Cirugía Cardiovascular 30 (2023) 141–150

Revisión

Ingeniería de tejidos en población pediátrica: una esperanza para el tratamiento de enfermedades valvulares mitrales congénitas

Magda Y. Ospina, Ariadna N. Jiménez, Laura N. Beltran, Juan F. Gachancipá, Geraldine Steffens, Martha M. González y Martha I. González *

Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Sede Circunvalar, Bogotá, D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 29 de agosto de 2022
Aceptado el 11 de octubre de 2022
On-line el 15 de febrero de 2023

Palabras clave:
Cardiopatías congénitas
Válvula mitral
Prótesis valvular cardíaca
Ingeniería de tejidos
Niño

RESUMEN

La enfermedad valvular cardíaca mitral en recién nacidos tiene una alta prevalencia a nivel mundial. El tratamiento convencional son los reemplazos valvulares, ya sean implantes mecánicos o bioprótesis. El objetivo de esta revisión es identificar los parámetros de diseño de un implante valvular mitral pediátrico a partir de los tratamientos de ingeniería de tejidos aplicados a cardiopatías congénitas de la válvula mitral en los artículos publicados entre los años 2010 y 2021. Se realizó una revisión de la literatura del tratamiento de cardiopatías congénitas de la válvula mitral con ingeniería de tejidos a través de una búsqueda estructurada en bases de datos (PubMed, Elsevier, Scielo, Chrocaine, LILACS y Scopus) entre 2011 y 2021. Fueron revisados 92 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. La ingeniería de tejidos valvular ha desarrollado constructos mitrales con biomateriales de origen sintético, natural o híbrido en soportes o hidrogeles empleados en bioimpresoras 3D en las cuales se pueden emplear células endoteliales valvulares o células intersticiales valvulares diferenciadas o no desde células madre mesenquimales o células madre inducidas con factores de crecimiento específicos. Los requerimientos funcionales identificados para el desarrollo de un nuevo implante valvular mitral fueron: a) durabilidad, b) características mecánicas, c) imitar el tejido nativo valvular mitral, d) antitrombogenicidad, e) seguridad, f) biodegradabilidad controlada, g) abordaje trascatéter, h) biocompatibilidad, i) adaptación precisa, anatómica y personalizada y j) crecimiento sincrónico de la válvula con el niño.

© 2022 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tissue engineering in pediatric population: A hope for the treatment of congenital mitral valve diseases

Keywords:
Heart defects
Congenital
Mitral valve
Heart valve prosthesis
Tissue engineering
Child

ABSTRACT

Mitral heart valve pathology in newborns has high prevalence worldwide. Conventional treatment is valve replacements, mechanical implants or bioprostheses. The aim of this review is to identify the design parameters of a pediatric mitral valve implant based on tissue engineering treatments applied to congenital heart disease of the mitral valve in articles published between 2010 and 2021. A literature review on the treatment of mitral valve congenital heart disease with tissue engineering was carried out through a structured search in databases (Pubmed, Elsevier, Scielo, Chrocaine, LILACS and Scopus) between 2011 and 2021. Were reviewed 92 articles according to inclusion criteria. Valve tissue engineering has developed mitral constructs with biomaterials of synthetic, natural or hybrid origin on supports or hydrogels used in 3D bioprinters in which valve endothelial cells or valve interstitial cells differentiated or not from mesenchymal stem cells or induced stem cells can be used with specific growth factors. Functional requirements identified for the development of a new mitral valve implant were: a) durability, b) mechanical characteristics, c) mimic native mitral valve tissue, d) antithrombogenicity, e) safety, f) controlled biodegradability, g) transcatheter approach, h) biocompatibility, i) precise, anatomical and personalized adaptation, j) synchronous growth of the valve with the child.

© 2022 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: magonzalez33@uan.edu.co (M.I. González).

https://doi.org/10.1016/j.circv.2022.10.006
1134-0096/© 2022 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Las cardiopatías congénitas son enfermedades que se pueden presentar hasta en el 2% de los recién nacidos, con una mortalidad del 12%, ya sea por anomalías cromosómicas (12%), malformaciones graves (30%) o por factores ambientales (2%)[1]. La enfermedad valvular tiene una alta prevalencia en los recién nacidos y se han desarrollado diferentes opciones terapéuticas con el objetivo de desarrollar válvulas capaces de imitar el tejido valvular nativo con características como durabilidad, resistencia, capacidad de adherencia, flexibilidad, capacidad de cierre, que, además, soporten las presiones transvalvulares y resistan la trombogénesis[2]. Tradicionalmente las válvulas mecánicas han sido empleadas como implantes, pero son propensas a aumentar la tasa de eventos tromboembólicos, por lo que se requiere que el paciente tenga tratamiento anticoagulante durante toda su vida. Otra alternativa han sido las bioprótesis, las cuales son efectivas, pero con un riesgo mayor de rechazo inmunológico y de infección[3]; además, tienen tendencia a la calcificación y su uso en la población pediátrica es controvertido.

Dentro de los desarrollos de la ingeniería de tejidos se han usado matrices descelularizadas de origen alogénico o xenogénico, soportes elaborados con polímeros naturales, sintéticos o híbridos, con características biodegradables[4]; sin embargo, los polímeros de origen natural (colágeno, gelatina y fibrina) tienen una rápida degradación y una contracción significativa del tejido. Cuando estos polímeros son tratados mediante un proceso de entrecruzamiento con agentes como el glutaraldehído pueden disminuir la respuesta inmunológica y mejorar las características mecánicas[5].

Dentro de los recursos celulares utilizados están las células madre pluripotentes inducidas (iPS), las cuales son reprogramadas para su diferenciación en células vasculares o miocárdicas y luego son autotransplantadas, y cuyo uso actualmente es limitado por el riesgo de tumorogénesis, ya que implica en su desarrollo vectores virales[6].

La presente revisión busca identificar los parámetros de diseño de un implante valvular mitral pediátrico a partir de los tratamientos de ingeniería de tejidos aplicada a cardiopatías congénitas de la válvula mitral descritos en artículos publicados entre los años 2010 y 2021.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión de alcance de la literatura revisada por pares relacionada con el tratamiento de cardiopatías congénitas de la válvula mitral con tratamientos de ingeniería de tejidos.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Las referencias utilizadas se obtuvieron de una búsqueda estructurada en las bases de datos: PubMed, Elsevier, Scielo, Chrocaine, LILACS y Scopus, centrándose en los títulos de los artículos. Las siguientes palabras clave debían estar presentes en el título, en el resumen o en las palabras clave: *mitral valve* AND *neonates* AND *implant*, *mitral valve* AND *pediatric, mitral valve* AND *neonates*, ALL («mitral valve») AND TITLE-ABS-KEY (**neonates* OR *child*) TITLE-ABS-KEY (**tissue* AND *engineering*). Los artículos debían estar escritos en inglés, español o portugués. Se buscaron artículos, informes o editoriales, publicados entre 2011 y 2021, con el fin de cubrir únicamente los tratamientos más importantes propuestos en los últimos años. La última búsqueda se realizó en abril de 2022. Los métodos de búsqueda y el proceso de selección se resumen en la figura 1.

Se estipulan los criterios de inclusión y exclusión para identificar la literatura relevante que fue considerada dentro de la revisión. Los criterios definidos fueron: población identificada como neonatos y pediátricos < 10 años, referencias publicadas en idioma español, inglés y portugués, información relacionada con ingeniería de tejidos y cirugía para el tratamiento de enfermedades congénitas de válvula mitral, información relevante de estudios preclínicos de implantes valvulares: *in vitro*, en animales y humanos y, por último, se estableció una ventana de tiempo de publicación de 2011 a 2021.

Datos obtenidos

Para la extracción de datos, se utilizó una base de datos en Excel para completar la siguiente información sobre los registros revisados: título, año, base de datos, fecha, términos de referencia usados, resumen, URL, revista, autores, métodos y técnicas utilizados, tipo de muestra, objetivos, hipótesis y variables medidas. Después de la búsqueda bibliográfica, todos los documentos se importaron al gestor de referencias Mendeley®.

Resultados

La válvulva mitral: conceptos básicos

La válvula mitral es una estructura con 2 valvas: la anterior y la posterior, compuesta por 3 comisuras unidas por un anillo mitral dinámico conectado con múltiples cuerdas tendinosas que llegan hasta el ventrículo izquierdo y los músculos papilares[7]. La estructura histológica de la sección transversal de las valvas mitrales normales está formada por 3 capas de tejido bien definidas: la auricular, la esponjosa y la fibrosa/ventricular, cada una con un grosor diferente. Las células características (células endoteliales valvulares, VEC y células intersticiales valvulares, VIC) se encuentran en estas capas de manera diferencial. La composición de la matriz es principalmente colágeno, elastina y hialuronano con características biomecánicas que contribuyen a su correcto funcionamiento[1,7]. La disfunción valvular mitral es una causa de insuficiencia cardíaca que conlleva la muerte en adultos y niños[7,8]. En edades tempranas requiere una intervención oportuna, por lo que todos los esfuerzos disponibles por comprender y acceder a nuevas formas de tratamiento repercuten en la expectativa de vida de la población pediátrica.

Tratamientos actuales

La elección de la prótesis adecuada para reemplazar la válvula mitral debe tener en cuenta factores como la edad, ya que un mínimo porcentaje de niños puede ser candidato a válvulas mecánicas, mientras que cuando se tienen en cuenta factores como los riesgos asociados a la anticoagulación, reintervenciones y, sobre todo, la durabilidad de la prótesis valvular, se puede optar por válvulas[9]. Los reemplazos de la válvula mitral en neonatos o durante el primer año de vida son principalmente de 3 tipos: las válvulas protésicas mayores a 17 mm, válvulas con prótesis de vena yugular bovina con *stent* (Melody®) en posición mitral y prótesis mecánica bivalva de 15 mm de tamaño. Tanto las válvulas mecánicas como las bioprotésicas carecen de la capacidad de remodelación y de crecimiento sinérgico con el paciente, lo que lleva inherentemente a múltiples cirugías para reemplazar la válvula, sobre todo en pacientes pediátricos[10].

Válvulas mecánicas

Son prótesis valvulares cardíacas compuestas de metales o materiales artificiales que no incluyen productos biológicos adicionales. Las válvulas mecánicas se fabrican en su mayoría con carbón pirolítico, un elemento de carbono entre el grafito y el diamante. Este carbono pirolítico le otorga a la válvula extremada dureza y biocompatibilidad a la hora del reemplazo. No obstante, una de

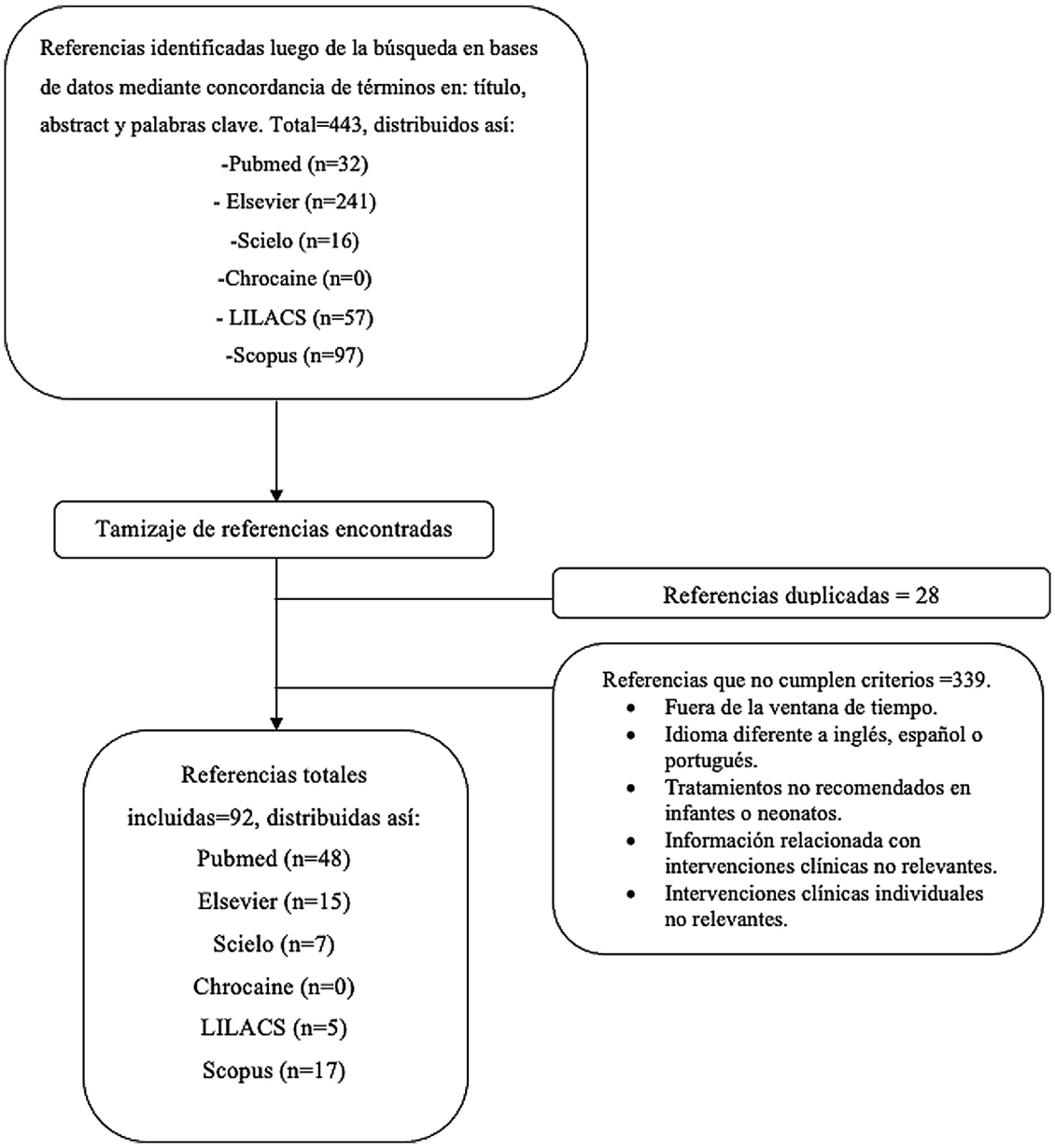

Figura 1. Estrategia detallada de búsqueda y selección de referencias.

las desventajas de este material es el alto riesgo de formar trombos debido a la acumulación de un infiltrado celular y, por consiguiente, un alto riesgo de formar émbolos. Así, un paciente intervenido con una válvula mecánica, de forma independiente de su edad, debe seguir la medicación anticoagulante[9].

Las válvulas protésicas mayores de 17 mm han sido consideradas como la «única opción» en el tratamiento de reemplazo valvular mitral. Sin embargo, este tipo de prótesis suele ser demasiado grande para el neonato, incluso en el primer año de vida. Además, representan un alto costo. Por lo anterior, en la mayoría de estos casos, actualmente se emplea la prótesis bivalva reducida de 15 mm de tamaño, diseñada para implantación quirúrgica con técnicas básicas. La técnica quirúrgica empleada en el reemplazo de válvula mitral de pequeño tamaño o de 15 mm se define como supraanular y consiste en la implantación de la válvula con orientación antianatómica, 90 grados ortogonales a la orientación nativa[10,11].

Válvulas bioprotésicas

La válvula protésica biológica usada en el reemplazo de la válvula mitral en neonato se denomina válvula Medtronic Melody ® (Medtronic Inc, Minneápolis, MN, EE. UU.) o válvula de injerto de vena yugular bovina con endoprótesis. Este tipo de prótesis restaura la funcionalidad de la válvula, aunque no está diseñada para ser implantada quirúrgicamente, es de alto costo y puede ocasionar la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, entre otros problemas, como la creación de una fuga paravalvular u obstrucción de la vena pulmonar[11].

La elección de una bioprótesis está determinada por: a) la expectativa de vida del paciente, b) la reintervención tras una trombosis de una válvula mecánica (falla terapéutica a la anticoagulación a largo plazo y la ausencia de defectos estructurales) y c) contraindicación de la anticoagulación[12].

Todos los tipos de válvulas protésicas pueden presentar un fallo en su funcionamiento en algún momento. Las válvulas biopro-

tésicas pueden presentar fallos entre los 10 (30%) y los 15 años (70%) después de su implantación por complicaciones asociadas al periodo postoperatorio inmediato, a la técnica quirúrgica, al tratamiento anticoagulante o la disfunción inherente a la válvula protésica.

Tratamientos diagnósticos y quirúrgicos

Ayudas diagnósticas, como la ecocardiografía transesofágica tridimensional, permiten la evaluación anatómica y la comprensión estructural e integral de la enfermedad mitral, ya que identifica candidatos para el tratamiento transcatéter. En los últimos años, se han venido utilizando los procedimientos transcatéter para válvula mitral en pacientes sintomáticos con estenosis e insuficiencia valvular, ya que es un método para restablecer el flujo sanguíneo y aminorar los síntomas[13]. Esta intervención busca reducir el tamaño del anillo mitral, reparar y reinsertar las cuerdas y aproximar el borde libre de las valvas para favorecer su coaptación (técnica de Alfieri)[14].

Los pacientes pediátricos con valvulopatías congénitas pueden presentar múltiples enfermedades y requieren abordajes quirúrgicos complejos, como el caso reportado por Carretero et al.[13] acerca de un niño con complejo de Shone, coartación aórtica, anomalía de la válvula mitral, estenosis subaórtica y comunicación interventricular. Dos años después de la intervención por reacortación con angioplastia y parche pericárdico, realizaron la intervención transcatéter por una insuficiencia mitral de nueva aparición por perforación de la valva anterior, empleando el sistema Amplatzer Duct Occluder II (ADO II, Abbot Vascular, IL, EE. UU.). Este procedimiento quirúrgico percutáneo es el más eficaz para el tratamiento de la reparación de la insuficiencia mitral[10,13].

Ingeniería de tejidos valvular mitral

Identificación de parámetros de diseño de implantes valvulares mitrales

La revisión de la literatura permitió obtener unos atributos de los artículos publicados por los investigadores expertos en el área enfocados en las necesidades principales del diseño de un implante valvular pediátrico. Estas necesidades fueron transformadas en requerimientos funcionales[10], que pueden orientar en un futuro parámetros de diseño y variables del proceso en la elaboración de válvulas mitrales (fig. 2):

1. Durabilidad (>15 años)[15].
2. Altas características mecánicas: resistencia, dureza, flexibilidad, capacidad de cierre, cizalla, velocidad de flujo[15].
3. Imitar el tejido nativo valvular mitral.
4. Antitrombogénica.
5. Seguridad: bajo riesgo de rechazo inmunológico, de tumorogénesis o infección.
6. Biodegradabilidad controlada.
7. Abordaje transcatéter, en un único tiempo sin reintervenciones.
8. Biocompatibilidad: adhesión, proliferación, diferenciación y migración celular, permitiendo que las células produzcan los componentes de la matriz extracelular valvular[16].
9. Adaptación precisa, anatómica y personalizada del tamaño de la válvula mitral del niño.
10. Crecimiento sincrónico del niño y de la válvula.

Estas necesidades son abordadas desde la ingeniería de tejidos a través de la construcción de estructuras valvulares tridimensionales en las cuales cada parámetro de diseño responde a una necesidad específica como, por ejemplo: la elección de los biomateriales, las técnicas de desarrollo de la válvula por bioimpresión o electrohilado, los tipos de células (origen), los factores bioactivos que intervienen en la diferenciación celular y la optimización de las propiedades mecánicas del implante valvular por efecto del entrecruzamiento, entre otras[16].

Tabla 1
Recurso celular empleado en ingeniería de tejidos valvulares

Tipo celular	Origen
Miofibroblastos de vena safena	Humano
Células vasculares mediales y de músculo liso	Ovino
Células madre mesenquimales	Murino, ovino y humano
Fibroblastos dérmicos	Humano
iPSCs aislados de fibroblastos de piel	Humano
Células endoteliales bovinas y fibroblastos dérmicos humanos	Bovino, humano
Células endoteliales y miofibroblastos	ovino
VIC (Células intersticiales valvulares) y VEC (Células endoteliales valvulares)	Porcino

Adaptado de Uspresch et al.[90].

Desarrollo de la ingeniería de tejidos valvular mitral desde sus componentes

El dogma central de la ingeniería de tejidos es la tríada conformada entre las células, los biomateriales y los factores bioactivos (tales como los factores de crecimiento)[17], los cuales pueden ser utilizados de manera independiente o asociados con el propósito de regenerar o reparar un tejido, en este caso, la válvula mitral. Algunos de los desarrollos descritos a continuación para estos 3 componentes son generales en la ingeniería de tejidos de válvulas cardíacas, lo que podría incluir otras válvulas, como la aórtica.

El recurso celular

Las células madre dentro de la ingeniería tisular pueden someterse a la autorrenovación, proliferación y diferenciación a través de la inducción celular adecuada. Cuando se utilizan células madre en el nicho sintético de las plataformas de microingeniería de tejidos, se deben considerar cuidadosamente el origen y las propiedades de las células madre. Por ejemplo, las células madre aisladas de tejidos con rápida renovación y regeneración, como el intestino, la sangre y la piel, se diferencian rápidamente, mientras que las células madre del hígado y del músculo esquelético tienen un mecanismo de reclutamiento más alto que las células madre de otros tejidos[18].

Un alto porcentaje de las válvulas cardíacas biológicas modernas están hechas de pericardios porcinos o bovinos[19]. El principal problema con las válvulas cardíacas biológicas existentes es su rápida degeneración debido a la falta de células autorreplicantes. La ingeniería de tejidos puede resolver este problema mediante la creación de una válvula cardíaca utilizando una combinación de células madre y biomateriales. El concepto general de la ingeniería de tejidos valvulares es combinar 2 tipos de células presentes en la válvula cardíaca fisiológica, células estromales y células endoteliales, para crear un andamio extracelular tridimensional que participa en el soporte mecánico y el movimiento de las valvas[20]. Cada célula está involucrada en la integridad estructural y la homeostasis vascular. Al igual que en otras áreas de la ingeniería de tejidos, la diferenciación de las células valvulares de varios tipos de células madre diferentes se ha estudiado ampliamente. El desafío actual en la ingeniería de tejidos de válvulas es encontrar la combinación óptima de células y estructuras que garanticen la resistencia a largo plazo, especialmente con respecto a la homeostasis vascular y la resistencia a la desnaturalización. Tanto los materiales naturales como los sintéticos se han estudiado mucho y pueden proporcionar un microambiente adecuado para la proliferación y diferenciación de células madre[21] (tabla 1).

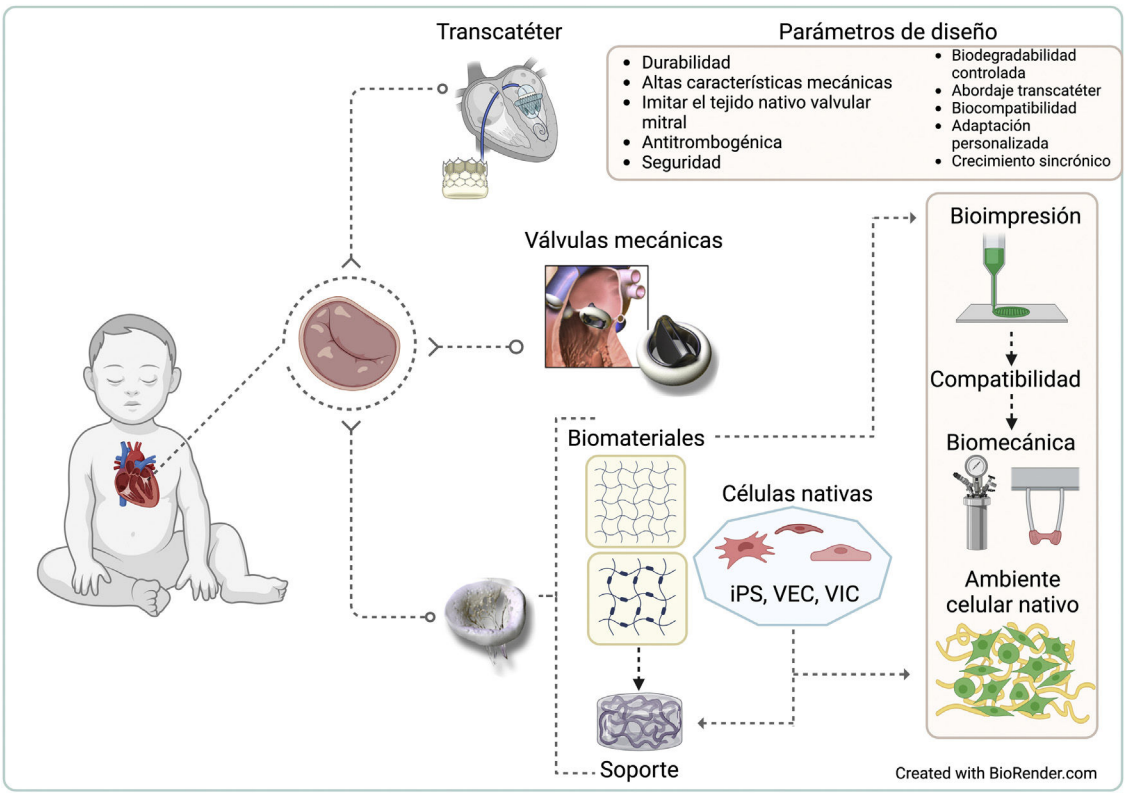

Figura 2. Parámetros de diseño desde la ingeniería de tejidos de un implante valvular mitral.
Parámetros de diseño identificados en la revisión correlacionados con los procedimientos y los tipos de implantes aplicando los conceptos de ingeniería de tejidos valvulares como el uso de biomateriales, soportes y células nativas, utilizando bioimpresión y caracterizando su compatibilidad biológica y mecánica, entre otras, para generar un ambiente similar al nativo.
iPS: células pluripotentes inducidas a células nativas; VEC: células endoteliales valvulares; VIC: células instersticiales valvulares.

Un ejemplo del uso de células madre en las matrices descelularizadas de origen bovino para implantes valvulares es el reportado con fibroblastos y células madre derivadas de tejido adiposo con el objetivo de estimular la proliferación y diferenciación de las células madre a células endoteliales caracterizadas por la formación de colágeno IV, en donde obtuvieron una preservación de la histoarquitectura, bioquímica y biomecánica del soporte con formación de componentes de matriz extracelular[22].

Otros elementos celulares igual de importantes son las células VIC y VEC, que pueden ser utilizadas directamente en el soporte para promover la proliferación y formación de matriz celular del tejido nativo. En cultivos 3D han sido encapsuladas con hidrogeles de colágeno y elastina (VIC) y en la superficie (VEC) y han formado un cocultivo con el fenotipo celular valvular, en un periodo de 7 días la expresión de intergrina β1 y F-actina, al igual que la proliferación celular fue manifiesta en las células VIC y en la VEC se mantuvo el fenotipo al día 5 con una transformación a fenotipo mesenquimal en un 20%, lo que indica que son necesarios más estudios acerca del comportamiento *in vitro* de las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular[23].

Las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y las técnicas de edición genómica permitirán la detección de genes y su corrección en la red de genes en células humanas de enfermedades específicas. Un ejemplo de esta aplicación lo realizaron en una enfermedad valvular aórtica con una corrección de la red de genes con el candidato terapéutico XCT790, extendida a las células de la válvula aórtica primaria derivadas del paciente y, al aplicarlo en un modelo de ratón, lograron la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Se espera que esta metodología se extienda a la enfermedad valvular mitral[24].

Biomateriales y bioimpresión

Bioimpresión. La bioimpresión 3D permite realizar constructos de células e hidrogeles con una geometría anatómica y propiedades mecánicas idóneas. Sin embargo, la dificultad para la implementación de esta técnica radica en que existen muy pocos materiales biocompatibles que pueden utilizarse[25-27]. Entre los materiales utilizados actualmente, se encuentran algunos biopolímeros sintéticos utilizados como base para construir válvulas cardíacas diseñadas por ingeniería de tejido (TEHV)[28-31], como el ácido poliglicólico, el copolímero ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) y los polihidroxialcanoatos. Alguna de las desventajas de estos materiales es que son demasiado rígidos, producen gradientes transvasculares elevados y el aumento de características fibroblásticas[32-37].

Recientemente, se han fabricado constructos que imitan mejor las condiciones nativas de las válvulas mediante la implementación de técnicas de electrohilado y microfabricación, utilizando polímeros sintéticos como poliéster uretano urea (PEUU) y poliglicerol sebacato (PGS), que ofrecen propiedades mecánicas y de degradación ajustables y flexibles[38-41]. Al contrario que ciertos biopolímeros sintéticos, estos implantes carecen de la rigidez necesaria para formar completamente los conductos de la válvula.

Los hidrogeles tienen un mejor ajuste fisicoquímico y mecánico, ya que son más permeables e inclusive pueden imitar el microambiente de la matriz extracelular y permitir la remodelación de la válvula diseñada[33,42,43]. Los diseños de los moldes de las válvulas son difíciles de crear, ya que generalmente se construyen con un solo material, lo que repercute de forma directa en el mantenimiento del entorno de las células residentes y las distintas estructuras de las válvulas nativas[44-48]. Debido a todo esto, la bioimpresión 3D es una herramienta versátil, ya que permite

incorporar componentes biológicos y celulares mediante el diseño asistido por computadora y construir válvulas cardíacas completas utilizando varios tipos de células y materiales biohíbridos que presentan mejores propiedades mecánicas[49,50].

Para la bioimpresión se han utilizado hidrogeles bioinertes poco remodelables y degradables como: alginato, pluronic F127, polietilenglicol dimetacrilato (PEGDMA)[50-55]. Otros hidrogeles como la gelatina y el ácido hialurónico no se pueden imprimir debido a que utilizan una baja concentración y viscosidad[49,56], o a que necesitan un modificador de viscosidad no bioactivo o no biodegradable, como alginato y dextrano[57,58].

Actualmente existe una necesidad de desarrollar más materiales bioactivos y biofuncionales que permitan la bioimpresión 3D y la mejora de las características microambientales[59]. En 2010, Skardal et al. implementaron hidrogeles híbridos Me-HA/Me-Gel, los cuales tuvieron inconvenientes en el tamaño y la precisión de la geometría[49,60]. Para mejorar las propiedades de compresión de estos hidrogeles híbridos, se realizó una variación de las concentraciones de los componentes. Por ejemplo, el aumento de la concentración de Me-Gel aumenta la viscosidad debido a la concentración y al efecto de gelificación termorreversible y, por lo tanto, disminuye significativamente las propiedades compresivas de los hidrogeles híbridos con lo que se obtienen niveles de rigidez que se encuentran dentro del rango de módulos elásticos locales y globales de VIC (∼3-20 kPa)[61]. La mayor parte de la investigación de TEHV se ha enfocado en replicar la rigidez del material[62-64], ya que algunas veces los materiales utilizados presentan mayor rigidez que la que se observa en el ámbito *fisiológico in vivo*[65]. De acuerdo con lo anterior, los hidrogeles híbridos Me-HA/Me-Gel pueden imitar mejor las propiedades mecánicas de tensión fisiológica.

Además de lo anterior, los materiales bioimprimibles necesitan suficiente fluidez para extruirse intactos a través de un tubo/aguja angosta, pero conservan la viscosidad suficiente para mantener la forma después de la impresión y antes del entrecruzamiento[51]. La viscosidad de los hidrogeles híbridos Me-HA/Me-Gel con el 2% de Me-HA son menos viscosos y mantienen la forma impresa, mientras que los hidrogeles con el 6% de Me-HA son demasiado viscosos para depositarlos sin problemas. El rango de viscosidad de hidrogel más adecuado para el sistema de bioimpresión 3D Fab@Home en este estudio fue de alrededor de 400 a 4.000 Pa. Los hidrogeles híbridos con 4% Me-HA y 6%, 10% y 12% Me-Gel son, por tanto, más apropiados para la bioimpresión 3D.

También es de gran importancia evaluar el éxito de los comportamientos celulares de las células encapsuladas dentro del microambiente bioimprimible. Skardal et al. demostraron que el aumento de la concentración de Me-Gel del 6% al 12% disminuye la rigidez del hidrogel y aumenta la densidad de adhesión celular. El cambio de microambiente mejoró la propagación celular y aumentó la secreción de GAG en un cultivo de 3 días. La propagación celular depende de la rigidez de la matriz y de la densidad del sitio de adhesión celular[38,66]. Por un lado, el aumento de la rigidez del hidrogel reduce el tamaño de los poros y limita el espacio para el alargamiento, la propagación y la migración celular[67,68]. Por otro lado, el aumento de la densidad promueve la adhesión celular y afecta a los eventos celulares posteriores como la proliferación, migración y diferenciación[66,69-75].

Como resultado, los constructos de células intersticiales valvulares aórticas humanas (HAVIC) empleando los hidrogeles híbridos con porcentajes del 4, el 10 y el 12% mostraron más expresión de todos los genes diana (αSMA, vimentina, periostina y colágeno I), lo que indicó que las HAVIC encapsuladas fueron más activas. En este estudio, usaron el modelo con geometría de válvula simplificada en lugar de la anatomía natural para probar la bioimpresión de los hidrogeles híbridos y se enfocaron en la respuesta de las HAVIC encapsuladas dentro de valvas de las válvulas bioimpresas. La disminución de la rigidez y el aumento de la densidad del sitio de adhesión celular aumentó la vimentina, que es uno de los principales biomarcadores del fenotipo fibroblástico de VIC. Esto indica que la adición de Me-Gel disminuyó la activación miofibroblástica, lo cual es consistente con los hallazgos previos con formulaciones de hidrogel híbrido no imprimibles[56]. En general, al cambiar la concentración del componente de gelatina, los hidrogeles Me-HA/Me-Gel demostraron microentornos 3D sincronizables que pueden regular la respuesta celular. Al combinar la bioimpresión 3D con hidrogeles híbridos Me-HA/Me-Gel optimizados, se generaron conductos de válvulas cardíacas de 3 valvas con una morfología similar al diseño CAD original con encapsulación directa de las HAVIC dentro de las valvas impresas. Las estrategias para desarrollar conductos de válvulas cardíacas vivas anatómicamente precisas y mecánicamente heterogéneas con un microambiente ECM similar al tejido nativo han ganado importancia para el avance de la ingeniería de tejidos de válvulas cardíacas[60,76,77].

Una preocupación para la impresión de tejidos y órganos a base de hidrogel es la viabilidad celular y las funciones dentro de las construcciones; sin embargo, se ha obtenido una viabilidad celular mayor al 90%[59]. Algunos estudios muestran que las células se adhieren fácilmente y formaron una monocapa en la superficie de la construcción bioimpresa, por lo que el uso de células encapsuladas debajo de la superficie puede remodelar el hidrogel después de 3 días de cultivo. Las estrategias exitosas de válvulas cardíacas diseñadas por ingeniería tisular deben permitir que las células remodelen su microambiente inicial y secreten su propia MEC[78-81].

Además de la viabilidad celular, existen otros desafíos clave para la impresión de tejidos y órganos, que incluyen: a) la resolución de la bioimpresora y la precisión de las construcciones bioimpresas; b) la vascularización y c) la estructura heterogénea y biomecánica. La plataforma de bioimpresión 3D Fab@Home admite la fabricación de construcciones de tejido con forma anatómica[82] y potencialmente permite la impresión heterogénea de construcciones de tejido utilizando múltiples materiales y tipos de células[49,77]. La optimización sistemática de las condiciones y los parámetros de impresión puede mejorar la precisión de las plataformas de impresión 3D para aplicaciones de biofabricación e ingeniería de tejidos[77,83].

Las valvas de las válvulas humanas sanas son casi completamente avasculares[84,85] y esta estructura solo requiere la difusión de nutrientes y metabolitos. La construcción de hidrogel cargada de células 3D con un grosor razonable puede cumplir este requisito y, por lo tanto, mantener una alta viabilidad celular y un fenotipo normal para las células de la válvula. Los conductos de la válvula basados en hidrogel bioimpresos también proporcionan un entorno fisiológico más adecuado para VIC en comparación con otros polímeros sintéticos que tienen una rigidez mucho mayor y pueden presentar un fenotipo miofibroblástico patológicamente activo de VIC[33,86]. Aunque las construcciones de válvulas de hidrogel impresas aún no cumplen con el rango mecánico completo del tejido de válvula nativa, sí proporcionan una fidelidad del dominio fisiológico del rendimiento biomecánico, como la resistencia del material. Se puede lograr una mejora adicional de las propiedades del material de los conductos de válvula bioimpresos mediante el acondicionamiento en un biorreactor pulsátil, como se ha demostrado en otras investigaciones[87,88].

La tecnología de impresión 3D también permite crear guías realistas específicas de cada paciente neonato que orientan el dimensionamiento del diseño valvular. Por último, es importante resaltar que la evaluación hemodinámica va de la mano con el desarrollo de bioimpresiones 3D de válvulas mitrales. Se han reportado algunos datos utilizando Doppler y transductor TEE, en adultos[89], sin embargo, las mediciones en neonatos no se han realizado. A través del enfoque de impresión 3D, es posible abordar en el futuro cómo la composición del material prescrito

Tabla 2
Algunos resultados con algunos polímeros biorreabsorbibles o biodegradables usados para TEHV

Polímeros	Estudio	Resultados
PGA con P4HB	[91]	Constructos PGA-P4HB degradados en 8 semanas. Capas de tejido compuestas de colágeno, glicosaminoglicanos y elastina después de 20 semanas. Insuficiencia valvular de leve a moderada dentro de las 20 semanas posteriores a la implantación. Adición de hidrogel de fibrina como portador de células, para diseñar válvulas aórticas y pulmonares. Presencia de fibroblastos que provocaron el deterioro de la función valvular debido a la contracción del tejido o la fusión de la valva a la pared, lo que provocó una disminución significativa en el área de coaptación y el fracaso 4-6 meses después de la implantación
Policarbonato uretano urea y *stent* de aleación de magnesio AZ31	[85]	Implantación exitosa, con función normal de las valvas; no se observó evidencia de trombosis, regurgitación ni degradación
Ácido poliláctico (PLLA) y PLLA	[86]	Evidencia de depósito de MEC y remodelación tisular en capas. Regurgitación de leve a moderada hasta 6 semanas después de la implantación; sin embargo, se observó regurgitación de moderada a grave en los seguimientos de 12 y 20 semanas debido a un acortamiento de las valvas > 70%. Evidencia de residuos de polímeros sintéticos en las válvulas explantadas después de 20 semanas *in vivo*
Ureidopirimidinona basadas en PC	[79]	Estas válvulas de polímero de ureidopirimidinona basadas en PC han mostrado un rendimiento hemodinámico aceptable sin regurgitación grave hasta 2 años *in vivo*. Presión máxima relativamente estable e insuficiencia de leve a moderada en las válvulas pulmonares Xeltis en el plazo de un año en modelos ovinos causada principalmente por la contracción del neotejido colágeno que se formó alrededor de la valva sintética. Las hojas sintéticas no fueron infiltradas por las células huésped y mostraron una degradación mínima con plegamiento dentro del neotejido
Ureidopirimidinona-PC	[87]	El constructo contenía alineación de fibras de biomateriales acelulares en la remodelación de tejidos endógenos. Después de 12 meses *in vivo* mostraron un engrosamiento del tejido con un armazón parcialmente degradado encerrado en el neotejido rico en colágeno. Presentaron regurgitación de leve a moderada con un ligero aumento en el gradiente de presión máxima durante 12 meses *in vivo*. Este estudio concluyó que los andamios con fibras alineadas circunferencialmente no dieron como resultado la alineación del colágeno sintetizado *de novo* con las fibras del biomaterial
Ácido hialurónico metacrilado (Me-HA) y gelatina metacrilada (Me-Gel)	[60]	Sirven para realizar bioimpresión. El aumento de la concentración de Me-Gel dio como resultado una disminución de la rigidez del hidrogel y un aumento de la densidad de adhesión celular. Se generó un conducto de válvula cardíaca trivalva viva con una adecuada precisión, alta viabilidad celular y potencial de remodelación
Hidrogeles	[92]	Se han utilizado colágeno y fibrina para construir andamios de hidrogel porque son abundantes y fáciles de polimerizar. Sin embargo, estos materiales carecen de la resistencia mecánica del tejido valvular nativo, lo que los hace inadecuados para la implantación. Se reforzó con una malla de poliacrilonitrilo anisotrópico dentro de un hidrogel de gelatina hialuronano cargado con VIC y se obtuvo una construcción que mostró una buena morfología celular y un comportamiento mecánico similar al de la válvula aórtica nativa
Basado en PGA-P4HB TEM humano	[88]	El estudio demostró la viabilidad de TAVR utilizando TEHV clínicamente diseñados sobre la base de TEM derivado de células humanas; se observó buen comportamiento hemodinámico, con flujo coronario libre, sin estenosis y sin fuga paravalvular; las válvulas explantadas mostraron la presencia de células derivadas de la sangre en el tejido
UPy-poliéster-uretanos (Xplore-1)	[81,83]	A los 2 años, no se observaron eventos clínicos importantes (muerte o reoperación) ni signos de aneurisma o estenosis; sin embargo, la ecocardiografía detectó regurgitación moderada o grave en 11 de 12 pacientes; 6 valvas presentaban valvas sobresalientes
UPy-poliéster-uretanos (Xplore-1)	[83]	Al cabo de un año, la ecocardiografía realizada en 6 pacientes no reveló regurgitación grave ni valvas protuberantes; sin embargo, se informó una estenosis de válvula y un paciente requirió una nueva operación

PC: policarbonatos; PGA: ácido poliglicólico.

y su organización espacial contribuyen a la fidelidad estructural y mecánica de la válvula a macro- y microescala.

Biomateriales. Los polímeros biorreabsorbibles sintéticos tienen la ventaja de que el cuerpo los absorbe y metaboliza de forma natural y, debido a esto, están ganando interés como posibles materiales *in situ*; además, poseen unas propiedades mecánicas, químicas y geométricas adaptables que los hacen muy promisorios. Los polímeros sintéticos son reproducibles, escalables y de fácil acceso en el mercado. En los últimos años, se ha investigado la funcionalidad y el potencial de remodelación de las válvulas poliméricas biorreabsorbibles en modelos de animales (tabla 2). Los polímeros biorreabsorbibles sintéticos son adecuados para aplicaciones transcatéter, ya que los polímeros supramoleculares a base de bisurea y ureidopirimidona compatibles con las técnicas de implantación quirúrgica[78] y transcatéter[79] se han utilizado para fabricar válvulas bioabsorbibles que tienen potencial regenerativo y han demostrado una funcionalidad aceptable hasta por 12 meses[78,79]. Se ha observado una rápida proliferación celular, depósito de matriz extracelular y degradación del constructo con las válvulas explantadas, lo que confirma su potencial de remodelación. Sin embargo, independientemente del polímero y de la técnica de implantación utilizada, se han informado diferencias intravalvulares e intervalvulares en la remodelación tisular, tales como: la infiltración celular, el engrosamiento, el depósito de elastina y la reabsorción del constructo[78,79], lo que indica la necesidad de mayores estudios al respecto. A pesar de esto, algunos reemplazos basados en polímeros se han explorado en los primeros ensayos clínicos (tabla 2). Cinco pacientes de 4 a 12 años recibieron un injerto a base de polímeros como conducto cavopulmonar extracardíaco para el tratamiento de malformaciones cardíacas univentriculares[80]. No se observaron eventos adversos después de la implantación y el rendimiento del injerto fue estable y se obtuvo una mejoría en el estado de salud general de los pacientes a los 12 meses. Sin embargo, se necesita un seguimiento más prolongado para evaluar en profundidad el rendimiento del injerto, el potencial de remodelación e incluso la capacidad de crecimiento de estos injertos vasculares biorreabsorbibles. En el estudio Xplore-1167[81], se evaluaron conductos de válvula pulmonar diseñados con los mismos materiales en 12 pacientes de 2 a 12 años (tabla 2). Los informes preliminares a los 24 meses demostraron resultados desfavorables. Aunque no se informaron eventos clínicos importantes (muerte o necesidad de reoperación o intervención), la evaluación ecocardiográfica mostró la presencia de insuficiencia pulmonar de moderada a grave en la mayoría de los pacientes a partir de los 6 meses del implante. Además, se observó una valva protuberante en 6 de las válvulas implantadas. Posteriormente, en el ensayo Xplore-2169, se implantó un dispositivo de segunda generación en 6 niños de 2

a 9 años, en los que los informes de seguimiento de 12 meses mostraron un buen desempeño de la válvula sin insuficiencia, pero se observó un caso de estenosis de la válvula y un paciente requirió una reoperación[83]. De acuerdo con lo anterior, se necesitan más datos clínicos con un periodo de seguimiento más prolongado para determinar la seguridad y eficacia generales de los conductos de válvula basados en polímeros biorreabsorbibles o biodegradables.

Factores bioactivos

Los factores bioactivos en su mayoría se caracterizan por ser de crecimiento o de diferenciación celular, porque permiten que las células adquieran el fenotipo requerido. Algunos de los factores utilizados en ingeniería de tejidos de válvulas cardíacas son[90]: el factor de crecimiento transformante ß1 (TGF-ß1), el cual estimula la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos positivos para SMA (actina de músculo liso); el factor de crecimiento de hepatocitos, que promueve la endotelialización por inducción de la proliferación y la motilidad de las células endoteliales, particularmente en conjunción con la fibronectina; el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), el cual inhibe la fibrosis en las células valvulares intersticiales por disminución de la activación de miofibroblastos; el factor de crecimiento ligado a heparina (HB-EGF), que actúa como un regulador negativo para la proliferación de células madre mesenquimales durante el desarrollo valvular cardíaco; el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), con un efecto proliferativo y de síntesis sobre las células vasculares del músculo liso, pero que también está involucrado en el apropiado desarrollo valvular y ha sido usado en conjunto con otros factores de crecimiento en estudios de desarrollo valvular en ingeniería de tejidos; el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), involucrado en la formación valvular y en la obtención de un apropiado fenotipo de las células madre mesenquimales. Finalmente, otros factores que contribuyen a la diferenciación del fenotipo valvular son FGF8 y BMP2.

Conclusiones

Resultados como los obtenidos mediante la bioimpresión 3D con hidrogeles híbridos Me-HA/Me-Gel, optimizados con encapsulación de células HAVIC, son un ejemplo del potencial uso de esta tecnología para imitar el ambiente celular nativo utilizando células iPSC, VEC y VIC, principalmente. Además de esto, el uso de iPSC bajo el contexto de edición genómica para condiciones congénitas es prometedor. A pesar de los avances desarrollados desde la bioimpresión 3D, aún es necesario desarrollar nuevas alternativas al tratamiento de las valvulopatías mitrales que cumplan con los requerimientos de la población pediátrica, ya que los desarrollos en ingeniería de tejidos de válvula cardíaca mitral para población pediátrica, en su mayoría, se encuentran en fase de estudios preclínicos. A través de esta revisión, se logró definir algunos de los requerimientos funcionales según las necesidades específicas en niños, que se deberían tener en cuenta para nuevos desarrollos, como son: a) la mayor durabilidad, b) las características mecánicas biosimilares a la válvula nativa, c) la imitación del tejido nativo valvular mitral, d) efectos antitrombogénicos, e) la seguridad del implante, f) la biodegradabilidad controlada, g) el abordaje transcatéter, h) la biocompatibilidad, i) la adaptación precisa, anatómica y personalizada y j) el crecimiento sincrónico de la válvula de acuerdo con el desarrollo anatómico del niño.

De acuerdo con lo anterior, los distintos componentes utilizados en ingeniería de tejidos (células, biomateriales y factores bioactivos) están en constante evolución y permitirán orientar el cumplimiento de estos requerimientos para el diseño de nuevos implantes valvulares mitrales para niños, lo que los convierte en una esperanza en la cirugía cardiovascular pediátrica.

Financiamiento

Universidad Antonio Nariño - Sede Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no presentar conflicto de interés.

Bibliografía

1. Neri T, Hiriart E, van Vliet PP, Faure E, Norris RA, Farhat B, et al. Human pre-valvular endocardial cells derived from pluripotent stem cells recapitulate cardiac pathophysiological valvulogenesis. Nat Commun [Internet]. 2019 Abr 26;10:1–14 [consultado 26 Jul 2022]. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-019-09459-5.
2. Fioretta ES, Motta SE, Lintas V, Loerakker S, Parker KK, Baaijens FPT, et al. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2021 Feb 1;18:92–116 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32908285/.
3. Al Nasef M, Alsahari A, Eltayeb A, Ahmad S, al Khalaf K, al Otaiby M, et al. Transcatheter mitral valve-in-valve implantation in pediatric patients. CJC Open [Internet]. 2022 Ene 1;4:20 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: /pmc/articles/PMC8767141/.
4. Yang L, Pijuan-Galito S, Rho HS, Vasilevich AS, Eren AD, Ge L, et al. High-throughput methods in the discovery and study of biomaterials and materiobiology. Chem Rev [Internet]. 2021 Abr 4;121:4561 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: /pmc/articles/PMC8154331/.
5. Suesca E, Dias AM, Braga ME, de Sousa HC, Fontanilla MR. Multifactor analysis on the effect of collagen concentration, cross-linking and fiber/pore orientation on chemical, microstructural, mechanical and biological properties of collagen type I scaffolds. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl [Internet]. 2017 Ago 1;77:333–41 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532037/.
6. Shinoka T, Miyachi H. Current status of tissue engineering heart valve. World J Pediatr Congenit Heart Surg [Internet]. 2016 Nov 1;7:677–84 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27834758/.
7. Levine RA, Hagége AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2015 Dic 1;12:689–710 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483167/.
8. Isaacson E, Lucjak C, Johnson WK, Yin Z, Wang T, Rein L, et al. Mitral valve surgery in neonates, infants, and children: surgical approach, outcomes, and predictors. En: Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. W.B. Saunders;. 2020:541–50.
9. Dijkman PE, Fioretta ES, Frese L, Pasqualini FS, Hoerstrup SP. Heart valve replacements with regenerative capacity. Transfus Med Hemother [Internet]. 2016 Jul 1;43:282–90 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721704/.
10. Isselhof RJ, Slieker MG, Hazekamp MG, Accord R, van Wetten H, Haas F, et al. Mitral valve replacement with the 15-mm mechanical valve: A 20-year multicenter experience. Ann Thorac Surg [Internet]. 2020 Sep 1;110:956–61 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31962116/.
11. Yuan H, Wu Z, Yang Y, Huang C. Supra-annular mitral valve replacement in infants with congenital mitral valve disease. Heart Surg Forum [Internet]. 2019 Ago 26;22:E315–6 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596703/.
12. Rakesh M Suri. Choice of prosthetic heart valve for surgical aortic or mitral valve replacement [Internet]. UpToDate. 2021 [consultado 26 Jul 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/choice-of-prosthetic-heart-valve-for-surgical-aortic-or-mitral-valve-replacement?search=choice%20of%20prosthetic%20heart%20valve%20for%20surgical%20aortic%20operating%20room%20mitral%20valve%20replacement&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
13. Carretero Bellón JM, Morr IC, Merchan EF, Prada FH. Expanding percutaneous treatment of mitral valve diseases: Transcatheter closure of mitral valve leaflet perforation. Catheter Cardiovasc Interv [Internet]. 2021 Abr 1;97(5):E692–6 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502083/.
14. Hernandez-Antolín R, Almería C, García E. Tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral con el dispositivo MitraClip Cardioscore. Soc Andal Cardiol [Internet]. 2012 Jun:99–104 [consultado 25 Jul 2022]. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/2770/277023564004.pdf.
15. Carlos Maroto L. Prótesis valvulares cardiacas [capítulo 53]. FBBVA [Internet]. 2018 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap53.pdf.
16. Coronel Dávila K. Aplicación de la ingeniería de tejidos en el desarrollo de válvulas cardíacas y miocardio. Universidad Técnica de Mambato (Ecuador). 2022.
17. Armstrong JPK, Stevens MM. Using remote fields for complex tissue engineering. Trends Biotechnol [Internet]. 2020 Mar 1;38(3):254–63 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439372/.
18. Augustine R, Kalva SN, Ahmad R, Zahid AA, Hasan S, Nayeem A, et al. 3 D Bioprinted cancer models: Revolutionizing personalized cancer therapy. Transl Oncol. 2021 Abr 1;14:101015.

19. Deutsch O, Bruehl F, Cleuziou J, Prinzing A, Schlitter AM, Krane M, et al. Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020 Ene 1;30:64–73.
20. Hasan A, Saliba J, Pezeshgi Modarres H, Bakhaty A, Nasajpour A, Mofrad MRK, et al. Micro and nanotechnologies in heart valve tissue engineering. Biomaterials [Internet]. 2016 Oct 1;103:278–92 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27414719/.
21. Ong CS, Yesantharao P, Huang CY, Mattson G, Boktor J, Fukunishi T, et al. 3D bioprinting using stem cells. Pediatr Res [Internet]. 2018 Ene 1;83(1-2):223–31 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985202/.
22. Granados M, Morticelli L, Andriopoulou S, Kalozoumis P, Pflaum M, Iablonskii P, et al. Development and characterization of a porcine mitral valve scaffold for tissue engineering. J Cardiovasc Transl Res [Internet]. 2017 Ago 1;10:374–90 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462436/.
23. Wang X, Ali MS, Lacerda CM. A three-dimensional collagen-elastin scaffold for heart valve tissue engineering. Bioengineering (Basel) [Internet]. 2018 Sep 1;5 [consultado 27 Ago 2022] Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30154331/.
24. Theodoris C, Zhou v, Liu P, Zhang L, Nishino Y, Huang TY, et al. Network-based screen in iPSC-derived cells reveals therapeutic candidate for heart valve disease. Science [Internet]. 2021 Feb 12;371 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303684/.
25. Mendelson K, Schoen FJ. Heart valve tissue engineering: Concepts, approaches, progress, and challenges. Ann Biomed Eng [Internet]. 2006 Dec;34:1799–819 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053986/.
26. Filová E, Straka F, Miřejovský T, Mašín J, Bačáková L. Tissue-engineered heart valves. Physiol Res [Internet]. 2009;58 Suppl 2:141–50 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20131932/.
27. Nichol JW, Koshy ST, Bae H, Hwang CM, Yamanlar S, Khademhosseini A. Cell-laden microengineered gelatin methacrylate hydrogels. Biomaterials [Internet]. 2010 Jul;31:5536–44 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417964/.
28. Wu J, Brazile B, McMahan SR, Liao J, Hong Y. Heart valve tissue-derived hydrogels: Preparation and characterization of mitral valve chordae, aortic valve, and mitral valve gels. J Biomed Mater Res B Appl Biomater [Internet]. 2019 Jul 1;107:1732–40 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419146/.
29. Hoerstrup SP, Sodian R, Daebritz S, Wang J, Bacha EA, Martin DP, et al. Functional living trileaflet heart valves grown in vitro. Circulation [Internet]. 2000 Nov 7;102:III-44–9 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082361/.
30. Hoerstrup SP, Kadner A, Melnitchouk S, Trojan A, Eid K, Tracy J, et al. Tissue engineering of functional trileaflet heart valves from human marrow stromal cells. Circulation. 2002 Sep 24;106 13 Suppl.
31. Kramer KE, Ross CJ, Laurence DW, Babu AR, Wu Y, Towner RA, et al. An investigation of layer-specific tissue biomechanics of porcine atrioventricular valve anterior leaflets. Acta Biomater [Internet]. 2019 Sep 15;96:368–84 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260822/.
32. Merryman WD, Youn I, Lukoff HD, Krueger PM, Guilak F, Hopkins RA, et al. Correlation between heart valve interstitial cell stiffness and transvalvular pressure: implications for collagen biosynthesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol [Internet]. 2006 Jan;290 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126816/.
33. Kloxin AM, Benton JA, Anseth KS. In situ elasticity modulation with dynamic substrates to direct cell phenotype. Biomaterials [Internet]. 2010 Jan;31:1–8 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19788947/.
34. Schmidt D, Mol A, Odermatt B, Neuenschwander S, Breymann C, Gössi M, et al. Engineering of biologically active living heart valve leaflets using human umbilical cord-derived progenitor cells. Tissue Eng [Internet]. 2006 Nov;12:3223–32 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17518636/.
35. Kadner A, Hoerstrup SP, Zund G, Eid K, Maurus C, Melnitchouk S, et al. A new source for cardiovascular tissue engineering: Human bone marrow stromal cells. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2002;21:1055–60 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12048086/.
36. Hutson CB, Nichol JW, Aubin H, Bae H, Yamanlar S, Al-Haque S, et al. Synthesis and characterization of tunable poly(ethylene glycol): Gelatin methacrylate composite hydrogels. Tissue Eng Part A [Internet]. 2011 Jul 1;17(13-14):1713–23 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306293/.
37. Jeon O, Bouhadir KH, Mansour JM, Alsberg E. Photocrosslinked alginate hydrogels with tunable biodegradation rates and mechanical properties. Biomaterials [Internet]. 2009 May;30:2724–34 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201462/.
38. Sant S, Hancock MJ, Donnelly JP, Iyer D, Khademhosseini A. Biomimetic gradient hygrogels for tissue engineering. Can J Chem Eng [Internet]. 2010 Dec;88:899–911 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874065/.
39. Amoroso NJ, D'Amore A, Hong Y, Rivera CP, Sacks MS, Wagner WR. Microstructural manipulation of electrospun scaffolds for specific bending stiffness for heart valve tissue engineering. Acta Biomater [Internet]. 2012;8:4268–77 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22890285/.
40. Masoumi N, Johnson KL, Howell MC, Engelmayr GC. Valvular interstitial cell seeded poly(glycerol sebacate) scaffolds: Toward a biomimetic in vitro model for heart valve tissue engineering. Acta Biomater [Internet]. 2013;9:5974–88 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295404/.
41. Shi J, Xing MM, Zhong W. Development of hydrogels and biomimetic regulators as tissue engineering scaffolds. Membranes (Basel) [Internet]. 2012;2:70–90 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957963/.
42. Jia X, Kiick KL. Hybrid multicomponent hydrogels for tissue engineering. Macromol Biosci [Internet]. 2009 Feb 11;9:140–56 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19107720/.
43. Flanagan TC, Wilkins B, Black A, Jockenhoevel S, Smith TJ, Pandit AS. A collagen-glycosaminoglycan co-culture model for heart valve tissue engineering applications. Biomaterials [Internet]. 2006 Apr;27:2233–46 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16313955/.
44. Syedain ZH, Tranquillo RT. Controlled cyclic stretch bioreactor for tissue-engineered heart valves. Biomaterials [Internet]. 2009 Sep;30:4078–84 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473698/.
45. Weber M, Heta E, Moreira R, Gesche VN, Schermer T, Frese J, et al. Tissue-engineered fibrin-based heart valve with a tubular leaflet design. Tissue Eng Part C Methods [Internet]. 2014 Abr 1;20:265–75 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23829551/.
46. Albanna MZ, Bou-Akl TH, Walters HL, Matthew HWT. Improving the mechanical properties of chitosan-based heart valve scaffolds using chitosan fibers. J Mech Behav Biomed Mater [Internet]. 2012 Jan;5:171–80 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100092/.
47. Hachet E, van den Berghe H, Bayma E, Block MR, Auzély-Velty R. Design of biomimetic cell-interactive substrates using hyaluronic acid hydrogels with tunable mechanical properties. Biomacromolecules [Internet]. 2012 Jun 11;13:1818–27 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559074/.
48. Camci-Unal G, Cuttica D, Annabi N, Demarchi D, Khademhosseini A. Synthesis and characterization of hybrid hyaluronic acid-gelatin hydrogels. Biomacromolecules [Internet]. 2013 Abr 8;14:1085–92 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23419055/.
49. Skardal A, Zhang J, Prestwich GD. Bioprinting vessel-like constructs using hyaluronan hydrogels crosslinked with tetrahedral polyethylene glycol tetracrylates. Biomaterials [Internet]. 2010 Aug;31:6173–81 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546891/.
50. Fedorovich NE, Schuurman W, Wijnberg HM, Prins HJ, van Weeren PR, Malda J, et al. Biofabrication of osteochondral tissue equivalents by printing topologically defined, cell-laden hydrogel scaffolds. Tissue Eng Part C Methods [Internet]. 2012 Ene 1;18:33–44 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854293/.
51. Chang CC, Boland ED, Williams SK, Hoying JB. Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies. J Biomed Mater Res B Appl Biomater [Internet]. 2011 Jul;98:160–70 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21504055/.
52. Khalil S, Sun W. Bioprinting endothelial cells with alginate for 3D tissue constructs. J Biomech Eng [Internet]. 2009 Nov;131 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353253/.
53. Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, Lotz M, D'Lima DD. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. Tissue Eng Part A [Internet]. 2012 Jun 1;18(11-12):1304–12 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394017/.
54. Duan B, Kapetanovic E, Hockaday LA, Butcher JT. Three-dimensional printed trileaflet valve conduits using biological hydrogels and human valve interstitial cells. Acta Biomater. 2014;10:1836–46.
55. Xu T, Binder KW, Albanna MZ, Dice D, Zhao W, Yoo JJ, et al. Hybrid printing of mechanically and biologically improved constructs for cartilage tissue engineering applications. Biofabrication [Internet]. 2013 Mar;5 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172542/.
56. Duan B, Hockaday LA, Kang KH, Butcher JT. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. J Biomed Mater Res A [Internet]. 2013 May;101:1255–64 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23015540/.
57. Shengjie L, Xiong Z, Wang X, Yan Y, Liu H, Zhang R. Direct fabrication of a hybrid cell/hydrogel construct by a double-nozzle assembling technology. J Bioact Compat Polym [Internet]. 2009 May 7 [consultado 26 Ago 2022]24(3):249-65. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883911509104094.
58. Pescosolido L, Schuurman W, Malda J, Matricardi P, Alhaique F, Coviello T, et al. Hyaluronic acid and dextran-based semi-IPN hydrogels as biomaterials for bioprinting. Biomacromolecules [Internet]. 2011 May 9;12:1831–8 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425854/.
59. Billiet T, Vandenhaute M, Schelfhout J, van Vlierberghe S, Dubruel P. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. Biomaterials [Internet]. 2012 Sep;33:6020–41 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22681979/.
60. Hockaday LA, Duan B, Kang KH, Butcher JT. 3D-printed hydrogel technologies for tissue-engineered heart valves. [Internet]. 2014 Sep 19;1:122–36 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/3dp.2014.0018.
61. Liu H, Sun Y, Simmons CA. Determination of local and global elastic moduli of valve interstitial cells cultured on soft substrates. J Biomech [Inter-

net]. 2013 Jul 26;46:1967–71 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746597/.
62. Sacks MS, David Merryman W, Schmidt DE. On the biomechanics of heart valve function. J Biomech [Internet]. 2009 Ago 25;42:1804–24 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19540499/.
63. Stephens EH, Chu CK, Grande-Allen KJ. Valve proteoglycan content and glycosaminoglycan fine structure are unique to microstructure, mechanical load and age: Relevance to an age-specific tissue-engineered heart valve. Acta Biomater [Internet]. 2008;4:1148–60 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18448399/.
64. Robinson PS, Tranquillo RT. Planar biaxial behavior of fibrin-based tissue-engineered heart valve leaflets. Tissue Eng Part A [Internet]. 2009 Oct 1;15:2763–72 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368523/.
65. Zhao R, Sider KL, Simmons CA. Measurement of layer-specific mechanical properties in multilayered biomaterials by micropipette aspiration. Acta Biomater [Internet]. 2011;7:1220–7 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056128/.
66. Lei Y, Gojgini S, Lam J, Segura T. The spreading, migration and proliferation of mouse mesenchymal stem cells cultured inside hyaluronic acid hydrogels. Biomaterials [Internet]. 2011 Jan;32:39–47 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933268/.
67. Chen YC, Lin RZ, Qi H, Yang Y, Bae H, Melero-Martin JM, et al. Functional human vascular network generated in photocrosslinkable gelatin methacrylate hydrogels. Adv Funct Mater [Internet]. 2012 May 23;22:2027–39 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907987/.
68. Brandl F, Sommer F, Goepferich A. Rational design of hydrogels for tissue engineering: Impact of physical factors on cell behavior. Biomaterials [Internet]. 2007 Jan;28:134–46 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17011028/.
69. Zhang Z, Lai Y, Yu L, Ding J. Effects of immobilizing sites of RGD peptides in amphiphilic block copolymers on efficacy of cell adhesion. Biomaterials [Internet]. 2010 Nov;31:7873–82 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674012/.
70. Tocce EJ, Broderick AH, Murphy KC, Liliensiek SJ, Murphy CJ, Lynn DM, et al. Functionalization of reactive polymer multilayers with RGD and an anti-fouling motif: RGD density provides control over human corneal epithelial cell-substrate interactions. J Biomed Mater Res A [Internet]. 2012 Jan;100:84–93 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21972074/.
71. Jun I, Kim SJ, Choi E, Park KM, Rhim T, Park J, et al. Preparation of biomimetic hydrogels with controlled cell adhesive properties and topographical features for the study of muscle cell adhesion and proliferation. Macromol Biosci [Internet]. 2012 Nov;12:1502–13 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965817/.
72. Kim IL, Khetan S, Baker BM, Chen CS, Burdick JA. Fibrous hyaluronic acid hydrogels that direct MSC chondrogenesis through mechanical and adhesive cues. Biomaterials [Internet]. 2013 Jul;34:5571–80 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623322/.
73. Wang X, Yan C, Ye K, He Y, Li Z, Ding J. Effect of RGD nanospacing on differentiation of stem cells. Biomaterials [Internet]. 2013 Apr;34:2865–74 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357372/.
74. Farndale RW, Buttle DJ, Barrett AJ. Improved quantitation and discrimination of sulphated glycosaminoglycans by use of dimethylmethylene blue. Biochim Biophys Acta [Internet]. 1986 Sep 4;883:173–7 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3091074/.
75. Hui TY, Cheung KM, Cheung WL, Chan D, Chan BP. In vitro chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen microspheres: Influence of cell seeding density and collagen concentration. Biomaterials [Internet]. 2008;29:3201–12 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462789/.
76. Fioretta ES, Motta SE, Lintas V, Loerakker S, Parker KK, Baaijens FPT, et al. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity. Nat Rev Cardiol. 2021;18:92–116.
77. Duan B, Hockaday LA, Kapetanovic E, Kang KH, Butcher JT. Stiffness and adhesivity control aortic valve interstitial cell behavior within hyaluronic acid based hydrogels. Acta Biomater [Internet]. 2013;9:7640–50 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23648571/.
78. Kluin J, Talacua H, Smits AI, Emmert MY, Brugmans MC, Fioretta ES, et al. In situ heart valve tissue engineering using a bioresorbable elastomeric implant - From material design to 12 months follow-up in sheep. Biomaterials [Internet]. 2017 May 1;125:101–17 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253994/.
79. Bennink G, Torii S, Brugmans M, Cox M, Svanidze O, Ladich E, et al. A novel restorative pulmonary valved conduit in a chronic sheep model: Mid-term hemodynamic function and histologic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2018 Jun 1;155:2591–601.e3 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366582/.
80. Bockeria LA, Svanidze O, Kim A, Shatalov K, Makarenko V, Cox M, et al. Total cavopulmonary connection with a new bioabsorbable vascular graft: First clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2017 Jun 1;153:1542–50 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314534/.
81. ClinicalTrials.gov. Prospective, non-randomised open label clinical study to asses the safety of the bioabsorbable pulmonary valved conduit. US National Library of Medicine ClinicalTrial.gov [Internet]. 2016 Mar 4 [consultado 26 Ago 2022];7. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02700100.
82. Hockaday LA, Kang KH, Colangelo NW, Cheung PY, Duan B, Malone E, et al. Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. Biofabrication [Internet]. 2012 Sep;4 [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914604/.
83. Bennink G. International Conference of Tissue Engineered Heart Valves 37–38 (ICTEHV, 2020)—AbuDhabi [Conferencia]. Disponible en: http://xeltis.com/xeltis-trials-show-promising-function-of-living-heart-valves-restored-in-children/ 2019.
84. Butcher JT, Mahler GJ, Hockaday LA. Aortic valve disease and treatment: The need for naturally engineered solutions. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2011 Abr 30;63(4-5):242–68 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21281685/.
85. Coyan GN, D'Amore A, Matsumura Y, Pedersen DD, Luketich SK, Shanov V, et al. In vivo functional assessment of a novel degradable metal and elastomeric scaffold-based tissue engineered heart valve. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2019 May 1;157:1809–16 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578064/.
86. Sales VL, Mettler BA, Engelmayr GC, Aikawa E, Bischoff J, Martin DP, et al. Endothelial progenitor cells as a sole source for ex vivo seeding of tissue-engineered heart valves. Tissue Eng Part A [Internet]. 2010 Ene 1;16:257–67 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19698056/.
87. Huygens SA, Ramos IC, Bouten CV, Kluin J, Chiu ST, Grunkemeier GL, et al. Early cost-utility analysis of tissue-engineered heart valves compared to bioprostheses in the aortic position in elderly patients. Eur J Health Econ [Internet]. 2020 Jun 1;21:557–72 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982976/.
88. Lintas V, Fioretta ES, Motta SE, Dijkman PE, Pensalfini M, Mazza E, et al. Development of a novel human cell-derived tissue-engineered heart valve for transcatheter aortic valve replacement: An in vitro and in vivo feasibility study. J Cardiovasc Transl Res [Internet]. 2018 Dic 1;11:470–82 [consultado 27 Ago 2022];. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105605/.
89. Mashari A, Knio Z, Jeganathan J, Montealegre-Gallegos M, Yeh L, Amador Y, et al. Hemodynamic testing of patient-specific mitral valves using a pulse duplicator: A clinical application of three-dimensional printing. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2016 Oct 1;30:1278–85 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179613/.
90. Usprech J, Chen WLK, Simmons CA. Heart valve regeneration: the need for systems approaches. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med [Internet]. 2016 Mar 1;8:169–82 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862013/.
91. Hoerstrup SP, Cummings I, Lachat M, Schoen FJ, Jenni R, Leschka S, et al. Functional growth in tissue-engineered living, vascular grafts: Follow-up at 100 weeks in a large animal model. Circulation [Internet]. 2006 Jul;114 1 Suppl [consultado 27 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820566/.
92. Zhao X, Wu H, Guo B, Dong R, Qiu Y, Ma PX. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. Biomaterials [Internet]. 2017 Abr 1;122:34–47 [consultado 26 Ago 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107663/.

BIOMED
unidix
Especialistas en cirugía cardiovascular
desde 1977 al cuidado de tu salud
91 803 28 02
info@biomed.es