

Proyecto Fin de Máster Máster en Ingeniería Aeronáutica

Ensayos de caracterización mecánica de andamiajes vasculares bioimprimidos

Autor: Javier Gallo Aguilar

Tutor: Maria Esther Reina Romo

Pablo Blázquez Carmona

**Dpto. Ingeniería Mecánica y Fabricación
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla**

Sevilla, 2023



Proyecto Fin de Máster
Máster en Ingeniería Aeronáutica

Ensayos de caracterización mecánica de andamiajes vasculares bioimprimidos

Autor:

Javier Gallo Aguilar

Tutores:

Maria Esther Reina Romo

Pablo Blázquez Carmona

Profesores

Dpto. Ingeniería Mecánica y Fabricación
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2023

Proyecto Fin de Máster: Ensayos de caracterización mecánica de andamiajes vasculares bioimpresos

Autor: Javier Gallo Aguilar
Tutor: Maria Esther Reina Romo
Pablo Blázquez Carmona

El tribunal nombrado para juzgar el trabajo arriba indicado, compuesto por los siguientes profesores:

Presidente:

Vocal/es:

Secretario:

acuerdan otorgarle la calificación de:

El Secretario del Tribunal

Fecha:

Agradecimientos

Con este proyecto pongo fin a mi etapa académica, que me ha regalado tantos momentos inolvidables como experiencias de las que aprender. Han sido seis de los mejores años de mi vida, y quiero agradecer a todo el mundo que me ha acompañado y ha estado a mi lado todo este tiempo.

Primero, a mis padres, por estar siempre ahí para mí, por creer y confiar en vuestro hijo, por luchar día tras día para convertirme en mejor persona, y por hacer todo lo posible porque nunca me haya faltado nada. Y por su puesto a mi hermanita, de la cual me faltan palabras para describir lo mucho que la quiero y lo que significa para mí. Se que a veces me cuesta expresarlo, pero sé que no me equivoco cuando digo que no podría sentirme más orgulloso de mi familia. María, Mamá, Papa, simplemente, gracias.

A mi tutores, Esther y Pablo, por toda la ayuda que he recibido, por vuestro apoyo y vuestra paciencia conmigo, y por haberme acogido en este equipo del que tan orgulloso me siento de haber formado parte.

También quiero agradecer a todos mis amigos, que han caminado de mi lado durante esta aventura. A Miguel, por ser mi compañero de carrera, de viaje, y de vida, y a ti también, Mendiola. Los dos sabéis que estar donde estoy ahora sólo ha sido posible gracias a vuestro apoyo durante todos estos años. Por supuesto, a Razquin, Chechu, Drolu, Agustín y Linde, por haber sido verdaderos amigos y haber estado ahí en las buenas y en las malas. No me olvido del resto, que aunque no pueda nombraros a todos aquí, sabéis que tenéis un amigo para toda la vida.

Y cómo no, a ti, Carmen. Qué puedo decir que no te haya dicho ya. Eres compañera, eres amiga, eres una parte indispensable de mi vida. Nunca podré agradecerte todo lo que haces por mí: apoyarme, escucharme, animarme e impulsarme a mejorar día a día. Gracias por estar siempre a mi lado, por alegrar mis momentos malos, y por ser la persona que he estado buscando toda mi vida. Te quiero, cariño.

Y no quería acabar sin hacer especial mención a mi abuelo. Siempre has sido un referente para mí; un ejemplo de trabajo duro, honestidad, amabilidad y elegancia. No podría estar más orgulloso de tener un abuelo como tú. Cada día, cada minuto que puedo pasar contigo es un regalo. Muchas gracias por todo.

*Javier Gallo Aguilar
Sevilla, 2023*

Resumen

La ingeniería de tejidos, junto con la medicina regenerativa, han ganado mucha popularidad recientemente. Desde cartílago en pacientes, pequeñas arterias, injertos de piel y vejigas suplementarias, esta ciencia investiga y desarrolla alternativas terapéuticas basadas en la formulación de plataformas donde se producirá nuevo tejido.

Uno de los avances más significativos puede ser en el ámbito de los tejidos cardiovasculares diseñados tridimensionalmente, los cuales se han mostrado muy prometedores para reemplazar las estructuras dañadas. Específicamente, los injertos vasculares de ingeniería tisular (TEVG) tienen el potencial de reemplazar los injertos biológicos y sintéticos.

El interés de este trabajo reside en la caracterización mecánica de una serie de parches *in vitro* específicos para el paciente basados en una impresión 3D híbrida combinada con diferenciación de células del músculo liso vascular. Más concretamente, en el diseño y realización de ensayos de caracterización para comprender el comportamiento mecánico de dichos parches.

Para ello, primero se ha establecido una metodología para el desarrollo de los ensayos de inflado, de manera que permita ser reproducidos de manera consistente y obtener resultados óptimos. Con esta metodología establecida, se han realizado las primeras pruebas.

Paralelamente, se han ido realizando una serie de ajustes y modificaciones, tanto a la máquina de ensayo como a la propia metodología, con el fin de replicar los resultados y comportamientos esperados según el modelo teórico. Las modificaciones en el equipo se han llevado a cabo empleando *CATIA V5* y tecnología de impresión 3D.

Finalmente, y tras el ensayo de la totalidad de las probetas en nuestra disposición, se recogen los datos obtenidos y se introducen en *Matlab*, herramienta que permitirá estudiar estos resultados y disponerlos de forma que su interpretación sea sencilla. Se ha extraído de esta manera la expresión matemática de la curva de comportamiento teórica del parche, así como el intervalo de confianza, declarando una relación exponencial entre la presión a la que es sometido el parche y la deformación de este.

Abstract

Tissue engineering, along with regenerative medicine, has gained a lot of popularity recently. From cartilage in patients, small arteries, skin grafts, and supplemental bladders, this science investigates and develops therapeutic alternatives based on the formulation of platforms where new tissue will be produced.

One of the most significant advances may be in the field of three-dimensionally designed cardiovascular tissues, which have shown great promise in replacing damaged structures. Specifically, tissue-engineered vascular grafts (TEVGs) have the potential to replace biological and synthetic grafts.

The focus of this work lies in the mechanical characterization of a series of patient-specific *in vitro* patches based on hybrid 3D printing combined with vascular smooth muscle cell differentiation. More precisely, in the design and execution of characterization tests to understand the behavior of these patches.

To do this, a methodology has first been established for the development of inflation tests, allowing for consistent reproducibility and optimal results. With this methodology in place, the initial tests have been conducted.

Simultaneously, a series of adjustments and modifications have been made, both to the testing machine and to the methodology itself, in order to replicate the expected results and behaviors according to the theoretical model. Equipment modifications have been carried out using *CATIA V5* and 3D printing technology.

Finally, after testing all available samples, the obtained data is collected and input into *Matlab*, a tool that will enable the study and presentation of these results in an easily interpretable manner. In this way, the mathematical expression of the theoretical behavior curve of the patch has been derived, along with the confidence interval, indicating an exponential relationship between the pressure applied to the patch and its deformation.

Índice

<i>Resumen</i>	III
<i>Abstract</i>	V
1 Introducción	1
1.1 Motivación	1
1.2 Objetivos	1
1.3 Estructura de la memoria	2
2 Estado del Arte	3
2.1 Ingeniería de tejidos	3
2.1.1 Tejido cardiovascular	4
2.1.2 Cardiopatías congénitas infantiles	5
2.2 Impresión 3D	6
2.2.1 Fabricación aditiva en la ingeniería de tejidos	7
2.3 Caracterización mecánica de andamiajes tisulares	8
3 Metodología del ensayo	11
3.1 Máquina de ensayo	11
3.1.1 Probetas	13
3.2 Procedimiento	14
4 Modificaciones y mejoras al equipo de ensayos	19
4.1 Listado de mejoras	19
4.1.1 Primera variante	20
4.1.2 Segunda variante	21
4.1.3 Tercera variante	22
4.2 Impresión 3D	23
5 Obtención y análisis de resultados	27
5.1 Tratamiento de datos	27
5.2 Representación de resultados	28
5.2.1 Primer set de probetas	29
5.2.2 Segundo set de probetas	31
5.3 Análisis de resultados	36
5.3.1 Regresión estadística	36
5.3.2 Intervalo de confianza	37
6 Conclusiones y desarrollos futuros	41
6.1 Objetivos cumplidos	41
6.2 Limitaciones del trabajo	41
6.3 Discusión de los resultados	42

6.4	Desarrollos futuros	43
	Anexo	45
	<i>Índice de Figuras</i>	61
	<i>Índice de Tablas</i>	63
	<i>Índice de Códigos</i>	65
	<i>Bibliografía</i>	67

1 Introducción

La impresión 3D representa una tecnología que no ha hecho más que expandirse a lo largo de estos últimos años, abarcando multitud de campos, desde el prototipado de productos hasta la arqueología y la enseñanza [17]. En este ámbito, la ingeniería de tejidos es un campo emergente que combina biología, medicina e ingeniería, haciendo uso de esta tecnología y ofreciendo la promesa de diseñar tejidos humanos dimensionales y biocompatibles, así como parches vasculares de larga duración [30].

Las estrategias de impresión tridimensional para injertos vasculares de ingeniería de tejidos (TEVG) se pueden dividir principalmente en un enfoque basado en andamiaje (andamiaje de impresión 3D y cultivo celular) y un enfoque de bioimpresión (incorporación de células en material de impresión 3D) [25].

1.1 Motivación

La reparación quirúrgica del arco aórtico es uno de los procedimientos técnicamente más desafiantes en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas. En los últimos años se han introducido numerosas modificaciones técnicas, incluyendo injertos vasculares para evitar las altas tasas de recoartación, mejorando los resultados a largo plazo [29],[35]. Un ejemplo de esto es el equipo de cardiopatías congénitas pediátricas del Hospital Virgen del Rocío, que ha recibido el aval de la comunidad científica a la técnica de impresión en 3D de parches de células madre como potencial tratamiento de niños con cardiopatías tras la publicación de esta línea de investigación en la revista *Materials Today Bio*, una referencia internacional en el campo de la biomedicina [8].

El enfoque basado en andamiajes puede ofrecer algunas ventajas sobre la bioimpresión 3D. Se basa en el supuesto de que las células sembradas sobre estructuras biocompatibles servirían como sitio de unión, migración y crecimiento celular, lo que daría como resultado la formación de un neot Tejido con una geometría predefinida [17]. Una vez fabricada la estructura del andamio, las células se siembran y crecen en estructuras impresas.

La anatomía y, lo que es más importante, algunas de las técnicas quirúrgicas cardiovasculares en pacientes pediátricos requieren parches curvos en lugar de tubos convencionales. La impresión 3D de modelado por deposición fundida replicará la geometría del parche predefinida y, combinada con la técnica de electrohilado, proporcionará una estructura de soporte 3D preliminar para las células. Finalmente, el andamio se sembrará con células mesenquimales para su posterior maduración hasta obtener células lisas vasculares derivadas [16].

1.2 Objetivos

Con lo anteriormente expuesto en 1.1, el objetivo final que se propone como propósito de este trabajo, es la caracterización mecánica de los ya mencionados andamiajes vasculares bioimpresos, los cuales vienen proporcionados por cirujanos expertos en la materia.

Acompañan a esta tarea, la de diseñar y ensamblar la máquina de ensayos, realizar estos mismos, y establecer una metodología fija para estos, así como anotar los datos obtenidos y tratarlos de forma que sean fácilmente interpretables por los expertos en medicina. Esta última meta se desempeñará por medio del cálculo numérico regresivo de una serie de curvas tensión-deformación, que será en última instancia la información proporcionada.

1.3 Estructura de la memoria

La memoria que se prelude está estructurada en 5 diferentes capítulos con el objetivo de organizar mejor la información y dividirla en sus respectivos campos de aplicación. Los capítulos que se presentan son los siguientes:

- **Introducción:** capítulo que se acaba de mostrar. Tiene como finalidad mostrar las motivaciones que han llevado a cabo la realización de este proyecto, junto con los objetivos del mismo y la metodología empleada para realizarla y estructurarla.
- **Estado del arte:** segundo capítulo de este trabajo, cuya finalidad es sentar la base teórica sobre el que sustenta, y hacer un repaso de los conceptos y las técnicas en relación a la mecanobiología, la ingeniería de tejidos o el cultivo celular.
- **Explicación del ensayo:** tercer capítulo de la memoria que tiene como objetivo presentar la metodología de preparación y realización del ensayo de las probetas. En él se establecerán paso a paso los procedimientos a llevar a cabo antes, durante y tras el propio ensayo de inflado.
- **Modificaciones y mejoras al equipo de ensayos:** cuarto capítulo en el que se diseñarán distintas configuraciones del equipo de ensayos, teniendo en consideración diversos parámetros como su adaptabilidad a distintas probetas y atenuación de concentraciones de tensiones en las zonas de agarre de la probeta, simulando en la mejor manera posible las condiciones de apoyo en un instante real.
- **Obtención de resultados:** quinto capítulo en el que se presentarán los distintos valores obtenidos en los ensayos realizados. Posteriormente se tratarán con el objetivo de obtener relaciones que permitan su comparación con otros parches similares, ajustándose a la norma y simplificando su elección en correspondencia con las necesidades del caso.
- **Conclusiones:** capítulo final de la memoria en la que se establecerán las conclusiones finales extraídas de los resultados proporcionados, y se propondrán posibles mejoras tanto al ensayo cómo al diseño de los parches.

2 Estado del Arte

Para lograr el objetivo planteado en el capítulo previo, es necesario establecer previamente una base teórica en torno al campo de estudio relativo al proyecto. Para ello, se abordará inicialmente el concepto de ingeniería de tejidos y su evolución en los últimos años. A continuación se describirán los procesos de impresión 3D, centrándose finalmente en su aplicación para la caracterización mecánica de andamiajes tisulares.

2.1 Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos evolucionó del campo de desarrollo de biomateriales, y se refiere a la práctica de combinar andamios, células y moléculas biológicamente activas para crear tejidos funcionales. El objetivo de la ingeniería de tejidos es recopilar ideas o teorías que restauren, mantengan o mejoren los tejidos dañados u órganos completos. La piel y los cartílagos artificiales son ejemplos de tejidos fabricados por ingeniería que han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) [26].

En esencia, se fabrica tejido vivo nuevo y funcional utilizando células vivas, que generalmente están asociadas de una forma u otra con una matriz o estructura de soporte para guiar el desarrollo del tejido [27]. Este campo se basa en gran medida en una explosión de nuevos conocimientos provenientes de varias disciplinas bien establecidas e interrelacionadas, tales como la ingeniería celular, la ingeniería de materiales y la ingeniería de tejidos (figura 2.1); pero se enfrenta a una amplia gama de desafíos, tanto científicos como sociales.

El proceso frecuentemente comienza con la construcción de un andamio a partir de un amplio grupo de fuentes posibles, desde proteínas hasta plásticos. Una vez que se crean los andamios, se pueden introducir células que crearán el tejido con o sin un “coctel” de factores de crecimiento. Si el entorno es adecuado, se desarrolla un tejido. En algunos casos, las células, los andamios y los factores de crecimiento se mezclan todos al mismo tiempo, permitiendo que el tejido se “autoensamble”.

Las diversas técnicas de impresión permiten controlar parámetros críticos como la porosidad o geometría del andamio. Se pueden utilizar numerosos biomateriales como la HA, el β -TCP, el PGA, el PLA o la PCL¹ o composites de los mismos. Además, se pueden añadir otras sustancias biológicas de manera que al combinar todo ello se genera un andamio muy similar al tejido en su composición química pero también biológica que va a favorecer en todos los sentidos la regeneración [15].

La biocompatibilidad del PLA ha sido probada desde los años 70. Este material ha sido aprobado por la FDA para su contacto con fluidos biológicos humanos. Por otra parte, la HA (hidroxiapatita) ha sido ampliamente estudiada al ser uno de los componentes principales del hueso, por su biocompatibilidad y potencial osteogénico, que la ha llevado a ser utilizada como un material para injertos en defectos óseos. Al combinar estos dos materiales en forma de un andamio nanofibrilar composite se mezclan las propiedades de ambos materiales potenciando su uso en la ingeniería de tejidos [28].

¹ HA: Hidroxiapatita; TCP: Fosfato de tricalcio; PGA: Ácido poliglicólico; PLA: Ácido poliláctico; PCL: Policaprolactona

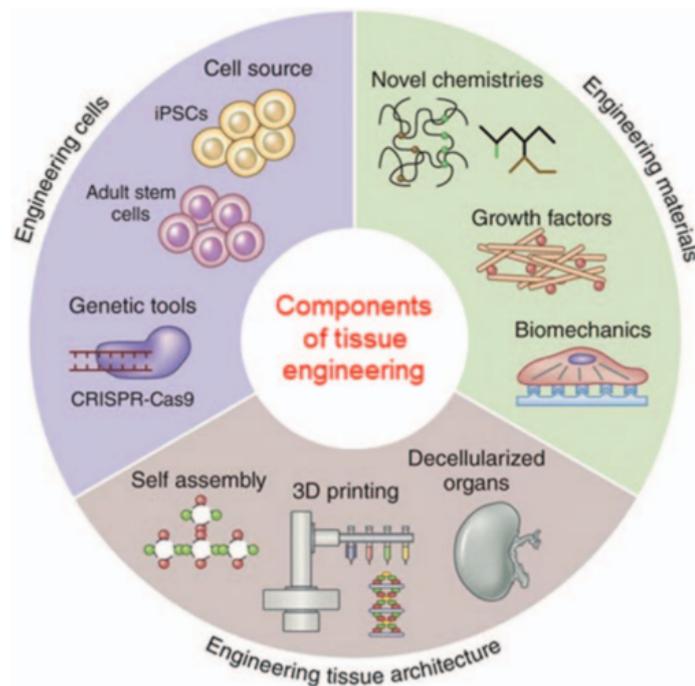


Figura 2.1 Representación esquemática de diferentes aspectos de la Ingeniería de Tejidos [14].

Debido a las características como forma y carga eléctrica, se esperaba que las nanofibras composites de PLA/HA tuvieran una mayor interacción con la membrana celular comparadas con los andamios de PLA. Además, la química superficial y la topografía que brinda el composite en cuanto al cambio de rugosidad y textura de las nanofibras incrementan la respuesta de adhesión celular. Asimismo, la presencia de la nanocerámica de HA influye directamente en la viabilidad celular y en la preservación de la biocompatibilidad para el PLA aumentando la respuesta biológica [36].

2.1.1 Tejido cardiovascular

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos: una red de venas, arterias y capilares que suministran oxígeno desde los pulmones a los tejidos de todo el cuerpo a través de la sangre gracias al bombeo del corazón. Todo el sistema vascular está tapizado en su interior por un epitelio² plano simple llamado endotelio, derivado del mesénquima embrionario. Las paredes de los capilares y sinusoides están formadas exclusivamente por el endotelio y una capa externa muy fina de tejido fibrocolagenoso.

Aunque a menudo se suele considerar que las arterias únicamente están sometidas a una presión interior, el estado tenso-deformacional en la pared de un vaso sanguíneo es complejo. Las arterias tienen una respuesta a estas solicitaciones caracterizada por las siguientes propiedades:

- Incompresibilidad
- Elasticidad no-lineal
- Grandes deformaciones
- Anisotropía
- Dependencia del tiempo
- Tensiones residuales

En conjunto, estas cinco propiedades definen un material tremendamente complejo desde el punto de vista mecánico pero óptimo para el funcionamiento de nuestro cuerpo.

² Tejido constituido por células íntimamente unidas, planas o prismáticas, que recubre la superficie externa del cuerpo y de ciertos órganos interiores.

Los ensayos clínicos actuales, en lo relativo a las enfermedades cardiovasculares, se centran en la sustitución celular a través de la aplicación de células madre mesenquimales de médula ósea, de células mononucleares de sangre periférica o células cardíacas residentes. La mayoría de estos tipos de células no tienen la capacidad intrínseca de generar un gran número de miocitos cardíacos (CM)³; en cambio, mejoran la función a través de efectos paracrinos⁴. Además, las células pueden aplicarse solas o en combinación con diferentes tipos y formas de biomateriales (por ejemplo, hidrogeles, andamios). Una combinación adecuada de biomaterial, tipo de célula, método de administración y requisitos para el cultivo de tejidos antes de la implantación dependerá del tipo específico de enfermedad cardíaca y el tipo de paciente [10].

Los principios de la ingeniería de tejidos ahora se están aplicando en la inducción y desarrollo de redes microvasculares, así como en la creación de conductos vasculares, incluyendo la modificación biológica *in vitro* e *in vivo* de injertos vasculares sintéticos y la generación de vasos sanguíneos biofabricados [4].

2.1.2 Cardiopatías congénitas infantiles

La reparación quirúrgica del arco aórtico (representado en la figura 2.2) es uno de los procedimientos técnicamente más desafiantes en niños con cardiopatías congénitas, particularmente en el caso de hipoplasia severa del arco aórtico, coartación y procedimiento de Norwood [29]. Esta enfermedad se define como una disminución de calibre en la aorta que se puede presentar a diferentes niveles y que da lugar a una dificultad en el flujo desde la aorta ascendente hasta la descendente. La edad de presentación en las formas más frecuentes varía desde el período neonatal hasta la edad adulta, y la obstrucción puede llegar hasta la hipoplasia o incluso la interrupción del arco aórtico, asociándose a diferentes enfermedades congénitas más complejas [12].

En los últimos años se han introducido varias modificaciones técnicas, incluido el uso de injertos vasculares, para evitar las altas tasas de recoartación (11-37%), mejorando los resultados a largo plazo.

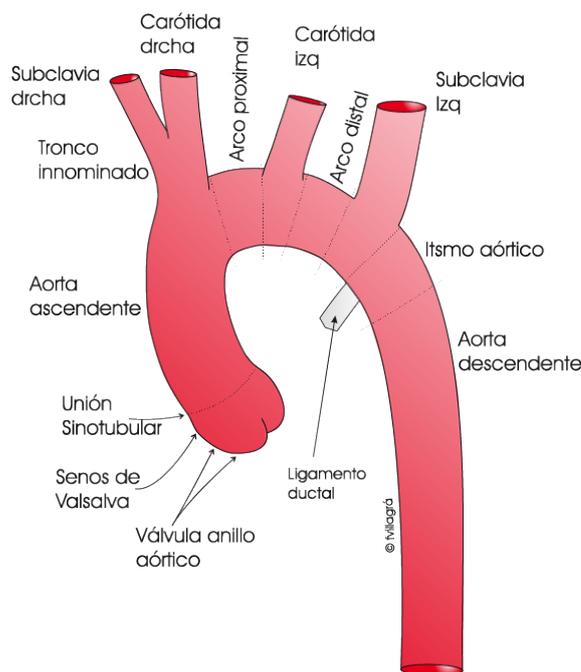


Figura 2.2 Representación esquemática del arco aórtico [1].

Se han identificado algunos factores que pueden contribuir a altas tasas de recoartación⁵, como el parche hecho a mano que depende de la experiencia del cirujano para garantizar que su geometría se adapte a la

³ Células del músculo cardíaco capaces de contraerse de forma espontánea e individual. [20]

⁴ Tipo de secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora, como es el caso de muchas hormonas. [31]

⁵ Regresión a una disminución de calibre en la aorta que da lugar a una dificultad en el flujo de esta

curvatura del arco y garantice el flujo laminar. Aunque la continuidad del arco puede restaurarse satisfactoriamente, se puede generar un flujo turbulento inadvertido, lo que resulta en un aumento de la poscarga y una disminución de la fracción de eyección [34].

Las propiedades del injerto son otro elemento clave. Los homoinjertos⁶ y los injertos sintéticos inevitablemente sufren calcificación, reacción inmune, inflamación e infección. Pero lo más importante es que estos injertos no crecen con el crecimiento del paciente, lo que los hace especialmente inadecuados para la población pediátrica. Esto resulta en deshiscencia, trombosis, sangrado, reintervenciones, aumento de la morbilidad y mortalidad [9].

2.2 Impresión 3D

Hace aproximadamente 30 años, un avance tecnológico surgido del sótano de un visionario desencadenó una ola de transformación que se propagó rápidamente como un incendio forestal en todos los sectores. La impresión 3D, también conocida como prototipado rápido o fabricación aditiva, funciona depositando materiales capa por capa, utilizando software tridimensional de planificación y técnicas de deposición de material, e implica una serie de operaciones desde la conceptualización en CAD hasta la configuración de los parámetros correctos y, finalmente, la producción del modelo tridimensional final del diseño virtual [23].

El campo de la fabricación aditiva abarca una variedad de procesos únicos con características diversas. Algunas de las técnicas más empleadas vienen representadas en la tabla 2.1, la cual recoge en su primera columna el nombre de los procesos, en la segunda el tipo de materiales que se pueden emplear en éste, y en la última columna el ámbito en el que se le puede dar uso.

Tabla 2.1 Tipos de procesos y atributos de manufactura aditiva [24].

Procesos	Materiales	Mercado
Vat Photopolymerization	Fotopolímeros	Prototipado
Material Jetting	Polímeros Ceras	Prototipado Patrones de fundición
Binder Jetting	Polímeros Metales Arena de fundición	Prototipado Moldes de fundición Parte directa
Material Extrusion	Polímeros	Prototipado
Power Bed Fusion	Polímeros Metales	Prototipado Parte directa
Sheet Lamination	Papel Metales	Prototipado Parte directa
Direct Energy Deposition	Metales	Reparaciones Partes directas

Es apreciable como la mayoría de procesos empleados de manera regular en el sector industrial sirven para la elaboración de prototipos, dada la amplia gama de posibilidades que ofrecen estas tecnologías a la hora de crear piezas con configuraciones y geometrías complejas. Así mismo, el mercado aplicable para la fabricación aditiva es muy amplio y continuamente creciente.

Todos y cada uno de los procesos tienen asociados ventajas e inconvenientes, relacionados con:

⁶ Injerto de un tejido u órgano procedente de un individuo de la misma especie que el receptor. [7]

- Los materiales que se pueden emplear.
- La velocidad a la que pueden construir piezas.
- La precisión dimensional y la calidad del acabado superficial de las piezas.
- Las propiedades materiales de las piezas producidas.
- Costo de maquinaria y materiales.
- Accesibilidad y seguridad relacionadas con la complejidad de la operación.
- Otro tipo de factores, como diferenciación por color.

2.2.1 Fabricación aditiva en la ingeniería de tejidos

Los primeros trabajos en ingeniería de tejidos utilizaron principalmente materiales como estructuras de andamiaje inerte, pero la investigación ha demostrado que la construcción de andamios a partir de materiales biológicamente activos puede ayudar en la regeneración al permitir interacciones célula-andamio o la liberación de factores que facilitan la regeneración. La impresión tridimensional es una técnica prometedora para la fabricación de andamios de ingeniería de tejidos estructuralmente intrincados y composicionalmente complejos [13].

Es un proceso que implica varias partes, se parte de un boceto o croquis de una idea, se crea y diseña el objeto o idea 3D mediante software o programas, se continua con programas que realizan la laminación del archivo y finaliza con la impresión del objeto en tres dimensiones [6]. Un esquema de este proceso puede apreciarse en la figura 2.3.

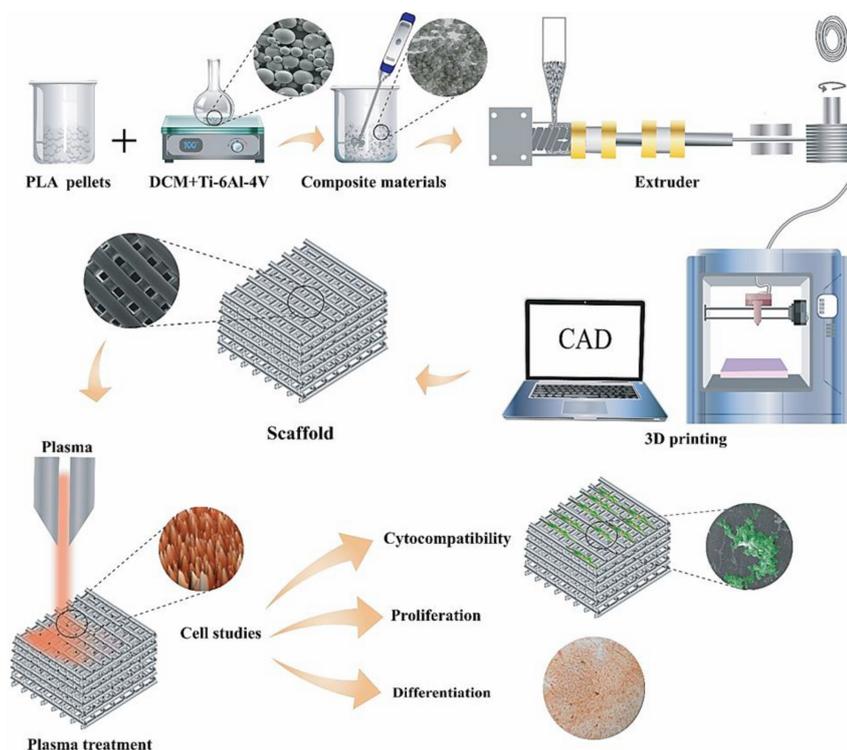


Figura 2.3 Representación esquemática del proceso de bioimpresión 3D [33].

Más recientemente, la impresión 3D ha mostrado un gran potencial en la fabricación de tejidos con un control estructural desde la micro- hasta la macroescala mediante un enfoque capa por capa. Ya sea a través de enfoques basados en andamios o sin andamios, el estándar para los modelos de ingeniería de tejidos impresos en 3D es proporcionar un entorno estructural biomimético que facilite la formación de tejidos y promueva la integración con el tejido huésped (por ejemplo, infiltración celular, vascularización y remodelación activa)

[21].

Para tener un esbozo de los órdenes de magnitud con los que se trabaja, se toma como ejemplo un experimento realizado por la Universidad de Córdoba en 2018 [2], donde los andamios resultantes de la impresión 3D demostraron una capacidad para mantener su estructura y morfología, como así también el diámetro de hebras y canales, que fueron de $687.93 \pm 67.44 \mu\text{m}$ y $668.86 \pm 56.76 \mu\text{m}$ respectivamente, en los diferentes procesos y medios fisiológicos. A través de un análisis con microscopía óptica confocal y microscopía electrónica de barrido, se observaron diversas poblaciones de microporos con tamaños entre 7.68 y 57.55 μm y un diámetro mínimo de fibra de 74.11 nm, adecuados para infiltración y proliferación celular como así también para neovascularización.

Igualmente, es posible crear estructuras personalizadas según la geometría del paciente, es decir, diseñadas específicamente para que se ajusten a la forma real del tejido que se va a reemplazar. Esta configuración externa puede ser generada a partir de tomografías o escaneos 3D mediante un proceso de segmentación [3].

2.3 Caracterización mecánica de andamiajes tisulares

La caracterización mecánica de un material se refiere al proceso de evaluar y medir las propiedades mecánicas de un material, es decir, cómo responde el material a fuerzas o cargas externas. Estas propiedades mecánicas son fundamentales para comprender y predecir el comportamiento del material bajo diferentes condiciones de carga, lo cual es crucial en la ingeniería y el diseño de componentes y estructuras.

Las propiedades mecánicas clave que se pueden evaluar durante los distintos ensayos de caracterización incluyen:

- Resistencia a la tracción: es la máxima carga que un material puede soportar antes de romperse. Se mide a través de ensayos de tracción.
- Dureza: indica la capacidad de un material para resistir la deformación plástica o penetración. Hay diferentes escalas de dureza, como la escala Brinell, Vickers y Rockwell.
- Elasticidad: se refiere a la capacidad de un material para recuperar su forma original después de haber sido deformado bajo carga. Se expresa a través del módulo de elasticidad.
- Resistencia a la compresión: es la capacidad de un material para resistir fuerzas de compresión. Se mide a través de ensayos de compresión.
- Tenacidad: indica la capacidad de un material para absorber energía antes de fracturarse. Se evalúa mediante ensayos de impacto.
- Fatiga: refiere a la capacidad de un material para resistir cargas cíclicas sin romperse. Se investiga a través de ensayos de fatiga.
- Ductilidad: es la capacidad de un material para deformarse plásticamente antes de la ruptura. Se mide a través de la elongación en el ensayo de tracción.
- Fragilidad: indica la propensión de un material a la fractura sin deformación previa.
- Fluencia: es la capacidad de un material para deformarse plásticamente bajo carga constante.
- Comportamiento a alta temperatura: algunos materiales pueden cambiar significativamente sus propiedades mecánicas a temperaturas elevadas.

Durante los últimos 50 años, se han investigado nuevos biomateriales y técnicas de ingeniería de tejidos para producir sustitutos vasculares alternativos que reproduzcan las características mecánicas elásticas únicas de los vasos sanguíneos. Existe una gran variación en la caracterización mecánica, que incluye el tipo de prueba, el protocolo y el análisis de datos, en la literatura, lo que dificulta la comparación entre estudios y dificulta el desarrollo y avance de este campo. En la figura 2.4 se representa un plan estratégico que permite determinar de forma sencilla y mecánica el tipo de ensayo según el tipo de material y de aplicación. Además, a menudo se proporciona una evaluación mecánica limitada del sustituto para la aplicación prevista [5].

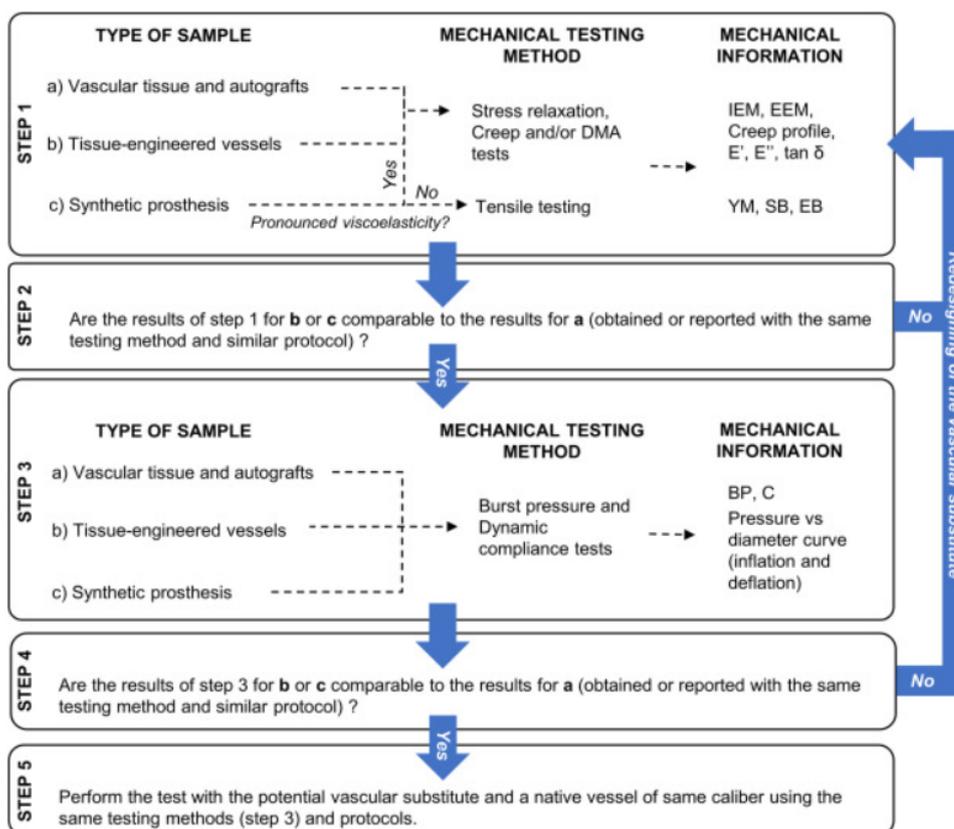


Figura 2.4 Plan estratégico para la caracterización mecánica de posibles sustitutos vasculares [5].

En las primeras etapas del desarrollo del sustituto, se pueden realizar pruebas de carga uniaxial incremental y cíclica para la evaluación inicial de las propiedades mecánicas, ya que requieren una menor cantidad de muestra y tienen un protocolo relativamente sencillo (Step 1). El rediseño del sustituto debe considerarse si la información mecánica obtenida difiere en órdenes de magnitud de los valores fisiológicos (Step 2). Se recomienda aplicar pruebas basadas en presión una vez completado el paso 2. Estas pruebas son importantes para evaluar el rendimiento mecánico de los sustitutos en condiciones más fisiológicas (Step 3). El rediseño del sustituto también puede realizarse si la respuesta mecánica difiere significativamente del comportamiento fisiológico (Step 4). Una vez completado el paso 4, se recomienda aplicar las mismas pruebas basadas en presión (mismo protocolo y parámetros) en un vaso nativo de un calibre similar con respecto al potencial sustituto vascular. También se puede considerar el rediseño del sustituto para afinar su rendimiento mecánico.

El comportamiento mecánico de un sustituto vascular debe coincidir con el del tejido vascular durante todo el período de distensión y recuperación de la pared del vaso y no solo en un momento específico de este proceso. En este sentido, la prueba de carga uniaxial cíclica (DMA) va un paso más allá en la reproducción del entorno fisiológico porque se pueden aplicar ciclos sinusoidales de deformación a una frecuencia (1 Hz) y temperatura (37 °C) fisiológicas.

Las pruebas que más se asemejan a las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre los vasos sanguíneos son las pruebas basadas en presión, ya que reproducen las fuerzas radiales aplicadas en toda la superficie interna del vaso debido a la presión. El valor de la presión de ruptura y la conformidad obtenidos en este caso es probable que se acerquen más al fisiológico cuando se comparan con las estimaciones de los métodos de prueba anteriores. Además, la conformidad dinámica es una medida de la capacidad de almacenamiento de los vasos sanguíneos y representa su acción de amortiguamiento para convertir el flujo pulsátil a nivel de la aorta en un flujo continuo en los capilares; por lo tanto, es un parámetro pertinente para evaluar la calidad de un sustituto vascular.

Esta perspectiva destaca que las propiedades mecánicas extraídas a través de pruebas convencionales

no siempre son indicadores adecuados del rendimiento mecánico durante la vida útil de un sustituto vascular. Las pruebas disponibles pueden utilizarse estratégicamente en diferentes etapas del desarrollo del sustituto, priorizando la simplicidad del método en las etapas iniciales y la pertinencia fisiológica en etapas posteriores, siguiendo en la medida de lo posible las normas ISO en el campo. Una caracterización mecánica consistente centrada en el comportamiento al que estarán sometidos en la vida real, como es el ejemplo del comportamiento ante presión hidrostática interna representado en la figura 2.5), es un elemento clave y faltante en la búsqueda de un rendimiento mecánico similar al fisiológico de los sustitutos vasculares.

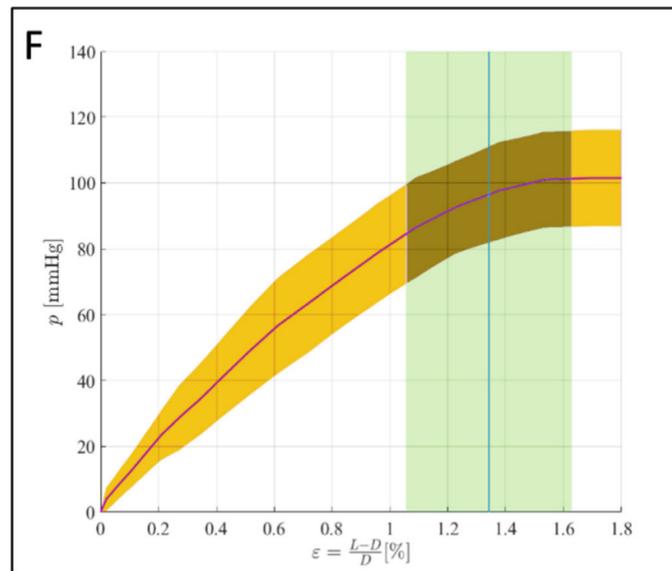


Figura 2.5 Ejemplo de curva del comportamiento mecánico de andamiaje bioimprimido en un ensayo de inflado [16].

La literatura contiene algunas caracterizaciones mecánicas de tejidos tisulares y andamios [22],[19]. Sin embargo, a menudo se informan parámetros como la fuerza última o carga de rotura, una propiedad estructural que depende de la escala de la muestra que se está probando. Evaluar y reportar propiedades del material (que no deben depender del tamaño de la muestra), como el módulo tangente, proporciona información valiosa para muchas aplicaciones del material en cuestión, especialmente crucial en los esfuerzos de ingeniería de tejidos, donde puede ser necesario "escalar" desde experimentos de laboratorio al tamaño de tejido humano para satisfacer las necesidades clínicas, y donde los andamios deben diseñarse para cumplir o resistir condiciones mecánicas específicas *in vivo* o *in vitro* [11].

Actualmente, no existe un estándar cuantitativo que garantice la seguridad y funcionalidad de los tejidos cardíacos creados mediante ingeniería y destinados a usos clínicos. En previsión de la aplicación clínica de estos tejidos cardíacos a pacientes con enfermedades cardíacas, se reunieron una serie de métodos para evaluar las características mecánicas críticas para las funciones cardíacas, incluyendo la contractilidad, viscoelasticidad y distribución dinámica del estrés. Como prueba de concepto, se han probado tejidos cardíacos bioprintados en 3D derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas [18].

En resumen, se ha desarrollado un marco de trabajo para evaluar tejidos cardíacos creados mediante ingeniería de tejidos y determinar los rangos de valores adecuados para su implantación. Los resultados relacionados con la contractilidad, propiedades mecánicas intrínsecas y distribución de tensiones en el tejido creado mediante ingeniería también pueden informar sobre un mejor diseño para la fabricación futura de tejidos creados mediante ingeniería.

3 Metodología del ensayo

En este capítulo se va a explicar detalladamente el ensayo de inflado que se va a llevar a cabo para ensayar los andamiajes en el laboratorio. Cabe destacar que, puesto que este tipo de ensayo no está normalizado, se ha empleado un procedimiento puramente manual con un montaje original, fruto del continuo aprendizaje y actualización.

Es necesario recordar antes de entrar en detalle, que el objetivo final que se persigue con este ensayo, previo al tratamiento de los resultados, es obtener las deformaciones a las que está sometido el parche a distintos niveles de presión, así como determinar las deformaciones máximas a las que podría estar sometido *in vivo*. El posterior análisis de esta información para desarrollar las curvas características presión-deformación, objetivo final de este proyecto, se explicará en detalle en el capítulo 5.

3.1 Máquina de ensayo

Todos los útiles que se han empleado durante el ensayo, y que forman parte del equipo, se pueden observar en las siguientes figuras:



Figura 3.1 1) Placas de Sujeción; 2) Jeringuilla; 3) Depósito; 4) Tubo conductor; 5) Manómetro.

Antes de realizar el montaje del equipo y explicar el procedimiento de ensayo, es importante hacer inventario de todos los elementos que se usarán en este, por lo que se explicará uno a uno los mostrados en estas imágenes:

- 1. Placas de sujeción:** tienen como función mantener la probeta en su sitio, evitar el filtrado del fluido que ejerce presión, y establecer unas condiciones de contorno en la probeta lo más similares posibles al estado en el que se encontrarán en su uso nominal. Son las piezas que más modificaciones y actualizaciones (explicadas en el capítulo 5) han sufrido según las necesidades del ensayo (figura 3.1).
- 2. Jeringuilla:** su función es simple, suministrar el caudal de fluido requerido para obtener así la presión deseada en el ensayo, que sería la equivalente al riego sanguíneo del tejido simulado. Esta puede usarse manualmente, o en conjunto con una bomba (figura 3.1).

3. **Depósito:** es el elemento central del ensayo, compuesto por la cámara central, donde se acumula el agua que proporcionará la presión deseada; y un conducto en su parte inferior que conecta a dos extremos: uno de ellos diseñado para conectar un tubo por el que se introducirá el agua desde la jeringuilla; y otro al que se conecta un manómetro para medir la presión en la cámara (figura 3.1).
4. **Tubo conductor:** tubo de plástico que se emplea para conducir el líquido desde la jeringuilla hasta el depósito. Tiene un extremo roscado para unirse a este último (figura 3.1).
5. **Manómetro:** instrumento para medir la presión a la que se encuentra el fluido en la cámara, y que se conecta al extremo opuesto del depósito. La presión se mide en bares y se transmite en tiempo real por bluetooth a cualquier dispositivo (figura 3.1).

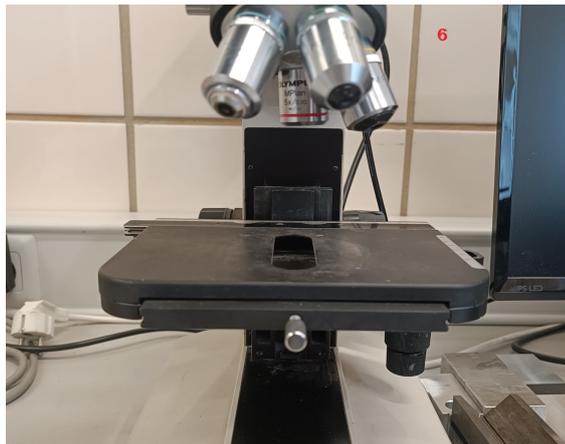


Figura 3.2 6) Microscopio.

6. **Microscopio:** se emplea para explorar a nivel microscópico la estructura de la probeta, y determinar las deformaciones verticales de esta por medio del desplazamiento vertical de la base, de forma que se mantenga siempre enfocado una parte de esta con claridad (figura 3.2). El uso en detalle del microscopio se discutirá en apartado 3.2.



Figura 3.3 7) Generador de voltaje; 8) Bomba de jeringa.

7. **Generador de voltaje:** se emplea para darle corriente al microscopio y poder iluminar la zona de la probeta que se va a inspeccionar (figura 3.3).
8. **Bomba de jeringa:** dispositivo con un pistón y un motor paso a paso, al que se le conecta la jeringuilla por medio de unos tornillos (figura 3.3). Facilita la tarea de inflado de la cámara, ya que se puede configurar la velocidad de inyección y detenerla en cualquier momento, permitiendo así la toma de datos.
9. **Membrana de látex:** elemento que sirve como separador entre el líquido y el parche para evitar que este primero se filtre descontroladamente cuando rompa el segundo. Va situado en el interior del depósito, y sujeto al reborde saliente de la cara externa de la placa inferior. Su función es simular el comportamiento mecánico del tejido cardiovascular al que va a estar fijado el parche.

Estos son en un principio, a excepción de algunas adiciones durante la adaptación del equipo (nuevos tornillos y arandelas principalmente; discutido en el capítulo 4), todos los componentes que se emplearán para la realización del ensayo. Es de vital importancia, tanto al inicio como al final de cada sesión, hacer inventario para comprobar que no falta ningún elemento y que todos ellos se encuentran en buenas condiciones. También es importante limpiarlos al finalizar los ensayos para que el agua o la suciedad no los perjudiquen, así como guardarlos en sus respectivos compartimentos para facilitar su uso en próximas sesiones, o para el resto de los compañeros.

3.1.1 Probetas

Algo que no se ha incluido en el listado de útiles de ensayo, pero que evidentemente forma parte de este, son los parches a ensayar (figuras 3.4 y 3.5). Estas probetas han sido proporcionadas por el jefe de sección de cardiología pediátrica del Hospital Virgen del Rocío, y han sido creadas usando tecnologías de fabricación *in vitro* mediante impresión 3D híbrida y electrohilado [16], siguiendo un acercamiento basado en andamiajes vasculares (“*scaffold-base approach*”).

Para ello se ha usado una impresora Prusa MK3S, con cama caliente a 45 grados, filamento PCL 100 de 1.75 mm de diámetro, y los siguientes parámetros de impresión:

- Capas de 0.1 mm
- Grosor del disco de 0.4 mm
- Relleno de panal de abeja 3D con un 25 %

El primer tipo de probeta (figura 3.4) tiene una forma rectangular y protuberancias en las zonas centrales y extremos, que no tienen otra función que la de soportar el adhesivo que la une a su recipiente. Al tacto, se observa una rigidez relativamente elevada frente al de otros tipos, pudiendo romperse fácilmente si no se manejan con cuidado. En este set vienen cinco parches para ensayar, numerados empezando por el 10, y del 12 al 15.

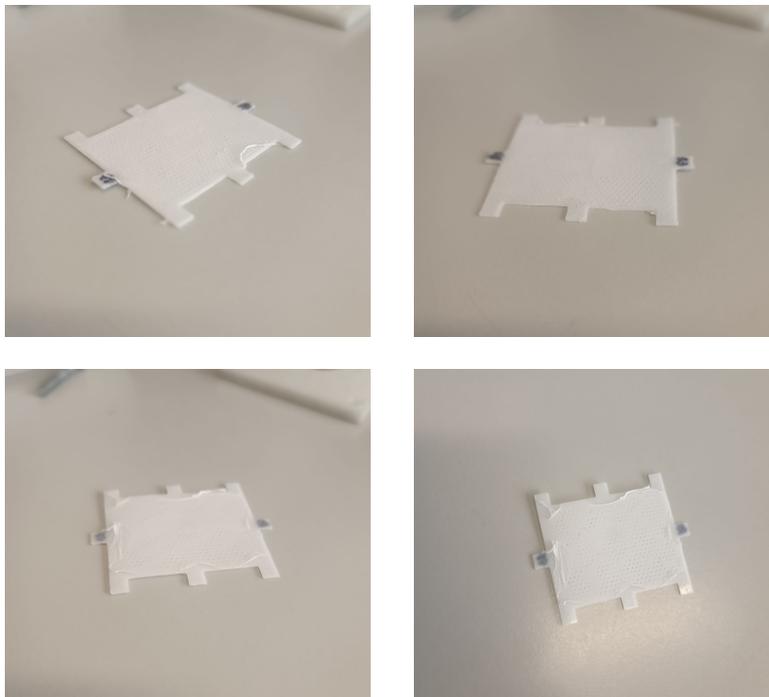


Figura 3.4 Primer conjunto de parches.

El segundo tipo de probetas (figura 3.5) tiene, por otro lado, una forma circular que facilita su incorporación al ensayo. Así mismo, posee las mismas protuberancias que las otras, aunque estas no vienen unidas mediante

adhesivos. En una primera inspección manual, presentan mayor flexibilidad que sus antecesoras, pudiendo deformarse y recuperarse con relativa facilidad sin riesgo de rotura. De este grupo de parches se han proporcionado nueve probetas para ensayo, numeradas 20 y del 22 al 29.

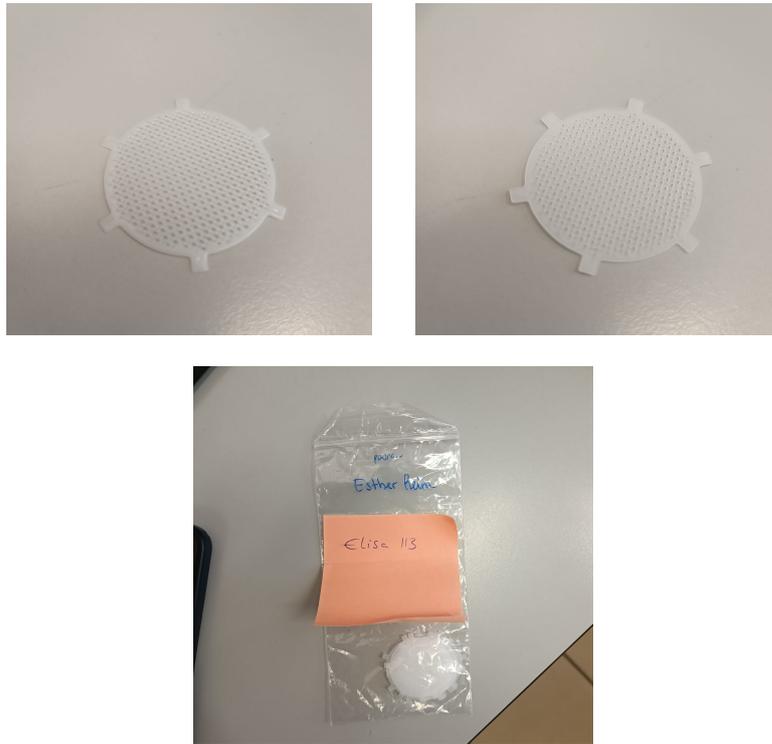


Figura 3.5 Segundo conjunto de parches.

3.2 Procedimiento

A continuación se va a desarrollar paso a paso la sucesión de tareas a seguir a la hora de la preparación del ensayo de una de las probetas, cual de ellos deben realizarse al inicio de la sesión, y cuales antes y después de cada probeta. También se explicará como se toman las medidas a través del microscopio durante el ensayo propiamente dicho.

1. El primer paso, y el más importante de todos, es limpiar la zona en la que se va a trabajar. Asegurarse de que está libre de obstáculos e impurezas, y secar todos los instrumentos si han sido usados en ensayos previos.
2. Montar el depósito en la base del microscopio a través de la ranura situada en el centro de esta. Para facilitar la introducción, es recomendable bajar la base hasta su posición mínima para tener más espacio de movimiento. Colocar la base de forma que cada uno de los conductos quede a un lateral del microscopio.
3. Conectar tanto el tubo de la jeringuilla como el manómetro a sus extremos correspondientes del depósito.

Estos serían los pasos previos que sólo deben realizarse una vez cada sesión, pues ninguna de las piezas mencionadas debe desmontarse en ningún momento al cambiar entre una probeta y otra. Algunos de los siguientes pasos pueden que tengan que repetirse o no según las condiciones en las que se haya reproducido el ensayo, y si ha habido algún fallo en el montaje del equipo.

4. Rellenar la jeringuilla de agua hasta que contenga entre 30 y 40 mililitros, que es lo estimado para uno o dos ensayos.
5. Conectar momentáneamente la jeringuilla al extremo opuesto del tubo y llenar el depósito de agua hasta que esté prácticamente lleno. El objetivo de la jeringuilla es evitar que, por el momento, el agua pueda derramarse a través del tubo.

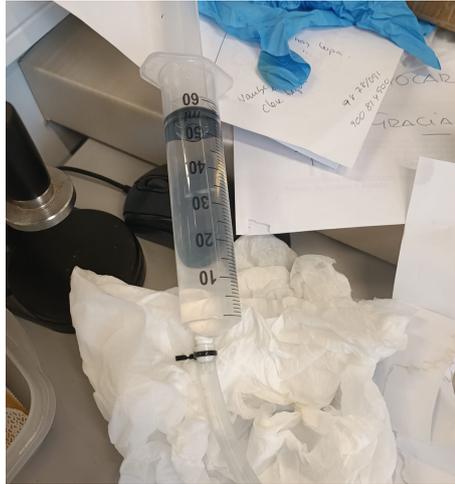


Figura 3.6 Conexión de la jeringuilla.

6. Sujetar el extremo del tubo al que está conectado la jeringuilla por encima de la base del depósito, desconectar la jeringuilla y asegurarse de que todo el aire que se pueda encontrar dentro de éste se extrae. Una vez se ha asegurado que no queda aire, volver a conectar la jeringuilla. Es recomendado en este momento, reforzar la unión con algún tipo de adhesivo (figura 3.6), pues las presiones que va a soportar la jeringuilla pueden hacer que ésta se suelte y cause un derrame de agua, volviendo a tener que realizar este proceso nuevamente.
7. Enganchar, mediante una goma elástica, la membrana de látex a la parte inferior de la primera placa de sujeción, o la parte superior de la cámara central (según la geometría de la disposición de las placas de sujeción), e introducir el excedente en el interior del depósito

Si los ensayos se realizan sin incidentes, ninguna de las acciones anteriores sería necesario repetirlas durante una misma sesión. Sin embargo, dado la manualidad y la sensibilidad del montaje, es probable que haya que rehacerlos varias veces para asegurarse de que todo funciona correctamente.

A partir de ahora, todos los pasos deberán realizarse para cada parche a ensayar, pues se incluyen como parte de la extracción del parche ensayado y la introducción de uno nuevo. Para facilitar las instrucciones venideras, se muestra en la figura 3.7 un esquema de cómo deben quedar ordenados los distintos elementos que sujetan los parches.

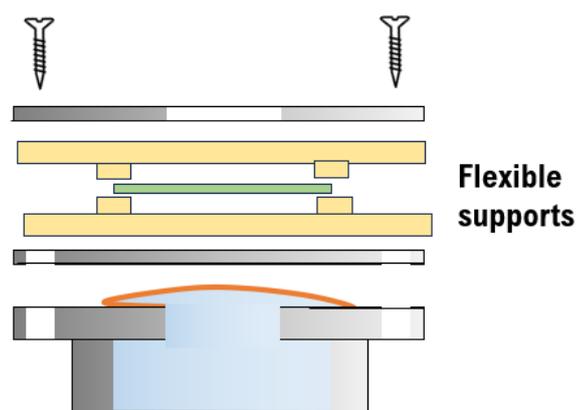


Figura 3.7 Esquema del montaje del equipo.

7. Terminar de rellenar el depósito con agua, una vez colocada la membrana, hasta que lo cubra en su totalidad pero sin llegar a desbordar.

- Apilar las placas de sujeción de acuerdo a un orden predeterminado, el cual varía dependiendo del tipo de condiciones de contorno que se quieren recrear. Alinear todas las placas con el agujero central y el de los tornillos, y colocar la probeta en el centro entre las dos placas intermedias.

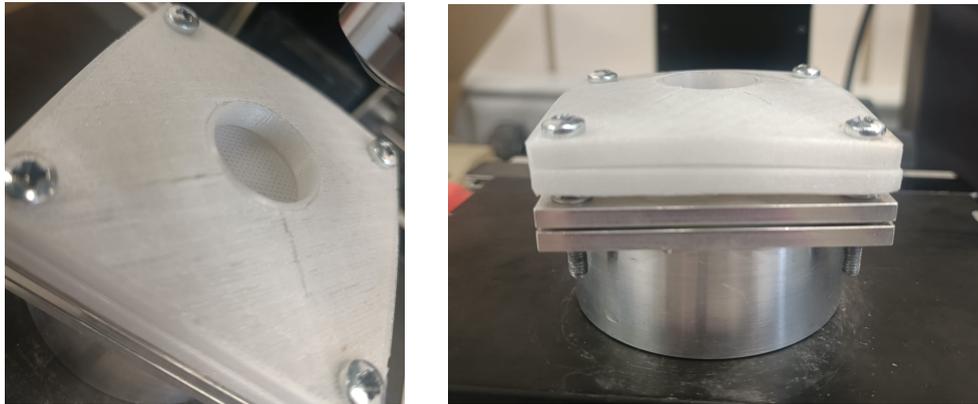


Figura 3.8 Aparición de grietas por fatiga a flexión.

- Introducir los tornillos y apretarlos sin llegar a establecer contacto entre las placas y la cara superior del depósito, ya que las tensiones de flexión originadas en las primeras pueden ocasionar grietas originadas por fatiga en el proceso de montaje y desmontaje (figura 3.8).
- Encender el ordenador, y conectar la cámara al microscopio, de forma que éste apunte al centro de la probeta, desde donde se medirán las deformaciones. Usando el PictureImage, se puede obtener una imagen en la pantalla de lo que observa el microscopio.
- Encender el generador de voltaje y ajustar la potencia para que en pantalla se vea con claridad la estructura del parche (figura 3.9).

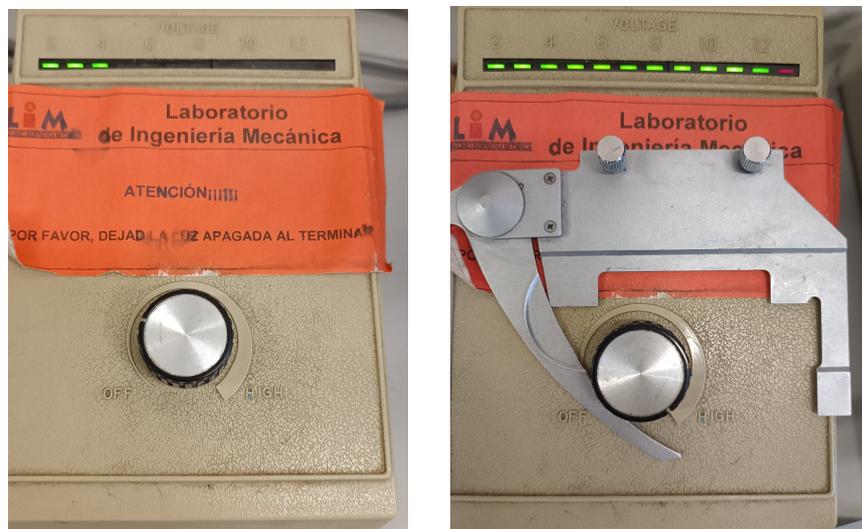


Figura 3.9 Potencia del generador de voltaje.

Con esto debería quedar montado el equipo completamente, como se identifica en la figura 3.10, y se representa esquematizado en la figura 3.12. Las acciones que se presentan a partir de ahora son las que constituyen intrínsecamente el ensayo de inflado de los parches. Si todos los pasos se han seguido correctamente hasta ahora, el montaje estaría terminado, y solo quedaría llevar a cabo el ensayo propiamente dicho del que se han extraído las medidas que se usarán para el análisis de los parches.



Figura 3.10 Equipo de ensayos montado al completo.

12. Ajustar la posición vertical de la base del microscopio hasta que se obtenga una imagen nítida de la configuración microscópica de la probeta. Este punto será el cero del ensayo, donde se considerará presión y deformación nula.
13. Introducir agua en el depósito por medio de la jeringuilla (manualmente o usando la bomba) hasta que el manómetro marque la presión deseada. En estos experimentos, se han tomado incrementos discretos de 0.05 bares hasta llegar a los 0.70 bares de presión, y desde ahí con incrementos de 0.10 bares hasta la rotura. Esto es debido a la dificultad de mantener una presión estable a medida que esta aumenta.



Figura 3.11 Rueda menor del microscopio (mm).

14. Regular, mediante la rueda menor del microscopio, la altura de la base hasta que la imagen vuelva a verse nítida en la pantalla. Esta será el desplazamiento vertical del centro de la probeta provocada por la deformación, y deberá ser anotada junto a la presión que marca el manómetro en ese momento.
15. Repetir los pasos 13 y 14 hasta llegar a la rotura de la probeta. Una vez llegado a la rotura, extraer agua usando la jeringuilla para evitar derrames a la hora de desmontar el equipo.
16. Desatornillar los tornillos, separar las distintas placas de sujeción, y extraer la probeta fallada del montaje para su análisis visual. Asegurarse de limpiar y secar todo el equipo, y bien desmontar el equipo si se finaliza la sesión, o volver al paso número 7 si se tiene intención de ensayar otra probeta.

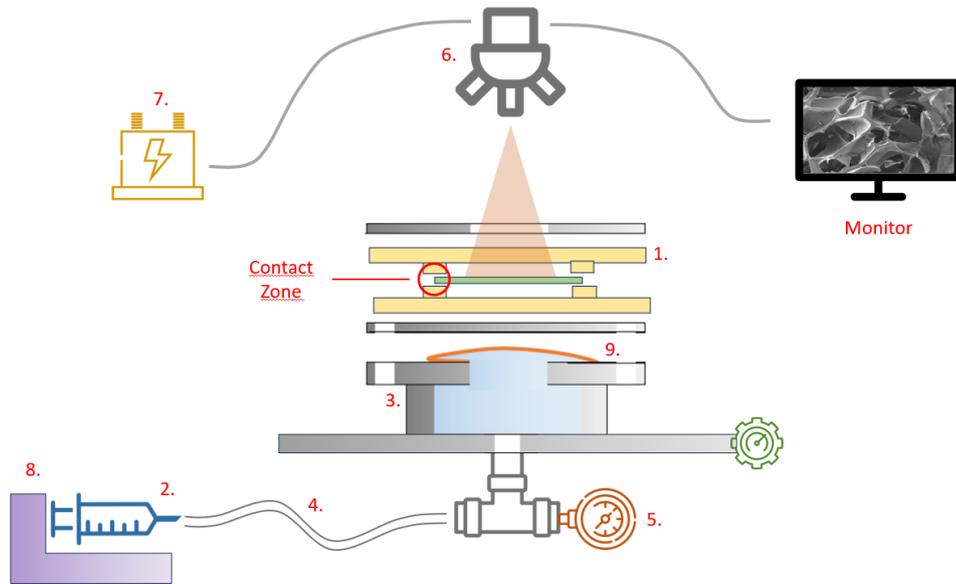


Figura 3.12 Esquema del equipo de ensayos montado al completo.

De esta manera queda explicado el procedimiento del ensayo, paso por paso, y haciendo inventario de todos los útiles en caso de que este quiera recrearse. Todo se ha llevado a cabo con herramientas relativamente sencillas y baratas, por lo que el coste de su recreación es bajo. Sin embargo, la configuración inicial de las placas de sujeción no es la óptima para todos los tipos de parche, por lo que han desarrollado nuevas versiones de estas para solventar ciertos problemas que se explicarán en el siguiente apartado.

4 Modificaciones y mejoras al equipo de ensayos

Tras efectuar los primeros ensayos con el equipo inicial, se apreció que las probetas fallaban por la superficie en contacto con el equipo de ensayos (representada en la figura 3.12), posiblemente debido a la concentración de tensiones en esos puntos. En respuesta a esta observación, se decidió desarrollar una serie de mejoras en esta con el objetivo de reducir al mínimo estas tensiones y obtener resultados que se asemejara lo máximo posible a un caso real.

En este apartado se van a desarrollar todas las modificaciones y mejoras aplicadas al equipo de ensayo original a lo largo de los distintos intentos, y para los dos tipos de probetas. También se explicará brevemente la lógica aplicada a las variaciones, así como la tecnología empleada para desarrollarlas, como ha sido el modelado y la impresión 3D.

4.1 Listado de mejoras

Las placas de sujeción originales consistían en dos elementos planos de 68x68 milímetros cuadrados y 5 milímetros de espesor, con una apertura central de 21 milímetros de diámetro (donde está colocada la probeta), y cuatro hendiduras de 5 milímetros de espesor en cada esquina para la inserción de los tornillos que las sujetarán al depósito. Estas dimensiones han sido obtenidas en parte de los planos del depósito (Fig 4.1) y en parte de la medición en el laboratorio.

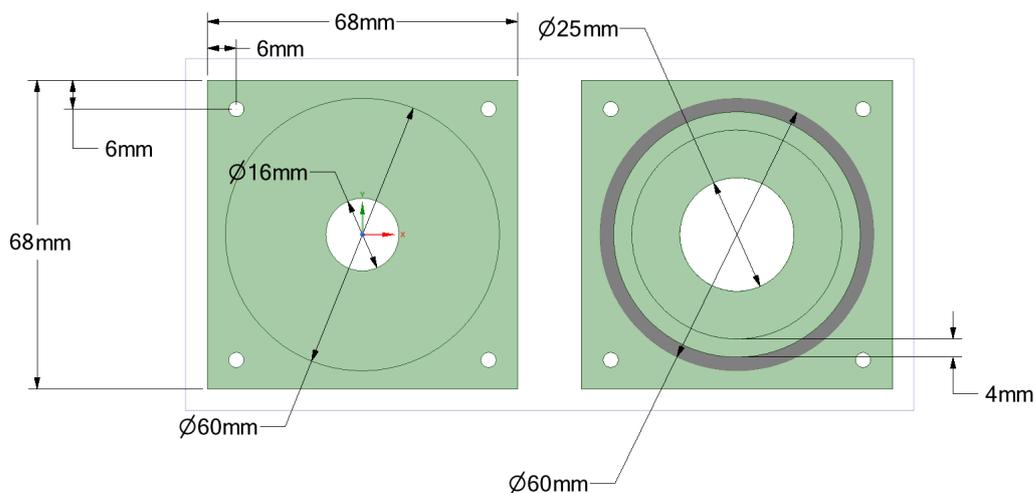


Figura 4.1 Planos del depósito.

4.1.1 Primera variante

Como se ha comentado al inicio del capítulo, el primer problema afrontado fue que el parche no fallaba en su zona céntrica, tal y como se esperaba, pues corresponde con la zona de mayor deformación. Esta rotura, sin embargo, tenía lugar en la zona de contacto de la probeta con las placas de sujeción (Fig 4.2), lo que inmediatamente llevó a la conclusión de que esta rotura se producía debido a un exceso de concentración de tensiones en dicha zona de contacto.

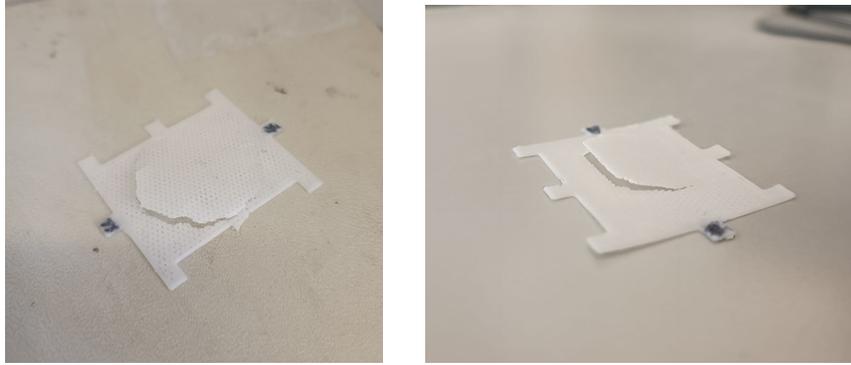


Figura 4.2 Rotura de probetas con el primer montaje.

La hipótesis más válida considerada para justificar este comportamiento mecánico fue que la geometría de las placas de sujeción provocaban que en la zona de contacto con el parche, estas actuaran como un empotramiento, bloqueando por completo cualquier giro de la probeta en este contorno. Dado que en el ensayo de inflado la probeta es sometida a esfuerzos de flexión, es lógico que esta tienda a rotar en la zona de contacto, y su impedimento provoca un aumento de tensiones indeseado que genera los resultados presenciados.

Por ello, el primer objetivo en la mejora del equipo es modificar la geometría de las placas para que simulen mejor las condiciones reales, en este caso, un apoyo fijo que permita el giro, tal y como se muestra en la figura 4.3.

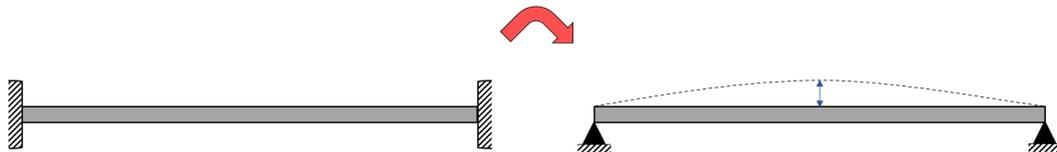


Figura 4.3 Esquema de un empotramiento y un apoyo simple.

La nueva placa que cumple esta propiedad se ha modelado en *CATIA V5* con las mismas dimensiones que las presentadas en 4.1. Destaca el contorno redondeado del orificio central, que tiene como objetivo simular el comportamiento previamente descrito de apoyo simple, permitiendo ligeramente el giro. Se han debido diseñar dos variantes: una superior con la cara externa plana, representada en la figura 4.4; y una inferior con una protuberancia en su lado externo (el que está en contacto con el depósito) para asegurar la membrana, representada en la figura 4.5.

La razón por la que se ha empleado como software para el diseño de las placas *CATIA V5* se debe a que es una herramienta muy potente, con la que se ha trabajado ampliamente durante los estudios en la Universidad de Sevilla y, más importante, que permite la exportación directa de los archivos en el formato que reconoce el programa de impresión 3D *Simplify3D* (.stl) para su posterior configuración y tratado.

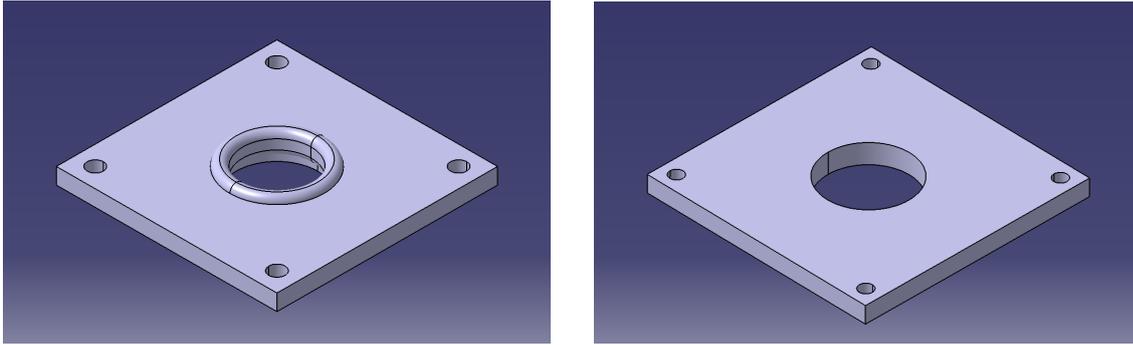


Figura 4.4 Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) de la primera variante de la placa superior.

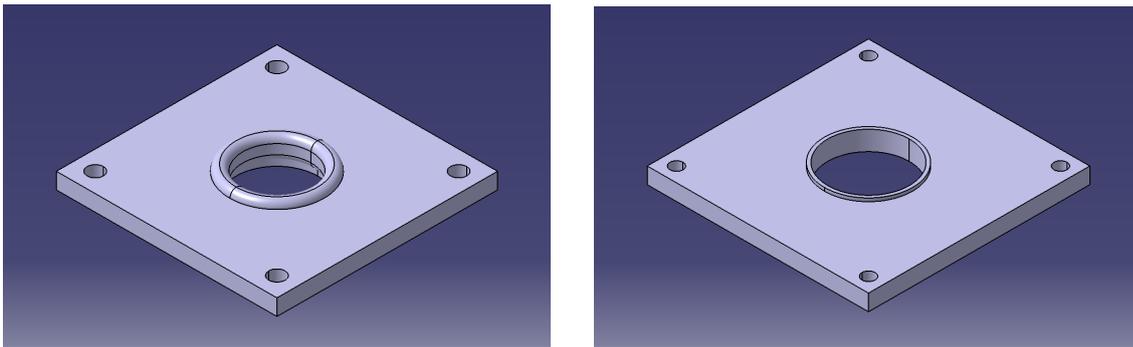


Figura 4.5 Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) del modelo de la primera variante de la placa inferior.

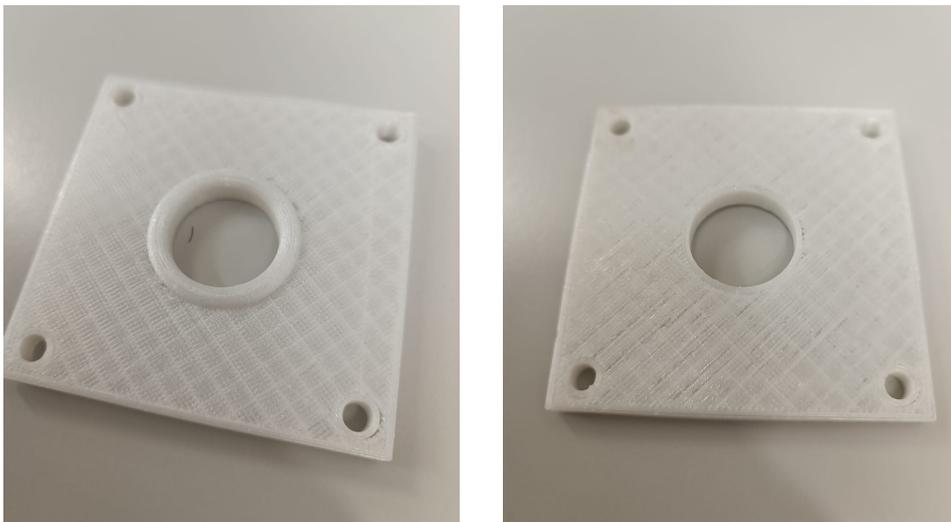


Figura 4.6 Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) de la primera variante de placas impresas.

4.1.2 Segunda variante

La segunda variante de las placas de sujeción viene de la mano, no de una necesidad mecánica del ensayo, sino de una necesidad manual del montaje. La membrana de látex debe sujetarse al saliente de la placa inferior, por el lado que contacta con el depósito y con el agua. Sin embargo, este no es muy fiable, y para las presiones más elevadas que se dan durante el ensayo se da con frecuencia el caso de que esta se suelte, obligando a rehacer todo el montaje.

Por ello se ha diseñado una nueva variante (mostrada en la figura 4.7), en este caso exclusiva de la placa inferior, modificando este encaje, haciéndolo ligeramente más largo y dándole una pendiente del 10% para facilitar la sujeción de la membrana.

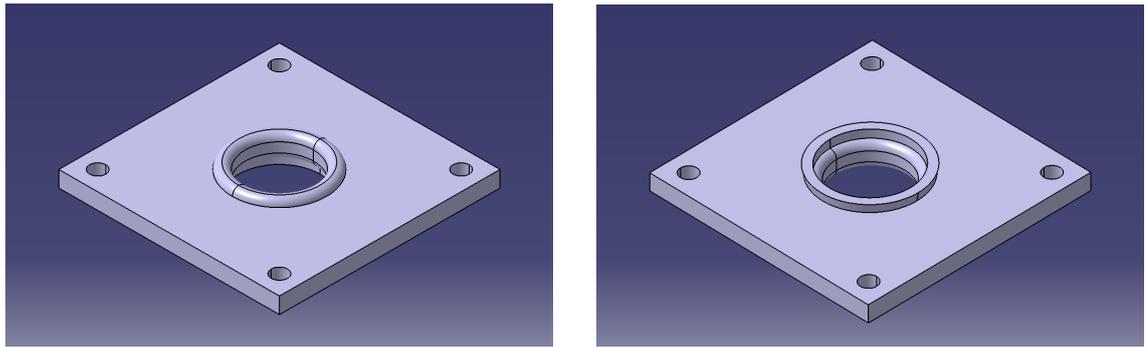


Figura 4.7 Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) del modelo de la segunda variante de la placa inferior.

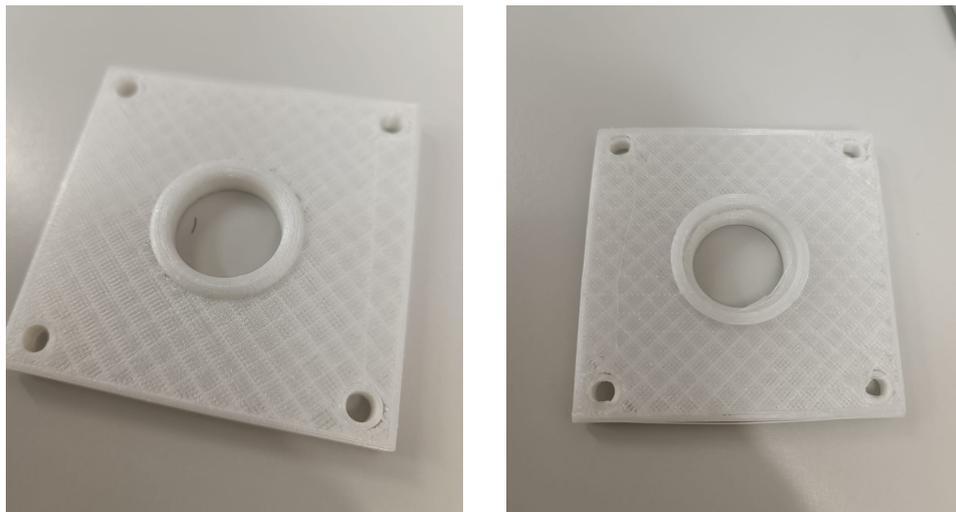


Figura 4.8 Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) de la segunda variante de placas impresas.

4.1.3 Tercera variante

Aún con las modificaciones previas ya implementadas, los resultados a la hora de la rotura no fueron óptimos (Fig 4.9). Eran ciertamente más satisfactorios que los anteriores, pero todavía distaban de representar fielmente lo que se esperaba de acuerdo a la teoría desarrollada.

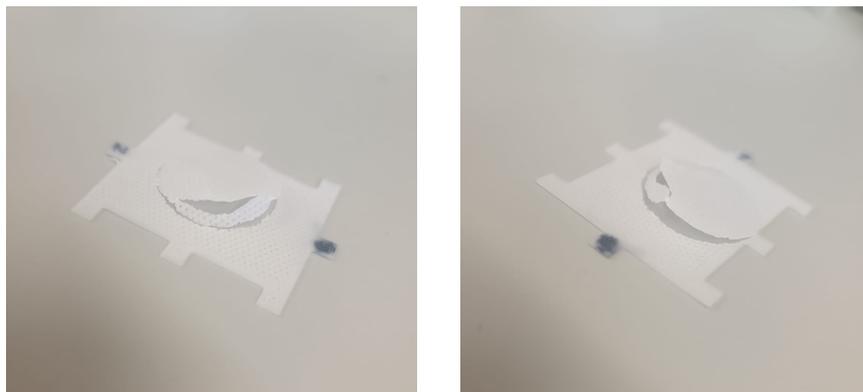


Figura 4.9 Rotura de probetas con el segundo montaje.

La siguiente propuesta fue, por ende, emplear un material más flexible que redujera aun más las tensiones a las que estaba sometida la probeta en el empotramiento. Para ello se ha usado un filamento PLA de 1.75 milímetros de grosor y 200-220°C de temperatura de extrusión, de color blanco marca FilaFlex. Los resultados finales son idénticos a los de la anterior variante pero con el nuevo compuesto (Fig 4.10).

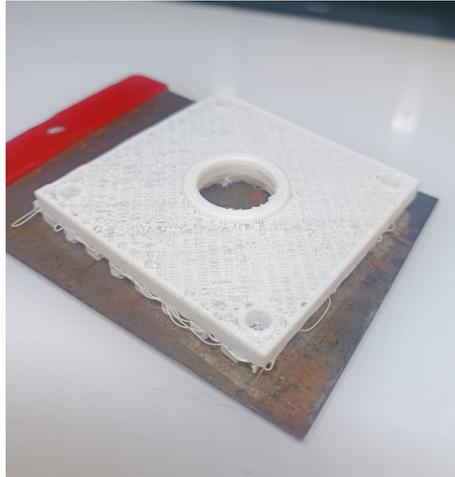


Figura 4.10 Tercera variante de placas impresas.

Estos serían todos los cambios que se han realizado a lo largo de las distintas iteraciones de los experimentos. En la siguiente sección, se explicará brevemente el proceso de impresión de las fibras para fabricar las placas, con el objetivo de tener un mejor entendimiento de esta tecnología.

4.2 Impresión 3D

Hasta ahora se ha hablado mucho acerca de la impresión 3D, pero no se ha entrado en ningún momento en detalle acerca de su funcionamiento. La impresión 3D es un avance muy importante de tecnologías de fabricación por adición, donde un objeto tridimensional es creado mediante la superposición de capas sucesivas de material [32]. Esta tecnología es extremadamente útil en el ámbito de estudio, pues permite crear piezas de geometría relativamente compleja de forma simple y rápida.

El primer paso para imprimir una pieza, es diseñarla en cualquier software de modelado 3D, como ha sido *CATIA V5* en el caso de este proyecto, y exportarla en formato *.stl*, que es el formato que admite *Simplify3D* (Fig 4.11), el cual es el programa de impresión 3D que se usará para preparar la impresión.

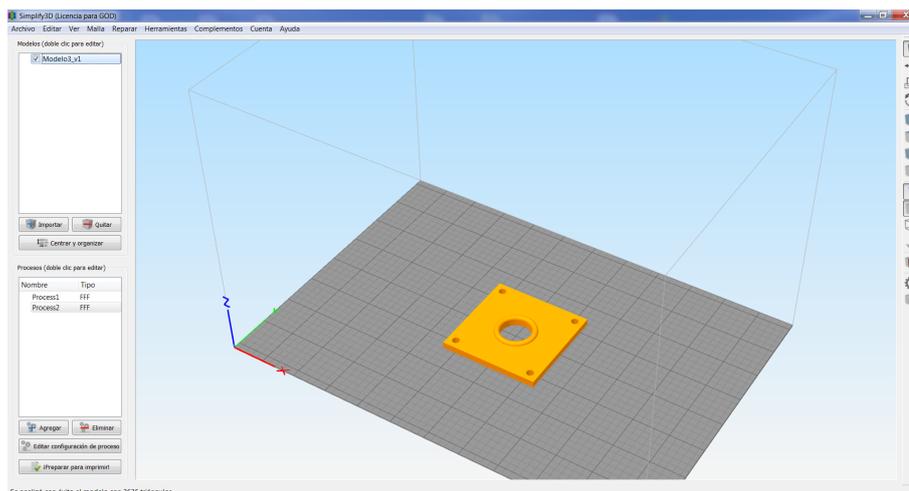
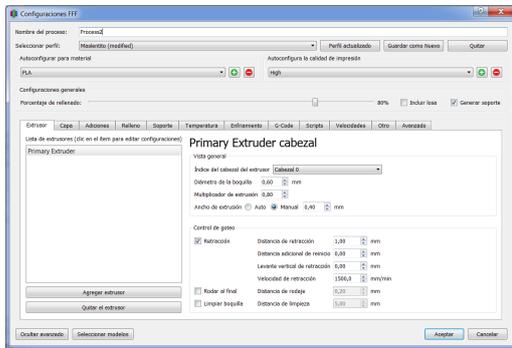


Figura 4.11 Interfaz de Simplify3D.

Una vez cargado el modelo de placa, es necesario establecer los parámetros de impresión esenciales (Fig ??). Entre ellos se encuentran:

- La temperatura de extrusión, que deberá ajustarse al tipo de PLA.

- Las condiciones de la falda, el número de vueltas y el offset, que servirán como comprobante de que la base de la impresora está bien nivelada.
- La forma de relleno de la pieza, que en este caso se ha escogido como rectilíneo.
- Las características geométricas del extrusor y su posición relativa a la cama.



Primary Extruder cabezal

Vista general

Índice del cabezal del extrusor: **Cabezal 0**

Diámetro de la boquilla: 0,60 mm

Multiplicador de extrusión: 0,80

Ancho de extrusión: Auto Manual 0,40 mm

Control de goteo

Retracción

Distancia de retracción: 1,00 mm

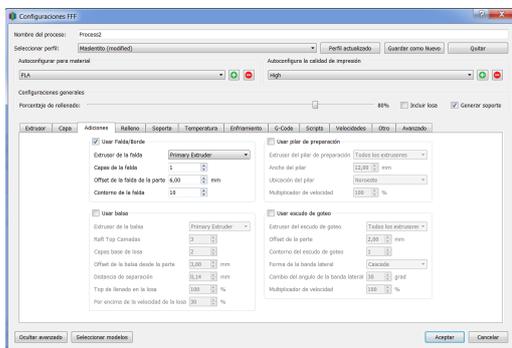
Distancia adicional de reinicio: 0,00 mm

Levante vertical de retracción: 0,00 mm

Velocidad de retracción: 1500,0 mm/min

Rodar al final Distancia de rodaje: 0,20 mm

Limpiar boquilla Distancia de limpieza: 5,00 mm



Usar Falda/Borde

Extrusor de la falda: **Primary Extruder**

Capas de la falda: 1

Offset de la falda de la parte: 6,00 mm

Contorno de la falda: 10

Usar balsa

Extrusor de la balsa: **Primary Extruder**

Raft Top Camadas: 3

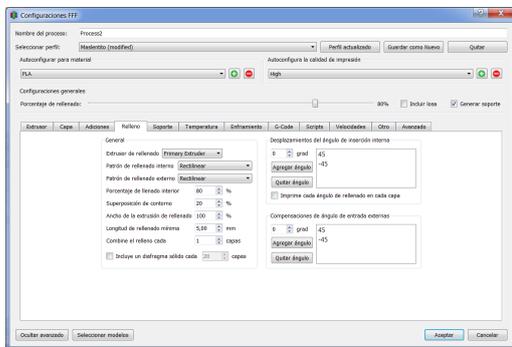
Capas base de losa: 2

Offset de la balsa desde la parte: 3,00 mm

Distancia de separación: 0,14 mm

Top de llenado en la losa: 100 %

Por encima de la velocidad de la losa: 30 %



General

Extrusor de relleno: **Primary Extruder**

Patrón de relleno interno: **Rectilinear**

Patrón de relleno externo: **Rectilinear**

Porcentaje de llenado interior: 80 %

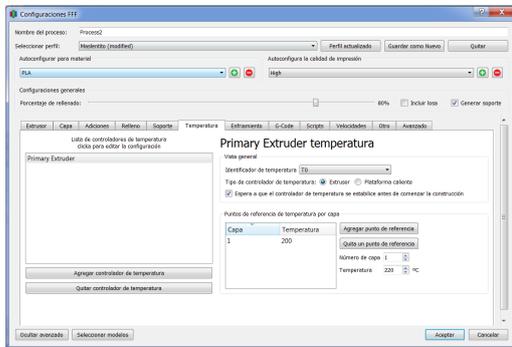
Superposición de contorno: 20 %

Ancho de la extrusión de relleno: 100 %

Longitud de relleno mínima: 5,00 mm

Combine el relleno cada: 1 capas

Incluye un diafragma sólido cada 20 capas



Primary Extruder temperatura

Vista general

Identificador de temperatura: **T0**

Tipo de controlador de temperatura: Extrusor Plataforma caliente

Espera a que el controlador de temperatura se establezca antes de comenzar la construcción

Puntos de referencia de temperatura por capa

Capa	Temperatura
1	200

Número de capa: 1

Temperatura: 220 °C

Figura 4.12 Configuración de los parámetros de impresión en Simplify3D.

Una vez exportado el modelo en una tarjeta de memoria, se introduce en la impresora (mostrada en la figura 4.13) y se configura esta. El primer paso es autonivelar la cama (base de la impresora) mediante la opción que trae esta misma. Seguidamente será necesario emplear los tornillos situados debajo de esta para terminar de ajustarla y dejarla lo más plana posible. También se recomienda hacer un intento de extrusión para comprobar que la boquilla no está obstruida.

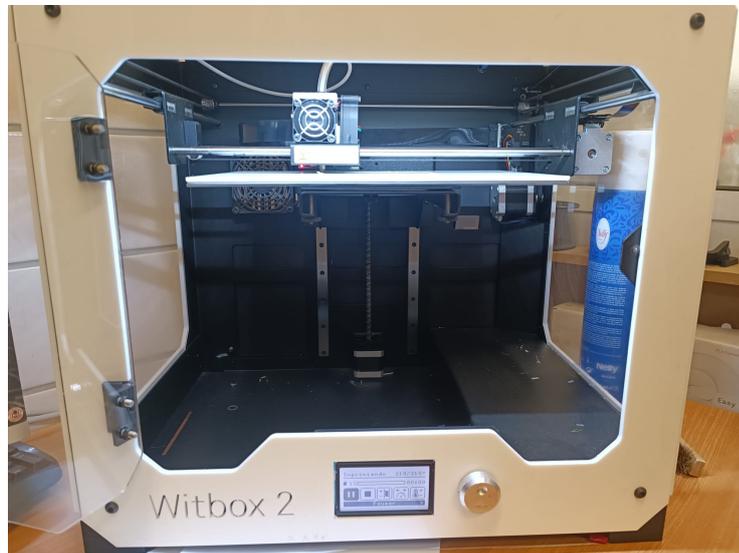


Figura 4.13 Impresora 3D.

Cuando la configuración está lista, se procede a rociar la cama con laca para evitar que la pieza se quede pegada tras la impresión, se selecciona la pieza que se desea imprimir, se confirma la temperatura del extrusor, y se espera a que esta esté terminada. La interfaz es similar a la mostrada en la figura 4.14.



Figura 4.14 Impresora 3D.

5 Obtención y análisis de resultados

Para concluir el estudio, se van a representar los resultados obtenidos en los distintos ensayos con los distintos modelos de almohadillas para la máquina de ensayos. Previamente, será necesario tratar los datos obtenidos directamente de los ensayos para poder transformarlos en información que permita ser comparada con la de otros ensayos similares, así como con las propiedades de los parches que se emplean actualmente en las cirugías de cardiopatías congénitas tales como hipoplasia del arco aórtico, coartación y procedimiento de Norwood.

En este capítulo se presentarán las ecuaciones matemáticas que permiten transformar los datos extraídos en los ensayos por información relevante para el cirujano, y se mostrará gráficamente el resultado ya transformado para poder compararse de forma simple e intuitiva. Así mismo, se hará un breve comentario sobre cada uno de los resultados y su implicación en una aplicación real.

5.1 Tratamiento de datos

El primer paso a tomar una vez concluidos todos los ensayos, es convertir los datos obtenidos de estos en información que un profesional ajeno a la nomenclatura ingenieril pueda comprender con facilidad. El ensayo nos proporciona una serie de parejas de valores, que son el número de vueltas a la rueda del microscopio (N), y la presión registrada, en bares, del manómetro (P).

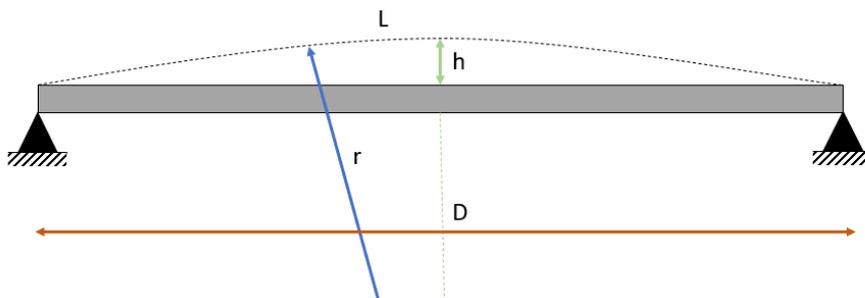


Figura 5.1 Esquema de la deformación de la probeta.

El objetivo es representar estos resultados en deformación porcentual ($\epsilon = 100 \cdot [L/D - 1]$) frente a la presión, pero en milímetros de mercurio ($mmHg$). Ambas conversiones vienen dictaminadas por las siguientes expresiones 5.1 y 5.2 [16].

$$S[mmHg] = 750.06 \cdot P[bar] \quad (5.1)$$

$$\epsilon[\%] = \frac{L-D}{D} \cdot 100 = \left[\frac{1}{D} \left(h + \frac{D^2}{4h} \right) \arcsin \left(\frac{D}{h + \frac{D^2}{4h}} \right) - 1 \right] \cdot 100 \quad (5.2)$$

dónde D es el diámetro de la superficie de contacto membrana-andamio, medido en milímetros; L es la longitud del arco formado por el implante deformado, medido también en milímetros; y h , que es el desplazamiento vertical de la zona central del andamiaje, se obtiene mediante la conversión $h[mm] = N/10$, siendo N a su vez el valor medido directamente del ensayo, y que representa el número de vueltas completas dadas a la rueda del microscopio que regula la altura de su base.

Otra variable que también es interesante despejar es la tensión máxima (σ) que tiene lugar en la membrana, medida en megapascuales. Esta incógnita se puede extraer de la ecuación 5.3 [16]:

$$\sigma[MPa] = \frac{P \cdot r}{2t} \cdot \frac{1}{10} \quad (5.3)$$

donde t es el espesor del andamiaje, y r es el radio de curvatura del andamio, que viene definido por la expresión 5.4 [16]:

$$r[mm] = \frac{D^2 + 4h^2}{8h} \quad (5.4)$$

Concretamente, los valores de estos parámetros para los andamiajes usados en estos ensayos son un diámetro de $D = 25 \text{ mm}$ y un espesor de $t = 0.4 \text{ mm}$.

5.2 Representación de resultados

A continuación, se llevará a cabo la representación gráfica de los parámetros característicos de cada una de las mallas, acompañados de los pares de datos obtenidos durante el ensayo. Para este propósito, se utilizará el software *Matlab* para graficar tanto la presión como la tensión máxima en relación con la elongación porcentual. Se han escogido estos datos ya que son de particular relevancia para el personal médico involucrado en el estudio.

Como aclaración de la nomenclatura utilizada y definida en el apartado 3.1.1: el primer conjunto de probetas estaban compuestas por un total de cinco, enumeradas por las cifras 10, 12, 13, 14 y 15, en orden de ensayo. Por otra parte, el segundo conjunto de probetas constituían un total de nueve, numeradas como 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 y 29. Expresado de otro modo, el código de la malla y su orden de ensayo respectivo son los siguientes:

1º conjunto de probetas

- 1º Ensayo: malla N°10
- 2º Ensayo: malla N°12
- 3º Ensayo: malla N°13
- 4º Ensayo: malla N°14
- 5º Ensayo: malla N°15

2º conjunto de probetas

- 1º Ensayo: malla N°20
- 2º Ensayo: malla N°22
- 3º Ensayo: malla N°23
- 4º Ensayo: malla N°24
- 5º Ensayo: malla N°25
- 6º Ensayo: malla N°26
- 7º Ensayo: malla N°27
- 8º Ensayo: malla N°28
- 9º Ensayo: malla N°29

5.2.1 Primer set de probetas

Malla N°10

Tabla 5.1 Datos de la malla 10.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5
N [rev]	0	0.4	1.4	2.8	4.2	4.9	5.7	7.0	7.4	8.1

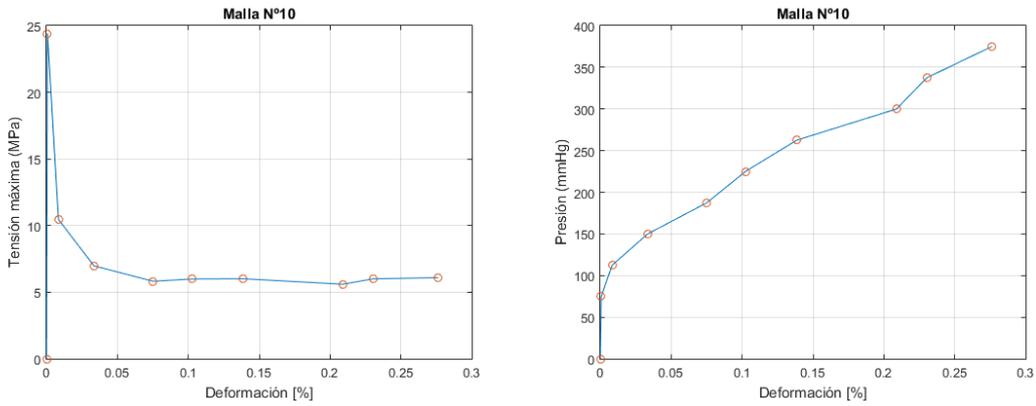


Figura 5.2 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 10.

$$\sigma_{max} = 24.41MPa$$

Malla N°12

Tabla 5.2 Datos de la malla 12.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.48
N [rev]	0	0.4	1.6	2.6	3.8	4.8	5.7	7.1	8.1	8.5

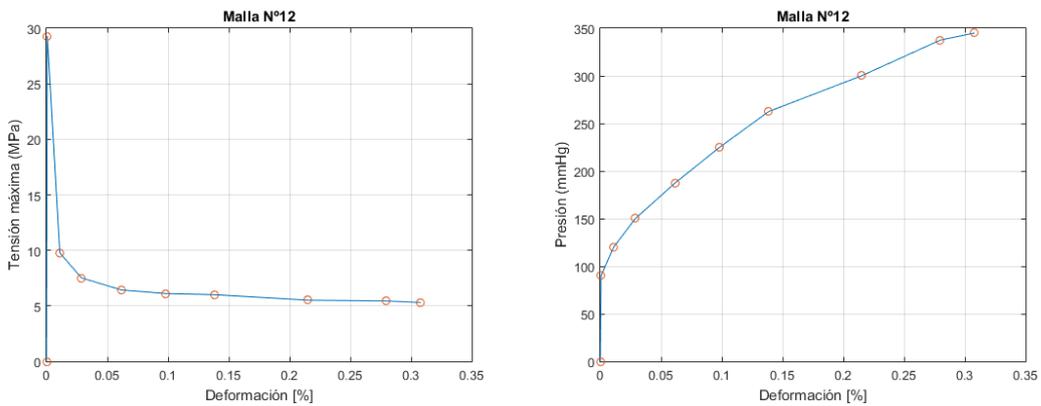


Figura 5.3 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 12.

$$\sigma_{max} = 29.29MPa$$

Malla N°13

Tabla 5.3 Datos de la malla 13.

P [bar]	0	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.9
N [rev]	0	0.5	1.0	1.9	2.6	3.7	4.8	5.7	6.5	10.0

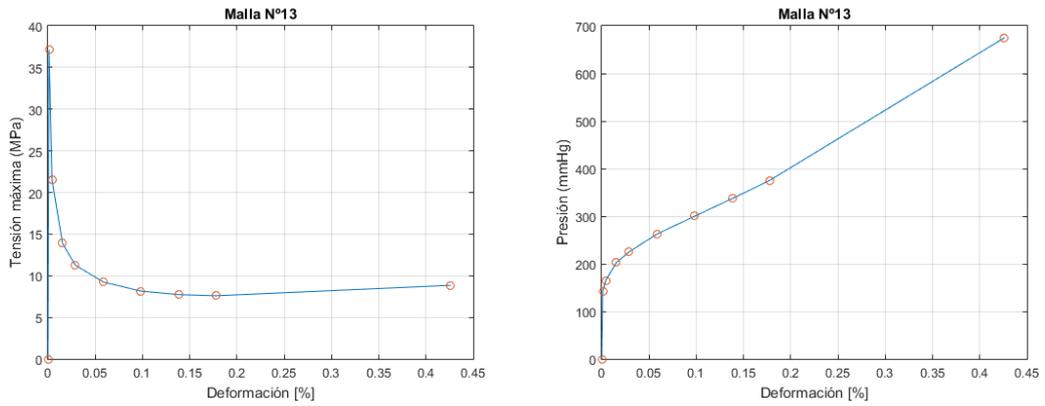


Figura 5.4 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 13.

$$\sigma_{max} = 37.11MPa$$

Malla N°14

Tabla 5.4 Datos de la malla 14.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6
N [rev]	0	0.5	2.0	3.5	4.9	5.8	6.6	7.5	8.7	9.7	10.6	11

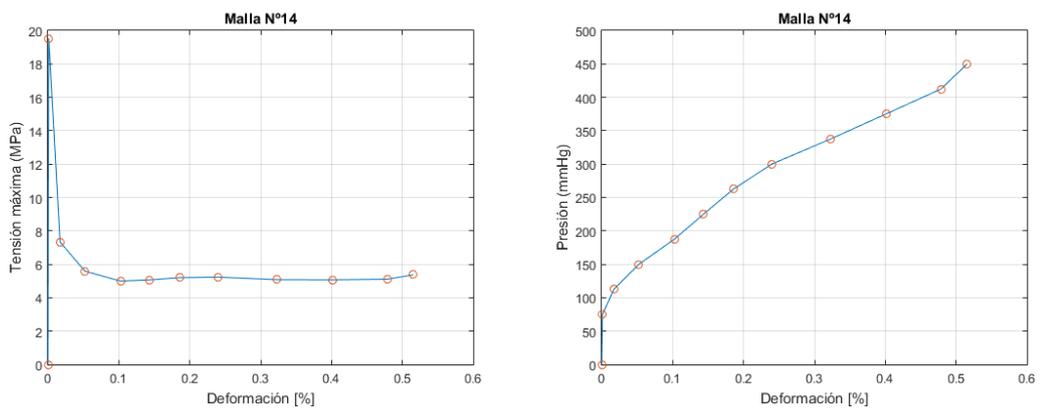


Figura 5.5 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 14.

$$\sigma_{max} = 19.53MPa$$

Malla N°15

Tabla 5.5 Datos de la malla 15.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65
N [rev]	0	0.7	2.0	3.0	4.1	5.0	5.8	6.4	7.0	7.6	8.0	8.5	9.0

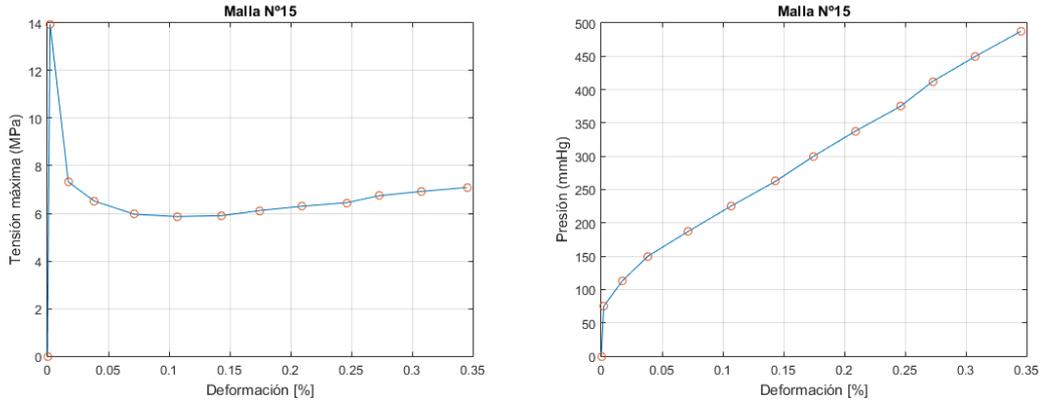


Figura 5.6 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 15.

$$\sigma_{max} = 13.95MPa$$

5.2.2 Segundo set de probetas

Malla N°20

Tabla 5.6 Datos de la malla 20.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6
N [rev]	0	0.8	2.0	3.3	5.2	6.1	8.1	9.7	11.1	12.2	13.4	14.7
P [bar]	0.65	0.7	0.75	0.9	1.0							
N [rev]	15.9	17.1	17.6	19.4	21.0							

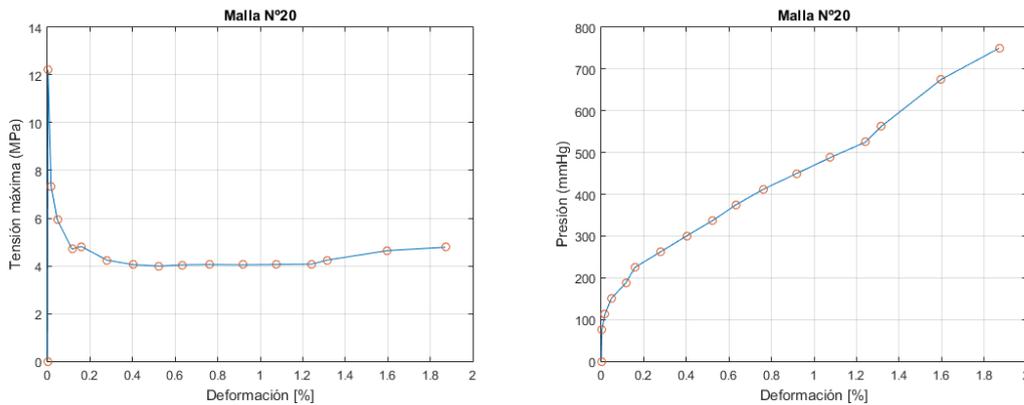


Figura 5.7 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 20.

$$\sigma_{max} = 12.21MPa$$

Malla N°22

Tabla 5.7 Datos de la malla 22.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.85
N [rev]	0	5.7	8.9	11.5	14.8	18.2	21.5	24.0	27.1	29.8	33.2	36.8	46.3	55.0

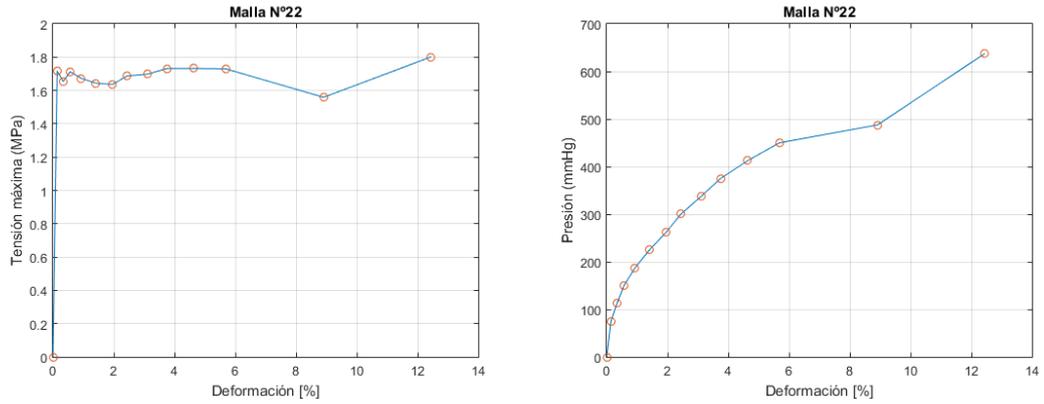


Figura 5.8 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 22.

$$\sigma_{max} = 1.80MPa$$

Malla N°23

Tabla 5.8 Datos de la malla 23.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6
N [rev]	0	3.7	5.7	8.0	9.3	11.1	12.7	15.2	16.9	18.7	19.6	21.7
P [bar]	0.65	0.75	0.85	1.0	1.1	1.2	1.3	1.5				
N [rev]	24.1	28.0	31.9	35.5	39.0	41.8	43.3	46.0				

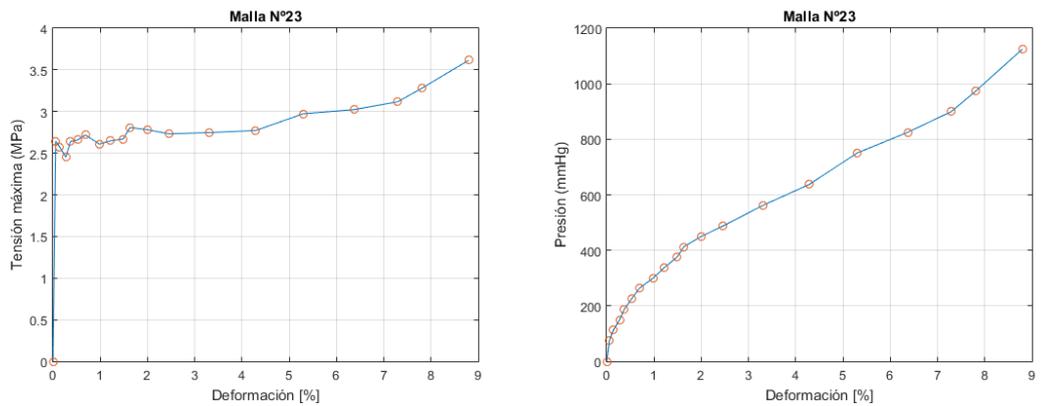


Figura 5.9 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 23.

$$\sigma_{max} = 3.62MPa$$

Malla N°24

Tabla 5.9 Datos de la malla 24.

P [bar]	0	0.15	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
N [rev]	0	6.8	9.3	19.5	23.7	27.6	33.8	40.8	55.0	61.7

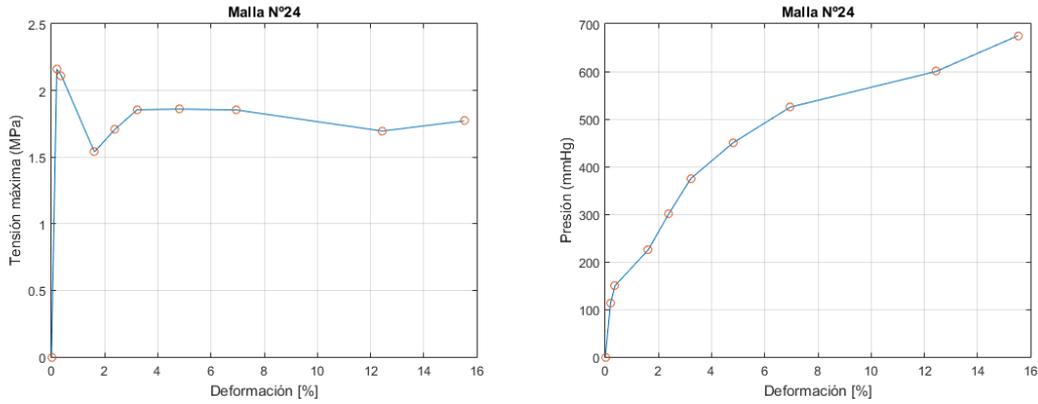


Figura 5.10 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 24.

$$\sigma_{max} = 2.16MPa$$

Malla N°25

Tabla 5.10 Datos de la malla 25.

P [bar]	0	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.6	0.9	1.1	1.3	1.4
N [rev]	0	3.8	5.1	7.7	8.5	9.7	11.8	13.0	14.6	18.9	26.2	27.9	30.7	31.5

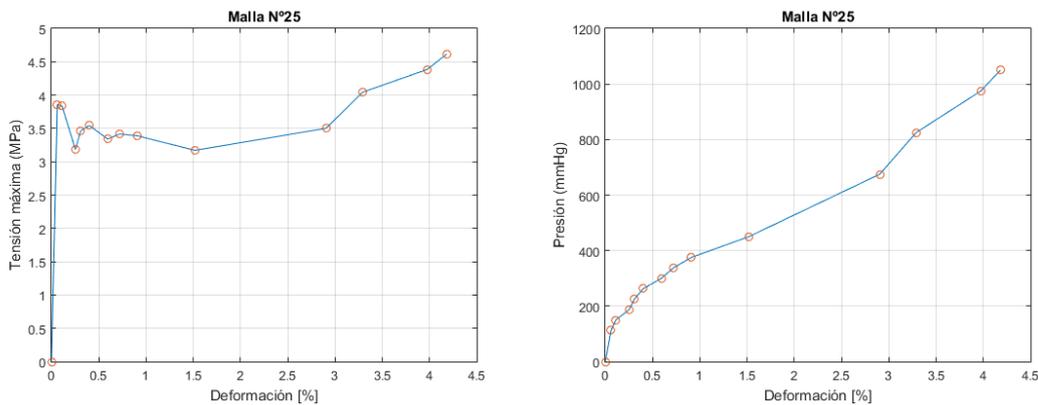


Figura 5.11 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 25.

$$\sigma_{max} = 4.62MPa$$

Malla N°26

Tabla 5.11 Datos de la malla 26.

P [bar]	0	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.6	0.7	0.8
N [rev]	0	4.1	5.9	7.5	9.3	10.9	12.7	14.0	17.1	20.7	22.3

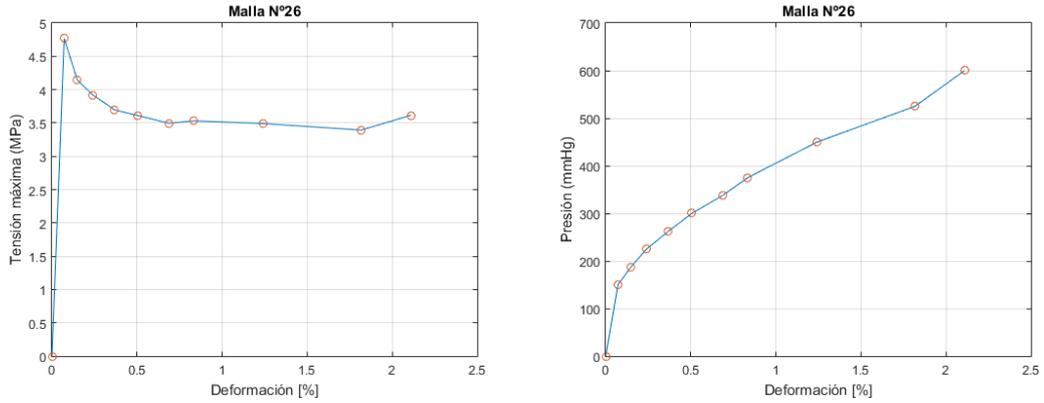


Figura 5.12 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 26.

$$\sigma_{max} = 4.77MPa$$

Malla N°27

Tabla 5.12 Datos de la malla 27.

P [bar]	0	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.5
N [rev]	0	3.2	7.8	12.2	16.2	19.6	21.3	26.7	35.2

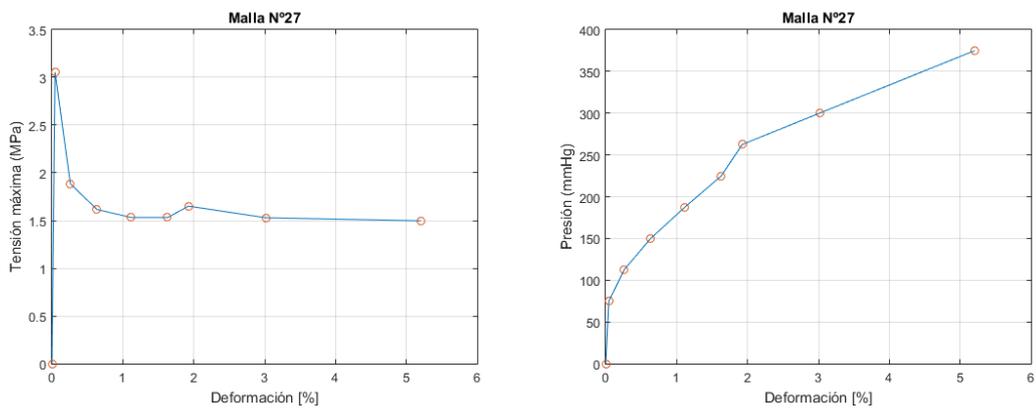


Figura 5.13 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 27.

$$\sigma_{max} = 3.05MPa$$

Malla N°28

Tabla 5.13 Datos de la malla 28.

P [bar]	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
N [rev]	0	6.1	11.0	16.2	20.4	24.8	34.4

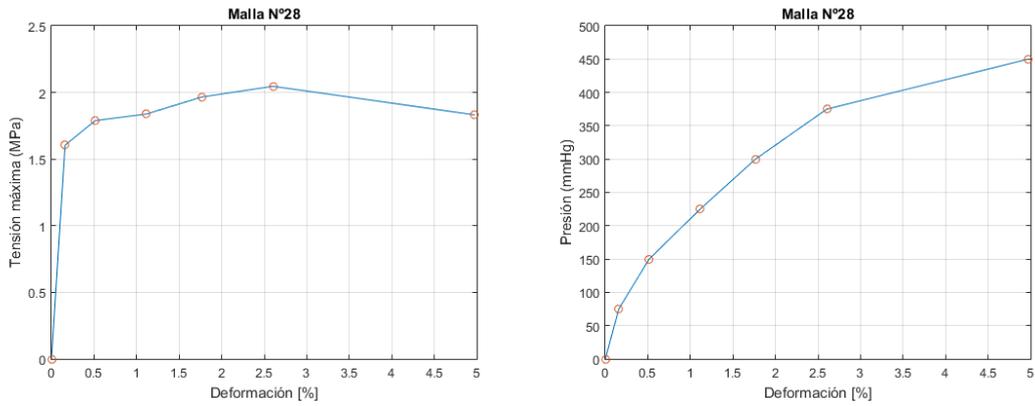


Figura 5.14 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 28.

$$\sigma_{max} = 2.05MPa$$

Malla N°29

Tabla 5.14 Datos de la malla 29.

P [bar]	0	0.1	0.25	0.4	0.5	0.7	0.9	1.0	1.15	1.3	1.4
N [rev]	0	6.8	13.2	18.7	21.0	25.7	31.4	33.8	35.2	38.5	40.0

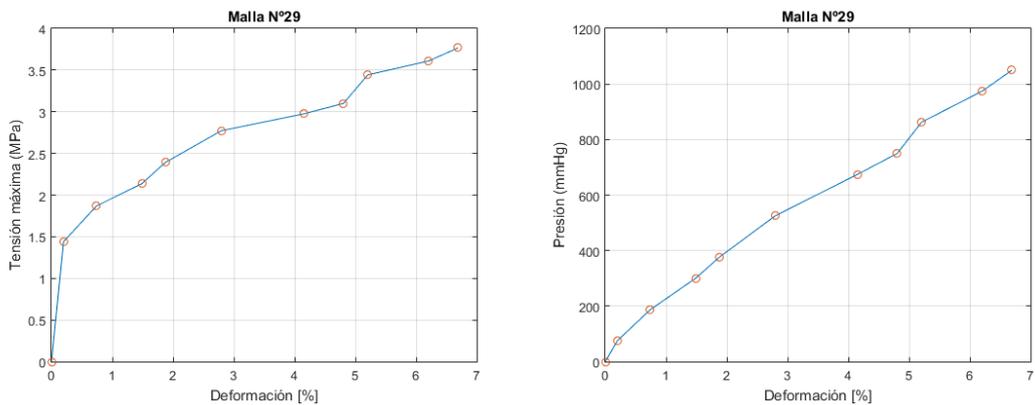


Figura 5.15 Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 29.

$$\sigma_{max} = 3.77MPa$$

Estas son las representaciones gráficas de las 14 probetas (5 del primer tipo y 9 del segundo) que se han ensayado en el laboratorio. En el siguiente apartado 5.3, se hará un análisis pormenorizado de estos resultados y se comentarán brevemente las conclusiones extraídas.

5.3 Análisis de resultados

A primera vista, se puede apreciar que el primer conjunto de probetas, tal y como se mencionó en el capítulo 3.1.1, presenta una rigidez bastante más elevada que el segundo conjunto, como se puede comprobar en la deformación a rotura (que distan en torno a uno o dos órdenes de magnitud), y en la tensión máxima producida en la zona central (que también tienen un orden de magnitud de referencia).

Los resultados también reflejan, de nuevo en favor del segundo set de andamiajes, que este segundo conjunto resisten presiones máximas moderadamente superiores a las del primer conjunto, por lo que desde un punto de vista puramente mecánico, parecería ser que este segundo lote es el óptimo.

Sin embargo, antes de elaborar un dictamen definitivo, se ha decidido realizar una regresión cuadrática con todos los datos obtenidos en el experimento con el objetivo de obtener una expresión lo más cercana posible a lo que correspondería con la ley de comportamiento del andamiaje, así como un intervalo de confianza donde se contemplen las distintas fuentes de posible error del ensayo.

5.3.1 Regresión estadística

Resulta de interés particular agrupar cada una de las curvas de ensayos (cada tipo de probeta por separado) y determinar una curva de regresión que ajuste de la mejor manera posible los resultados obtenidos. Para ello es necesario tratar todos los datos de los distintos ensayos como una sola nube de puntos a la cual se aplicará el criterio de optimización.

En un inicio se decidió emplear el comando de *Matlab*: *polyfit* y *polyval* para extraer los coeficientes a_0 , a_1 y a_2 de una parábola cuadrática de expresión:

$$\varepsilon = a_2 S^2 + a_1 S + a_0$$

Sin embargo, el análisis teórico del comportamiento de la probeta revela que el coeficiente a_0 debe ser nulo (sin presión, no hay deformación), y que el cociente a_1 no puede ser negativo (las deformaciones deben ser estrictamente positivas). Ambas condiciones se incumplían al realizar el ajuste en *Matlab*, por lo que se optó por tomar una curva más genérica que acoplara todas las restricciones teóricas.

La manera en la que se implementó fue mediante el comando *fit*, que permite extraer los parámetros de una curva cualquiera que mejor se ajusten a una nube de puntos determinada. Para este caso, se configuró no para determinar los parámetros de una parábola, sino de una curva exponencial cualquiera, de forma que la ley de comportamiento adquiere la siguiente forma:

$$\varepsilon = a \cdot S^b$$

Los resultados de cada curva individual correspondiente a cada malla se pueden observar en las siguientes gráficas 6.1 y 5.17.

Se observa que estas curvas no se detienen en el punto de rotura de sus correspondientes ensayos, sino que crecen indefinidamente, pues son meras aproximaciones teórico-matemáticas con la expresión 5.5. En el siguiente apartado se tendrá en cuenta los límites en los que se encuentran cada una.

$$\varepsilon_m(S) = a \cdot b^S \quad (5.5)$$

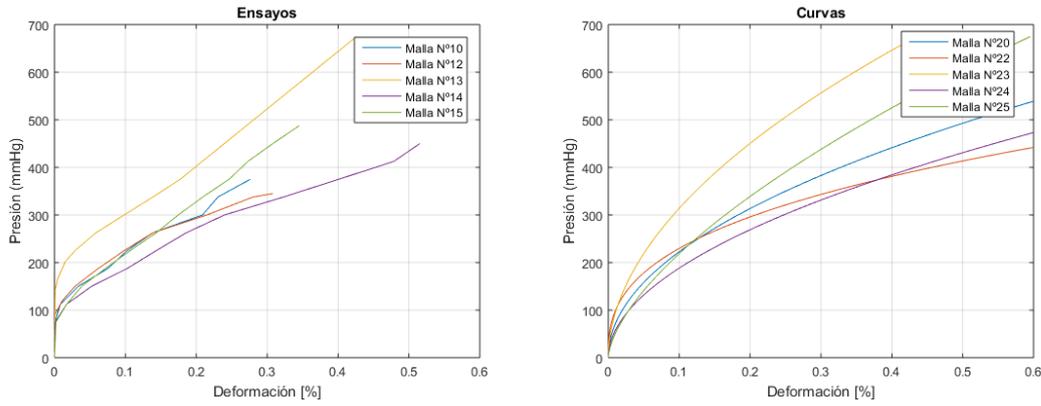


Figura 5.16 Curvas de los ensayos (izquierda) y regresión exponencial (derecha) del primer conjunto.

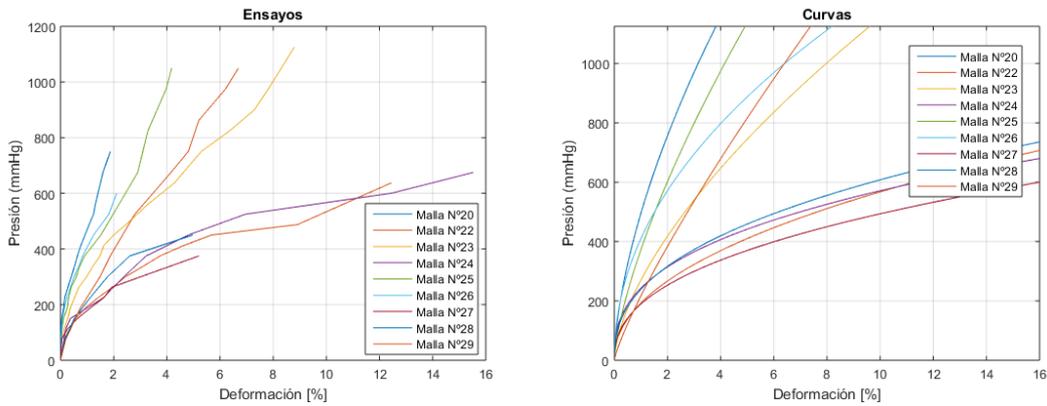


Figura 5.17 Curvas de los ensayos (izquierda) y regresión exponencial (derecha) del segundo conjunto.

5.3.2 Intervalo de confianza

Al igual que se ha realizado en el apartado anterior para cada curva, se repite el uso del comando *fit* para obtener la curva de regresión, pero en este caso alimentándolo con la nube de puntos de todos los ensayos simultáneamente, de forma que este ajuste la curva de manera que mejor encaje con todas las parejas de valores.

Por otro lado, para determinar el rango de valores entre los que se puede encontrar el error inducido del ensayo, se calcula la desviación estándar (σ) de la elongación para cada valor de la presión, mediante la expresión 5.6:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\epsilon - \epsilon_m)^2}{N}} \tag{5.6}$$

donde ϵ_m es la deformación media para cada valor de la presión, obtenida en el apartado 5.3.1, y N es el número de ensayos realizados: 5 en el primer estudio y 9 en el segundo.

Otra forma de realizar este cálculo es mediante el comando de *Matlab*: *std()*, que toma como valores de entrada el vector de puntos elongación, y devuelve su desviación estándar automáticamente. De esta manera se obtienen dos curvas similares al curva de regresión inicial que envuelven todo el intervalo de confianza, que según lo expresado en la ecuación 5.7, es de dos desviaciones estándar; o lo que es lo mismo, un intervalo de confianza del 95%.

$$\epsilon_{\pm}(S) = \epsilon_m(S) \pm 1.96 \cdot \sigma(S) \tag{5.7}$$

Los resultados gráficos se muestran en las figuras 5.18 y 5.19, junto a sus máximos de presión y deformación

obtenidos experimentalmente, y a la expresión analítica obtenida numéricamente. Como comprobación de la calidad del ajuste, se va a determinar el parámetro R^2 , también llamado *Coficiente de Determinación*, cuya expresión matemática es la mostrada en 5.8.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (5.8)$$

donde n es el número de muestras tomadas, \hat{y} representa los valores de elongación calculados mediante la regresión; y los valores de elongación medidos en el laboratorio; \bar{y} , la media de todas las elongaciones medidas. R^2 es un parámetro que va de 0 a 1, siendo mayor el ajuste del modelo lo más próximo que sea el coeficiente de determinación a 1.

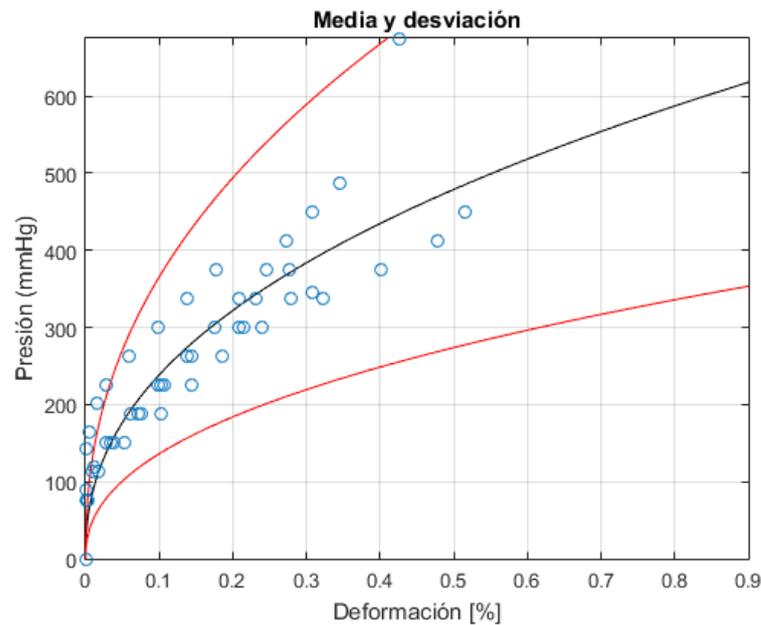


Figura 5.18 Curva de regresión del primer conjunto.

$$S_{max} = 675.05 \text{ mmHg}$$

$$\epsilon_{max} = 0.515 \%$$

$$R^2 = 0.3859$$

$$\text{Ley de Comportamiento: } \epsilon = 3.2483 \cdot 10^{-7} \cdot S^{2.3084}$$

Como se puede apreciar, la línea negra representa la curva de regresión, descrita por las expresiones analíticas, mientras que las curvas rojas representan los límites del intervalo de confianza.

En general, se observa que la dispersión de los puntos aumenta en concordancia con el incremento de la presión aplicada en el ensayo. Esto se debe, entre otros factores, a que las condiciones en las que se realizan estos son difícilmente repetibles de forma idéntica, lo que provoca una considerable discordancia a medida que la probeta se somete a sollicitaciones cada vez más exigentes. Es por esta razón que las expresiones extraídas del análisis numérico de los resultados, deben tomarse como una indicación del comportamiento de las probetas, así como del orden de magnitud de las variables de estudio, pero nunca como una ley matemática ideal.

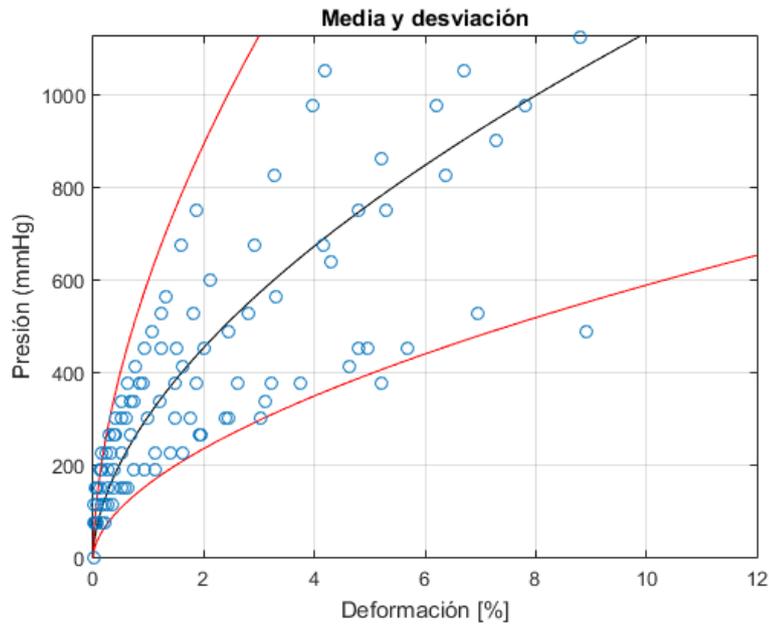


Figura 5.19 Curva de regresión del segundo conjunto.

$$S_{max} = 1125.10 \text{ mmHg}$$

$$\epsilon_{max} = 15.52\%$$

$$R^2 = 0.4260$$

$$\text{Ley de Comportamiento: } \epsilon = 4.3779 \cdot 10^{-5} \cdot S^{1.7545}$$

Todo esto se discutirá ahora en mayor detalle en el capítulo 6.

6 Conclusiones y desarrollos futuros

Como cierre a esta memoria, se va a realizar a modo de conclusión un breve análisis acerca de los resultados obtenidos en el capítulo 5, así como un énfasis en los focos de mayor problemática en el ensayo de las distintas probetas y posibles implementaciones para una futura ampliación de este proyecto, con el objetivo de mejorar su fiabilidad por medio de la introducción de condiciones en el ensayo más cercanas al funcionamiento nominal de los parches en un implante real.

6.1 Objetivos cumplidos

Como bien se estableció en el comienzo de esta memoria, el objetivo final de este trabajo era realizar una serie de ensayos a los andamiajes bioimprimidos para determinar las curvas presión-deformación de estos. Así mismo, se va a hacer una recopilación de los hitos alcanzados a lo largo de la duración de este proyecto:

- Se ha diseñado y montado el equipo de ensayos, si bien en su mayoría con instrumentos ya preseleccionados para éste, también han sido necesario improvisar y adaptarlo a las condiciones requeridas. Se han utilizado distintos modelos de placas de sujeción para simular el empotramiento del parche a las sollicitaciones a las que se sometería en un vaso sanguíneo. Para este propósito, se han modelado las piezas necesarias en *CATIA V5* e impreso empleando una impresora de 3D de filamentos, debiendo aprender el funcionamiento de esta y su estructura, dadas las ocasionales averías que han requerido un estudio para su arreglo.
- Se han ensayado dos conjuntos de parches, hasta un total de catorce. Para eso se ha requerido de paciencia y habilidad a la hora del montaje y la colocación de la probeta, pues al ser el proceso completamente manual, la facilidad con la que el ensayo podía desviarse de su comportamiento esperado era abrumadora. Aun así, se consiguió establecer un patrón para minimizar los incidentes y poder realizar los ensayos de manera consecutiva y sin demoras. Es destacable mencionar el empleo del microscopio como herramienta de medición, el cual ha sido la base para determinar las deformaciones en el eje de la probeta.
- Se han tomado los datos de ensayo, analizado y procesado para su fácil comprensión por parte del personal sanitario. Para ello se ha empleado principalmente la herramienta de programación *Matlab*, la cual se ha mostrado de gran utilidad para representar gráficamente los resultados obtenidos posterior al análisis, así como para determinar una curva regresiva y representativa del comportamiento de los parches en su relación presión-deformación, junto con una región de confianza para los valores numéricos obtenidos dentro de un rango seguro de comportamiento.

6.2 Limitaciones del trabajo

Tal y como se comentaba al final del apartado 5.3.2, es apreciable cómo la dispersión de los datos obtenidos de los ensayos aumenta considerablemente con la presión registrada. Esto se debe principalmente a los siguientes factores:

- La naturaleza puramente manual y no normalizado del ensayo, que hizo extremadamente complicado replicar las mismas condiciones a lo largo de los numerosos intentos de este, acabando algunos de ellos en filtraciones de agua cuando las presiones eran muy elevadas, provocando que hubiera que desmontar el equipo, extraer el agua sobrante, y reiniciar desde dónde se había quedado. Esto era problemático no solo por el tiempo invertido, sino por la deformación residual que acumulaba el andamiaje incluso tras retirar la carga, lo que alteraba ligeramente los resultados.
- Las condiciones de contorno de la probeta, que se diseñaron para ser lo más parecido posible a su actuación real, pero que debido a las herramientas disponibles, no pudo ser una recreación perfecta, lo que llevó a algunas roturas prematuras.
- El proceso de impresión 3D, que aún con una cautelosa calibración y ajuste de los parámetros óptimos de impresión, produce una variabilidad impredecible en la geometría que ocasiona que las condiciones no sean las del caso ideal.
- El carácter viscoelástico de la membrana, lo cual hacía que los valores de presión se fuera reduciendo con el tiempo, y alterara los resultados cuando había que reajustar el montaje una vez comenzado el ensayo.
- La necesidad de controlar diversos elementos simultáneamente durante la toma de datos, lo que ha podido ocasionar ligeros errores en los valores numéricos registrados. La deformación se medía a través del microscopio, por lo que no se proporcionaba la magnitud exacta como lo hacía el manómetro. Esto, sumado a que durante la mayoría de ensayos se tuvo que prescindir de la bomba, supuso que se debía mantener la presión constante a pulso, fijar la altura de la base del microscopio, y evitar que se desplazara el montaje, todo esto mientras se anotaban los valores en una libreta.

De esta manera se entienden las distintas fuentes de dispersión de resultados que han participado en el resultado final presentado en el capítulo 5.

6.3 Discusión de los resultados

Como breve conclusión a este proyecto, es interesante realizar una comparativa entre los resultados obtenidos para los dos tipos de parche ensayados, así como con los encontrados en la literatura.

Los valores arrojados en la literatura [16] muestran una presión máxima soportada por la probeta de 100 *mmHg*, la cual es relativamente bajo si se compara con los resultados obtenidos en los ensayos de los nuevos parches recibidos, siendo el primer conjunto ensayado entre 6 y 7 veces más resistente; y el segundo conjunto unas 12 veces más resistente. Esto también implica que el segundo tipo de probetas ensayadas son aproximadamente casi el doble de resistentes que las primeras. Esto se puede justificar por la porosidad de cada tipo de parches, siendo el primero menos poroso que el segundo.



Figura 6.1 Andamiaje obtenido de la literatura (izquierda) y ensayado experimentalmente (derecha).

Esto puede verse reflejado en las gráficas del capítulo 5 en que, a pesar de resistir mucha más presión, la deformación de los parches del segundo conjunto se deforman en un orden de magnitud mayor al primero. Este incremento de la flexibilidad viene definido por una disminución proporcional del módulo de Young (E), que es aproximadamente la inversa del parámetro a definido en la expresión 5.5.

En el caso que nos ocupa, y para la aplicación que tienen destinada estos parches bioimprimidos, queda claro que el segundo conjunto de probetas es el más apropiado para esta. A pesar de tener una porosidad mayor, este factor no ha influido de manera significativa en los ensayos (pero sí supone un beneficio para la proliferación celular), mientras que las propiedades mecánicas de presión y deformación en rotura superiores admiten una mayor adaptación al tejido aórtico y soporte de las presiones arteriales, permitiendo al paciente llevar un estilo de vida más activo durante la rehabilitación.

6.4 Desarrollos futuros

Una de las primeras ideas propuestas para mejorar la calidad del ensayo, y cuya efectividad se pudo probar en los últimos realizados, fue el uso de una bomba que regulara automáticamente el flujo de líquido que se le insertaba a la cámara. Esto permitía liberar al usuario de una de sus tareas, y mantener la presión fija de manera más precisa.

Otra posible mejora sería la de emplear un material de rigidez intermedia entre el primer tipo y el segundo usado en las placas de sujeción, de manera que tuviera la flexibilidad del segundo, pero con la impermeabilidad del primero. Junto a esto, cualquier cambio en la geometría general del equipo que permita una inserción más sencilla de la probeta en su hueco sería de gran utilidad. Una posible idea para esto podría ser tornillos de rosca completa con tuercas para regular su holgura.

Por supuesto, una herramienta de medición láser de suficiente precisión para calcular el desplazamiento vertical eliminaría cualquier error humano en la determinación de este parámetro. Y, por supuesto, sería aconsejable una reconfiguración del sistema de agarre para simular más fielmente las costuras del parche a los tejidos, pudiendo ser incluso objeto de un futuro estudio el comportamiento, no solo del andamiaje, sino también de la interfaz parche-tejido.

Anexo

En este anexo se muestran los distintos archivos de Matlab que se han usado para el análisis y el tratamiento de los datos obtenidos en el laboratorio:

Código 6.1 Análisis de los resultados del primer set de ensayos.

```
close all; clear all; clc;

% Conversión: 1 vuelta = 0.1 mm

%% Malla Nº10
P10 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5]; %[bar]
N10 = [0 0.4 1.4 2.8 4.2 4.9 5.7 7 7.35 8.05]+eps; %[vueltas]
% N10 = N10 - N10(1);

%% Malla Nº12
P12 = [0 0.12 0.16 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.46]; %[bar]
N12 = [0 0.4 1.6 2.6 3.8 4.8 5.7 7.1 8.1 8.5]+eps; %[vueltas]
% N12 = N12 - N12(1);

%% Malla Nº13
P13 = [0 0.19 0.22 0.27 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.9]; %[bar]
N13 = [0 0.5 1 1.9 2.6 3.7 4.8 5.7 6.45 10]+eps; %[vueltas]
% N13 = N13 - N13(1);

%% Malla Nº14 (casi éxito)
P14 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6]; %[bar]
N14 = [0 0.5 2 3.5 4.9 5.8 6.6 7.5 8.7 9.7 10.6 11]+eps; %[vueltas]
% N14 = N14 - N14(1);

%% Malla Nº15 (éxito completo)
P15 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6 0.65]; %[bar]
N15 = [0 0.7 2 3 4.1 5 5.8 6.4 7 7.6 8 8.5 9]+eps; %[vueltas]
% N15 = N15 - N15(1);
```

```

%% Conversión N-e
reg = 0.5;
D = 25; %[mm]
t = 0.4; %[mm]
S10 = P10*750.06; %[mmHg]
S12 = P12*750.06; %[mmHg]
S13 = P13*750.06; %[mmHg]
S14 = P14*750.06; %[mmHg]
S15 = P15*750.06; %[mmHg]
h10 = N10/10; %[mm]
h12 = N12/10; %[mm]
h13 = N13/10; %[mm]
h14 = N14/10; %[mm]
h15 = N15/10; %[mm]
R10 = (D^2+4.*h10.^2)./(8.*h10); %[mm]
R12 = (D^2+4.*h12.^2)./(8.*h12); %[mm]
R13 = (D^2+4.*h13.^2)./(8.*h13); %[mm]
R14 = (D^2+4.*h14.^2)./(8.*h14); %[mm]
R15 = (D^2+4.*h15.^2)./(8.*h15); %[mm]
s10 = P10*1e5.*R10./(2*t)/1e6; %[MPa]
s12 = P12*1e5.*R12./(2*t)/1e6; %[MPa]
s13 = P13*1e5.*R13./(2*t)/1e6; %[MPa]
s14 = P14*1e5.*R14./(2*t)/1e6; %[MPa]
s15 = P15*1e5.*R15./(2*t)/1e6; %[MPa]
e10 = (1/D.*(h10+D^2./(4.*h10)).*asin(D./(h10+D^2./(4.*h10)))-1)*100;
e12 = (1/D.*(h12+D^2./(4.*h12)).*asin(D./(h12+D^2./(4.*h12)))-1)*100;
e13 = (1/D.*(h13+D^2./(4.*h13)).*asin(D./(h13+D^2./(4.*h13)))-1)*100;
e14 = (1/D.*(h14+D^2./(4.*h14)).*asin(D./(h14+D^2./(4.*h14)))-1)*100;
e15 = (1/D.*(h15+D^2./(4.*h15)).*asin(D./(h15+D^2./(4.*h15)))-1)*100;

%% Aproximación  $y=ax^2+bx+c$ 
if reg==2
n = 2;
p10 = polyfit(e10,S10,n);
p12 = polyfit(e12,S12,n);
p13 = polyfit(e13,S13,n);
p14 = polyfit(e14,S14,n);
p15 = polyfit(e15,S15,n);
epol10 = linspace(e10(1),e10(end),100);
epol12 = linspace(e12(1),e12(end),100);
epol13 = linspace(e13(1),e13(end),100);
epol14 = linspace(e14(1),e14(end),100);
epol15 = linspace(e15(1),e15(end),100);
Spol10 = polyval(p10,epol10);
Spol12 = polyval(p12,epol12);
Spol13 = polyval(p13,epol13);
Spol14 = polyval(p14,epol14);
Spol15 = polyval(p15,epol15);

e100_end = mean([e10(end),e12(end),e13(end),e14(end),e15(end)]); %Este valor es
    modificable
e100 = linspace(0,e100_end,100);
S101 = polyval(p10,e100);
S102 = polyval(p12,e100);
S103 = polyval(p13,e100);
S104 = polyval(p14,e100);

```

```

S105 = polyval(p15,e100);
end

%% Aproximación  $y=ax^b$ 
if reg==0.5
    % Explicar que aquí lo que se mantienen son las presiones, mientras que
    % en el anterior las deformaciones
    ft = fitype('a*(x)^b');
    curva10 = fit(S10',e10',ft,'StartPoint',[1e-5 1]);
    a10 = curva10.a;
    b10 = curva10.b;
    Spol10 = linspace(S10(1),S10(end),100);
    epol10 = a10.*(Spol10).^b10;
    curva12 = fit(S12',e12',ft,'StartPoint',[1e-5 1]);
    a12 = curva12.a;
    b12 = curva12.b;
    Spol12 = linspace(S12(1),S12(end),100);
    epol12 = a12.*(Spol12).^b12;
    curva13 = fit(S13',e13',ft,'StartPoint',[1e-5 1]);
    a13 = curva13.a;
    b13 = curva13.b;
    Spol13 = linspace(S13(1),S13(end),100);
    epol13 = a13.*(Spol13).^b13;
    curva14 = fit(S14',e14',ft,'StartPoint',[1e-5 1]);
    a14 = curva14.a;
    b14 = curva14.b;
    Spol14 = linspace(S14(1),S14(end),100);
    epol14 = a14.*(Spol14).^b14;
    curva15 = fit(S15',e15',ft,'StartPoint',[1e-5 1]);
    a15 = curva15.a;
    b15 = curva15.b;
    Spol15 = linspace(S15(1),S15(end),100);
    epol15 = a15.*(Spol15).^b15;

    S100_med = mean([S10(end),S12(end),S13(end),S14(end),S15(end)]);
    S100_max = max([S10(end),S12(end),S13(end),S14(end),S15(end)]);
    S100 = linspace(0,S100_max,100);
    e101 = a10.*(S100).^b10;
    e102 = a12.*(S100).^b12;
    e103 = a13.*(S100).^b13;
    e104 = a14.*(S100).^b14;
    e105 = a15.*(S100).^b15;
end

%% Regresión nube de puntos  $y=ax^b$ 
Svec = [S10,S12,S13,S14,S15];
evec = [e10,e12,e13,e14,e15];
Smax = max(Svec);
emax = max(evec);
Matvec = [Svec ; evec]';
Matvec_orden = sortrows(Matvec,1)';
Svec_orden = Matvec_orden(1,:);
evec_orden = Matvec_orden(2,:);
curva100 = fit(Svec_orden',evec_orden',ft,'StartPoint',[1e-5 1.5]);
a100 = curva100.a/150;

```

```

b100 = curva100.b*1.6;
for i = 1:100
    error_est(i) = std([e101(i),e102(i),e103(i),e104(i),e105(i)])/sqrt(5);
end
error_est = std(evec);

S100_end = max([S10(end),S12(end),S13(end),S14(end),S15(end)]);
Spol100 = linspace(0,S100_end,100);
epol100 = a100.*(Spol100).^b100;
epol100p = epol100+1.96*error_est;
epol100m = epol100-1.96*error_est;

%% Parámetro R^2
y = sort(evec); y(1:4) = [];
x = sort(Svec); x(1:4) = [];
ycap = a100.*(x).^b100;
ymed = mean(y);
R2 = 1 - sum((y-ycap).^2)/sum((y-ymed).^2)

%% Ploteo
draw = 1;

if draw>=1
if draw==2

% Malla N°10
figure(10)
plot(e10,S10)
hold on
plot(e10,S10,'o')
title('Malla N°10')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax10 = max(S10)

figure(11)
plot(e10,s10)
hold on
plot(e10,s10,'o')
title('Malla N°10')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax10 = max(s10)

% Malla N°12
figure(20)
plot(e12,S12)
title('Malla N°12')
hold on
plot(e12,S12,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')

```

```
Smax12 = max(S12)

figure(21)
plot(e12,s12)
hold on
plot(e12,s12,'o')
title('Malla N°12')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax12 = max(s12)

% Malla N°13
figure(30)
plot(e13,S13)
title('Malla N°13')
hold on
plot(e13,S13,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax13 = max(S13)

figure(31)
plot(e13,s13)
hold on
plot(e13,s13,'o')
title('Malla N°13')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax13 = max(s13)

% Malla N°14
figure(40)
plot(e14,S14)
title('Malla N°14')
hold on
plot(e14,S14,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax14 = max(S14)

figure(41)
plot(e14,s14)
hold on
plot(e14,s14,'o')
title('Malla N°14')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax14 = max(s14)

% Malla N°15
figure(50)
plot(e15,S15)
```

```

title('Malla N°15')
hold on
plot(e15,S15,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax15 = max(S15)

figure(51)
plot(e15,s15)
hold on
plot(e15,s15,'o')
title('Malla N°15')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax15 = max(s15)

end

% Todas las mallas
figure(100)
plot(e10,S10,e12,S12,e13,S13,e14,S14,e15,S15)
title('Ensayos')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
legend('Malla N°10', 'Malla N°12', 'Malla N°13', 'Malla N°14', 'Malla N°15')

figure(101)
plot(epol10,Spol10,epol12,Spol12,epol13,Spol13,epol14,Spol14,epol15,Spol15)
title('Ajuste Ensayos')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
legend('Malla N°10', 'Malla N°12', 'Malla N°13', 'Malla N°14', 'Malla N°15')

if reg==2
figure(102)
plot(e100,S101,e100,S102,e100,S103,e100,S104,e100,S105)
title('Curvas')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
elseif reg==0.5
figure(102)
plot(e101,S100,e102,S100,e103,S100,e104,S100,e105,S100)
title('Curvas')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
legend('Malla N°10', 'Malla N°12', 'Malla N°13', 'Malla N°14', 'Malla N°15')
axis([0 0.6 0 S100_end])
end

figure(103)
plot(epol100,Spol100,'k')

```

```

hold on
plot(epol100p,Spol100,'r')
plot(epol100m,Spol100,'r')
scatter(evec_orden,Svec_orden)
title('Media y desviación')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
axis([0 0.9 0 S100_end])

end

fprintf('Ley de comportamiento: %dx~%d',a100,b100)

```

Código 6.2 Análisis de los resultados del segundo set de ensayos.

```

close all; clear all; clc;

% Conversión: 1 vuelta = 0.1 mm

%% Malla Nº20
P20 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6 0.65 0.7 0.75 0.9 1];
      %[bar]
N20 = [0 80 200 330 520 610 810 970 1110 1220 1340 1470 1590 1710 1760 1940
      2100]+eps; %[um]

%% Malla Nº22
P22 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6 0.65 0.85]; %[bar]
N22 = [0 570 890 1150 1480 1820 2150 2400 2710 2980 3320 3680 4630 5500]+eps; %[um]

%% Malla Nº23
P23 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6 0.65 0.75 0.85 1 1.1
      1.2 1.3 1.5]; %[bar]
N23 = [0 370 570 800 930 1110 1270 1520 1690 1870 1960 2170 2410 2800 3190 3550
      3900 4180 4330 4600]+eps; %[um]

%% Malla Nº24
P24 = [0 0.15 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9]; %[bar]
N24 = [0 680 930 1950 2370 2760 3380 4080 5500 6170]+eps; %[um]

%% Malla Nº25
P25 = [0 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.6 0.9 1.1 1.3 1.4]; %[bar]
N25 = [0 380 510 770 850 970 1180 1300 1460 1890 2620 2790 3070 3150]+eps; %[um]
      ]

%% Malla Nº26
P26 = [0 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.6 0.7 0.8]; %[bar]

```

```

N26 = [0 410 590 750 930 1090 1270 1400 1710 2070 2230]+eps; %[um]

%% Malla N° 27
P27 = [0 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.5]; %[bar]
N27 = [0 320 780 1220 1620 1960 2130 2670 3520]+eps; %[um]

%% Malla N° 28
P28 = [0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6]; %[bar]
N28 = [0 610 1100 1620 2040 2480 3440]+eps; %[um]

%% Malla N° 29
P29 = [0 0.1 0.25 0.4 0.5 0.7 0.9 1 1.15 1.3 1.4]; %[bar]
N29 = [0 680 1320 1870 2100 2570 3140 3380 3520 3850 4000]+eps; %[um]

%% Conversión N-e
reg = 0.5;
D = 25; %[mm]
t = 0.4; %[mm]
S20 = P20*750.06; %[mmHg]
S22 = P22*750.06; %[mmHg]
S23 = P23*750.06; %[mmHg]
S24 = P24*750.06; %[mmHg]
S25 = P25*750.06; %[mmHg]
S26 = P26*750.06; %[mmHg]
S27 = P27*750.06; %[mmHg]
S28 = P28*750.06; %[mmHg]
S29 = P29*750.06; %[mmHg]
h20 = N20*1e-3; %[mm]
h22 = N22*1e-3; %[mm]
h23 = N23*1e-3; %[mm]
h24 = N24*1e-3; %[mm]
h25 = N25*1e-3; %[mm]
h26 = N26*1e-3; %[mm]
h27 = N27*1e-3; %[mm]
h28 = N28*1e-3; %[mm]
h29 = N29*1e-3; %[mm]
R20 = (D^2+4.*h20.^2)./(8.*h20); %[mm]
R22 = (D^2+4.*h22.^2)./(8.*h22); %[mm]
R23 = (D^2+4.*h23.^2)./(8.*h23); %[mm]
R24 = (D^2+4.*h24.^2)./(8.*h24); %[mm]
R25 = (D^2+4.*h25.^2)./(8.*h25); %[mm]
R26 = (D^2+4.*h26.^2)./(8.*h26); %[mm]
R27 = (D^2+4.*h27.^2)./(8.*h27); %[mm]
R28 = (D^2+4.*h28.^2)./(8.*h28); %[mm]
R29 = (D^2+4.*h29.^2)./(8.*h29); %[mm]
s20 = P20*1e5.*R20./(2*t)/1e6; %[MPa]
s22 = P22*1e5.*R22./(2*t)/1e6; %[MPa]
s23 = P23*1e5.*R23./(2*t)/1e6; %[MPa]
s24 = P24*1e5.*R24./(2*t)/1e6; %[MPa]
s25 = P25*1e5.*R25./(2*t)/1e6; %[MPa]
s26 = P26*1e5.*R26./(2*t)/1e6; %[MPa]
s27 = P27*1e5.*R27./(2*t)/1e6; %[MPa]
s28 = P28*1e5.*R28./(2*t)/1e6; %[MPa]

```

```

s29 = P29*1e5.*R29./(2*t)/1e6; %[MPa]
e20 = (1/D.*(h20+D^2./(4.*h20)).*asin(D./(h20+D^2./(4.*h20)))-1)*100;
e22 = (1/D.*(h22+D^2./(4.*h22)).*asin(D./(h22+D^2./(4.*h22)))-1)*100;
e23 = (1/D.*(h23+D^2./(4.*h23)).*asin(D./(h23+D^2./(4.*h23)))-1)*100;
e24 = (1/D.*(h24+D^2./(4.*h24)).*asin(D./(h24+D^2./(4.*h24)))-1)*100;
e25 = (1/D.*(h25+D^2./(4.*h25)).*asin(D./(h25+D^2./(4.*h25)))-1)*100;
e26 = (1/D.*(h26+D^2./(4.*h26)).*asin(D./(h26+D^2./(4.*h26)))-1)*100;
e27 = (1/D.*(h27+D^2./(4.*h27)).*asin(D./(h27+D^2./(4.*h27)))-1)*100;
e28 = (1/D.*(h28+D^2./(4.*h28)).*asin(D./(h28+D^2./(4.*h28)))-1)*100;
e29 = (1/D.*(h29+D^2./(4.*h29)).*asin(D./(h29+D^2./(4.*h29)))-1)*100;

%% Aproximación  $y=ax^2+bx+c$ 
if reg==2
n=2;
p20 = polyfit(e22,S22,n);
p22 = polyfit(e22,S22,n);
p23 = polyfit(e23,S23,n);
p24 = polyfit(e24,S24,n);
p25 = polyfit(e25,S25,n);
p26 = polyfit(e26,S26,n);
p27 = polyfit(e27,S27,n);
p28 = polyfit(e28,S28,n);
p29 = polyfit(e29,S29,n);
epol20 = linspace(e20(1),e20(end),100);
epol22 = linspace(e22(1),e22(end),100);
epol23 = linspace(e23(1),e23(end),100);
epol24 = linspace(e24(1),e24(end),100);
epol25 = linspace(e25(1),e25(end),100);
epol26 = linspace(e26(1),e26(end),100);
epol27 = linspace(e27(1),e27(end),100);
epol28 = linspace(e28(1),e28(end),100);
epol29 = linspace(e29(1),e29(end),100);
Spol20 = polyval(p20,epol20);
Spol22 = polyval(p22,epol22);
Spol23 = polyval(p23,epol23);
Spol24 = polyval(p24,epol24);
Spol25 = polyval(p25,epol25);
Spol26 = polyval(p26,epol26);
Spol27 = polyval(p27,epol27);
Spol28 = polyval(p28,epol28);
Spol29 = polyval(p29,epol29);

e100_end = mean([e20(end),e22(end),e23(end),e24(end),e25(end),e26(end),e27(end)
,e28(end),e29(end)]); %Este valor es modificable
e100 = linspace(0,e100_end,100);
S101 = polyval(p20,e100);
S102 = polyval(p22,e100);
S103 = polyval(p23,e100);
S104 = polyval(p24,e100);
S105 = polyval(p25,e100);
S106 = polyval(p26,e100);
S107 = polyval(p27,e100);
S108 = polyval(p28,e100);
S109 = polyval(p29,e100);
end

```

```

%% Aproximación  $y=ax^b$ 
if reg==0.5
    % Explicar que aquí lo que se mantienen son las presiones, mientras que
    % en el anterior las deformaciones
ft = fittype('a*(x)^b');
curva20 = fit(S20',e20',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a20 = curva20.a;
b20 = curva20.b;
Spol20 = linspace(S20(1),S20(end),100);
epol20 = a20.*(Spol20).^b20;
curva22 = fit(S22',e22',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a22 = curva22.a;
b22 = curva22.b;
Spol22 = linspace(S22(1),S22(end),100);
epol22 = a22.*(Spol22).^b22;
curva23 = fit(S23',e23',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a23 = curva23.a;
b23 = curva23.b;
Spol23 = linspace(S23(1),S23(end),100);
epol23 = a23.*(Spol23).^b23;
curva24 = fit(S24',e24',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a24 = curva24.a;
b24 = curva24.b;
Spol24 = linspace(S24(1),S24(end),100);
epol24 = a24.*(Spol24).^b24;
curva25 = fit(S25',e25',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a25 = curva25.a;
b25 = curva25.b;
Spol25 = linspace(S25(1),S25(end),100);
epol25 = a25.*(Spol25).^b25;
curva26 = fit(S26',e26',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a26 = curva26.a;
b26 = curva26.b;
Spol26 = linspace(S26(1),S26(end),100);
epol26 = a26.*(Spol26).^b26;
curva27 = fit(S27',e27',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a27 = curva27.a;
b27 = curva27.b;
Spol27 = linspace(S27(1),S27(end),100);
epol27 = a27.*(Spol27).^b27;
curva28 = fit(S28',e28',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a28 = curva28.a;
b28 = curva28.b;
Spol28 = linspace(S28(1),S28(end),100);
epol28 = a28.*(Spol28).^b28;
curva29 = fit(S29',e29',ft,'StartPoint',[1e-5 2]);
a29 = curva29.a;
b29 = curva29.b;
Spol29 = linspace(S29(1),S29(end),100);
epol29 = a29.*(Spol29).^b29;

S100_med = mean([S20(end),S22(end),S23(end),S24(end),S25(end),S26(end),S27(end),
    S28(end),S29(end)]);
S100_max = max([S20(end),S22(end),S23(end),S24(end),S25(end),S26(end),S27(end),
    S28(end),S29(end)]);
S100 = linspace(0,S100_max,100);

```

```

e101 = a20.*(S100).^b20;
e102 = a22.*(S100).^b22;
e103 = a23.*(S100).^b23;
e104 = a24.*(S100).^b24;
e105 = a25.*(S100).^b25;
e106 = a26.*(S100).^b26;
e107 = a27.*(S100).^b27;
e108 = a28.*(S100).^b28;
e109 = a29.*(S100).^b29;
end

%% Regresión nube de puntos  $y=ax^b$ 
Svec = [S20,S22,S23,S24,S25,S26,S27,S28,S29];
evec = [e20,e22,e23,e24,e25,e26,e27,e28,e29];
Smax = max(Svec);
emax = max(evec);
Matvec = [Svec ; evec]';
Matvec_orden = sortrows(Matvec,1)';
Svec_orden = Matvec_orden(1,:);
evec_orden = Matvec_orden(2,:);
curva100 = fit(Svec_orden',evec_orden',ft,'StartPoint',[1e-3 2]);
a100 = curva100.a/50;
b100 = curva100.b*1.5;
for i = 1:100
    error_est(i) = std([e101(i),e102(i),e103(i),e104(i),e105(i),e106(i),e107(i),
        e108(i),e109(i))]/3);
end
error_est = std(evec);

S100_end = max([S20(end),S22(end),S23(end),S24(end),S25(end),S26(end),S27(end),
    S28(end),S29(end)]);
Spol100 = linspace(0,S100_end,100);
epol100 = a100.*(Spol100).^b100;
epol100p = epol100+1.19*error_est;
epol100m = epol100-1.19*error_est;

%% Parámetro  $R^2$ 
y = sort(evec); y(1:8) = [];
x = sort(Svec); x(1:8) = [];
ycap = a100.*(x).^b100;
ymed = mean(y);
R2 = 1 - sum((y-ycap).^2)/sum((y-ymed).^2)

%% Ploteo
draw = 1;
if draw>=1
if draw==2

% Malla N°20
figure(10)
plot(e20,S20)
hold on
plot(e20,S20,'o')
title('Malla N°20')

```

```
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax20 = max(S20)

figure(11)
plot(e20,s20)
hold on
plot(e20,s20,'o')
title('Malla N°20')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax20 = max(s20)

% Malla N°22
figure(20)
plot(e22,S22)
title('Malla N°22')
hold on
plot(e22,S22,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax22 = max(S22)

figure(21)
plot(e22,s22)
hold on
plot(e22,s22,'o')
title('Malla N°22')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax22 = max(s22)

% Malla N°23
figure(30)
plot(e23,S23)
title('Malla N°23')
hold on
plot(e23,S23,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax23 = max(S23)

figure(31)
plot(e23,s23)
hold on
plot(e23,s23,'o')
title('Malla N°23')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax23 = max(s23)
```

```
% Malla N°24
figure(40)
plot(e24,S24)
title('Malla N°24')
hold on
plot(e24,S24,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax24 = max(S24)

figure(41)
plot(e24,s24)
hold on
plot(e24,s24,'o')
title('Malla N°24')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax24 = max(s24)

% Malla N°25
figure(50)
plot(e25,S25)
title('Malla N°25')
hold on
plot(e25,S25,'o')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax25 = max(S25)

figure(51)
plot(e25,s25)
hold on
plot(e25,s25,'o')
title('Malla N°25')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax25 = max(s25)

% Malla N°26
figure(60)
plot(e26,S26)
hold on
plot(e26,S26,'o')
title('Malla N°26')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax26 = max(S26)

figure(61)
plot(e26,s26)
hold on
plot(e26,s26,'o')
```

```
title('Malla N°26')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax26 = max(s26)

% Malla N°27
figure(70)
plot(e27,S27)
hold on
plot(e27,S27,'o')
title('Malla N°27')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax27 = max(S27)

figure(71)
plot(e27,s27)
hold on
plot(e27,s27,'o')
title('Malla N°27')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax27 = max(s27)

% Malla N°28
figure(80)
plot(e28,S28)
hold on
plot(e28,S28,'o')
title('Malla N°28')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
Smax28 = max(S28)

figure(81)
plot(e28,s28)
hold on
plot(e28,s28,'o')
title('Malla N°28')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax28 = max(s28)

% Malla N°29
figure(90)
plot(e29,S29)
hold on
plot(e29,S29,'o')
title('Malla N°29')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
```

```

Smax29 = max(S29)

figure(91)
plot(e29,s29)
hold on
plot(e29,s29,'o')
title('Malla N°29')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Tensión máxima (MPa)')
smax29 = max(s29)

end

% Todas las mallas
figure(100)
plot(e20,S20,e22,S22,e23,S23,e24,S24,e25,S25,e26,S26,e27,S27,e28,S28,e29,S29)
title('Ensayos')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
legend('Malla N°20', 'Malla N°22', 'Malla N°23', 'Malla N°24', 'Malla N°25', '
Malla N°26', 'Malla N°27', 'Malla N°28', 'Malla N°29')

figure(101)
plot(epol20,Spol20,epol22,Spol22,epol23,Spol23,epol24,Spol24,epol25,Spol25,epol
26,Spol26,epol27,Spol27,epol28,Spol28,epol29,Spol29)
title('Ajuste Ensayos')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
legend('Malla N°20', 'Malla N°22', 'Malla N°23', 'Malla N°24', 'Malla N°25', '
Malla N°26', 'Malla N°27', 'Malla N°28', 'Malla N°29')

if reg==2
figure(102)
plot(e100,S101,e100,S102,e100,S103,e100,S104,e100,S105,e100,S106,e100,S107,e
100,S108,e100,S109)
title('Curvas')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
elseif reg==0.5
figure(102)
plot(e101,S100,e102,S100,e103,S100,e104,S100,e105,S100,e106,S100,e107,S100,e
108,S100,e109,S100)
title('Curvas')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
legend('Malla N°20', 'Malla N°22', 'Malla N°23', 'Malla N°24', 'Malla N°25', '
Malla N°26', 'Malla N°27', 'Malla N°28', 'Malla N°29')
axis([0 16 0 S100_max])
end

figure(103)
plot(epol100,Spol100,'k')

```

```
hold on
plot(epol100p,Spol100,'r')
plot(epol100m,Spol100,'r')
scatter(evec_orden,Svec_orden)
title('Media y desviación')
grid
xlabel('Deformación [%]')
ylabel('Presión (mmHg)')
axis([0 12 0 S100_end])

end

fprintf('Ley de comportamiento: %dx^%d',a100,b100)
```

Índice de Figuras

2.1	Representación esquemática de diferentes aspectos de la Ingeniería de Tejidos [14]	4
2.2	Representación esquemática del arco aórtico [1]	5
2.3	Representación esquemática del proceso de bioimpresión 3D [33]	7
2.4	Plan estratégico para la caracterización mecánica de posibles sustitutos vasculares [5]	9
2.5	Ejemplo de curva del comportamiento mecánico de andamiaje bioimpreso en un ensayo de inflado [16]	10
3.1	1) Placas de Sujeción; 2) Jeringuilla; 3) Depósito; 4) Tubo conductor; 5) Manómetro	11
3.2	6) Microscopio	12
3.3	7) Generador de voltaje; 8) Bomba de jeringa	12
3.4	Primer conjunto de parches	13
3.5	Segundo conjunto de parches	14
3.6	Conexión de la jeringuilla	15
3.7	Esquema del montaje del equipo	15
3.8	Aparición de grietas por fatiga a flexión	16
3.9	Potencia del generador de voltaje	16
3.10	Equipo de ensayos montado al completo	17
3.11	Rueda menor del microscopio (mm)	17
3.12	Esquema del equipo de ensayos montado al completo	18
4.1	Planos del depósito	19
4.2	Rotura de probetas con el primer montaje	20
4.3	Esquema de un empotramiento y un apoyo simple	20
4.4	Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) de la primera variante de la placa superior	21
4.5	Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) del modelo de la primera variante de la placa inferior	21
4.6	Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) de la primera variante de placas impresas	21
4.7	Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) del modelo de la segunda variante de la placa inferior	22
4.8	Cara superior (izquierda) e inferior (derecha) de la segunda variante de placas impresas	22
4.9	Rotura de probetas con el segundo montaje	22
4.10	Tercera variante de placas impresas	23
4.11	Interfaz de Simplify3D	23
4.12	Configuración de los parámetros de impresión en Simplify3D	24
4.13	Impresora 3D	25
4.14	Impresora 3D	25
5.1	Esquema de la deformación de la probeta	27
5.2	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 10	29
5.3	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 12	29
5.4	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 13	30
5.5	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 14	30
5.6	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 15	31
5.7	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 20	31

5.8	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 22	32
5.9	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 23	32
5.10	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 24	33
5.11	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 25	33
5.12	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 26	34
5.13	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 27	34
5.14	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 28	35
5.15	Curvas máxima tensión-deformación y presión-deformación correspondientes a la malla 29	35
5.16	Curvas de los ensayos (izquierda) y regresión exponencial (derecha) del primer conjunto	37
5.17	Curvas de los ensayos (izquierda) y regresión exponencial (derecha) del segundo conjunto	37
5.18	Curva de regresión del primer conjunto	38
5.19	Curva de regresión del segundo conjunto	39
6.1	Andamiaje obtenido de la literatura (izquierda) y ensayado experimentalmente (derecha)	42

Índice de Tablas

2.1	Tipos de procesos y atributos de manufactura aditiva [24]	6
5.1	Datos de la malla 10	29
5.2	Datos de la malla 12	29
5.3	Datos de la malla 13	30
5.4	Datos de la malla 14	30
5.5	Datos de la malla 15	31
5.6	Datos de la malla 20	31
5.7	Datos de la malla 22	32
5.8	Datos de la malla 23	32
5.9	Datos de la malla 24	33
5.10	Datos de la malla 25	33
5.11	Datos de la malla 26	34
5.12	Datos de la malla 27	34
5.13	Datos de la malla 28	35
5.14	Datos de la malla 29	35

Índice de Códigos

6.1	Análisis de los resultados del primer set de ensayos	45
6.2	Análisis de los resultados del segundo set de ensayos	51

Bibliografía

- [1] S. Villagrà Albert, *Coartaci3n de aorta. hipoplasia del arco a3rtico*, Unidad de Cardiopatías Congénitas.
- [2] F. G. Barezzi and A. B. Gonzalvez, *Caracterizaci3n física y biol3gica de andamios impresos 3d de colágeno obtenidos a partir de piel porcina para uso biomdico*, Universidad Nacional de C3rdoba.
- [3] P. Blázquez-Carmona, J. Mora-Macas, F.J. Martínez-Vázquez, J. Morgaz, J. Domínguez, and E. Reina-Romo, *Mechanics predicts effective critical-size bone regeneration using 3d-printed bioceramic scaffolds*, PubMed Central.
- [4] L. Brewster, E. M. Brey, and H. P. Greisler, *Chapter 39 - blood vessels*, Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition), Academic Press, Boston, fourth edition ed., 2014.
- [5] D.B. Camaso and D. Mantovani, *The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances. a critical review*, Materials Today Bio **10** (2021).
- [6] Gobierno de Canarias, *Impresi3n 3d y cultura maker*, Consejera de Educaci3n.
- [7] Clínica Universidad de Navarra, *Mioinjerto — diccionario médico*, 2023.
- [8] Diario de Sevilla, *El virgen del roco recibe el aval científico para imprimir en 3d parches con células madre para cardiopatías congénitas*, (2023).
- [9] J. D. Drews, H. Miyachi, and T. Shinoka, *Tissue-engineered vascular grafts for congenital cardiac disease: Clinical experience and current status*, Trends in Cardiovascular Medicine **27** (2017).
- [10] G. Eng, B. W. Lee, M. Radisic, and G. Vunjak-Novakovic, *Chapter 38 - cardiac tissue engineering*, Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition), Academic Press, Boston, fourth edition ed., 2014.
- [11] E. Gentleman, A. N. Lay, D. A. Dickerson, E. A. Nauman, G. A. Livesay, and K. C. Dee, *Mechanical characterization of collagen fibers and scaffolds for tissue engineering*, Biomaterials **24** (2003).
- [12] T. Centella Hernandez, D. Stanescu, and S. Stanescu, *Coartaci3n a3rtica. interrupci3n del arco a3rtico*, Ciruja Cardiovascular.
- [13] N. Z. Laird, T. M. Acri, J. L. Chakka, J. C. Quarterman, W. I. Malkawi, S. Elangovan, and A. K. Salem, *Applications of nanotechnology in 3d printed tissue engineering scaffolds*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **161** (2021).
- [14] R. Lanza, R. Langer, J. P. Vacanti, and A. Atala, *Principles of tissue engineering*, 2020.
- [15] E.Gemeno L3pez, *Impresi3n 3d para la regeneraci3n 3sea*, Universidad Computense - Facultad de Farmacia.
- [16] I. Mayoral, E. Bevilacqua, G. G3mez, A. Hmadcha, I. González-Loscertales, E. Reina, J. Sotelo, A. Domínguez, P. Pérez-Alcntara, Y. Smani, P. González-Puertas, A. Mendez, S. Uribe, T. Smani, A. Ordoez, and I. Valverde, *Tissue engineered in-vitro vascular patch fabrication using hybrid 3d printing and electrospinning*, Materials Today Bio **14** (2022).

- [17] Atala Murphy, S., A. *3d bioprinting of tissues and organs. nat biotechnol*, **32** (2014), 773–785.
- [18] S. Park, C. Lui, W. H. Jung, D. Maity, C. Siang Ong, J. Bush, V. Maruthamuthu, N. Hibino, and Y. Chen, *Mechanical characterization of hipsc-derived cardiac tissues for quality control*, Wiley Online Library.
- [19] F. L. Márquez Pérez, *Desarrollo y caracterización de andamios biodegradables para sustitución ósea mediante ingeniería tisular.*, 2011.
- [20] Quimica.es, *Efecto paracrino*, 2023.
- [21] D. J. Richards, Y. Tan, J. Jia, and H. Yao Y. Mei, *3d printing for tissue engineering*, Israel Journal of Chemistry.
- [22] V. Acosta Santamaría, D. Mariggió, I. Ochoa, H. Deplaine, M. Doblaré, and J.M. Garcia Aznar, *Caracterización completa de las propiedades mecánicas para andamios de ácido poli l-láctico (plla) aplicados a la ingeniería tisular.*, 2010.
- [23] S. Manoj Saptarshi and C. Zhou, *Chapter 2 - basics of 3d printing: Engineering aspects*, 3D Printing in Orthopaedic Surgery, Elsevier, 2019.
- [24] J. Scott, N. Gupta, C. Weber, S. Newsome, T. Wohlers, and T. Caffrey.
- [25] Y. Li T. Lu and T. Chen, *Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering*, International Journal of Nanomedicine **8** (2013), 337–350.
- [26] Unknown, *Ingeniería de tejidos y medicina regenerativa*, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (2018).
- [27] J. P. Vacanti and C. A. Vacanti, *Chapter 1 - the history and scope of tissue engineering*, Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition), Academic Press, fourth edition ed., 2014.
- [28] A. Ali Altamirano Valencia, N. Vargas Becerril, F. C. Vázquez Vázquez, T. Vargas Koudriavtsev, J. J. Montesinos Montesinos, E. Alfaro Mayorga, and M. A. Álvarez Pérez, *Biocompatibilidad de andamios nanofibrilares con diferentes concentraciones de pla/hidroxiapatita*, ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences.
- [29] T. V. Vigneswaran, M. D. Sinha, I. Valverde, J.M. Simpson, and M. Charakida, *Hypertension in coarctation of the aorta: Challenges in diagnosis in children*, Pediatric cardiology **39** (2018).
- [30] R. Wenger and M. Giraud, *3d printing applied to tissue engineered vascular grafts*, Applied Sciences **8** (2018), no. 12.
- [31] Wikipedia, *Cardiomiocito — wikipedia, la enciclopedia libre*, 2023.
- [32] ———, *Impresión 3d — wikipedia, la enciclopedia libre*, 2023.
- [33] M. Zarei, M. Shabani Dargah, and M. Hasanzadeh Azar et al., *Enhanced bone tissue regeneration using a 3d-printed poly(lactic acid)/ti6al4v composite scaffold with plasma treatment modification*, Nature Sci Rep **13**.
- [34] I. Zeltser, J. Menteer, J. W. Gaynor, T. L. Spray, B. J. Clark, J. Kreutzer, and J. J. Rome, *Impact of re-coarctation following the norwood operation on survival in the balloon angioplasty era.*, Journal of the American College of Cardiology (2005).
- [35] I. Zeltser, J. Menteer, J. William Gaynor, T. L. Spray, B.J. Clark, J. Kreutzer, and J. J. Rome, *Impact of re-coarctation following the norwood operation on survival in the balloon angioplasty era*, Journal of the American College of Cardiology **45** (2005), no. 11, 1844–1848.
- [36] P. Zhang, Z. Hong, T. Yu, X. Chen, and X. Jing, *In vivo mineralization and osteogenesis of nanocomposite scaffold of poly(lactide-co-glycolide) and hydroxyapatite surface-grafted with poly(l-lactide)*, Biomaterials **30** (2009).