Tecnológico Nacional de México

Instituto Tecnológico de Querétaro

DESARROLLO DE ESTRUCTURAS PLEGABLES EN BASE A IMPRESIÓN 4D DE MATERIALES BIOPOLIMÉRICOS.

Que para obtener el Grado de*:*

MAESTRO EN INGENIERÍA

presenta:

JUAN IGNACIO CIRA ESQUIVEL

Dirigida por:

Director: Dra. Ana Laura Martínez Hernández

Codirector: Dr. Carlos Velasco Santos

Asesor: Dr. José Arturo Toscano Giles

NOVIEMBRE 2024

EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Querétaro
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Santiago de Querétaro., Qro. 19/septiembre/2024
OFICIO No. DEPI/208/2024

JUAN IGNACIO CIRA ESQUIVEL
ESTUDIANTE DE MAESTRÍA EN INGENIERÍA
PRESENTE

De acuerdo con el Reglamento para Exámenes Profesionales de la Dirección General de Educación Superior Tecnológica, se le autoriza la impresión de la Tesis, para obtener el Grado de MAESTRÍA EN INGENIERÍA, titulada:

"Desarrollo de estructuras plegables en base a impresión 4D de materiales biopoliméricos"

Para el correspondiente Examen de Grado.

A T E N T A M E N T E

Excelencia en Educación Tecnológica®
La tierra será, como sean los hombres®

ESPERANZA RODRÍGUEZ MORALES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE QUERÉTARO
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ccp. Coordinación de Maestría en Ingeniería
Archivo

*YJF**

Av. Tecnológico s/n esq. Mariano Escobedo, Col. Centro, C.P.76000, Querétaro, Querétaro.
Plantel Centro tel. 01(442) 2274400 ext. 4407 y Plantel Norte tel. 01(442) 2435554
e-mail: depin@queretaro.tecnm.mx tecnm.mx | queretaro.tecnm.mx



2024
Felipe Carrillo PUERTO

EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Querétaro
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Santiago de Querétaro., Qro. 19/septiembre/2024
OFICIO No. DEPI/206/2024

ASUNTO: Constancia No plagio

A QUIEN CORRESPONDA:
PRESENTE

Por medio de la presente se hace constar que el trabajo de tesis con título: "**Desarrollo de estructuras plegables en base a impresión 4D de materiales biopoliméricos**"; ha sido revisado por medio de la herramienta de software TURNITIN, cuyo resultado se anexa a la presente y **no se ha encontrado evidencias de plagio en su realización**. El autor de dicho trabajo, estudiante de **Maestría en Ingeniería**, **JUAN IGNACIO CIRA ESQUIVEL ,** es el responsable de la autenticidad y originalidad del mismo y manifiesta que para su desarrollo ha utilizado diversas citas para su soporte, mismas que han sido marcadas a lo largo del mismo y listadas al final como REFERENCIAS bibliográficas.

Se extiende la presente para la continuación del proceso de obtención del grado de Maestría en Ingeniería, y a petición de la interesada.

ATENTAMENTE
Excelencia en Educación Tecnológica
"La tierra será, como sean los hombres"

ESPERANZA RODRÍGUEZ MORALES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

EDUCACIÓN
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE QUERÉTARO
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

c. c. Coordinación de Maestría en Ingeniería
Archivo

*YJF**

CONSENTIMIENTO DE DIFUSIÓN Y CESIÓN DE DERECHOS.

Santiago de Querétaro, Qro. 15 Noviembre 2024.

El que suscribe, egresado de Maestría en Ingeniería; de manera libre y voluntaria autorizo al Centro de Información del Tecnológico Nacional de México Instituto Tecnológico de Querétaro a difundir la **TESIS** de mi autoría con el título *Desarrollo de estructuras plegables en base a impresión 4D de materiales biopoliméricos.* (en lo sucesivo la "TESIS"), misma que adjunto en archivo electrónico para fines académicos, científicos y tecnológicos, mediante formato USB o digital, desde Internet, Intranet, Repositorio Institucional y Nacional y en general cualquier formato conocido o por conocer.

Lo anterior en términos de los antecedentes y consideraciones siguientes:

I. Que la presente cesión de derechos de la **TESIS** se transfiere en virtud de los estipulado en el numeral 3.9 Examen de grado, 4.5 De los productos académicos y de productividad y 6.1 De los productos académicos y su propiedad de los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

II. Manifiesto bajo propuesta de decir la verdad, que la **TESIS** es original, inédita y propia, no existiendo impedimento de ninguna naturaleza para la cesión de derechos que se está haciendo, respondiendo además por cualquier acción de reivindicación, plagio u otra clase de reclamación que al respecto pudiera sobrevivir.

III. Que la titularidad de los derechos de autor de la **TESIS** en términos del artículo 27 de la Ley Federal de Derecho de Autor (reproducción en todas sus modalidades, transformación o adaptación, comunicación pública, distribución y en general cualquier tipo de explotación) se pueda realizar por cualquier medio conocido o por conocer, son propiedad única y exclusiva del Tecnológico Nacional de México. La cesión de derechos se realiza con carácter permanente e irrevocable.

IV. Que no he otorgado ni otorgaré por ningún motivo, consentimiento alguno para la utilización de la **TESIS** por cualquier medio y su materialización en productos o servicios de cualquier naturaleza a favor de ninguna persona física o moral distinta al Tecnológico Nacional de México.

V. Estoy enterada(o) de la presente cesión de derechos, firmando al final del presente documento para su certificación

Dicha **TESIS** estará disponible al estudiantado de esta Institución a partir de Noviembre, fecha en la cual se puede difundir la **TESIS**.

Estudiante: Juan Ignacio Cira Esquivel

No. de Control: M22141182 **Correo electrónico:** juancirae@gmail.com **Carrera:** Maestría en Ingeniería

Título de la TESIS: Desarrollo de estructuras plegables en base a impresión 4D de materiales biopoliméricos.

Área del conocimiento: Materiales y Nanotecnología.

Palabras clave de la obra (Impresión 4D, Materiales biopoliméricos, Ácido poliláctico (PLA), Policaprolactona (PCL), Memoria de forma, Biocompatibilidad).

Juan Ignacio Cira Esquivel

NOMBRE Y FIRMA

Índice General.

Índice General. V
Índice de Figuras. VIII
Índice de tablas XIII
Agradecimiento. XVI
Dedicatoria… XVII
Resumen……..... XVIII
Abstract……..... XX
Capítulo 1. Introducción.. 1
Capítulo 2. Marco Teórico 3
2.1. Polímeros 3
2.2 Biomateriales. 4
2.2.1. Biopolímeros. 7
2.2.2 Polímeros con memoria de forma. 11
2.2.3. Ácido Poliláctico. 16
2.2.4 Policaprolactona (PCL). 20
2.2.5 Andamios a base de PLA/PCL. 22
2.3 Impresión 3D. 23
2.4 Los materiales inteligentes. 29
2.5 Impresión 4D. 32
2.6 El origami activo. 35
2.7 Endoprótesis. 37
2.7.1 Stents colorrectales. 38
2.7.2 Stents cardiológicos. 38

2.8 Ángulo de Contacto. 40
Capítulo 3 Estado del arte. 41
Capítulo 4. Metodología. 56
4.1 Materiales y Equipos. 57
4.1.1 Filamentos comerciales. 57
4.1.2 Impresora Creality CR-10S pro V2. 58
4.1.2.1 Optimización del proceso. 59
4.1.3 Descripción de la tecnica FDM. 64
4.2 Desarrollo del biomaterial. 65
4.2.1 Diseño de la estructura Kresling. 66
4.2.2 Diseño de andamios biocompatibilidad. 67
4.3 Caracterización del biomaterial. 68
4.3.1 Evaluación del desempeño del material inteligente. 68
4.3.1.1 Memoria de Forma. 68
4.3.2 Ángulo de contacto. 69
4.3.3 Tratamiento de modificación superficial con Poli-D-lisina. 70
4.3.4. Tratamiento de modificación superficial Gel. 71
4.3.5 Biocompatibilidad. 73
4.3.5.1 Ensayo de viabilidad celular, MTT. 77
4.4 Adherencia Celular. 80
Capítulo 5. Resultados & discusión. 82
5.1 Pruebas de ángulo de contacto sin tratamiento superficial 82
5.1.1 Resultados ángulo de contacto con poli-D-lisina. 84
5.1.2 Resultados ángulo de contacto con Gel al 0.1%. 86
5.2 Memoria de forma. 90

5.2.1 Andamios Kresling PLA. 90
5.2.2 Andamios Kresling PCL. 94
5.2.3 Andamios Kresling Mixto (95%PLA-5%PCL). 97
5.3 Adherencia celular. 100
5.3.1 Efecto del tratamiento de poli-D-lisina en la adhesión celular en andamios PLA. 102
5.3.2 Efecto del tratamiento con Gel en la adhesión celular en andamios PLA. 105
5.3.3 Adhesión celular en andamios de PLA sin tratamiento. 107
5.4 Efecto del tratamiento de poli-D-lisina en la adhesión celular en andamios PCL. 109
5.4.1 Efecto del tratamiento de gelatina en la adhesión celular en andamios PCL. 112
5.4.2 Adhesión celular en andamios PCL sin modificación superficial. 113
5.5 Efecto del tratamiento de poli-D-lisina en la adhesión celular en andamio Mixto (95%PLA-5%PCL). 115
5.5.1 Efecto del tratamiento de gelatina en la adhesión celular en andamio Mixto (95%PLA-5%PCL). 118
5.5.2 Adhesión celular en andamio Mixto sin modificación superficial. 121
5.6 Resultados MTT 24 horas. 123
5.6.1 Resultados MTT 48 horas. 124
5.6.2 Resultados MTT después 72 Horas. 125
Capítulo 6. Conclusiones. 126
Bibliografía. 127

Índice de Figuras.

Figura 1. Clasificación de biopolímeros, adaptado de (Ibrahim, y otros, 2019)…….. 8

Figura 2. Clasificación de los biopolímeros en función de la biodegradabilidad, la estructura principal del polímero y el tipo de monómeros adaptado de (Ibrahim, y otros, 2019). 10

Figura 3. Molécula de Ácido poliláctico. 16

Figura 4. Molécula de ácido-D-láctico. 17

Figura 5. Proceso de polimerización de ROP adaptado de (Mehrshad , y otros, 2021)…….. 18

Figura 6. Características generales del PLA. 19

Figura 7. Estructura PCL. 21

Figura 8. Principales parámetros que favorecen las aplicaciones de regeneración tisular de los polímeros basados en PCL-PLA adaptado de (Arif, y otros, 2022)…. 23

Figura 9. Línea del tiempo impresión 3D adaptado de (Zhang, y otros, 2024) 25

Figura 10. Diagrama de impresora 3D, (adaptado de (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021)…….. 29

Figura 11. Diagrama de contorno de la tensión de von Mises equivalente para a) configuración operativa, b) configuración plegable (sección transversal triangular) y c) configuración plegable (sección transversal rectangular). (tomado de (Jong-Eun, Jae-Hung, & Tae-Hyun, 2020). 30

Figura 12. Elementos para ser considerado impresión 4D. 34

Figura 13. Origami: Transformación de una estructura 2D a 3D en la presencia de estimulantes externos. 36

Figura 14. Stent colónico The Wall Flex (Castaño Llano, et al., 2015). 37

Figura 15. *Stents* expandibles con globo adaptado de (Ahadi, Azadi, Biglari, Bodaghi, & Khaleghian, 2023)..... 39

Figura 16. Interpretación de ángulos de contacto tomado de:(https://atriainnovation.com/blog/que-es-el-angulo-de-contacto/)..... 41

Figura 17. Estructura origami Kresling, extraída de (Kidambi & Wang, 2020) 44

Figura 18. Diagrama de la arquitectura de Kresling, tomado de (Kidambi & Wang, 2020)…….. 44

Figura 19. Número de publicaciones relacionadas con biomateriales basados en biopolímeros de 2010 a 2022 tomado de (Arif, y otros, 2022)..... 48

Figura 20. Filamento PLA. 57

Figura 21. Filamento comercial PCL..... 58

Figura 22. Impresora Creality CR-10S PRO V2 ® adaptado del manual de usuario……..... 58

Figura 23. Soporte superior de varilla adaptado del manual de usuario. 60

Figura 24. Vista del software Flashprint ® de los soportes izquierdo y derecho…….. 60

Figura 25. Vista del diseño de adaptador de tensión para la banda de tiempo en FlashPrint ®.. 61

Figura 26. Engrane TG2 de 20 Dientes con diámetro interno de 8mm diseño en SolidWorks ®. 61

Figura 27. Banda dentada GT2. 62

Figura 28. Accesorios en material PLA negro, soportes, baleros, y poleas. 62

Figura 29. Ensamblaje del sistema de poleas y tensor. 63

Figura 30. Sistema de poleas con banda de tiempo. 63

Figura 31. Diseño en SolidWorks del patrón de Kresling. 66

Figura 32. Molécula de Poli-D-lisina tomado de (https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/cell-growth-and-maintenance/poly-lysine)..... 71

Figura 33. Estructura química Gel tomado de (Devi, Sarmah, Khatun, & Maji, 2017)…….. 72

Figura 34. Fibroblastos 3T3-NIH se adquirió de la American Type Culture Collection (ATCC). 74

Figura 35. Fibroblastos cultivo de 6000 células 75

Figura 36. Fibroblastos cultivo de 3000 células. 76

Figura 37. Diseño de andamios 3D, para pruebas de proliferación celular y MTT…… 77

Figura 38. Diseño de entramado gyroidal para pruebas de MTT..... 78

Figura 39. Diagrama de pruebas MTT tomado de (Gonzalez-Sanchez, 2023)..... 79

Figura 40. Prueba de ángulo de contacto de PLA midiendo un ángulo de ≈80° 83

Figura 41. Prueba de ángulo de contacto de PCL midiendo como ángulo de ≈75°…… 83

Figura 42. Prueba de ángulo de contacto de probeta Mixta 95% PLA, 5% PCL midiendo un ángulo de ≈45°..... 84

Figura 43. Prueba de ángulo de contacto de probeta de PLA con Poli-d-lisina, midiendo ≈ 45°. 85

Figura 44. Prueba de ángulo de contacto de probeta PCL con Poli-d-lisina, midiendo ≈ 45°. 85

Figura 45. Prueba de ángulo de contacto de probeta Mixta 95-5% con Poli-d-lisina, midiendo ≈ 43° 86

Figura 46. Prueba ángulo de contacto de probeta PLA con gel al 0.1% midiendo ≈ 31.5°…… 87

Figura 47. Prueba de ángulo de contacto para probeta PCL con gel al 0.1% midiendo ≈ 45°. 88

Figura 48. Prueba de ángulo de contacto para probeta Mixta 95-5% con gel al 0.1% midiendo ≈ 25°. 88

Figura 49. Impresión 4D 100% PLA patrón Kresling. (Lado Derecho vista desde un ángulo superior). 91

Figura 50. Deformación máxima de la estructura Kresling de PLA. 92

Figura 51. Grafica de recuperación de forma PLA. 93

Figura 52. Andamios 4D Kresling PCL, deformación máxima (izquierda). 94

Figura 53. Grafica de porcentaje de recuperación. 96

Figura 54. Deformación máxima y recuperación de andamio 4D mixto Kresling……. 97

Figura 55. Grafica de porcentaje de recuperación Mix. 99

Figura 56. Imagen panorámica 10X escala 10 mm de reflectancia de andamios PLA con diferentes tratamientos a) PLA+PDL, b) PLA+GEL, c) PLA..... 101

Figura 57. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con poli-D-lisina. 103

Figura 58. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con poli-D-lisina. 104

Figura 59. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con Gel. 105

Figura 60. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con Gel. 106

Figura 61. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D. 107

Figura 62. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D. 108

Figura 63. Imagen panorámica 10X escala 10 mm de reflectancia de andamios PCL con diferentes tratamientos a) PCL+PDL, b) PCL+GEL, c) PCL. 110

Figura 64. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PCL impreso en 3D después de la modificación de la superficie con poli-D-lisina. 111

Figura 65. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PCL impreso en 3D después de la modificación de la superficie con Gel. 112

Figura 66. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PCL impreso en 3D. 114

Figura 67. Imagen panorámica 10X escala 10mm de reflectancia de andamio Mixto con diferentes tratamientos a) MIX+PDL, b) MIX+GEL, c) MIX 116

Figura 68. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH en materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento de la superficie con poli-D-lisina. 117

Figura 69. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento superficial con poli-D-lisina……..... 118

Figura 70. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento de la superficie con gelatina al 0.1%..... 119

Figura 71. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento de la superficie con gelatina al 0.1%…….. 120

Figura 72. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre material Mixto impresos en 3D..... 122

Figura 73. Gráfica de viabilidad celular después de 24 horas. 123

Figura 74. Gráfica de viabilidad celular después de 48 Horas. 124

Figura 75. Grafica de viabilidad celular después de 72 horas. 125

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de los biopolímeros, adaptado de (Ibrahim, y otros, 2019) ……..... 9

Tabla 2. Descripción de polímeros con memoria de forma, resumido de (Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021) 14

Tabla 3. Descripción general de procesos generales de fabricación aditiva tomado de (Shahbazi, Jäger, Ettelaie, Mohammadi, & Asghartabar Kashi, 2023). 27

Tabla 4. Clasificación de polímeros y tipo de estimulación. 31

Tabla 5. Biopolímeros sensibles a estímulos y aplicaciones. 49

Tabla 6. Tiempo de degradación de distintos polímeros adaptado de (Khouri, y otros, 2024)…. 52

Tabla 7. Aplicaciones de la impresión 3D en el ámbito médico. 53

Tabla 8. Parámetros de diseño prototipo Kresling. 67

Tabla 9. Resultados ángulo de contacto sin tratamiento. 82

Tabla 10. Resultados de ángulo de contacto con poli-D-lisina. 85

Tabla 11. Resultados de ángulo de contacto con Gel al 0.1% 87

Tabla 12. Pruebas de recuperación andamios Kresling PLA. 91

Tabla 13. Resultados PLA 92

Tabla 14. Pruebas de recuperación PCL 95

Tabla 15. Resultados de PCL. 95

Tabla 16. Pruebas de recuperación Mix. 98

Tabla 17. Resultados Mix 98

Acrónimos.

AM: Manufactura Aditiva

BJ: Inyección Aglutinante

CAD: Diseño Asistido por Computadora

FDM: Modelado por Deposición Fundida

HDPE: Polietileno de Alta Densidad

LDPE: Polietileno de Baja Densidad

LOM: Fabricación de Objetos Laminados

PACs: Compuestos Activos

P3HB: Poli(3-hidroxibutirato)

P3HBHHX: Poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxihexanoato)

P4HB: Poli(4-hidroxibutirato)

PBA: Poli(butileno adipato)

PBS: Poli(butileno succinato)

PBSA: Poli(butileno succinato-co-adipato)

PBSE: Poli(butileno sebacato)

PC: Policarbonato

PCL: Poli(ε-caprolactona)

PE: Polietileno

PEA: Poli(adipato de etileno)

PES: Poli(succinato de etileno)

PESA: Poli(succinato-co-adipato de etileno)

PESE: Poli(sebacato de etileno)

PET: Poli(tereftalato de etileno)

PFF: Fibra de Pluma de Ave

PGA: Poli(ácido glicólico) o Poliglicólido

PHA: Polihidroxialcanoato

PHBHV: Poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)

PHF: Polihidroxiácido Graso

PHH: Poli(3-hidroxihexanoato)

PLA: Poli(ácido láctico) o Polilactida

POE: Poli(ortoéster)

PP: Polipropileno

PPF: Poli(fumarato de propileno)

PPHOS: Polifosfazenos

PPS: Poli(succinato de propileno)

PTA: Poli(adipato de tetrametileno)

PTMS: Poli(succinato de tetrametileno)

PTSE: Poli(sebacato de tetrametileno)

PTT: Poli(tereftalato de trimetileno)

PVC: Poli(cloruro de vinilo)

PVOH: Poli(alcohol vinílico)

PU: Poliuretano

SLS: Sinterización Láser Selectiva

SLA: Estereolitografía

SPM: Shape Memory Polymer

Stent: Stent

TDCC: Cargill and the Dow Chemical Companies

Agradecimiento.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Instituto Tecnológico de Querétaro, una institución que ha brindado el entorno académico y los recursos necesarios para el desarrollo de este proyecto. Su compromiso con la excelencia y la formación integral ha sido fundamental en mi camino hacia la obtención de esta maestría.

A mi directora de tesis, la Dra. Ana Laura Martínez, le agradezco profundamente por su orientación experta, su paciencia y su dedicación. Su guía ha sido crucial para el éxito de esta investigación, y su apoyo constante ha sido una fuente de motivación y aprendizaje.

Al Dr. Carlos Velasco Santos, y mi comité les estoy igualmente agradecido por su valiosa colaboración, sus aportes constructivos y su disponibilidad para resolver cada inquietud que surgió durante el desarrollo de esta tesis.

Quisiera también reconocer al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada de la UNAM (CFATA), en especial a la Dra. Luz María López Marín y al Dr. Reinher Pimentel Domínguez, por su apoyo técnico y académico. Su ayuda ha sido esencial para la realización de las pruebas y experimentos necesarios para este proyecto.

También otorgo el reconocimiento público al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCyT), como patrocinador en los productos generados durante el estudio del programa de la Maestría en Ingeniería, a través del apoyo recibido por la convocatoria Becas Nacionales.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por su dedicación y por haber sido parte fundamental en la culminación de este esfuerzo académico.

Dedicatoria.

A la memoria de mi querido padre, cuya sabiduría y amor han sido faros que han iluminado mi camino. Su legado vive en mí, guiándome y fortaleciendo mi espíritu en cada desafío que enfrento. En los momentos de duda, sus enseñanzas resuenan en mi corazón, recordándome que la perseverancia y la pasión son las claves para alcanzar mis sueños.

A mi madre, por ser el pilar inquebrantable en el que siempre he podido apoyarme. Tu amor incondicional y tu fe en mis capacidades han sido mi refugio en los días más oscuros. Cada sacrificio que has hecho y cada palabra de aliento que me has brindado son tesoros que atesoro con gratitud infinita.

A mis hermanos, quienes han compartido risas y lágrimas en este viaje. Su apoyo constante, paciencia y comprensión han sido el viento en mis velas, impulsándome hacia adelante. Cada uno de ustedes ha dejado una huella imborrable en mi vida, y su amor es un regalo invaluable.

A mi familia central, por su abrazo cálido y su aliento constante. En los momentos de incertidumbre, su presencia ha sido un bálsamo que ha curado mis dudas. Juntos hemos enfrentado adversidades, y cada paso que he dado ha sido en parte gracias a su amor y apoyo incondicional.

Y a mis queridas mascotas, quienes han estado a mi lado con su lealtad y cariño incondicional. Su alegría y compañía han sido un consuelo en los días más difíciles, recordándome que el amor se encuentra en las pequeñas cosas de la vida.

Con profundo cariño y sincera gratitud, dedico esta tesis a todos ustedes. Sin su amor, apoyo y aliento, este logro no habría sido posible. Que nuestras historias sigan entrelazándose en el viaje de la vida.

-Juan

Resumen.

Este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de estructuras plegables utilizando impresión 4D con materiales biopoliméricos como el ácido poliláctico (PLA) y policaprolactona (PCL). Estos polímeros, biodegradables y biocompatibles, ofrecen una alternativa a los dispositivos médicos tradicionales, específicamente en la creación de stents un tipo especifico de endoprótesis que puede ser utilizado en tratamientos paliativos y preventivos en el área de la medicina. La investigación se enmarca en la búsqueda de soluciones innovadoras mediante la integración de tecnologías avanzadas como la impresión 4D, que combina la capacidad de los materiales inteligentes para responder a estímulos externos como temperatura, luz o electricidad. A través de la memoria de forma de los polímeros, es posible desarrollar dispositivos con propiedades adaptativas, que cambian su estructura según las necesidades específicas del entorno biológico en el que se encuentren. Se describe el uso de la tecnica de modelado por deposición fundida (FDM) para la impresión de estructuras tridimensionales complejas, utilizando ácido poliláctico y policaprolactona, así como una mezcla de ambos materiales. Además, se evalúan diferentes tratamientos superficiales con poli-D-lisina y gelatina para mejorar la adhesión celular en los andamios impresos en 3D, aspecto crucial para la aplicación en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa.

Los resultados experimentales muestran que las estructuras impresas, en particular los andamios basados en el patrón Kresling, tienen una excelente capacidad de recuperación de forma después de ser expuestas a estímulos térmicos, lo que las convierte en candidatas prometedoras para el diseño de stents colorrectales y cardiológicos. Las pruebas de biocompatibilidad y adhesión celular realizadas mediante cultivos de fibroblastos 3T3-NIH también revelaron una mejora significativa en la adhesión celular tras los tratamientos superficiales para reforzar su uso potencial en aplicaciones médicas.

Palabras clave: Impresión 4D, Materiales biopoliméricos, Ácido poliláctico (PLA), Policaprolactona (PCL), Memoria de forma, Biocompatibilidad.

Abstract.

This work aims to develop foldable structures using 4D printing with biopolymeric materials such as polylactic acid (PLA) and polycaprolactone (PCL). These biodegradable and biocompatible polymers offer an alternative to traditional medical devices, specifically in the creation of stents that can be used in palliative and preventive treatments in the field of medicine. The research is framed in the search for innovative solutions through the integration of advanced technologies such as 4D printing, which combines the ability of smart materials to respond to external stimuli such as temperature, light, or electricity. Through the shape memory of polymers, it is possible to develop devices with adaptive properties that change their structure according to the specific needs of the biological environment in which they are placed. The use of fused deposition modeling (FDM) technology for printing complex three-dimensional structures is described, utilizing polylactic acid and polycaprolactone, as well as a blend of both materials. Additionally, various surface treatments with poly-D-lysine and gelatin are evaluated to enhance cell adhesion in 3D-printed scaffolds, a crucial aspect for applications in tissue engineering and regenerative medicine.

Experimental results show that the printed structures, particularly the scaffolds based on the Kresling pattern, have excellent shape recovery capabilities after being exposed to thermal stimuli, making them promising candidates for the design of colorectal and cardiovascular stents. Biocompatibility and cell adhesion tests performed with 3T3-NIH fibroblast cultures also revealed significant improvements in cell adhesion after surface treatments, further reinforcing their potential use in medical applications.

Keywords: 4D Printing, Polylactic Acid (PLA), Polycaprolactone (PCL), Shape Memory, Biocompatibility, Cell Adhesion.

Capítulo 1. Introducción.

Los materiales "inteligentes" se caracterizan por su capacidad de experimentar cambios reversibles en su morfología, estructura o conformación en respuesta a estímulos externos específicos. Esto les confiere una notable adaptabilidad, ya que recuperan sus características originales una vez cesa el estímulo que provocó el cambio (Xue et al., 2022). Uno de los avances recientes en este campo es la exploración de los polímeros inteligentes, materiales versátiles que han encontrado aplicaciones potenciales en campos tan variados como la medicina, la robótica, y la ingeniería. Entre sus ventajas está la capacidad de ser procesados mediante técnicas como la impresión 3D, que permite generar geometrías complejas y estructuras adaptativas. Esta facilidad de manufactura ha abierto la posibilidad de crear dispositivos innovadores con aplicaciones prácticas en la vida cotidiana, desde soportes ergonómicos hasta dispositivos de rehabilitación para extremidades y órganos humanos.

La investigación en polímeros se encuentra actualmente impulsada por la necesidad de alternativas más sostenibles, como los polímeros biodegradables, que ayudan a reducir la contaminación plástica y el impacto ambiental. Estos avances también han generado un interés creciente en los polímeros con "memoria de forma", capaces de recuperar su conformación previa al ser estimulados externamente. Esta propiedad los hace idóneos para aplicaciones en áreas como la ingeniería aeroespacial, donde su bajo peso y capacidad de absorción de sonido son ventajas considerables. Además, en la ingeniería de tejidos y biomedicina, los polímeros inteligentes permiten el desarrollo de andamios biocompatibles y dispositivos para el crecimiento celular o la transmisión de señales bioeléctricas, proporcionando opciones prometedoras para tratamientos paliativos y restaurativos.

Un ejemplo clave de esta tecnología es el desarrollo de stents médicos para aliviar la obstrucción causada por cáncer colorrectal (CCR) y otras oclusiones en el cuerpo humano, como arterias y vías biliares. Sin embargo, los stents actuales están hechos predominantemente de aleaciones metálicas, lo que puede provocar efectos adversos

en los pacientes, incluyendo molestias y procesos de adaptación complejos que a menudo requieren intervención quirúrgica. Este desafío ha impulsado el interés en materiales más biocompatibles que ofrezcan alternativas menos invasivas y con mejores resultados de adaptación para los pacientes.

En este contexto, la combinación de manufactura aditiva mediante impresión 3D y el uso de polímeros con memoria de forma ha dado lugar a la llamada tecnología 4D, que permite diseñar estructuras inteligentes y adaptativas. La tecnología 4D ha facilitado la innovación en áreas como la robótica suave, la electrónica portátil, y la ingeniería de tejidos, dotando a estas áreas de componentes flexibles y adaptables que pueden responder dinámicamente a estímulos externos. En el caso particular de los stents, el empleo de polímeros biocompatibles y adaptativos presenta una oportunidad para desarrollar dispositivos más seguros y eficaces en tratamientos médicos.

Objetivo de la investigación.

Aprovechar las ventajas de la tecnología 4D y los polímeros inteligentes para diseñar stents con propiedades de adaptabilidad y biocompatibilidad mejoradas. Esto incluye evaluar la efectividad de estos materiales en comparación con los stents tradicionales de metal y explorar su potencial para aplicaciones paliativas y preoperatorias en pacientes con CCR avanzado.

Esta investigación se fundamenta en estudios previos que han demostrado el potencial de los polímeros inteligentes para aplicaciones biomédicas (Xue et al., 2022) y busca contribuir a una solución más amigable con el paciente y el entorno, fortaleciendo el papel de la tecnología 4D en la medicina moderna.

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1. Polímeros

Los polímeros son grandes moléculas compuestas por cadenas largas de unidades repetidas conocidas como monómeros, que se unen mediante enlaces covalentes primarios. Estas macromoléculas pueden estar formadas por una o más especies de átomos o grupo de ellos, y su estructura puede variar desde formas lineales, ramificadas o hasta redes complejas tridimensionales (Frazer , 2007)

Los polímeros se pueden clasificar por su origen en sintéticos o naturales. Los polímeros sintéticos se crean artificialmente mediante procesos de polimerización y pueden diseñarse para tener propiedades específicas que no se encuentran en los polímeros naturales. Estos incluyen polímeros como el polietileno, polipropileno y el poliestireno, que se usan en aplicaciones industriales y comerciales.

Por otra parte, muchos de los polímeros naturales, son biocompatibles y biodegradables, lo que los hace adecuados para aplicaciones farmacéuticas o como biomateriales. Algunos ejemplos incluyen polisacáridos como celulosa y almidón, o proteínas como seda, lana o colágeno. Estos polímeros son fundamentales en diversos campos por su compatibilidad con los sistemas biológicos y su capacidad de degradarse de forma natural (Ko, K., Wan, & Yuqin, 2014).

Los polímeros también se pueden identificar como termoplásticos o termoestables según su comportamiento térmico. Los termoplásticos son polímeros que pueden ser calentados, fundidos y moldeados múltiples veces sin sufrir cambios químicos significativos. Esto se debe a que están compuestos por cadenas lineales o ligeramente ramificadas que no están entrelazadas de manera covalente. Las fuerzas intermoleculares entre las cadenas poliméricas son relativamente débiles, lo que permite que se fundan y vuelvan a solidificarse repetidamente cuando se enfrían, algunos

ejemplos comunes de termoplásticos son polietileno, polipropileno, poliestireno y policloruro de vinilo.

Los materiales termoestables son conocidos por su alta resistencia térmica, estabilidad dimensional y robustez mecánica, gracias a estas propiedades son utilizados en aplicaciones donde se requieren materiales duraderos y resistentes al calor. Algunos materiales termoestables incluyen la resina epóxica, los poliuretanos, resinas de melamina y resinas fenólicas. Los polímeros termoestables ofrecen una excelente resistencia química y mecánica (Kazemi, Fini, & Kabir, 2021).

Desde la década de 1930, la materia prima que dominó la industria fueron los monómeros obtenidos del petróleo, lo que condujo a la fabricación de diversos objetos utilizados en la vida cotidiana, en áreas como la agricultura, la industria y muchos otros. Sin embargo, el uso extensivo de estos materiales ha generado serios problemas ambientales. A esto se suma el agotamiento progresivo de las reservas de petróleo debido a su alta demanda (Ibrahim, y otros, 2019). Por esta razón, recientemente se ha estado buscando la incorporación de polímeros de origen natural en diversas aplicaciones, por ejemplo, biopolímeros como biomateriales.

2.2 Biomateriales.

Desde que surge la investigación en biomateriales en la mitad del siglo XX, se ha mantenido en constante crecimiento y desarrollo como un área multidisciplinaria y multifuncional, que involucra ciencia e ingeniería de materiales, química, física, biología, biomedicina y ciencias médicas (Zhang, y otros, 2022).

Los biomateriales pueden tener un origen natural o sintético, se diseñan para interactuar con sistemas biológicos para reparar o reemplazar tejidos, órganos o alguna función corporal. Los biomateriales están diseñados para tener propiedades físicas y biológicas específicas lo que los hace adecuados para interactuar con el cuerpo humano sin causar una reacción adversa significativa (Huang & Ding , 2024).

Durante la Conferencia de la Sociedad Europea de Biomateriales de 1986, celebrada en Chester, Inglaterra, se definió a los biomateriales como “un material usado en un dispositivo médico, que tiene como objetivo la interacción con sistemas biológicos”. Según establece (Zhang, y otros, 2022), los biomateriales se consideraron en un principio parte de los dispositivos médicos implantables y de intervención. Posteriormente en la Conferencia Internacional de Biomateriales, celebrada en Chengdu, China en 2018, se redefinió el termino de biomaterial como “un material diseñado para tomar una forma que pueda interactuar directamente con sistemas vivos y se aplique en cualquier procedimiento terapéutico o de diagnóstico”. Con esta nueva definición el concepto y aplicación de los biomateriales se expandió significativamente desde dispositivos hasta productos médicos, entre los que se puede mencionar: dispositivos para implantes y para intervenciones, agentes de diagnóstico in vitro, y dispositivos, productos combinados y productos farmacológicos y biológicos.

Alrededor del mundo, los investigadores han buscado alternativas de solución para satisfacer la creciente demanda para tratamientos y reemplazo de órganos dañados, para ello se han usado las áreas de nanotecnología, ciencia de materiales, química de polímeros e ingeniería de tejidos entre otros campos multidisciplinarios. Así se han desarrollado biomateriales que tienen diferentes clases de componentes híbridos, de materiales compuestos y nanomateriales que reproducen las características distintivas de diferentes tejidos y órganos. Estos biomateriales funcionan por la incorporación de células en su estructura que eventualmente se absorbe o se degrada, dejando en el organismo solo tejido normal (Aslam Khan, y otros, 2023).

La ingeniería de tejidos, que integra conceptos como la biología celular y la ciencia de los materiales desde la década de 1990, depende en gran medida de andamios fabricados con biomateriales para promover la adhesión, la proliferación y la diferenciación celular. Los métodos tradicionales de fabricación de andamios, incluyendo la impresión 3D, tienden a carecer de precisión, lo que dificulta la reparación efectiva de tejidos al controlar la distribución celular y la matriz extracelular. Adicionalmente, los dispositivos biomédicos manufacturados por impresión 3D utilizando polímeros o

biopolímeros convencionales son de naturaleza estática y no están diseñados para responder a situaciones dinámicas. Para obtener un mejor desempeño, es necesario desarrollar biomateriales bioactivos, que sean adaptables a un entorno ambiental dinámico, que es característico de los organismos vivos, sumado a cumplir con los requerimientos de excelente biodegradabilidad y biocompatibilidad. Una respuesta a esta necesidad ha sido el desarrollo de biomateriales inteligentes (Aslam Khan, y otros, 2023).

Los biomateriales inteligentes se han definido como materiales sensibles a estímulos que pueden cambiar su estructura o propiedades en función de diferentes señales físicas, químicas, mecánicas y/o biológicas.

Actualmente, dentro de la amplia gama de materiales poliméricos se cuenta con algunos que presentan las características necesarias para ser considerados en el desarrollo de biomateriales inteligentes. De esta manera, los biomateriales poliméricos han incrementado sus aplicaciones en ingeniería de tejidos debido a sus características favorables, como estructura adaptable, excepcional flexibilidad, biocompatibilidad, actividad fisiológica, resistencia mecánica y ambiente biológico favorable. Los últimos avances en reparación y regeneración de tejidos usando biomateriales y técnicas de fabricación para diferentes aplicaciones de ingeniería de tejidos han sido exitosas. Dentro de estos avances se tienen aplicaciones dérmicas, musculares, en huesos, neuronales, vasculares, orales, en córneas, cardiacas y hepáticas entre otras. Aun con los avances ya mencionados, se debe considerar que los biomateriales poliméricos deben responder a las transformaciones biológicas y patológicas que ocurren constantemente en el cuerpo humano, por lo que las propiedades de los biopolímeros deben ser compatibles con estos cambios dentro de los sistemas biológicos (Aslam Khan, y otros, 2023).

Actualmente, se busca fomentar una produccion cada vez mayor de polímeros a partir de recursos renovables y en este sentido una exploración de aplicaciones de nuevos biopolímeros. Sin duda, la incorporación de biomateriales poliméricos aún presenta muchos retos médicos, de ingeniería biomédica y de ciencia e ingeniería de materiales que deben superarse (Aslam Khan, y otros, 2023).

2.2.1. Biopolímeros.

Los biopolímeros presentan beneficios ambientales al emplear recursos energéticos renovables y al disminuir las emisiones de gases de efecto invernadero. Su producción se puede realizar mediante diversos métodos, incluyendo la biotecnología microbiana aplicada a cultivos agrícolas. Entre estos métodos, la biotecnología microbiana se destaca como la opción más prometedora para la producción de biopolímeros, especialmente los derivados de cultivos vegetales. El uso de biopolímeros ha aumentado significativamente en distintos sectores, como lo demuestra el creciente número de publicaciones y patentes de años recientes. Estos materiales poseen propiedades notables, como la no toxicidad, la seguridad para el consumo oral y una disponibilidad abundante, lo que los convierte en una opción preferible frente a sus contrapartes sintéticas en aplicaciones farmacéuticas, alimentarias y biomédicas. (Ibrahim, y otros, 2019).

Para la producción de biopolímeros, se pueden considerar cultivos industriales o fuentes no alimentarias como alternativas, favorablemente aquellas que no tienen relación con las áreas de cultivo, lo que ayuda a mitigar riesgos para los consumidores y la cadena alimentaria. Cultivos como la fibra natural, la caña de azúcar, la mandioca y el almidón son empleados en estos contextos industriales. Los biopolímeros emergen como una alternativa positiva con una menor carga ambiental para reemplazar a los polímeros derivados del petróleo, aunque los biopolímeros actualmente representan una porción muy pequeña del mercado de polímeros, se proyecta un crecimiento anual del 20.5% (Ibrahim, y otros, 2019).

La implementación de biotecnología de cultivos se aplica a escala industrial, esto es debido a que una gran parte de la industria utiliza derivados de agentes alimentarios, cosméticos y farmacéuticos como compuestos metabólicos de ciertas cepas bacterianas en lugar de seguir implementando materia prima virgen. De esta forma, se están explorando bioprocesos para la valorización de los residuos y subproductos resultantes

de los procesos de la industria, y generar una inercia con el sector político para promover la legislación de la disposición de residuos biodegradables (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021).

Los biopolímeros pueden ser clasificados de diferentes maneras según diversos criterios. Tradicionalmente, se distinguen tres tipos de biopolímeros basados en su origen: naturales, sintéticos y microbianos (Ibrahim, y otros, 2019) como se ilustra en la figura 1.

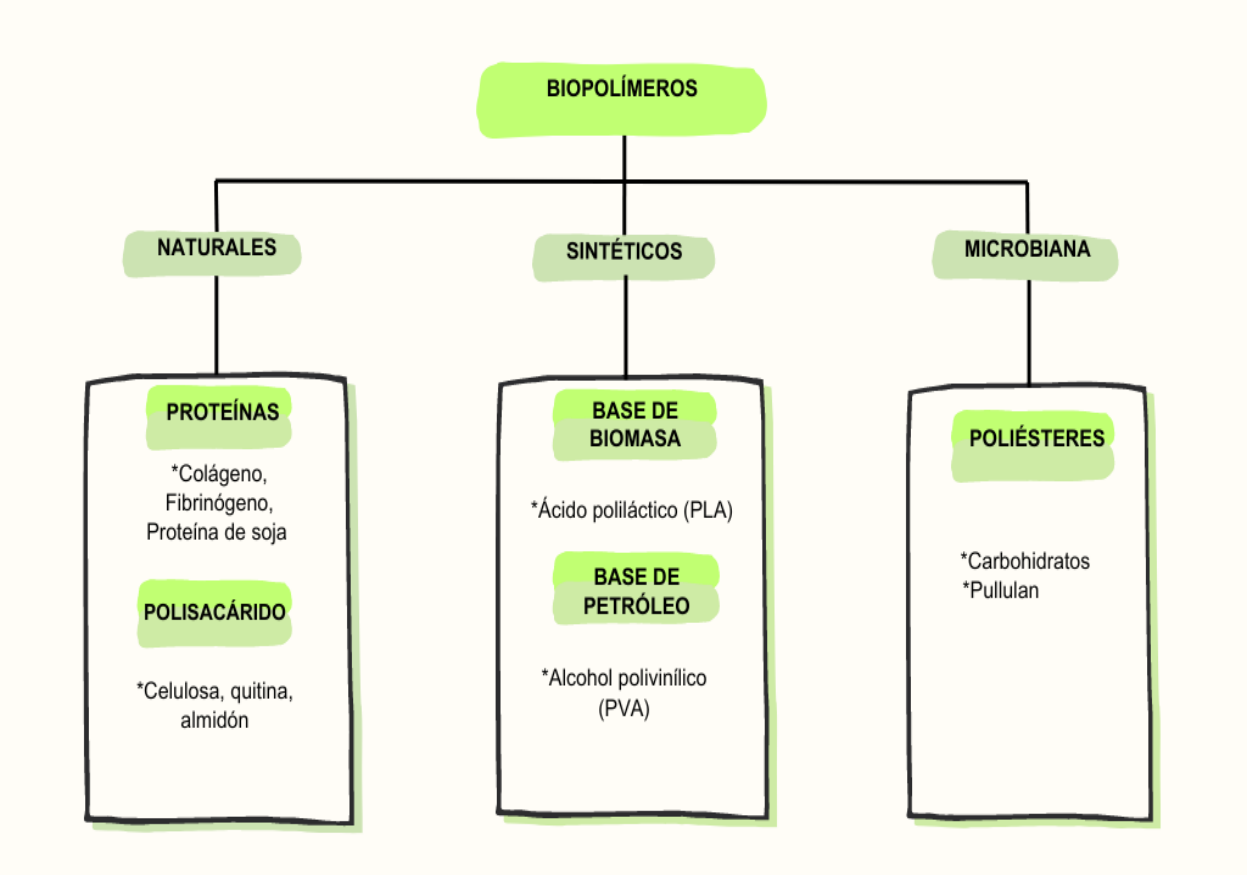


Figura 1. Clasificación de biopolímeros, adaptado de **(Ibrahim, y otros, 2019)**

También se pueden diferenciar en cuanto a su degradabilidad, dividiéndose en dos principales categorías: biodegradables y no biodegradables, o alternativamente, en biopolímeros de origen biológico y no biológico. Además, se pueden clasificar según el tipo de estructura principal del polímero, lo que da lugar a grupos como poliésteres, polisacáridos, policarbonatos, poliamidas, y polímeros vinílicos, como se puede observar en la Figura 2. Por otra parte, de acuerdo con los monómeros que los componen, los

biopolímeros se dividen en tres grupos: polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos, resumido en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los biopolímeros, adaptado de **(Ibrahim, y otros, 2019)** .

Clasificación de biopolímeros de acuerdo con su biodegradabilidad		
Biodegradable		
Base Biológica		
Plantas	Microorganismos	Animales
Celulosa y sus derivados (polisacárido)	PHAs (P3HB, P4HB, PHBHV, P3HBHHx)	Quitina (polisacárido)
Lignina	PHF	Quitosano (polisacárido)
Almidón y sus derivados (monosacárido)	Celulosa Bacteriana	Hialuronano (polisacárido)
Alginato (polisacárido)	Hialuronano (polisacárido)	Caseína (proteína)
Lípidos (triglicéridos)	Xantana (polisacárido)	Suero de leche (proteína)
Trigo, maíz, guisante, patata, soja (proteína)	Curdlan (polisacárido)	Colágeno (Proteína)
Gomas (cis -1, 4-)	Pullulan (polisacárido)	Albúmina (proteína) polisopreno
Carragenina	Seda (proteína)	Queratina, PFF (proteína)
PLA (de almidón o caña de azúcar)		Cuero (proteína)
No Biodegradable		
Base de Fósiles		Base Biológica
Poli (dicarbo-xilatos de alquileno) (PBA, PBS, PBSA, PEA, PES, PESE, PESA, PPF, PPS, PTA, PTMS, PTSE, PTT)		PE (LDPE, HDPE), PP, PVC
PGA		PET, PTT
PCL		PU

PVOH	PC
POE	Poli(eter-ester)s
Poli anhidridos	Poliamidas (PA 11, PA 410, PA 610, PA 1010, PA 1012)
PPHOS	Amidas de poliéster
	Poliésteres insaturados
	Epoxi
	Resinas Fenólicas

Otra manera de clasificar a los biopolímeros es en base a la respuesta al calor, resultando en elastómeros, termoplásticos y termoestables (Ibrahim, y otros, 2019).

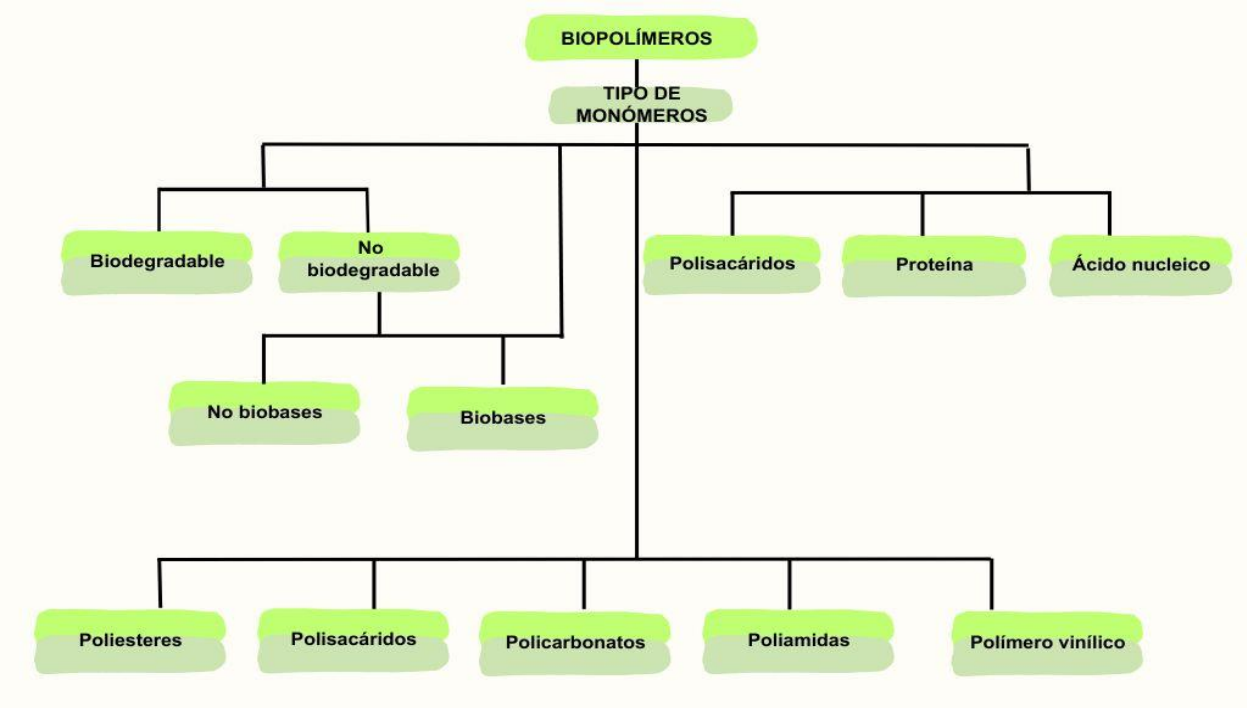


Figura 2. Clasificación de los biopolímeros en función de la biodegradabilidad, la estructura principal del polímero y el tipo de monómeros adaptado de **(Ibrahim, y otros, 2019)**.

Los biopolímeros son ideales para una variedad de aplicaciones biomédicas donde otros tipos de polímeros no son adecuados. Algunos biopolímeros se descomponen en el cuerpo humano sin causar efectos secundarios perjudiciales, por lo que son opciones atractivas para su uso en medicina. Recientemente, los biopolímeros han suscitado un

creciente interés en el ámbito biomédico (Amukarimi, Rezvani, Eghtesadi, & Mozafari, 2022). Se emplean en distintas aplicaciones, como la ingeniería de tejidos, en soportes farmacéuticos o en dispositivos médicos. Un ejemplo es la gelatina, ampliamente utilizada en medicina para vendar heridas y como adhesivo entre otras aplicaciones, además se utiliza para fabricar andamios y películas porosas, utilizando disolventes o gases como agentes porógenos. Este proceso permite que los andamios liberen fármacos o nutrientes directamente sobre la herida para favorecer la curación. Debido a su limitada digestión y absorción en el cuerpo, las gomas son eficaces para la liberación controlada de medicamentos. En la industria farmacéutica, se usan para tratar la presión arterial baja provocada por hemorragias o choques quirúrgicos.

2.2.2 Polímeros con memoria de forma.

En particular, los polímeros con memoria de forma (SMP, por sus siglas en inglés Shape Memory Polymer), exhiben una rigidez superior a la de otros polímeros activos blandos y se prestan más fácilmente a la remodelación en las estructuras debido a su capacidad para cambiar de fase. Esto ha generado un creciente interés en estos polímeros y han surgido estudios de patrones de estimulación en la impresión 4D, que abarcan luz, electricidad, magnetismo, calor, disolvente, pH y fuerza. Sin embargo, los materiales de alta resistencia mecánica suelen presentar cadenas moleculares resistentes al movimiento, lo que se traduce en una ductilidad deficiente y una tenacidad reducida. En consecuencia, hay pocos estudios que examinen la reacción de los SMP de alta resistencia en impresión 4D a los disolventes, los cambios de pH, y la fuerza debido a la complejidad del diseño molecular y la transformación de la forma (Zhang, y otros, 2024).

Los polímeros con memoria de forma sensibles al calor pueden ser descritos con 3 fundamentos mecánicos, incluidos el estado dual, doble compuesto, y mecanismos de transición parcial. Para ejemplificar el estado dual, se puede mencionar al silicón, su temperatura de transición vítrea (Tg) es de 0 °C, por lo que se encuentra en su estado gomoso a temperatura ambiente, una vez expuesto a una temperatura más baja de su (Tg) éste puede deformarse y mantener la forma incluso después de que se deje de

aplicar la fuerza deformante, y una vez que se eleva su temperatura sobre su Tg este material vuelve a su forma original. Para describir el doble compuesto, se considera la combinación de un poliéster de alta temperatura con un poli(éter) de baja temperatura. El fundamento mecánico detrás de este sistema se basa en la combinación de 2 polímeros con diferentes transiciones de temperatura y propiedades mecánicas. A temperatura ambiente, el material es flexible y puede ser moldeado en diferentes formas. Esta flexibilidad se debe al poli(éter) que actúa en un rango de temperatura más bajo, cuando se calienta por encima de la temperatura de transición del poli(éter), el material comienza a cambiar de forma. El poliéster de alta temperatura, que es más rígido, mantiene la nueva forma una vez que el material se enfría, cuando la temperatura se eleva nuevamente, el poli(éter) cambia de forma, permitiendo que el material recupere su forma original, que había sido predefinida durante el proceso de enfriamiento.

Los SMPs basados en poli(éster) y poli(éter) de bloque son un excelente ejemplo de transición parcial. Estos polímeros tienen una estructura compuesta por bloques de diferentes tipos de polímeros con distintas transiciones térmicas, bloques poli(éster) tienen una temperatura de transición de fase relativamente alta, bloques de poli(éter) tienen una temperatura de transición de fase más baja. A temperaturas intermedias, solo los bloques de poli(éter) cambian de estado de manera significativa, permitiendo que el material sea flexible y se moldee en formas diferentes. Los bloques de poli(éster) se mantienen relativamente estables, a medida que la temperatura aumenta, los bloques de poli(éter) se ablandan y permiten que el material se adapte a nuevas formas. La transición no es completa para todo el material, ya que los bloques de poli(éster) aún conservan cierta rigidez, proporcionando un comportamiento de cambio parcial en forma, cuando la temperatura se reduce, los bloques de poli(éster) se cristalizan y proporcionan rigidez al material, ayudando a mantener la nueva forma adoptada a temperaturas más altas. Los bloques de poli(éter), aunque se vuelven más rígidos, no completan una transición completa a un estado sólido en todas las áreas, permitiendo un ajuste preciso y controlado de la forma (Mehrshad , y otros, 2021).

Recientemente se han concentrado los estudios en desarrollar polímeros que contengan la capacidad de conservar y desenvolver múltiples formas (Xue, Yang , Yanju , & Jinsong, 2022), los SMP se programan con puntos internos de estrés, para que la energía sea liberada generando la suficiente fuerza para conducirlo a la formación de la figura, estos cambios se pueden lograr mediante un cambio de temperatura, denominándola temperatura de transformación (Mehrshad , y otros, 2021).

Recientemente las investigaciones se han concentrado en desarrollar polímeros que tengan la capacidad de conservar y desenvolver múltiples formas (Xue, Yang , Yanju , & Jinsong, 2022), los polímeros con memoria de forma (SMP) se programan con puntos internos de estrés, donde se concentra una mayor tensión o compresión debido a la carga aplicada, para que la energía sea liberada generando la suficiente fuerza para conducirlo a la formación de la figura, estos cambios se pueden lograr mediante un cambio de temperatura, denominándola temperatura de transformación (Mehrshad , y otros, 2021).

En la tabla 2 se presenta una descripción de polímeros con memoria de forma que pueden utilizarse para el desarrollo de materiales inteligentes utilizando la nueva tecnología de impresión 4D. Para el desarrollo de piezas con respuesta ante estímulos, como son los SMPs, se deben considerar los siguientes factores significativos para la impresión 4D: a) proceso de manufacturación aditiva (método de impresión), b) modelamiento matemático, c) material utilizado, d) estimulo ante el cual será expuesto, e) modelado y f) mecanismo de interacción (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021).

Tabla 2. Descripción de polímeros con memoria de forma, resumido de **(Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021)**.

Polímero	Descripción	Aplicaciones	Estimulo de activación
Poli(éster) Termoplástico	Polímero con capacidad de cambio de forma mediante calentamiento y enfriamiento.	Dispositivos médicos, ingeniería de tejidos.	Calor.
Poli(éster) de Bloque	Compuesto de bloques de poliéster y poli(éter) con diferentes temperaturas de transición.	Implantes médicos, componentes automotrices.	Calor.
Poli(éster) de 4-Hidroxibutirato	Biopolímero que se degrada de forma natural y tiene memoria de forma en respuesta a la temperatura.	Ingeniería de tejidos, suturas, andamios.	Calor.
Polipropileno con Memoria de Forma	Polímero que exhibe un cambio de forma programado en respuesta a cambios de temperatura.	Productos de consumo, embalaje inteligente.	Calor.
Poli (ácido láctico) (PLA)	Biopolímero que puede cambiar de forma en respuesta a cambios térmicos.	Aplicaciones médicas, envases biodegradables.	Calor.
Poli(ε-caprolactona) (PCL)	Polímero biodegradable con buena capacidad de memoria de forma, especialmente en aplicaciones médicas.	Andamios para ingeniería de tejidos, liberación controlada de fármacos.	Calor.

2.2.3. Ácido Poliláctico.

El ácido poliláctico (PLA por sus siglas en inglés) es uno de los polímeros mejor conocido por sus características biodegradables. El PLA fue descubierto en 1845 y comenzó a comercializarse en 1990, por una compañía en Nebraska llamada, en aquel entonces, Cargill and the Dow Chemical Companies (TDCC), actualmente se llama NatureWorks. La producción anual aproximada del PLA incluyendo a TDDC y a otras compañías más, se estima de alrededor de 200 kt anuales y se estima que aumente en el mercado global actual de hasta un 20.5 % en un plazo aproximado del 2018 al 2026 (Castro-Aguirre , Iñiguez-Franco , Samsudin , Fang, & Auras, 2016).

El PLA es un derivado del ácido láctico, su estructura química se muestra en la Figura 3. Se obtiene mediante la fermentación bacteriana de recursos renovables, tales como la papa, el arroz, la yuca, caña de azúcar y el maíz. En su estructura química se encuentra una molécula quiral, razón por la cual el ácido láctico tiene 2 enantiómeros denominados ácido D-láctico (mostrado en la Figura 4) y L-láctico. De esos enantiómeros es posible obtener lactida mediante una síntesis de 2 pasos que incluye la oligomerización y ciclización del ácido láctico.

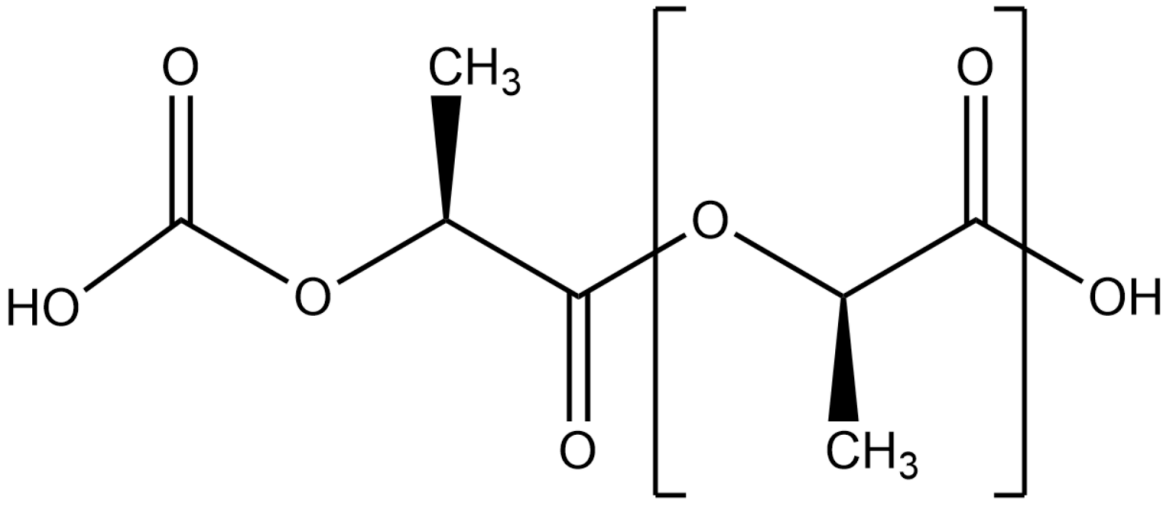


Figura 3. Molécula de Ácido poliláctico, elaboración propia en el software ChemDraw ultra ©.

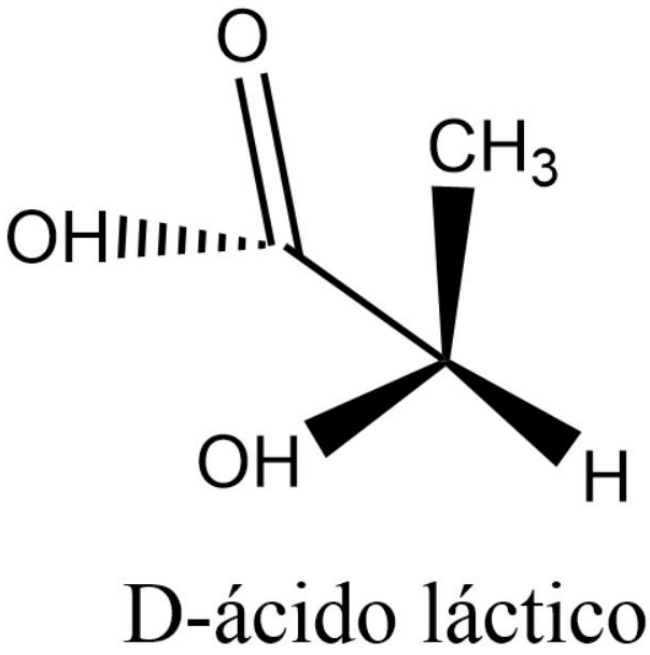


Figura 4. Molécula de ácido-D-láctico elaboración propia en ChemDraw ultra ©.

Por ende, se puede lograr obtener de manera sintética 3 grados diferentes de ácido poliláctico: (PDLA) poliácido D-láctico, (PLLA) poliácido L-láctico y un polímero racémico que contiene una secuencia de enantiómeros corporales (PDLLA) poli (D, ácido láctico) (Mehrshad , y otros, 2021).

Algunas propiedades del PLA se ven alteradas por las variaciones en su estereoquímica; la ausencia de una cadena regular no permite que se pueda cristalizar el PDLLA, mientras que el PDLA y PLLA tienen características para ser un material semicristalino, el punto de fundición del PLA se puede ajustar agregando una mezcla de ambos componentes PLLA y PDLA.

Las 2 técnicas principales para la síntesis del PLA y que este tenga la estructura molecular adecuada para que pueda ser utilizado en la impresión 3D y 4D, son la

policondensación del ácido láctico y la polimerización de apertura en anillo (ROP) de la lactida.

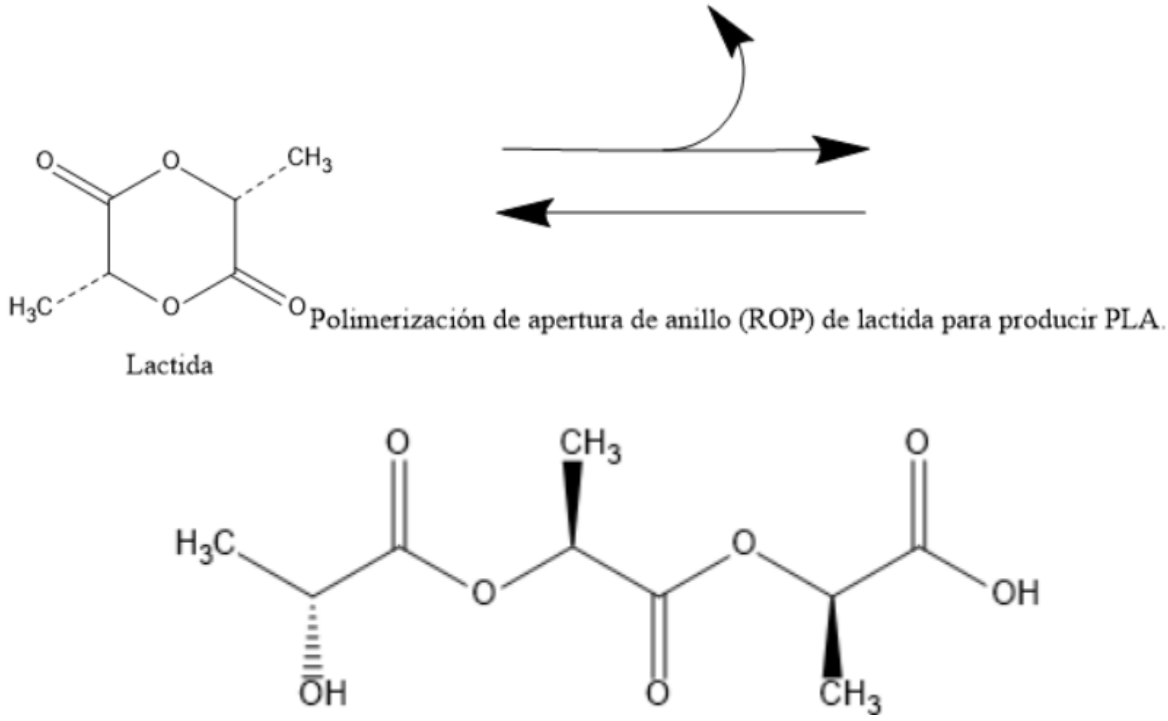


Figura 5. Proceso de polimerización de ROP adaptado de **(Mehrshad , y otros, 2021)**

La policondensación es un método simple, pero el PLA obtenido tiene un peso molecular relativamente bajo (aproximadamente 20.0 g/mol), el tiempo aproximado para lograr la polimerización es de 30 horas y también hay que eliminar los subproductos formados para eliminar la contaminación, en este caso es la presencia de agua.

El método más utilizado consiste en la obtención de lactida a partir del ácido láctico, seguida de polimerización de apertura en anillo de la lactida obteniendo como resultado un PLA de alto peso molecular (Castro-Aguirre , Iñiguez-Franco , Samsudin , Fang, & Auras, 2016). El punto de fusión del material es de 205 °C a 230 °C, la temperatura de transición vítrea es de 54 °C a 58 °C. Algunas de las características más importantes de este biopolímero se reúnen en la Figura 6. El punto de fusión del material es de 205 °C a 230 °C, la temperatura de transición vítrea es de 54 °C a 58 °C. Algunas de las características más importantes de este biopolímero se reúnen en la figura 6.



Figura 6. Características generales del PLA.

2.2.4 Policaprolactona (PCL).

El comportamiento biodegradable permite que los materiales se eliminen del cuerpo después de cumplir con sus tareas asignadas. El uso de materiales biopoliméricos biodegradables, tanto de origen natural como sintético ha crecido de manera continua en la ingeniería de tejidos, medicina regenerativa y aplicaciones de cicatrización de heridas, gracias a su excelente biocompatibilidad, biodegradabilidad, características mecánicas controlables y naturaleza internet. Entre los biopolímeros sintéticos biodegradables se encuentran una variedad de macromoléculas, como el ácido poliláctico (PLA), polihidroxibutirato (PHB), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), ácido poliglicólico (PGA), poliestireno (PS), alcohol polivinílico (PVA), glicol polietileno (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), polihidroxialcanoato (PHA), policaprolactona (PCL), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (PLCL), poliuretano (PU), poliglicerol sebacato (PGS) y otros hidrogeles sintéticos (Arif, y otros, 2022).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado algunos biopolímeros sintéticos, como PCL, PLA, PGA, PLGA y PEG, para el sector biomédico. En el cuerpo humano, estos biopolímeros liberan sus cargas útiles mediante una descomposición controlable y no toxica (Arif, y otros, 2022).

Estudios realizados por CSIR-INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA INTERDISCIPLINARIAS (Nair, Sekhar, & Pandey, 2017) en la India, demostraron que el uso de la Policaprolactona en conjunto con almidón para la manufacturación de bioplásticos dio como resultados un alto grado de biodegradación. Los polímeros biodegradables basados en almidón presentan algunas ventajas para ser materiales biopoliméricos médicos, por lo que se han utilizado en varios estudios para el desarrollo de tejido óseo. Entre estas ventajas destaca:

1. Excelente biocompatibilidad
2. Biodegradables, y sus productos degradados no son tóxicos.
3. Propiedades mecánicas mejoradas.
4. Fácil degradación.

La degradación de las mezclas de PLC & almidón demostró que a medida que aumentaba el contenido de almidón, las mezclas de polímeros eran más biodegradables utilizando lipasa. Esto puede atribuirse al aumento de la superficie de PCL tras la mezcla del almidón, lo que lo hace más susceptible a la biodegradación.

El PCL (figura 8) es un poliéster sintético parcialmente cristalino, teniendo un bajo punto de fusión bajo 58 a 60°C y una temperatura de transición vítrea de –60 a –65 °C. Se fabrica por un proceso de polimerización de apertura en anillo de ε-caprolactona.

Contiene entidades repetitivas de hexanoato y se utiliza de manera extensa en aplicaciones clínicas debido a sus destacadas características. Entre estas se incluye su biocompatibilidad, rigidez, elasticidad mecánica, biodegradabilidad, no toxicidad, estabilidad térmica, así como sus propiedades reológicas y viscoelásticas. (Arif, y otros, 2022).

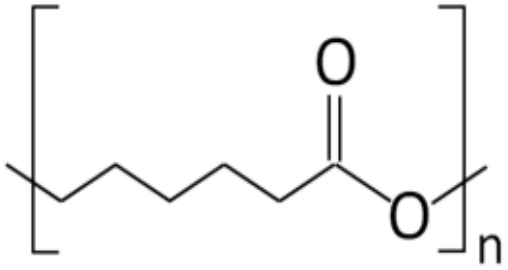


Figura 7. Estructura PCL.

Sin embargo, las vías de resorción intracelular y la degradación a largo plazo representan algunas limitaciones del polímero PCL reabsorbible. Este polímero muestra una naturaleza estable dentro del cuerpo humano y no experimenta una alteración significativa durante los primeros seis meses de su implantación. La degradación completa del material puede tomar hasta 2 años (Arif, y otros, 2022). La duración del proceso de descomposición se influencia significativamente por favores como la porosidad, el peso molecular y el área superficial del PCL.

2.2.5 Andamios a base de PLA/PCL.

Los materiales poliméricos sintéticos biodegradables, como el PCL y el PLA, impresos en 3D, se utilizan extensamente en ingeniería de tejidos y en la fabricación de andamios (Arif, y otros, 2022). Se utilizan como implantes en diversas partes del cuerpo humano, donde la reparación de tejidos blandos y duros se lleva a cabo mediante modelos sintéticos impresos en 3D. Los elementos metálicos son predominantemente empleados en el reemplazo de articulaciones, stents cardiovasculares, remodelación ósea y fijación de fracturas, gracias a su excelente comportamiento frente a la corrosión y otras propiedades mecánicas. Estos implantes son elaborados de diferentes tipos de materiales que incluyen polímeros no biodegradables, polímeros biodegradables, metales y cerámicos, en comparación, los biopolímeros biodegradables basados en PCL y PLA, impresos en 3D, pueden reducir la inflamación prolongada (Arif, y otros, 2022) que se observa comúnmente con materiales no biodegradables que permanecen fijados permanentemente en los sitios defectuosos. La figura 8 encapsula algunos factores destacados importantes para el uso extensivo de polímeros biodegradables basados en PCL y PLA en aplicaciones de regeneración de tejidos.

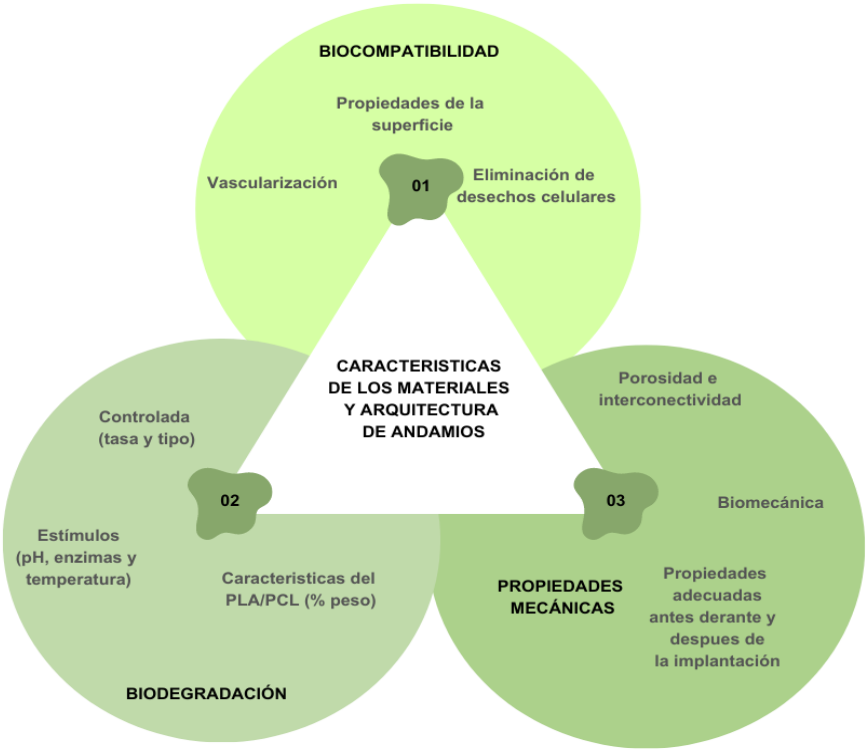


Figura 8. Principales parámetros que favorecen las aplicaciones de regeneración tisular de los polímeros basados en PCL-PLA adaptado de **(Arif, y otros, 2022)**.

2.3 Impresión 3D.

En el panorama actual de la educación superior en México la integración de tecnologías innovadoras se ha convertido en un componente esencial para potencializar el proceso de aprendizaje-enseñanza y aprovecharlas en el desarrollo de investigación que promueva un quehacer académico y científico. Así, la impresión 3D se ha incorporado como una herramienta que permite materializar ideas y conceptos abstractos en objetos tangibles, proporcionando una experiencia práctica y multidimensional.

La Manufactura Aditiva (MA) también conocida como impresión 3D, ha transformado la produccion de piezas al superar las limitaciones de las técnicas de manufactura tradicionales. Este desarrollo es tan significativo que se considera parte de una tercera

revolución industrial, en la que la tecnología y la automatización permiten una producción rápida y eficiente de productos. La impresión 3D se refiere a la creación de objetos físicos a partir de modelos digitales. Primero, el objeto se diseña utilizando un software de diseño asistido por computadora (CAD), que genera una representación digital precisa del producto. Luego, esta representación digital se envía a una impresora 3D, que construye el objeto capa por capa. Esta capacidad de producir diseños complejos y personalizados con rapidez ha revolucionado industrias como la manufactura, la medicina y la ingeniera, proporcionando una alternativa más flexible y eficiente a los métodos de produccion tradicionales.

En los años 60, el Batelle Memorial Institute comenzó a investigar resinas fotosensibles. Mas tarde, Swainson utilizo láseres para solidificar selectivamente resinas, marcando así la primera aparición de la creación de patrones fotoquímicos.

En 1980 ocurrió un avance significativo para la impresión 3D, cuando Kodama pionero en el desarrollo de la técnica de crear objetos tridimensionales mediante el curado de vats de fotopolímero con un sistema laser; Kodama detallo métodos que incluían la exposición de fotopolímeros mediante mascaras o fibras ópticas controladas por un trazador x-y. Concurrente se propuso una tecnología similar utilizando un elevador de laboratorio para controlar el eje z. Basados en estas investigaciones se conceptualizó la estereolitografía (SLA por sus siglas en inglés) como tecnología de fabricación aditiva, describiendo el proceso de construcción de objetos capa por capa. Posteriormente a los sistemas de SLA fueron introducidos al mercado por 3D systems de Hull en USA y por CMET en Japón, estableciendo las bases para la comercialización de las tecnologías de manufactura Aditiva. A Finales de los 80, surgieron diversas técnicas de impresión 3D, basadas en principios de fabricación como la sinterización Laser selectiva (SLS), la inyección aglutinante (BJ), la fabricación de objetos laminados (LOM) y el modelado por deposición fundida (FDM) (Zhang, y otros, 2024) como se muestra en la figura 9.

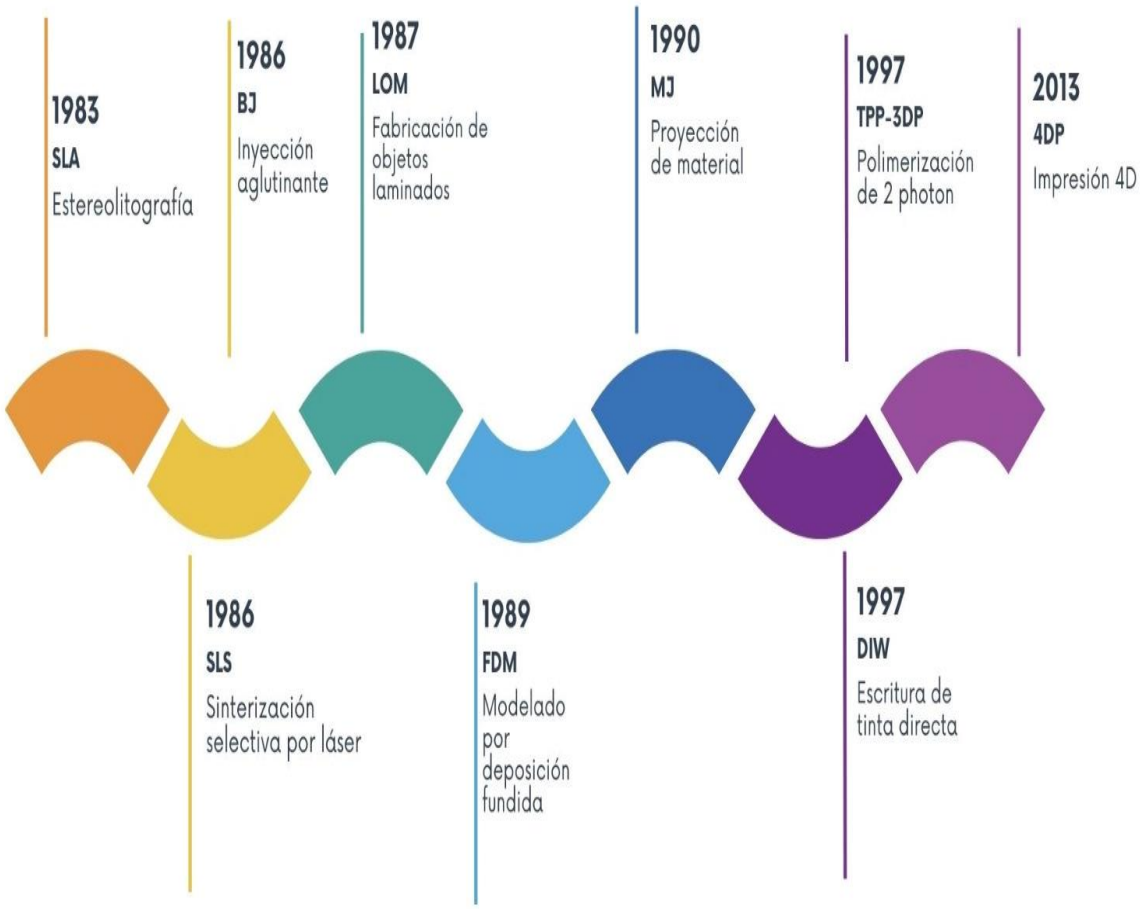


Figura 9. Línea del tiempo impresión 3D adaptado de **(Zhang, y otros, 2024)**

Entre las soluciones más destacadas en la impresión 3D están los avances en la industria médica, desde avances en las farmacodinámicas que usan la impresión 3D para incorporar sistemas dinámicos para administrar medicamentos apoyados por la facilidad del proceso de manufactura aditiva para crear implantes con geometrías complejas.

La autoorganización en ingeniería, la manipulación a nivel molecular, la nano fabricación química y la organización controlada por campos son las tareas más desafiantes en el desarrollo de estructuras 3D complejas con propiedades funcionales y estructuras novedosas. (Kshirsagar, D. Ambike, Jaya Prakash, Kandasubramanian, & Deshpande, 2023).

Con la ayuda de un software de diseño asistido por computadora, la manufactura aditiva o la impresión 3D, la aceleración del paso a nuevas tecnologías brindando facilidades como la optimización del tiempo de producción, la reducción del material desperdiciado, y la habilidad de realizar impresiones de figuras utilizando múltiples materiales la tecnología de impresión 4D se relaciona al uso de un solo material o de múltiples materiales para imprimir un objeto o dispositivo el cual pasa por un proceso de transformación a ser un diseño 1D a una figura 3D preprogramada, y la capacidad de transformarse entre esas dimensiones (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021), con relación al tiempo de exposición a un estímulo externo, para lo cual se tiene que tomar en consideración que los materiales seleccionados para llevar a cabo este proyecto sean sensibles ante ciertas condiciones variables, como el aumento de temperatura, la exposición a la electricidad, luz y campos magnéticos (Xue, Yang , Yanju , & Jinsong, 2022).

La impresión 3D se puede realizar con diferentes filamentos, compuestos principalmente por materiales poliméricos, cerámicos y metálicos. Los avances modernos permiten imprimir andamios porosos que pueden recrear biomateriales artificiales como piel, cartílago, pulmones, tejido neuronal y páncreas. La capacidad de imprimir geometrías complejas personalizadas es esencial para la ingeniería de tejidos donde se requiere crear andamios con formas específicas para favorecer el crecimiento y la diferenciación celular. (Ananth & Jayram, 2024).

Actualmente se tienen diferentes técnicas de impresión 3D, en la tabla 3, se describen brevemente las más importantes, de acuerdo con la información proporcionada por (Shahbazi, Jäger, Ettelaie, Mohammadi, & Asghartabar Kashi, 2023).

Tabla 3. Descripción general de procesos generales de fabricación aditiva tomado de **(Shahbazi, Jäger, Ettelaie, Mohammadi, & Asghartabar Kashi, 2023)**.

Tecnologías Am	Impresión 3D	Aspectos llave	Resolución	Materiales para impresión 3D	Parámetros de procesamiento	Aplicaciones biomédicas	Vialidad Celular
Extrusión	FDM	(i) Alta resistencia mecánica.	100-700 µm	Nanocelulosa, PLA, PCL, PLGA, PEG, HA	Fijación física, secar en frio	Prótesis, ortesis, hueso, cartílago y TE vascular	80-96%
		(ii)Libertad de selección de materiales.					
	DIW	(i) Alta resolución.	100-600 µm	Polímeros viscosos, como CNC, Almidón, gelatina, alginatos, proteínas de miz, PEG, PEGDA, PDLLA y PCL	Secar en frio	TE hueso, sistemas de entrega de medicamento, medicina personalizada.	80-96%
		(ii) Andamios porosos complejos.					
Polimerización Vat	DLP	(i) Mayor precisión y buena terminación superficial.	15-100 µm	PEG, PEGDA, PDLLA y PCL.	UV, Luz Visible	TE, sistemas de entrega de medicamento, estructuras complejas de órganos.	>90%
		(ii) Alta velocidad de impresión.					
	SLA	(i) Alta precisión y resolución.	5-100 µm	Resinas fotopolimerizables de CNCs, seda y alginato.	UV, Luz Visible	Prótesis, instrumentos quirúrgicos, hueso, y cartílago TE.	>90%

		(ii) Puede ser utilizado para el patrón celular y factores de crecimiento.					
Impresión Basada en Laser.	SLS	(i) Alta temperatura de procesamiento.	10-120 µm	PVA, PLGA, PCL, compositos basados en biopolímeros.	Acción Laser	Prótesis, ortesis, bone y cartílago TE	N/A
		(ii) Dificultad para imprimir materiales biológicos o patrones celulares.					
	SLM	(i) Superficie rugosa.	30-150 µm	PP, PU, metales y aleaciones.	Acción Laser	Prótesis, ortesis, Huesos TE.	N/A
		(ii) Desperdicio de Material.					
Impresión por inyección de tinta / aglutinante.	IJP	(i) construcciones heterogéneas de múltiples células.	20-200 µm	Materiales menos viscosos incluidos alginato, SF, Nanocelulosa, PEG y PEGDA.	Agente aglutinante líquido	Medicina personalizada, hígado, piel, regeneración ósea, sistemas de entrega de medicina.	85-98%
		(ii) Agregación celular.					
		(iii) Baja resolución.					

La impresión por inyección de tinta es muy similar a la estereolitografía con la diferencia de que usa una cabeza movible la cual inyecta un fotopolímero líquido en una plataforma de construcción y después expuesto a una fuente de luz ultravioleta para acelerar el proceso de curación de la tapa y a continuación la deposición de otra capa y se repite el proceso de secado. (Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021)

La técnica de impresión 3D, seleccionada para este proyecto de investigación es el modelado por deposición fundida (FDM, por sus siglas en inglés). Esta técnica de manufactura aditiva usa un filamento polimérico que es alimentado a un extrusor caliente. En este método, el filamento se alimenta con una cámara de calor y se deposita en una plataforma de construcción, con múltiples capas, logra construir una forma previamente diseñada con el software adecuado como se muestra en el esquema de la Figura 10. (Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021)

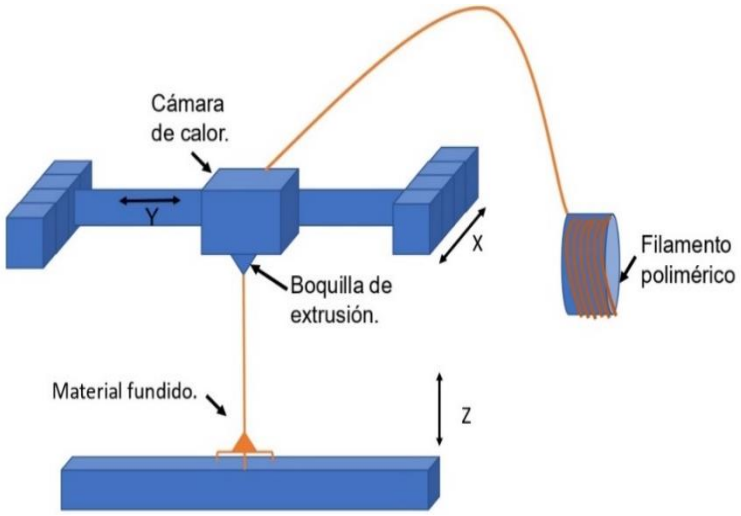


Figura 10. Diagrama de impresora 3D, (adaptado de (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021).

2.4 Los materiales inteligentes.

Los materiales inteligentes se caracterizan por tener la capacidad de adaptarse como medio de respuesta ante un estímulo externo, como cambios en la temperatura, presión o campo magnético según la matriz polimérica y si esta contiene refuerzos. Estos materiales pueden modificar sus propiedades físicas, como la forma, color, conductividad eléctrica y rigidez (Shahbazi, Jäger, Ettelaie, Mohammadi, & Asghartabar Kashi, 2023).

Los materiales inteligentes han demostrado ser de utilidad en aplicaciones desde estructuras aeroespaciales, hasta en el campo de la medicina, ya que estos materiales

se pueden utilizar como alternativas o recubrimientos para stents cardiacos o colorrectales que necesitan expandirse o contraerse en respuesta a las condiciones del cuerpo, o como mecanismos de liberación controlada de fármacos (Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021).

Las estructuras se diseñan con patrones repetitivos dando el producto final de una estructura completa con diferentes puntos de flexión. En la Figura 11 se muestra un diagrama de contorno de la tensión de von Mises que se utiliza para evaluar la distribución de tensiones en diferentes configuraciones estructurales, los colores indican diferentes niveles de tensión (desde 0 hasta 2200 MPa), Otra de las características importantes de los materiales a utilizar es la viscoelasticidad, ya que esta propiedad les permite recuperar su forma (Zolfagharian & Badaghi, 2022).

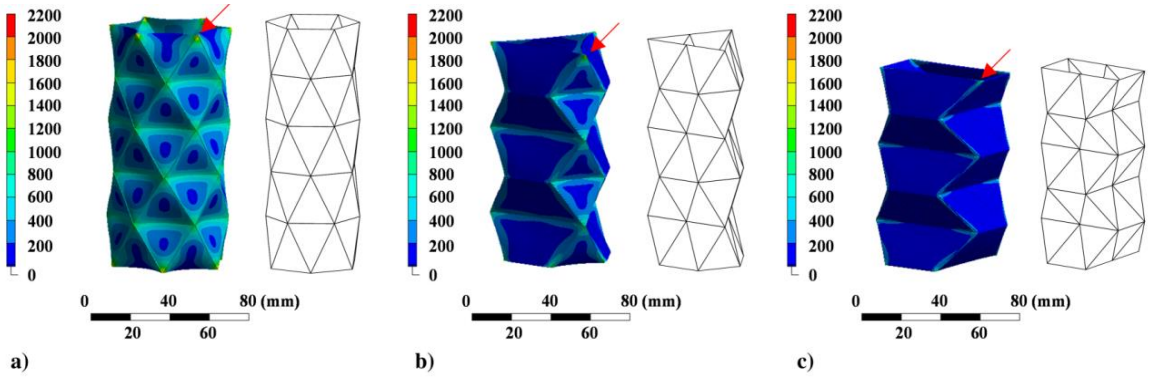


Figura 11. Diagrama de contorno de la tensión de von Mises equivalente para a) configuración operativa, b) configuración plegable (sección transversal triangular) y c) configuración plegable (sección transversal rectangular). (tomado de **(Jong-Eun, Jae-Hung, & Tae-Hyun, 2020)**.

El comportamiento de las cadenas poliméricas ante una estimulación externa dependerá totalmente del polímero y del tipo de estimulación implementada. Gracias a que es posible caracterizar el comportamiento de los polímeros, se puede seleccionar entre la gran grama de polímeros los que mejor se adecuan para construir la arquitectura utilizando polímeros con memoria de forma.

Podemos clasificar los estímulos en 6 diferentes tipos, en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de polímeros y tipo de estimulación.

Estimulo Térmico
Polímeros Termoestables: No cambian significativamente con el calor una vez curados.
Polímeros Termoplásticos: Se ablandan o funden cuando se calientan, lo que permite su remodelación.
Polímeros con Cambio de Fase (SMPs): Pueden cambiar su forma o comportamiento a una temperatura especifica, conocida como temperatura de transición de fase.
Estimulo Mecánico
Polímeros Elastómeros: Se deforman bajo una fuerza aplicada y recuperan su forma original cuando se elimina la fuerza.
Polímeros Dúctiles: Se deforman permanentemente bajo carga y pueden mostrar cierta resistencia a la deformación.
Estimulo Eléctrico
Polímeros Electroactivos: Pueden cambiar su forma o propiedades eléctricas en respuesta a un campo eléctrico aplicado.
Polímeros Conductores: Su conductividad puede cambiar con la aplicación de voltaje.
Estimulo Magnético
Polímeros Mangetoactivos: Pueden experimentar cambios en su forma o propiedades en presencia de un campo magnético.
Estimulo Químico (Disolventes & pH)
Polímero Hidrofílico: Su conductividad puede cambiar con la aplicación de voltaje.
Polímero Hidrofóbico:

Generalmente no absorben agua, pero pueden cambiar su forma en respuesta a disolventes.
Polímero Sensible al pH: Pueden experimentar cambios en su estructura y propiedades en función de la acidez o basicidad del entorno.
Estimulo Luz
Polímero foto reactivo: Pueden cambiar su estructura o propiedades cuando se exponen a diferentes longitudes de onda de luz.

2.5 Impresión 4D.

Un avance aún mayor en la manufactura aditiva lo representa la tecnología de impresión 4D, que se relaciona al uso de un solo material o de múltiples materiales para imprimir un objeto o dispositivo el cual pasa por un proceso de transformación de ser un diseño 1D a una figura 3D preprogramada, y la capacidad de transformarse entre esas dimensiones (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021).

Se considera 4D al tener una respuesta de transformación causada por un estímulo externo, con relación al tiempo de exposición ante dicho estímulo externo, se debe tomar en consideración que los materiales seleccionados para llevar a cabo la manufactura aditiva 4D sean sensibles ante ciertas condiciones variables, como el aumento de temperatura, la exposición a la electricidad, luz y campos magnéticos (Xue, Yang , Yanju , & Jinsong, 2022). Estas transformaciones ofrecen la oportunidad de desarrollar estructuras adaptables con propiedades ajustables en ambientes de componentes variables.

(Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021) se basaron en 3 leyes relacionadas con el cambio de forma en las estructuras impresas en 4D. Con estas leyes se establece una mejor comprensión de la física que subyace en la posibilidad del realizar un cambio de forma.

1ra. ley:

Todos los cambios de forma (enrollamiento, curvatura, torsión, flexión) de la estructura multi-material 4D se deben a la expansión relativa entre materiales pasivos y activos.

2da. ley:

Hay 4 factores físicos que influyen en la capacidad de realizar el cambio de forma de una estructura multi-material 4D: la difusión de masa, la expansión térmica, el crecimiento orgánico y la transformación molecular.

3ra. ley:

El comportamiento del cambio de forma dependiente del tiempo en la mayoría de las impresiones 4D está determinado por dos tipos de constantes temporales. Estas constantes pueden ser iguales, mayores o incluso desaparecer en relación con otras, dependiendo del estímulo al que estén expuestas y de los materiales utilizados en el proceso de impresión. En la figura 12 se muestran los elementos a considerar para clasificar como una impresión 4D.

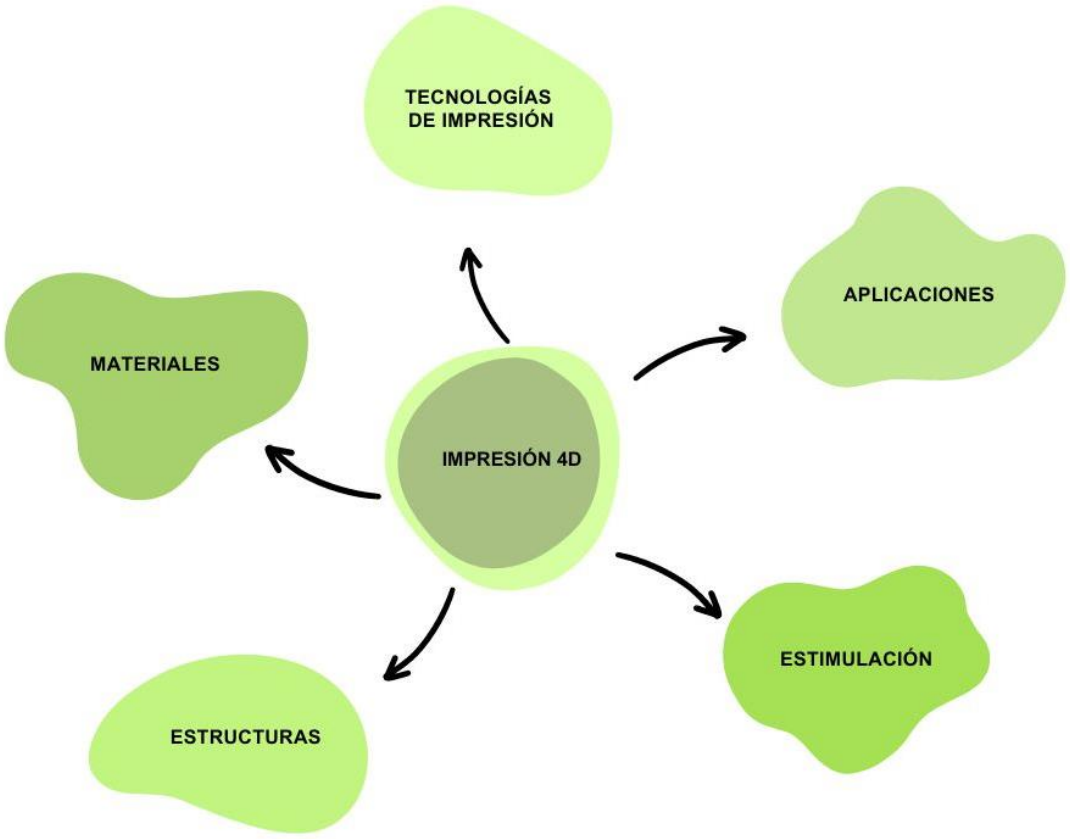


Figura 12. Elementos para ser considerado impresión 4D elaboración propia.

Tecnologías de impresión: se refiere a los métodos y técnicas utilizadas para crear estructuras tridimensionales a partir de materiales específicos. En impresión 4D, las tecnologías de impresión incluyen técnicas avanzadas que permiten producir objetos capaces de cambiar su forma o propiedades en respuesta a estímulos externos.

Materiales: Los materiales son esenciales en la impresión 4D, ya que deben tener propiedades especiales, como memoria de forma o sensibilidad a estímulos. Algunos ejemplos son los polímeros con memoria de forma, como el PLA y el PCL, que pueden reaccionar a estímulos como el calor, la humedad o el pH.

Estructuras: Hace referencia a los tipos de formas y diseños que se pueden crear en la impresión 4D, que suelen ser adaptables, plegables o con capacidad de cambio de forma.

Estimulación: Se aborda la idea de que las estructuras impresas en 4D pueden responder a estímulos externos, como calor, humedad, luz, o campos magnéticos, lo que provoca cambios en su forma o propiedades.

Aplicaciones: Este elemento hace referencia a los usos prácticos de la impresión 4D, en diversas áreas como dispositivos biomédicos, robótica blanda.

2.6 El origami activo.

Las técnicas de origami, basadas en el antiguo arte del plegado de papel, se han utilizado extensamente para resolver problemas de ingeniería. Por ejemplo, las estructuras de origami pueden optimizar el espacio durante el transporte y permitir un despliegue rápido y flexible. Además, estas estructuras muestran un gran potencial en términos de comportamiento mecánico. Los estudios (Shen, Zhang, E., Kremer, & Qin, 2022) han demostrado que incorporar patrones de origami en el diseño pueden mejorar significativamente el rendimiento frente al aplastamiento y permitir un comportamiento de aplastamiento controlado. Asimismo, los patrones de origami pueden producir estructuras con rigidez variable al ajustar los parámetros geométricos de dichos patrones. En particular, una estructura tubular inspirada en origami se utiliza como patrón de relleno en la fabricación aditiva para aumentar la resistencia a la compresión y mejorar el rendimiento en absorción de energía. Se elegio el patrón de Kresling figura para la estructura de relleno debido a su capacidad para formar tanto estructuras tubulares como en forma de caja.

Consiste en diseñar una estructura con la capacidad de auto plegarse, utilizando materiales inteligentes como los biopolímeros con memoria de forma y la impresión de

compuestos activos (PACs). Mediante la impresión plana del biopolímero, se agregaron bisagras de PACs, lo que permitió formar figuras en 3D. El origami activo es una técnica utilizada para lograr las estructuras plegables que aún puede mejorarse con el uso de software de diseño asistido por computadora (Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021).

Las características de autoensamblaje, memoria de forma y reversibilidad de estos materiales inteligentes han facilitado la preservación de la estructura deseada, así como la capacidad del material para resistir alteraciones después de la exposición y volver a su forma original. Esto promueve el desarrollo de este enfoque innovador emergente para atender las necesidades actuales. La respuesta a estímulos de estos materiales activa las estructuras de origami, cambiando de isotrópicas a anisotrópicas y transformándose de láminas 2D a estructuras 3D, tal como se ilustra en la figura 13.

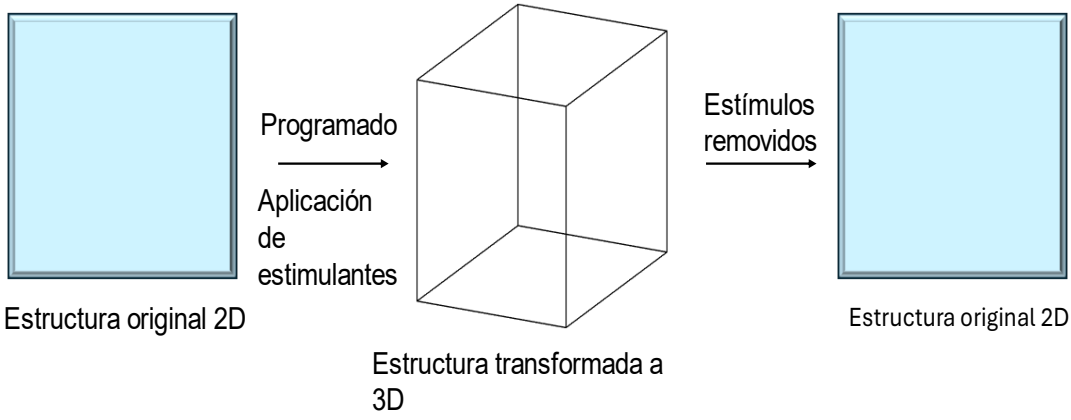


Figura 13. Origami: Transformación de una estructura 2D a 3D en la presencia de estimulantes externos.

En el desarrollo de un biomaterial, un aspecto fundamental es elegir una estructura adecuada de acuerdo con las características de la aplicación que se tendrá. En este proyecto de investigación se eligió la estructura Kresling porque es conocida por su diseño basado en patrones de doble capa de triángulos, ofrecen una gran estabilidad estructural lo cual es crucial para los andamios 4D, ya que asegura que el material puede soportar las cargas y tensiones. Los andamios con estructura Kresling pueden cambiar

de manera controlada y predecible, también permiten una alta eficiencia en el uso de espacio y materiales por su diseño geométrico que permite crear estructuras con menos material. Reuniendo las características que hacen que sea una solución efectiva y practica para aplicaciones avanzadas en impresión 4D y biomedicina.

2.7 Endoprótesis.

Los stents son dispositivos médicos que se utilizan en procedimientos para abrir vasos sanguíneos o conductos que están bloqueados o estrechados. Estos dispositivos son esenciales en la terapía intervencionista con una tecnica que se realiza con la menor invasión posible al cuerpo, evitando cirugías abiertas. Esta terapia tiene la ventaja de causar menos daño al paciente y ofrece un mayor nivel de seguridad, lo que facilita el procedimiento y disminuye el dolor y la recuperación.

Tradicionalmente, los stents están hechos de alambres de aleación metálica (Figura 14) que se insertan en el cuerpo para mantener abiertas las vías afectadas. Estos stents son permanentes. Sin embargo, si se requiere una segunda intervención, estos stents metálicos pueden causar complicaciones como la formación de tejido cicatricial, lo que dificulta y aumenta el riesgo de una nueva cirugía. (Zhao, Li, Liu, Leng, & Liu, 2022).

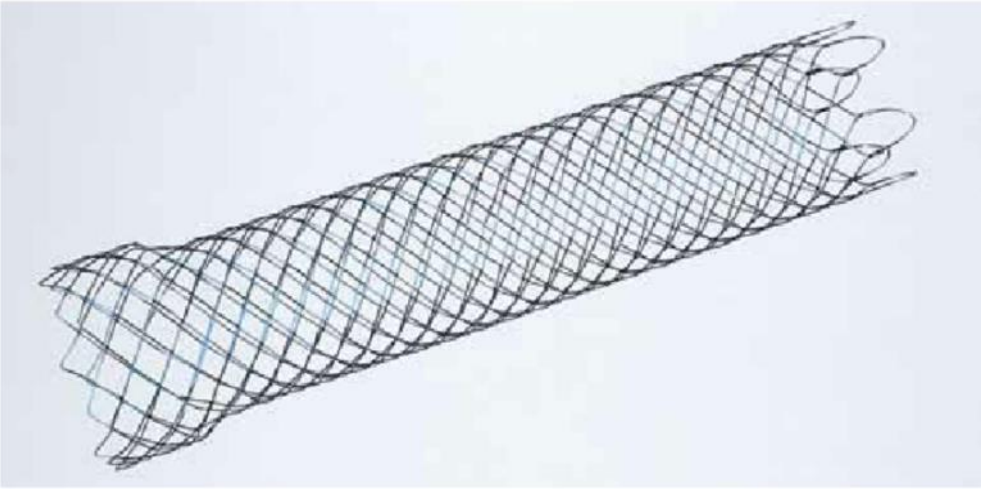


Figura 14. Stent colónico The Wall Flex (Castaño Llano, et al., 2015).

Los Stents Quirúrgicos también llamados endoprótesis vascular, tienen múltiples aplicaciones médicas. Actualmente, dentro de cardiología son una herramienta esencial usada por los médicos para prevenir paros cardiacos o golpes en el corazón. Su principal propósito es mantener los conductos del cuerpo abiertos, así como lo son las arterias o conductos biliares, que se han estrechado o bloqueado debido a condiciones como enfermedades arteriales coronaria, o arteriales periféricas o la obstrucción biliar.
Para mitigar estos riesgos, se han desarrollado stents biodegradables. Estos dispositivos están diseñados para descomponerse y ser absorbidos por el cuerpo con el tiempo, eliminando la necesidad de retirarlos y reduciendo la probabilidad de complicaciones. (Zhao, Li, Liu, Leng, & Liu, 2022).

2.7.1 Stents colorrectales.

Los stents colorrectales o gastroduodenales enfrentan una mayor dificultad al ser colocados, esto es en relación con el nivel de obstrucción y a las condiciones anatómicas, la estenosis en su mayoría representan un riesgo para la salud, aunque también aquellas que no lo representen principalmente en el esófago pueden ser tratadas con la implementación de un stent, también se recomienda su implementación para la corrección de fistulas esofágicas benignas, perforaciones y fistulas esófago respiratorias. Las habilidades técnicas requeridas incluyen la endoscopia terapéutica, uso de guías, colocación de stents, es de vital importancia tener en cuenta las siguientes complicaciones intraoperatorias; hemorragia, perforación. O post-procedimiento; fistulas, re-obstrucción, migración del stent (Castaño Llano, y otros, 2015).

2.7.2 Stents cardiológicos.

Los avances tecnológicos en el área de la biomedicina han buscado como implementar la tecnología moderna con los procesos médicos. Fatemeh Ahadi; Mohammad Azadi; Mojtaba Biglari; Mahdi Bodaghi; Ali Khaleghian, en su artículo de revisión, describen las

endoprótesis coronarias tubulares impresas en 3D, y abordan desde los procedimientos descritos para la elaboración de una angioplastia, que consistía en expandir una arteria inflando un globo, método implementado en 1964 por Charles Dotter, hasta la época de 1977 cuando se llevó a cabo la primera intervención quirúrgica basada en la teoría de Dotter, iniciando así la cardiología intervencionista. Fue hasta la década de 1980 cuando se marcó un gran avance con la invención del *stent* coronario convencional, reemplazando al método del globo o balón. Este nuevo *stent* consiste en un metal sin ningún tipo de recubrimiento y auto-expandible, se diseñó para proporcionar un andamiaje estructural que previniera la oclusión de la arteria (Figura 15). Lamentablemente, el cuerpo humano a menudo rechaza estos dispositivos extraños, y aproximadamente el 18 % de los *stents* de esa primera generación fallaron dentro de las primeras 2 semanas. Existen varios procedimientos para el tratamiento médico en la oclusión de arterias, la colocación de *stents* es un modelo importante en el tratamiento de la aterosclerosis, que se realiza para aliviar la obstrucción y restablecer el flujo sanguíneo colocando un *stent* vascular en la estenosis y en la parte dura de la arteria, dilatándola en ese punto (Ahadi, Azadi, Biglari, Bodaghi, & Khaleghian, 2023).

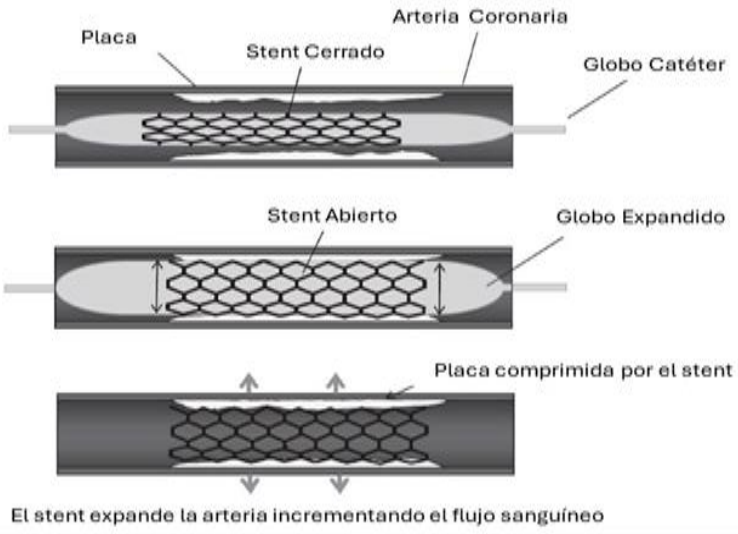


Figura 15. *Stents* expandibles con globo adaptado de (Ahadi, Azadi, Biglari, Bodaghi, & Khaleghian, 2023).

En la terapia intervencionista mínimamente invasiva, es crucial seleccionar un acceso venoso o arterial que sea fácil de perforar para la inserción del *stent*. El *stent* debe ser

altamente flexible y tener la capacidad de contraerse y expandirse, lo que le permite navegar a través de vasos sanguíneos complejos y estrechos para alcanzar el área afectada sin causar daños adicionales (Ahadi, Azadi, Biglari, Bodaghi, & Khaleghian, 2023).

2.8 Ángulo de Contacto.

El ángulo de contacto es una medida que describe la interacción entre un líquido y una superficie sólida. Este parámetro especifica el ángulo formado por la interfaz entre el líquido y la superficie sólida, justo en el punto de contacto o coexistencia de las fases líquida, sólida y gaseosa. Este ángulo es importante porque proporciona información sobre la mojabilidad de la superficie (Figura 16).

Si las fuerzas intermoleculares entre el líquido y la superficie solida son mayores que las fuerzas intermoleculares dentro del líquido, el líquido tiende a extenderse sobre la superficie lo que resulta en ángulo de contacto bajo. Por otro lado, si las fuerzas intermoleculares dentro del líquido son más fuertes que las fuerzas entre el líquido y la superficie sólida, el líquido formara una gota sobre la superficie, lo que resulta en un ángulo de contacto alto (Martínez Mendoza, 2018)

El control del ángulo de contacto puede ser crucial para lograr propiedades específicas, como la resistencia al agua o la adhesión de recubrimientos. En áreas como la biología, el ángulo de contacto puede influir en la adhesión de células a las superficies, por ello es una característica importante para determinar el comportamiento en un biomaterial.

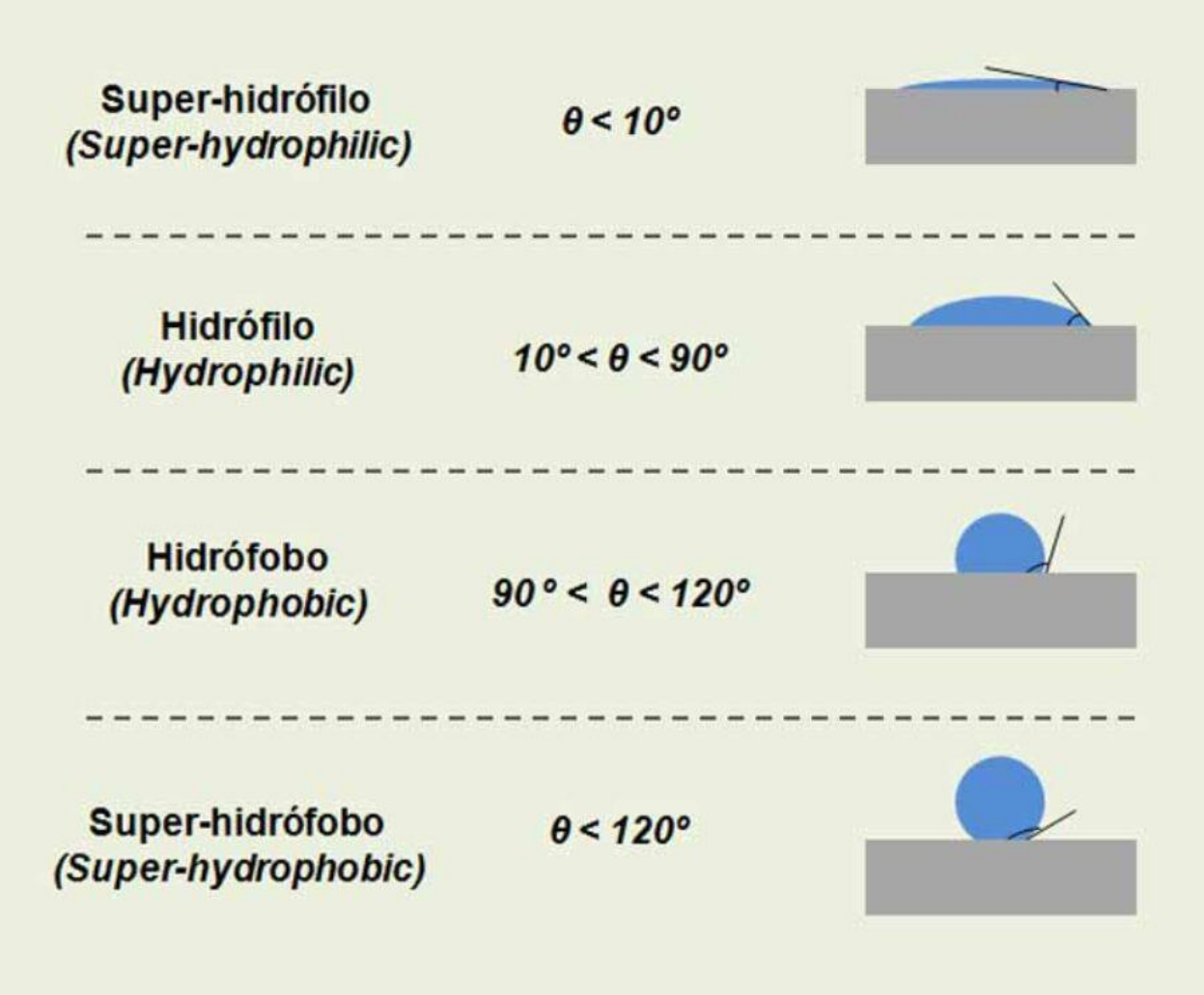


Figura 16. Interpretación de ángulos de contacto tomado de:(https://atriainnovation.com/blog/que-es-el-angulo-de-contacto/).

Capítulo 3 Estado del arte.

La búsqueda de materiales inteligentes y sostenibles ha impulsado la investigación en polímeros avanzados capaces de responder de manera dinámica a estímulos externos, atributos clave por su versatilidad y biodegradabilidad para aplicaciones en campos de alta tecnología donde los materiales deben adaptarse a condiciones cambiantes, como en la ingeniería de tejidos, dispositivos médicos y estructuras adaptivas.

En este contexto, el estudio de E. Castro Aguirre; F. Iñiguez Franco; H. Samsudin; X. Fang; R. Auras, publicado bajo el título “Poly (lactic acid)—Mass production, processing, industrial applications, and end of life” en el que se abordaron temas como la producción en masa, las técnicas de procesamiento y las aplicaciones actuales del ácido poliláctico (PLA). Los autores indican que el PLA es un biopolímero en creciente demanda debido a la constante búsqueda de alternativas a nivel global para lograr una sostenibilidad de los materiales. En este artículo se define al PLA como un poliéster alifático, que se produce principalmente mediante policondensación industrial de ácido láctico o polimerización por apertura de anillo de lactida. El procesamiento por fusión se destaca como la principal técnica para la elaboración de productos de PLA en las industrias médica, textil, de plásticos y envases. Los autores describen que, para mejorar las propiedades del PLA es posible mezclarlo con otras resinas o integrarlo como matriz en un material compuesto al adicionar diversas cargas, tales como fibras, micro y nanopartículas. Además, se abordan métodos para adaptar las propiedades del PLA, las reacciones principales de degradación y la huella de carbono de este biopolímero (Castro-Aguirre , Iñiguez-Franco , Samsudin , Fang, & Auras, 2016).

Por otra parte, el autor Suh Jong-Eun y otros, en su artículo “New approach to folding a thin walled Yoshimura patterned cylinder” presentan un enfoque para el plegado del cilindro Yoshimura, basado en un proceso de reconfiguración que combina el patrón Yoshimura con el patrón de pliegue de fuelle. Se utilizaron análisis estáticos para validar la eficacia de la metodología propuesta, identificando un caso especial de plegado que evita la formación de arrugas en el estado completamente plegado. Se formulo un problema matemático y se derivaron 3 ecuaciones principales para determinar el patrón especial de plegado. Los resultados indican que la metodología de plegado propuesta logra un plegado más eficiente del cilindro Yoshimura en términos de fuerza y esfuerzo requeridos (Jong-Eun, Jae-Hung, & Tae-Hyun, 2020).

Narayanan Kidambi; Kon Well Wang, en su artículo titulado “Dynamics of Kresling origami deployment” buscan obtener una mejor comprensión de la cinemática y su mecánica cuasiestática de las estructuras de Kresling. Es importante remarcar la falta de

exploración en su dinámica de comportamiento durante el despliegue de esta estructura. La creación y aplicación de un modelo completo de 6 grados de libertad revela la sensibilidad de las respuestas dinámicas a cambios en las condiciones iniciales y pequeñas variaciones en el diseño geométrico. Además, se enfatiza en la complejidad de las dinámicas debido a la no linealidad, la biestabilidad y la posibilidad de movimientos fuera de eje. Los resultados muestran que la variación de parámetros geométricos son clave para llegar a regiones con respuesta mecánica, por lo que es importante comprender en profundidad estos aspectos para el diseño y control efectivos de sistemas desplegables. Esta investigación proporciona una alternativa valiosa sobre como ciertas geometrías y configuraciones afectan la rigidez de diferentes modos de deformación, ofreciendo orientación para el diseño de sistemas que no solo se desplieguen de manera eficiente, sino que también mitiguen los efectos de perturbaciones fuera del eje (Kidambi & Wang, 2020).

El patrón tipo origami de Kresling es un mecanismo diseñado por el arquitecto alemán Friedrich Kresling en 1920, es un diseño arquitecto que se basa en el plegado y desplegado de superficies (Figura 17), la variación de los parámetros geométricos puede dar lugar a una rigidez y biestabilidad personalizables y que pueden soportar grandes cargas aprovechando un efecto mecánico para bloquearse en un estado desplegado (Kidambi & Wang, 2020).

El modelo tiene 2 paneles, uno superior e inferior, que son polígonos rígidos regulares de 8 lados circunscritos por un círculo de radio variable, para el que se tomarán en cuenta 2 medidas Ro=38 milímetros y Ro=24.7 milímetros.



Figura 17. Estructura origami Kresling, extraída de **(Kidambi & Wang, 2020)**

Los paneles están unidos por 2n verticales, las verticales que representan los pliegues de montaña del patrón de pliegues de Kresling, conectan el nodo A_i, del panel inferior con el nodo B_i del panel superior. Las diagonales que representan los valles de Kresling conectan el nodo A_i con el nodo B_i+1 (Figura 18).

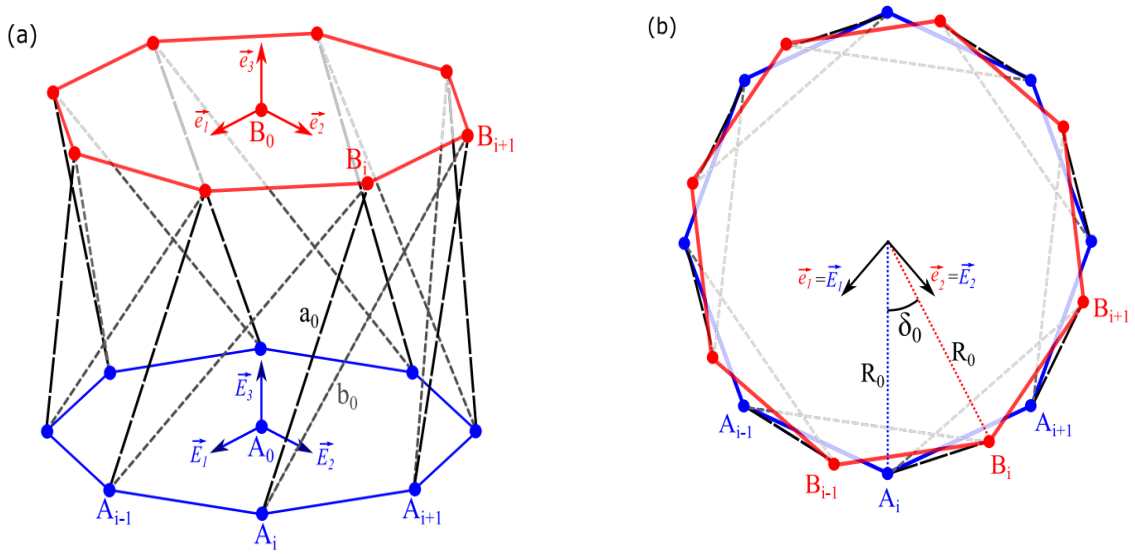


Figura 18. Diagrama de la arquitectura de Kresling, tomado de **(Kidambi & Wang, 2020)**

El autor Samarthya Bhagia realizo una revisión titulada “Critical review of FDM 3D printing of PLA biocomposites filled with biomass resources, characterizacion, biodegrability, upcycling and opportunities for biorefineries” sobre la impresión 3D mediante modelado por deposición fundida (FDM) para fabricar biocompuestos de PLA (ácido poliláctico) y otros materiales biodegradables reforzados con recursos de biomasa como celulosa y lignina. Este enfoque ha ganado relevancia debido a que ofrece una alternativa más sostenible en comparación con los plásticos no biodegradables. Se discuten los materiales de relleno de biomasa y sus propiedades de biodegradabilidad, así como las técnicas para mejorar la adhesión entre la matriz de PLA y los materiales de biomasa, con el objetivo de obtener estructuras con mayor resistencia mecánica y estabilidad térmica (Bhagia, y otros, 2021).

Aamir Ahmed y otros, en su artículo “4D printing: Fundamentals, materials, applications and challenges” explicaron que la impresión 4D se basa en la fabricación de dispositivos u objetos mediante la impresión de uno o múltiples materiales, con la capacidad de transformarse en estructuras unidimensionales (1D), formas tridimensionales (3D) preprogramadas, así como de superficies bidimensionales (2D) a formas 3D predeterminadas, con la capacidad de moverse entre distintas dimensiones. Estas transformaciones se logran utilizando distintos medios como aumentar la temperatura, la luz, el hinchamiento en un líquido, la electroquímica y la programación de sensibilidades al hinchamiento en distintas partes de la geometría diseñada. Estas técnicas ofrecen adaptabilidad y respuestas dinámicas para estructuras y sistemas de todos los tamaños, abriendo nuevas posibilidades para la integración de programabilidad y toma de decisiones simples en materiales no electrónicos. Las potenciales aplicaciones incluyen comportamientos semejantes a la robótica sin depender de dispositivos electromecánico-químicos complejos, así como productos, prendas o mecanismos adaptativos que responden a las demandas del usuario y a entornos cambiantes (Ahmed, Arya, Gupta , Furukawa, & Khosla, 2021).

Mehrpouya Mehrshad y otros, en su artículo titulado “4D printing of shape memory polylactic acid (PLA)” explican que la fabricación aditiva ha emergido como un sector

clave en el crecimiento de la manufactura compleja en la última década. Los autores explican que la capacidad de crear arquitecturas complejas e innovadoras, mediante la deposición precisa de materiales en un patrón cortado capa por capa ha impulsado el interés en este campo. Este estudio se centra en el polímero de ácido poliláctico (PLA) como material destacado para la impresión 4D, la mezcla de este proceso con biomateriales inteligentes permite la elaboración de piezas con capacidad de cambiar su forma en respuestas a estímulos externos. En su artículo se exploran las propiedades del PLA, destacando su comportamiento de memoria de forma y su potencial para implementarse en la impresión 4D, los principios que sustentan el procedimiento para llevar acabo la impresión basada en PLA para estructuras auto plegables, demostrando la capacidad de respuesta a estímulos ambientales (temperatura, campo magnético y luz) se complementa con la importancia del diseño geométrico y las condiciones de impresión en la funcionalidad de los productos finales (Mehrshad , y otros, 2021).

Xue Wan y otros, en su investigación publicada como: “4D Printing of multiple shape memory polymer and nanocomposites with biocompatible, programmable and selectively activated properties”, abordan el tema de la impresión 4D de polímeros con memoria de forma (SMPs). Los autores afirman que la impresión 4D basada en las estructuras impresas en 3D puede ampliar las posibilidades hacia dispositivos inteligentes. Su investigación se enfoca particularmente en SMPs múltiples capaces de recordar más de 2 formas, extendiendo significativamente el rendimiento de la impresión 4D. El trabajo presenta la impresión 4D de un multi-material de poli (D, L-láctido-co-trimetileno carbonato) (PLMC)/poli (trimetileno carbonato) (PTMC)/Fe_3O_4, logrando capacidades de cambio de forma múltiples bajo estímulos secuenciales de campo magnético remoto y calor (Xue, Yang , Yanju , & Jinsong, 2022).

Wei Zhao y otros, en la investigación sobre stents de autoensamblaje, demuestran como estas han ido avanzado gracias al desarrollo de tecnologías de fabricación y materiales avanzados. Estas innovaciones han permitido la creación de diversas estrategias de diseño que logran stents con altos índices de contracción, facilitando su implantación mediante procedimientos mininamente invasivos. Un enfoque prometedor en el diseño

de estos stents es el uso del concepto del origami, que permite alcanzar altos índices de contracción y abre nuevas posibilidades en el tratamiento de enfermedades traqueales y estenosis vascular. Dependiendo de la forma y el ángulo de las celdas unitarias, es posible obtener stents con diferentes índices de contracción ajustando los parámetros geométricos y organizándolos de manera periódica. Introduciendo el ángulo helicoidal y su efecto en los índices de contracción de los stents como un aspecto relevante de la investigación elaborada por (Zhao, Li, Liu, Leng, & Liu, 2022). Suponen también un diseño ligero de estos stents para aumentar la flexibilidad estructural y mejorar aún más el índice de contracción. Estos stents de autoensamblaje, con diferentes celdas unitarias, se preparan utilizando la impresión 4D. Su potencial se demuestra al comparar estudios experimentales y teóricos. Además, sugieren posibles aplicaciones biomédicas para estos stents que comúnmente se utilizan en terapias intervencionistas mínimamente invasivas, las cuales, en comparación con las técnicas medicas tradicionales, ofrecen ventajas como menos trauma y mayor seguridad, lo que reduce la dificultad de la operación y alivia el dolor de los pacientes.

En una publicación titulada: “Deformation behavior of 3D printed auxetic structures of thermoplastic polymers: PLA, PBAT, and blends” Jonas Hufer y otros. En el que se abordan las estructuras auxéticas, caracterizadas por un coeficiente Poisson negativo que les permite expandirse transversalmente a la dirección de carga en lugar de contraerse. Este comportamiento se determina por la estructura y no por los materiales, lo cual abre nuevas posibilidades en cuanto a diseños funcionales. Debido a la complejidad de la geométrica típica de estas estructuras, para que su producción sea rentable se han implementado procesos de fabricación aditiva. En su investigación se produjeron y caracterizaron filamentos de ácido poliláctico (PLA), tereftalato de adipato de polibutileno (PBAT) y mezclas de ambos. Los filamentos fueron extruidos y transformados en estructuras auxéticas mediante el proceso de deposición de hilos (SDP), con el objetivo principal de investigar propiedades, incluido el coeficiente de Poisson. Se determina dicho coeficiente, identificando la influencia del material en este comportamiento. Las muestras impresas en doble mostraron comportamiento auxético

similar a las hechas de PBAT puro, permitiendo cargas y descargas múltiples (Hufer, Grebhardt, Schneider , Bonten, & Schmauder, 2023).

La búsqueda de nuevas propuestas de solución a graves problemas de salud como las enfermedades arteriales coronarias, o arteriales periféricas o bien por obstrucción biliar han generado un interés interdisciplinario en donde convergen investigadores de diversos ámbitos entre los que destacan: las áreas de medicina, biología, manufactura aditiva, polímeros y ciencia de los materiales. En el año 2022, (Arif, y otros, 2022) resumieron en la siguiente gráfica los artículos publicados en los últimos 12 años que abordan el tema de biopolímeros y biomateriales. En esta gráfica (Figura 19) se observa la relevancia que ha adquirido esta vinculación de conceptos, que alcanzó alrededor de 3400 artículos en el año 2022.

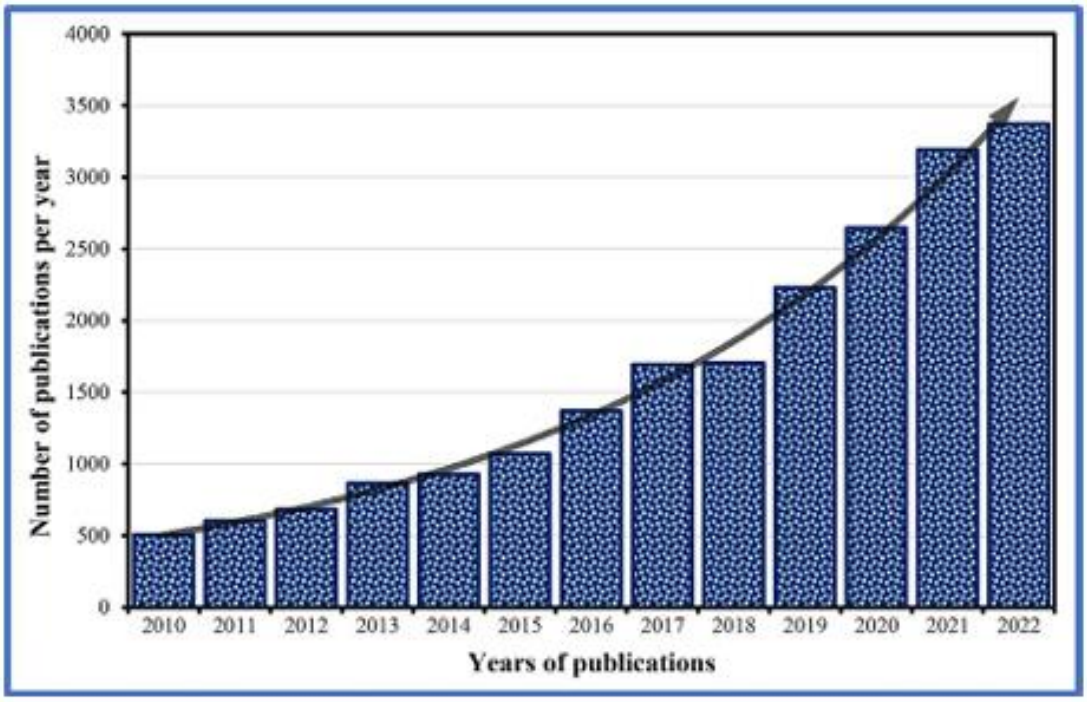


Figura 19. Número de publicaciones relacionadas con biomateriales basados en biopolímeros de 2010 a 2022 tomado de **(Arif, y otros, 2022)**.

En esta revisión, (Arif, y otros, 2022) hacen énfasis en la importancia de los materiales inteligentes, las respuestas a diferentes estímulos y el aprovechamiento de las técnicas novedosas de impresión 3D. Esto se resume en la Tabla 5, adaptada del mencionado artículo.

Tabla 5. Biopolímeros sensibles a estímulos y aplicaciones.

Biopolímeros sensibles a estímulos utilizados para desarrollar materiales inteligentes para el sistema de salud			
Compuestos biopoliméricos sensibles a los estímulos	Tecnología AM	Estimulo	Aplicaciones
PLA/Fe_3O_4	FDM	Magnético	Stents traqueales
PLA-PCL copolímeros	FDM	Temperatura	Protección de codo
PCL/Fe_3O_4/BG	FDM	Magnético	Andamios de tejido óseo
NPs de colágeno/agarosa/hierro	DIW	Magnético	Andamios de tejido cartilaginoso
Gelatina/Quitosana	Extrusión	Temperatura	Vascularización de tejidos
PCL/Fe_3O_4	SLA	Magnético	Andamios tisulares
PEGDA	SLA	Luz	Musculo opto genético
Alginato metacrilado y HA metacrilado	Extrusión	Humedad	Vascularización tisular
PLA	FDM	Temperatura	Armazón de viseras protectoras
Alginato/glicerina	Extrusión	pH	Vendaje cutáneo
PLA/Fe_3O_4/Benzofenona	DIW	Magnético	Implante cardiovascular
Fibras de colágeno	Extrusión	Temperatura	Dispositivos de oclusión de orejuela izquierda

Como se puede observar en la revisión de (Arif, y otros, 2022), se ha contribuido al desarrollo de nuevos materiales desde la impresión 3D de polímeros con capacidad de respuesta o materiales inteligentes. A continuación, se presenta una revisión realizada en esta tesis que abarca puntos relevantes que anteceden esta investigación. Entre estos puntos, se destaca que, en la Tabla 5, el PLA es un biopolímero aceptado en el desarrollo de materiales relacionados con sistemas de cuidados de la salud y que además representa una alternativa sustentable, ya que no es derivado del petróleo. Esta característica es abordada por (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021) en su artículo "Poly (lactic acid) (PLA) and polyhydroxyalkanoates (PHAs) {,} green alternatives to petroleum-based

plastics: a review". Los autores describen la problemática ambiental relacionada directamente con los plásticos derivados del petróleo, aunque cumplen con los requisitos de rendimiento en diferentes aplicaciones. En el artículo se hace hincapié en la baja sostenibilidad de la actual utilización de recursos naturales, debido al agotamiento del recurso no renovable del petróleo y la fluctuación de precios. Se aborda también el aumento de los niveles de dióxido de carbono y el consiguiente calentamiento global debido a la quema de combustibles fósiles. El articulo ofrece una visión general de la viabilidad de los polímeros como el ácido poliláctico (PLA) y los polihidroxialcanoatos (PHAs) para reemplazar a los plásticos derivados del petróleo en diversas aplicaciones industriales, describe que se llevaron a cabo pruebas para revisar las características físicas, térmicas, reológicas y mecánicas de ambos polímeros, así como sus características de permeabilidad y migración (Ahmad, Deiab, & Basil, 2021).

El ácido poliláctico (PLA) ha emergido como uno de los biopolímeros más prometedores en el ámbito industrial y biomédico debido a su versatilidad y propiedades biodegradables. En el actual contexto donde la sostenibilidad y la reducción del impacto ambiental son prioridades crecientes, el PLA se posiciona como una alternativa viable a los polímeros convencionales derivados del petróleo Nadia G. Khouri; Juliana O. Bahu; Cristina Blanco-Llamero; Patricia Severino; Viktor O.C. Concha; Eliana B. Souto, en su reseña “Polylactic acid (PLA): Properties, synthesis, and biomedical applications- A review of the literatura” Explora las aplicaciones del PLA, sus ventajas y limitaciones así como sus avances recientes que han mejorado su rendimiento y degradabilidad, destacando su creciente relevancia en diversas industrias y su potencial en el desarrollo de productos más sostenibles y eficaces. Los polímeros han transformado significativamente el uso de materiales en diversas industrias debido a su gran adaptabilidad y diversidad. Estos materiales son ideales para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo equipos, herramientas, dispositivos electrónicos, cosméticos, formulaciones farmacéuticas y el ámbito biomédico. La creciente preocupación global por el ciclo de vida y el origen no renovable de la mayoría de los polímeros, que provienen del petróleo, ha revelado los problemas relacionados con su eliminación, especialmente para los que tardan miles de años en descomponerse. Para abordar estos desafíos es

necesario intensificar la investigación orientada a minimizar los impactos ambientales asociado a estos materiales. En respuesta a estas preocupaciones, los avances recientes en biomateriales, como los polímeros biodegradables y bioabsorbibles, junto con el desarrollo de nuevas técnicas de biofabricación, han captado la atención tanto de los consumidores como de los mercados de manufactura. Estos biopolímeros se están utilizando no solo en aplicaciones comunes si no también en el desarrollo de dispositivos médicos avanzados (Khouri, y otros, 2024). El ácido poliláctico (PLA), es un biopolímero apto para diversas aplicaciones que puede moldearse en una amplia variedad de estructuras. Dado su creciente uso en el campo biomédico, este biopolímero ha sido objeto de revisión para examinar sus ventajas y limitaciones, ya que es uno de los más utilizados en este sector. La versatilidad del PLA también se extiende a su capacidad para ser moldeado en diversas formas para aplicaciones médicas, como andamios, suturas, apósitos, tornillos y clavos para fijación ósea, dispositivos para liberación controlada de fármacos, reparaciones de cartílago articular, tejido muscular y reemplazos traqueales (Khouri, y otros, 2024). A medida que aumenta la producción de PLA, los costos operativos disminuyen, lo que reduce el precio de venta final de la materia prima facilitando su uso en una amplia gama de productos. Para ampliar aún más las aplicaciones potenciales en áreas como la biomedicina, se han propuesto fibras con una mayor relación longitud diámetro para los compuestos de PLA. La correcta dispersión y orientación de estas fibras es esencial para obtener compuestos con las propiedades deseadas. Además, los rellenos micro y nano dimensionados se han convertido en una opción atractiva para la fabricación de compuestos debido a su bajo costo y menor impacto ambiental. Los rellenos inorgánicos como la hidroxiapatita, talco, negro de carbón, mica y yeso han sido utilizados para mejorar las propiedades mecánicas de los polímeros, incluso en pequeñas cantidades. Actualmente, la incorporación de nanopartículas, como la arcilla a escala nanométrica, ha demostrado ser una estrategia efectiva para mejorar significativamente el rendimiento de los materiales poliméricos.

La síntesis del PLA se puede llevar a cabo a través de 2 métodos principales la policondensación directa del ácido láctico o mediante la apertura de anillos del láctido, sintetizado a partir del ácido láctico, utilizando catalizadores metálicos o bimetálicos,

como el estaño, zinc y aluminio o catalizadores orgánicos en un solvente adecuado. Un aspecto crucial del PLA es su biodegradabilidad, ocurre a través de varios mecanismos, cada uno contribuyendo a su degradación, comparado con otros polímeros, toma menos tiempo la información se resume en la Tabla 6. Estos mecanismos incluyendo procesos hidrolíticos, oxidativos, térmicos, microbianos, enzimáticos, químicos y fotodegradativos. Además, los avances recientes en la degradación del PLA han explorado nuevas estrategias, como la incorporación de nanocompuestos, lo que ha demostrado ser eficaz para acelerar la degradación gracias a la presencia de grupos hidroxilo en las capas de silicato. Esta mejora en la degradabilidad del PLA refuerza su potencial como un material clave en aplicaciones sostenibles y biomédicas (Khouri, y otros, 2024).

Tabla 6. Tiempo de degradación de distintos polímeros adaptado de **(Khouri, y otros, 2024)**

Polímeros	Tiempo de degradación
Policaprolactona (PLA)	> 24 Meses
Polietileno (PE)	100 a 400 años
Polietileno tereftalato (PET)	400 a miles de años
Ácido Poliláctico (PLA)	1 semana a 24 meses
Polipropileno (PP)	30 años
Poliestireno (PS)	>400 años

Cada año, surgen nuevos procedimientos terapéuticos mientras la ingeniería de tejidos avanza a un ritmo exponencial, lo que impulsa el desarrollo de implantes, materiales sintéticos y prótesis fabricados con materiales poliméricos. Estos avances buscan reemplazar órganos y tejidos completos o parciales que han perdido sus funciones. Los materiales poliméricos se clasifican según su comportamiento en los tejidos vivos, destacándose como biocompatibles, bioabsorbibles (biodegradables o bioabsorbibles) y parcialmente bioabsorbibles (Khouri, y otros, 2024).

La ingeniería de tejidos, como ciencia multidisciplinaria que combina la ingeniería y la biología, tiene como objetivo reconstruir órganos y tejidos vivos. En este enfoque (Khouri, y otros, 2024), se destacan los andamios, que actúan como estructuras de soporte tridimensionales. Estos andamios permiten la deposición de células, generalmente

extraídas del propio paciente, para su posterior implantación. Los andamios deben cumplir con diversas propiedades clave, como la biocompatibilidad, la antisepsia, la no toxicidad y la ausencia de efectos mutagénicos, teratogénicos, antigénicos, carcinogénicos. El ácido poliláctico (PLA), un polímero biocompatible utilizado en aplicaciones médicas desde la década de 1960 se destaca por su capacidad para degradarse en ácido láctico, un producto no tóxico que el cuerpo humano produce naturalmente. Esto elimina la necesidad de retirar el implante una vez cumplida su función. Actualmente, el PLA es el polímero biocompatible más utilizado en el campo médico, ya que no provoca efectos carcinogénicos ni tóxicos. Además, la mezcla de PLA con otros biopolímeros, fibras sintéticas o vegetales y compuestos terapéuticos garantiza que el producto final posea la resistencia, biocompatibilidad y aplicabilidad necesarias para su uso en suturas, andamios y prótesis (Khouri, y otros, 2024).

El PLA se ha consolidado como un polímero biodegradable versátil y prometedor, con aplicaciones extendidas en el ámbito biomédico (Tabla 7). Sus propiedades físicas, térmicas y mecánicas están influenciadas por factores como la distribución molecular, la estereoquímica y la composición (Khouri, y otros, 2024). El control de la polimerización permite ajustar el PLA para que sea amorfo o semicristalino, mientras que la mezcla con complejos estereoscópicos mejora su resistencia mecánica y térmica, ampliando así sus aplicaciones. Además, la incorporación de fibras naturales o sintéticas y nanorellenos genera compuestos con mayor resistencia y estabilidad, y la copolimerización facilita la obtención de polímeros que varían desde flexibles hasta rígidos y de alta resistencia.

Tabla 7. Aplicaciones de la impresión 3D en el ámbito médico.

Material	Descripción
Ácido Poliláctico	• El PLA es un material más resistente utilizado para fabricar una amplia gama de productos en el campo médico.
	• Debido a su alta biocompatibilidad, se utiliza en aplicaciones de ingeniería de tejidos, como la reparación ósea.

	• Se emplea en la gestión de heridas, especialmente en extracciones dentales, suturas quirúrgicas y para prevenir adherencias postoperatorias.
	• El PLA se utiliza en la fabricación de stents, que son aplicables para un mejor tratamiento de las cirugías de guerra.
	• Se prefiere su uso en la fabricación de fijaciones biodegradables, como clavijas, tornillos, anclajes de sutura y placas.

También incluyeron en su reseña (Khouri, y otros, 2024) la descripción de las tendencias actuales, que pueden analizarse a través de la investigación bibliográfica cuantitativa para contextualizar el tema a nivel internacional y evaluar su relevancia.

El creciente interés en el desarrollo de biomateriales se debe a que se espera que estos dispositivos puedan regenerar o reemplazar tejidos no funcionales o bien proporcionar tratamientos terapéuticos en regiones específicas del organismo humano. En una revisión publicada por (Amukarimi, Rezvani, Eghtesadi, & Mozafari, 2022) se indica que los biomateriales necesitan diferentes niveles de funcionalidad clínica, interacción sanguínea y celular, transferencia de nutrientes, integración de tejidos, biodegradabilidad y habilidad para expandir su volumen y llenar espacios. Los primeros biomateriales fueron desarrollados a partir de materiales inertes, lo que hizo que fallaran en su interacción con las células circundantes, por lo que la necesidad de cubrir estos requerimientos ha hecho que los biomateriales evolucionen hacia materiales inteligentes con capacidad de respuesta que puedan entender los cambios en el ambiente que los rodea y puedan responder en formas predeterminadas. (Amukarimi, Rezvani, Eghtesadi, & Mozafari, 2022). Esta transformación puede ser posible mediante la manipulación de diferentes estímulos como irradiación de luz, pH, campos eléctricos, magnetismo, temperatura, concentración de glucosa, enzimas y concentración de iones. Por tanto, de acuerdo con el grado de interacción entre el biomaterial y el ambiente biológico que lo rodea, los biomateriales pueden ser considerados desde bioinertes o materiales bicompatibles hasta materiales autónomos que pueden sensar, responder y adaptarse a cambios en el medio biológico, los cuales constituyen definitivamente un gran avance en

la construcción de sistemas biomédicos. Como resultado del desarrollo de biomateriales inteligentes, se constituye la llamada impresión de 4 dimensiones (4D), considerada como una tecnología de impresión innovadora y disruptiva.

Los materiales bioactivos deben ser adaptables a ambientes dinámicos y poseer una excelente biodegradabilidad y biocompatibilidad para alcanzar altos desempeños como biomateriales, la tecnología de impresión 4D se ha desarrollado como una alternativa para lograr este reto (Arif, y otros, 2022). De acuerdo con la información proporcionada por (Arif, y otros, 2022) la idea de la impresión 4D fue propuesta por primera vez en 2013 por el profesor Skylar Tibbits del Instituto Tecnológico de Massachusetts y por el profesor Jerry Qi del Instituto de Tecnología de Georgia, ellos propusieron materiales avanzados que modifican su forma con respecto al tiempo en un ambiente simulado.

En su artículo de revisión, (Arif, y otros, 2022) indican que la impresión 4D puede fabricar cualquier parte compleja usando diferentes materiales mientras se mantiene una excelente calidad, precisión, exactitud y capacidades de desempeño. Los materiales avanzados para impresión 4D también se conocen como materiales que cambian su forma o sistemas origami activos, y utilizan las tecnologías de impresión 3D para depositar compositos poliméricos u otros materiales capa por capa. Así la impresión 4D transforma estos materiales avanzados en nuevas dimensionas en la presencia de diferentes estímulos externos que incluyen humedad, temperatura, luz, campos magnéticos o eléctricos, biomoléculas, pH, fuerzas de atracción celular y enzimas. (Arif, y otros, 2022) afirman que actualmente la tecnología de impresión 4D ha tenido un impactante progreso en diferentes micro-ambientes dinámicos y en áreas de ingeniería de tejidos, tales como tejidos cardiacos, vascularización, muscular, neuronal, ósea y en la producción de stent vasculares.

Capítulo 4. Metodología.

En este capítulo se presentan las características de los materiales empleados, el procedimiento usado en la síntesis de los biomateriales, así como el fundamento y condiciones de operación de las técnicas de caracterización usadas durante la investigación.

En el desarrollo del biomaterial tipo stent se aplicó la tecnología 4D mediante la técnica de impresión 3D por deposición fundida (FDM por sus siglas en inglés), aprovechando su versatilidad, velocidad y rentabilidad económica. En la impresión 3D se emplearon filamentos comerciales de PLA y PCL. La elección de usar PLA se basó en sus propiedades poliméricas, como la capacidad de generar enlaces efectivos con biomasa como la celulosa, su origen como biopolímero y su capacidad de ser compatible con el cuerpo, estas características han sido respaldadas por estudios previos (Arif, y otros, 2022), en los que se ha demostrado la capacidad de generar estructuras estables y porosas que favorecen el crecimiento de células como los fibroblastos, lo que sugiere resultados positivos. El PCL por su parte es conocido por su flexibilidad y tenacidad, lo que lo hace un material que por su capacidad de mezclarse con otros biopolímeros puede modificar sus propiedades en cuanto a la flexibilidad.

La fase inicial de la investigación se centra en del diseño digital de la estructura 4D, mediante un software de diseño asistido por computadora SolidWorks™ para este estudio se eligió la estructura de Kresling, los parámetros de diseño establecido para la estructura fueron 38 mm de alto, 24.7 mm de diámetro con una pared de 0.4 mm de grosor. Con estas medidas establecidas, se procede a la impresión de los andamios 4D mediante la tecnica de modelado por deposición fundida (FDM).

Para verificar la biocompatibilidad de los materiales se realizó, el diseño de andamio de 10 mm x 10mm x 3 mm de profundidad, con un relleno del 60% tipo gyroidal, los que fueron sometidos a un cultivo celular de fibroblastos de la línea

4.1 Materiales y Equipos.

Los recursos y equipos necesarios para la realización de esta investigación fueron proporcionados por el Tecnológico Nacional de México, campus Querétaro. El equipamiento especializado y los materiales, reactivos específicos fueron facilitados por el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada de la UNAM (CFATA) resultaron esenciales para la ejecución rigurosa de los experimentos y pruebas contemplados en el proyecto. Esta colaboración permitió el acceso a tecnologías avanzadas y a insumos de alta calidad, lo cual fue determinante para asegurar la precisión y validez de los resultados obtenidos en el estudio.

4.1.1 Filamentos comerciales.

Ácido poliláctico, PLA.
El filamento comercial adquirido es PLA premium+ color claro de la marca COLOR PLUS con temperaturas de impresión de entre 180◦C-210◦C con diámetro de 1.75 mm (Figura 19).



Figura 20. Filamento PLA.

Policaprolactona, PCL. El filamento comercial adquirido es PCL color blanco de la marca RoHS con temperaturas de impresión de entre 70◦C -140◦C con diámetro de 1.75 mm (Figura 20).



Figura 21. Filamento comercial PCL**.**

4.1.2 Impresora Creality CR-10S pro V2.

En esta línea de desarrollo de investigación y tecnología, el Instituto Tecnológico de Querétaro adquirió para el laboratorio en el área de investigación de posgrados una impresora 3D Creality CR-10S pro V2, como parte del compromiso continuo con la innovación educativa. En la Figura 21 se muestra un esquema del equipo de impresión adquirido.

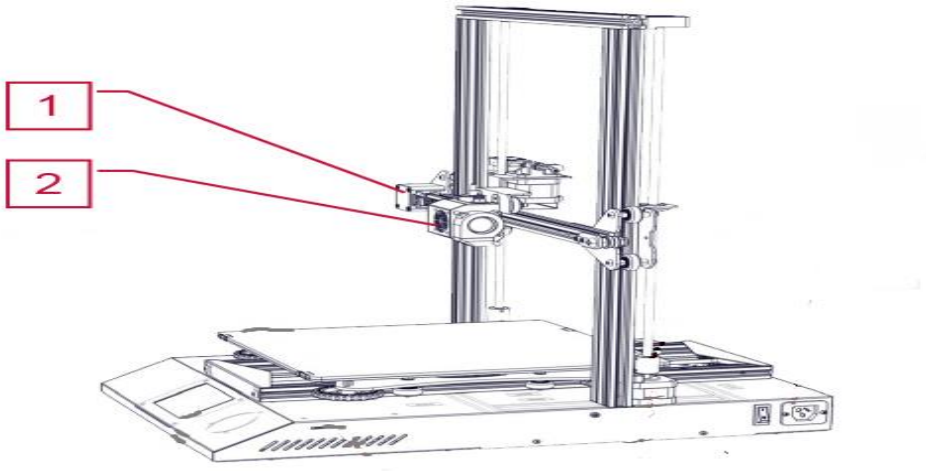


Figura 22. Impresora Creality CR-10S PRO V2 ® adaptado del manual de usuario.

La impresora 3D Creality CR-10S Pro V2 es una herramienta fundamental para fomentar la innovación múltiples disciplinas, tales como la ingeniería, el diseño industrial o la medicina. El equipo tiene características avanzadas como una estructura de impresión robusta, pantalla táctil y muchos materiales imprimibles.

4.1.2.1 Optimización del proceso.

Durante el proyecto hubo variaciones en la calidad final de las impresiones del prototipo, debido a una desnivelación en el eje Z, provocada por un paso del motor rotativo izquierdo tras apagar el equipo. En el lado izquierdo el desgaste de los componentes es mayor en contra del lado derecho, ya que el lado izquierdo (Inciso 1, Figura 21) soporta el peso de las tabletas electrónicas, así como de los ventiladores y el mecanismo de extrusión (Inciso 2, Figura 21).
Se realizo una modificación en el sistema de la impresora para hacer coincidir el movimiento de rotación de los motores y hacer que giren de manera sincronizada y así mantener el nivel del eje z.

El desarrollo del sistema de engranes se implementó en la parte superior de la impresora 3D (Figura 22), debido a que la falla se detectó en el desface del motor izquierdo. Lo que permitió revisar el equipo y realizar las modificaciones necesarias para coordinar ambos motores, al agregar una banda de tiempo para sincronizar los 2 motores del eje Z es fundamental para garantizar una impresión precisa y de alta calidad. Esta sincronización asegura que ambos lados del eje Z se muevan de manera uniforme, corrigiendo desniveles y manteniendo la plataforma de impresión nivelada. Al hacerlo se previenen problemas como capas desiguales y fallos en la adhesión de la primera capa. Además, contribuye a la estabilidad del eje Z, reduciendo el desgaste desigual de los componentes mecánicos y previene fallos relacionados con desalineaciones o sobrecargas.

El soporte original de la impresora alberga un balero de 5 mm, el cual hace que gire libremente la varilla que ajusta la altura del eje Z. La optimización del proceso consiste

en la elaboración de una pieza (Figura 23), que tiene los orificios para atornillarse a la base de fierro de la impresora, la capacidad de albergar el balero de la varilla, y en la parte superior cuenta con un espacio de 7 mm para adaptar una tuerca T20 (Figura 25) para banda GT2 (Figura 26).

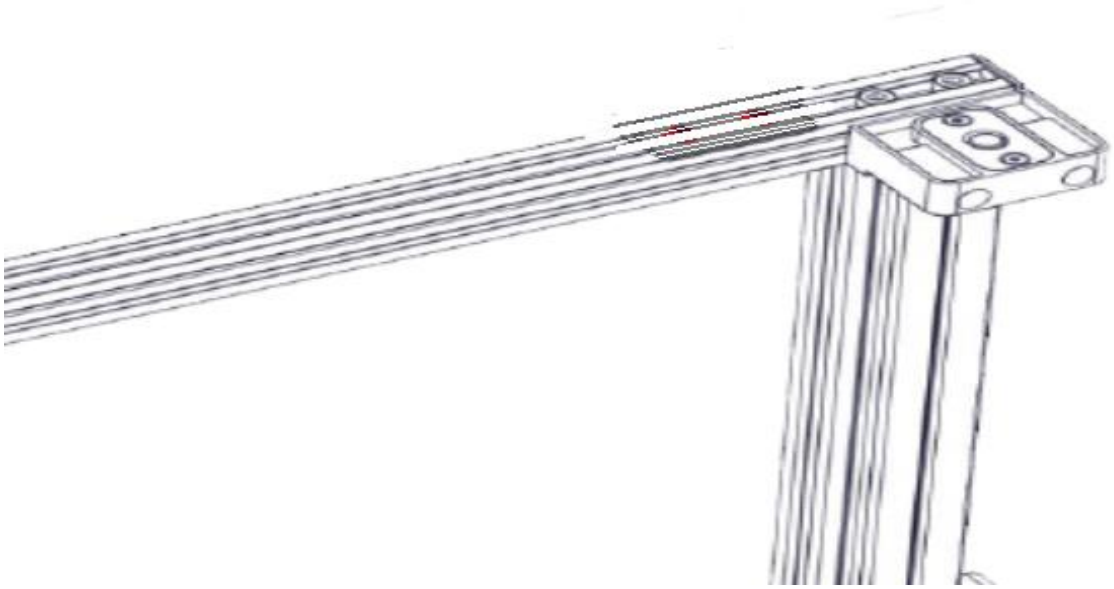


Figura 23. Soporte superior de varilla adaptado del manual de usuario.

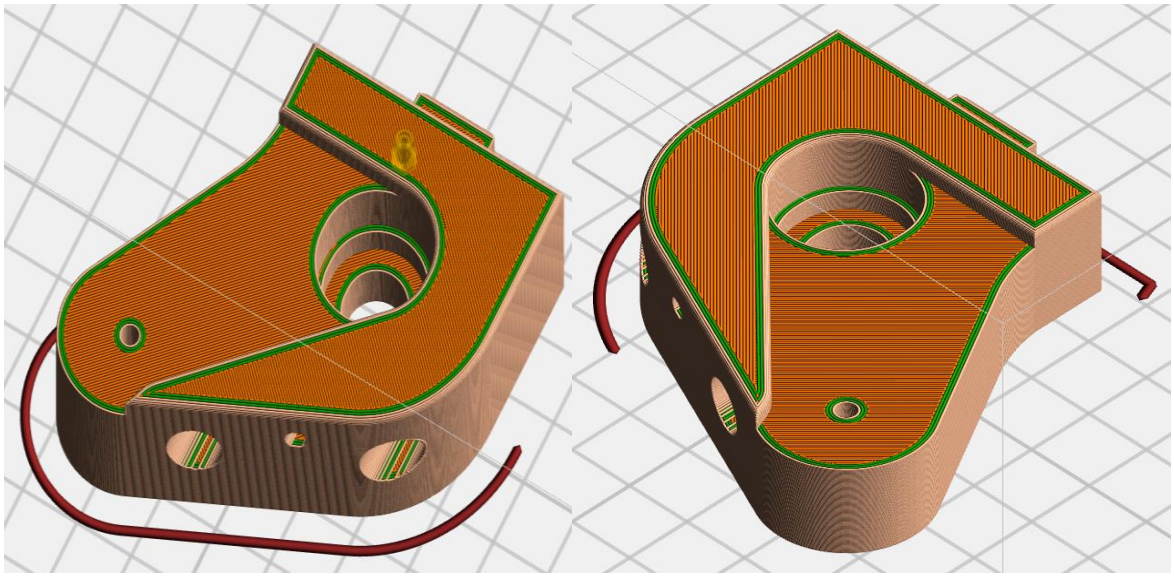


Figura 24. Vista del software Flashprint ® de los soportes izquierdo y derecho.

El objetivo de esta fase de la investigación fue adaptar una banda dentada GT2 (Figura 24) junto con un adaptador ajustable que permitiera agregar tensión (Figura 22) para así poder corregir el desfase del motor izquierdo en el eje Z. Esta adaptación busco sincronizar la rotación de los motores, facilitando la implementación de un sistema de poleas acoplado a la banda para regular con precisión el tiempo de los pasos de ambos motores. Con esta modificación, se logró una coordinación efectiva entre los motores, mejorando la estabilidad y precisión en el desplazamiento del eje Z.

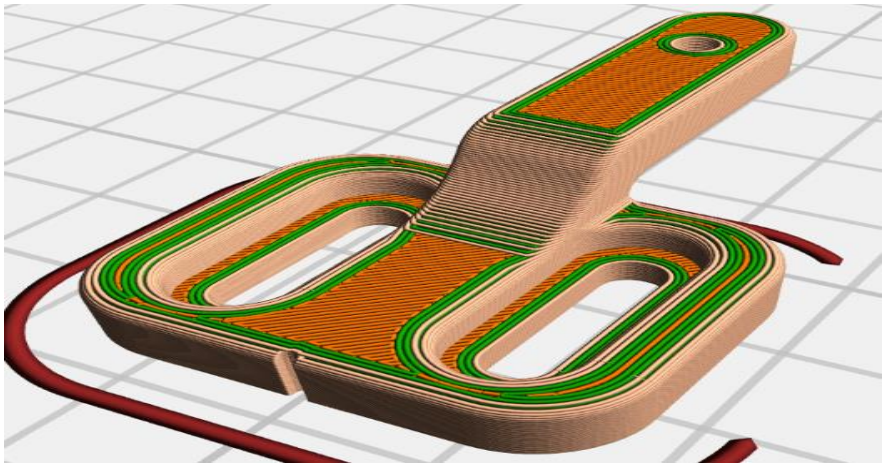


Figura 25. Vista del diseño de adaptador de tensión para la banda de tiempo en FlashPrint ®.

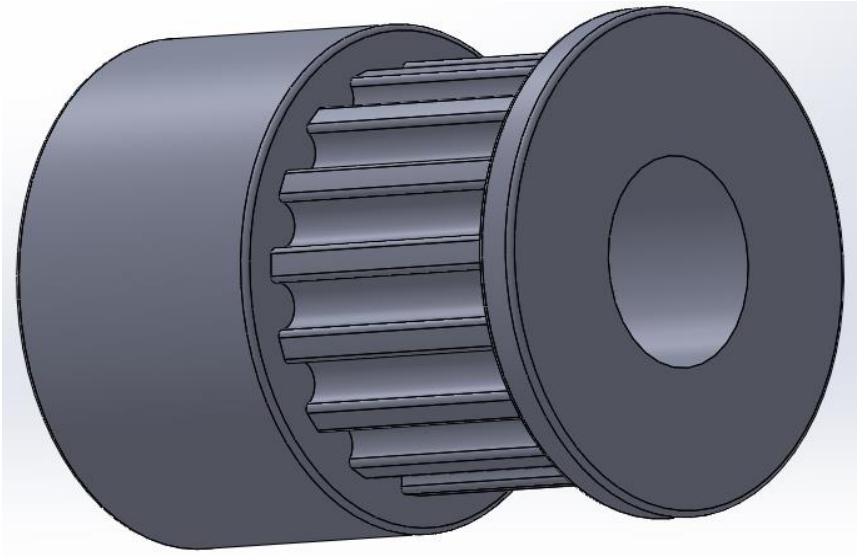


Figura 26. Engrane TG2 de 20 Dientes con diámetro interno de 8mm diseño en SolidWorks ®.

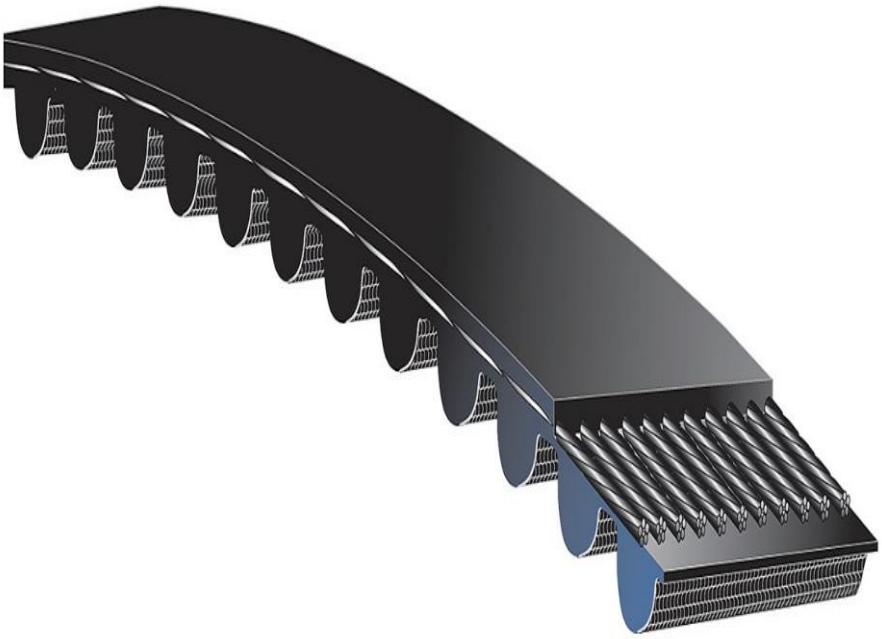


Figura 27. Banda dentada GT2.



Figura 28. Accesorios en material PLA negro, soportes, baleros, y poleas.

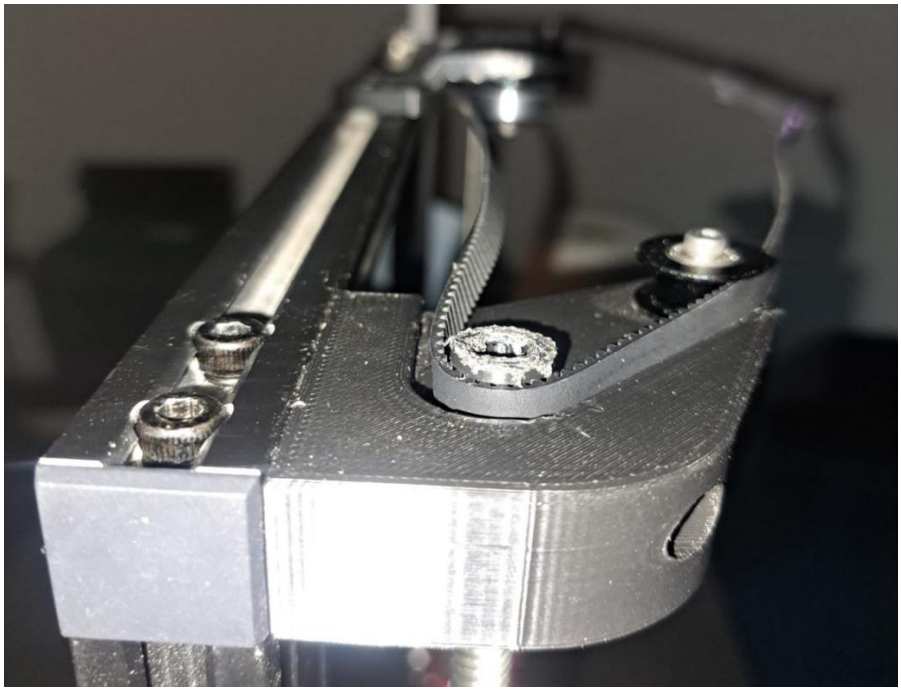


Figura 29. Ensamblaje del sistema de poleas y tensor.

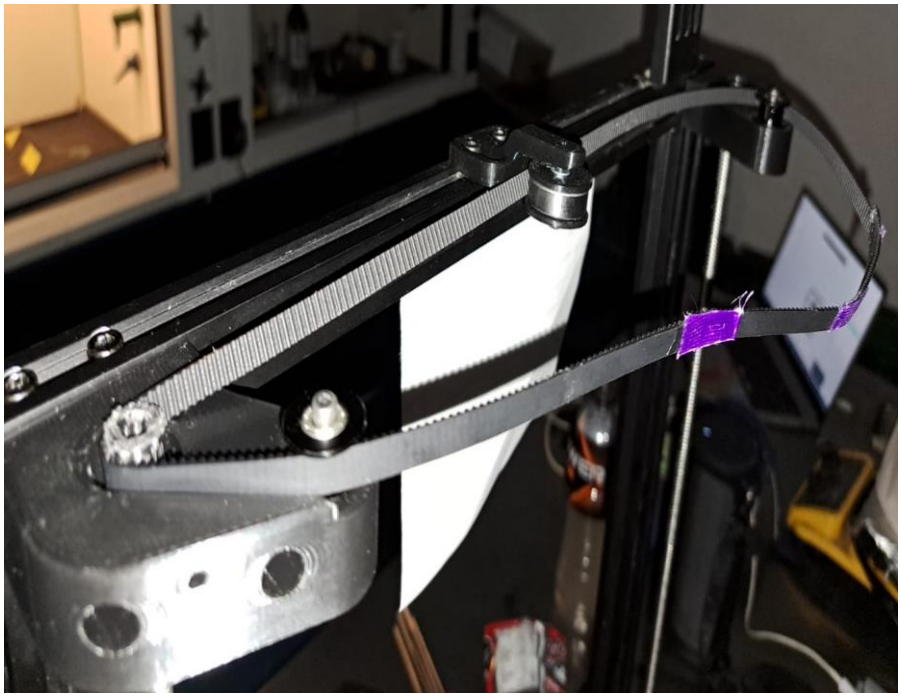


Figura 30. Sistema de poleas con banda de tiempo.

El PLA es importante en esta parte del proceso debido a su alta rigidez, estabilidad dimensional y facilidad de impresión, lo que lo convierte en una opción ideal para fabricar componentes precisos y duraderos (Figura 27) Como resultado, la adición de este sistema de poleas que se aprecia en la Figura 28 y ya montado en la Figura 29 nos permitió controlar la desincronización obteniendo como resultado una impresión con un porcentaje mejor de errores.

4.1.3 Descripción de la tecnica FDM.

El flujo de trabajo en la fabricación aditiva (AM) comienza con el diseño de un modelo 3D utilizando software de diseño asistido por computadora (CAD) en formato STL (estereolitografía), que luego se divide en capaz de diferentes grosores. El archivo G-code resultante, que es un código de texto que guía el movimiento de la impresora y boquilla para la deposición del material, se envía a la impresora para controlar la trayectoria de impresión, el movimiento de la boquilla y otros parámetros de impresión. Este flujo de trabajo, dependiente de la geometría, reduce las limitaciones de diseño y permite crear piezas con características más complejas, superando así los modelos simples. El proceso de AM es amplio y abarca diversas técnicas, que según los estándares de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y la Sociedad Americana de Pruebas y Materiales (ASTM), se dividen en 7 categorías generales: fotopolimerización en cubeta, chorro de material, extrusión de material, chorro de aglutinante, fusión de cama en polvo, deposición directa de energía, laminación de hojas. Aunque la mayoría de estas técnicas se basan en la construcción capa por capa, las diferencias principales se encuentran en la forma en que se crean las capas sucesivas y en los materiales empleados. Entre estas técnicas, destaca el método de modelado por deposición fundida (FDM), que es el más común para la fabricación de productos basados en polímeros. Este método de extrusión de material consiste en empujar un filamento de polímero a través de una boquilla caliente, depositarlo en una base siguiendo una trayectoria prediseñada, y luego permitir que se solidifique. FDM ofrece un método de fabricación simple y rentable al calentar y extruir biopolímeros termoplásticos capa por capa (Mohseni, y otros, 2023).

4.2 Desarrollo del biomaterial.

El desarrollo de biomateriales para impresión 4D constituye un proceso multidisciplinario avanzado que integra conocimientos de ingeniería de materiales, biotecnología y técnicas de impresión. Este proceso inicia con la selección de los materiales adecuados, los cuales deben ser biocompatibles y poseer propiedades específicas que les permitieran responder de manera controlada a estímulos externos, como polímeros con memoria de forma y elastómeros (Amukarimi, Rezvani, Eghtesadi, & Mozafari, 2022), los cuales deben ser biocompatibles para evitar reacciones adversas en aplicaciones biomédicas (Arif, y otros, 2022).

Posteriormente, los biomateriales seleccionados son diseñados para responder de manera específica a estímulos externos como temperatura, pH, luz, o campos magnéticos. Este diseño implica ajustar tanto la composición química como la estructura de los materiales, de modo que puedan experimentar cambios controlados en sus propiedades físicas, tales como expansión, contracción o alteración de forma, en respuesta a estos estímulos (Arif, y otros, 2023). La optimización de estas propiedades resulta fundamental para asegurar un desempeño funcional en aplicaciones biomédicas.

Una vez completado el diseño, el proceso continúa con la síntesis y el procesamiento de los biomateriales para obtenerlos en formatos adecuados para la impresión 4D, como filamentos. Durante esta etapa, se realizan pruebas exhaustivas de caracterización para evaluar sus propiedades térmicas y su capacidad de respuesta a estímulos (Amukarimi, Rezvani, Eghtesadi, & Mozafari, 2022). Para la fabricación de prototipos 3D de estos biomateriales, se emplea la tecnica de modelado por deposición fundida (FDM). Los prototipos obtenidos son rigurosamente evaluados para confirmar que el material responde adecuadamente a los estímulos previstos y es capaz de modificar su forma según los parámetros de diseño.

Finalmente, se realizan pruebas adicionales de biocompatibilidad con el propósito de asegurar que el biomaterial es seguro para su implementación en el cuerpo humano.

Estas pruebas permiten verificar que el material no genera efectos adversos y que mantiene su funcionalidad en un entorno biológico, asegurando así su viabilidad para futuras aplicaciones en el ámbito de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos.

4.2.1 Diseño de la estructura Kresling.

El patrón de Kresling (Figura 30) ofrece ventajas en términos de eficiencia estructural, ya que las curvas y formas tridimensionales creadas pueden soportar cargas y tensiones de manera efectiva, debido a que su estructura permite crear estructuras curvas y orgánicas que puede cumplir diferentes requisitos funcionales, su diseño helicoidal del patrón de Kresling permite utilizar de manera eficiente los materiales para su impresión. Los parámetros de impresión se indican en la tabla 8.

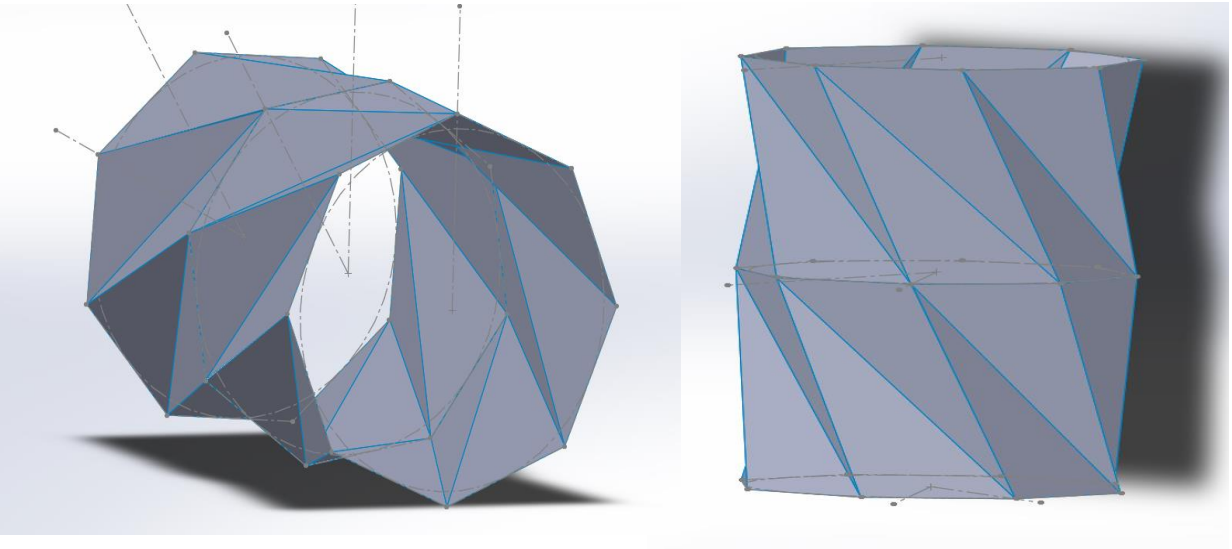


Figura 31. Diseño en SolidWorks del patrón de Kresling.

Tabla 8. Parámetros de diseño prototipo Kresling.

Parámetros de diseño	
Nombre de parámetros	Valores de parámetros
Dimensión total	38 mm x 30 mm
Estructura de Kresling:	
Tamaño del triangulo	a= 5mm b= 19mm ß=32°
Espesor	.4 mm

La impresora Creality CR-10S PRO V2 utilizada para este proyecto es una impresora 3D de escritorio altamente valorada por su combinación de características avanzadas y facilidad de uso, cuenta con una superficie de construcción de 300 x 300 x 400 mm, una estructura de aluminio robusta y estable que reduce las vibraciones y mejora la precisión de impresión, incluye un sensor de nivelación automática mediante un sensor de malla de nivelación, la cama de impresión asegura una buena adherencia y facilita el desprendimiento de las impresiones una vez completadas. Para la impresión de los andamios Kresling en PLA se llevó 5 minutos por impresión, a una velocidad de 180 mm/s, a una temperatura de 180 °C, los andamios Kresling en PCL, se llevaron 15 minutos por impresión, a una velocidad de 30 mm/s a una temperatura de 120 °C, los andamios mixtos se llevaron 10 minutos de impresión, a una velocidad de 120 mm/s a una temperatura de 120 °C.

4.2.2 Diseño de andamios biocompatibilidad.

Los factores de crecimiento, las células y las moléculas biológicamente activas son fundamentales en la regeneración de tejidos, ya que actúan de manera complementaria. Los andamios diseñados (Figura 37) son plataformas de soporte artificial, ya que facilitan el crecimiento celular y promueven la adhesión, proliferación y diferenciación de las células, vital para el éxito del proceso regenerativo. El patrón gyroidal (Figura 38) crea una estructura porosa altamente interconectada, lo que es ideal para aplicaciones en ingeniería de tejidos, ya que facilita el crecimiento celular y la difusión de nutrientes (Zhang, et al., 2022).

4.3 Caracterización del biomaterial.

La caracterización del biomaterial se realizó con el fin de evaluar sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas, fundamentales para determinar su idoneidad en aplicaciones biomédicas. Esta caracterización fue esencial para asegurar que el biomaterial cumpliera con los estándares necesarios para su implementación segura y efectiva en entornos clínicos.

4.3.1 Evaluación del desempeño del material inteligente.

A través de técnicas avanzadas de análisis, se examinaron parámetros como la resistencia, la elasticidad y la biocompatibilidad, permitiendo así una compresión detallada de su comportamiento bajo condiciones específicas de uso.

4.3.1.1 Memoria de Forma.

Con la asistencia del software SolidWorks se llevó a cabo la configuración de la estructura de Kresling en 3D, este diseño se imprimió de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente y una vez obtenida la pieza del biomaterial, esta fue sometida a pruebas de temperatura para activar su capacidad de memoria de forma, permitiendo que el andamio se reconfigure. En estas pruebas terminas se utilizó un medio de agua destilada con temperaturas controladas, en un rango de 70-75 °C, de 90-95 °C & de 110-115 °C para las estructuras realizadas con 100% PLA (Figura 50), para las estructuras impresas con 100 % PCL (Figura 51) se utilizaron temperaturas menores, 40-45 °C y 50-60 °C siendo este el máximo grado de temperatura de exposición, para los andamios que fueron extruidos con una concentración de 95% PLA & 5% PCL (Figura 53) se utilizaron 35-45 °C, 50-65°C y 70-80 °C.

Después del tiempo de exposición para los tres rangos de temperatura, se produce la etapa de maleabilidad del material la cual no es mayor a 3 segundos. Las características estructurales del patrón de Kresling permiten una deformación reversible del material, que se considera como una respuesta inteligente donde se combinan los efectos del polímero y de la estructura de Kresling. Esta respuesta se verificó con los andamios de 100% PCL que se sometieron a una prueba de deformación que consistió en poner una plomada de 450 gramos, lo que representa el punto máximo de resistencia antes de deformar el andamio, fueron tomadas las medidas de altura y diámetro después de la deformación y después de la segunda exposición, la cual mostro una variación en la que se observó que a mayor temperatura se necesita un menor tiempo para la recuperación de la forma original.

4.3.2 Ángulo de contacto.

El ángulo de contacto fue medido en 3 probetas de diferentes materiales, PLA, PCL & una probeta mixta de 95-5% PLA-PCL.

Con el objetivo de obtener una mejor adhesión celular al material se realizaron 3 pruebas de modificación superficial (un tratamiento con poli-D-lisina, gel y una sin tratamiento superficial) y posterior de ángulo de contacto para modificar la química superficial de las probetas de distintos materiales.

Para obtener los ángulos de control se realizó la prueba de ángulo de contacto en las 3 probetas tras pasar por un proceso de esterilidad que consiste en sumergir los andamios en un baño ultrasónico. Este utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para generar burbujas microscopias en el agua destilada, que al colapsar limpian y desintegran contaminantes y residuos en las superficies del andamio. El agua destilada garantiza que no se introduzcan impurezas adicionales durante el proceso. Finalmente se exponen a la luz UV para la etapa de secado y esterilización final. La luz UV tiene propiedades antimicrobianas que ayudan a destruir bacterias, virus y hongos que podrían haber

quedado en la superficie. dad en su totalidad. Este paso no solo seca los andamios, sino que también asegura que cualquier microorganismo residual sea eliminado. Dejando los andamios listos para estas pruebas de ángulo de contacto, el líquido seleccionado para esta prueba es agua destilada.

4.3.3 Tratamiento de modificación superficial con Poli-D-lisina.

Los metales, cerámicos o polímeros utilizados en el desarrollo de biomateriales deben interactuar adecuadamente con los tejidos y fluidos de los organismos en los que se insertan. Sin embargo, hay respuestas naturales de los organismos que pueden provocar una falta de biocompatibilidad u otros problemas. Por ejemplo, (Bhattacharjee, Savargaonkar, Tahir, Sionkowska , & Popat, 2024) explican en su revisión que cuando la sangre entra en contacto con la superficie de cualquier cuerpo extraño se inicia una serie de efectos que causan una activación de plaquetas y coagulación de la sangre que puede derivar en un proceso trombo inflamatorio que compromete la integridad del implante y obstruye el desempeño del biomaterial. Por lo tanto, la superficie del biomaterial tiene un papel muy importante y las propiedades superficiales son en gran medida las responsables de la biocompatibilidad con los sistemas biológicos y la hemocompatibilidad. Una forma de mejorar la interacción entre la superficie de los biomateriales y los tejidos o fluidos es realizar un tratamiento superficial como un recubrimiento con poli-D-lisina u algún otro aminoácido o proteína como la gelatina (Bhattacharjee, Savargaonkar, Tahir, Sionkowska , & Popat, 2024).

Los poliaminoácidos facilitan la unión de las células y proteínas a superficies solidas en aplicaciones biológicas. Estos compuestos se pueden utilizar para obtener mejores resultados en cuanto a los cultivos celulares, la unión, el desarrollo y el crecimiento, así como para mejorar los factores de unión y los componentes de la matriz extracelular.

La poli-D-lisina (molécula que se representa en la Figura 32) mejora la interacción electrostática entre los iones cargados negativamente de la membrana celular y los iones

superficiales cargados positivamente de los factores de unión en la superficie del cultivo. Cuando esta se absorbe aumenta la cantidad de sitios cargados positivamente disponibles para la unión celular.

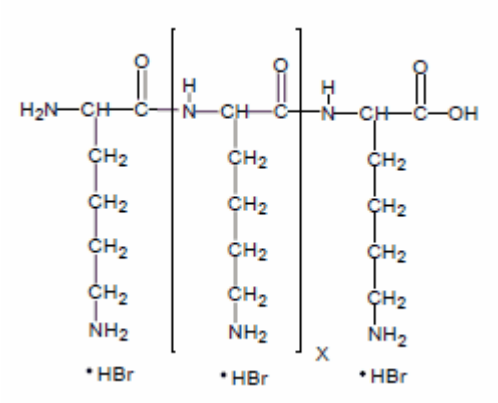


Figura 32. Molécula de Poli-D-lisina tomado de (https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/cell-growth-and-maintenance/poly-lysine)

Las probetas fueron sometidas a un tratamiento de poli-d-lisina con el objetivo de mejorar su mojabilidad para mejorar su adhesión celular, dicho reactivo tiene una concentración de 0,1 mg/mL.

El tratamiento de andamios biopoliméricos con poli-d-lisina (PDL) consiste en un proceso para mejorar la biocompatibilidad y promover la adhesión celular. Primero, se prepara una solución de 5 mg poli-d-lisina y 50 mL de agua estéril. Con los andamios previamente esterilizados se sumergen en la solución de poli-d-lisina 1,0 mL/25 cm^2, que se adhiere a la superficie del andamio formando una capa delgada, el tiempo de exposición es de 5 minutos, eliminamos la solución por aspiración una vez transcurridos los 5 minutos y enjugamos con agua estéril, dejamos secar 2 horas a temperatura ambiente dentro de una campana estéril de flujo laminar antes de introducir las células y el medio de cultivo.

4.3.4. Tratamiento de modificación superficial Gel.

La gelatina (Figura 33) es un polipéptido de alto peso molecular obtenido por la desnaturalización del colágeno. Es un componente proteico de los tejidos conectivos animales, huesos, piel y tendones. Es una proteína anfótera cargada positivamente por

debajo de su punto isoeléctrico. Debido a su gran porcentaje de biocompatibilidad y biodegradabilidad, y en general amigable con el medio ambiente, la gelatina se utiliza con mayor frecuencia para la encapsulación de diferentes compuestos bioactivos en diferentes andamios biopoliméricos (Devi, Sarmah, Khatun, & Maji, 2017).

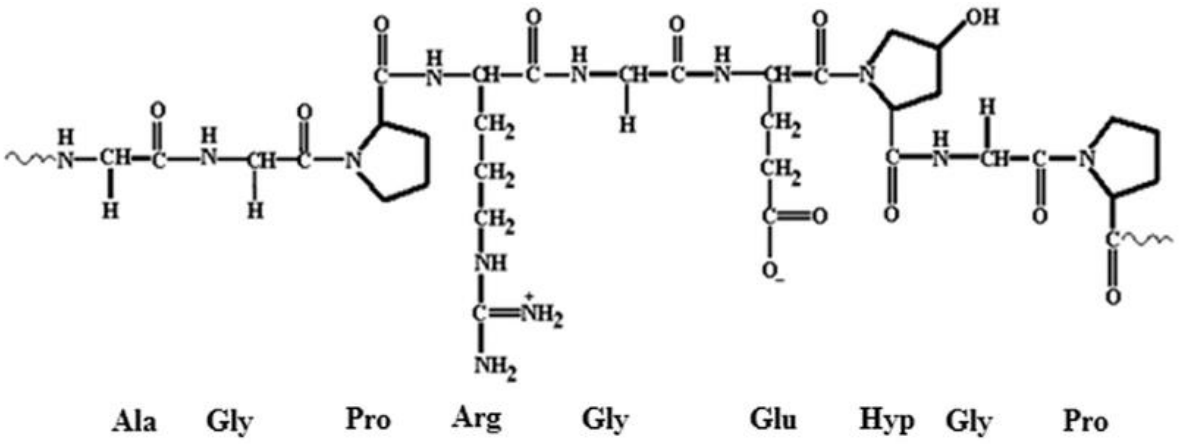


Figura 33. Estructura química Gel tomado de **(Devi, Sarmah, Khatun, & Maji, 2017)**

El tratamiento de andamios biopoliméricos con Gelatina (Gel) consiste en un proceso para mejorar la biocompatibilidad y promover la adhesión celular. Primero, se prepara una solución de 5 mg poli-d-lisina y 50 ml de agua estéril. Con los andamios previamente esterilizados se sumergen en la solución de poli-D-lisina 1,0 mL/25 cm^2, que se adhiere a la superficie del andamio formando una capa delgada, el tiempo de exposición es de 5 minutos, eliminamos la solución por aspiración una vez transcurridos los 5 minutos y enjugamos con agua estéril, dejamos secar 24 horas a temperatura ambiente dentro de incubadora antes de introducir las células y el medio de cultivo.

4.3.5 Biocompatibilidad.

Una fase importante de este proyecto es comprobar la biocompatibilidad de los materiales elegidos, el PLA y la PCL, por lo que para esta parte de la experimentación se impresionaron 3 tipos de andamios. Se estudiaron tres tipos de combinaciones de materiales, variando los porcentajes de material utilizado, (100% PLA, 100% PCL, 95%PLA+5%PCL). Se realizó la impresión de probetas o andamios para biocompatibilidad con las medidas 10 mm X 10 mm x 3 mm, como las que se muestran en la figura 39.

Después de realizar las impresiones de los andamios fue necesario esterilizarlos utilizando el procedimiento de la lavadora supersónica antes de las pruebas de biocompatibilidad

Para la realización de las pruebas de biocompatibilidad se utilizaron células de fibroblastos. La línea celular inmortalizada de fibroblastos 3T3-NIH (Figura 34) se adquirió de la American Type Culture Collection (ATCC). Los cultivos celulares se realizaron en medio Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), pH 7.4, suplementado con un 10% de suero bovino fetal (FBS) (Gibco Cat. 16000044), con 10,000 unidades/mL de penicilina y 10,000 µg/mL de estreptomicina (Sigma Cat. 15140-122) a 37°C y en una atmósfera con un 5% de CO_2.
Se realizaron 2 cultivos celulares con diferentes cantidades de células, un cultivo de 3000 (Figura 35) y otro de 6000 células (Figura 36), con el objetivo de medir la biocompatibilidad de los materiales en las pruebas de MTT.

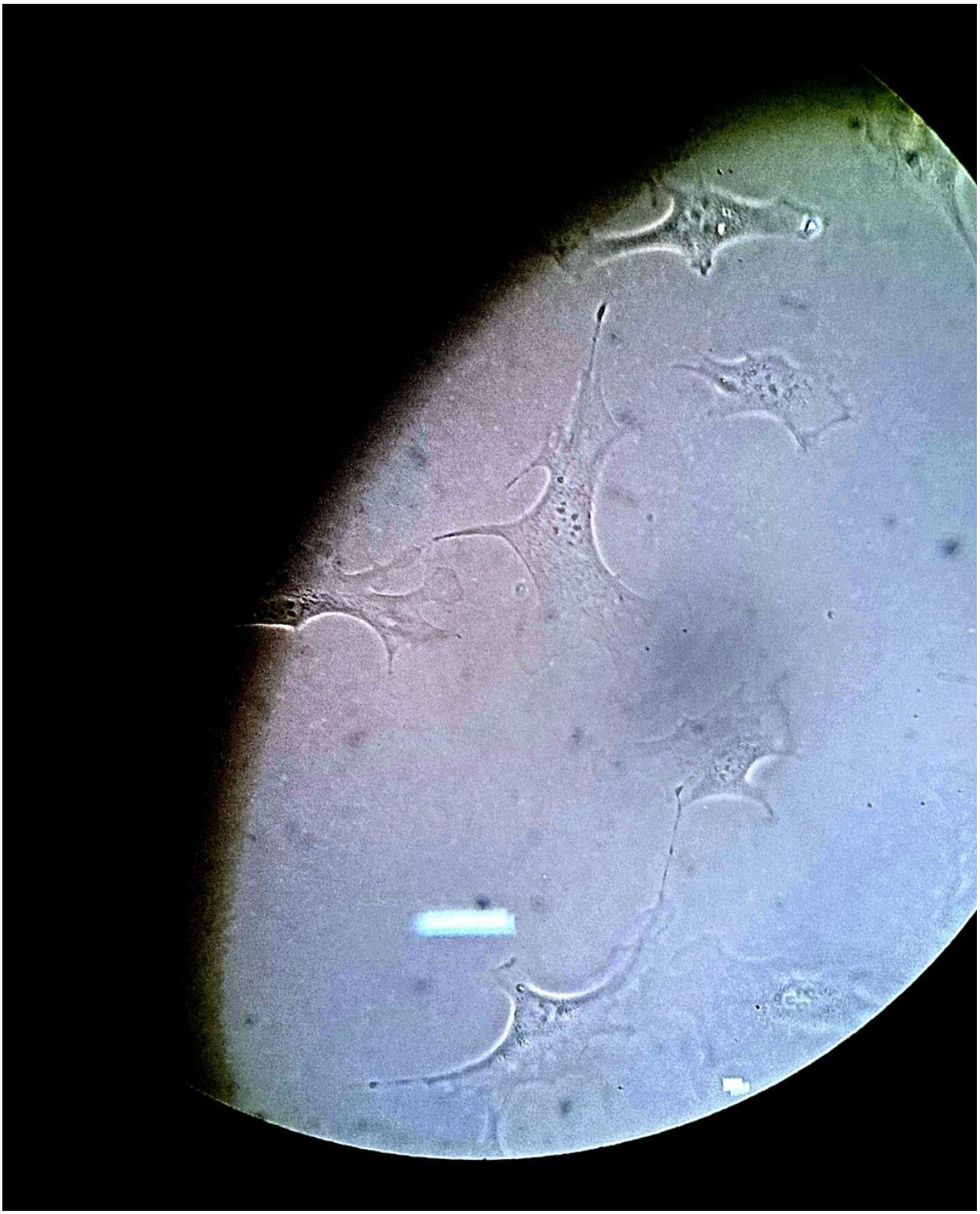


Figura 34. Fibroblastos 3T3-NIH se adquirió de la American Type Culture Collection (ATCC).

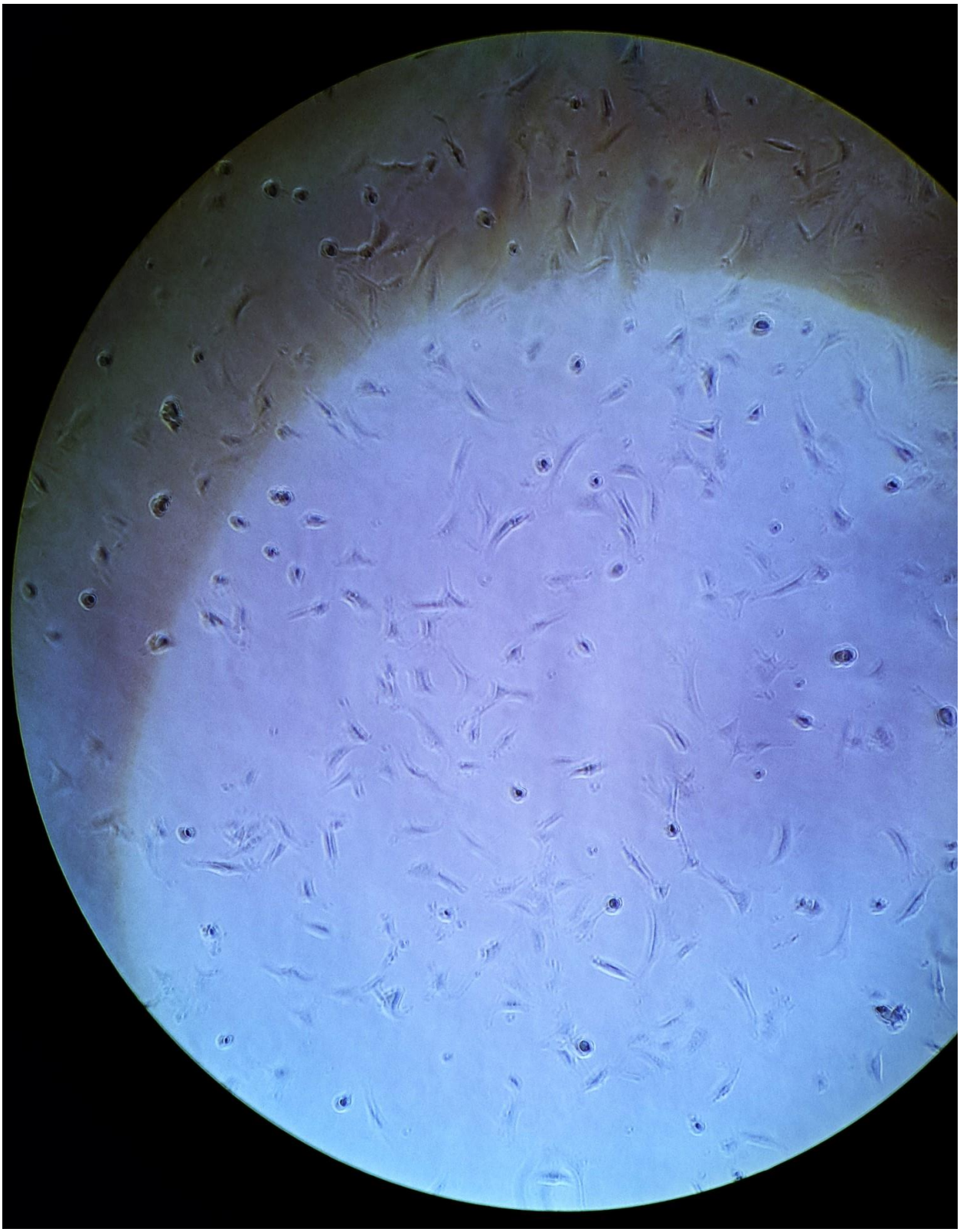


Figura 35. Fibroblastos cultivo de 6000 células**.**

.

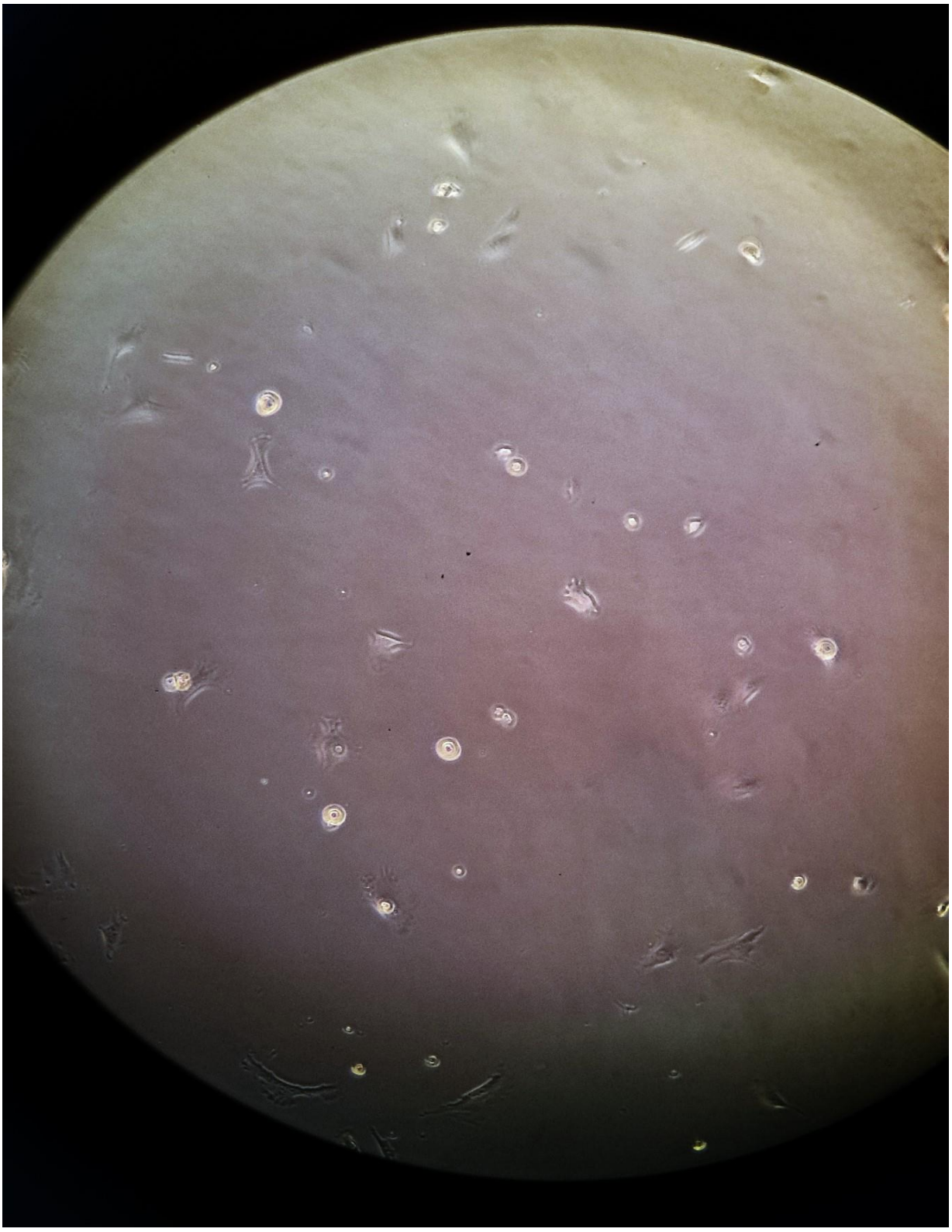


Figura 36. Fibroblastos cultivo de 3000 células.

4.3.5.1 Ensayo de viabilidad celular, MTT.

El ensayo de viabilidad celular es fundamental para evaluar la viabilidad y la actividad metabólica celular, este método se basa en la reducción del tetrazolio MTT a formazán por parte de células metabólicamente activas, lo que lo convierte en un método directo para evaluar la viabilidad celular (Ghasemi, Turnbull, Sebastian, & Kempson , 2021).

El ensayo MTT es una prueba de colorimetría para evaluar la viabilidad de las células, el MTT (Bromuro de 3 - (4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio.) es un compuesto que es producto de color purpura cuando las células vivas lo metabolizan.
Este cambio de color se puede cuantificar y medir para evaluar la cantidad de células vivas presentes en una muestra.

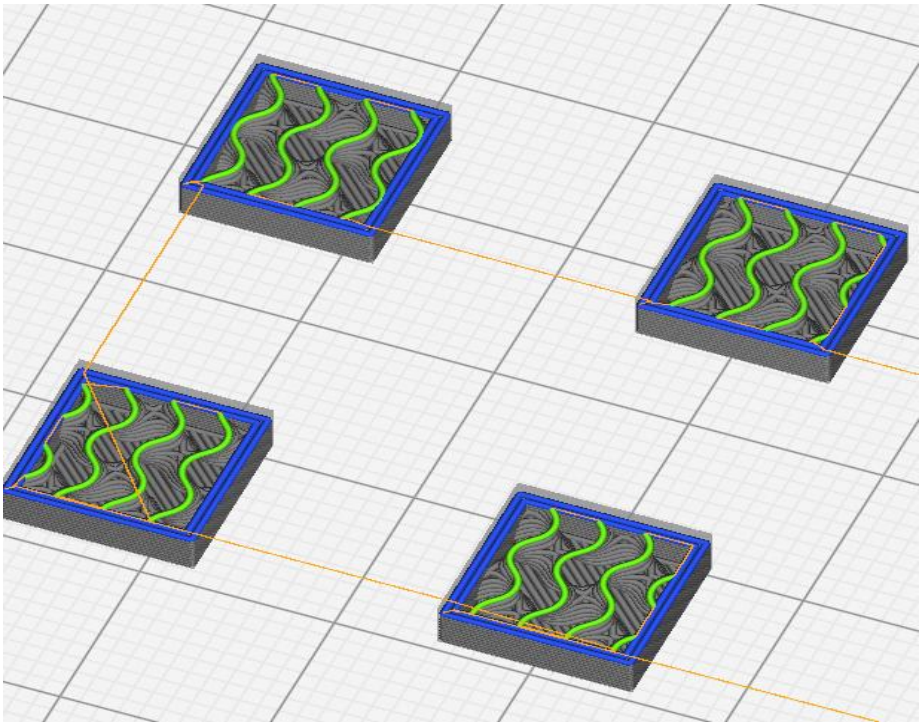


Figura 37. Diseño de andamios 3D, para pruebas de proliferación celular y MTT.

El ensayo MTT es valorado por su conveniencia, efectividad, rapidez y economía, para el cribado inicial y para determinar rápidamente las densidades de células viables

encapsuladas, mostrando una alta cantidad de desviaciones estándar relativas por debajo del 10% (Wemer, y otros, 2013).

`

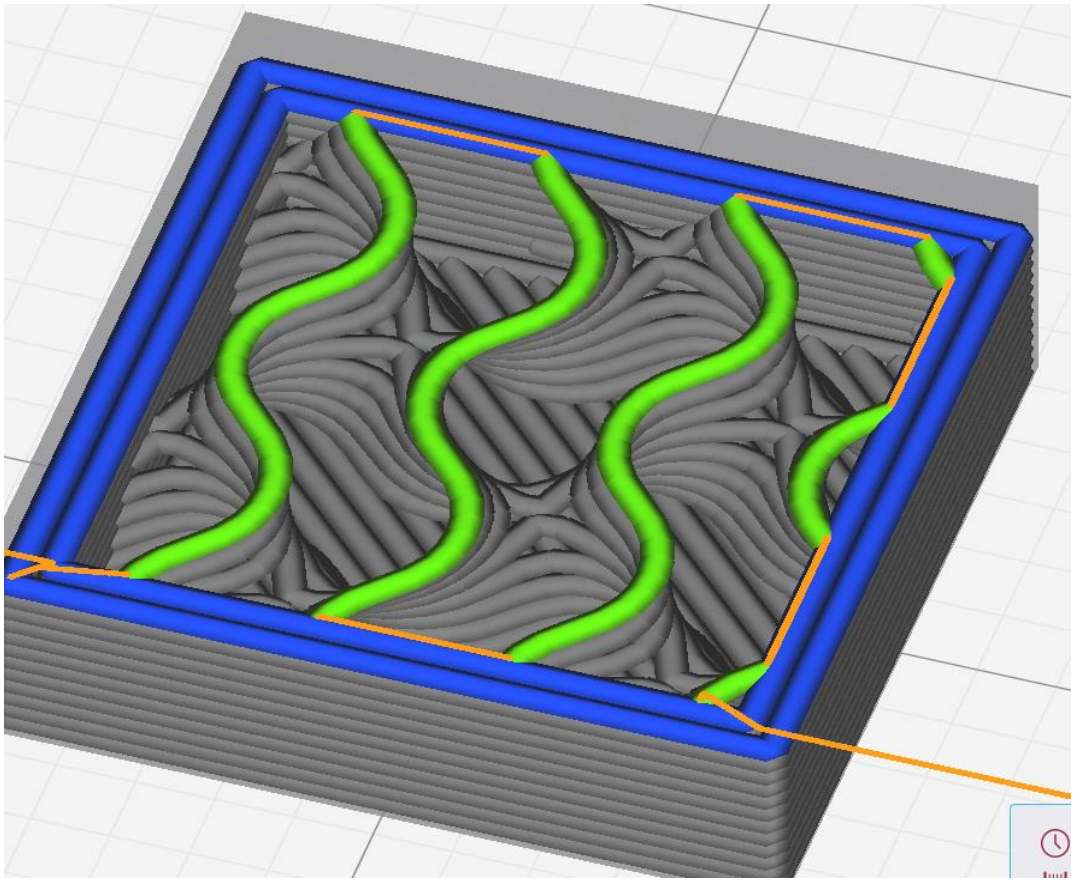


Figura 38. Diseño de entramado gyroidal para pruebas de MTT.

El procedimiento de un ensayo de viabilidad celular MTT (Figura 39) consiste en realizar una incubación celular con MTT, en el que las células viables tienen la capacidad de metabolizar el MTT, principalmente las mitocondrias de las células, donde el MTT es reducido para formar cristales de formazán, que tienen un color morado característico, tras la incubación, se procede a realizar un análisis celular para liberar el formazán que se ha formado dentro de las células, este paso implica la ruptura de las membranas celulares para permitir que el formazán se libere del interior de las células, el formazán liberado es de color purpura y es soluble en solventes como dimetilsulfóxido (DMSO). Para cuantificar la cantidad de formazán y por ende la viabilidad celular, se mide la

absorbancia de la solución a una longitud específica, típicamente alrededor de 570 nm, utilizando un espectrofotómetro. Para el análisis de datos se utiliza la absorbancia medida para determinar la cantidad de células viables en la muestra. Una mayor absorbancia indica una mayor cantidad de formazán, lo que se traduce en una mayor viabilidad celular, por lo que nos permite evaluar la salud de las células en el experimento.

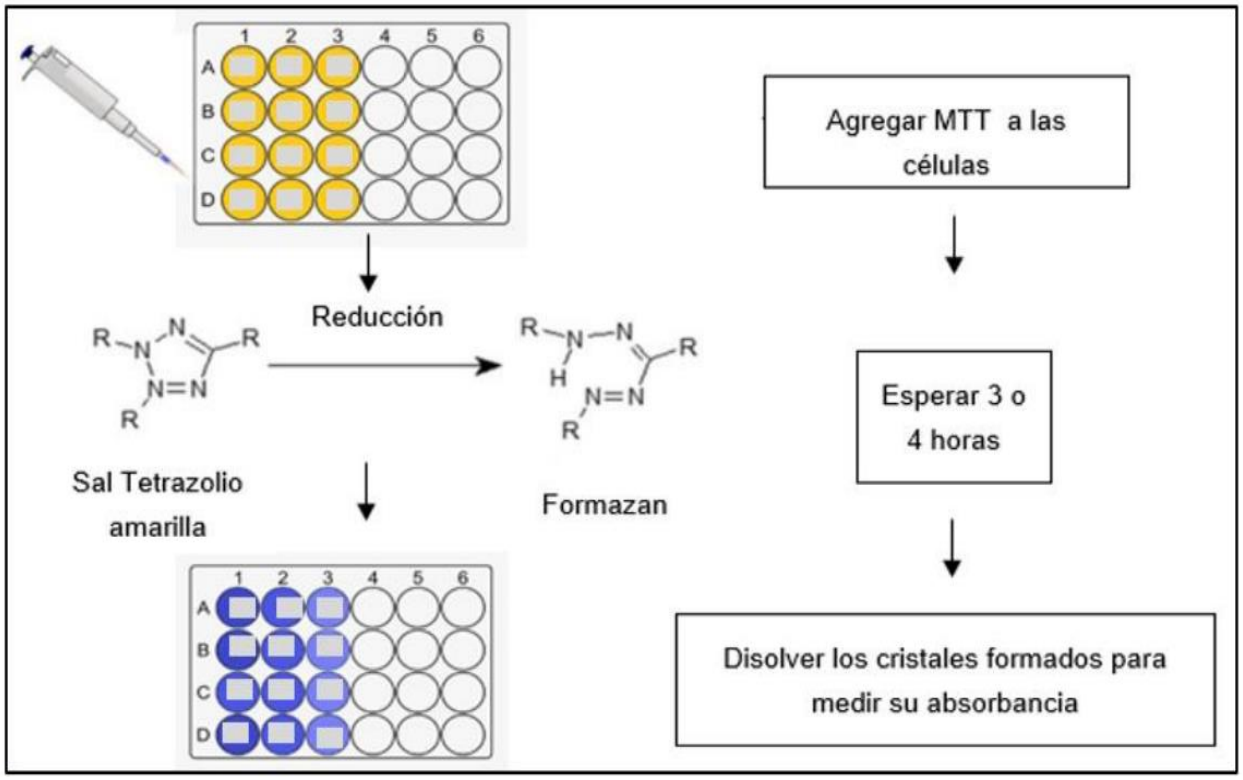


Figura 39. Diagrama de pruebas MTT tomado de **(Gonzalez-Sanchez, 2023)**

La preparación de muestras para microscopia confocal es un proceso crucial para obtener imágenes de alta resolución y detalles precisos de las estructuras celulares. La preparación de muestras para microscopia confocal consiste en tener las células cultivadas en los andamios seleccionados (Figura 37) en un soporte apropiado, como un cubreobjetos de vidrio, la fijación celular se realiza con paraformaldehído para reticular las proteínas y estabilizan las células para preservar su estructura, para observar componentes intracelulares, se permeabiliza la membrana celular usando detergentes suaves como Triton X-100, permitiendo la entrada de colorantes fluorescentes. Para el bloqueo se aplica una solución como suero bovino albumina (BSA) o suero fetal bovino

(FBS), para prevenir la unión inespecífica de anticuerpos o fluoróforos a las proteínas celulares, la tinción de las muestras se incuba con colorantes fluorescentes que se unen a componentes celulares, como el ADN (DAPI), las actinas (Phalloidin). Las muestras son observadas en una microscopia confocal, donde un láser excita los fluoróforos y los detectores capturan la emisión generando imágenes tridimensionales de las estructuras celulares.

La microscopia confocal y las pruebas de MTT son herramientas complementarias en la investigación celular. Mientras que la microscopia confocal ofrece una visión detallada de la estructura y organización celular, el ensayo MTT proporciona información sobre la viabilidad y el estado metabólico de las células. La integración de ambas técnicas permite una compresión más profunda de los efectos de los tratamientos seleccionados en este proyecto.

4.4 Adherencia Celular.

La metodología empleada para el ensayo de adhesión celular tuvo como objetivo evaluar la capacidad del biomaterial para promover la fijación y proliferación de células en su superficie, un factor esencial en aplicaciones de ingeniería de tejidos y dispositivos biomédicos.

Para asegurar la eliminación de posibles contaminantes que pudieran interferir con los resultados, los andamios impresos con biopolímeros en 3D, fueron esterilizados mediante radiación UV y, posteriormente, su superficie se acondiciono en medios de cultivo apropiados que facilitaran la adhesión celular.

Se selecciono como línea celular representativa a los fibroblastos, los cuales fueron cultivados en un medio de suero bobino hasta alcanzar la confluencia deseada. Estas células se sembraron sobre el biomaterial a una densidad de 6000 células, tras lo cual las muestras fueron incubadas bajo condiciones estandarizadas de temperatura a 37 °C, humedad relativa al 95% y concentración de CO_2 al 5%, permitiendo así la adhesión de las células.

Finalizada la incubación de 72 horas, las muestras se lavaron cuidadosamente con una solución tampón para eliminar las células no adheridas, manteniendo únicamente aquellas que se fijaron a la superficie del biomaterial. La cuantificación de la adhesión celular se llevó a cabo mediante el ensayo de MTT y fue complementada con microscopia confocal, permitiendo la visualización precisa y detallada de las células adheridas en el biomaterial.

Capítulo 5. Resultados & discusión.

5.1 Pruebas de ángulo de contacto sin tratamiento superficial.

Las pruebas realizadas en el material sin tratamiento superficial previo se llevaron a cabo con el fin de establecer una línea base cuantitativa, crucial para evaluar de manera objetiva el impacto de las modificaciones superficiales en el comportamiento del material. Estas evaluaciones se llevaron a cabo en andamios elaborados de ácido poliláctico (Figura 40), policaprolactona (Figura 41), Material Mixto 95%PLA-5%PCL (Figura 42). Proporcionando un punto de partida necesario en la caracterización de propiedades clave, como el ángulo de contacto y la hidrofilicidad. Al trabajar con el material en su estado original, sin intervención alguna, se aseguraron mediciones que reflejan de manera objetiva las propiedades intrínsecas del sustrato. El valor de estos ensayos de referencia reside en su capacidad para funcionar como controles experimentales en el análisis de tratamientos superficiales, como el recubrimiento con poli-D-lisina. Al establecer una base sólida para la comparación, es posible atribuir cualquier variación en las propiedades de la superficie como un incremento o disminución en la hidrofilicidad o en la capacidad de adhesión celular exclusivamente a las modificaciones aplicadas, en la ingeniería biomédica, este enfoque es crucial, ya que las características superficiales del material desempeñan un papel determinante en la interacción célula-materia y en la integración eficiente de implantes dentro del tejido biológico. Los resultados obtenidos se concentran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados ángulo de contacto sin tratamiento.

Material	Ángulo de Contacto
PLA	80°
PCL	75°
Mixto 95%PLA-5%PCL	45°

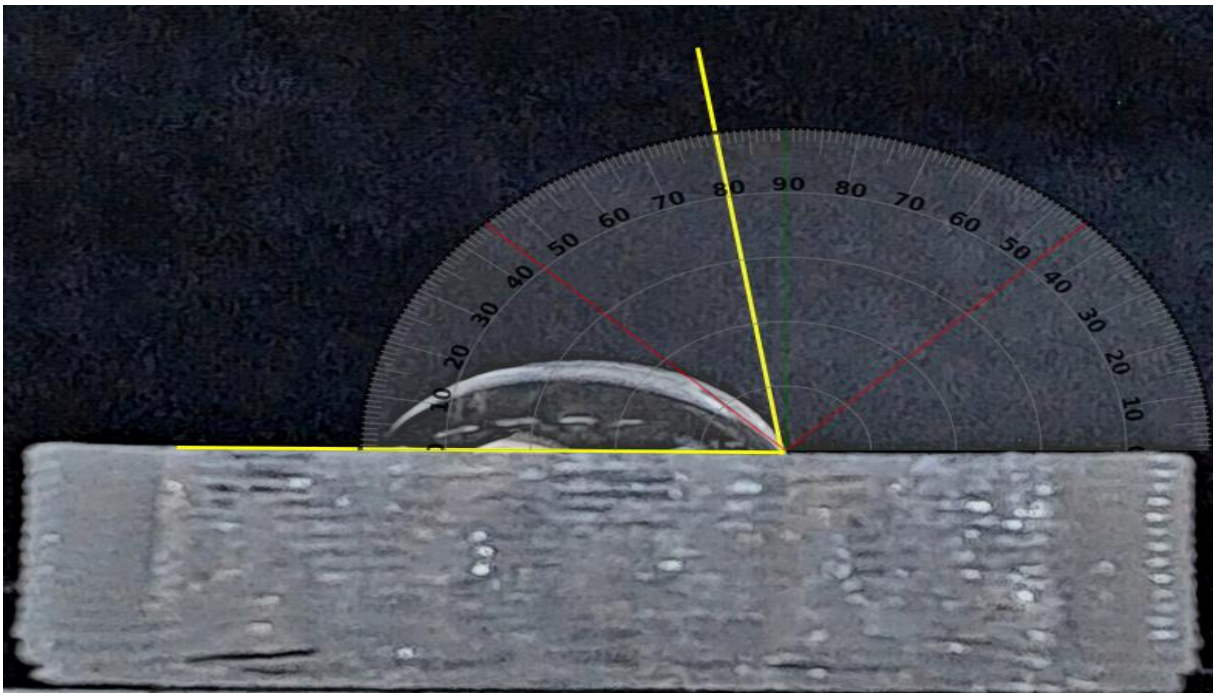


Figura 40. Prueba de ángulo de contacto de PLA midiendo un ángulo de ≈80°**.**

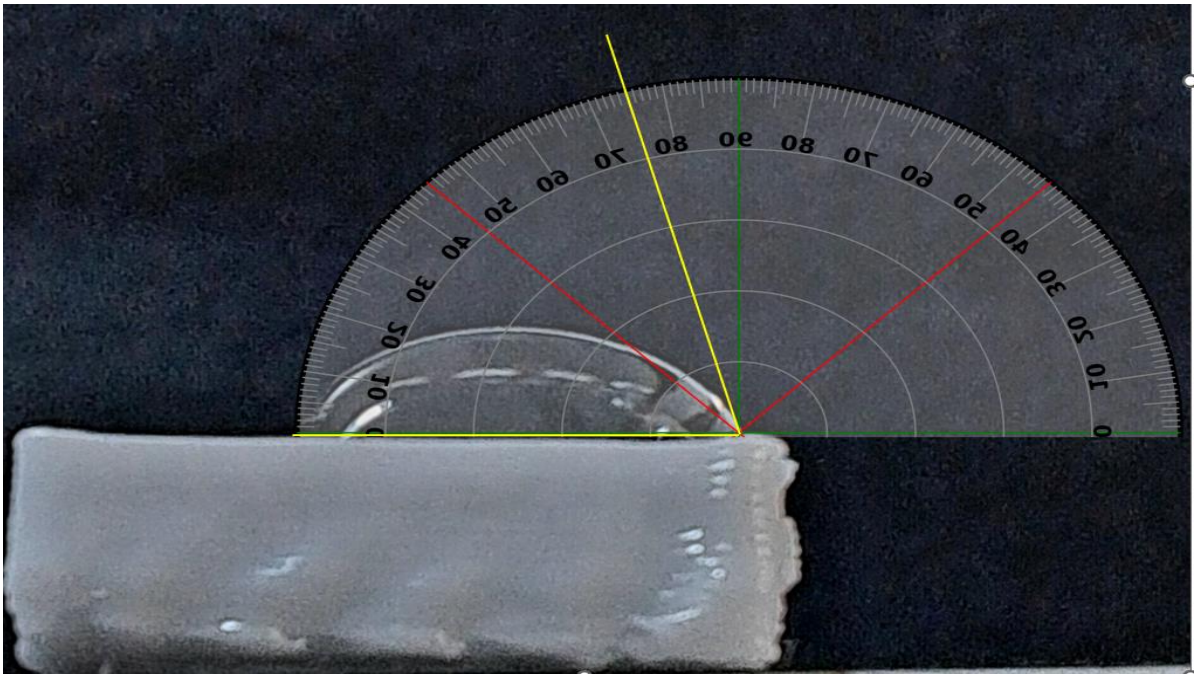


Figura 41. Prueba de ángulo de contacto de PCL midiendo como ángulo de ≈75°**.**

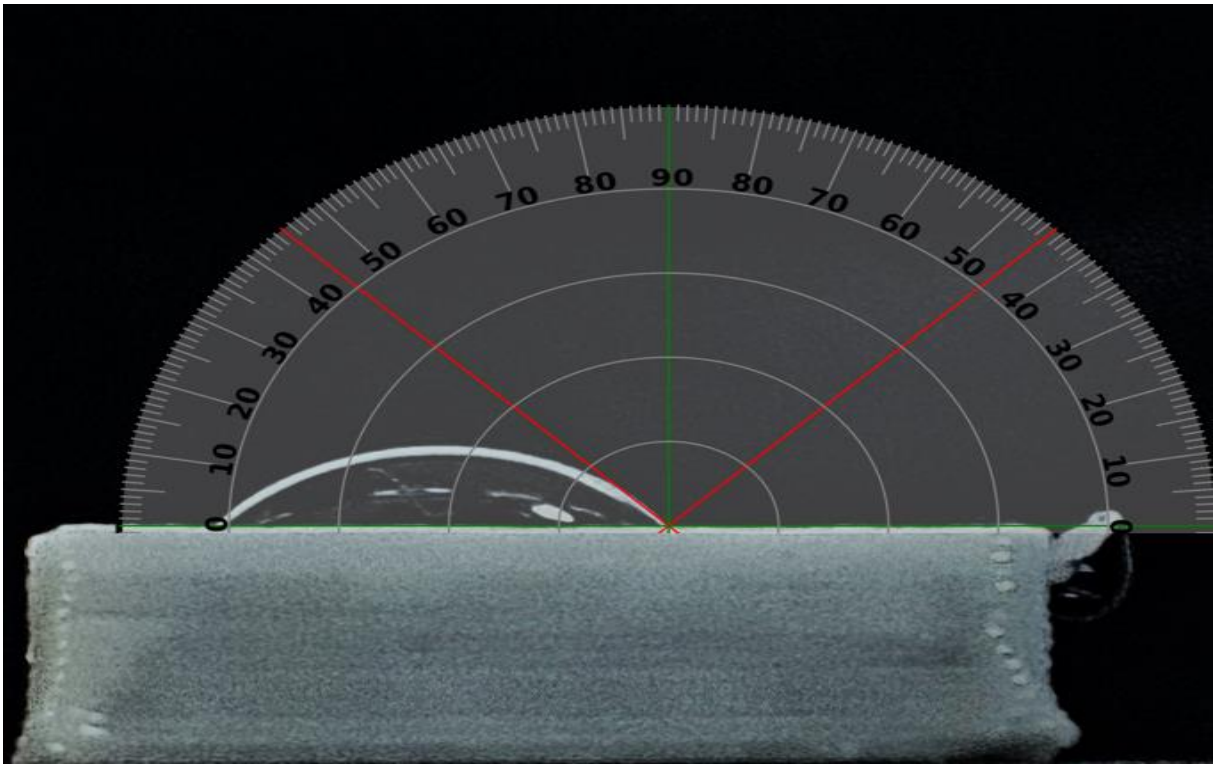


Figura 42. Prueba de ángulo de contacto de probeta Mixta 95% PLA, 5% PCL midiendo un ángulo de ≈45°.

5.1.1 Resultados ángulo de contacto con poli-D-lisina.

El incremento en el ángulo de contacto observado durante las pruebas sugiere que el tratamiento con poli-D-lisina ha mejorado notablemente la hidrofilicidad de la superficie del material, en comparación con la versión no tratada de los andamios manufacturados con ácido poliláctico. El tratamiento con poli-D-lisina ha reducido significativamente en el ángulo de contacto en la probeta elaborada con ácido poliláctico bajando de 80° (Figura 40) a 45° (Figura 43) lo que indica que la superficie tratada se vuelve más propicia para la adhesión de sustancias liquidas en la superficie, lo que puede favorecer la adhesión celular y proliferación, mejorando la interacción entre el material y las células, obteniendo resultados similares en la probeta elaborada con PCL (Figura 41) midiendo originalmente 75° bajando hasta 45° (Figura 44), y en el material Mixto 95%PLA-5%PCL también disminuyo la medida de ángulo de contacto de 45° (Figura 42) a 43° (figura 45).

Los resultados de la medición del ángulo de contacto después del tratamiento superficial de poli-D-lisina se concentran en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados de ángulo de contacto con poli-D-lisina.

Material	Ángulo de Contacto
PLA	45°
PCL	45°
Mixto 95%PLA-5%PCL	43°

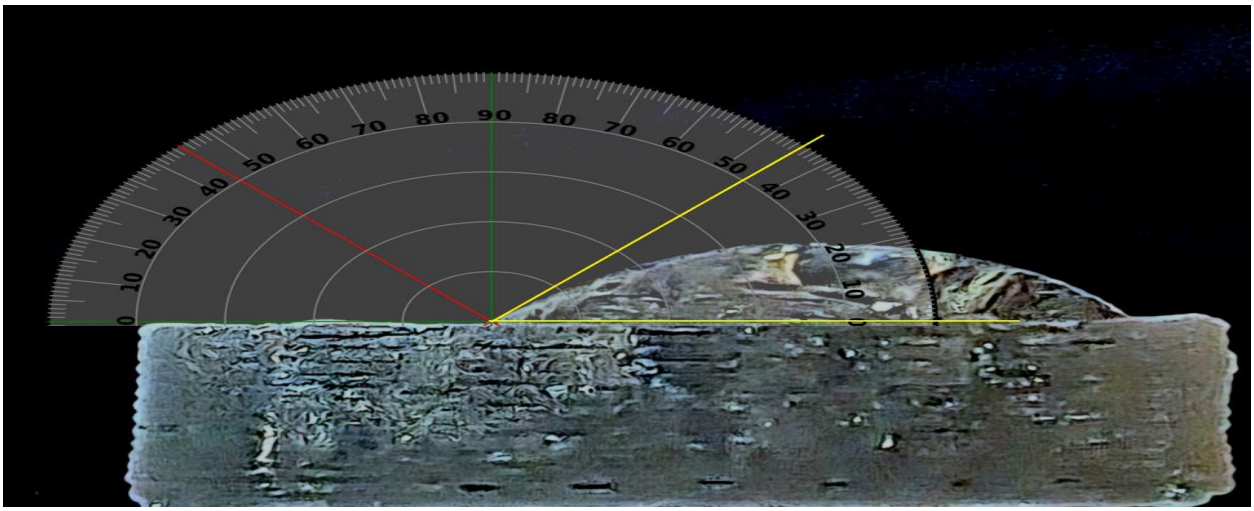


Figura 43. Prueba de ángulo de contacto de probeta de PLA con Poli-d-lisina, midiendo ≈ 45°.

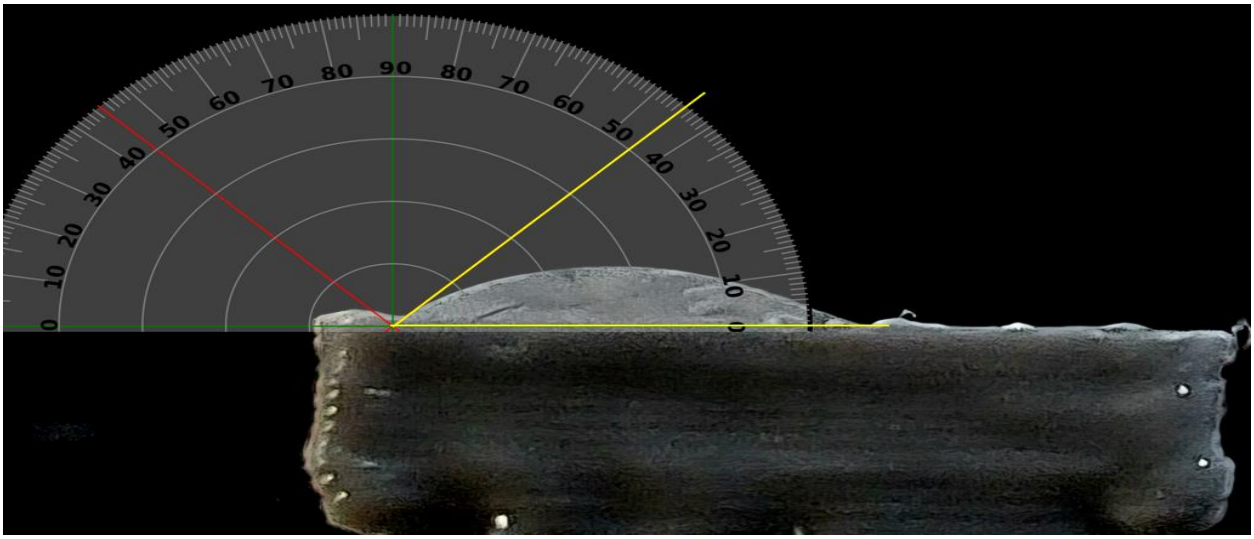


Figura 44. Prueba de ángulo de contacto de probeta PCL con Poli-d-lisina, midiendo ≈ 45°.

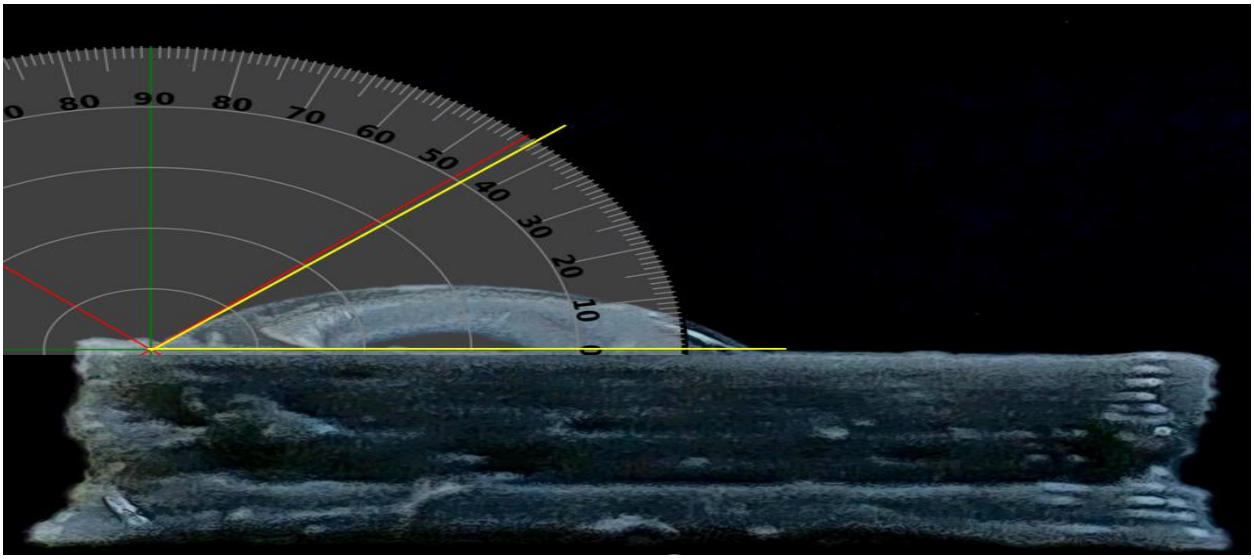


Figura 45. Prueba de ángulo de contacto de probeta Mixta 95-5% con Poli-d-lisina, midiendo ≈ 43°**.**

5.1.2 Resultados ángulo de contacto con Gel al 0.1%.

El tratamiento superficial con gelatina mostro un efecto significativo en la humectabilidad de la superficie del material, evidenciado por una disminución en el ángulo de contacto, tal como se observa en las figura 46 donde se observa una medición obtenida de 31.5° en el andamio elaborado con ácido poliláctico a comparación del andamio sin tratamiento (figura 40) donde se obtiene una medida de 80°, obteniendo resultados similares para los andamios elaborados con policaprolactona que bajo su ángulo de contacto de 75° (figura 41) a 45° (figura 47) y para los andamios elaborados con material mixto 95%PLA-5%PCL se logró disminuir el ángulo de contacto (figura 42) de 45° a 25° medido en la figura 48.

La gelatina como biopolímero natural, posee propiedades hidrofílicas que mejoran la capacidad de la superficie tratada para interactuar con líquidos, facilitando la humectación (Bhattacharjee, Savargaonkar, Tahir, Sionkowska , & Popat, 2024). Al reducir el ángulo de contacto, este tratamiento indica un aumento en la afinidad del material por el agua, lo que es crítico para aplicaciones biomédicas donde la adhesión celular y la integración de tejidos dependen en gran medida de la hidrofilicidad de la superficie. En comparación con el material no tratado, el recubrimiento con gelatina no

solo modifica las propiedades fisicoquímicas de la superficie, sino que también puede influir en la biocompatibilidad general del material. Esta optimización de la humectabilidad mediante el uso de la gelatina tiene implicaciones directas para mejorar el rendimiento de los andamios en aplicaciones clínicas, promoviendo un entorno más favorable para la integración de implantes biomédicos. Los resultados de las mediciones se concentran en la Tabla 11 .

Tabla 11. Resultados de ángulo de contacto con Gel al 0.1%

Material	Angulo de Contacto
PLA	31.5
PCL	45
Mixto 95%PLA-5%PCL	25

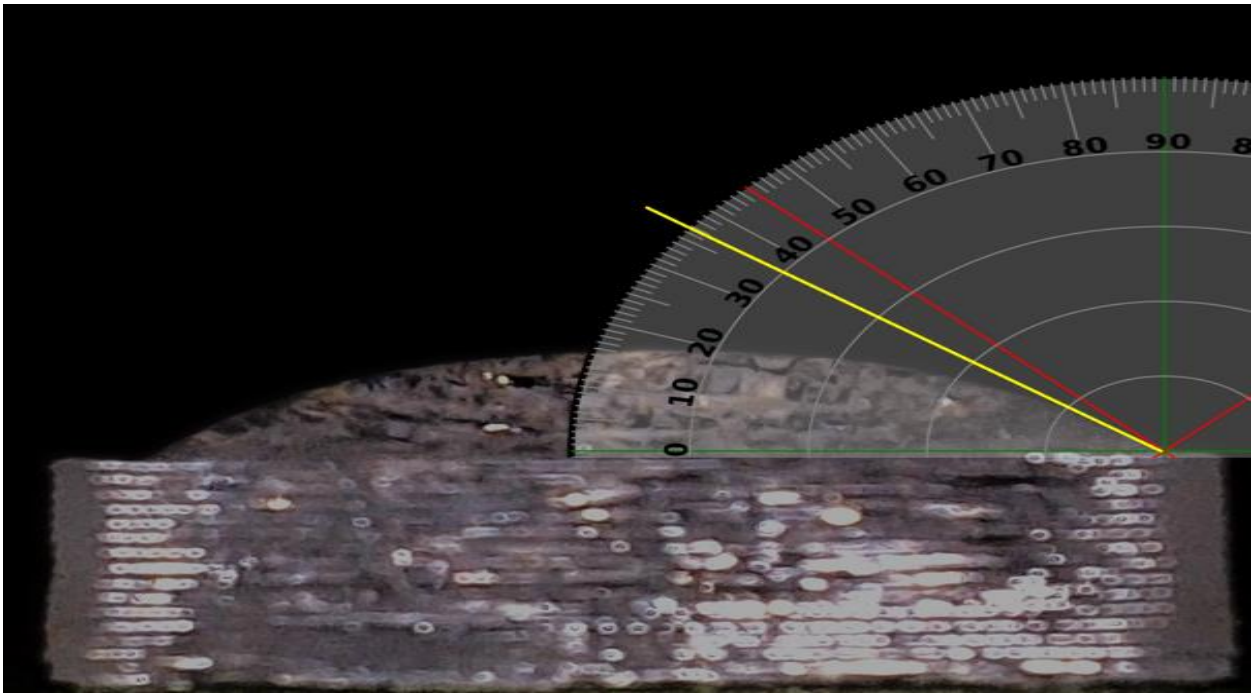


Figura 46. Prueba ángulo de contacto de probeta PLA con gel al 0.1% midiendo ≈ 31.5°.

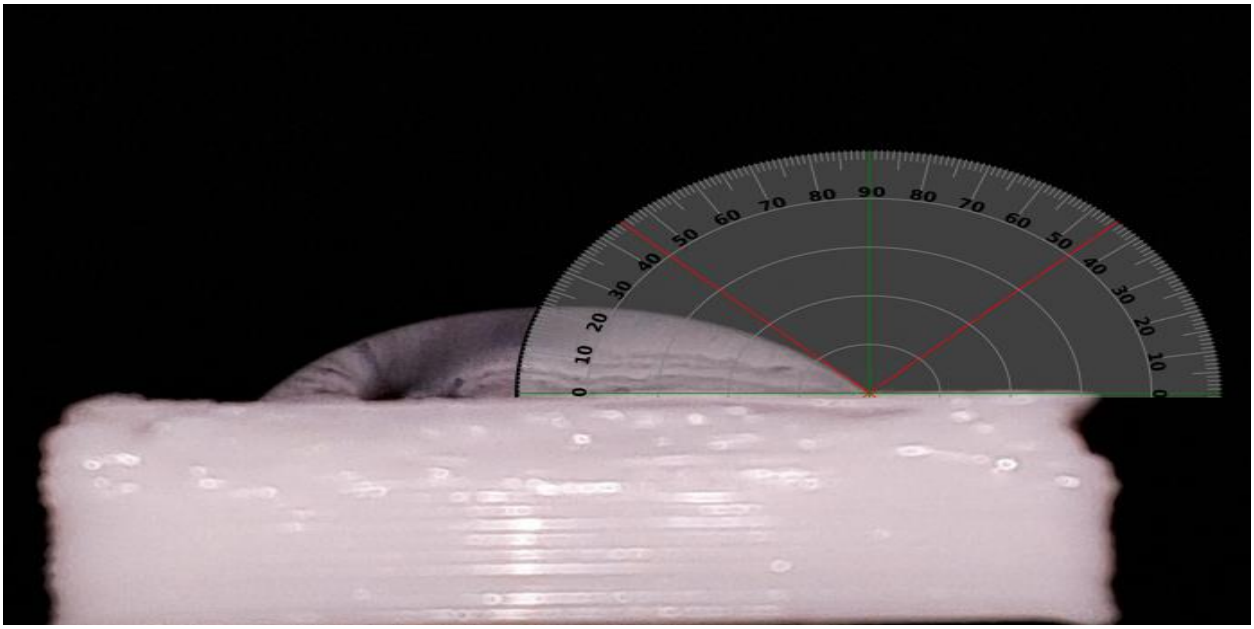


Figura 47. Prueba de ángulo de contacto para probeta PCL con gel al 0.1% midiendo ≈ 45°.

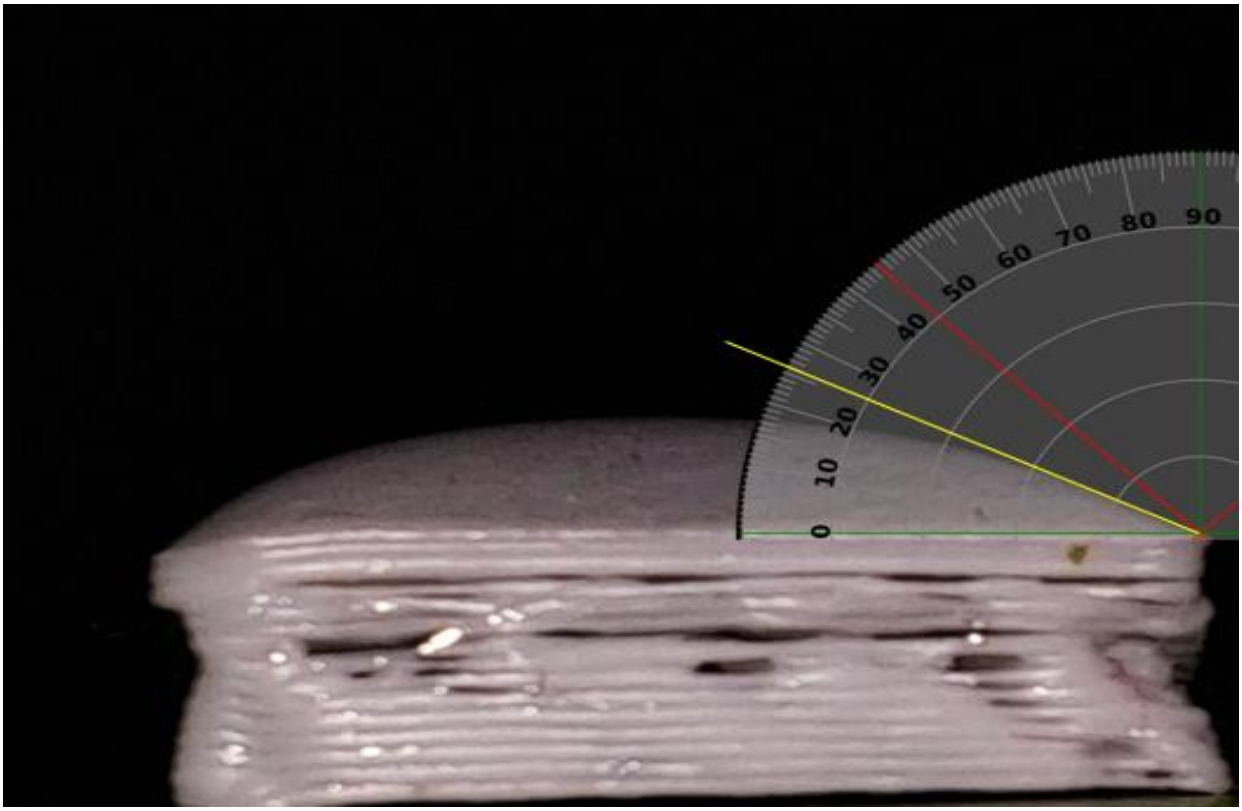


Figura 48. Prueba de ángulo de contacto para probeta Mixta 95-5% con gel al 0.1% midiendo ≈ 25°.

La evaluación inicial de los andamios sin tratamiento superficial, elaborados con ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL) y un material mixto 95%PLA–5%PCL, proporciono una línea base necesaria para la comparación de las propiedades superficiales antes y después de las modificaciones. Los resultados del ángulo de contacto en estado original (80° para PLA, 75° para PCL y 45° para el material mixto) indican que, en su condición inicial, el PLA y el PCL poseen superficies moderadamente hidrofóbicas, mientras que el material mixto presenta una mayor hidrofilicidad. Esta diferencia en los ángulos de contacto refleja la variabilidad en las propiedades intrínsecas de los materiales, lo cual es crucial para comprender cómo se comportarán en entornos biomédicos sin tratamientos adicionales.

Al aplicar un recubrimiento con gelatina al 0.1%, se observó una disminución significativa en el ángulo de contacto en los tres tipos de andamios, lo que sugiere una mejora en la humectabilidad superficial. Los ángulos de contacto se redujeron a 31.5° para el PLA, 45° para el PCL y 25° para el material mixto, lo cual implica una mayor afinidad del material por el agua tras el tratamiento. Este cambio indica que la gelatina, debido a su naturaleza hidrofílica, mejora la capacidad del material para interactuar con líquidos, condición favorable para aplicaciones en las que la adhesión celular y la integración de tejidos dependen de una superficie húmeda y receptiva. La disminución en el ángulo de contacto al aplicar gelatina respalda su utilidad en mejorar la biocompatibilidad y sugiere que este tratamiento podría potenciar el rendimiento de los andamios en aplicaciones clínicas, favoreciendo un entorno más adecuado para la integración de implantes biomédicos.

Por otro lado, el tratamiento con poli-D-lisina también produjo una reducción en el ángulo de contacto, aunque en menor medida en comparación con la gelatina. Los valores de ángulo de contacto pasaron de 80° a 45° en el PLA, de 75° a 45° en el PCL, y de 45° a 43° en el material mixto. Este resultado indica que la poli-D-lisina efectivamente aumenta la hidrofilicidad de las superficies de PLA y PCL, haciendo que estas sean más favorables para la adhesión celular. Sin embargo, el efecto fue menos notable en el material mixto, posiblemente debido a una interacción menor entre la poli-D-lisina y los componentes

del andamio mixto, lo que sugiere que el recubrimiento con poli-D-lisina podría ser más efectivo.

5.2 Memoria de forma.

Estas pruebas dentro de la ciencia de materiales se enfocan en estudiar las propiedades únicas como la super elasticidad que exhiben algunos materiales con memoria de forma, incluidas las aleaciones y polímeros. Y la capacidad para recuperar una forma predefinida (Acitei, Sandhu, Al Bakri Abdullah, Vizureanu, & Abdullah, 2013).

5.2.1 Andamios Kresling PLA.

Este estudio no solo demuestra las propiedades mecánicas del PLA, sino que también impulsa futuras investigaciones para encontrar materiales adecuados que puedan mantener la integridad y funcionalidad del diseño de Kresling en aplicaciones biomédicas.

Un aspecto clave destacado es la influencia de la temperatura en esta capacidad de recuperación. A medida que el PLA se expone a temperaturas crecientes, su capacidad para regresar a su estado inicial se acelera. Esto sugiere que el material alcanza una mayor flexibilidad y adaptabilidad a deformaciones cuando se calienta se debe una transición de fase en la que las cadenas poliméricas del PLA se vuelven más móviles y menos rígidas, permitiéndole retornar rápidamente a su forma original.

Tabla 12. Pruebas de recuperación andamios Kresling PLA.

Temperatura	Tiempo (segundos)			Medidas originales (mm)			Medidas después de exposición (mm)			Rupturas
°C	5	10	30	Altura	Ancho	Diámetro	Altura	Ancho	Diámetro	
35	x			38	0.4	24.7	35	0.4	17.2	No
40		x		38	0.4	24.7	33	0.4	13	Parcialmente visibles
45			x	38	0.4	24.7	30	0.4	7.1	Catastróficas
50	x			38	0.4	24.7	30.8	0.4	7.6	No
55		x		38	0.4	24.7	26.1	0.4	14.1	Parcialmente visibles
60			x	38	0.4	24.7	20.8	0.4	21.3	No
65	x			38	0.4	24.7	15.9	0.4	7.2	No
70		x		38	0.4	24.7	15	0.4	4.6	No
80			x	38	0.4	24.7	14.51	0.4	10.5	No

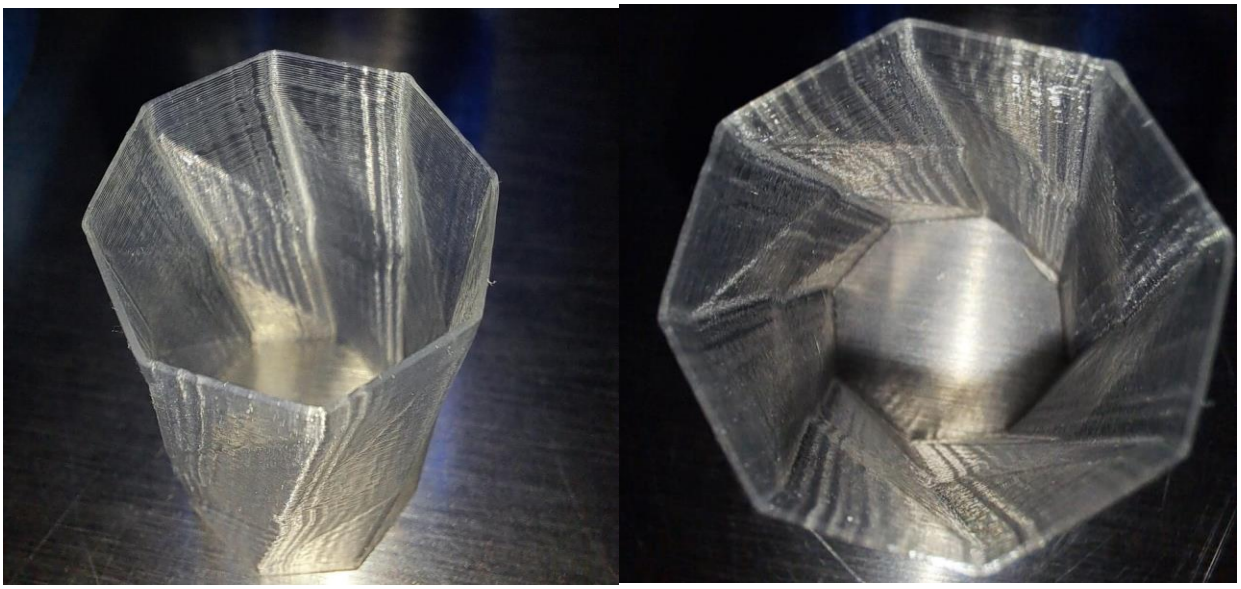


Figura 49. Impresión 4D 100% PLA patrón Kresling. (Lado Derecho vista desde un ángulo superior).



Figura 50. Deformación máxima de la estructura Kresling de PLA.

Tabla 13. Resultados PLA**.**

Probeta	Porcentaje de deformación después de exposición.	Tamaño Original 38 mm. Tamaño después de deformación:	Porcentaje de deformación total.	Temp°C
A	78.95	30	21.05	70
B	74.21	28.2	25.79	73
C	68.42	26	31.58	75
D	63.16	24	36.84	90
E	61.84	23.5	38.16	93
F	54.74	20.8	45.26	95
G	41.84	15.9	58.16	110
H	44.21	16.8	55.79	113
I	19.74	7.5	80.26	115

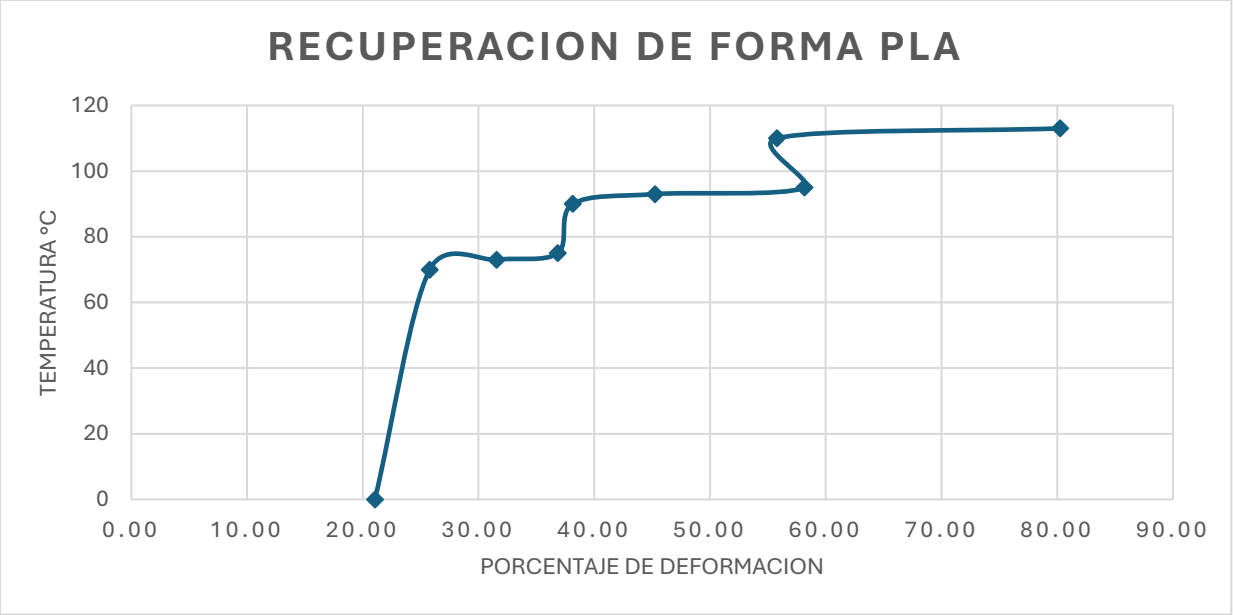


Figura 51. Grafica de recuperación de forma PLA.

En este análisis observamos que los resultados presentados en las tablas 12 y 13, junto con la representación gráfica en la Figura 51, ofrecen una visión detallada sobre el comportamiento de la resistencia a la deformación del material PLA (ácido poliláctico). El estudio del PLA en cuanto a su resistencia a la deformación y capacidad de recuperación de forma ofrece una base prometedora para aplicaciones en dispositivos médicos, particularmente en estructuras como los stents. El PLA demuestra una destacable resistencia a las deformaciones y la capacidad recuperar su forma original cuando se expone a temperaturas elevadas, lo que podría, en teoría, ser ventajoso para aplicaciones que requieren estructuras temporales y adaptables. Sin embargo, esta misma necesidad de altas temperaturas para activar su memoria de forma limita su aplicación directa en el cuerpo humano, donde es esencial que los materiales funcionen a temperaturas fisiológicas para evitar cualquier daño a los tejidos circundantes. Aunque el PLA en sí mismo tiene limitaciones para aplicaciones de stents implantables debido a sus requisitos de temperatura, este estudio sienta las bases tanto para el diseño estructural Kresling como para la búsqueda de materiales con propiedades de memoria de forma que puedan activarse a temperaturas fisiológicamente seguras, ampliando así las posibilidades de aplicaciones médicas seguras y efectivas.

5.2.2 Andamios Kresling PCL.

El análisis de los andamios Kresling fabricados con PCL en aplicaciones para el desarrollo de *stents* biocompatibles muestra tanto el potencial como las limitaciones de este material. La policaprolactona (PCL), al ser un polímero biocompatible y biodegradable, es ampliamente utilizada en aplicaciones médicas y biomédicas, incluyendo stents, implantes y andamios para ingeniería de tejidos, Su degradación lenta y segura en el cuerpo humano hace que sea un material atractivo para dispositivos implantables temporales como los *stents.*

Al analizar los resultados de la gráfica (Figura 53) y los andamios Kresling fabricados con PCL (policaprolactona) mostrados en la Figura 52, se observa que este material tiene una resistencia térmica limitada cuando la temperatura supera los 50 °C, como se detalla en la Tabla 11. Esto implica que, a temperaturas relativamente elevadas, el PCL no puede mantener su forma y estructura, volviéndose flexible perdiendo la estabilidad necesaria para aplicaciones que requieran firmeza o resistencia a deformaciones.



Figura 52. Andamios 4D Kresling PCL, deformación máxima (izquierda).

Tabla 14. Pruebas de recuperación PCL.

Temperatura	Tiempo (segundos)			Medidas originales (mm)			Medidas después de exposición (mm)			Rupturas
°C	5	10	30	Altura	Ancho	Diámetro	Altura	Ancho	Diámetro	
35	x			38	.4	24.7	33.1	.4	15.1	No
37		x		38	.4	24.7	29.1	.4	19.3	No
40			x	38	.4	24.7	20.2	.4	9.5	No
43	x			38	.4	24.7	19.1	.4	5.7	Parciales
50		x		38	.4	24.7	20.2	.4	9.5	Parciales
55			x	38	.4	24.7	0	0	0	Se perdió la rigidez estructural.
60	x			38	.4	24.7	0	0	0	Se perdió la rigidez estructural.
70		x		38	.4	24.7	0	0	0	Se perdió la rigidez estructural.
80			x	38	.4	24.7	0	0	0	Se perdió la rigidez estructural.
90				38	.4	24.7				Se perdió la rigidez estructural.

Tabla 15. Resultados de PCL.

Probeta	Porcentaje de deformación después de exposición.	Tamaño Original 38 mm. Tamaño después de deformación:	Porcentaje de deformación total.	Temp°C
a	92.11	33.1	12.89	35
b	86.84	29.1	23.42	37
c	78.95	20.2	46.84	40
d	81.05	19.1	49.74	43
e	68.68	20.2	46.84	50
f	54.74	0	0.00	55
g	41.84	0	0.00	60
h	39.47	0	0.00	70
i	38.18	0	0.00	80

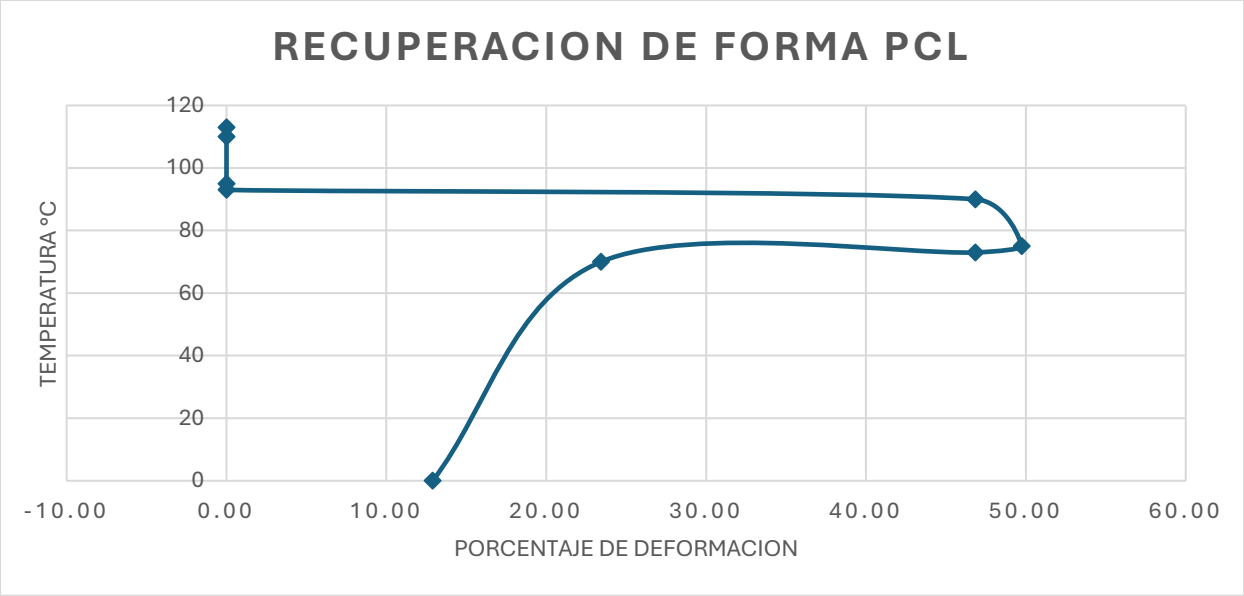


Figura 53. Grafica de porcentaje de recuperación.

El PCL, al ser un material termoplástico con un punto de fusión bajo, responde rápidamente a cambios de temperatura. Cuando se expone a temperaturas superiores a 55 °C, las cadenas poliméricas de la policaprolactona comienzan a reordenarse en una fase más flexible o incluso semilíquida. Este cambio significa que el andamio basado en la estructura Kresling pierde su rigidez y, con ello la capacidad de soportar fuerzas externas, limitando su uso a condiciones donde se pueda controlar la temperatura para evitar que se debilite.

En resumen, el PCL, aunque es adecuado para aplicaciones de estructuras temporales y moldeables, presenta limitaciones para usos que requieren alta resistencia térmica. A temperaturas bajas, el diseño Kresling en PCL puede mantenerse controlado y funcional, pero su comportamiento cambia drásticamente cuando la temperatura aumenta, perdiendo su rigidez y comprometiendo la estabilidad de la estructura.

5.2.3 Andamios Kresling Mixto (95%PLA-5%PCL).

El compuesto de PLA95%-PCL5% presenta una reacción de memoria de forma algo más lenta que el PLA puro, sus propiedades son comparables y ofrecen oportunidades interesantes para aplicaciones biomédicas temporales y dispositivos implantables. La combinación de propiedades de memoria de forma con diseños estructurales como el Kresling puede maximizar el potencial del material, proporcionando flexibilidad, recuperación y estabilidad estructural en aplicaciones como stents. Sin embargo, sigue siendo necesario abordar el desafió de la temperatura de activación para su aplicación efectiva en entornos fisiológicos.

La comparación entre los resultados obtenidos en la Figura 54 y 55, y en las Tablas 13 y 14, revela aspectos clave sobre el comportamiento del material con memoria de forma al combinar ambas sustancias, busca aprovechar las propiedades de memoria de forma del PLA, mientras que el PCL contribuye con su flexibilidad y capacidad de moldeado a temperaturas más bajas.

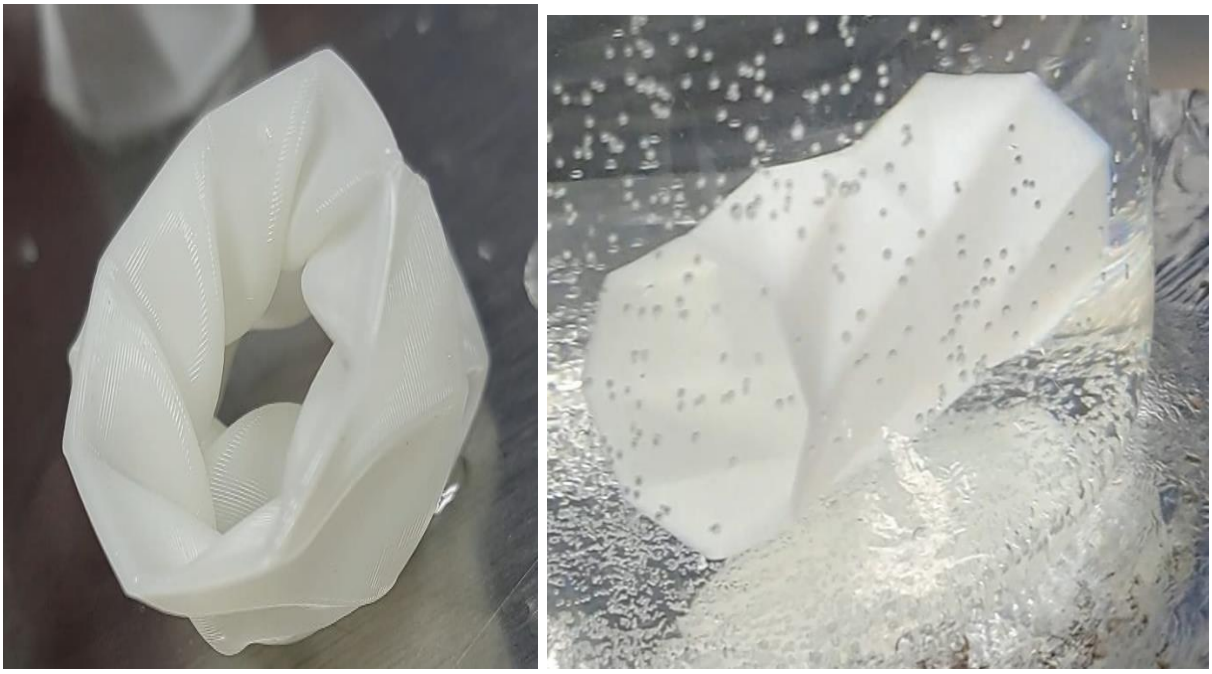


Figura 54. Deformación máxima y recuperación de andamio 4D mixto Kresling.

Tabla 16. Pruebas de recuperación Mix.

Temperatura	Tiempo (segundos)			Medidas originales (mm)			Medidas después de exposición (mm)			Rupturas
°C	5	10	30	Altura	Ancho	Diámetro	Altura	Ancho	Diámetro	
35	x			38	0.4	24.7	35	0.4	17.2	No
40		x		38	0.4	24.7	33	0.4	13	Parcialmente visibles
45			x	38	0.4	24.7	30	0.4	7.1	Catastróficas
50	x			38	0.4	24.7	30.8	0.4	7.6	No
55		x		38	0.4	24.7	26.1	0.4	14.1	Parcialmente visibles
60			x	38	0.4	24.7	20.8	0.4	21.3	No
65	x			38	0.4	24.7	15.9	0.4	7.2	No
70		x		38	0.4	24.7	15	0.4	4.6	No
80			x	38	0.4	24.7	14.51	0.4	10.5	No

Tabla 17. Resultados Mix**.**

Probeta	Porcentaje de deformación después de exposición.	Tamaño Original 38 mm. Tamaño después de deformación:	Porcentaje de deformación total.	Temp°C
a	92.11	35	7.89	35
b	86.84	33	13.16	40
c	78.95	30	21.05	45
d	81.05	30.8	18.95	50
e	68.68	26.1	31.32	55
f	54.74	20.8	45.26	60
g	41.84	15.9	58.16	65
h	39.47	15	60.53	70
i	38.18	14.51	61.82	80

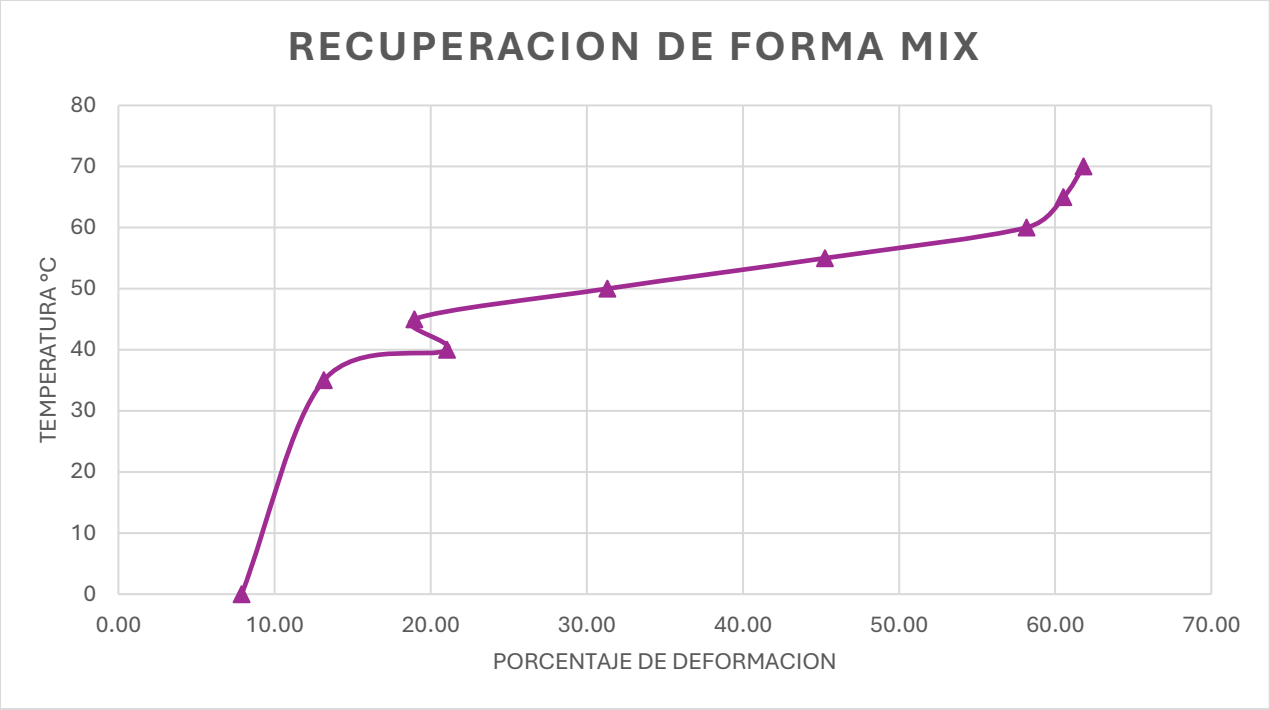


Figura 55. Grafica de porcentaje de recuperación Mix.

El material compuesto de 95% PLA y 5% PCL muestra un balance interesante entre flexibilidad y memoria de forma, aunque su sensibilidad térmica limita su uso en aplicaciones a temperatura fisiológica. La combinación con PCL introduce ventajas como una mayor flexibilidad y moldeabilidad a menores temperaturas, lo cual es beneficioso para aplicaciones temporales en la medicina, pero también ralentiza la recuperación de forma completa.

5.3 Adherencia celular.

Se incubaron todos los andamios en un medio compuesto por suero bovino, utilizando una línea celular inmortalizada de fibroblastos 3T3-NIH a una densidad celular de 6000 células. Posteriormente, los andamios fueron sometidos a un análisis mediante microscopia confocal, donde se obtuvieron imágenes que evidencian una adhesión celular dependiendo del tratamiento superficial aplicado (Figura 56).

La exposición del cultivo celular a los andamios biopoliméricos se realizó tras un periodo de incubación de tres días, y las mediciones se efectuaron a una longitud de onda de 603 nm. Es relevante señalar que imágenes presentan áreas oscuras correspondientes al entramado de los andamios visualizado en color magenta, mientras que los citoesqueletos celulares se observan en verde y los núcleos en azul. Estas imágenes fueron generadas mediante un barrido exhaustivo a lo largo de los ejes X, Y cubriendo completamente la superficie de los andamios. La primera corresponde a los andamios funcionalizados con poli-D-lisina(Figura 56 inciso A). La segunda categoría agrupa a los andamios funcionalizados con gelatina (Figura 56, inciso B), mientras que la tercera incluye a los andamios de control, los cuales no recibieron tratamiento superficial (Figura 56, inciso C).

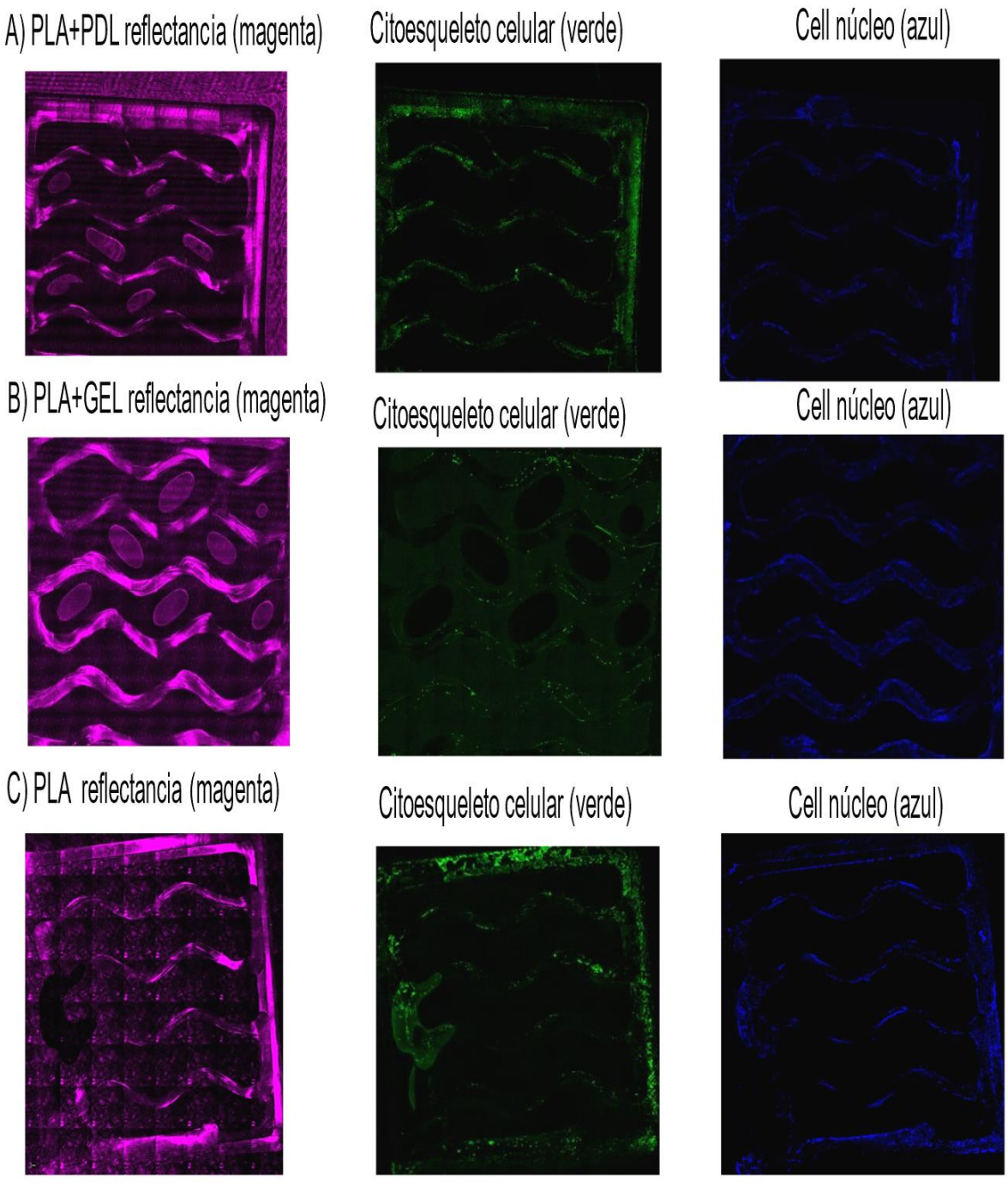


Figura 56. Imagen panorámica 10X escala 10 mm de reflectancia de andamios PLA con diferentes tratamientos a) PLA+PDL, b) PLA+GEL, c) PLA.

5.3.1 Efecto del tratamiento de poli-D-lisina en la adhesión celular en andamios PLA.

El tratamiento de andamios fabricados con ácido poliláctico utilizando poli-D-lisina se presenta como una estrategia prometedora para mejorar la adhesión celular en aplicaciones biomédicas. La poli-D-lisina es un polímero catiónico que facilita la interacción con la superficie celular, promoviendo una mayor afinidad entre las células y el material del andamio. Este aumento en la adhesión celular es fundamental para mejorar la integración y funcionalidad de los andamios en entornos biológicos, como la ingeniería de tejidos o la regeneración celular. En la figura 57 escala 100 µm en los sectores a y b se visualizan las células mediante la tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), y en el sector c y d se observa la imagen fusionada de las células y el polímero visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta señalado con una flecha) y en la figura 58 escala 10 µm, se muestran los resultados que evidencian la eficacia de este tratamiento, a diferente escala para poder apreciar las células sanas en los sectores a y b se visualizan las células mediante la tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), y en el sector c y d se observa la imagen la fusionada de las células y el polímero visualizada mediante la reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta, señalado con una flecha), lo que sugiere que la modificación superficial con poli-D-lisina podría optimizar el rendimiento de los andamios de PLA en diversas aplicaciones clínicas, promoviendo una mejor colonización celular.

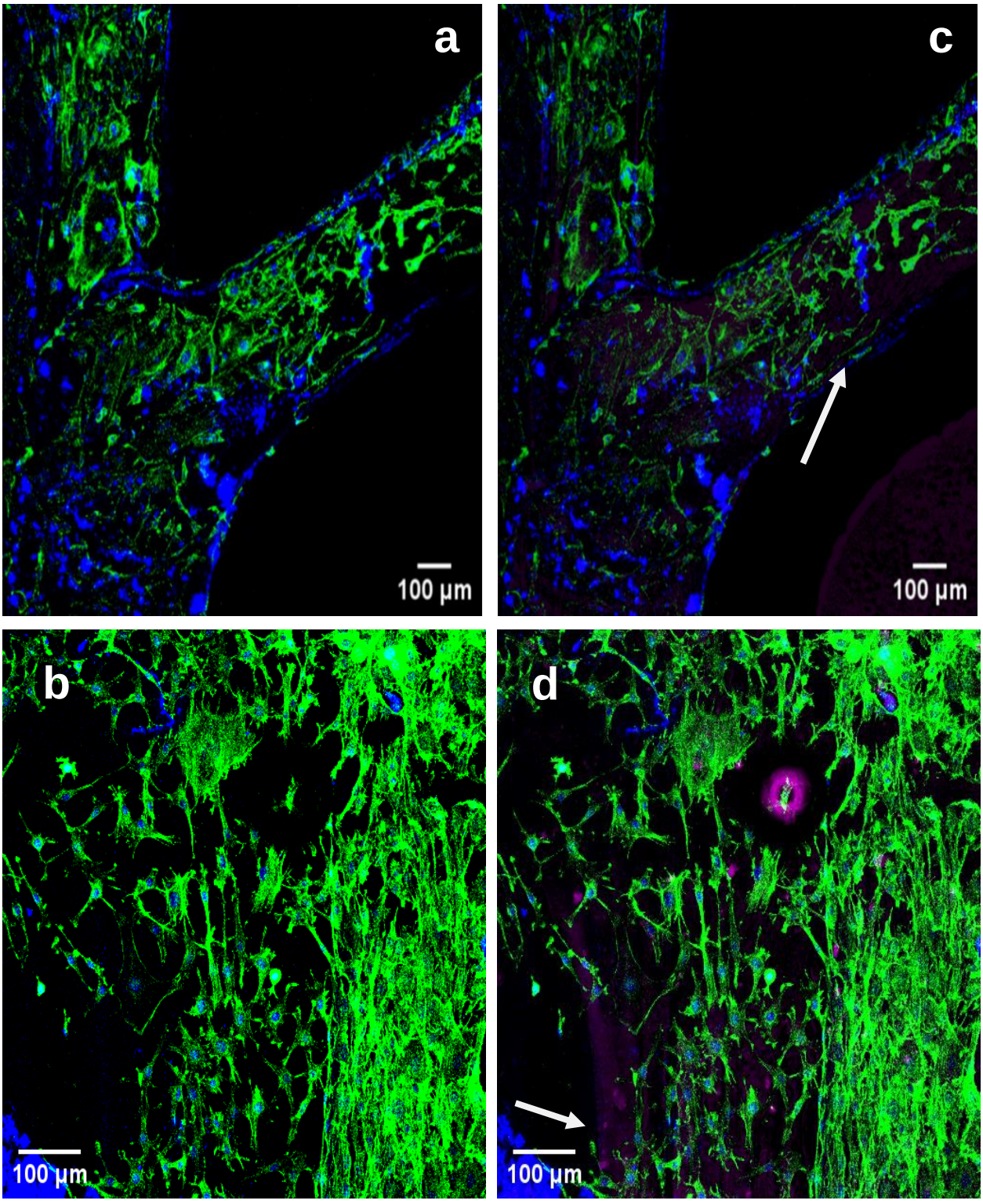


Figura 57. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con poli-D-lisina.

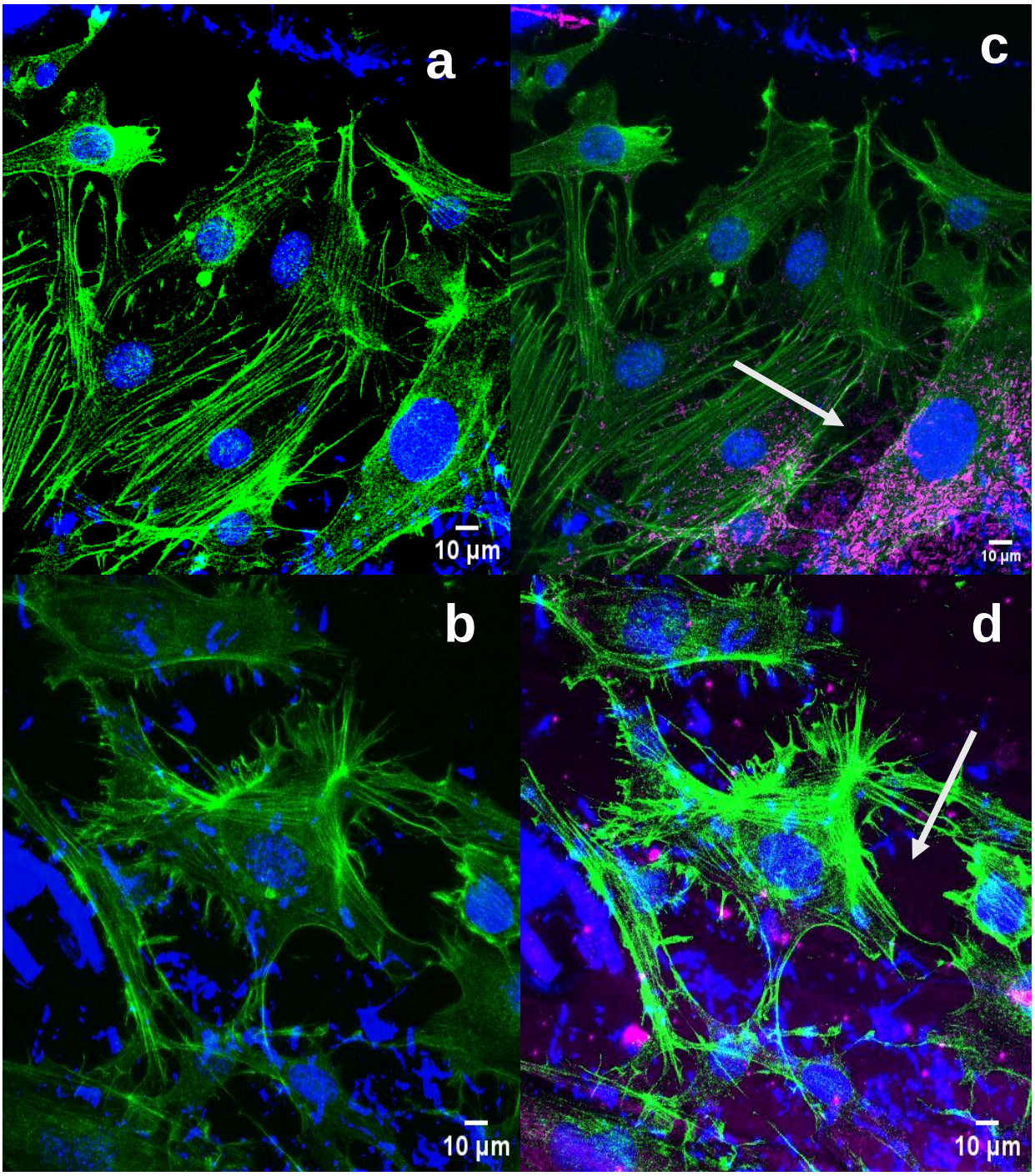


Figura 58. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con poli-D-lisina.

5.3.2 Efecto del tratamiento con Gel en la adhesión celular en andamios PLA.

Cuando la superficie de los andamios de PLA es tratada con Gel, se genera una modificación significativa en la química superficial del material, incrementando su hidrofilicidad. Este aumento en la afinidad por el agua proporciona un entorno más propicio para la interacción celular, lo que resulta en una mejora notable en la adhesión celular en la superficie del andamio. En comparación con los andamios que no han sido tratados, aquellos sometidos al tratamiento con Gel muestran una capacidad superior para favorecer la colonización celular como se demuestra en la figura 59 escala a 100 µm y en la figura 60 escala 10 µm para tener una mejor apreciación de las células adheridas de manera exitosa en el andamio biopolimérico. En el inciso a) se visualizan las células mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), (b) Imagen fusionada de las células y el andamio biopolimérico visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta, señalado con una flecha).

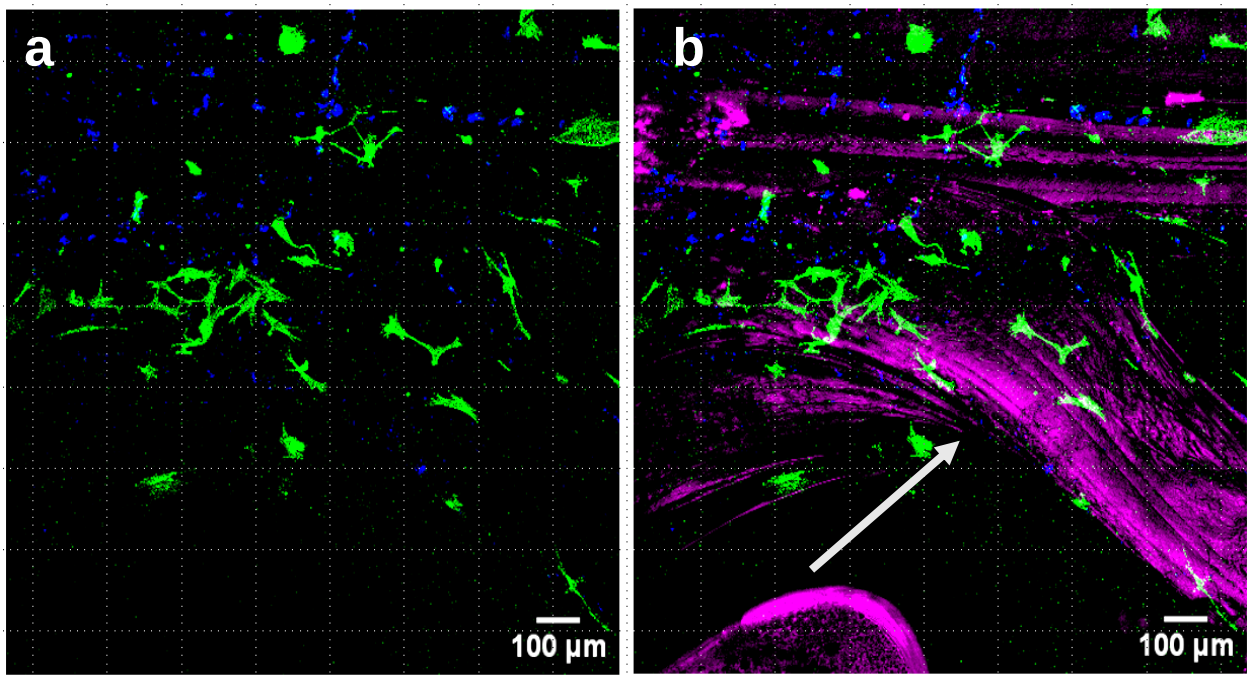


Figura 59. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con Gel.

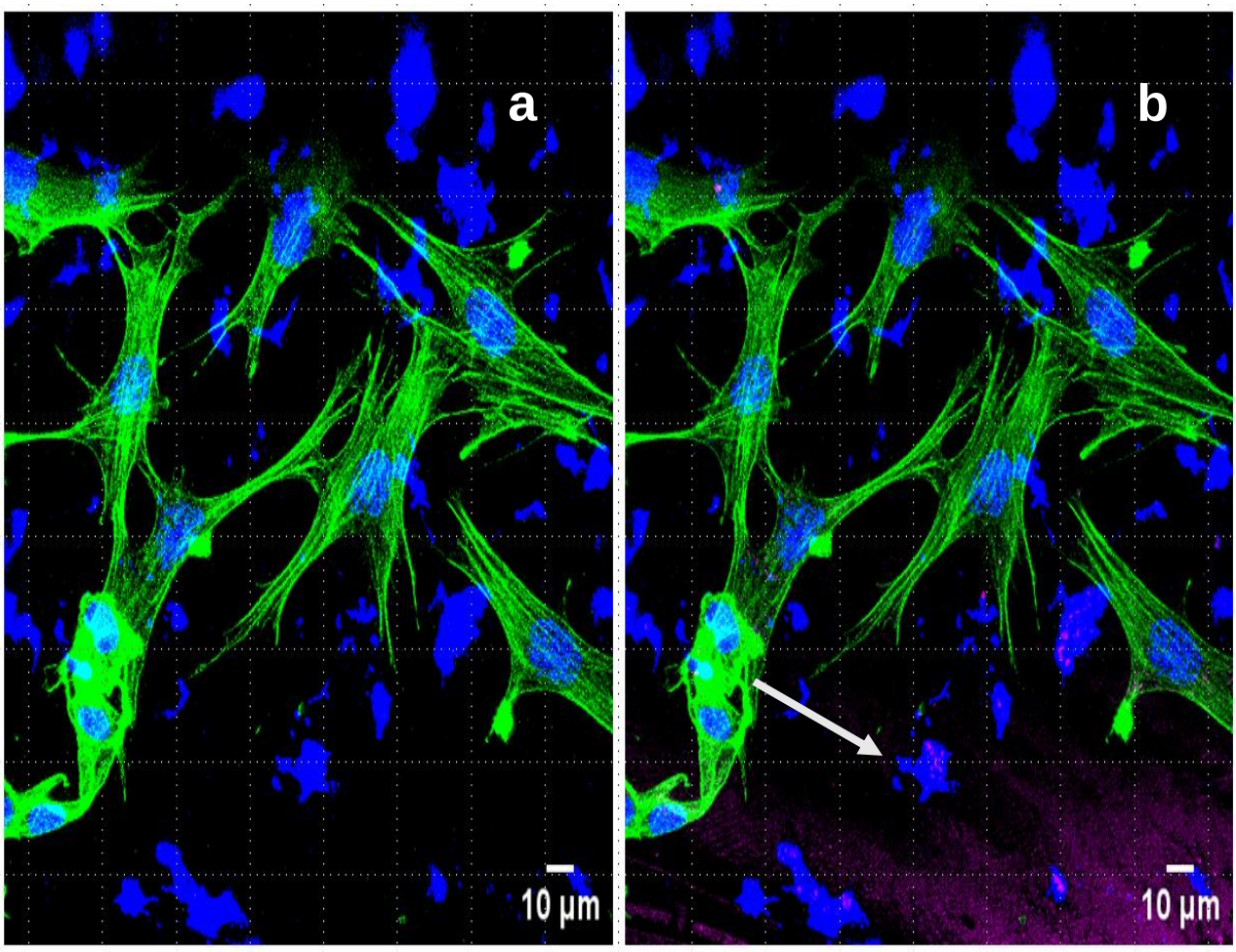


Figura 60. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D después de la modificación de la superficie con Gel.

5.3.3 Adhesión celular en andamios de PLA sin tratamiento.

El crecimiento celular en los andamios de PLA sin tratamiento sugiere que, a pesar de las limitaciones naturales de la superficie hidrofóbica del PLA, las células aún pueden adherirse y proliferar (Figura 61) con una escala de 100 µm En el inciso a) se visualizan las células mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), (b) Imagen fusionada de las células y el andamio biopolimérico visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta, señalado con una flecha). Su biocompatibilidad inherente permite que ciertas células puedan adherirse y crecer. En la Figura 62 con una escala de 10 µm para lograr obtener una mejor apreciación de las células sanas adheridas en el andamio biopolimérico. En el inciso a) se visualizan las células mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), (b) Imagen fusionada de las células y el andamio biopolimérico visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta, señalado con una flecha) . Esto es particularmente cierto si las condiciones de cultivo celular son óptimas, con la presencia de factores de crecimiento proteínas de la matriz extracelular, y un medio de cultivo adecuado (Bhattacharjee, Savargaonkar, Tahir, Sionkowska , & Popat, 2024).

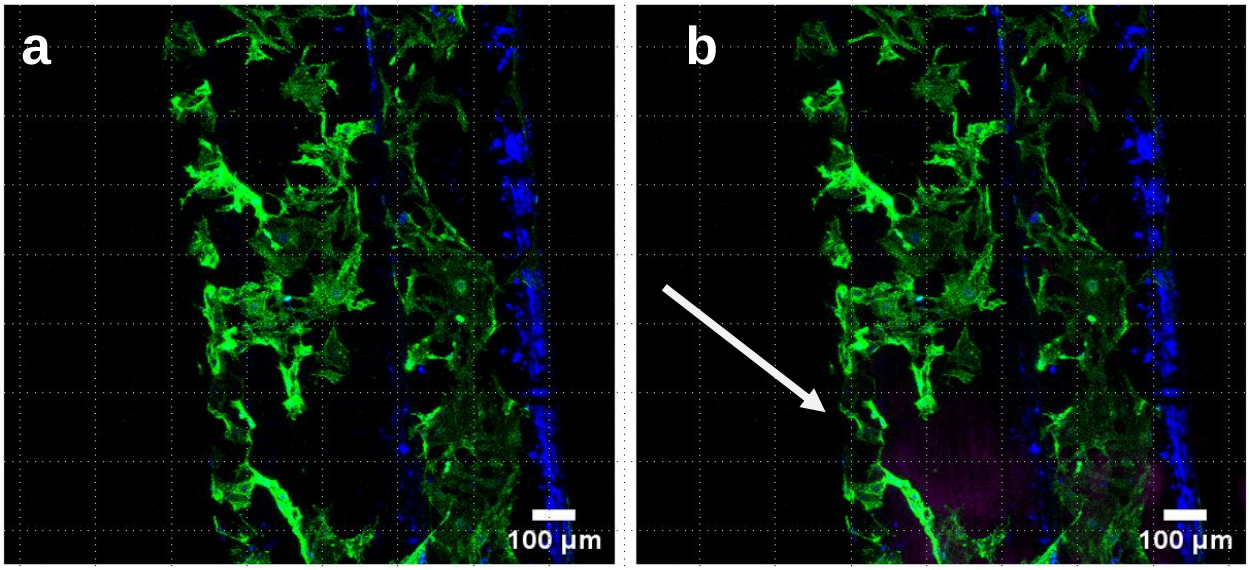


Figura 61. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D.

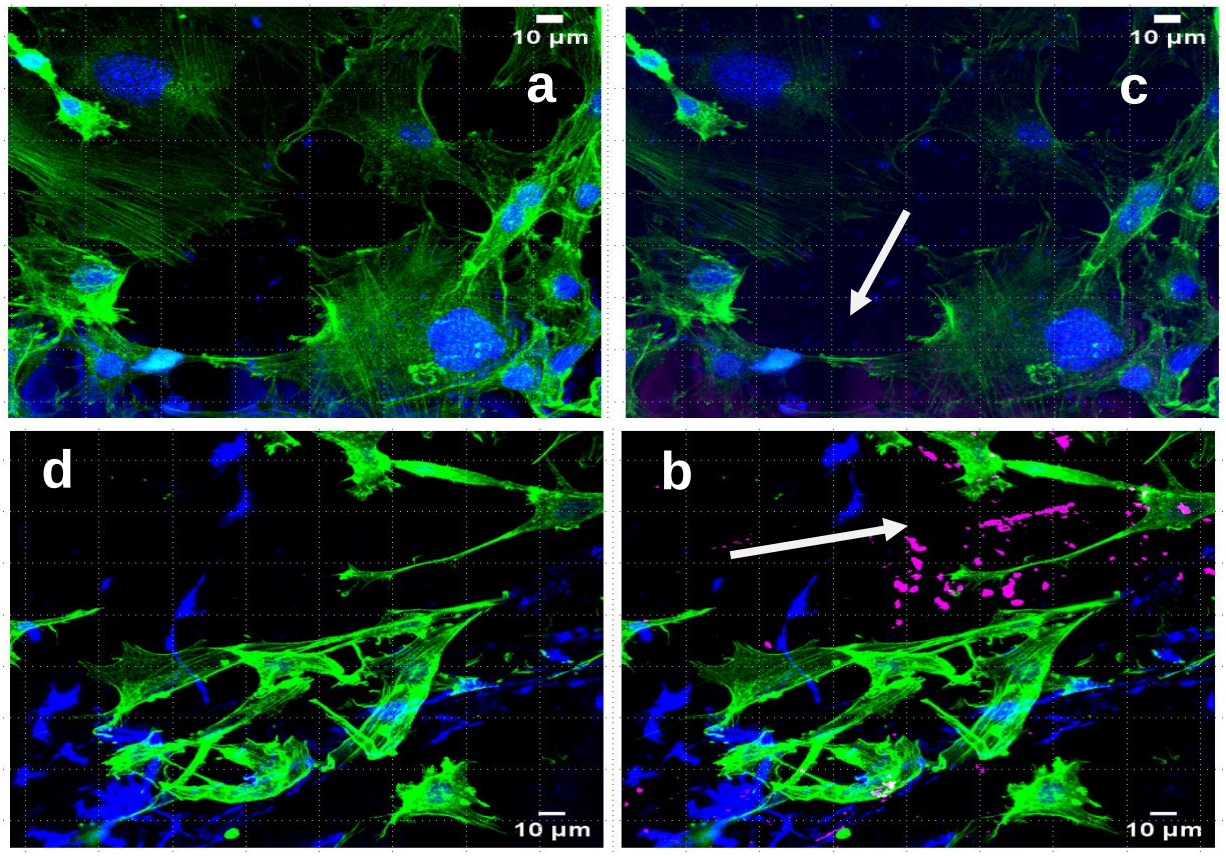


Figura 62. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PLA impreso en 3D.

La adhesión exitosa de células en los andamios de ácido poliláctico de control reafirma las propiedades de biocompatibilidad del biopolímero (Khouri, y otros, 2024), pero las propiedades como el ángulo de contacto y la adhesión celular también se ven beneficiadas bajo el tratamiento químico superficial, demostrando ser el tratamiento con gelatina al 0.1% el que tiene mejor ángulo de contacto.

5.4 Efecto del tratamiento de poli-D-lisina en la adhesión celular en andamios PCL.

Se incubaron todos los andamios elaborados con policaprolactona en un medio compuesto por suero bovino, utilizando una línea celular inmortalizada de fibroblastos 3T3-NIH a una densidad celular de 6000 células. Posteriormente, los andamios fueron sometidos a un análisis mediante microscopia confocal con longitud de onda de 603nm, donde se obtuvieron imágenes que evidencian una adhesión celular dependiendo del tratamiento superficial aplicado (Figura 63).

La exposición del cultivo celular a los andamios biopoliméricos de policaprolactona se realizó tras un periodo de incubación de tres días. Es relevante señalar que imágenes presentan áreas oscuras correspondientes al entramado de los andamios visualizado en color magenta, mientras que los citoesqueletos celulares se observan en verde y los núcleos en azul. Estas imágenes fueron generadas mediante un barrido exhaustivo a lo largo de los ejes X, Y cubriendo completamente la superficie de los andamios de policaprolactona. La primera corresponde a los andamios de policaprolactona funcionalizados con poli-D-lisina (Figura 63 inciso A). La segunda categoría agrupa a los andamios funcionalizados con gelatina (Figura 63, inciso B), mientras que la tercera incluye a los andamios de control, los cuales no recibieron tratamiento superficial (Figura 63, inciso C).

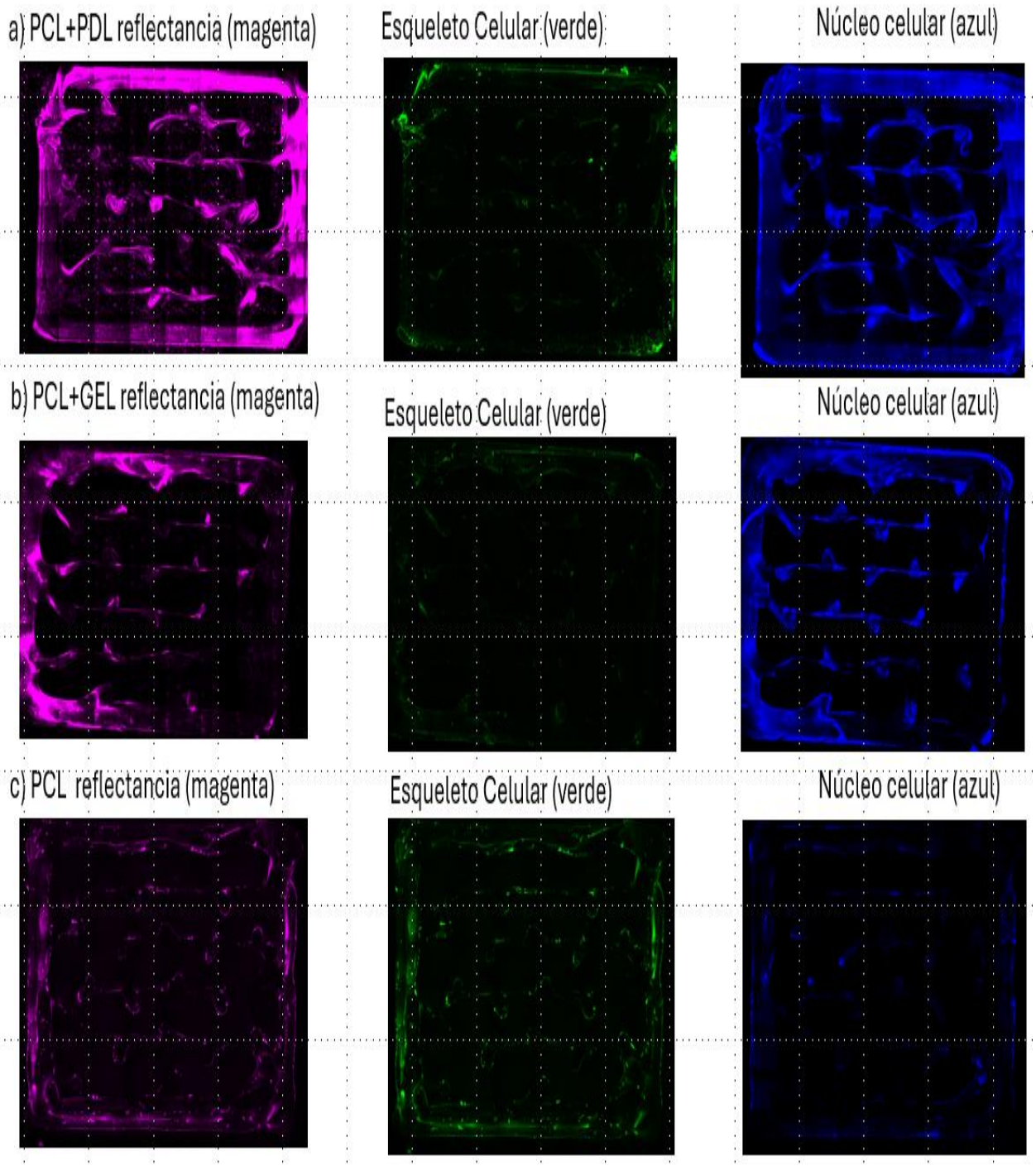


Figura 63. Imagen panorámica 10X escala 10 mm de reflectancia de andamios PCL con diferentes tratamientos a) PCL+PDL, b) PCL+GEL, c) PCL.

La poli-D-lisina, un polímero catiónico, mejoro la hidrofilicidad de la superficie del PCL, lo que facilita la interacción con las proteínas de adhesión celular, permitiendo que se adhieran de manera efectiva al andamio en la figura 64 a una escala 100 µm en los sector

a se visualizan las células mediante la tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), y en el sector b se observa la imagen fusionada de las células y el polímero visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta señalado con una flecha).

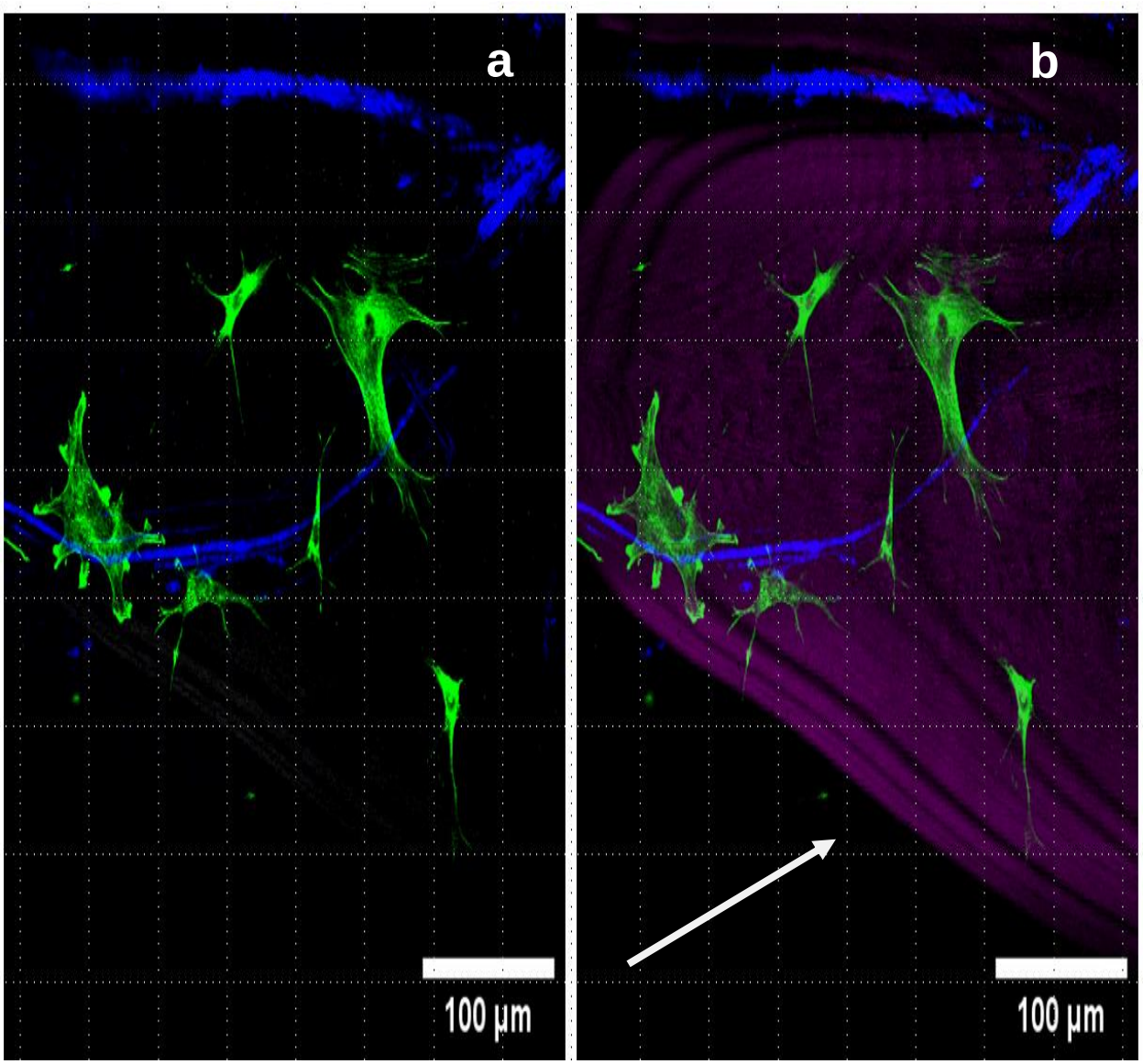


Figura 64. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PCL impreso en 3D después de la modificación de la superficie con poli-D-lisina.

5.4.1 Efecto del tratamiento de gelatina en la adhesión celular en andamios PCL.

El tratamiento superficial con gelatina al 0.1% aplicado sobre andamios de policaprolactona proporciona una mejora significativa en la adhesión celular debido a la introducción de grupos funcionales adicionales en su superficie. El tratamiento superficial con gelatina también contribuye a mejorar la hidrofilicidad del PCL, un polímero hidrofóbico en su estado natural, lo cual es otro factor importante para la adhesión celular, al incrementar la afinidad de la superficie por el agua, se facilita la formación de una capa que mejora la interacción inicial con las células, permitiendo que estas se anclen como se puede apreciar en las imágenes de la Figura 65 en el (a) Se visualizan las Células mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), (b) Imagen fusionada de las células y el andamio biopolimérico de policaprolactona visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta y señalada con una flecha) escala 100 µm.

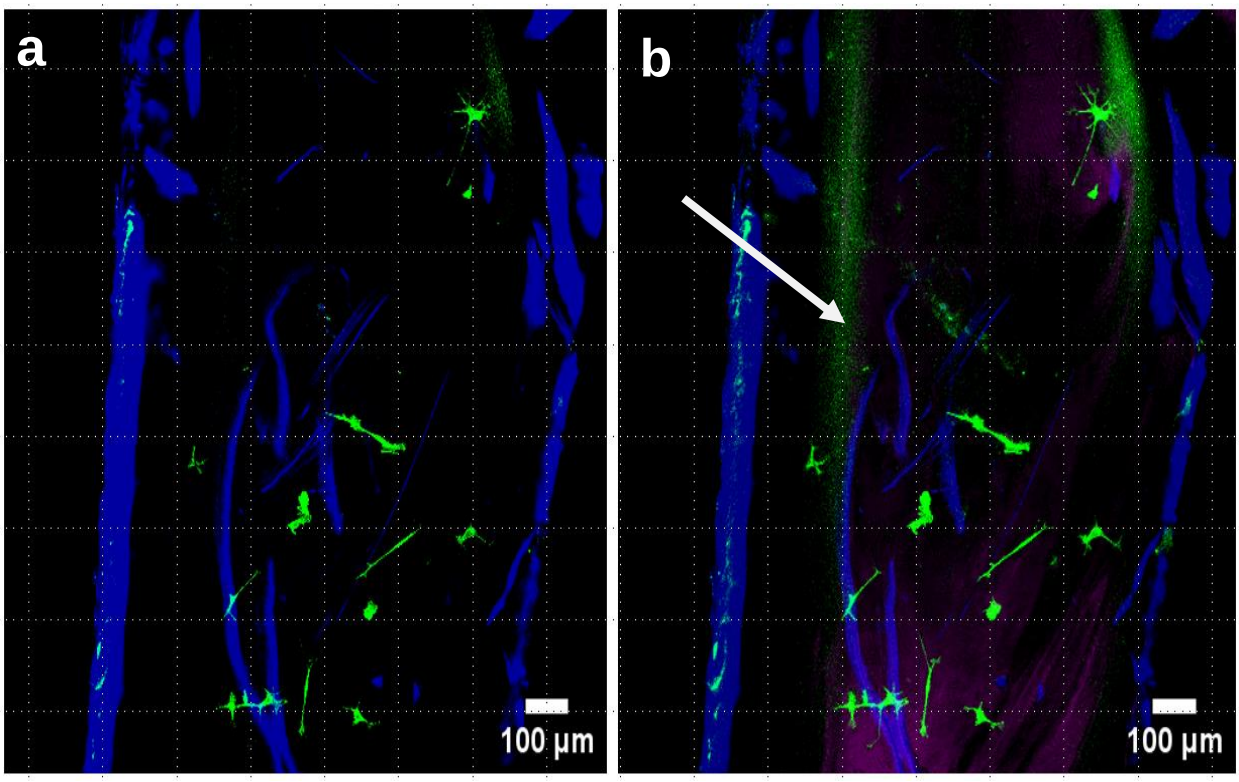


Figura 65. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PCL impreso en 3D después de la modificación de la superficie con Gel.

5.4.2 Adhesión celular en andamios PCL sin modificación superficial.

Aunque es posible observar adherencia celular en los andamios de policaprolactona sin tratamiento superficial como se observa en la figura 66 en el (a) Se visualizan las Células mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), (b) Imagen fusionada de las células y el andamio biopolimérico de policaprolactona visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (coloreada en magenta y señalada con una flecha) escala 100 µm, la eficacia de la adhesión y proliferación celular es significativamente menor en comparación con los andamios tratados con poli-D-lisina. Esto se debe a que el PCL, en su estado natural, es un polímero hidrofóbico que carece de grupos funcionales bioactivos en su superficie, lo que limita las interacciones directas con las proteínas de la matriz extracelular y, por ende, reduce la afinidad de las células para adherirse a la superficie. En los andamios no tratados, aunque la estructura porosa puede facilitar el anclaje mecánico de las células, este efecto es insuficiente para promover una adhesión robusta y sostenida, lo que limita el éxito de la proliferación celular a largo plazo. Por otra parte, el diseño estructural gyroidal y la porosidad del andamio siguen siendo factores importantes, ya que estas características determinan la disponibilidad de espacio para que las células migren y se distribuyan adecuadamente dentro del andamio. Subrayando la importancia de los tratamientos superficiales que mejoran las propiedades bioactivas del material.

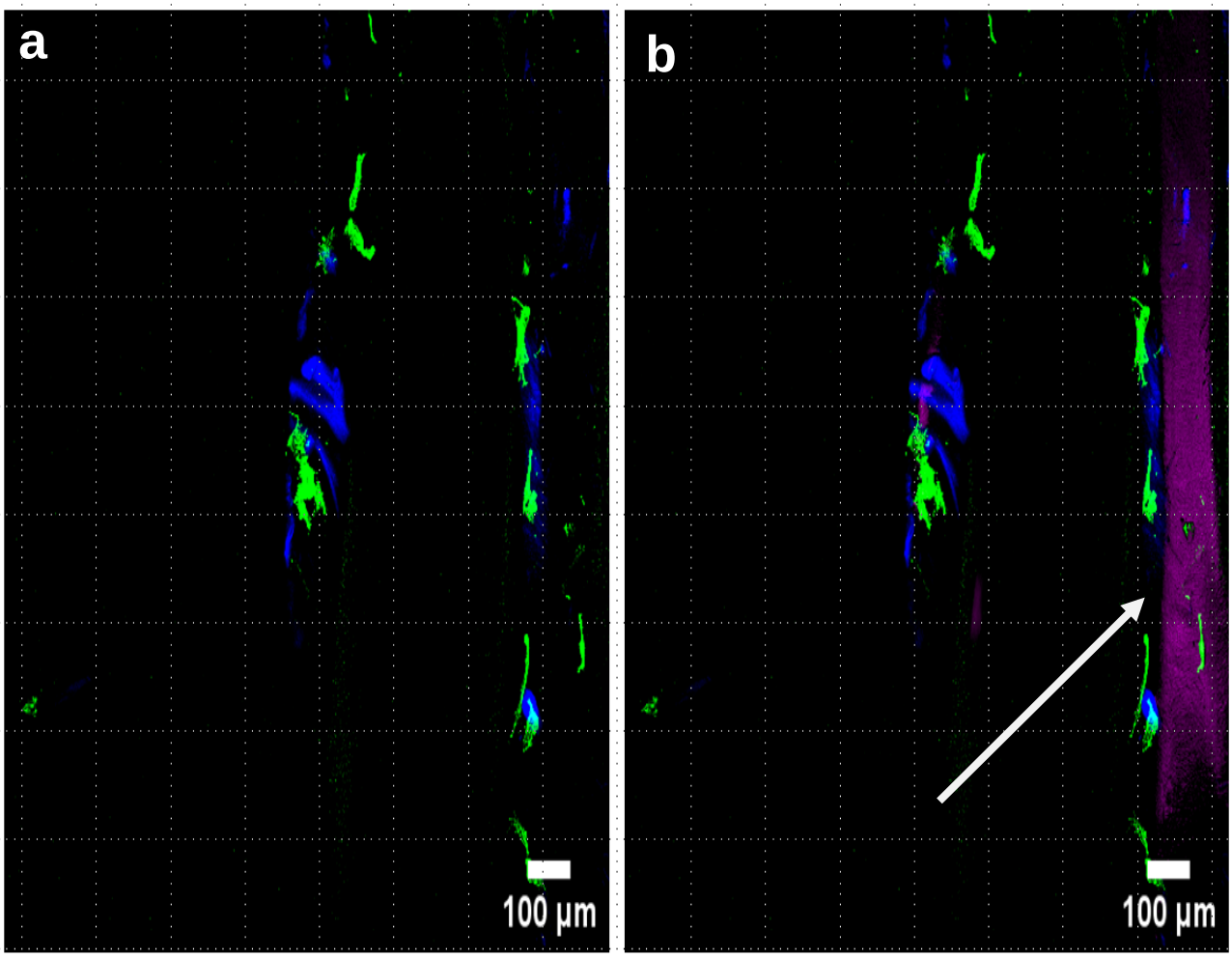


Figura 66. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre PCL impreso en 3D.

5.5 Efecto del tratamiento de poli-D-lisina en la adhesión celular en andamio Mixto (95%PLA-5%PCL).

Se incubaron todos los andamios elaborados con un material mixto elaborado con un 95%wt de ácido poliláctico y un 5%wt de policaprolactona en un medio compuesto por suero bovino, utilizando una línea celular inmortalizada de fibroblastos 3T3-NIH a una densidad celular de 6000 células. Posteriormente, los andamios fueron sometidos a un análisis mediante microscopia confocal con longitud de onda de 603nm, donde se obtuvieron imágenes que evidencian una adhesión celular dependiendo del tratamiento superficial aplicado (Figura 67).

La exposición del cultivo celular a los andamios biopoliméricos de policaprolactona se realizó tras un periodo de incubación de tres días. Es relevante señalar que imágenes presentan áreas oscuras correspondientes al entramado de los andamios visualizado en color magenta, mientras que los citoesqueletos celulares se observan en verde y los núcleos en azul. Estas imágenes fueron generadas mediante un barrido exhaustivo a lo largo de los ejes X, Y sobre un punto Z, cubriendo completamente la superficie de los andamios de policaprolactona. La primera corresponde a los andamios de policaprolactona funcionalizados con poli-D-lisina (Figura 67 inciso A). La segunda categoría agrupa a los andamios funcionalizados con gelatina (Figura 67, inciso B), mientras que la tercera incluye a los andamios de control, los cuales no recibieron tratamiento superficial (Figura 67, inciso C).

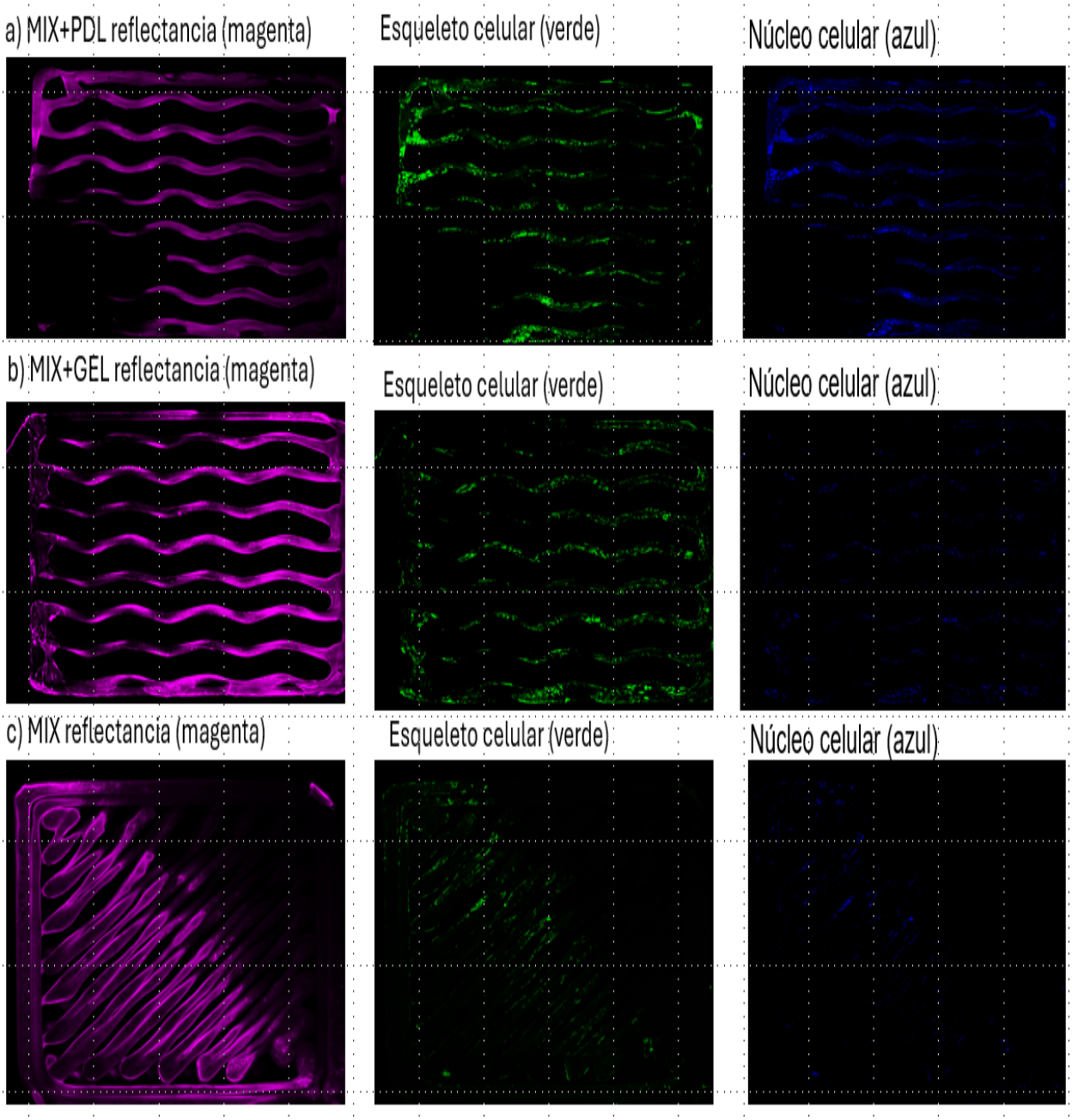


Figura 67. Imagen panorámica 10X escala 10mm de reflectancia de andamio Mixto con diferentes tratamientos a) MIX+PDL, b) MIX+GEL, c) MIX.

La poli-D-lisina, es un polímero catiónico cargado positivamente, lo que hace lo hace altamente interactivo con las superficies celulares, que suelen tener caras negativas en su membrana debido, favoreciendo la adhesión de las células al andamio como se muestra en la Figura 68 a escala de 100 µm, en el sector a) se visualizan los núcleos

celulares teñidos con DAPI (en azul) y los filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (en verde), lo que proporciona una clara representación de la morfología celular. En la sección b se observa la imagen fusionada de las células y el polímero, obtenida mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm. En esta imagen, el polímero se representa de color magenta, destacándose con una flecha, lo que permite apreciar la distribución celular sobre la superficie del andamio y su integración con el material. Las imágenes representadas en la Figura 69 muestran las células visualizadas mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde) a mayor detalle para poder apreciar el cuerpo celular adherido de manera exitosa en el andamio biopolimérico elaborado por 95%PLA-5%PCL.

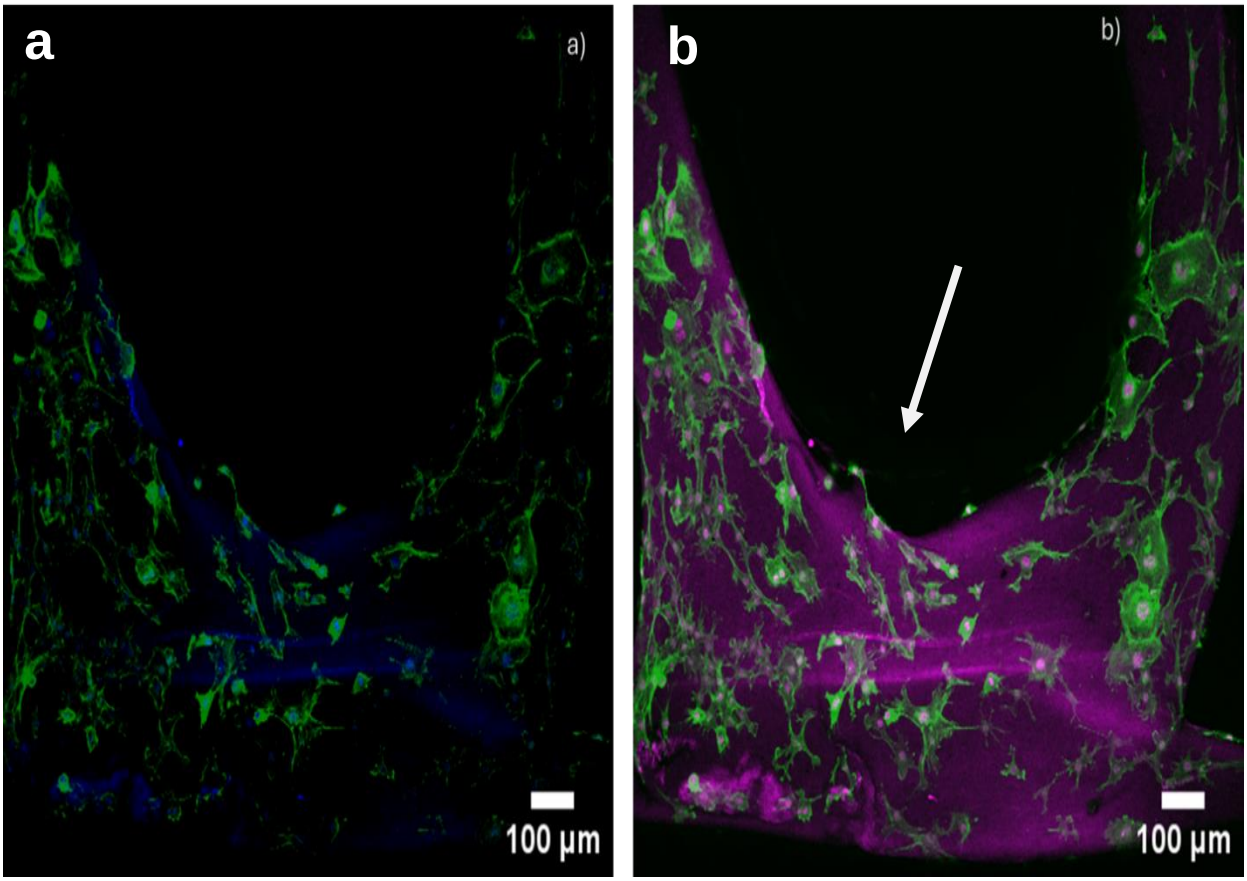


Figura 68. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH en materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento de la superficie con poli-D-lisina.

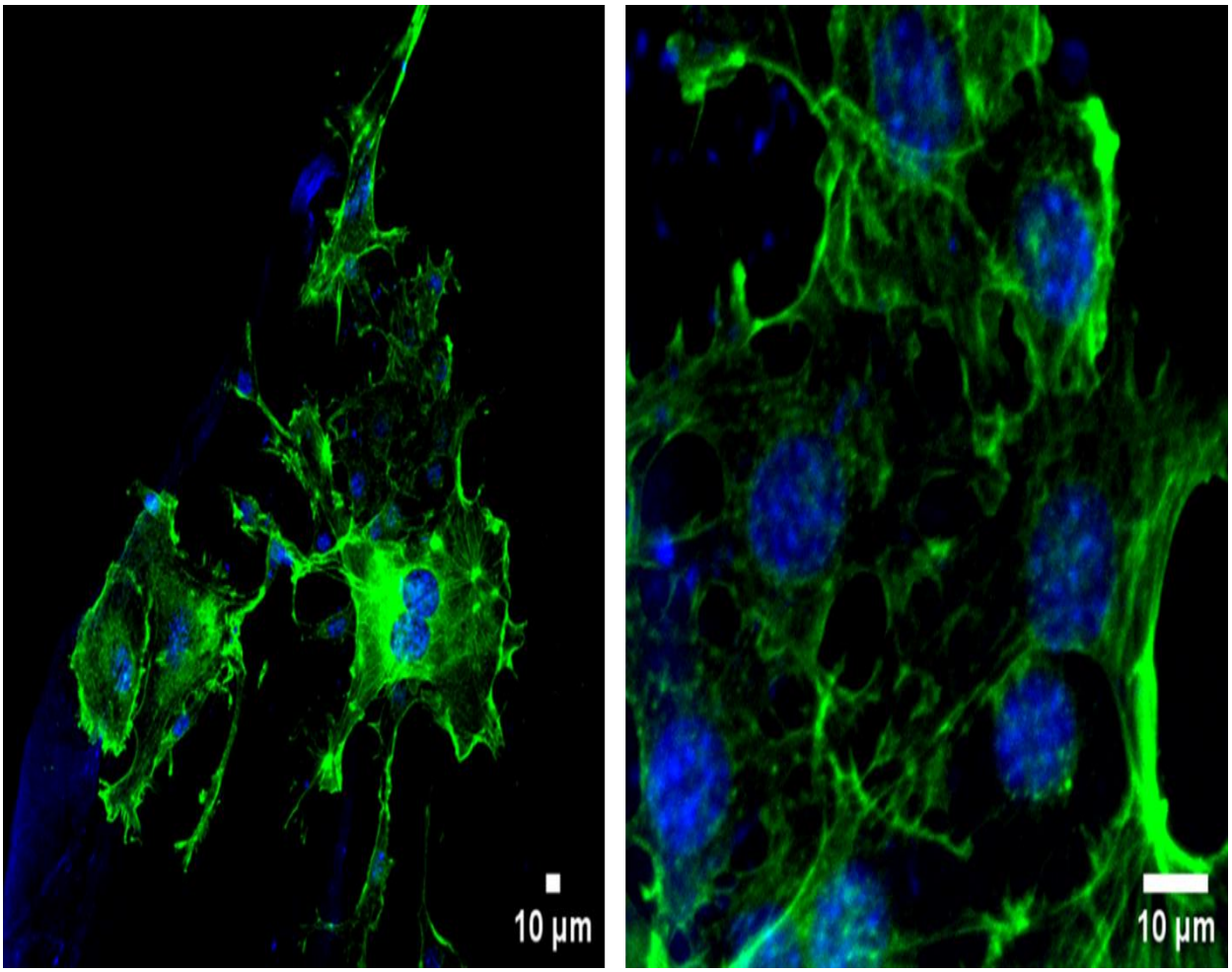


Figura 69. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento superficial con poli-D-lisina.

5.5.1 Efecto del tratamiento de gelatina en la adhesión celular en andamio Mixto (95%PLA-5%PCL).

El tratamiento con gelatina al 0.1% en el andamio Mixto (95%PLA-5%PCL) representa ser una estrategia efectiva para mejorar la adhesión celular, al ser un biopolímero derivado del colágeno incrementa la compatibilidad del material con el entorno biológico, su naturaleza bioactiva promueve interacciones favorables con las células, facilitando su adhesión y proliferación sin inducir efectos tóxicos, la Figura 70 se muestran a escala de 100 µm, en el sector a) se visualizan los núcleos celulares teñidos con DAPI (en azul) y los filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (en verde), lo que proporciona una clara representación de la morfología celular siendo soportadas por el andamio

biopolimérico, en la sección b se observa la imagen fusionada de las células y el biopolímero iluminado en magenta señalado con una flecha blanca, obtenida mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm.

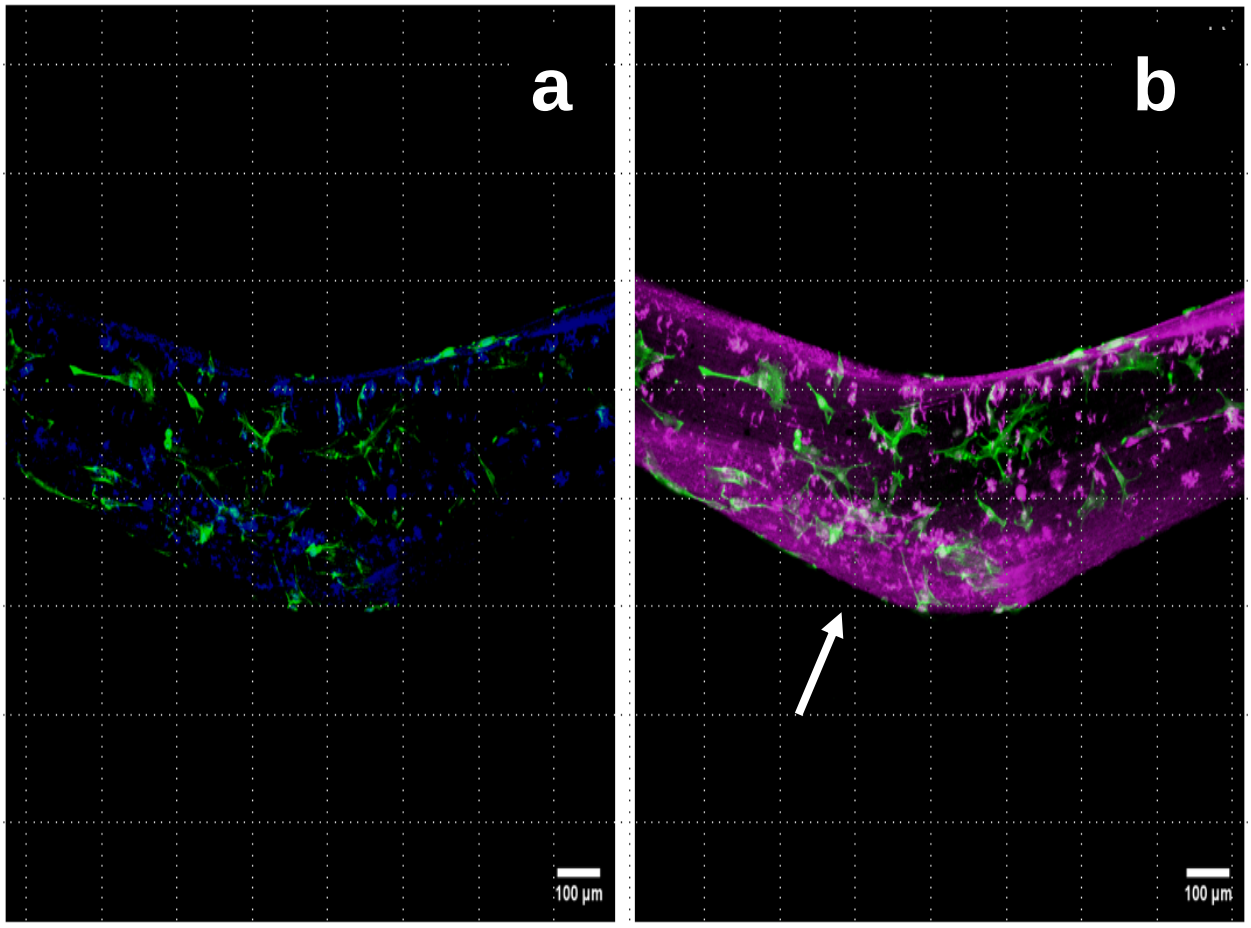


Figura 70. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento de la superficie con gelatina al 0.1%.

En la Figura 71, se observa con mayor detalle una célula sana de la línea celular 3T3-NH, célula visualizada mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), evidenciando como el andamio biopolimérico le proporciona las condiciones necesarias para una adhesión celular exitosa. La estructura del andamio, funcionalizado adecuadamente, crea un entorno favorable para que la célula pueda interactuar eficazmente con el material. Esto incluye la provisión de sitios de anclaje, así como una superficie adecuada para la

extensión de filamentos citoplasmáticos, como los filamentos de actina, que son esenciales para la estabilidad y comunicación de la célula con su entorno.

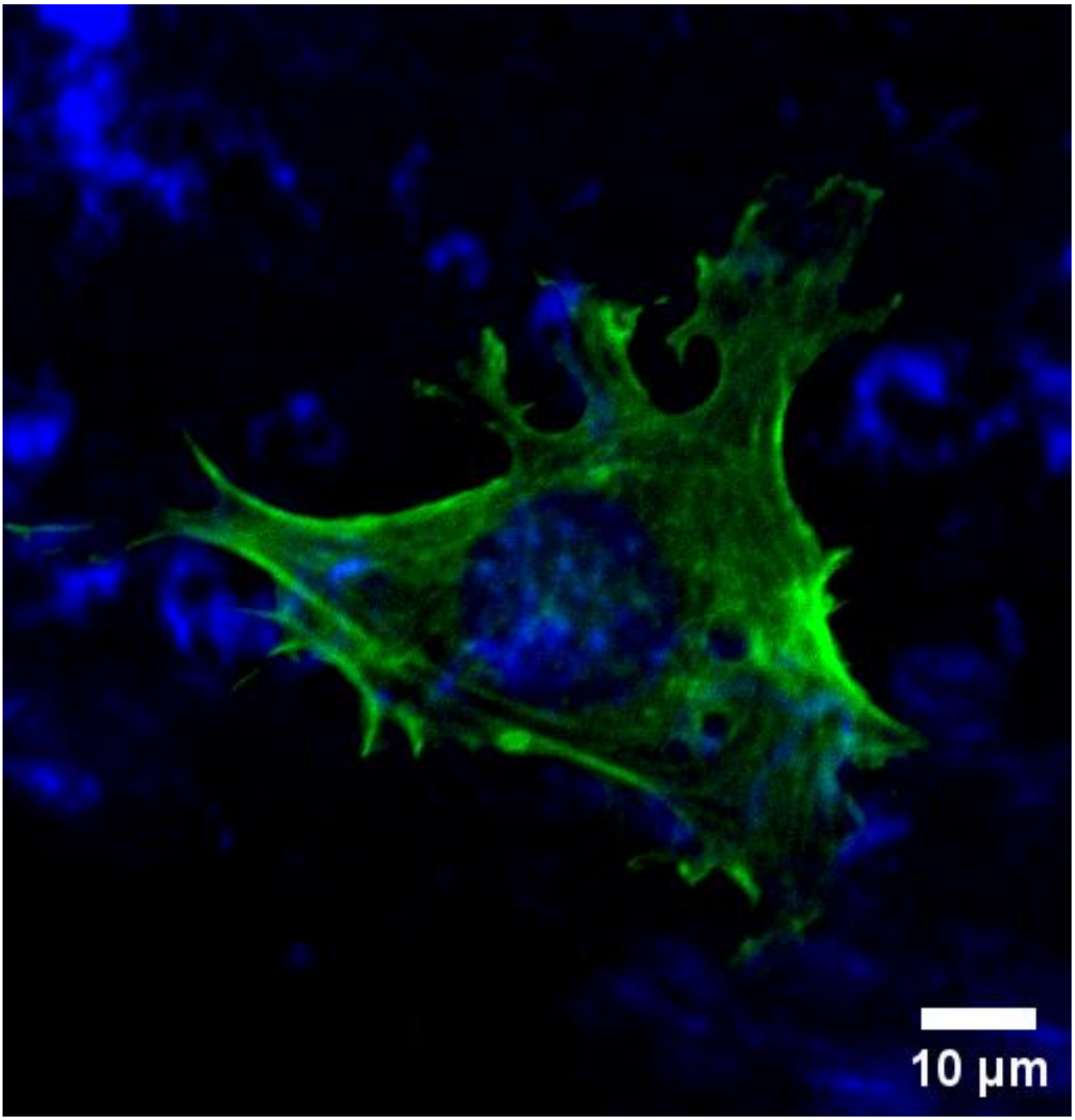


Figura 71. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre materiales MIXED impresos en 3D tras el tratamiento de la superficie con gelatina al 0.1%.

5.5.2 Adhesión celular en andamio Mixto sin modificación superficial.

El andamio mixto compuesto de 95%PLA y 5%PCL logro una adhesión y proliferación celular exitosa sin necesidad de tratamientos superficiales adicionales, más allá de la esterilización inicial, gracias a varias características intrínsecas que favorecen su biocompatibilidad y su capacidad para interactuar con las células. El PLA al ser un material biocompatible y biodegradable, utilizado ampliamente en aplicaciones biomédicas (Khouri, y otros, 2024). A pesar de su naturaleza hidrofóbica, presenta una estructura que permite la adsorción de proteínas, lo que facilita la interacción célula-material. Por su parte, el PCL, aunque también es hidrofóbico, posee una mayor flexibilidad y degrabilidad controlada (Arif, y otros, 2022), lo que lo convierte en un complemento en este andamio mixto. Su diseño poroso promueve la colonización celular de manera eficiente, lo que facilita tanto la adhesión inicial como la posterior proliferación. La distribución y el tamaño de los poros, combinados con la naturaleza relativamente rugosa de la superficie del material, crean microambientes favorables para la interacción celular y el biopolímero sin la necesidad de modificaciones químicas adicionales. En la Figura 72 en el sector a) capturan las células visualizadas mediante tinción con DAPI de los núcleos celulares (azul) y filamentos de actina marcados con faloidina-TRITC (verde), en el sector b) Imagen fusionada de las células y el polímero visualizada mediante reflexión confocal a una longitud de onda de 603 nm (pseudocoloreada en magenta).

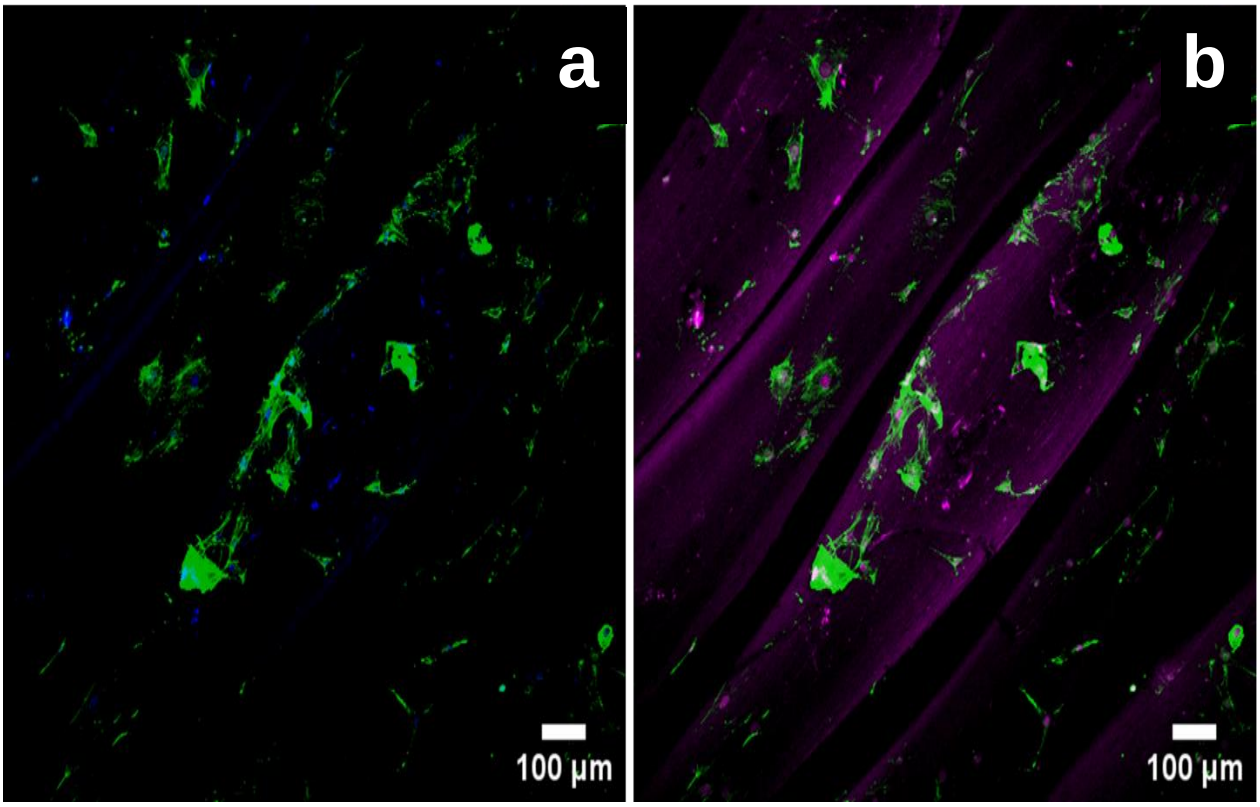


Figura 72. Crecimiento de la línea celular de fibroblastos 3T3-NIH sobre material Mixto impresos en 3D.

Estos hallazgos subrayan la importancia de seleccionar cuidadosamente el tratamiento superficial en función del material del andamio y la aplicación biomédica. Tanto la gelatina como la poli-D-lisina han demostrado ser herramientas valiosas para mejorar las propiedades bioactivas de los andamios, optimizando su rendimiento en aplicaciones avanzadas de ingeniería de tejidos, como los stents. En última instancia, la correcta elección y ajuste del tratamiento superficial es crucial para garantizar la adhesión y proliferación celular necesarias para el éxito en estos dispositivos biomédicos, cumpliendo con los requisitos de biocompatibilidad y efectividad.

5.6 Resultados MTT 24 horas.

En la gráfica presentada en la Figura 73, se puede observar el comportamiento de los andamios y la respuesta de sus respectivos tratamientos superficiales durante las primeras 24 horas tras la exposición del cultivo celular a los mismos. Indican que los andamios sin tratamiento de modificación superficial exhibieron una mayor proliferación celular en general, lo que evidencia sus propiedades inherentes de biocompatibilidad. Al analizar la eficiencia de los tratamientos superficiales podemos apreciar que el recubrimiento con gelatina al 0.1% presentó un desempeño superior en cuanto a proliferación celular, en comparación del tratamiento con poli-D-lisina. No obstante, ambos tratamientos mostraron una mayor proliferación celular que los andamios sin tratamiento. Esta tendencia se mantuvo constante en los tres tipos de materiales estudiados: ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL) y el andamio mixto compuesto por 95% PLA y 5%PCL, lo que sugiere que la superficie tratada con gelatina ofrece un ambiente más propicio para la adhesión y el crecimiento celular

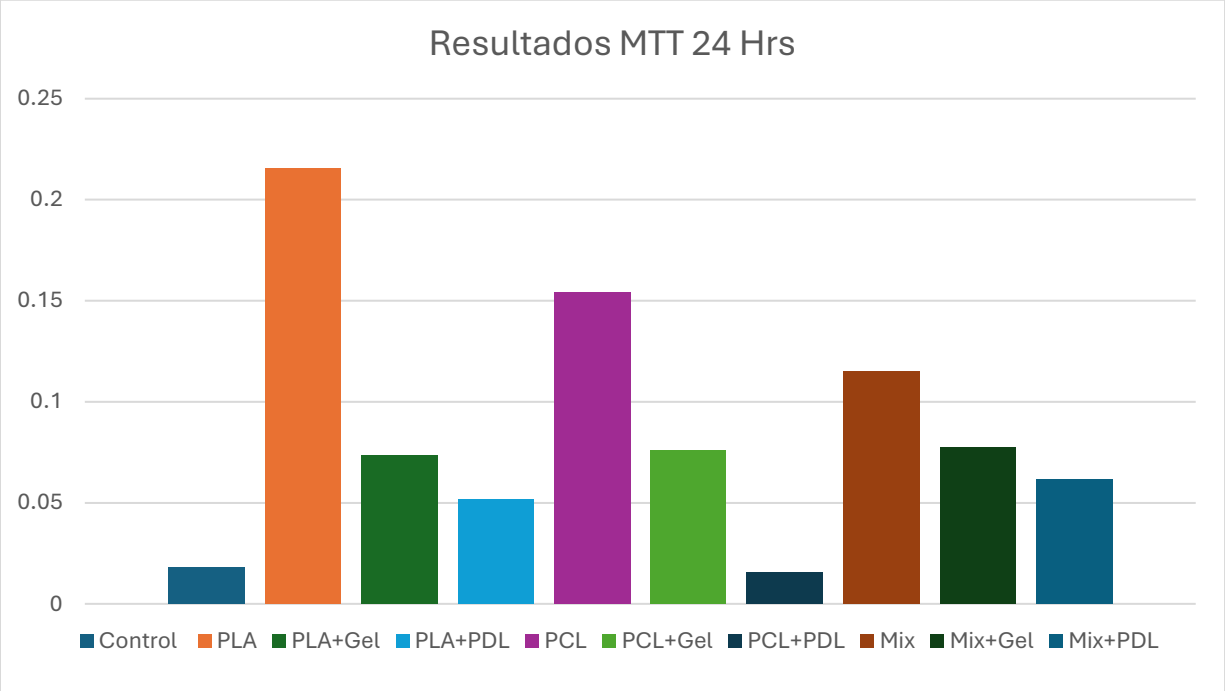


Figura 73. Gráfica de viabilidad celular después de 24 horas.

5.6.1 Resultados MTT 48 horas.

Después de 48 horas, se realizó una nueva prueba de MTT. Estos resultados se interpretaron con apoyo de la Figura 74, donde se cuantifico la proliferación celular de los andamios y un grupo de control. Los andamios que mostraron una mayor proliferación celular en comparación con el control fueron aquellos compuestos por PLA con tratamiento superficial de gelatina al 0.1%, PCL tratado superficialmente con gelatina al 0.1% y el andamio mixto (95%PLA – 5%PCL) sin tratamiento superficial. En cuanto a los andamios que presentaron valores de proliferación muy cercanos al grupo de control, se destacan los andamios de PLA, PCL ambos modificado superficialmente con poli-D-lisina, y el andamio mixto (95%PLA – 5%PCL) con tratamiento superficial de gelatina al 0.1%. Estos resultados reflejan una clara tendencia en aumento en la proliferación celular en los andamios modificados con gelatina al 0.1%, lo que sugiere que este tratamiento superficial proporciona un entorno más favorable para la adhesión y el crecimiento celular en comparación con el tratamiento de poli-D-lisina y los andamios no modificados.

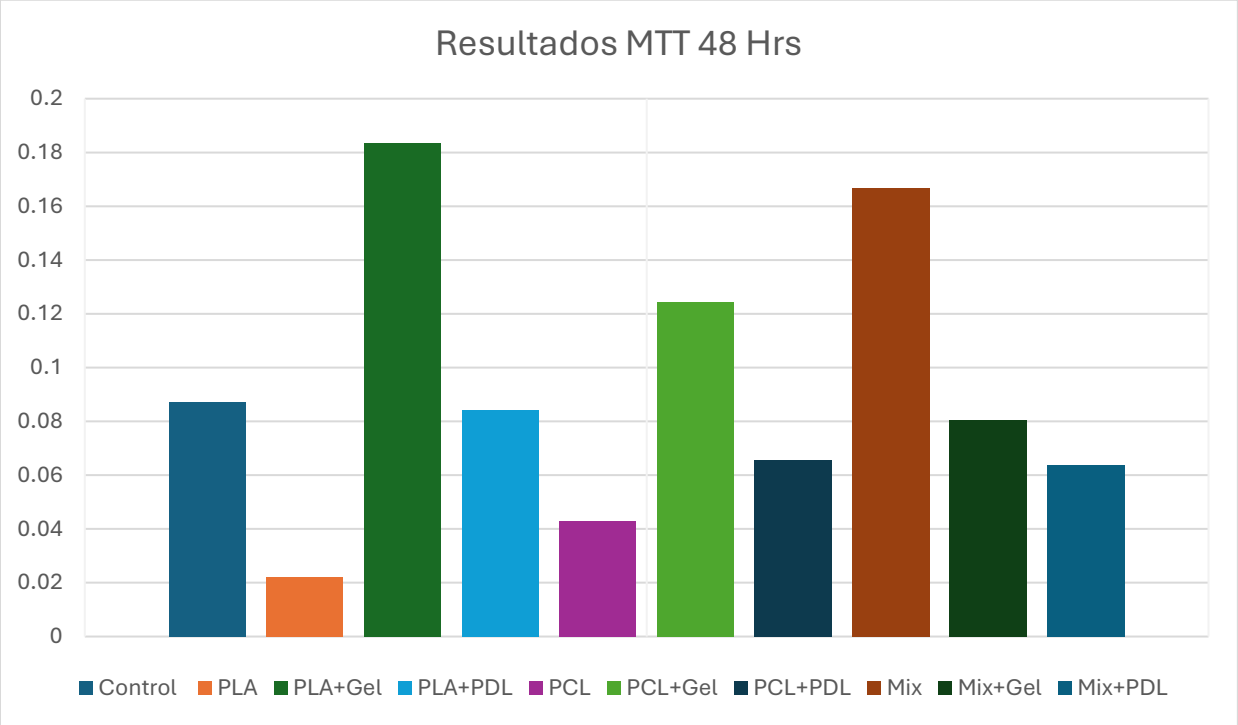


Figura 74. Gráfica de viabilidad celular después de 48 Horas.

5.6.2 Resultados MTT después 72 Horas.

Después de 72 horas, se realizó un nuevo análisis de la proliferación celular utilizando la prueba de MTT, al comparar estos datos en conjunto con la Figura 75, se observa una tendencia general de mejora en la proliferación celular en los andamios tratados superficialmente (PLA,PCL, MIX), así como un aumento significativo en el crecimiento celular en los andamios sin tratamiento en comparación con el grupo de control. A lo largo de las pruebas los andamios tratados con gelatina al 0.1% destacaron por mostrar la mayor proliferación celular, lo que refuerza la efectividad de este tratamiento para crear un entorno favorable para la adhesión y el crecimiento celular. No obstante, a las 72 horas en los andamios de PCL se observó un comportamiento diferente, donde el tratamiento superficial con poli-D-lisina resulto en una proliferación celular superior en comparación con el tratamiento con gelatina al 0.1%. Este resultado sugiere que las propiedades únicas de ambos tratamientos superficiales influyen de manera distinta sobre los materiales, optimizando las interacciones célula-materia de formas complementarias.

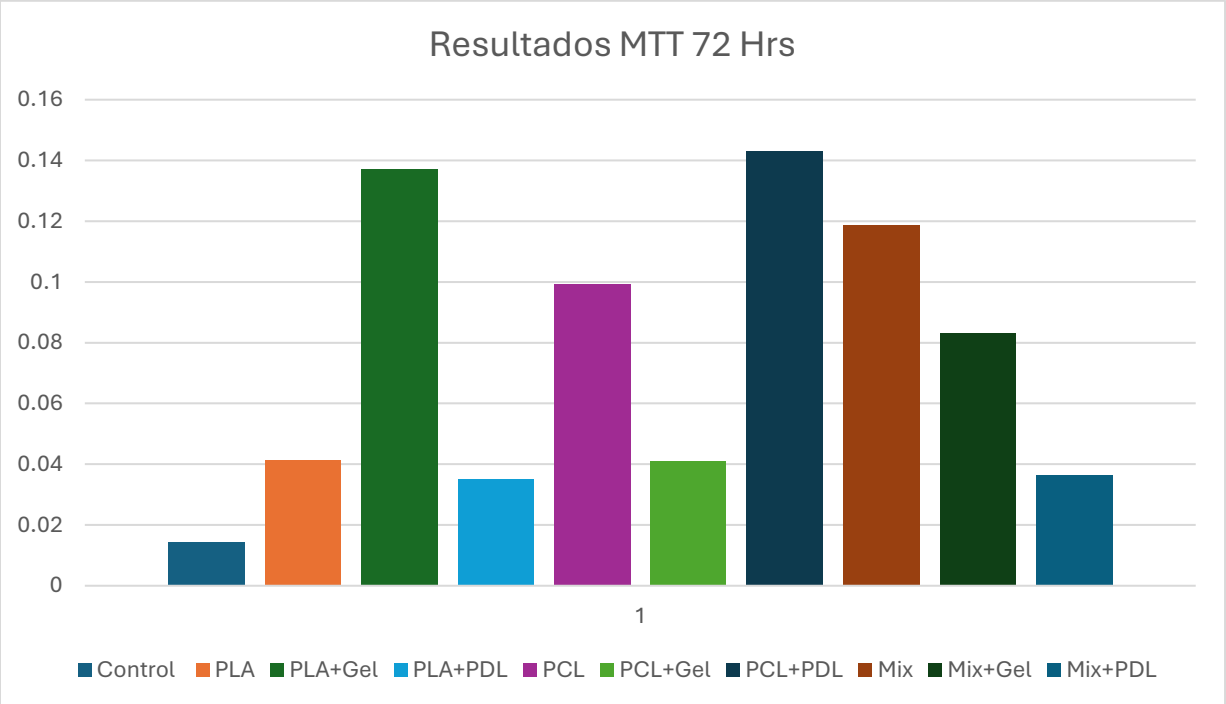


Figura 75. Grafica de viabilidad celular después de 72 horas.

Capítulo 6. Conclusiones.

En conclusión, esta investigación enfatiza la importancia de combinar estrategias de modificación superficial y enfoques de diseño estructural para optimizar el desempeño de andamios destinados a aplicaciones en ingeniería de tejidos y dispositivos médicos. Los resultados obtenidos destacaron que los tratamientos con gelatina y poli-D-lisina son altamente efectivos para mejorar la hidrofilicidad de las superficies, aunque muestran variaciones en su eficacia dependiendo del material base, lo que resalta la necesidad de una selección cuidadosa del recubrimiento en función de las demandas específicas de cada aplicación biomédica.

El análisis de materiales como el poli-ε-caprolactona y la combinación poliácido láctico-poli-ε-caprolactona (95%PLA-5%PCL) confirmó su potencial en términos de biocompatibilidad y biodegradabilidad, aunque se identificaron limitaciones térmicas que restringen su aplicabilidad en ciertas condiciones. Por otro lado, el diseño estructural Kresling, fabricado con PLA, mostró una destacada resistencia mecánica y capacidad de recuperación de forma, consolidándose como una alternativa prometedora para el desarrollo de stents biodegradables. Sin embargo, las restricciones derivadas de la sensibilidad térmica de este material subrayan la necesidad de explorar nuevas formulaciones y compuestos que conserven su funcionalidad bajo las condiciones fisiológicas más exigentes.

En conjunto, esta investigación proporciona una base científica para el diseño de dispositivos médicos avanzados, articulando un marco estratégico que integra innovación en materiales, diseño estructural y tratamientos superficiales. Los hallazgos no solo refuerzan la relevancia de una planificación interdisciplinaria para cumplir con los estrictos requisitos de biocompatibilidad, estabilidad estructural y desempeño clínico, sino que también abren nuevas oportunidades para el desarrollo de soluciones biomédicas más eficaces, sostenibles y adaptadas a las necesidades individuales de los pacientes. Este trabajo sienta las bases para avances futuros en la creación de dispositivos médicos de próxima generación que respondan a los retos dinámicos de la medicina moderna.

Bibliografía.

Acitei, D., Sandhu, A., Al Bakri Abdullah, M., Vizureanu, P., & Abdullah, A. (2013). On the structure of shape Memory Alloys. *Key Engineering Materials*, 140-145.

Ahadi, F., Azadi, M., Biglari, M., Bodaghi, M., & Khaleghian, A. (2023). Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. *Heliyon*. doi:10.10106/j.heliyon.2023.el3575

Ahmad, Z. N., Deiab, I., & Basil, P. M. (2021). Poly (lactic acid) (PLA) and Polyhydroxyalkanoates (PHAs) a green alternative to petroleum based plastics : a review. *RSC Advances, 11*(28), 17151-17196. doi:10.1039/D1RA02390J

Ahmed, A., Arya, S., Gupta , V., Furukawa, H., & Khosla, A. (2021). 4D printing: Fundamentals, materials, applications and challenges. *Polymer, 228*, 123926. doi:10.1016/j.polymer.2021.123926

Amukarimi, S., Rezvani, Z., Eghtesadi, N., & Mozafari, M. (2022). Smart biomaterials: From 3D printing to 4D bioprinting. *Methods, 205*, 191-199. doi:10.1016/j.ymeth.2022.07.006

Ananth , P. K., & Jayram, D. N. (2024). A comprehensive review of 3D printing tecniques for biomaterial-based scaffold fabrication in bone tissue engineering. *Annals of 3D Printed Medicine, 13*, 100141. doi:10.1016/j.stlm.2023.100141

Arif, Z. U., Khalid, M. Y., Noroozi, R., Hossain, M., Shi, H. H., Tariq, A., . . . Umer, R. (2023). Additive manufacturing of sustainable biomaterials for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 18*, 100812. doi:10.1016/j.ajps.2023.100812

Arif, Z. U., Khalid, M. Y., Noroozi, R., Sadeghianmaryan, A., Jalalvand, M., & Hossain, M. (2022). Recent advances in 3D-printed polylactide and polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering applications. *International Journal of Biological Macromolecules, 218*(0141-8130), 930-968. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.07.140

Aslam Khan, M. U., Aslam, M. A., Faizal, M., Abdullah, B., Hasan, A., Shah, S. A., & Stojanović, G. M. (2023). Recent perspective of polymeric biomaterial in tissue engineering- a review. *Materials Today Chemistry, 34*(2468-5194), 101818. doi:10.1016/j.mtchem.2023.101818

Ben Abdallah, A., Kallel, A., Hassine, T., Gamaoun, F., & Tcharkhtchi, A. (2022). Modeling of viscoelastic behavior of a shape memory polymer blend. *Applied Polymer science, 139*(13), 51859. doi:https://doi.org/10.1002/app.51859

Bhagia, S., Bornani , K., Agrawal, R., Satlewal, A., Ďurkovič, J., Lagaňa, R., . . . Ragauskas, A. J. (2021). Critical review of FDM 3D printing of PLA biocomposites filled with biomass resources, characterization, biodegradability, upcycling and opportunities for biorefineries. *Applied Materials Today, 24*(2351-9407), 1010078. doi:10.1016/j.apmt.2021.101078

Bhattacharjee, A., Savargaonkar, A. V., Tahir, M., Sionkowska , A., & Popat, K. C. (2024). Surface modification strategies for improved hemocompatibility of polymeric materials: a comprehensive review. *RSC Adv., 24*(11), 7440-7458. doi:10.1039/D3RA08738G

Castaño Llano, R., Restrepo, J., Carvajal, A., H. Ruiz, M., D Puerta, J., Alvarez, O., . . . Restrepo, D. (2015). Comparative Study of Colonic Stenting against Laparotomy for Treating Acute Intestinal Obstruction Due to Colorectal Cancer. Obtenido de https://api.semanticscholar.org/CorpusID:53461225

Castro-Aguirre , E., Iñiguez-Franco , F., Samsudin , H., Fang, X., & Auras, R. (2016). Poly(lactic acid)—Mass production, processing, industrial applications, and end of life. *Advanced Drug Delivery Reviews, 107*, 333-366. doi:10.1016/j.addr.2016.03.010

Devi, N., Sarmah, M., Khatun, B., & Maji, T. K. (2016). Encapsulation of active ingredients in polysaccharide-protein complex coacervates. *Advances in Colloid and Interface Science, 239*, 165-145. doi:10.1016/j.cis.2016.05.009

Frazer , L. (2007). Radical Departure: Polymerization Does More With Less. *Environmental Health Perspectives, 115*, A258-A261. doi:10.1289/ehp.115-a258

Ghasemi, M., Turnbull, T., Sebastian, S., & Kempson , I. (2021). The MTT Assay: Utility, Limitations, Pitfalls, and Interpretation in Bulk and Single-cell Analysis. *International Journal of Molecular sciences*. doi:https://doi.org/10.3390/ijms222312827

Gonzalez-Sanchez, D. (2023). Diseño e impresion 3D de compositos de PLA reforzados con nanohidroxiapatita y su estudio en compatibilidad osea. *(Tesis de maestria, Instituto Tecnologico Queretaro)*.

Huang, Y., & Ding , Z. (2024). Biomaterials for cardiovascular diseases. *Biomedical Technology, 7*(2949-723X), 1-14. doi:10.1016/j.bmt.2024.05.001

Hufer, J., Grebhardt, A., Schneider , Y., Bonten, C., & Schmauder, S. (2023). Deformation Behavior of 3D Printed Auxetic Structures of Thermoplastic Polymers: PLA, PBAT, and Blends. *Polymers, 15*, 389. doi:10.3390/polym15020389

Ibrahim, S., Riahi , O., M., S., F.M., M., F.M., S., Rozali, S., & Rozali, S. (2019). Biopolymers From Crop Plants. *Materials Science and Materials Engineering*. doi:10.1016/B978-0-12-803581-8.11573-5

Jong-Eun, S., Jae-Hung, H., & Tae-Hyun, K. (2020). New approach to foliding a thing walled Yoshimura patterned cylinder. *Aerospace Research Central*. doi:10.2514/1.A34784

Karakas, D., Ari, F., & Ulukaya, E. (2017). The MTT viability assay yields strikingly false-positive viabilities although the cells are killed by some plants extracts. *Turkish Journal of Biology*, 919-925. doi:https://doi.org/10.3906/biy-1703-104

Kazemi, M., Fini, E. H., & Kabir, S. F. (2021). State of the art in recycling waste thermoplastics and thermosets and their applications in construction. *Resources, Conservation and Recycling, 174*, 105776. doi:doi.org/10.1016/j.resconrec.2021.105776

Khouri, N. G., Bahu, J. O., Blanco-Llamero, C., Severino, P., Concha, V. O., & Souto, E. B. (2024). Polylactic acid (PLA): Properties, synthesis, and biomedical applications – A review of the literature. *Journal of Molecular Structure, 1309*, 138243. doi:10.1016/j.molstruc.2024.138243

Kidambi , N., & Wang, K. W. (June de 2020). Dynamics of Kresling Origami deployment. *Phys. Rev. E, 101*, 063003. doi:10.1103/PhysRevE.101.063003

Ko, K., F., Wan, & Yuqin. (2014). *Fundamentals of polymers.* Cambrigde: Cambridge University Press. Obtenido de https://www.cambridge.org/core/books/introduction-to-nanofiber-materials/5177AA2C3D6AB3FE1474ADC15E3F16AB

Kshirsagar, M., D. Ambike, S., Jaya Prakash, N., Kandasubramanian, B., & Deshpande, P. (2023). Origami engineering: Creating dynamic functional materials through folded structures. *Hybrid Advances, 4*(2773-207X), 100092. doi:10.1016/j.hybadv.2023.100092

Martínez Mendoza, E. G. (2018). *Estimación de propiedades roca-fluido mediante modelos de red de poros para la simulación de procesos de inyección de agua de baja salinidad.* Posgrado en Ciencias de la Tierra , Universidad Nacional Autonoma de Mexico , Instituto de Geofisica . Obtenido de https://repositorio.unam.mx/contenidos/3467107

McLellan, K., Sun, Y. C., & Naguib, H. E. (2022). A review of 4D printing: Materials, structures, and designs towards the printing of biomedical wearable devices. *Bioprinting, 27*, e00217. doi:10.1016/j.bprint.2022.e00217

Mehrshad , M., Henri, V., Shahram, J., Arash , D., Mazur, T. R., & Seeram , R. (2021). 4D Printing of Shape Memory Polylactic acid (PLA). *Polymer, 230*, 124080. doi:10.1016/j.polymer.2021.124080

Mohseni, Y., Mohseni, M., Suresh, S., Riotto, M., Jaggessar, A., Little, J. P., . . . Yarlagadda, P. K. (2023). Investigating impacts of FDM printing parameters and geometrical features on void formation in 3D printed automotive components. *Materials Today: Proceedings*. doi:https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.06.078

Nair, N., Sekhar, V., & Pandey, A. (2017). 32 - Biodegradation of Biopolymers. (P. Ashok, S. Negi, & C. R. Soccol, Edits.) *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*, 739-755. doi:10.1016/B978-0-444-63662-1.00032-4

Shahbazi, M., Jäger, H., Ettelaie, R., Mohammadi, A., & Asghartabar Kashi, P. (2023). Multimaterial 3D printing of self-assembling smart thermo-responsive polymers into 4D printed objects: A review. *Additive Manufacturing, 71*(2214-8604), 103598. doi:10.1016/j.addma.2023.103598

Shen, W., Zhang, Z., E., G., Kremer, O., & Qin, H. (2022). Origami-inspired infill pattern for additive manufacturing. *Manufacturing Letters, 33*(2213-8463), 516-520. doi:10.1016/j.mfglet.2022.07.066

Wemer, M., Biss, K., Jerome, V., Hilbrig, F., Freitag, R., Zambrano, K., . . . Wandrey, C. (2013). Use of the mitochondria toxicity assay for quantifying the viable cell density of microencapsulated jurkat cells. *Biotechnology Progress*, 986-993. doi:https://doi.org/10.1002/btpr.1734

Xue, W., Yang , H., Yanju , L., & Jinsong, L. (2022). 4D printing of multiple shape memory polymer and nanocomposites with biocompatible, programmable and selectively actuated properties. *Additive Manufacturing, 53*, 102689. doi:10.1016/j.addma.2022.102689

Zhang, J., Xu, M., Zhang, N., Wang, T., Zhang, Y., Yang, Z., & Qihua, W. (2024). Advances and Applications of 4D-Printed High-Strength Shape Memory Polymers. *Additive Manufacturing Frontiers, 3*, 200115. doi:10.1016/j.amf.2024.200115

Zhang, K., Ma , B., Hu, K., Yuan, B., Sun, X., Song, X., . . . Zhang , X. (2022). Evidence-based biomaterials research. *Bioactive Materials, 15*(2451-199X), 495-503. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.04.014

Zhang, L., Lee, W., Li, X., Jiang , Y., Fang, N. X., Dai, G., & Liu, Y. (2022). 3D direct printing of mechanical and biocompatible hydrogel meta-structures. *Bioactive Materials, 10*, 48-55. doi:10.1016/j.bioactmat.2021.08.015

Zhao, W., Li, N., Liu, L., Leng, J., & Liu, Y. (2022). Origami derived self-assembly stents fabricated via 4D printing. *Composite Structures, 296*, 115669. doi:10.1016/j.compstruct.2022.115669

Zolfagharian , A., Durran, A., Gharaie, S., Rolfe, B., Kaynak, A., & Bodaghi, M. (2021). 4D Printing soft robots guiden by machine learning and finite elements models. *Sensors and Actuators A: Physical, 328*, 112774. doi:10.1016/j.sna.2021.112774

Zolfagharian, A., & Badaghi, M. (2022). 1- 4D Printing mechanics, modeling, and advanced engineering applications. (A. Zolfagharian, & M. Badaghi, Edits.) *Smart Materials in Additive Manufacturing, II*, 1-17. doi:10.1016/B978-0-323-95430-3.00001-4