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Redacción - borrador original: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.

Redacción - revisión y edición: Esteban Llorente-Nuñez, Diago Nunes-Coelho.