

Andamios porosos para ingeniería de tejidos óseos: características geométricas, requerimientos de uso, y materiales y métodos de manufactura aditiva

Porous scaffolds for bone tissue engineering: geometric characteristics, use requirements, materials and additive manufacturing methods

Marco Antonio Velasco Peña¹  Lina Fernanda Toro Toro² , Diego Alexander Garzón-Alvarado³ 

¹Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia.

²Servicio Nacional de Aprendizaje – SENA, Bogotá, Colombia.

³Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Resumen

Los materiales con una estructura porosa interna que reemplazan hueso dañado y sirven como andamios para procesos regenerativos son una herramienta fundamental en la ingeniería de tejidos óseos. En los últimos años, se ha investigado sobre la geometría interna que deben tener los andamios de modo que respondan a requerimientos específicos. El objetivo de esta revisión es mostrar los biomateriales y métodos de manufactura aditiva que se usan en la fabricación de andamios, las principales características geométricas de las celdas que conforman los materiales celulares, las formas que estas celdas se distribuyen en el espacio entre otros. Para la revisión sistemática se consultó la base de datos Google Scholar. Para esto se usaron los términos en inglés: bone tissue engineering scaffold geometric design. Los criterios de inclusión fueron que los documentos estuvieran en idioma inglés y estuvieran publicados de 2018 en adelante. Se revisaron los primeros 200 resultados y se priorizaron aquellos que eran artículos de revisión. Se destacó la importancia del tamaño de poro y porcentaje de porosidad como las propiedades geométricas que más influyen en las propiedades mecánicas, biológicas y de permeabilidad del andamio. Se muestra como la investigación actual tiende hacia biomateriales degradables que puedan generar una respuesta en el tejido que crece sobre ellos y el diseño de estructuras en donde la búsqueda de una propiedad requerida guía el diseño del andamio mediante métodos procedimentales o de optimización lo que supone un cambio frente al estudio de una o más celdas para establecer si sus propiedades se ajustaban a lo requerido.

Abstract

Materials with an internal porous structure that replace damaged bone and serve as scaffolds for regenerative processes are a fundamental tool in bone tissue engineering. In recent years, research has been carried out on the internal geometry that scaffolding must have in order to respond to specific requirements. The objective of this review is to show the biomaterials and additive manufacturing methods that are used in the manufacture of scaffolds, the main geometric characteristics of the cells that make up the cellular materials, the ways that these cells are distributed in space, among others. For the systematic review, the Google Scholar database was consulted. For this, the terms in English were used: bone tissue engineering scaffold geometric design. The inclusion criteria were that the documents were in English and had been published from 2018 onwards. The first 200 results were reviewed and those that were review articles were prioritized. The importance of pore size and porosity percentage was highlighted as the geometric properties that most influence the mechanical, biological and permeability properties of the scaffold. It shows how current research tends towards degradable biomaterials that can generate a response in the tissue that grows on them and the design of structures where the search for a required property guides the design of the scaffold through procedural or optimization methods, which represents a change compared to the study of one or more cells to establish if their properties conformed to what was required.

Keywords:

bone tissue engineering, cellular material, scaffold design, additive manufacturing.

Palabras clave:

Ingeniería de tejidos óseos, material celular, manufactura aditiva.

Cómo citar:

Velasco, M.A., Toro, L.M., Garzón-Alvarado, D.A. Andamios porosos para la ingeniería de tejidos óseos: características geométricas, requerimientos de uso, y materiales y métodos de manufactura aditiva. *Ingeniería y Competitividad*.2023,25(3) e-20812572. doi:

<https://doi.org/10.25100/iyc.v25i3.12572>

Recibido: 11-04-22

Aceptado 06-07-23

Correspondencia:

mavelascop@udistrital.edu.co

Este trabajo está licenciado bajo una licencia internacional Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-CompartirIgual4.0.



Conflicto de intereses:
Ninguno declarado

OPEN  ACCESS

¿Por qué se realizó el estudio?

Los andamios para ingeniería de tejidos son una herramienta importante para la regeneración ósea. El estudio se realizó para investigar la relación entre las características geométricas de los andamios y los requerimientos de uso, materiales y métodos de manufactura aditiva.

¿Cuáles fueron los resultados más relevantes?

Se encontró que la porosidad, forma y tamaño mínimo de poro son factores importantes para la regeneración ósea. También se muestra que los materiales y los métodos de manufactura aditiva pueden afectar las características geométricas de los andamios, y que estos factores deben tomarse en cuenta al diseñar andamios porosos para la ingeniería de tejidos óseos.

¿Qué aportan estos resultados?

Los resultados de este estudio pueden ayudar a médicos, biólogos, ingenieros y demás personal interesado en esta área a conocer características geométricas que son factores importantes para diseñar y fabricar andamios porosos más efectivos para la regeneración ósea.

Graphical Abstract



Celdas	Forma
Cúbica simple	
Cubo truncado	
Kelvin	
Cuboctaedro	
TPMS Giroide (variación esqueleto)	
TPMS Giroide (variación hoja)	
Optimización topológica	

Introducción

Los huesos de los seres humanos sufren daños debido a enfermedades o fracturas que requieren ser reparados. Aunque el tejido óseo tiene la capacidad de sanar y regenerarse, esta capacidad resulta insuficiente para defectos óseos de gran tamaño que representan una amenaza sustancial para la salud y la calidad de vida de las personas. Por ejemplo, se estima que a inicios de 2022 la osteoporosis afectaba a alrededor de 200 millones de mujeres en todo el mundo y que cada 20 segundos una persona mayor de 50 años sufría una fractura debida a dicha enfermedad (1). Además de esto, como la población a nivel mundial envejece cada vez más, se considera que se puede pasar de 1.66 millones de nuevos casos de fracturas de cadera en 1990 a 6.26 millones en 2050 (2). Por lo anterior, se considera que el hueso es el segundo tejido más trasplantado (3).

Generalmente, los implantes autólogos óseos son considerados el procedimiento estándar para reemplazo de tejido dañado pero, algunas veces, tienen problemas por la limitación de sitios disponibles para su extracción, dificultades para obtener el tejido con el tamaño y forma requerida y la morbilidad del tejido remanente en el sitio de extracción (4). Además, puede que la fijación del andamio al tejido en el cual fue implantado sea débil (5). Por esto, ante una necesidad creciente de sustitutos óseos, el desarrollo de andamios es un campo importante de desarrollo en ingeniería de tejidos óseos (ITO). El mercado mundial de injertos y sustitutos óseos se valoró en USD 2,910 millones en 2021 y se espera que crezca a una tasa anual de crecimiento mayor al 6% entre 2022 y 2030 (3,6).

Un andamio sustituto de tejido óseo debe cumplir requerimientos biológicos, mecánicos y de permeabilidad que se deben considerar en el proceso de diseño y procesos de manufactura que lo convierta en realidad dicho diseño. Por lo tanto, el propósito de esta revisión es presentar las consideraciones básicas de diseño de andamios para ingeniería de tejidos óseos (ITO). Se hará una descripción del tejido óseo y la ITO. Se describirán las características geométricas de un andamio poroso, las clasificaciones para las arquitecturas porosas y los requerimientos que debe cumplir un andamio para ITO.

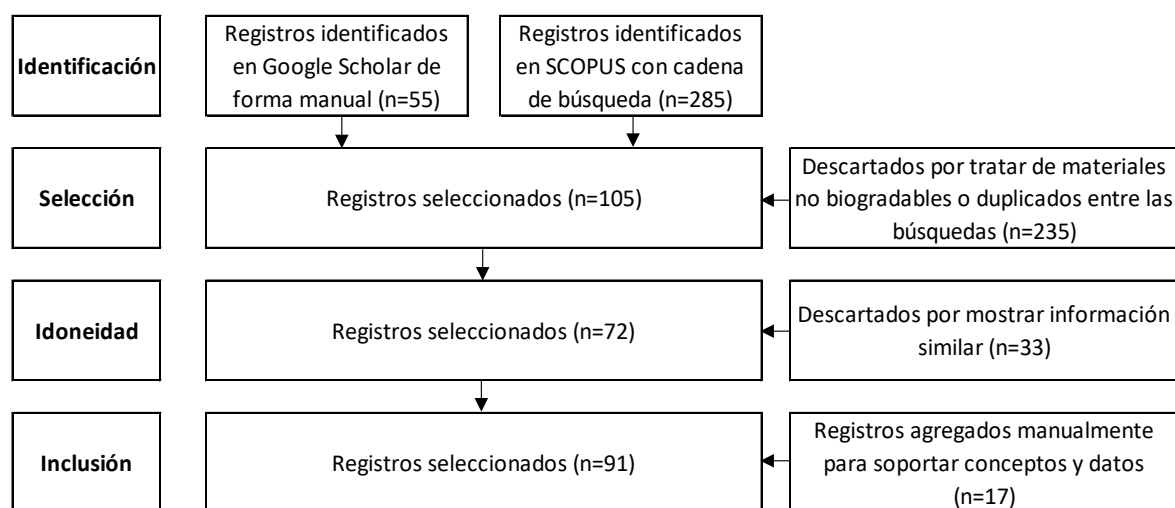
Métodos

Para la revisión sistemática se usó la siguiente estrategia de búsqueda: en el mes de mayo de 2022 se consultó la base de datos Google Scholar. Para esto se usaron los términos en inglés: bone tissue engineering scaffold geometric design. Los criterios de inclusión fueron que los documentos estuvieran en idioma inglés y estuvieran publicados de 2018 en adelante. Se revisaron los primeros 200 resultados y se priorizaron aquellos que eran artículos de revisión. Además, para determinar si un documento aplicaba como posible referencia se revisaron los títulos, resúmenes y palabras clave. Esta primera selección proporcionó 55 artículos y se agregaron otras 12 referencias que contenían información útil para contextualizar el documento como aquellas que dieran información sobre el crecimiento del mercado de ingeniería de tejidos óseos, documentos que definan conceptos pertinentes para la revisión bibliográfica.

Posteriormente, para mejorar la calidad de la revisión se realizó una búsqueda en junio de 2023 en SCOPUS con la cadena de consulta: "title-abs-key (pore or porous and scaffolds and bone) and pubyear > 2017 and pubyear < 2024 and (limit-to (doctype , "re")) and (limit-to (language , "english"))". Esta búsqueda arrojó un total de 285

artículos de los cuales se seleccionaron los que ofrecieran información adicional a los de la primera búsqueda. Esto condujo a un total de 72 artículos que tenían información relevante para la revisión. En esta ocasión los criterios de priorización para inclusión fueron artículos que mostraran información de andamios elaborados con material polimérico o cerámico. Los criterios de exclusión fueron que mostraran información similar a otras referencias o que fueran documentos duplicados hallados en ambas búsquedas. El esquema de revisión y selección se muestra en la figura 1.

Figura 1. Esquema de búsqueda, revisión y selección de referencias bibliográficas



Resultados

Hueso

Los huesos son un componente central del sistema musculoesquelético. Este sistema tiene como funciones proveer soporte estructural los demás órganos del cuerpo, dar movilidad a las extremidades del cuerpo, proteger órganos vitales y almacenar sustancias como calcio entre otras funciones (7,8). La hidroxiapatita es un mineral que compone aproximadamente el 65% del peso total del hueso seco, mientras que el colágeno compone el 85 a 90% de la matriz orgánica (5,9,10). De acuerdo con su estructura existen tejido óseo esponjoso y el cortical. El hueso cortical, presente en el exterior de los huesos planos o largos, es un tejido denso que proporciona resistencia para soportar las cargas mecánicas, una porosidad baja de 5 a 20% (11) y entre el 80 y el 90% de él es tejido mineralizado (12,13). El hueso cortical está conformado por láminas que se disponen en capas concéntricas alrededor de los canales de Havers (10,11). Por otro lado, el hueso esponjoso está presente en el interior de los huesos, en especial en el extremo de los huesos largos. Está formado por trabéculas con un grosor inferior a 300 μm , una porosidad entre 40 y el 95% y un tamaño de poro entre 100 a 500 μm de diámetro (11,14).

Los huesos presentan una organización jerárquica en tres niveles: macroestructura, microestructura y nanoestructura (9,10). La macroestructura describe la forma externa de los huesos y sus dimensiones están dadas generalmente en milímetros. La microestructura describe la forma de las trabéculas y los poros que se forman en el tejido esponjoso y se expresa en μm o milésimas de milímetro. La nanoestructura describe la organización de la fase cerámica de hidroxiapatita dentro de la matriz polimérica de colágeno y la rugosidad superficial de los huesos. En la actualidad, los

procesos de manufactura y herramientas de diseño permiten que los andamios óseos reproduzcan características a nivel de macro y micro estructura (15,16).

Ingeniería de tejidos óseos (ITO)

La ingeniería de tejidos es un campo interdisciplinario que aplica la ingeniería y la medicina para el desarrollo de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar la función del tejido (16,17). De manera particular, la ITO desarrolla productos que cumplan los mismos requerimientos que cumple el hueso que sustituyen y buscan además la regeneración de este por medio de un conjunto de técnicas que incluyen los cultivos celulares (osteoblastos o células madre), los estímulos bioquímicos (factores de crecimiento) y andamios (también denominados como soportes, matrices o scaffolds). Los andamios actúan como soportes temporales o transitorios de las células que generarán nuevo tejido sano que reemplaza al tejido dañado o ausente. Por esto, una vez la regeneración se ha completado, o durante esta, es conveniente que el andamio se degrade dejando solo el tejido restaurado con la forma y propiedades deseadas (16).

El avance de las tecnologías de imágenes diagnósticas, el diseño asistido por computador, la manufactura aditiva (AM) y el desarrollo de biomateriales compatibles con estas tecnologías han hecho que en los últimos años se haya desarrollado el concepto de ingeniería de tejidos asistida por computador (18,19). Por ejemplo, mediante imágenes médicas como tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (IRM) del defecto óseo del paciente se puede obtener un modelo CAD que representa la forma del tejido que se debe reparar y para el cual se debe fabricar el andamio óseo que tiene una estructura porosa que debe tener una geometría compleja y detallada para lograr cumplir los requerimientos biológicos y físicos. Posteriormente, por técnicas de manufactura aditiva, se fabrica dicho andamio. Esto reduce el tiempo de exposición de la herida y disminuye la aparición de complicaciones quirúrgicas (5,20,21).

Biomateriales

Los andamios óseos personalizados permiten su integración con el tejido adyacente al coincidir el tamaño y forma de estos con el defecto anatómico, mejorando la adhesión y proliferación celular (13). Los andamios para ITO se hacen con biomateriales; es decir, materiales diseñados y fabricados para que puedan guiar, a través de interacciones con los sistemas vivos, el curso de cualquier procedimiento terapéutico o de diagnóstico (22). Dependiendo del grado de interacción con el entorno en que son implantados, los materiales pueden ser bioinertes (que no generan una respuesta inmunológica del huesped), biocompatibles (pueden estar en contacto con un sistema vivo sin producir un efecto adverso) y bioactivos (estimular una respuesta bioquímica del tejido vivo) (23). Hay diversas familias de biomateriales: los metálicos que normalmente son bioinertes, los polímeros y los cerámicos generalmente son más biocompatibles y bioactivos que los metales. Tanto los polímeros como los cerámicos pueden ser de origen natural o sintético. Cada familia tiene ventajas y desventajas por lo que es común el uso de materiales compuestos (24). En la tabla 1 se muestran los biomateriales más comunes.

Tabla 1. Materiales para andamios óseos. Fuentes: Chocholata et al., Qu et al., Wubneh et al. (24–26)

Familia de materiales	Tipo de material	Ventajas	Desventajas
Metales	Aleaciones de Tantalio	Bioactivo, resistente a la corrosión	No biodegradable
	Aleaciones de Magnesio	Buena porosidad y biodegradabilidad	Riesgo de toxicidad
	Aleaciones de Titanio	Biocompatible, resistente a la corrosión	No biodegradable
Cerámicos	Vidrios bioactivos a base de óxidos	Mejora la diferenciación y la osteogénesis	Elevada fragilidad
	Hidroxiapatita	Excelente bioactividad, biocompatibilidad, osteoconductividad	Degradación que puede conducir a falla súbita por fractura
	Fosfato tricálcico	Apoya la diferenciación osteogénica in vivo	Velocidad de degradación rápida o muy variable
Polímeros de origen natural	Colágeno	Excelente biocompatibilidad, Biodegradabilidad enzimática	Complejidad en la desinfección y manipulación
	Gelatina	Biocompatible, biodegradable	Propiedades mecánicas deficientes
	Quitosano	Biocompatibilidad, biodegradabilidad y osteoconductividad	Resistencia mecánica deficiente
	Ácido hialurónico	Biocompatibilidad, biodegradabilidad, viscoelasticidad, biodegradabilidad enzimática	Degradación muy rápida y solubilidad en agua
	Alginato	Biocompatibilidad, fácil gelificación, fácil modificación química	No degradable en mamíferos, la esterilización causa degradación
	Agarosa	Amplia gama de temperaturas de gelificación y fusión, sin necesidad de agentes de reticulación, poca respuesta inflamatoria in vivo	Mala conexión celular
Polímeros de origen sintético	Poli(α -hidroxiácidos)	Aprobado por la FDA para aplicaciones clínicas. Los productos de degradación pueden ser excluidos del cuerpo	Degradación por erosión en volumen, propiedades mecánicas relativamente pobres, hidrofobicidad de la superficie del polímero
	Poli(ϵ -caprolactona)	Biodegradable, no tóxico, un bajo punto de fusión	Hidrofobicidad, degradación lenta
	Poliuretanos	Excelentes propiedades mecánicas, buena biocompatibilidad	Toxicidad de los productos de degradación

Métodos de manufactura aditiva para andamios

El diseño de estructuras porosas complejas como las usadas en ITO requiere de métodos de manufactura que permitan lograr la geometría del andamio con la exactitud y precisión requeridas. En las últimas décadas se han desarrollado diversos métodos de manufactura aditiva que se han usado en diferentes aplicaciones (27).

Los métodos de manufactura aditiva permiten obtener estructuras complejas, generar estructuras con una alta conectividad entre poros y controlar características de meso y micro escala que no son posibles de lograr con métodos convencionales [\(16\)](#). La manufactura aditiva ha generado un fuerte interés en la ITO representado en el número creciente de publicaciones que investigan su aplicación en dicha área [\(28\)](#).

Entre los métodos de manufactura aditiva más comúnmente usados para la fabricación de andamios para ITO se encuentran la extrusión de material (FDM o FFF), la estereolitografía (SLA) y sinterizado láser (SLS) [\(18,29\)](#). Cada uno tiene diferentes características, ventajas y desventajas en cuanto a la resolución, volumen, costo, geometría y gama de materiales que se pueden trabajar como se ve en la tabla 2.

El tamaño mínimo de los puntales y poros depende de la resolución del método de manufactura aditiva: en el eje vertical, el espesor de capa viene dado por el movimiento de la mesa que soporta el material. En el plano horizontal, la resolución depende del ancho del haz de luz o el tamaño del píxel en los procesos de estereolitografía y sinterizado láser mientras el ancho de la boquilla la afecta en los métodos de extrusión. Un factor adicional que limita el tamaño de poro mínimo es la dificultad de remover el material no curado o sinterizado en los procesos de estereolitografía y sinterizado. Un tamaño de poro pequeño con una estructura no periódica dificulta la evacuación del material y hace necesario un mayor postproceso una vez el andamio está fabricado [\(30\)](#).

Tabla 2. Tipos de manufactura aditiva aplicados a ITO. Fuentes: [\(25,28,29,31–33\)](#)

Método	Rango de resolución según Germaini (28)	Volumen (cm ³) según Kafle (31)	Materiales	Características según Moreno (32)
Extrusión	50-370 μm	Hasta 10^6 1.0 ×	Termoplásticos como ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL) y polietereetercetona (PEEK) Hidrogeles Pastas cerámicas de fosfatos de calcio y biovidrios Compuestos de matriz polimérica y partículas cerámicas como Hidroxiapatita (HA) y tubos compuestos termoplásticos (TCP)	Resolución baja Precisión alta Complejidad de diseño baja Facilidad de procesado alta Tiempo de impresión bajo Requiere estructuras de soporte Posibilidad de agregar células y factores de crecimiento en el proceso de fabricación Precio de equipos bajo desde 3.000 USD
Estereolitografía	100 nm - 200 μm	Hasta 10^5 3.0 ×	Fotopolímeros	Resolución alta Precisión alta Complejidad de diseño alta Facilidad de procesado media Tiempo de impresión medio Requiere estructuras de soporte Precio de equipos medio desde 10.000 USD
Sinterizado láser	45 - 700 μm	Hasta 10^4 5.0 ×	Termoplásticos Metales	Resolución media Precisión alta Complejidad de diseño alta Facilidad de procesado media Tiempo de impresión medio No requiere estructuras de soporte Precio de equipos alto desde 40.000 USD
Binder Jetting	80 - 500 μm		Principalmente polvo cerámico de hidroxiapatita, fosfato tricálcico, biovidrios. Pueden haber compuestos de cerámicos con partículas poliméricas.	Bajas propiedades mecánicas, uso de solventes Buena conectividad entre poros, geometrías complejas.

Clasificación y características geométricas de andamios

Un material celular está formado por una red interconectada de puntales sólidos o placas que forman los bordes y caras de las células o celdas que lo conforman (34–36). Generalmente, los materiales celulares están definidos por uno o más tipos de celdas que se unen para crear una estructura sólida tridimensional (37). En los materiales celulares naturales, entre los que se cuenta el hueso esponjoso o trabecular, la dimensión típica de una celda está entre 0.1 y 10 mm (38).

Los andamios para ITO deben ser materiales celulares con baja densidad, alta relación superficie a volumen, alta porosidad y una elevada conectividad entre poros. Por esto, un aspecto que ha cobrado importancia es el diseño y análisis de no solo las celdas unitarias sino de toda la estructura tridimensional que conforman y la factibilidad de su producción.

Existen diversas formas de clasificación de materiales celulares que son aplicables a los andamios para ITO. Las categorías de clasificación no son mutuamente excluyentes por lo que puede haber combinaciones de estas. Chen et al. (39), Gianittelli et al. (19) y Savio et al. (40) presentan clasificaciones similares considerando criterios como la forma de la estructura, la geometría de la celda y las dimensiones de los elementos dentro de esta. Según la estructura, esta puede ser periódica (también denominada uniforme o regular), pseudoaleatoria o aleatoria. Para la geometría de la celda se proponen distintas clasificaciones entre las que se destacan las cúbicas, las superficies implícitas mínimas triplemente periódicas (TPMS) y otros tipos de celdas como la Octet-Truss. Adicionalmente, de acuerdo con las dimensiones de los elementos que las componen, las celdas pueden ser homogéneas, con gradientes o heterogéneas. Zhou et al. (41) propone la clasificación de celdas regulares y otras obtenidas por TPMS. Benedetti et al. (34) propone una categorización similar a la anterior, diferenciando las TPMS en estructuras tipo esqueleto y tipo superficie. En las primeras, la superficie TPMS divide el volumen tanto de la celda como de la estructura en dos y uno de esos volúmenes se considera sólido (puntales) y el otro es vacío (poros y canales). En el segundo tipo, se asigna un espesor a la superficie TPM.

Por otro lado, considerando el método de obtención de la estructura y sus propiedades, Kelly et al. (42) indica que se puede hacer una categorización en estructuras directas y orientadas. Las directas tienen una estructura geométrica y esta se estudia para establecer sus propiedades. En las estructuras orientadas, la configuración geométrica resulta de un proceso que está orientado a lograr un valor preestablecido en alguna propiedad deseable del andamio.

Características de una celda

Desde el punto de vista geométrico, un material celular está constituido por celdas en forma de poliedros con caras planas que tienen un volumen finito. Las celdas son una idealización que ayuda a visualizar la estructura del material celular. Los poliedros que describen las celdas que componen un material celular generalmente son poliedros convexos. Poliedros regulares como cubos, tetraedros, paraleloedros y plesioedros, entre otros, dan origen a estructuras celulares periódicas. En la tabla 3 se describen las principales características de los poros.

Tabla 3. Características geométricas de los andamios para ITO

Característica geométrica	Descripción
Celda	Unidad simple del andamio que contiene un poro y trabéculas. En estructuras uniformes, la repetición de las celdas permite reproducir la estructura interna del andamio.
Forma de celda	Forma básica de la superficie que delimita la celda. Puede ser un poliedro regular o irregular.
Poro	Espacio vacío dentro de la celda
Forma de poro	Forma básica de la superficie que delimita el poro. Puede ser un poliedro (caras poligonales planas), un cuerpo curvo (con superficies curvas cóncavas o convexas) o una combinación de estos.
Tamaño de poro	Diámetro de la esfera circunscrita en el poro. Se recomienda que el tamaño de poro sea mayor a 300 μm (Ver sección 4.1 para mayor explicación)
Canal	Espacio vacío que cumple la función de transportar fluidos, nutrientes y células entre los poros. Los poros pueden estar conectados por canales o directamente entre sí dependiendo de su forma y tamaño.
Porosidad	Porcentaje del volumen total del andamio que es volumen de espacio vacío debido a los poros y canales. Se recomienda que la porosidad sea mayor a 60% (Ver sección 4.1 para mayor explicación)
Grosor de puntal	Espesor de los puntales que conforman la porción sólida del andamio.
Relación superficie/volumen	Relación entre la superficie total del andamio y el volumen total del andamio. A mayor relación, mayor crecimiento celular.

La porosidad total afecta las propiedades mecánicas y de permeabilidad del andamio. Los poros interconectados afectan la permeabilidad celular y el crecimiento del tejido pues permite la neovascularización y el transporte de nutrientes. La curvatura de la superficie (cóncava o convexa) afecta la adhesión celular. El diámetro del poro afecta la osteoconducción y el crecimiento del tejido óseo. Por otro lado, el ancho del puntal afecta la penetración celular y la resistencia mecánica (43).

Estructuras periódicas

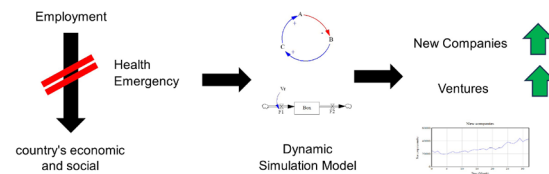
Una estructura regular, uniforme o periódica se obtiene por repetición (mediante operaciones como traslación, rotación o reflexión) de uno o más poliedros diferentes que actúan como celdas unitarias hasta llenar todo el volumen de diseño y se pueden modelar a partir de geometrías sólidas constructivas y operaciones booleanas en programas de diseño asistido por computador CAD. Los poliedros normalmente usados en estas estructuras son cubos, tetraedros, prismas hexagonales, pero existen muchos otros poliedros que pueden ser usados (37,39). En estas estructuras, una celda sirve como elemento de volumen representativo del andamio. Es decir, una celda se puede analizar para modificar y optimizar sus propiedades (44,45). Además, en las estructuras periódicas se pueden hacer combinaciones de geometrías de poliedros y variaciones en las dimensiones de las secciones sólidas (tabla 4) para obtener diferentes propiedades (46).

Hay poliedros que pueden obtenerse como extrusión de un polígono como un cuadrado o un hexágono lo cual puede ser de interés para facilitar el proceso de manufactura. Estos diseños pueden resultar más adecuados para procesos de manufactura por extrusión porque permiten obtener tamaños de poros en función

del espesor de capa (47). Debe tenerse en cuenta que el proceso de manufactura por extrusión define la forma de los puntales de las celdas (48).

Una modificación que se puede hacer en las estructuras periódicas es variar las dimensiones de los puntales a lo largo de uno o varios ejes mientras el tamaño de celda básica se mantiene. Se ha encontrado que los andamios con tamaños de poro en gradiente o variable parecen mostrar mejor crecimiento celular tanto en simulaciones de crecimiento celular (49) como en pruebas de cultivo de células mesenquimales en andamios poliméricos (50) como de osteoblastos sobre andamios metálicos (51). En andamios metálicos y cerámicos se ha encontrado que tamaños de poro variables promueven la osteogénesis y que hay mayor viabilidad y proliferación celular (52–54).

Tabla 4. Ejemplos-de algunas geometrías de celdas que generan estructuras periódicas.
Fuente: Los autores


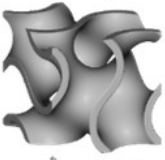

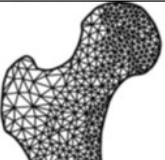
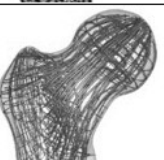


Catalizador	Índice de peróxido (meq O ₂ /Kg)	Índice de yodo (g l ₂ /100 g muestra)
KOH	1.68	13.19
NaOH	2.05	18.2

Estructuras no periódicas

Las celdas que conforman los materiales celulares no periódicos pueden variar tanto en la forma como en las dimensiones de esta o de los elementos contenidos en ella. Ejemplos de estructuras no periódicas son materiales naturales como corcho, esponjas, espumas, hueso trabecular, entre otros (55–57). Aunque las estructuras no periódicas suelen asociarse con estructuras aleatorias o estocásticas, también pueden responder a un proceso de generación procedimental o paramétrica (tabla 5). Estos procesos buscan adaptar las celdas a la forma externa del modelo o lograr la optimización de alguna propiedad, entre otros (35,58). El biomimetismo, entendido como diseño inspirado en la naturaleza, ayuda en el desarrollo de productos y servicios bioinspirados a partir de los principios fundamentales de un proceso biológico o adaptativo (59).

Tabla 5. Ejemplos de estructuras obtenidas por generación procedimental y por optimización. Fuente: Los autores

Variaciones	Forma
TPMS Giroide (variación esqueleto)	
TPMS Giroide (variación hoja)	
Voronoi	
Delaunay	
Optimización topológica	

Generación procedimental

La generación procedimental, también llamada generativa o basada en desempeño, es un proceso basado en algoritmos y parámetros que relacionan la intención del diseñador y el diseño resultante (60). Por esto, el método para generar el modelo es importante y es un enfoque distinto del de las estructuras periódicas. Mientras en las estructuras periódicas se plantea una forma geométrica y a partir de esta se hace un estudio para establecer propiedades como su resistencia mecánica; en la generación procedimental se parte de reglas y parámetros que proporcionan información sobre la propiedad que se quiere lograr. Existen métodos de diseño generativo como las celdas de Voronoi y las estructuras generadas por optimización topológica.

Para hacer un conjunto de celdas Voronoi en un espacio, se consideran un conjunto de puntos semilla o núcleos que pueden colocarse en diversas posiciones. A saber, la distribución de los puntos semilla puede ser aleatoria pero también puede responder a una propiedad deseada. Por ejemplo, tener una distribución que se asemeje a la densidad ósea variable de un hueso sano (61). Las celdas de Voronoi para cada punto semilla se consideran como el conjunto de puntos más cercanos a un punto semilla o núcleo particular (58). Este tipo de geometría está presente en el hueso trabecular por lo que es objeto de estudio en el diseño de andamios para ITO (62).

Obtenidas por optimización

La optimización topológica es un método para distribuir el material de forma óptima dentro de un dominio (63). El problema de optimización requiere el planteamiento de una función objetivo a minimizar o maximizar que depende de unas variables de diseño y un conjunto de funciones adicionales que actúan como restricciones (64). Por ejemplo, la función objetivo puede buscar maximizar la cantidad de formación de tejido óseo, minimizar la diferencia entre propiedades mecánicas del hueso afectado y las de los andamios que lo reemplaza, minimizar la diferencia entre la tasa a la que se degrada el andamio y la tasa a la que crece el tejido, entre otras funciones (4,65).

Además de la optimización de propiedades mecánicas, se han realizado estudios, aunque en menor cantidad sobre las propiedades desde el punto de vista de mecánica de fluidos. Estas se pueden estudiar en conjunto con las propiedades mecánicas pues se debe hacer un balance entre resistencia mecánica y permeabilidad (64). El esfuerzo cortante que ejerce el fluido sobre las paredes del andamio es una señal mecanobiológica que puede ocasionar que las células mesenquimales cultivadas se diferencien en distintos tipos de células. También se puede analizar la permeabilidad y la tortuosidad del andamio pues afectan tanto los esfuerzos sobre las paredes como la manera en que se transportan nutrientes y desechos (66).

Requerimientos

Un andamio para ITO idealmente debe proveer una superficie sobre la cual el tejido óseo pueda crecer (osteoconductividad), contener factores de crecimiento que induzcan la formación de hueso (osteoinductividad), portar células que puedan generar tejido óseo (osteogénesis) y vascularización (angiogénesis) y capacidad de anclaje al hueso donde es colocado (67,68). Además, es deseable que, si el andamio es biodegradable, los productos de la degradación no produzcan reacciones inmunes en el cuerpo (69). A continuación, se describirá cómo las características geométricas contribuyen al logro de algunos de estos requisitos.

Biológicos

La porosidad, forma, tamaño e interconexión de los poros en los andamios para ITO juegan un papel importante en el crecimiento del tejido. Estas características afectan la migración celular, la organización espacial del tejido óseo nuevo, el flujo de nutrientes y la vascularización (1,70).

En cuanto a porosidad, un valor de referencia para promover el crecimiento de tejido óseo es que este sea mayor al 60%. Esto depende del material y si el ensayo se realiza in-vitro o in-vivo. Mientras en cultivos in-vitro no parece haber efecto notable por cambios en el porcentaje de porosidad, en modelos animales in-vivo se observa una mayor osteogénesis a medida que aumenta esta (32,71).

Por su parte, el tamaño de poro adecuado para crecimiento es aún objeto de discusión. Por ejemplo, un estudio afirma que el tamaño de poro requerido para la osteogénesis debe ser superior a las 100 μm . Dicho estudio mostró que poros entre 100 y 200 μm muestran un crecimiento sustancial del hueso mientras que poros de menor tamaño, entre 75 y 100 μm , resultan en un crecimiento menor del tejido (72). Otro estudio mostró que poros de un tamaño inferior a 75 μm no promueven el crecimiento de tejido óseo sino solo tejido fibroso (73). Otras investigaciones sostienen que un tamaño medio de poros de 300 μm logra una mayor proliferación y diferenciación de osteoblastos en andamios cerámicos de hidroxiapatita en modelos animales, debido a una mayor vascularización y transporte masivo de oxígeno y nutrientes (70,72). En andamios con estructuras periódicas con poros de forma y tamaño uniforme se estima que el tamaño de poro adecuado para crecimiento de tejido óseo mineralizado puede estar entre 100 y 800 μm . Sin embargo hay otros que sugieren que se puede lograr crecimiento en poros hasta de 1200 μm (43,52).

Para establecer cuál será el efecto de la geometría del andamio en el desempeño de este, un modelo CAD de la geometría del andamio puede ser la base para simular diversos comportamientos lo que permite caracterizar y mejorar las propiedades de andamios antes de que sea fabricado. Por ejemplo, se pueden simular procesos como la pérdida de peso y volumen de los andamios si están fabricados con materiales biodegradables, la diferenciación y crecimiento del tejido óseo, entre otros (74). Mohammadi et al. (43) muestran que hay una tendencia creciente en investigaciones sobre osteogénesis y angiogénesis en andamios óseos. Babaie y Bhaduuri (47) indican que poros menos rectangulares y más curvos podrían inducir mejores crecimientos mientras que Knychala et al. (75) sostienen que superficies cóncavas parecen ser mejores para el crecimiento celular que las convexas porque ayudan a que más células estén en contacto entre sí y a minimizar su energía. En cuanto a angiogénesis Li et al. (76) y Xia y Luo (77) indican que un tamaño de poro adecuado para promover la vascularización del nuevo tejido puede estar alrededor de 400 μm .

Mecánicos

Los andamios deben soportar las cargas mecánicas que generalmente soportaría el hueso. En el proceso de regeneración, una vez los osteoblastos completan la reconstrucción del tejido óseo, el andamio finaliza su función de andamio de carga mecánica (78). Hasta que esto suceda, el andamio debe ser lo suficientemente robusto para fuerzas y deformaciones debidas tanto a factores externos como a la degradación del material y la interacción con el tejido en crecimiento (14,79).

El módulo de Young de los andamios depende de varios factores como el material, la porosidad y el método de fabricación, entre otros. A modo indicativo, algunos valores comunes son 10-30 GPa, 1-20 GPa y 0.1-10 GPa para titanio, hidroxiapatita y polímero de ácido poliláctico respectivamente (80,81). De todas maneras, se debe observar que el módulo de elasticidad del andamio debe ser similar al del hueso que reemplaza (72,82,83). Debe tenerse en cuenta que esta propiedad es muy variable pues depende de factores como el tipo de hueso, edad, género y patologías del individuo. En concreto, el hueso trabecular de las vértebras tiene un módulo de elasticidad entre 14 y 430 MPa (84) y se estima que puede llegar a ser hasta de 2 GPa para otros tipos de hueso (85).

Una rigidez muy alta puede aumentar el riesgo de falla por blindaje al no transferir adecuadamente las cargas al tejido óseo adyacente por lo que no hay estímulo mecánico sobre este. Por el contrario, si la rigidez del andamio es muy baja, se reduce

la capacidad de carga del andamio y se aumenta el riesgo de fractura del hueso circundante (5). La resistencia mecánica debe ser igual o superior a la del hueso que se estima debe ser mayor a un esfuerzo de fluencia de 2 MPa .

Además de lo anterior, se deben equilibrar los requerimientos biológicos con los mecánicos pues hay relación entre porosidad y propiedades mecánicas (80). A mayor porosidad, que sería lo deseable para facilitar el crecimiento de tejido y el transporte de nutrientes, menor resistencia última y menor módulo de elasticidad (86).

Características mecánicas como la curva esfuerzo-deformación, esfuerzos máximos, módulo de elasticidad a tensión o compresión, relación de Poisson, distribuciones de esfuerzos y deformaciones y comportamiento bajo cargas dinámicas se pueden simular (74). En el caso de materiales con estructura periódica, sus propiedades pueden ser determinadas por métodos de homogenización a partir de las características de una celda unitaria (35,87).

Permeabilidad

La permeabilidad es una propiedad importante que afecta la capacidad del andamio de transportar sustancias como nutrientes y factores que faciliten el crecimiento de nuevo tejido y remover desechos provenientes del metabolismo celular. Depende de factores como el tamaño e interconectividad de los poros; además, de cómo ellos están orientados y distribuidos. Los métodos computacionales de diseño sirven para simular diversas propiedades fluidicas como velocidad máxima, perfiles de velocidad, presiones y esfuerzos cortantes sobre las paredes del andamio, distribución de gases como oxígeno, entre otros (74).

Las propiedades mecánicas y de permeabilidad pueden ser objetivos conflictivos: una mayor porosidad puede aumentar la permeabilidad del andamio pero disminuirá su resistencia mecánica, lo que no es deseable. Poros grandes permiten mayor permeabilidad que disminuye la formación de tejido cartilaginoso (88,89), la velocidad de fluido pero disminuye la resistencia y rigidez mecánica del andamio. Aunque, por otro lado, poros pequeños pueden aumentar la fuerza de capilaridad que es importante promover la movilización y crecimiento de tejido óseo (90). Al diseñar los andamios, se espera que la permeabilidad sea igual o mayor que $2.0 \times 10^{-11} \text{ m}^2$ que es el valor de permeabilidad mínimo estimado del hueso trabecular (91).

Conclusión

Este artículo hizo una revisión del estado del arte sobre la clasificación y características de andamios diseñados para ITO. Se describieron los andamios como materiales celulares y se indicó cómo el diseño geométrico de estos influye en las propiedades del andamio. Se listaron las metodologías para diseñar, clasificar y analizar la estructura del material además de los métodos de manufactura aditiva que hacen posible que los diseños se puedan convertir en realidad. Se destacó la importancia del tamaño de poro y porcentaje de porosidad como las propiedades geométricas que más influyen en las propiedades mecánicas, biológicas y de permeabilidad del andamio. Se muestra como la investigación actual tiende hacia biomateriales degradables que puedan generar una respuesta en el tejido que crece sobre ellos y el diseño de estructuras en donde la búsqueda de una propiedad requerida guía el diseño del andamio mediante métodos procedimentales o de optimización lo que supone un cambio frente al estudio de una o más celdas para establecer si sus propiedades se ajustaban a lo requerido.

A pesar del trabajo realizado, aún quedan interrogantes por resolver. Hay cierto consenso acerca de la porosidad y el tamaño mínimo de poro para permitir el crecimiento de tejido óseo, pero no sucede lo mismo con el tamaño máximo de poro o la forma de este. También queda por resolver cómo involucrar en el diseño factores debidos al proceso de fabricación como la resolución del método de manufactura aditiva y la remoción del material remanente que queda en los poros una vez fabricado el andamio. Adicionalmente, se pueden hacer más estudios sobre uso de diferentes tamaños de poro de manera no uniforme o en gradiente sino variable de forma alternante, y esclarecer el efecto de la curvatura de las superficies del poro en el crecimiento del tejido que se desea obtener. Finalmente, pueden ser útiles protocolos que definan el contenido y la forma de presentar datos experimentales de manera que se puedan hacer mejores metaanálisis a partir de las diversas investigaciones realizadas.

Referencias bibliográficas

1. Abbasi N, Hamlet S, Love RM, Nguyen NT. Porous scaffolds for bone regeneration. *J Sci Adv Mater Devices* [Internet]. 2020;5(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsamd.2020.01.007>
2. Marco F, Galán-Olleros M, Mora-Fernández J. Hip fracture: A 21st century socio-sanitary epidemic in the first world. *An RANM*. 2019 Jan 2;135(03):203–10.
3. Kanwar S, Vijayavenkataraman S. Design of 3D printed scaffolds for bone tissue engineering: A review. *Bioprinting*. 2021 Dec 1;24:e00167.
4. Bahraminasab M. Challenges on optimization of 3D-printed bone scaffolds. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2020 Sep 3 [cited 2022 May 6];19(1):1–33. Available from: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-020-00810-2>
5. Wu T, Yu S, Chen D, Wang Y. Bionic design, materials and performance of bone tissue scaffolds. *Materials (Basel)*. 2017;10(10).
6. Grand View Research. Bone Grafts And Substitutes Market Size, Share & Trends Analysis Report By Material Type (Allograft, Synthetic), By Application (Spinal Fusion, Foot & Ankle, Joint Reconstruction), By Region, And Segment Forecasts, 2022 - 2030 [Internet]. Market analysis report. 2022. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>
7. Kalsi S, Singh J, Sehgal SS, Sharma NK. Biomaterials for tissue engineered bone Scaffolds : A review. *Mater Today Proc*. 2021;2214–7853.
8. Li Z, Du T, Ruan C, Niu X. Bioinspired mineralized collagen scaffolds for bone tissue engineering. *Bioact Mater*. 2021;6(5):1491–511.
9. Hu C, Ashok D, Nisbet DR, Gautam V. Bioinspired surface modification of orthopedic implants for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2019;219(July):119366.
10. Zhu G, Zhang T, Chen M, Yao K, Huang X, Zhang B, et al. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: Basis for future bone-tissue engineering scaffolds. *Bioact Mater*. 2021;6(11):4110–40.

11. Elise F. Morgan LCG. Chapter 2 - The bone organ system: form and function. Marcus Feldman's Osteoporosis (Fifth Ed Acad Press. 2021;15–35.
12. Ott SM. Cortical or Trabecular Bone: What's the Difference? *Am J Nephrol*. 2018;47(6):373–5.
13. Christy PN, Basha SK, Kumari VS, Bashir AKH, Maaza M, Kaviyarasu K, et al. Biopolymeric nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications – A review. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;55(September 2019).
14. Vammi S, Bukyya JL, CK AA, Tejasvi MLA, Pokala A, HP C, et al. Genetic Disorders of Bone or Osteodystrophies of Jaws—A Review. *Glob Med Genet*. 2021;08(02):41–50.
15. Shirzad M, Zolfagharian A, Matbouei A, Bodaghi M. Design, evaluation, and optimization of 3D printed truss scaffolds for bone tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;120(March):104594.
16. Eltom A, Zhong G, Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. *Adv Mater Sci Eng*. 2019;2019.
17. Baptista R, Guedes M. Morphological and mechanical characterization of 3D printed PLA scaffolds with controlled porosity for trabecular bone tissue replacement. *Mater Sci Eng C*. 2021;118(May 2020).
18. Qu H. Additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds. *Mater Today Commun*. 2020 Sep 1;24:101024.
19. Giannitelli SM, Accoto D, Trombetta M, Rainer A. Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering. *Acta Biomater* [Internet]. 2014 Feb;10(2):580–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184176>
20. Brunello G, Sivoilella S, Meneghello R, Ferroni L, Gardin C, Piattelli A, et al. Powder-based 3D printing for bone tissue engineering. *Biotechnol Adv*. 2016;34(5):740–53.
21. Park J, Lee SJ, Jung TG, Lee JH, Kim WD, Lee JY, et al. Surface modification of a three-dimensional polycaprolactone scaffold by polydopamine, biomineralization, and BMP-2 immobilization for potential bone tissue applications. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2021;199(September 2020):1–7.
22. Ghasemi-Mobarakeh L, Kolahreez D, Ramakrishna S, Williams D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. Vol. 10, *Current Opinion in Biomedical Engineering*. Elsevier; 2019. p. 45–50.
23. Montoya C, Du Y, Gianforcaro AL, Orrego S, Yang M, Lelkes PI. On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone Res* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2022 May 18];9(1):1–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41413-020-00131-z>
24. Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. *Acta Biomater*. 2018 Oct 15;80:1–30.
25. Chocholata P, Kulda V, Babuska V. Fabrication of scaffolds for bone-tissue regeneration. *Materials (Basel)* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2022 May 18];12(4):568. Available from: <https://www.mdpi.com/1996-1944/12/4/568/htm>

26. Qu H, Fu H, Han Z, Sun Y. Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review [Internet]. Vol. 9, RSC Advances. Royal Society of Chemistry; 2019 [cited 2022 Sep 14]. p. 26252–62. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/ra/c9ra05214c>
27. ISO/ASTM. Additive manufacturing — General principles — Fundamentals and vocabulary - ISO/ASTM52900-21 [Internet]. Book of Standards Volume: 10.04. 2021 [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://www.astm.org/f3177-21.html>
28. Germaini M, Belhabib S, Guessasma S, Deterre R, Corre P, Weiss P. Additive manufacturing of biomaterials for bone tissue engineering – A critical review of the state of the art and new concepts. *Prog Mater Sci.* 2022 Oct 1;130:100963.
29. Garot C, Bettega G, Picart C. Additive Manufacturing of Material Scaffolds for Bone Regeneration: Toward Application in the Clinics. *Adv Funct Mater* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Aug 24];31(5):2006967. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adfm.202006967>
30. Cheah CM, Chua CK, Leong KF, Chua SW. Development of a Tissue Engineering Scaffold Structure Library for Rapid Prototyping. Part 1: Investigation and Classification. *Int J Adv Manuf Technol* [Internet]. 2003 Feb;21(4):291–301. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001700300034>
31. Kafle A, Luis E, Silwal R, Pan HM, Shrestha PL, Bastola AK. 3d/4d printing of polymers: Fused deposition modelling (fdm), selective laser sintering (sls), and stereolithography (sla) [Internet]. Vol. 13, Polymers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021 [cited 2022 Aug 24]. p. 3101. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/18/3101/htm>
32. Moreno Madrid AP, Vrech SM, Sanchez MA, Rodriguez AP. Advances in additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds. *Mater Sci Eng C.* 2019 Jul 1;100:631–44.
33. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Aug 24];9(1):1–14. Available from: <https://jbioleng.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13036-015-0001-4>
34. Benedetti M, du Plessis A, Ritchie RO, Dallago M, Razavi SMJ, Berto F. Architected cellular materials: A review on their mechanical properties towards fatigue-tolerant design and fabrication. Vol. 144, *Materials Science and Engineering R: Reports.* Elsevier Ltd; 2021. p. 100606.
35. Dong G, Tang Y, Zhao YF. A survey of modeling of lattice structures fabricated by additive manufacturing. *J Mech Des Trans ASME.* 2017;139(10).
36. Top N, Pāhin P, Gökçe H, Gökçe H. Computer-aided design and additive manufacturing of bone scaffolds for tissue engineering: state of the art. *J Mater Res.* 2021;
37. Bhate D, Penick CA, Ferry LA, Lee C. Classification and Selection of Cellular Materials in Mechanical Design: Engineering and Biomimetic Approaches. *Designs* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2022 May 25];3(1):19. Available from: <https://www.mdpi.com/2411-9660/3/1/19/htm>
38. Tang, Y., & Zhao YF. A survey of the design methods for additive manufacturing to improve functional performance. *Rapid Prototyp J.* 2016;22 Iss 3 p.

39. Chen H, Han Q, Wang C, Liu Y, Chen B, Wang J. Porous Scaffold Design for Additive Manufacturing in Orthopedics: A Review. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2022 May 6];8:609. Available from: www.frontiersin.org
40. Savio G, Rosso S, Meneghello R, Concheri G. Geometric modeling of cellular materials for additive manufacturing in biomedical field: A review. *Appl Bionics Biomech*. 2018;2018.
41. Zhou X, Feng Y, Zhang J, Shi Y, Wang L. Recent advances in additive manufacturing technology for bone tissue engineering scaffolds [Internet]. Vol. 108, *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. Springer; 2020 [cited 2022 May 6]. p. 3591–606. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00170-020-05444-1>
42. Kelly CN, Miller AT, Hollister SJ, Guldberg RE, Gall K. Design and Structure–Function Characterization of 3D Printed Synthetic Porous Biomaterials for Tissue Engineering [Internet]. Vol. 7, *Advanced Healthcare Materials*. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cited 2022 May 6]. p. 1701095. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adhm.201701095>
43. Mohammadi H, Sepantafar M, Muhamad N, Bakar Sulong A. How Does Scaffold Porosity Conduct Bone Tissue Regeneration? *Adv Eng Mater* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May 6];23(10):2100463. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adem.202100463>
44. Yang Y, Wang G, Liang H, Gao C, Peng S, Shen L, et al. Additive manufacturing of bone scaffolds. *Int J Bioprinting* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 20];5(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7294697/](http://pmc/articles/PMC7294697/)
45. Nsiempba KM, Wang M, Vlasea M. Geometrical degrees of freedom for cellular structures generation: A new classification paradigm [Internet]. Vol. 11, *Applied Sciences (Switzerland)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021 [cited 2022 May 20]. p. 3845. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/9/3845/htm>
46. Chantarapanich N, Puttawibul P, Sucharitpwatskul S, Jeamwatthanachai P, Inglam S, Sitthiseripratip K. Scaffold library for tissue engineering: A geometric evaluation. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012.
47. Babaie E, Bhaduri SB. Fabrication Aspects of Porous Biomaterials in Orthopedic Applications: A Review [Internet]. Vol. 4, *ACS Biomaterials Science and Engineering*. American Chemical Society; 2018 [cited 2022 May 6]. p. 1–39. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbiomaterials.7b00615>
48. Cubo-Mateo N, Rodríguez-Lorenzo LM. Design of thermoplastic 3D-Printed scaffolds for bone tissue engineering: Influence of parameters of “hidden” importance in the physical properties of scaffolds. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2020 Jul 13 [cited 2022 Oct 6];12(7):1–14. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/7/1546/htm>
49. Boccaccio A, Uva AE, Fiorentino M, Mori G, Monno G. Geometry Design Optimization of Functionally Graded Scaffolds for Bone Tissue Engineering: A Mechanobiological Approach. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(1):e0146935. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0146935>

50. Deng F, Liu L, Li Z, Liu J. 3D printed Ti6Al4V bone scaffolds with different pore structure effects on bone ingrowth. *J Biol Eng* [Internet]. 2021;15(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13036-021-00255-8>
51. Liu F, Ran Q, Zhao M, Zhang T, Zhang DZ, Su Z. Additively manufactured continuous cell-size gradient porous scaffolds: Pore characteristics, mechanical properties and biological responses in vitro. *Materials (Basel)*. 2020;13(11).
52. Atae A, Li Y, Fraser D, Song G, Wen C. Anisotropic Ti-6Al-4V gyroid scaffolds manufactured by electron beam melting (EBM) for bone implant applications. *Mater Des*. 2018 Jan 5;137:345–54.
53. Pattnaik A, Sanket AS, Pradhan S, Sahoo R, Das S, Pany S, et al. Designing of gradient scaffolds and their applications in tissue regeneration. *Biomaterials*. 2023 May 1;296:122078.
54. Lee SS, Du X, Kim I, Ferguson SJ. Scaffolds for bone-tissue engineering. *Matter*. 2022 Sep 7;5(9):2722–59.
55. Wang X, Xu S, Zhou S, Xu W, Leary M, Choong P, et al. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. Vol. 83, *Biomaterials*. 2016. p. 127–41.
56. Hössinger-Kalteis A, Reiter M, Jerabek M, Major Z. Overview and comparison of modelling methods for foams. *J Cell Plast*. 2020;
57. Bhate D. Four questions in cellular material design. *Materials (Basel)*. 2019;12(7).
58. du Plessis A, Broeckhoven C, Yadroitsava I, Yadroitsev I, Hands CH, Kunju R, et al. Beautiful and Functional: A Review of Biomimetic Design in Additive Manufacturing. *Addit Manuf* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 May 27];27(March):408–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.03.033>
59. Hargroves K, Smith M. Innovation inspired by nature: Biomimicry. *Ecos Sci Sustain*. 2006;(129):27–9.
60. Caetano I, Santos L, Leitão A. Computational design in architecture: Defining parametric, generative, and algorithmic design. *Front Archit Res*. 2020 Jun 1;9(2):287–300.
61. Frayssinet E, Colabella L, Cisilino AP. Design and assessment of the biomimetic capabilities of a Voronoi-based cancellous microstructure. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022 Jun 1;130:105186.
62. Du Y, Liang H, Xie D, Mao N, Zhao J, Tian Z, et al. Design and statistical analysis of irregular porous scaffolds for orthopedic reconstruction based on voronoi tessellation and fabricated via selective laser melting (SLM). *Mater Chem Phys*. 2020;239(July 2019):1–9.
63. Zhu J, Zhao H, Wang C, Zhou L, Yuan S, Zhang W. A review of topology optimization for additive manufacturing: Status and challenges. *Chinese J Aeronaut* [Internet]. 2021;34(1):91–110. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1000936120304520>

64. Wu J, Zhang Y, Lyu Y, Cheng L. On the Various Numerical Techniques for the Optimization of Bone Scaffold [Internet]. Vol. 16, Materials. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023 [cited 2023 Jul 20]. p. 974. Available from: <https://www.mdpi.com/1996-1944/16/3/974/htm>
65. Wu N, Li S, Zhang B, Wang C, Chen B, Han Q, et al. The advances of topology optimization techniques in orthopedic implants: A review. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2021;59(9):1673–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02361-7>
66. Pires T, Dunlop JWC, Fernandes PR, Castro APG. Challenges in computational fluid dynamics applications for bone tissue engineering. *Proc R Soc A* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 5];478(2257). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rspa.2021.0607>
67. Zhang S, Li X, Qi Y, Ma X, Qiao S, Cai HX, et al. Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts [Internet]. Vol. 18, Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Springer; 2021 [cited 2022 Jun 3]. p. 327–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13770-021-00333-4>
68. Yan Y, Chen H, Zhang H, Guo C, Yang K, Chen K, et al. Vascularized 3D printed scaffolds for promoting bone regeneration. *Biomaterials*. 2019;190–191(August 2018):97–110.
69. Aoki K, Saito N. Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems for Bone Regeneration. *Pharm 2020*, Vol 12, Page 95 [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2022 Jun 3];12(2):95. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/2/95/htm>
70. Torgbo S, Sukyai P. Bacterial cellulose-based scaffold materials for bone tissue engineering. *Appl Mater Today*. 2018;11:34–49.
71. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* [Internet]. 2005;26:5474–91. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961205001511>
72. Deb P, Deoghare AB, Borah A, Barua E, Das Lala S. Scaffold Development Using Biomaterials: A Review. *Mater Today Proc*. 2018;5(5):12909–19.
73. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4(October 2019):271–92.
74. Zhang S, Vijayavenkataraman S, Lu WF, Fuh JYHH. A review on the use of computational methods to characterize, design, and optimize tissue engineering scaffolds, with a potential in 3D printing fabrication. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 4];107(5):1329–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm.b.34226>
75. Knychala J, Bouropoulos N, Catt CJ, Katsamenis OL, Please CP, Sengers BG. Pore geometry regulates early stage human bone marrow cell tissue formation and organisation. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2013 Feb 13 [cited 2022 May 6];41(5):917–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-013-0748-z>
76. Li L, Li Y, Yang L, Yu F, Zhang K, Jin J, et al. Polydopamine coating promotes early osteogenesis in 3D printing porous Ti6Al4V scaffolds. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 May 6];7(11):240–240. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/25688/html>

77. Xia P, Luo Y. Vascularization in tissue engineering: The architecture cues of pores in scaffolds. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 May 6];110(5):1206–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm.b.34979>
78. Velasco MA, Lancheros Y, Garzón-Alvarado DA. Geometric and mechanical properties evaluation of scaffolds for bone tissue applications designing by a reaction-diffusion models and manufactured with a material jetting system. *J Comput Des Eng* [Internet]. 2016;3:385–97. Available from: www.sciencedirect.com
79. Alonzo M, Alvarez Primo F, Anil Kumar S, Mudloff JA, Dominguez E, Fregoso G, et al. Bone tissue engineering techniques, advances, and scaffolds for treatment of bone defects. *Curr Opin Biomed Eng*. 2021;17(September 2020).
80. Prasad A. State of art review on bioabsorbable polymeric scaffolds for bone tissue engineering. In: *Materials Today: Proceedings*. Elsevier; 2021. p. 1391–400.
81. Lv Y, Wang B, Liu G, Tang Y, Lu E, Xie K, et al. Metal Material, Properties and Design Methods of Porous Biomedical Scaffolds for Additive Manufacturing: A Review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9(March):1–16.
82. Roseti L, Parisi V, Petretta M, Cavallo C, Desando G, Bartolotti I, et al. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Mater Sci Eng C*. 2017;78:1246–62.
83. Liu H, Ahlinder A, Yassin MA, Finne-Wistrand A, Gasser TC. Computational and experimental characterization of 3D-printed PCL structures toward the design of soft biological tissue scaffolds. *Mater Des*. 2020;188:108488.
84. Öhman-Mägi C, Holub O, Wu D, Hall RM, Persson C. Density and mechanical properties of vertebral trabecular bone—A review. *JOR Spine* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 14];4(4):e1176. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsp2.1176>
85. Collins MN, Ren G, Young K, Pina S, Reis RL, Oliveira JM. Scaffold Fabrication Technologies and Structure/Function Properties in Bone Tissue Engineering. *Adv Funct Mater* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 4];31(21):2010609. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adfm.202010609>
86. Zerankeshi M, Bakhshi R, Alizadeh R. Polymer/metal composite 3D porous bone tissue engineering scaffolds fabricated by additive manufacturing techniques: A review. Vol. 25, *Bioprinting*. Elsevier; 2022. p. e00191.
87. Gajewski T, Krzysztof Grabski J, Somnic J, Jo BW. Status and Challenges in Homogenization Methods for Lattice Materials. *Mater* 2022, Vol 15, Page 605 [Internet]. 2022 Jan 14 [cited 2022 Aug 24];15(2):605. Available from: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/2/605/htm>
88. Turnbull G, Clarke J, Picard F, Riches P, Jia L, Han F, et al. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. Vol. 3, *Bioactive Materials*. Elsevier; 2018. p. 278–314.
89. Pires T, Dunlop JWC, Fernandes PR, Castro APG. Challenges in computational fluid dynamics applications for bone tissue engineering [Internet]. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* The Royal Society; 2022 p. 1–20. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/>

full/10.1098/rspa.2021.0607

90. Zhang K, Fan Y, Dunne N, Li X. Effect of microporosity on scaffolds for bone tissue engineering [Internet]. Vol. 5, Regenerative Biomaterials. Oxford Academic; 2018 [cited 2022 May 6]. p. 115–24. Available from: <https://academic.oup.com/rb/article/5/2/115/4838883>
91. Prakoso AT, Basri H, Adanta D, Yani I, Ammarullah MI, Akbar I, et al. The Effect of Tortuosity on Permeability of Porous Scaffold. Biomedicines. 2023;11(2):1–17.