



Universidad de Matanzas  
Facultad de Ciencias Técnicas



# ANDAMIOS POROSOS PARA REGENERACIÓN DE TEJIDO ÓSEO FABRICADOS POR MANUFACTURA ADITIVA

Tesis Presentada como Requisito Parcial  
para la Obtención del Título de  
Máster en Ingeniería Asistida por Computadora

Autor: Lic. Alejandro González González

Tutor: Dr.C. Marcelino Rivas Santana

Matanzas, 2021

## **DECLARACIÓN DE AUTORIDAD Y NOTA LEGAL**

Yo, Alejandro González González, declaro que soy el único autor de la siguiente tesis, titulada *Andamios porosos para regeneración de tejido óseo fabricados por manufactura aditiva* y, en virtud de tal, cedo el derecho de copia de la misma a la Universidad de Matanzas, bajo la licencia *Creative Commons* de tipo *Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada*, con lo cual se permite su copia y distribución por cualquier medio siempre que mantenga el reconocimiento de sus autores, no haga uso comercial de la obra y no realice ninguna modificación de ella.

Matanzas, 21 de octubre de 2021.

Alejandro González González

## RESUMEN

Los andamios porosos para regeneración de tejidos son la alternativa más económica y viable respecto a las técnicas tradicionales de implantes y pueden fabricarse con estructura de superficies minimales triplemente periódicas que imitan las propiedades del hueso trabecular. El objetivo de este trabajo es determinar la mejor variante de andamio a imprimir a partir de la cuantificación de las discrepancias entre el diseño y el producto fabricado. Se generaron estructuras tipo Giroide (G), Primitiva de Schwarz (P) y la hibridación de ellas (GP), mediante el método implícito con el software Mathematica. Las probetas se fabricaron de PLA mediante deposición fundida en una impresora 3D. La porosidad y dimensiones teóricas se determinaron con el software Meshmixer mientras que el tamaño de poros se determinó por procesamiento de imágenes del diseño. La porosidad y dimensiones experimentales se determinaron por el método gravimétrico y con un proyector de perfiles, respectivamente. El análisis estadístico muestra que tanto la porosidad como el tamaño de poros siguen modelos de regresión lineales respecto a las constantes de diseño. Se determina el mejor régimen de impresión y se utiliza para demostrar que, de los tres tipos de estructura, la Giroide es la que presenta la mejor calidad en términos de exactitud dimensional a partir de las menores discrepancias en la porosidad y las dimensiones lineales entre el diseño y la fabricación. Además se realiza un análisis morfológico del comportamiento de las estructuras componentes G y P en la estructura híbrida GP.

**Palabras claves:** Diseño; Superficies minimales triplemente periódicas; Porosidad; Discrepancias; Exactitud dimensional; Morfología.

## **ABSTRACT**

Porous scaffolds for tissue regeneration are the more economic and viable alternative regarding traditional grafting techniques and can be made with triply periodic minimal surfaces structures which mimic the properties of trabecular bone. The objective of this work is to determine the best printed variant of scaffold by the quantification of discrepancies between the design and fabricated product. We generated Gyroid type structures (G), Schwarz's Primitive (P) and the hybridization of them (GP), using an implicit method using Mathematica software. The specimens were made of PLA by fused deposition method in a 3D printer. Porosity and theoretical dimensions were determined using software Meshmixer meanwhile the pore sizes were determined by image processing of designs. Experimental porosity and dimensions were determined by gravimetric method and profile projector, respectively. The statistical analysis shows that both porosity and pore size follow linear regression models with respect to design constants. We find the best printing regime and used it to demonstrate that, out of the three types of structures, Gyroid type is the one who exhibit the best quality in terms of dimensional accuracy from the lowest discrepancies in porosity and linear dimensions between the design and the fabricated product. We also made a morphological analysis of G and P structures inside the hybrid GP structure.

**Keywords:** Design; Triply Periodic Minimal Surfaces; Porosity; Discrepancies; Dimensional accuracy; Morphology.

## TABLA DE CONTENIDO

Introducción .....	1
CAPÍTULO 1. Estado del Arte.....	4
1.1 Características de los andamios porosos para regeneración de tejido .....	4
1.1.1 Porosidad y Tamaño de Poros.....	5
1.1.2 Área Superficial y Permeabilidad .....	8
1.2 Materiales para fabricación de andamios porosos .....	10
1.3 Métodos de fabricación de andamios porosos .....	13
1.4 El diseño de andamios porosos.....	16
1.4.1 Estructura del tejido óseo.....	16
1.4.2 Métodos de diseño de andamios porosos.....	17
1.4.2.1 Diseño basado en SMTP.....	19
1.4.3 Calidad en la fabricación de andamios .....	23
1.5 Conclusiones parciales del Capítulo .....	28
CAPÍTULO 2. Materiales y Métodos.....	30
2.1 Selección del material, impresora y método de fabricación .....	30
2.2 Selección de las estructuras y el método de diseño .....	32
2.3 Metodología de Trabajo para el diseño de las probetas .....	33
2.3.1 Consideraciones generales de diseño.....	34
2.3.2 Diseño de las probetas híbridas GP .....	35
2.4 Diseños de Experimentos.....	36
2.4.1 Diseño para porosidad y tamaño de poros .....	36
2.4.2 Diseño para regímenes de impresión .....	38

2.4.2.1 Selección de los parámetros de impresión .....	38
2.4.2.2 Diseño de experimentos .....	39
2.5 Cuantificación de las discrepancias entre el diseño y la manufactura .....	39
2.5.1 Caracterización estructural.....	40
2.5.2 Cálculo del error relativo .....	42
2.6 Conclusiones parciales del Capítulo .....	42
CAPÍTULO 3. Análisis de los Resultados.....	44
3.1 Resultados de la fase de diseño.....	44
3.1.1 Resultados de la estructura P .....	44
3.1.2 Resultados de la estructura G.....	47
3.1.3 Resultados de la estructura híbrida GP .....	49
3.2 Determinación del mejor régimen de impresión.....	53
3.3 Determinación de la calidad de la fabricación .....	59
3.4 Estudio de la morfología de las estructuras G, P y GP .....	61
3.4.1 Influencia de la estructura y la posición en los defectos de impresión .....	61
3.4.2 Determinación de tamaño de poros.....	64
3.4.3 Determinación de la anisotropía de forma .....	66
3.5 Conclusiones parciales del Capítulo .....	67
Conclusiones .....	69
Recomendaciones .....	71
Referencias Bibliográficas .....	72
Anexos .....	106

## INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria biomédica, una de las estrategias actuales en el diseño de terapias regenerativas de hueso lo constituye la fabricación de andamios. Estas son estructuras de soporte utilizadas para injertos y que, a partir de una serie de requisitos mecánicos, físico-químicos y biológicos, son capaces de promover la regeneración del nuevo tejido. Además, sirven como medio para el transporte de moléculas bioactivas como citoquinas, inhibidores y antibióticos (Dorati *et al.*, 2017) y como plantillas para la adhesión de células genéticamente transducidas que establecen nuevos centros de regeneración y morfogénesis tisular (Foroughi *et al.*, 2020).

El hueso es el segundo tejido más trasplantado a nivel mundial con más de 4 millones de operaciones anuales donde se usan injertos óseos o materiales sustitutos (Turnbull *et al.*, 2017). No obstante, los implantes permanentes de hueso son caros: solamente en los Estados Unidos de Norteamérica el costo anual asociado a esta técnica oscila alrededor de los 20 mil millones de dólares y en Europa el costo llega a los 17 mil millones de euros (Kanczler *et al.*, 2020). Por otro lado, se había vaticinado que para el año 2020 el 20% de la población mundial llegaría a la edad de 65 años y se predice que solamente en cuanto a fracturas de cadera, el número de estas en el mundo se elevará de los 1.7 millones, que hubo en el año 1999, a 6.3 millones en 2050 (Kanczler *et al.*, 2020). En Cuba, para finales del año 2019, se calculaba que el 20.8 % de la población sería mayor de 60 años (Quiñones, 2020; Quiñones y León, 2020), que es el grupo etáreo más propenso a fracturas óseas debido a caídas, envejecimiento o traumas. Por otro lado, el Estado Cubano ha dado un reciente impulso a la ciencia e innovación en materia de tecnología médica al aprobar el

programa #7 “Biotecnología, Industria Farmacéutica y Tecnología Médica” (Montoya, 2020).

Lo planteado anteriormente justifica el interés mostrado por diferentes investigadores en estudiar las técnicas de diseño y fabricación de andamios para implantes de tejido óseo como una alternativa más económica y viable con respecto a las técnicas tradicionales, díganse los trasplantes autólogos, singénicos, homólogos o los xenotrasplantes, que tienen una serie de dificultades como la disponibilidad y compatibilidad de tejidos naturales, el rechazo inmune, infecciones y cambios biológicos asociados con el implante de tejido a partir de partes del cuerpo que no tienen la misma función biológica que la del sitio del implante (Chandra *et al.*, 2020; Vacanti y Vacanti, 2014).

El tema de la fabricación de andamios está muy difundido en la actualidad y a él se dedica un gran número de publicaciones a nivel mundial (Abbasi *et al.*, 2020; An *et al.*, 2015; Boccaccio *et al.*, 2016; Coelho *et al.*, 2015; Do *et al.*, 2015; Dorati *et al.*, 2017; Du *et al.*, 2018; Eltom *et al.*, 2019; Foroughi *et al.*, 2020; Giannitelli *et al.*, 2014; Gregor *et al.*, 2017; Jenkins y Little, 2019; Li *et al.*, 2021; Mabrouk *et al.*, 2020; Mohamed, 2013; Mondal *et al.*, 2019; Mota *et al.*, 2016; Roberge, 2016; Roohani-Esfahani *et al.*, 2016; Sahmani *et al.*, 2019; Seok *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2021; Turnbull *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2020; P. ZHAO *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2020). Para fabricar un andamio es necesario realizar un diseño apropiado teniendo en cuenta las especificidades del tipo de hueso donde se quiere realizar el implante, el material con que se fabricará y el método de fabricación. No obstante, existen discrepancias geométricas y morfológicas en cuanto al producto fabricado y el diseño realizado en computadora debido a una serie de factores que afectan la calidad de la fabricación (Albuquerque, 2014; Avila, 2017; Bravo, 2017; Chacón *et al.*, 2017;



Farzadi *et al.*, 2014; Gendviliene *et al.*, 2020; Gonabadi *et al.*, 2020; Gorgularslan *et al.*, 2017; Guan *et al.*, 2013; Sheth *et al.*, 2017; Suarez y Ardila, 2015). Tomando en cuenta todos estos argumentos, podemos plantear el siguiente **Problema Científico**: *¿cómo determinar la mejor variante de andamio para injerto de tejido óseo?*

En el curso de nuestra investigación planteamos la siguiente **Hipótesis**: *la mejor variante de andamio para injerto de tejido óseo puede determinarse a partir de la cuantificación de las discrepancias entre el modelo computacional de la fase de diseño y el producto fabricado*. Para validar la hipótesis anterior se propone como **Objetivo General**: *determinar la mejor variante de andamio para injerto de tejido óseo sobre la base de la cuantificación de las discrepancias entre el diseño y el producto fabricado*.

Para dar cumplimiento al objetivo general se trazaron una serie de Objetivos Específicos:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre el diseño y la fabricación de andamios para injerto de tejido óseo que sirva como fundamentación teórica y metodológica de la investigación.
2. Selección del material y el método de fabricación de los andamios.
3. Selección de las estructuras de andamios a fabricar y el método de diseño.
4. Selección de las variables a tener en cuenta en los experimentos.
5. Realizar un diseño de experimentos apropiado que permita el estudio de las discrepancias entre el diseño y el producto fabricado.
6. Aplicar una metodología para la cuantificación de las discrepancias entre el diseño y el producto fabricado teniendo en cuenta las variables de respuesta elegidas.
7. Analizar los resultados obtenidos y seleccionar la mejor variante de andamio.

## **CAPÍTULO 1. ESTADO DEL ARTE**

En este capítulo se reseñan las características estructurales fundamentales de los andamios porosos para regeneración de tejido, así como los materiales y métodos más utilizados para su fabricación, con énfasis en el PLA como material biocompatible y biodegradable y el método de deposición fundida para termoplásticos. Se profundiza en los métodos de diseño, en particular el método paramétrico implícito, y en el cálculo de las discrepancias entre el diseño y la fabricación como procedimiento para determinar la mejor estructura de andamio a imprimir en términos de manufacturabilidad.

### **1.1 Características de los andamios porosos para regeneración de tejido**

Un andamio para regeneración de tejido debe ser biocompatible, lo que se garantiza mediante grupos funcionales superficiales y volumétricos que permitan la adhesión, migración, crecimiento, proliferación y diferenciación celulares y debe ser biodegradable, con una tasa de degradación semejante a la tasa de crecimiento del nuevo tejido (Nikolova y Chavali, 2019). Además, su diseño debe proporcionar los requisitos mecánicos apropiados de rigidez y resistencia mecánica de acuerdo a la aplicación que se desee (Kanczler *et al.*, 2020). Sin embargo, la característica más importante de los andamios es que deben poseer una red interna de poros interconectados para alojar células o biomoléculas en los ensayos *in vitro* que luego puedan promover el crecimiento del nuevo tejido *in vivo*, además de permitir el transporte de nutrientes y productos de desecho celulares (Abbasi *et al.*, 2020; ASTM-F2450-10, 2010; Kanczler *et al.*, 2020).

De acuerdo con su geometría interna, los andamios pueden clasificarse en fibrosos o porosos. Los primeros se fabrican generalmente de fibras de polímeros o de materiales

compuestos, con preferencia por las nanofibras que imitan mejor la morfología de los tejidos *in vivo* (Chuan *et al.*, 2020; Salerno *et al.*, 2014; Valencia *et al.*, 2016). Los andamios porosos pueden fabricarse mediante una variedad de métodos utilizando diferentes materiales como metales, polímeros y cerámicas y su estructura interna se caracteriza fundamentalmente por su porosidad, la distribución del tamaño de poros y el tamaño promedio de estos, el área superficial y la permeabilidad (ASTM-F2450–10, 2010; Espinal, 2012). En un diseño de andamio también hay que tener en cuenta el tipo de material y el método de fabricación, los cuales afectan la textura y química superficial del prototipo fabricado.

### **1.1.1 Porosidad y Tamaño de Poros**

La porosidad es una propiedad de los sólidos con estructura interna compuesta de una red de canales y espacios abiertos y se puede determinar como la fracción del volumen vacío ocupado por los poros respecto al volumen total del sólido, comúnmente expresado en porcentaje (Anovitz y Cole, 2015; ASTM-F2450–10, 2010; Espinal, 2012). El tamaño de poros se puede definir como la menor dimensión en una forma de poro dada: por ejemplo, es la distancia entre dos caras opuestas en un poro tipo ranura y es el diámetro para un poro cilíndrico o esférico. No obstante, esta definición es muy imprecisa porque la forma de los poros es altamente irregular y variable, lo que conduce a muchas definiciones del “tamaño” de poros (Klobes *et al.*, 2006).

Las clasificaciones y terminologías del tamaño de poros varían mucho (hasta 3 órdenes de magnitud) de acuerdo con las diferentes aplicaciones e industrias y no existe hasta hoy una nomenclatura estándar. La IUPAC establece una clasificación basada en aplicaciones de la industria química, la metalurgia y la geología, que difiere sustancialmente de la utilizada

en las ciencias de la vida, particularmente en las aplicaciones biomédicas (ASTM-F2450–10, 2010). En la Tabla 1.1 se muestran ambas clasificaciones, siendo la de las ciencias de la vida la que utilizaremos en este trabajo dado que parece más apropiada que la de la IUPAC que establece un límite superior de 50 nm, mientras que las aplicaciones de implantes en ingeniería de tejidos trabajan fundamentalmente con células de mamíferos en una escala por encima de los 5000 nm (5  $\mu\text{m}$ ) (ASTM-F2450–10, 2010).

*Tabla 1.1 Nomenclaturas del tamaño de poros (ASTM-F2450–10, 2010)*

<i>Descriptor</i>	<i>IUPAC</i>	<i>Ciencias de la Vida</i>
Nanoporos	No se utiliza	$2 < d < 100 \text{ nm}$ (0.1 $\mu\text{m}$ )
Microporos	$d < 2 \text{ nm}$	$0.1 < d < 100 \mu\text{m}$
Mesoporos	$2 < d < 50 \text{ nm}$	No se utiliza
Macroporos	$d > 50 \text{ nm}$	$d > 100 \mu\text{m}$

Para medir porosidad y tamaño de poros existe una gran variedad de técnicas como la absorción de gas, porosimetría de intrusión de líquido (mercurio), microscopía (óptica y electrónica), dispersión de rayos X y de neutrones, cromatografía de exclusión por tamaño, espectroscopía de aniquilación positrónica, RMN, resonancia de spin muónico y métodos de atenuación ultrasónica (ASTM-F2450–10, 2010; Espinal, 2012). La elección del método depende de los rangos de tamaño de poros a explorar, de las propiedades del material y geometría de la muestra, de la disponibilidad de la instrumentación y la aplicación final. Aunque es deseable la medición por más de un método para la validación cruzada de los resultados, la diferencia entre los principios físicos de cada método hace que

no necesariamente deba existir concordancia perfecta entre los valores medidos de las propiedades (ASTM-F2450–10, 2010; Espinal, 2012).

Entre los métodos de medición directa más comúnmente empleados se encuentran los métodos basados en análisis de imágenes y el método densimétrico. Este último se utiliza para calcular porosidad pesando la masa de la muestra y dividiéndola por la densidad del material lo que nos da el volumen de poros el cual luego es dividido por el volumen total medido a partir de las dimensiones geométricas de la muestra. Las imágenes obtenidas por microscopía óptica o electrónica son analizadas e interpretadas mediante softwares de análisis de imágenes (Doube *et al.*, 2010; Tunwal *et al.*, 2019) que permiten obtener las distribuciones de tamaño de poros, la tortuosidad (que es una medida de la interconectividad) y la porosidad (A *et al.*, 2017; Aly *et al.*, 2011; Buckman *et al.*, 2017; Doktor *et al.*, 2010; Gong y Newton, 1992; H. Kim *et al.*, 2018; F. Liu *et al.*, 2018a; Oliveira *et al.*, 2010; Pal *et al.*, 2019; Re *et al.*, 2015; Sobral *et al.*, 2011). Para el caso de los materiales poliméricos el método más popular actualmente es la microtomografía de rayos X ( $\mu$ -TC) que es un método no invasivo que permite la reconstrucción 3D de la muestra con una resolución típica de 5 a 10  $\mu$ m (Gorgularslan *et al.*, 2017; Harbich *et al.*, 2002; Y.-H. Huang *et al.*, 2019; H. Liu *et al.*, 2020; Ngom *et al.*, 2018; Saito *et al.*, 2010; Tiziano Serra, 2014; T. Serra *et al.*, 2013; Shi *et al.*, 2018; Truscello *et al.*, 2012; L. Yang *et al.*, 2019; D.-J. Yoo, 2011b, 2011c).

La porosidad ideal de un andamio debe estar en el rango 60-90 % aunque el tamaño de poros puede variar mucho de acuerdo al tipo de tejido que se desee replicar (Turnbull *et al.*, 2017). Por ejemplo, para favorecer el crecimiento de tejido muscular se requiere un rango de 50-200  $\mu$ m en el tamaño de poros, mientras que para el tejido óseo es de 200-400

$\mu\text{m}$  (Nikolova y Chavali, 2019). Como regla general se acepta que el tamaño mínimo de poros que permite el crecimiento de nuevo tejido y la vascularización es de  $100 \mu\text{m}$  (Babaie y Bhaduri, 2018) aunque estos números no son absolutos (Gregor *et al.*, 2017; Murphy *et al.*, 2010).

En el caso del tejido óseo, el tamaño de los osteoblastos ( $10\text{-}50 \mu\text{m}$ ) determina la preferencia por los poros en el rango  $100\text{-}200 \mu\text{m}$ , en estructuras homogéneas con gradiente de porosidad, para su adhesión y proliferación (Sobral *et al.*, 2011) mientras que poros menores que  $100 \mu\text{m}$  se asocian con la formación de tejido fibroso (Abbasi *et al.*, 2020). Se ha reportado además que es preferible una mayor curvatura de las superficies de los poros, la cual se asocia con una mayor tasa de crecimiento celular, con preferencia por las superficies cóncavas (Alias y Buenzli, 2018; Knychala *et al.*, 2013; Ramírez *et al.*, 2019; Zadpoor, 2014).

### **1.1.2 Área Superficial y Permeabilidad**

El área superficial específica es el área de la superficie sólida por unidad de masa del material. La medición experimental del área superficial depende del método, las condiciones experimentales y el tamaño de la sonda molecular empleada. En la mayoría de los casos, este parámetro se determina indirectamente y por lo tanto dependerá también de la validez del modelo empleado (Klobes *et al.*, 2006).

La permeabilidad es un parámetro que mide cuantitativamente la capacidad de un medio poroso de permitir el paso de gas, fluido o partículas a través de su estructura interna (ASTM-F2450-10, 2010; Dias *et al.*, 2012). En él se combinan muchas características geométricas del medio como la forma de los poros, su tamaño e interconectividad, la porosidad y el área superficial específica. En el caso de los andamios para injerto de tejidos,

la permeabilidad puede afectar el transporte de oxígeno y nutrientes, así como la eficiencia del cultivo celular, lo que influye en su eficiencia desde el punto de vista biológico. Generalmente, la permeabilidad se determina experimentalmente a partir de correlacionar los datos de flujo de un fluido humectante con la diferencia de presión entre dos puntos en la dirección del flujo con base en la ecuación de Darcy (Castro *et al.*, 2019) y de Kozeny-Carman (Lipowiecki *et al.*, 2014; Truscello *et al.*, 2012), o puede determinarse de forma teórica mediante simulaciones de Dinámica de Fluidos Computacional (DFC) implementada por elementos finitos (H. Liu *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020a). Una revisión de los métodos de determinación de permeabilidad para andamios porosos puede hallarse en el trabajo de F. Pennella y colaboradores (Pennella *et al.*, 2013).

Utilizando simulaciones de DFC se ha determinado que la permeabilidad a fluido es inversamente proporcional al área superficial específica y que aquellas estructuras que tiendan a minimizar esta área, tendrán máxima permeabilidad (Jung y Torquato, 2005). Con la aplicación de técnicas de homogenización se ha logrado una correlación lineal entre los valores de permeabilidad en andamios determinada por simulación y experimentalmente (Dias *et al.*, 2012). La determinación de la permeabilidad experimental y/o computacional se ha reportado en andamios fabricados de Ti-6Al-4V (Truscello *et al.*, 2012), de polítrimetileno-carbonato (PTMC) (Blanquer *et al.*, 2017), de policaprolactona (PCL) (H. Liu *et al.*, 2020) y de ácido poliláctico (PLA) (Clarke *et al.*, 2020). El estudio realizado en 2017 por H. Montazerian y colaboradores reporta la determinación de la permeabilidad radial y su relación con la permeabilidad longitudinal para diferentes estructuras mediante una combinación de métodos experimentales y de simulación (Montazerian *et al.*, 2017).

## 1.2 Materiales para fabricación de andamios porosos

Como puede apreciarse en la Tabla 1.2, los materiales utilizados para la fabricación de andamios para la regeneración de tejidos son las cerámicas, polímeros (naturales y sintéticos), los metales y sus aleaciones y los materiales compuestos. Los materiales más utilizados para implantes a nivel mundial son los metales y sus aleaciones, sobre todo el titanio y su aleación Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V, el acero inoxidable (como el SAE 316L) y la aleación Co-Cr (Babaie y Bhaduri, 2018). Las propiedades más importantes de los metales que los hace elegibles para el desarrollo de implantes son su resistencia y rigidez mecánica, combinadas con una posible ausencia de respuesta inmune. No obstante, pueden presentar problemas de apantallado de esfuerzos, fatiga y problemas de fijación (Dorati *et al.*, 2017).

*Tabla 1.2 Materiales para fabricación de andamios*

<i>Clase</i>	<i>Materiales</i>	<i>Aplicación</i>
Cerámicas	HA, β-TCP, α-TCP, ZrO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , silicato de calcio, sulfato de calcio, etc	Reemplazo de tejidos duros y ortodoncia
Polímeros Naturales	Proteínas (seda, colágeno, gelatina, actina, keratina) Polisacáridos (alginato, quitosana, celulosa, dextrana, quitina, agarosa, etc)	Aplicaciones para tejido duro y conectivo, órganos sin células, diseño de drogas.
	Polinucleótidos (ADN, ARN)	Terapia de genes



Polímeros Sintéticos	Degradables (poliésteres, poliortoésteres, polilactonas, etc)	Implantes, sistemas de liberación de drogas
	No degradables (PE, PTFE, PMA, etc)	Implantes ortopédicos
Metales y Aleaciones	Co-Cr, Ti, Ti-6Al-4V, acero inoxidable (316L), etc	Aplicaciones ortopédicas y dentales
Composites	Mezclas de polímeros y cerámicas o metales	Aplicaciones ortopédicas y dentales

Entre los materiales más utilizados en la industria biomédica están los polímeros naturales o sintéticos (Nikolova y Chavali, 2019). En estos materiales, las características de su interacción con las células vivas son las que los hacen elegibles para aplicaciones biomédicas, aunque no existen principios generales para predecir el alcance de la adhesión, proliferación y crecimiento celular sobre las superficies de los polímeros (Saltzman y Kyriakides, 2020). En este grupo se destacan los polímeros biodegradables, cuya superficie cambia dinámicamente en relación con el medio ambiente celular y donde se ha observado la formación de nuevo tejido en sus superficies (J. Y. Kim *et al.*, 2010; Yen *et al.*, 2009).

El ácido poliláctico (PLA) es un poliéster alifático biodegradable y termoplástico, que puede ser semi-cristalino o amorfo, es biocompatible y se produce por la fermentación bacteriana de azúcares simples en el almidón de maíz y la caña de azúcar que son fuentes orgánicas renovables. Cuando se utiliza para implantes, el PLA se degrada por hidrólisis a ácido  $\alpha$ -hidroxílico que luego se incorpora al ácido tricarbóxico y es excretado por el organismo (Farah *et al.*, 2016). Se utiliza ampliamente en aplicaciones biomédicas (Oladapo *et al.*, 2019), aunque tiene algunos inconvenientes como su baja tenacidad, que

lo limita en aplicaciones con requerimientos de altos niveles de esfuerzos mecánicos como la fabricación de placas y tornillos de fijación, lenta tasa de degradación (3 a 5 años) y relativamente alta hidrofobicidad, lo que puede impedir la adhesión celular. Además, es un compuesto inerte, sin grupos funcionales laterales reactivos (Farah *et al.*, 2016), lo cual puede resolverse mediante recubrimientos o composición con biocerámicas como la hidroxiapatita (Dubinenko *et al.*, 2019; Rocha *et al.*, 2020; Shuai *et al.*, 2020; D. Yan *et al.*, 2020).

*Tabla 1.3 Propiedades físicas del PLA (Farah et al., 2016)*

<i>Propiedad</i>	<i>Magnitud</i>
Densidad, $\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	1.21-1.25
Temperatura de transición vítrea, $T_g$ [°C]	45-60
Temperatura de fusión, $T_m$ [°C]	150-162
Resistencia a la tracción, $\sigma$ [MPa]	21-60
Deformación última, $\varepsilon$ [%]	2.5-6
Módulo de Young, E [GPa]	0.35-3.5

El PLA es muy utilizado en la fabricación de andamios porosos (Farah *et al.*, 2016), ya sea solo o en combinación con otros polímeros o biocerámicas como la hidroxiapatita (Gendviliene *et al.*, 2020; Rios *et al.*, 2014; Senatov *et al.*, 2016a; D. Wu *et al.*, 2019) o el fosfato de calcio (Sahmani *et al.*, 2019; T. Serra *et al.*, 2013). La mayoría de los trabajos publicados proponen una alternativa de fabricación de andamios usando PLA y sus combinaciones con otros materiales donde los andamios son caracterizados en cuanto a su

estructura interna (porosidad, tamaño de poros, área superficial, permeabilidad) y en cuanto a su capacidad de soportar cargas mecánicas (Chacón *et al.*, 2017) y de alojar diferentes tipos de células en cultivos *in vitro* (Baptista y Guedes, 2021; Gregor *et al.*, 2017; Souness *et al.*, 2017).

### 1.3 Métodos de fabricación de andamios porosos

Los métodos de fabricación de andamios se pueden clasificar en convencionales, que crean una porosidad aleatoria, y los avanzados, que permiten un mayor control de la porosidad, del tamaño de poros y de la interconectividad, así como de otras características estructurales (Figura 1.1). (Abbasi *et al.*, 2020; Babaie y Bhaduri, 2018; Eltom *et al.*, 2019; Mabrouk *et al.*, 2020; P. ZHAO *et al.*, 2017).

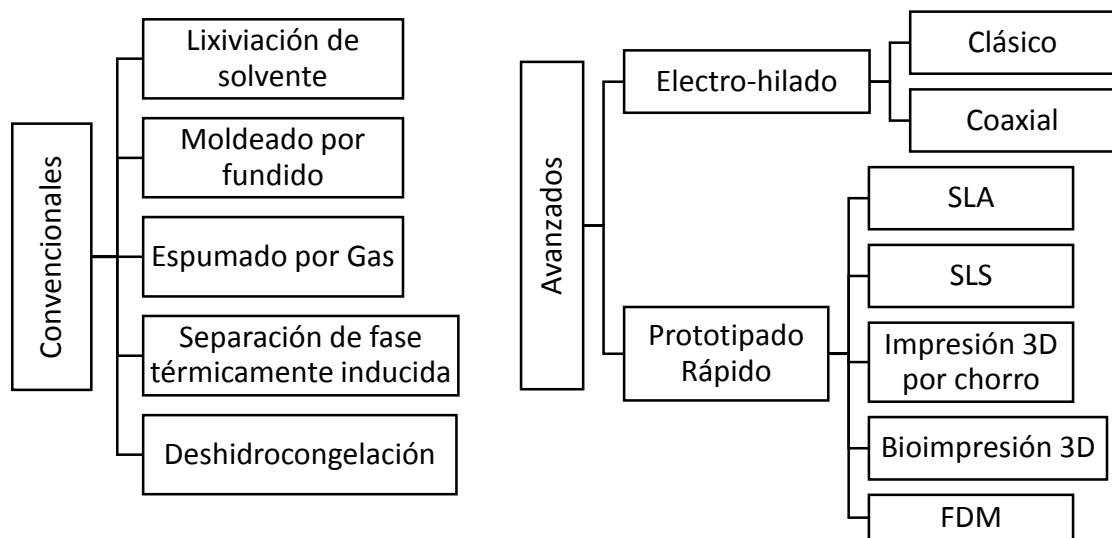


Figura 1.1 Métodos de fabricación de andamios porosos

De forma general, se puede afirmar que los métodos convencionales generan poros de forma y tamaños aleatorios, aunque la interconectividad puede mejorar mucho mediante

combinaciones de métodos. El tamaño de poros y la porosidad depende mucho del método y del material. Por ejemplo, para fabricar con polímeros una estructura porosa altamente conectada con tamaños de poro homogéneos y mejor infiltración celular se necesitan *composites* donde las propiedades de los componentes individuales garanticen la estructura deseada (Babaie y Bhaduri, 2018). Además, los métodos convencionales sufren de otras desventajas como el uso de solventes orgánicos tóxicos, dificultades para la eliminación de partículas residuales del solvente de la matriz del andamio, largos tiempos de fabricación y baja reproducibilidad de las técnicas (Mota *et al.*, 2016).

Aunque el método de deshidrocongelación sigue siendo el más publicado entre los métodos convencionales, el método de electro-hilado (*electrospinning*) y los métodos de prototipado rápido (PR) han ganado mucha popularidad entre los métodos avanzados de fabricación de andamios, lo que se refleja en la cantidad de publicaciones de alto impacto en los últimos 20 años (Mabrouk *et al.*, 2020). Por estos motivos nos hemos interesado más en los métodos PR, entre los que se encuentran la sinterización selectiva por láser (*SLS*), la estereolitografía (*SLA*), la bioimpresión, la impresión por chorro de tinta (*inkjet printing*) y el modelado por deposición fundida (*FDM*).

Independientemente del método PR que sea, todos ellos comparten una serie de características comunes. En todos, a partir de un diseño digital, se crea un objeto físico añadiendo sucesivas capas de material. El objeto puede ser totalmente diseñado mediante un software CAD (*Computer Aided Design*) como SolidWorks o AutoCAD o puede ser la imagen digital de un objeto real que ha sido escaneado con un escáner 3D. La información del objeto se almacena en forma de una malla de puntos espaciales que es exportada en formato STL (*Surface Tessellation Language*) para el software de impresión que se encarga

de organizar la información del objeto en capas, en un proceso conocido como “*Slicing*”, creando el G-código para comunicarse con la impresora 3D (Ngo *et al.*, 2018).

Uno de los métodos más baratos, de fácil operación y mantenimiento y alta velocidad de impresión es el método por deposición fundida ó FDM (*Fused Deposition Modeling*) (Alagoz y Hasirci, 2019). En este método, un filamento de un polímero termoplástico es calentado en una boquilla a una temperatura cercana a la de fusión, alcanzando un estado semi-líquido para luego ser extruido sobre una plataforma antiadherente (Bhushan y Caspers, 2017). Las capas de material fundido se depositan una sobre otra siguiendo el patrón tridimensional previamente diseñado en el archivo STL y el polímero solidifica a temperatura ambiente. Entre sus desventajas se destacan la pobre calidad superficial (Chohan *et al.*, 2017), la apariencia de capas, el relativo limitado número de materiales termoplásticos y las malas propiedades mecánicas de las piezas impresas respecto a las fabricadas con otros materiales como los metales.

En general los métodos PR son rápidos, lo que permite diseñar un mayor volumen de experimentos al disminuir el tiempo de fabricación, permiten mayor control sobre la arquitectura del andamio porque la pieza final es mucho más fiel al diseño computacional y permiten el uso de estrategias de diseño paramétrico, creando modelos con parámetros predefinidos que permiten, de manera fácil y rápida, su adaptación a diferentes pacientes a partir de la información adquirida de los mismos mediante imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) o de resonancia magnética nuclear (RMN) (Mota *et al.*, 2016).

## 1.4 El diseño de andamios porosos

### 1.4.1 Estructura del tejido óseo

Uno de los aspectos a tener en cuenta en el diseño de un andamio para implante es la naturaleza del tejido a reemplazar. Los huesos se componen de dos tipos de tejido óseo: una capa exterior dura llamada hueso compacto o cortical y una interior formada por una red interconectada de trabéculas óseas que le dan su microestructura porosa y que se denomina hueso trabecular o esponjoso (Yokochi *et al.*, 1991). Estos dos tejidos se diferencian fundamentalmente por su porosidad que está en el rango de 5-15% para el hueso cortical y en el rango 30-90% para el hueso esponjoso (Babaie y Bhaduri, 2018; Morgan *et al.*, 2018). La composición general de los huesos es de un 9% de agua, 69% de minerales y 22% de colágenos y otras proteínas (Nikolova y Chavali, 2019). El mineral fundamental del hueso es la hidroxiapatita (HA) que es una forma de fosfato de calcio cristalino que representa el 30-70% de la masa de los huesos y dientes con una relación Ca/P de 1.67 (Oladapo *et al.*, 2019).

El hueso no tiene una microestructura de poros homogénea sino una estructura jerárquica con un gradiente de porosidad y tamaño de poros, lo que sugiere que los andamios para implantes de hueso a base de biomateriales con gradiente imitarían mejor las propiedades del hueso natural. Se ha reportado que una capa más porosa (como la del hueso esponjoso) contribuye más al crecimiento celular y transporte de nutrientes y productos de desecho, mientras que una capa más compacta (como la del hueso cortical) es más apropiada para soportar cargas mecánicas (Boccaccio *et al.*, 2016).

### 1.4.2 Métodos de diseño de andamios porosos

Los métodos de diseño de andamios porosos se dividen en dos grandes grupos: uno dedicado a las estructuras irregulares, que no tienen una periodicidad fija y con distribución anisotrópica del tamaño de poros y el otro dedicado a las regulares o periódicas que son generadas a partir de la repetición espacial de una unidad básica denominada celda unitaria. (Figura 1.2). Para el diseño de estructuras irregulares debe contarse con una base de datos histológicas y de TAC pues estos métodos buscan simular la aleatoriedad de los tejidos naturales (Gómez *et al.*, 2016). Además debe disponerse de una buena infraestructura de cálculo computacional. En este trabajo nos enfocaremos en el diseño de estructuras periódicas, para lo cual se utilizan fundamentalmente cuatro métodos.

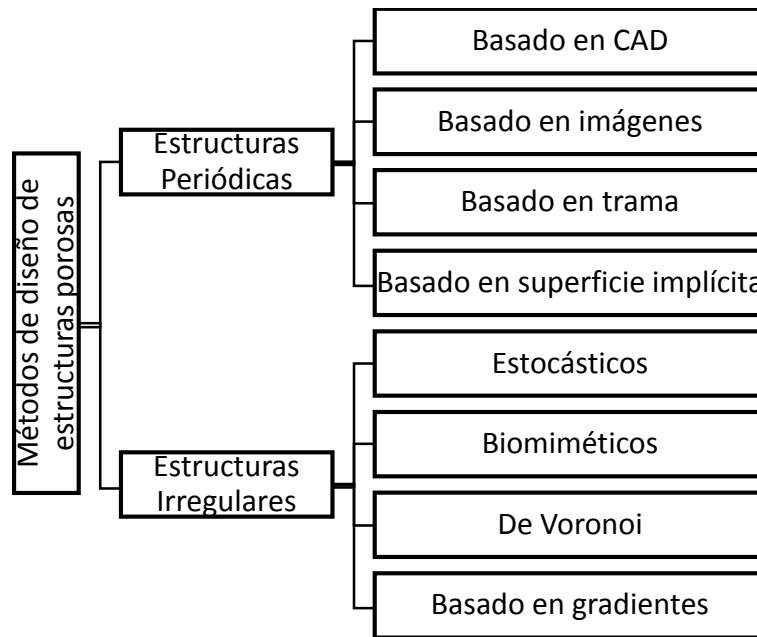


Figura 1.2 Métodos para generar estructuras porosas

En el primer método de diseño, basado en CAD, la celda unitaria se construye por la unión o intersección booleana de sólidos elementales (cilindro, esfera, cono, cubo), poliedros

convexos (tetraedro, octaedro, dodecaedro e icosaedro) y los truncados de estos mediante un software CAD como SolidWorks, AutoCAD, MIMICS, CATIA ó Siemens NX (Ahmadi *et al.*, 2015; Naing *et al.*, 2005; B. Zhang *et al.*, 2019). Este método de diseño es tedioso y consume mucho tiempo, sobre todo si se hace manualmente, por lo que varios investigadores han creado librerías paramétricas con la idea de automatizar varias tareas de diseño (Cheah *et al.*, 2003a, 2003b).

El segundo método es basado en imágenes y toma los valores voxelizados de una imagen del hueso real, obtenida por TAC ó RMN y los intercepta con el arreglo voxelizado de celdas unitarias diseñado por CAD. Es un método más rápido que el anterior y permite la modelación a diferentes escalas espaciales en la macro y microestructura. Su mayor limitación es la capacidad de almacenamiento y procesamiento de imágenes médicas (Hollister, 2005; Saito *et al.*, 2010; D. Wu *et al.*, 2019). El tercer método es basado en tramas y está muy relacionado con el método de fabricación FDM. Aquí se varía el patrón de llenado, la altura de capas, la forma de apilado respecto a la capa adyacente, el espaciado de los filamentos, su orientación y diámetro para lograr diferentes formas y tamaños de poros y de esta forma controlar la porosidad (Amirkhani *et al.*, 2012; Enrique Cuan-Urquizo *et al.*, 2019; E. Cuan-Urquizo *et al.*, 2015; Giannitelli *et al.*, 2014; Gleadall *et al.*, 2018; J. S. Lee *et al.*, 2012; Malinauskas *et al.*, 2015; Moroni *et al.*, 2006; Norato y Johnson, 2011; Souness *et al.*, 2017; Zein *et al.*, 2002).

El cuarto método de diseño se basa en la representación tridimensional de superficies implícitas a partir de ecuaciones paramétricas que permiten controlar el tamaño de la celda unitaria y de los poros, el espesor de la superficie y la porosidad. Mediante este método es posible la generación de estructuras con un alto grado de complejidad espacial como lo son



las llamadas Superficies Minimales Triplemente Periódicas (SMTP) que tienen propiedades geométricas similares a las del tejido óseo.

#### ***1.4.2.1 Diseño basado en SMTP***

Una superficie minimal es aquella que satisface el problema variacional de hallar la superficie orientable cerrada de menor área cuya frontera es una curva cerrada en el espacio. La solución de este problema matemático (problema de Plateau) se reduce a hallar las superficies de curvatura media nula (Carmo, 1976; Cvijović y Klinowski, 1992; Meeks III, 1990). De todas superficies que satisfacen este problema, las más interesantes y de mayores aplicaciones técnicas son aquellas que son periódicas en las tres direcciones espaciales independientes (triplemente periódicas), pertenecen a cierto grupo de simetría espacial y no se auto-intersecan (Fogden y Hyde, 1992), lo que divide al espacio en dos sub-volúmenes conectados disjuntos denominados *laberintos* (Anderson *et al.*, 1990). La nomenclatura y clasificaciones de las SMTP pueden hallarse en los trabajos de Schoen (Schoen, 1970) y Karcher (Karcher, 1989), siendo las más estudiadas la Primitiva, la *Diamond* de Schwarz (P y D) y la Giroide de Schoen (G).

El diseño de un andamio debe imitar la estructura interna del tejido a reemplazar, que en nuestro caso es el tejido óseo. Se ha demostrado que la estructura del hueso trabecular tiene una curvatura media cercana a cero, lo que es una propiedad de las SMTP (Bidan *et al.*, 2013; Bobbert *et al.*, 2017). Por otro lado, se ha probado la existencia de estructuras tipo Giroide en las escamas de las alas de la especie de mariposa *Callophrys rubi* (Schröder-Turk *et al.*, 2011) y en el segmento interno mitocondrial de los conos retinales de la especie *Tupaia glis* y *Tupaia belangeri* (Almsherqi *et al.*, 2012). También se ha visto que en la mitocondria de la especie de ameba *Chaos carolinense* coexisten al menos 2 estructuras

SMTP (P, G ó D) de acuerdo al régimen de inanición a que se someta el cultivo (Deng y Mieczkowski, 1998). Todo esto evidencia que las estructuras tipo SMTP existen de forma natural y no son solamente un diseño matemático adecuado o de moda.

Para generar computacionalmente a las SMTP existen tres métodos: el paramétrico (Anderson *et al.*, 1990; Carmo, 1976), el de frontera (Karcher y Polthier, 1996; Rajagopalan y Robb, 2006) y el implícito. Los dos primeros son, computacional y matemáticamente, muy complejos y por lo tanto poco prácticos (D.-J. Yoo, 2011a, 2011b). En el método implícito se utiliza una función implícita de 3 variables reales y la SMTP es la superficie de nivel para un valor constante de C, como se aprecia en la Tabla 1.4 (Gandy *et al.*, 2001). Este método es mucho más rápido y práctico que los anteriores al hacer uso de una ecuación matemática de tres variables que puede ser generada con un software tipo CAS (*Computer Algebra System*) como Wolfram Mathematica (N. Yang *et al.*, 2014; N. Yang y Zhou, 2014), Matlab (Carassus *et al.*, 2020) o uno específico para esta tarea, como k3dsurf (Melchels *et al.*, 2010a; Melchels *et al.*, 2010b). Cuando se diseñan estructuras SMTP hay que tener en cuenta que al utilizar el método implícito el software CAS rellena el espacio de la celda unitaria de uno de los dos laberintos dejando el otro laberinto vacío, por lo que un valor  $C=0$  implica una porosidad del 50%, y que cambiando el valor de C se pueden obtener diferentes porosidades al variar la fracción de volumen del espacio vacío (Blanquer *et al.*, 2017; D.-J. Yoo, 2011a).

El método de diseño implícito se ha utilizado para desarrollar una metodología que rellena el interior de diversos sólidos regulares (esferas, cilindros, etc.) y de objetos no regulares (geometría de huesos obtenida por TAC) a partir de una celda unitaria con estructura SMTP utilizando el algoritmo de campo de distancias y de cubo marchante (D.-J. Yoo, 2011a,

2011b; D. Yoo, 2012). Otro enfoque combina el método implícito con geometría fractal, apoyado en imágenes TAC para generar las superficies triplemente periódicas (Shi *et al.*, 2018), mientras que en otro se usa el método implícito para generar celdas unitarias 3D a partir de celdas en 2D (Mohammed y Gibson, 2018).

Las diferentes estructuras SMTP pueden combinarse en la etapa de diseño de forma tal que se logre una transición continua en propiedades tales como la porosidad y el tamaño de poros. Esto se denomina “hibridación” y puede lograrse mediante la combinación computacional (con el método implícito) de estructuras de diferentes SMTP (N. Yang *et al.*, 2014; N. Yang y Zhou, 2014), la gradación de la porosidad en una misma estructura (Afshar *et al.*, 2016) y la gradación de densidad o una combinación de estos procedimientos (Al-Ketan *et al.*, 2019; F. Liu *et al.*, 2018b; X.-Y. Zhang *et al.*, 2020). El resultado son andamios funcionalmente gradados que pueden exhibir propiedades diferentes a las de sus componentes individuales. Por ejemplo se ha reportado que al gradar andamios con estructura P y D en el rango de 30-60% de porosidad, los mecanismos de deformación de las estructuras gradadas “puras” se mantienen hasta cierto grado de porosidad pero si este aumenta, el mecanismo cambia (Afshar *et al.*, 2016).

*Tabla 1.4 Principales características de las SMTP P, D y G*

<i>SMTP</i>	<i>Características</i>
<b>P</b>	<p>Nombre: Primitiva de Schwarz</p> <p>Ecuación: <math>\cos(X) + \cos(Y) + \cos(Z) = C</math></p> <p>Tipo de simetría: cúbica (BCC)</p> <p>Grupo: <math>Im\bar{3}m</math></p>

<b>D</b>	Nombre: Diamante Ecuación: $\cos(X) \cos(Y) \cos(Z) - \sin(X) \sin(Y) \sin(Z) = C$ Tipo de simetría: cúbica (principal) Grupo: $Pn\bar{3}m$
<b>G</b>	Nombre: Giroide Ecuación: $\cos(X) \sin(Y) + \cos(Y) \sin(Z) + \cos(Z) \sin(X) = C$ Tipo de Simetría: cúbica (BCC) Grupo: $Ia\bar{3}d$

En la Tabla 1.4 se muestran los datos de tres de las estructuras SMTP más estudiadas a nivel mundial: la Primitiva y la Diamante de Schwarz (P y D) y la Giroide de Schoen (G). El diseño, caracterización morfológica y evaluación de las propiedades mecánicas de andamios porosos basados en estructuras SMTP se ha centrado en estas tres estructuras durante los últimos 10 años, aunque no de manera exclusiva. Se han fabricado andamios de Ti-6Al-4V mediante el método SLM con alta porosidad (80-95%) y tamaño de poros en el rango 560-1600  $\mu\text{m}$  usando las estructuras G y D para evaluar la manufacturabilidad, la estructura y las propiedades mecánicas comparando el modelo CAD con los modelos reconstruidos por micro-TAC de la pieza fabricada (Bobbert *et al.*, 2017; C. Yan *et al.*, 2015). También se han estudiado, de forma experimental y/o numérica, los mecanismos de deformación bajo diferentes tipos de cargas en estructuras P, D y G simples (Maskery *et al.*, 2018) y/o con gradiente de porosidad (Afshar *et al.*, 2016; Al-Ketan *et al.*, 2019; F. Liu *et al.*, 2018a; F. Liu *et al.*, 2018b; X.-Y. Zhang *et al.*, 2020). Se concluye que el mecanismo de deformación básico de la estructura P es mediante estiramiento y pandeo de los filamentos, mientras que en las estructuras G y D es por flexión.

Otros artículos reportan la fabricación y evaluación de la respuesta mecánica de andamios de polímeros (PLA y ABS) en estructuras P, D y G (Alizadeh-Osgouei *et al.*, 2020; Maharjan *et al.*, 2018; Miralbes *et al.*, 2020) concluyendo que la P tiene las mejores propiedades mecánicas. Hay trabajos que centran su atención en la caracterización de una de estas estructuras SMTP como la P (Giorgi *et al.*, 2019; D.-W. Lee *et al.*, 2017), la D (F. Liu *et al.*, 2018b) y la G (Charbonnier *et al.*, 2020; Maharjan *et al.*, 2018; Verma *et al.*, 2020; X.-Y. Zhang *et al.*, 2020) para elucidar su mecanismo de deformación bajo cargas axiales o para determinar las resistencias mecánicas y otras propiedades (como la permeabilidad a fluido), ya sea por métodos experimentales como por simulación computacional. De forma general se puede concluir que existe suficiente evidencia de la importancia que se le atribuye, en cuanto al diseño y fabricación de andamios, a estas estructuras SMTP.

### **1.4.3 Calidad en la fabricación de andamios**

La calidad de un producto o proceso tiene varios indicadores: fiabilidad, durabilidad, utilidad, características, calidad percibida, estética, desempeño y conformidad con las especificaciones (Montgomery, 2008), siendo los últimos tres los más críticos en los procesos de fabricación aditiva (FA) (H.-C. Wu y Chen, 2018). En el caso de la fabricación de prototipos de andamios para regeneración de tejidos, el aspecto estético cede importancia ante el desempeño y la conformidad con las especificaciones. El desempeño de un producto depende de su propósito, lo que en el caso de los andamios está directamente relacionado con sus propiedades mecánicas, que se suponen sean similares a las del tejido a trasplantar. En este sentido se han desarrollado varias investigaciones que

estudian la influencia de una serie de factores de fabricación en las propiedades mecánicas de los andamios.

Se ha reportado, a partir de ensayos mecánicos de tracción en probetas de ABS y apoyado en simulaciones de elementos finitos, así como con cálculos teóricos mediante la Teoría Clásica de Láminas, que las propiedades mecánicas de los andamios dependen de la orientación de las fibras o filamentos, la orientación de la probeta respecto a la plataforma de impresión y de la trayectoria de llenado de capas seguida por la boquilla (Casavola *et al.*, 2016; Gonabadi *et al.*, 2020; Martínez *et al.*, 2012; Somireddy y Czekanski, 2017). En probetas de PLA se ha observado que las propiedades mecánicas mejoran con el aumento del espesor de capa pero empeoran con el aumento de la velocidad de alimentación del filamento, mientras que la dirección vertical de impresión (ZXY) muestra las peores propiedades mecánicas (Chacón *et al.*, 2017), resultados que se confirman también en probetas de ABS con diferentes geometrías (Torrado y Roberson, 2016). Otros trabajos en probetas de PLA con el método FDM confirman la influencia de factores como la velocidad de impresión, temperatura de boquilla, temperatura de la plataforma y uso del ventilador de capa (Alburquerque, 2014; Avila, 2017; Bravo, 2017), así como otros factores adicionales como el grado de relleno y radio de curvatura de las probetas según la norma de fabricación utilizada (Peñalver, 2019).

También se ha reportado que el factor más decisivo en la debilidad mecánica en probetas de ABS es la distorsión intracapas (Sood *et al.*, 2010). Otros factores que influyen en las propiedades mecánicas del producto impreso son la velocidad de extrusión, temperatura de la boquilla y de la plataforma, tamaño de la boquilla y la geometría particular que se esté fabricando (Gendviliene *et al.*, 2020). D. Yadav y colaboradores estudiaron el efecto de la

densidad del material, la densidad de relleno y la temperatura de extrusión en la resistencia a la tracción en probetas de ABS y de PETG (glicol de polietilentereftalato), así como en mezclas de ambos polímeros para los cuales se han optimizado los dos últimos factores mediante redes neuronales y algoritmo genético (Yadav *et al.*, 2019). Por otro lado, Laureto & Pearce, han logrado cuantificar las variaciones en las propiedades mecánicas, como la resistencia a la tracción y el límite de fluencia, de acuerdo a la elección de la impresora 3D para un rango de impresoras ensambladas en casa y para diferentes geometrías (tipos I y IV de acuerdo a la norma ASTM D38-14), teniendo en cuenta además los parámetros de impresión más comunes tales como la velocidad de impresión, temperatura de la boquilla y altura de capas (Laureto y Pearce, 2018).

El efecto de los parámetros de fabricación sobre las propiedades mecánicas se ha reportado también en probetas metálicas. Por ejemplo, se han reportado que las propiedades de tensión son independientes del espesor de capa y de la velocidad de solapamiento pero se incrementan con la cantidad de capas en probetas de acero inoxidable 304 fabricadas por SLM (Guan *et al.*, 2013). En otro trabajo con SLM en acero se estudia la influencia de la potencia del láser, velocidad de escaneado y dirección de impresión (Hanzl *et al.*, 2015), mientras que en otro se estudia la influencia en las propiedades mecánicas del proceso mismo de SLM respecto a la fundición en aleaciones de aluminio A357 (Rao *et al.*, 2016).

El indicador de conformidad con las especificaciones está relacionado con la exactitud con que el producto fabricado reproduce el diseño digital, ya sea que este se obtuvo mediante escaneado 3D o por diseño CAD/CAS. Aquí adquiere importancia el concepto de “exactitud dimensional” definida como el grado de concordancia entre la dimensión manufacturada y su especificación de diseño (Farzadi *et al.*, 2014). Este se evalúa a partir

de las discrepancias observadas entre las dimensiones del producto fabricado y el diseño digital que se producen al cambiar los parámetros de impresión y por imperfecciones propias del método (Han *et al.*, 2018; Hussein *et al.*, 2013; Soro *et al.*, 2018; C. Yan *et al.*, 2017; L. Zhao *et al.*, 2019). Uno de los enfoques para disminuir estas discrepancias entre el modelo computacional y el producto fabricado es incrementar la precisión del método, lo cual es todo un reto debido a la cantidad de factores presentes que hacen casi imposible eliminar los errores de impresión (Ravari *et al.*, 2014).

Por ejemplo, se han logrado reducir, pero no eliminar, los errores de impresión (espacios vacíos, sub-llenados y sobre-llenados) en el método FDM mediante la aplicación de un sistema personalizado de adquisición de imágenes 2D con un método de control de la calidad basado en el diagnóstico de las mismas en un ciclo cerrado (C. Liu *et al.*, 2019). Otro enfoque similar utiliza un sistema de cámara estereoscópica para capturar imágenes 3D del objeto después de imprimir cada capa y compararlas con el G-código para ajustar el proceso en-línea (Preissler *et al.*, 2018).

El otro enfoque consiste en tomar en cuenta estas discrepancias en la fase de diseño, por ejemplo, a través de métodos estadísticos incorporados dentro de un esquema de simulación por elementos finitos para predecir las propiedades mecánicas de las probetas (Campoli *et al.*, 2013; Gorgularslan *et al.*, 2017; Ravari *et al.*, 2014). También se han utilizado redes neuronales y aprendizaje automático (*machine learning*) para controlar las desviaciones geométricas o de forma del producto final mediante modelación predictiva (Zhu *et al.*, 2018). Este enfoque es bastante atractivo por la posibilidad de controlar los errores en tiempo real, pero tiene asociadas una serie de dificultades como la carencia de



suficientes datos y la alta variabilidad de los mismos debido a la gran cantidad de factores que influyen en las propiedades del producto final (H.-C. Wu y Chen, 2018).

Otros trabajos se enfocan solamente en la detección de las discrepancias y el estudio de la influencia de los parámetros de diseño y otros factores en el desarrollo de las mismas. Zhao y colaboradores (L. Zhao *et al.*, 2019) utilizan modelación paramétrica para estructuras regulares y SMTP impresas por SLM en titanio, donde las discrepancias en la porosidad llegan hasta el 2.73%. En otro trabajo con estructuras regulares (dodecaedro y BCC) se reporta que a medida que la topología de la celda unitaria se hace más compleja y los espesores de las superficies internas son menores, se incrementan las discrepancias geométricas entre el modelo teórico y el fabricado, existiendo además un efecto de acoplamiento entre la topología de la celda unitaria y la dirección de impresión en las discrepancias observadas en las propiedades mecánicas (X. Huang *et al.*, 2018).

También se reporta el estudio de probetas de Ti-6Al-4V fabricadas por SLM con celda unitaria tipo primitiva de Schwarz (P) donde las mediciones reflejan buena reproducibilidad (exactitud dimensional) en términos de peso, diámetro de poros y espesor de las superficies internas pero hay diferencias significativas en la densidad, las cuales se hacen más evidentes para densidades mayores, siendo la mayor del 50% para un nivel de porosidad del 25% (Soro *et al.*, 2018). En este caso el mecanismo por el cual aparecen las discrepancias se debe a partículas de polvo débilmente fundidas en las paredes interiores de los poros, lo cual es característico del proceso SLM.

Otro trabajo con el mismo material y proceso de impresión en estructura Giroide analiza la influencia de la dirección de impresión en las propiedades mecánicas y el mecanismo de aparición de las discrepancias geométricas entre el modelo computacional y el prototipo

fabricado. Para ello calculan las dimensiones (alto y ancho) y la porosidad en el diseño computacional y en la reconstrucción voxelizada a partir de imágenes de micro-TAC y en modelos de elementos finitos. Se concluye que no hay diferencias significativas en la porosidad con respecto a la dirección de impresión. En este trabajo, las discrepancias entre las superficies 3D de la celda unitaria del modelo teórico y el reconstruido por micro-TAC se realiza mediante un algoritmo de registro rígido disponible en el software de procesamiento de imágenes AMIRA (Lu *et al.*, 2020b).

Utilizando una vez más el proceso SLM, se reporta la fabricación de estructuras Diamond con gradiente de porosidad observándose buena reproducibilidad geométrica de todas las estructuras en el rango de 7.97 % a 20 % de porosidad, la cual fue medida a partir de imágenes de micro-TAC. La comparación 3D de los modelos teóricos con los reconstruidos por micro-TAC se realiza por inspección visual sin que exista una cuantificación de las discrepancias (Han *et al.*, 2018).

## **1.5 Conclusiones parciales del Capítulo**

1. Para fabricar andamios porosos para injerto de tejido óseo es necesario tener en cuenta el tipo de hueso a trasplantar (cortical o esponjoso), el material, el método de fabricación y los factores de diseño.
2. Dado que el PLA es un polímero termoplástico biodegradable y biocompatible, puede utilizarse con éxito en la fabricación de andamios porosos mediante impresión 3D por el método de deposición fundida (FDM).
3. De todos los métodos de diseño que existen, la modelación paramétrica permite mayor control sobre las propiedades del andamio y entre las estructuras elegibles para diseño,

aquellas basadas en superficies minimales triplemente periódicas se acercan más a la microestructura del hueso.

4. El desempeño y la conformidad con las especificaciones son los indicadores de calidad más importantes en los procesos de fabricación aditiva, el primero relacionado fundamentalmente con las propiedades mecánicas y el segundo relacionado con la exactitud dimensional, una medida de la fabricabilidad del modelo digital.
5. En los procesos fabricación aditiva los factores de fabricación que más influyen en las propiedades mecánicas son la altura de capa, diámetro y temperatura de la boquilla, velocidad de extrusión, dirección de impresión, trayectoria de la boquilla, tipo de impresora y geometría de la probeta.
6. La exactitud dimensional puede medirse comparando las dimensiones y propiedades geométricas (porosidad, tamaño y distribución de los poros) del modelo digital con el producto fabricado, el cual por lo general es reconstruido tridimensionalmente a partir de mediciones de micro-TAC y analizado mediante microscopía electrónica (SEM) para la determinación de sus propiedades a comparar con el modelo digital.

## **CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS**

En este capítulo se presentan los materiales, métodos de fabricación, estructuras, métodos de diseño, selección de las variables experimentales y diseño de los experimentos. Se presenta una metodología de trabajo, se explica cómo aplicar el método paramétrico al diseño de las estructuras triplemente periódicas que hemos escogido. Se explica también, la metodología de la función de enlace sigmoidea para el diseño de estructuras híbridas a partir de dos estructuras simples y se presentan las tablas de los diseños de experimentos y de los regímenes de impresión. Se expone la metodología para la caracterización estructural y la determinación de las discrepancias entre el diseño y la fabricación de las probetas.

### **2.1 Selección del material, impresora y método de fabricación**

De acuerdo con los estudios realizados en el Capítulo 1 se selecciona como material de los andamios el PLA, fundamentados por las causas que se muestran a continuación:

- Los polímeros sintéticos han atraído mucha atención debido a sus propiedades superiores en comparación con los polímeros naturales como por ejemplo el tener propiedades físicas y mecánicas controlables, son más baratos, más fuertes y funcionan mejor (Nikolova y Chavali, 2019).
- El ácido poliláctico (PLA) es uno de los polímeros sintéticos más altamente versátiles y se ha empleado en regeneración de tejidos debido a sus propiedades biológicas y mecánicas únicas.
- Debido a su módulo de Young (más bajo en comparación con hueso cortical) se puede reducir el efecto de apantallamiento de esfuerzos (Joukainen *et al.*, 2000).

- El PLA produce derivados no tóxicos durante la degradación (Farah *et al.*, 2016).
- Tiene la aprobación de seguridad de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA) para su uso en aplicaciones biomédicas (Farah *et al.*, 2016).
- El PLA como biomaterial polimérico se ha utilizado ampliamente en varias aplicaciones biomédicas que van desde la ingeniería de tejidos hasta sistemas para la dispensarización de fármacos, debido a su procesabilidad, su biodegradabilidad y buena biocompatibilidad (Ricardo Donate, 2020).
- El PLA tiene algunos inconvenientes como como la relativamente alta hidrofobicidad, la degradación lenta y la tenacidad deficiente que limitan sus aplicaciones clínicas (Oladapo *et al.*, 2019).

En el caso específico de la investigación realizada, se utilizó el PLA marca WANHAO 3D Printing Filament Premium Quality natural con un diámetro de  $1.75 \pm 0.05$  mm y una densidad de  $1.24 \text{ g/cm}^3$ . La impresora utilizada fue el modelo WANHAO Duplicator 6 con el software libre Ultimaker Cura v4.8.0.

El método de fabricación utilizado fue la fabricación aditiva por el método de deposición fundida ó FDM debido a que:

- Es un método de fabricación aditiva capa por capa que permite fabricar andamios que imitan la arquitectura de hueso natural (Senatov *et al.*, 2016b).
- Permite fabricar formas complejas de andamios con la porosidad y el tamaño de poros controlados para dispositivos médicos personalizados (Ngo *et al.*, 2018).

- Se utiliza con frecuencia para la impresión de diferentes polímeros termoplásticos como el PLA (Mabrouk *et al.*, 2020).
- Tiene gran potencial para imprimir estructuras con diversas arquitecturas y porosidades en diferentes partes impresas permitiendo generar andamios con características específicas a demanda (Wang *et al.*, 2020).

## **2.2 Selección de las estructuras y el método de diseño**

Para seleccionar las estructuras a utilizar en el estudio se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- Las estructuras celulares basadas en SMTP poseen relaciones de superficie a volumen más altas en comparación con otros tipos de estructuras porosas (D.-J. Yoo, 2014) por lo que pueden considerarse estructuras adecuadas para la ingeniería de tejido óseo.
- El tamaño adecuado de los poros y la porosidad global pueden proporcionar al andamio la capacidad de promover el crecimiento de nuevo tejido óseo y de transporte de fluidos corporales (Abbasi *et al.*, 2020).
- La estructura tipo Giroide, como una de las SMTP más populares, podría considerarse como una de las arquitecturas prometedoras para aplicaciones biomédicas debido a sus propiedades favorables tales como buena manufacturabilidad, alta porosidad y mejor comportamiento en relación al crecimiento celular y migración en comparación con otros tipos de geometrías de poros como los cúbicos, estructuras de panal de abeja y monolitos (Bobbert *et al.*, 2017; Kapfer *et al.*, 2011; Melchels *et al.*, 2010a; Melchels

*et al.*, 2010b; Rajagopalan y Robb, 2006; D.-J. Yoo, 2011a; D.-J. Yoo y Kim, 2015; D. J. Yoo, 2011).

- La estructura Giroide podría ofrecer una combinación única de topología, transporte masivo de fluidos y propiedades mecánicas para andamios porosos para imitar las propiedades mecánicas y estructura porosa del hueso natural.
- La estructura P (Primitiva de Schwarz) es la que garantiza las mayores resistencias mecánicas (D.-W. Lee *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2020a).

Por todo lo planteado anteriormente se decidió realizar el estudio de la estructura híbrida del tipo G-P, así como de las estructuras componentes G y P por separado.

El método de diseño utilizado fue la modelación paramétrica según la conclusión 3 del Capítulo 1.

### **2.3 Metodología de Trabajo para el diseño de las probetas**

1. Se escogieron las estructuras primitivas (P) y Giroide (G) de Schwarz, así como la combinación híbrida de ambas, denominada “GP”.
2. Para cada estructura P y G se determinan cinco niveles de la constante C (ecuaciones 2.1 y 2.2) con el objetivo de determinar las ecuaciones de porosidad ( $\phi$ ) vs C y tamaño de poros (TP) vs C que permiten hallar el valor de la constante para un nivel seleccionado de porosidad.
3. Para la estructura híbrida GP se realiza un diseño de experimentos tipo factorial completo  $3^2$  con el objetivo de hallar las ecuaciones  $\phi = f(CP, CG)$  y  $TP = g(CP, CG)$  y estudiar la interacción entre los factores CP y CG.

### 2.3.1 Consideraciones generales de diseño

Las probetas fueron diseñadas utilizando el software CAS Wolfram Mathematica v11.2 a partir de un código propio (Anexo1) y sus dimensiones son de  $12.7 \times 12.7 \times 25.4$  mm de acuerdo con la norma ASTM D695-15 (ASTM-D695-15, 2015). El objeto 3D generado en el software es luego exportado a formato STL y cargado en AutoDesk Meshmixer v3.4.474 (Autodesk, Inc 2017) para ser analizado y corregido debido a posibles errores de mallado. El STL final es obtenido una vez que pasa la prueba de corrección en Meshmixer.

Durante la fase de diseño es posible controlar el tamaño de la celda unitaria aunque, debido a problemas típicos relacionados con el método FDM y las propiedades del material, no es posible reducir mucho el tamaño de la misma, como quizás pueda lograrse con otros métodos de fabricación aditiva. El diseño debe tener en cuenta también la periodicidad espacial de estas estructuras ya que una cantidad de celdas par o impar puede afectar la calidad de la impresión. Luego de realizar varios experimentos de prueba y error, determinamos que, si nos atenemos a la norma ASTM D695-15, al elegir una cantidad de celdas de  $6 \times 6 \times 12$ , esto nos da un tamaño de celda unitaria de aproximadamente 2.12 mm de acuerdo con:

$$\text{Tamaño } CU = \frac{\text{Dimensiones de probeta}}{\text{Cantidad de celdas}} \quad (2.1)$$

La calidad del STL generado a partir del diseño se controla en el software con la opción *PlotPoints*  $\rightarrow$  120 de la función *RegionPlot3D* que es la que genera la superficie implícita, aunque no es la única función en Mathematica capaz de generar las estructuras en 3D.



### 2.3.2 Diseño de las probetas híbridas GP

De la Tabla 1.4 extraemos las ecuaciones que definen de forma implícita a las estructuras: primitiva (P) y Giroide (G) de Schwarz.

$$\text{Tipo P} \quad F_P = \cos(X) + \cos(Y) + \cos(Z) + CP \quad (2.2)$$

$$\text{Tipo G} \quad F_G = \cos(X) \sin(Y) + \cos(Y) \sin(Z) + \cos(Z) \sin(X) + CG \quad (2.3)$$

Nótese que en cada caso  $X = n_x \pi x$ ,  $Y = n_y \pi y$ ,  $Z = n_z \pi z$ , donde los valores de  $(n_x, n_y, n_z)$  permiten controlar el tamaño de la celda unitaria y por lo tanto el tamaño de poros en cada dirección de los ejes coordenados, mientras que el parámetro C (CP y CG) controla la porosidad. De manera general, valores grandes de  $(n_x, n_y, n_z)$  resultan en menores tamaños de poros sin afectar directamente la porosidad, la cual se incrementa linealmente con C, siendo este el único parámetro que la afecta. En estas ecuaciones  $F_{P,G} \geq 0$  representa el sólido mientras que  $F_{P,G} \leq 0$  representa el espacio ocupado por los poros. La estructura híbrida se define como:

$$F_{hib} = \alpha(k, z)F_P + \alpha(-k, z)F_G \geq 0 \quad (2.4)$$

Donde la función  $\alpha(k, z) \in [0,1]$  se denomina función de enlace sigmoidea y en la Figura 2.1 se muestra el gráfico de la misma para varios valores del parámetro  $k$  (parámetro de enlace), donde puede verse el valor  $k=0.5$  en línea discontinua que es recomendado en la literatura (N. Yang *et al.*, 2014). Esta función actúa como puente para conectar de manera suave y continua a dos morfologías diferentes como la P y la G. El método de la función sigmoidea constituye una manera eficiente de conectar dos estructuras en una híbrida e

incluso puede utilizarse de forma recursiva para conectar varias estructuras y de esta forma cambiar la morfología final de poros (N. Yang *et al.*, 2014).

La función  $B(x, y, z) = 0$  define una frontera entre dos estructuras, en nuestro caso entre la estructura P y la G. De acuerdo con la literatura (N. Yang y Zhou, 2014) esta puede ser un cilindro, esfera o plano. En el caso de estudio las probetas son prismáticas por lo que tendremos  $B(x, y, z) = z - z_0$ , lo que define un plano perpendicular a la dirección Z.

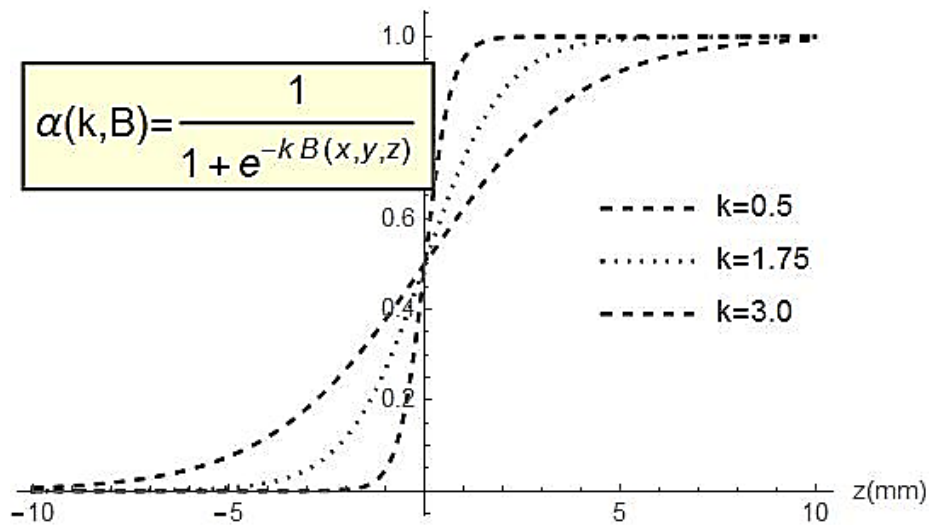


Figura 2.1 Función de enlace sigmoidea para varios valores del parámetro de enlace

## 2.4 Diseños de Experimentos

### 2.4.1 Diseño para porosidad y tamaño de poros

Tabla 2.1 Niveles de factores para P y G (porosidad y tamaño de poros)

Nro	CP	CG
1	-0.5	-0.7
2	-0.225	-0.575
3	0.05	-0.45

4	0.325	-0.325
5	0.6	-0.2

*Tabla 2.2 Niveles de factores 3<sup>2</sup> para GP (porosidad)*

<i>Nro Exp</i>	<i>CP</i>	<i>CG</i>
1	-0.5	-0.7
2	0.05	-0.7
3	0.6	-0.7
4	-0.5	-0.45
5	0.05	-0.45
6	0.6	-0.45
7	-0.5	-0.2
8	0.05	-0.2
9	0.6	-0.2

En la Tabla 2.1 se relacionan los niveles de los factores para diseñar las estructuras P y G por separado. En cada estructura se tiene un único factor (CP ó CG) y cinco niveles para poder establecer criterio de linealidad en caso necesario. La Tabla 2.2 es un diseño factorial 3<sup>2</sup> para las estructuras híbridas GP. En ambos casos la porosidad y el tamaño de poros (para G y P) son las variables de respuesta y se busca establecer una relación entre estas variables y las constantes de diseño devenidas factores (CP y/o CG). Para la estructura híbrida, el diseño elegido nos permitirá determinar si hay interacción entre ambas constantes en la regresión de porosidad, para lo cual hipotetizamos que no lo hay o que este tiene escasa significación.

## **2.4.2 Diseño para regímenes de impresión**

### ***2.4.2.1 Selección de los parámetros de impresión***

Como referencia de selección de parámetros de impresión tenemos el trabajo de M. Alizadeh-Osgouei que presenta la fabricación de andamios con estructura Giroide hechos de PLA y con alta resistencia mecánica (Alizadeh-Osgouei *et al.*, 2020). Los parámetros de impresión utilizados por esta autora en su investigación fueron:

- Diámetro de la boquilla: 0.6mm
- Temperatura del extrusor: 195 °C
- Velocidad de impresión: 100 mm/s
- Velocidad del extrusor: 50 mm/s
- Densidad de relleno: 100%
- Altura de capa: 0.2 mm

En nuestro caso de estudio se seleccionaron como variables el diámetro de la boquilla (0.2-0.4 mm) y la altura de capa (0.05-0.1 mm). Los parámetros de impresión que se mantuvieron en sus valores constantes por defecto (de acuerdo a la configuración de la impresora) fueron: espesor de capa: 0.8 mm, espesor fondo/tope: 0.6 mm, densidad de llenado: 100%, velocidad de impresión: 20 mm/s, temperatura de impresión: 195°C, temperatura de plataforma: 50°C, plataforma de adhesión: Raft, velocidad de retracción: 20 mm/s, distancia de retracción: 7 mm, espesor de la capa inicial: 0.15 mm, ancho inicial de la línea: 100%, velocidad de recorrido: 50 mm/s, velocidad de la capa superior: 15 mm/s, velocidad de relleno: 15 mm/s, velocidad fondo/tope: 15 mm/s, velocidad de la capa exterior: 15 mm/s, velocidad de la capa interior: 15 mm/s, posición de impresión: horizontal.

### 2.4.2.2 Diseño de experimentos

La Tabla 2.3 presenta un diseño de experimentos  $2^2$  donde los factores son la altura de capa (AC) y el diámetro de la boquilla de impresión (DB) en milímetros. Cada factor se modela con dos niveles y cada experimento constituye un régimen de impresión que estará determinado por la combinación de ambos factores. Los datos obtenidos serán procesados estadísticamente mediante Wolfram Mathematica y Statgraphics Centurion 18 v18.1.12.

Tabla 2.3 Diseño de experimentos  $2^2$  y un experimento adicional

Nro Exp	AC [mm]	DB [mm]	Estructura	Porosidad [%]
1	0.05	0.2	Híbrida P-G Con CP=-0.5, CG=-0.2 y k=0.5	63.26
2	0.05	0.4		
3	0.1	0.2		
4	0.1	0.4		
*5	0.2	0.4		

(\*) Experimento adicional

## 2.5 Cuantificación de las discrepancias entre el diseño y la manufactura

En la fase de diseño, las medidas de las probetas son las estipuladas en la norma mientras que las fabricadas fueron medidas utilizando un proyector de perfiles. Para cuantificar las discrepancias entre el diseño y la fabricación se determinan primero las discrepancias en las dimensiones de la probeta y luego entre la porosidad teórica y experimental mediante el cálculo del error relativo porcentual para cada tipo de probeta en cada tipo de medición. Ambos criterios, la porosidad y las dimensiones, nos permitirán decidir cuál de las estructuras tipo SMTP es la que posee la mejor fabricabilidad.

El criterio de exactitud dimensional, medido a partir de las discrepancias en porosidad y dimensiones lineales, será utilizado para determinar el mejor régimen de impresión y la calidad de fabricación.

### 2.5.1 Caracterización estructural

La caracterización estructural comprende la determinación de la porosidad, el tamaño de poros y el análisis morfológico de los mismos. En la fase de diseño, la porosidad teórica se determina analizando el STL de la probeta con la herramienta *Analysis→Stability* de Meshmixer que permite determinar el volumen de sólido y el área superficial. Dado que teóricamente  $V_{Total}^{Teo} = 12.7^2(25.4) = 4096.766 \text{ mm}^3$  entonces la porosidad teórica será:

$$\phi_{Teo} = \left(1 - \frac{V_{Sólido}}{V_{Total}^{Teo}}\right) \times 100 \% \quad (2.5)$$

Para las probetas fabricadas por FDM, la porosidad se determina pesando la muestra en una balanza analítica de fabricación alemana modelo Sartorius BS 124S ( $e_{bal} = 0.1 \text{ mg}$ ,  $\text{max}=120 \text{ g}$ ) y midiendo sus dimensiones con un proyector de perfiles (modelo CPJ-3025A con aumento 10X,  $e_{perf} = 0.001 \text{ m}$ ) se calcula el  $V_{Total}^{Exp}$ . Luego, con la densidad del material (PLA), podemos calcular la porosidad experimental mediante (ASTM-F2450–10, 2010):

$$\phi_{Exp} = \left(1 - \frac{m_{Sólido}}{\rho_{PLA} \cdot V_{Total}^{Exp}}\right) \times 100 \% \quad (2.6)$$

En cuanto a la determinación del tamaño de poros, la mayoría de los trabajos consultados en la literatura se apoyan en mediciones de micro-TAC ó microscopía electrónica de barrido (*SEM*) en la que se analiza una determinada cantidad (cientos o miles en el caso de

micro-TAC) de cortes bidimensionales de una muestra real que luego se utiliza para reconstruir el objeto en tres dimensiones (Buckman *et al.*, 2017; Doktor *et al.*, 2010; Pal *et al.*, 2019; Re *et al.*, 2015).

En la fase de diseño de este caso de estudio, las imágenes se obtienen al abrir el STL correspondiente en Meshmixer y por captura de pantalla se logra una imagen JPG que luego es pre-procesada en Microsoft Paint para seleccionar la región de interés. Esta imagen es luego procesada por un código propio creado en Mathematica que utiliza un algoritmo de segmentación por inundación (*Watershed*) para seleccionar las áreas de poros y separarlas del fondo de la imagen (Anexo2). Mediante la función *ComponentMeasurements* de Mathematica es posible realizar una serie de cálculos sobre los objetos segmentados que permiten determinar los estimados del tamaño de poros.

También mediante *ComponentMeasurements* es posible realizar el cálculo teórico de la razón de anisotropía de forma (R) extrayendo los valores de *Length* y *Width* que son la longitud del eje mayor y menor, respectivamente, de la elipse que mejor ajusta a la forma del poro. Luego R se define (Alizadeh-Osgouei *et al.*, 2020; Gibson y Ashby, 1999) como la relación entre la mayor dimensión del poro ( $d_2$ ) respecto a la menor ( $d_1$ ), valores que coinciden con los valores determinados de *Length* y *Width* respectivamente:

$$R = \frac{d_2}{d_1} \quad (2.7)$$

El análisis experimental de la morfología se realiza a través de la observación en un estereoscopio, modelo Novel y se compara con la morfología obtenida en el diseño. Las imágenes son procesadas usando el software libre ImageJ v1.53a y el análisis se realizará para la probeta que dé la menor discrepancia en cuanto a dimensiones y porosidad.

### 2.5.2 Cálculo del error relativo

Para calcular el error relativo en las mediciones de distancias y de porosidad se utiliza:

$$e_{rel} = \left( \frac{A_{Exp} - A_{Teo}}{A_{Teo}} \right) \times 100\% \quad (2.8)$$

Donde A es la variable que se desee: para las distancias  $A = a, b, c$  y para la porosidad  $A = \phi$ . En este caso no hemos introducido la función valor absoluto pues estamos interesados en saber si el error relativo cometido es por exceso o por defecto.

### 2.6 Conclusiones parciales del Capítulo

1. Se diseñarán y se fabricarán probetas con estructuras P, G y la hibridación GP de PLA mediante el método de deposición fundida en una impresora comercial modelo WANHAO Duplicator 6 corriendo un software libre Ultimaker Cura v4.8.0.
2. Los parámetros de impresión que serán variados al buscar el mejor régimen de impresión son la altura de capa y el diámetro de boquilla, dejando los otros parámetros en sus valores por defecto.
3. Los diferentes diseños de experimentos permitirán por una parte establecer los modelos de regresión para la porosidad y tamaño de poros respecto a las constantes de diseño y por la otra determinar el mejor régimen de impresión.
4. La determinación del mejor régimen de impresión, así como la mejor variante de andamio a imprimir se determina por la cuantificación de las discrepancias en porosidad y dimensiones lineales de las probetas entre el diseño y el producto fabricado.



5. La determinación teórica y experimental de la porosidad, tamaño y forma de poros se apoyará en el procesamiento de imágenes y de datos experimentales utilizando diversos softwares libres (Meshmixer, ImageJ) y de pago (Mathematica, MS Excel, Statgraphics), así como en el uso de equipamiento de laboratorio como la balanza analítica y el proyector de perfiles.

## CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se exponen los resultados de las regresiones efectuadas en las estructuras G, P y GP así como un análisis estadístico que justifica la elección de los modelos escogidos. Se presentan los resultados del mejor régimen de impresión, a partir de la cuantificación de las discrepancias en la porosidad y las dimensiones lineales, entre las probetas de diseño y las manufacturadas. Se explican los resultados de la determinación de manufacturabilidad de las diferentes estructuras utilizando el mejor régimen de impresión. Finalmente se realiza un estudio de morfología de la probeta seleccionada como la mejor variante.

### 3.1 Resultados de la fase de diseño

#### 3.1.1 Resultados de la estructura P

En la Tabla 3.1 se muestran los resultados de la determinación de la porosidad, el tamaño de poros en la estructura P, utilizando Meshmixer y Microsoft Excel. Después de realizado el análisis estadístico y combinando los resultados de Statgraphics y Mathematica, los resultados de la regresión lineal para la porosidad y el tamaño de poros se muestran en la Tabla 3.2.

*Tabla 3.1 Resultados teóricos de la estructura P*

<i>Nro</i>	<i>CP</i>	<i>S [mm<sup>2</sup>]</i>	<i>Vsol [mm<sup>3</sup>]</i>	<i>ϕ<sub>P</sub> [%]</i>	<i>TP<sub>P</sub> [μm]</i>
P1	-0.5	4510.73	1457.94	64.41	1253.39
P2	-0.225	4750.70	1782.99	56.48	1088.94
P3	0.05	4880.21	2107.35	48.56	916.198

P4	0.325	4908.38	2431.84	40.64	741.232
P5	0.6	4826.88	2757.44	32.69	534.964

*Tabla 3.2 Resultados de regresión lineal para porosidad y tamaño de poros de P*

<i>POROSIDAD</i>			
	<i>Estimado</i>	<i>Error Est.</i>	<i>p-Valor</i>
constante	49.9981	0.0041786	$1.287 \times 10^{-12}$
CP	-28.8285	0.0106567	$1.114 \times 10^{-10}$
$R^2 = 1.00$			
<i>TAMAÑO DE POROS</i>			
	<i>Estimado</i>	<i>Error Est.</i>	<i>p-Valor</i>
constante	939.391	6.3615	$6.848 \times 10^{-7}$
CP	-648.931	16.2238	$3.438 \times 10^{-5}$
$R^2 = 0.998128$			

En cada variable de respuesta puede verse que los p-valores de los coeficientes de la regresión son mucho menores que el nivel de significación de 0.05, lo que indica que ambos son significativamente diferentes de cero para el nivel de confianza del 95% y no pueden ser eliminados del modelo. Los valores de  $R^2$  indican que en cada caso el modelo lineal escogido explica más del 99% de la variabilidad en la porosidad y el tamaño de poros.

En la figura 3.1 se muestran los gráficos de ajuste lineal de la porosidad y el tamaño de poros en función de la constante de diseño CP junto con los puntos experimentales. Los gráficos han sido escalados para mostrar solamente el rango de porosidades y tamaño de

poros en el rango dado por la constante de diseño. Las ecuaciones de porosidad y tamaño de poros para la estructura P son:

$$\phi_P = 49.9981 - 28.8285 * CP \quad (3.1)$$

$$TP_P = 939.391 - 648.931 * CP \quad (3.2)$$

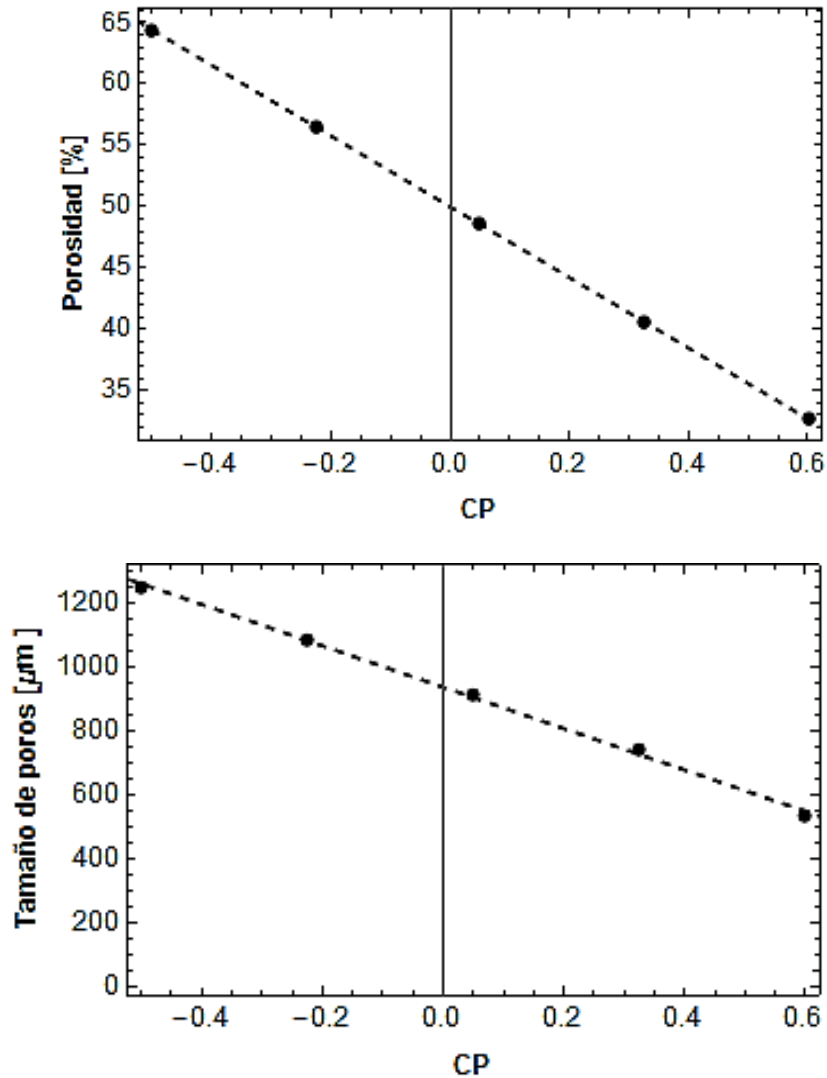


Figura 3.1 Gráficos de regresión lineal para la porosidad y el tamaño de poros en la estructura P

### 3.1.2 Resultados de la estructura G

Para la estructura G los resultados de los cálculos teóricos y los datos de regresión se muestran en las Tablas 3.3 y 3.4 respectivamente. Las conclusiones relativas a la regresión lineal de la porosidad y el tamaño de poros para esta estructura son las mismas que para la estructura P dado que los valores de los test estadísticos tienen el mismo comportamiento, o sea, se siguen cumpliendo las relaciones de orden entre el p-valor y el grado de significación para cada estadístico calculado.

*Tabla 3.3 Resultados teóricos de la estructura G*

<i>Nro</i>	<i>CG</i>	<i>S [mm<sup>2</sup>]</i>	<i>Vsol [mm<sup>3</sup>]</i>	<i>φ<sub>G</sub> [%]</i>	<i>TP<sub>G</sub> [μm]</i>
G1	-0.7	5919.65	1103.43	73.07	782.04
G2	-0.575	6188.61	1275.24	68.87	715.593
G2	-0.45	6403.69	1445.15	64.72	652.146
G4	-0.325	6572.99	1613.68	60.61	594.606
G3	-0.2	6702.05	1781.25	56.52	530.834

*Tabla 3.4 Resultados de regresión lineal para porosidad y tamaño de poros de G*

<i>POROSIDAD</i>			
	<i>Estimado</i>	<i>Error Est.</i>	<i>p-Valor</i>
constante	49.8722	0.0457117	$1.698 \times 10^{-9}$
CG	-33.0813	0.0945477	$5.148 \times 10^{-8}$
$R^2 = 0.999975$			
<i>TAMAÑO DE POROS</i>			

	<i>Estimado</i>	<i>Error Est.</i>	<i>p-Valor</i>
constante	430.62	3.22125	$9.229 \times 10^{-7}$
CG	-498.719	6.66268	$5.255 \times 10^{-6}$
$R^2 = 0.999465$			

$$\phi_G = 49.8722 - 33.0813 * CG \quad (3.3)$$

$$TP_G = 430.62 - 498.719 * CG \quad (3.4)$$

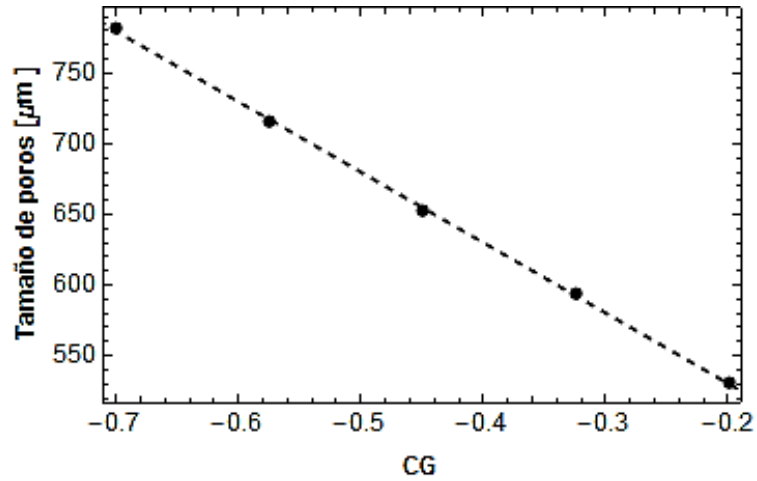
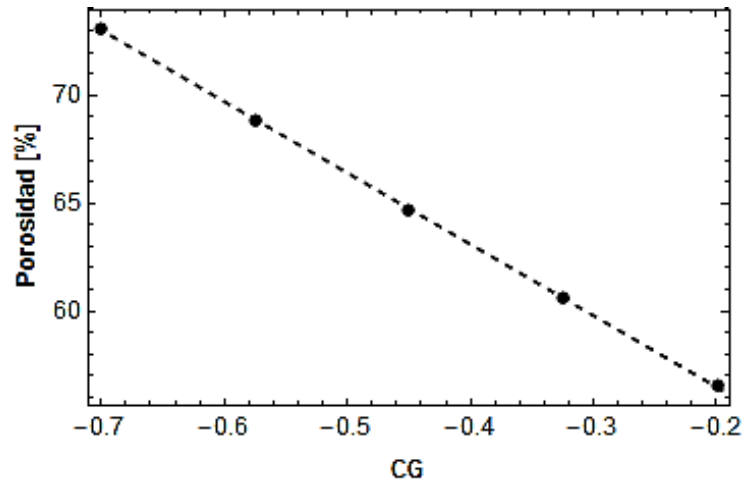


Figura 3.2 Gráficos de regresión lineal para la porosidad y el tamaño de poros en la estructura G

Las ecuaciones (3.3) y (3.4) determinan la porosidad y el tamaño de poros en función del parámetro de diseño CG y han sido utilizadas para graficar el comportamiento de estas magnitudes en la Figura 3.2.

### 3.1.3 Resultados de la estructura híbrida GP

La ecuación que define el diseño de las estructuras híbridas GP depende de las dos constantes CP y CG que determinan la porosidad de cada estructura componente por separado. Para estudiar la dependencia de la porosidad con estas constantes, se realizó un diseño de experimentos factorial completo  $3^2$  donde cada factor tiene tres niveles, lo que permite estudiar apropiadamente los efectos de interacción entre los factores. Los resultados de la determinación de la porosidad en las probetas híbridas se presentan en la Tabla 3.5.

*Tabla 3.5 Resultados teóricos de la estructura híbrida GP*

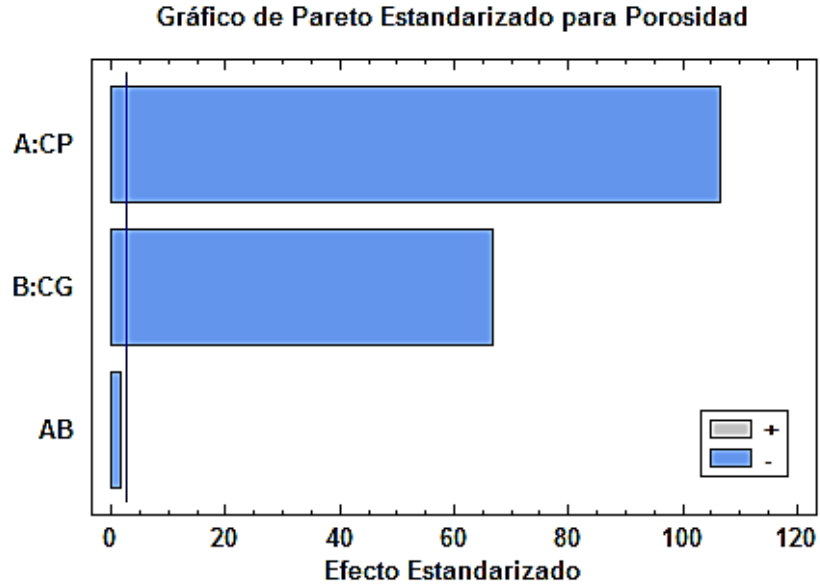
<i>Nro</i>	<i>CP</i>	<i>CG</i>	<i>S [mm<sup>2</sup>]</i>	<i>Vsol [mm<sup>3</sup>]</i>	<i>ϕ<sub>GP</sub> [%]</i>
1	-0.5	-0.7	3560.86	1100.58	73.14
2	0.05	-0.7	3852.82	1415.48	65.45
3	0.6	-0.7	4127.06	1753.56	57.20
4	-0.5	-0.45	3829.55	1302.52	68.21
5	0.05	-0.45	4111.01	1621.97	60.41
6	0.6	-0.45	4356.32	1971.2	51.88
7	-0.5	-0.2	4020.7	1505.12	63.26
8	0.05	-0.2	4305.91	1836.16	55.18
9	0.6	-0.2	4471.71	2185.24	46.66

En la Tabla 3.6 se muestran los resultados de los efectos estimados para la porosidad. Estos efectos se determinan para cada factor CP, CG y la interacción CP\*CG, a partir de calcular la diferencia de la respuesta (porosidad) para los extremos del rango del factor analizado, manteniendo los otros factores en los puntos medios de sus rangos. En la Figura 3.3 se muestra el gráfico de Pareto para los efectos estandarizados que se obtienen al dividir el efecto calculado de un factor por su error estándar. La línea vertical en el gráfico de Pareto indica que los efectos que sobrepasan esta línea son significativos al 95% del nivel de confianza.

*Tabla 3.6 Efectos estimados de la porosidad en la estructura GP*

POROSIDAD			
<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Est.</i>	p-Valor
average	60.1533	0.0624273	-
A:CP	-16.2875	0.152915	$9.569 \times 10^{-8}$
B:CG	-10.2267	0.152915	$1.481 \times 10^{-8}$
AB	-0.33125	0.187282	0.137204
$R^2 = 99.9684 \%$			





*Figura 3.3 Gráfico de Pareto Estandarizado para la porosidad de la estructura híbrida GP con efectos de interacción*

Como puede apreciarse del gráfico de Pareto y de los p-valores de la Tabla 3.6, el efecto de interacción (AB) para la porosidad no es significativo ( $p > 0.05$ ) y aunque la regresión calculada explica el 99.9684% de la variabilidad de los valores de porosidad al variar los valores de CP y CG, es posible simplificar el modelo eliminando el término de interacción ya que el efecto calculado para este término no es significativo al 5% del nivel de significación.

Por lo tanto, en la tabla 3.7 se muestran los resultados de regresión para la porosidad de la estructura híbrida GP sin el efecto de interacción, mientras que en la Figura 3.4 se muestra el gráfico de regresión que representa un plano en el espacio de las variables CP y CG. La ecuación de porosidad para la estructura híbrida GP será entonces:

$$\phi_{GP} = 51.6896 - 14.8068 * CP - 20.4535 * CG \quad (3.5)$$

Tabla 3.7 Resultados de regresión para porosidad de GP

POROSIDAD			
Efecto	Estimado	Error Est.	p-Valor
average	60.1533	0.0624273	-
A:CP	-16.2875	0.152915	$9.569 \times 10^{-8}$
B:CG	-10.2267	0.152915	$1.481 \times 10^{-8}$
AB	-0.33125	0.187282	0.137204
$R^2 = 99.9684 \%$			

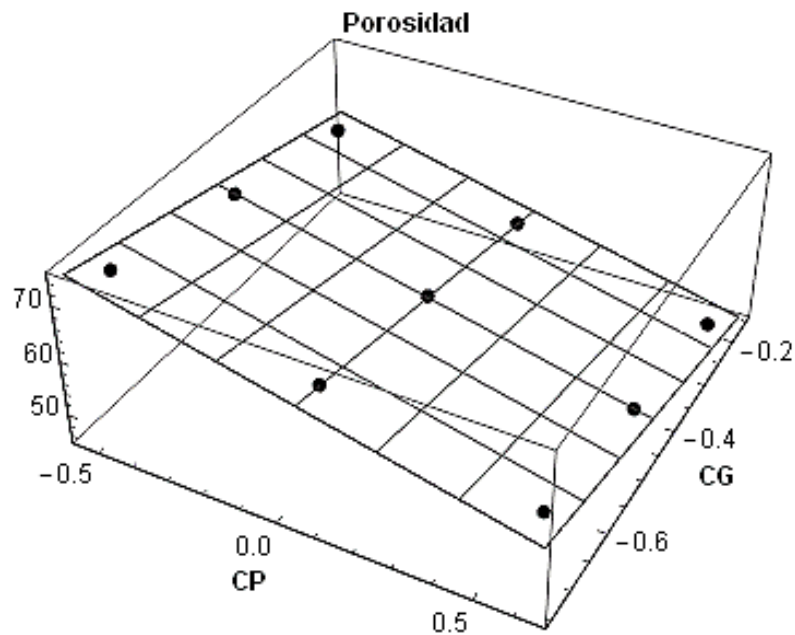


Figura 3.4 Gráfico de regresión para la porosidad en la estructura híbrida GP

La ecuación del plano hallada explica el 99.97% de la variabilidad en la variable de respuesta lo que, de acuerdo con el p-valor determinado nos permite concluir que el modelo bilineal escogido es adecuado y estadísticamente significativo al 5% de nivel de significancia.

### 3.2 Determinación del mejor régimen de impresión

Los parámetros de impresión que se variaron para analizar del mejor régimen de impresión fueron la altura de capa (AC) y el diámetro de la boquilla (DB). Para ello, de acuerdo con la Tabla 2.3, se tomó el experimento número 7 de la Tabla 2.2 para las probetas híbridas GP donde  $CP = -0.5$  y  $CG = -0.2$  que arroja una porosidad de referencia  $\phi_{Ref} = 63.26\%$  de acuerdo con los resultados de la Tabla 3.5. Para determinar el mejor régimen de impresión se utilizará el criterio de exactitud dimensional medido a través de las discrepancias en las mediciones de porosidad que implícitamente contienen las mediciones de masa y dimensiones lineales en cada régimen de impresión.

Para cada régimen se realizaron varias réplicas de mediciones de masa, lo que se refleja en la columna Tamaño de Muestra (TM) (ver Tabla 3.8). El volumen de sólido se determinó mediante el cociente entre la masa promedio ( $\bar{m}$ ) y la densidad del PLA ( $1.24 \text{ g/cm}^3$ ). Los resultados de las mediciones de masa y volumen de sólido se muestran en la Tabla 3.8.

El análisis estadístico realizado sobre las mediciones de masa permite hallar la razón F (cociente entre la varianza intergrupala y la intragrupal) igual a 382.074 con  $p \ll 0.05$  lo cual indica que hay una diferencia significativa entre las medias de los cinco regímenes al 5% de nivel de significación.

*Tabla 3.8 Resultados de las mediciones de masa*

<i>Nro</i>	<i>AC[mm]</i>	<i>DB[mm]</i>	<i>TM [adim]</i>	$\bar{m}$ [g]	$\sigma_m$ [g]	<i>Vsol[mm<sup>3</sup>]</i>
1	0.05	0.2	2	1.9095	0.0062	1534.84
2	0.05	0.4	3	2.0353	0.0098	1635.99
3	0.1	0.2	3	1.8926	0.0038	1521.26

4	0.1	0.4	2	2.0353	0.0083	1635.96
5	0.2	0.4	4	2.0511	0.0046	1648.64

El Test de Rangos Múltiples permite encontrar los grupos de medias que son estadísticamente semejantes o diferentes entre sí. En este caso se ha utilizado el criterio de Bonferroni para construir los intervalos de confianza que es más apropiado cuando la cantidad de mediciones en cada grupo no es la misma (Armstrong, 2014; Dunn, 1961). Se halla que existen dos grupos homogéneos para las medias de las mediciones de masa: los regímenes {2,4,5} y los regímenes {1,3}, o sea, no existen diferencias significativas entre las medias de los regímenes que componen estos grupos, aunque sí lo son entre ellos al 5% del nivel de significación.

Al realizar el Chequeo de Varianzas mediante el test de Bartlett se obtiene el valor de 1.9606 con  $p=0.736483$  lo que indica que no hay diferencias significativas entre las varianzas de los 5 regímenes de impresión al 95% del nivel de confianza. Esto también se demuestra en la comparación por pares donde todos los p-valores son superiores a 0.05 indicando que no existen estas diferencias significativas en cada par de varianzas al 5% del nivel de significación.

La Tabla 3.9 muestra el resumen de los resultados de los test estadísticos de comparación de muestras para las mediciones de longitud (a=largo, b=ancho, c=altura). Las razones F obtenidas en el test de ANOVA para el ancho “b” y la altura “c” indican que hay diferencias significativas entre las medias de los cinco regímenes de impresión, mientras que no ocurre así para el largo “a”. El resultado del Chequeo de Varianzas muestra que, desde el punto de vista estadístico, se pueden considerar iguales las varianzas de los cinco regímenes.

Tabla 3.9 Resultados estadísticos para las mediciones de longitud de las probetas

Lado	ANOVA		Chequeo de Varianzas		Grupos
	Razón F	p-valor	Bartlett	p-valor	
a	1.45	0.2945	2.50531	0.643686	Un solo grupo homogéneo
b	6.85	0.0082	5.65315	0.226592	{1,2,4,5} y {1,2,3,4} DS: 3 y 5
c	15.84	0.0004	3.88893	0.421247	{1,3} y {2,4,5} DS: entre grupos

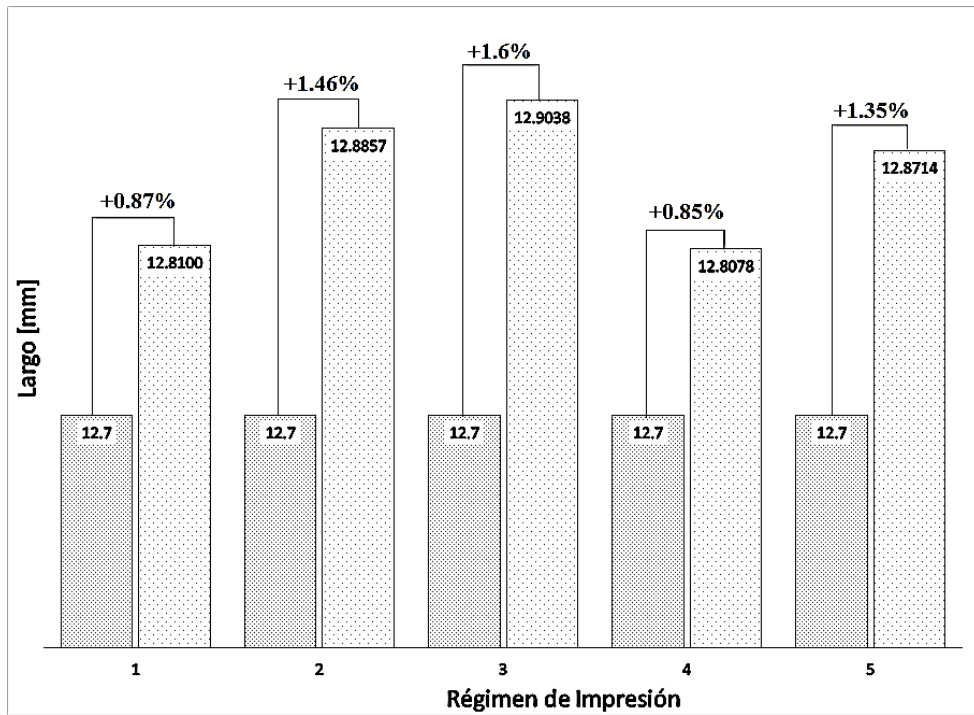


Figura 3.5 Discrepancias en error relativo porcentual entre los largos de cada régimen

En la Figura 3.5 se muestran las mediciones de largos de cada régimen de impresión junto con el error relativo porcentual respecto a la distancia teórica de 12.7 mm. Se puede apreciar que, en todos los casos, las mediciones realizadas con el proyector de perfiles sobreestiman las medidas, aunque de acuerdo al análisis estadístico, las medias de todos los regímenes se pueden considerar iguales sin diferencias significativas entre ellas. Por el

contrario, las mediciones de altura “c” han sido subestimadas en todos los casos como se aprecia en la Figura 3.6 donde se muestran los errores relativos porcentuales con respecto a la altura teórica de 25.4 mm.

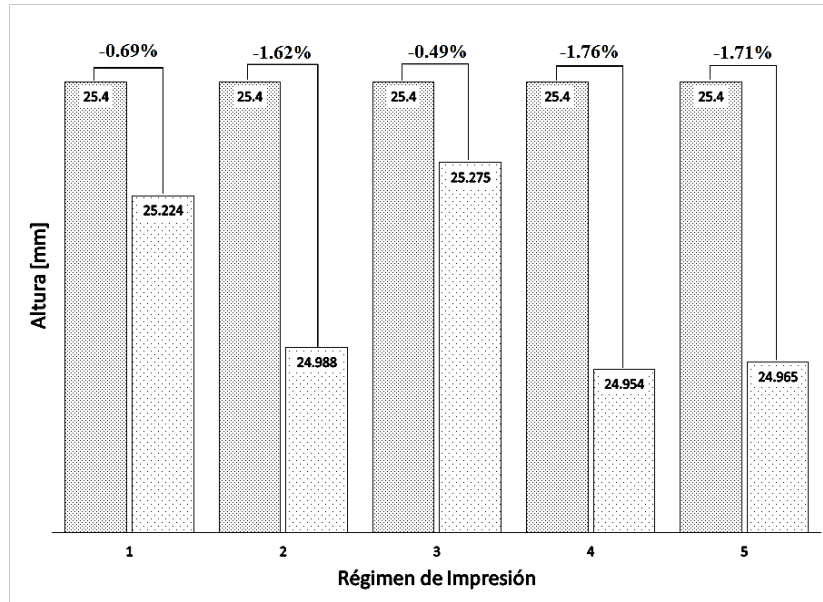


Figura 3.6 Discrepancias en error relativo porcentual entre las alturas de cada régimen

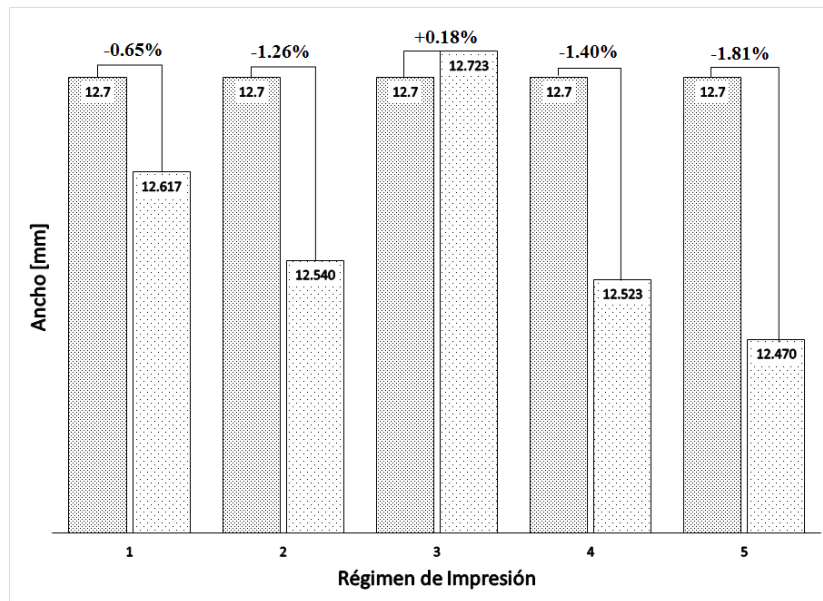


Figura 3.7 Discrepancias en error relativo porcentual entre los anchos de cada régimen

En el caso de los anchos de las probetas prismáticas de cada régimen, se nota que excepto en el régimen 3, todas las distancias han sido subestimadas, mientras que para este régimen la diferencia porcentual alcanza solo un +0.18%, como se aprecia en la Figura 3.7.

Los errores cometidos en las medidas de largo, ancho y altura de las probetas se propagan a la determinación de las porosidades de cada régimen dando como resultado que en la mayoría de los casos se subestima la porosidad con respecto a la porosidad de referencia teórica (63.26 %). El análisis estadístico realizado sobre las porosidades revela que existen diferencias significativas entre las medias de los cinco regímenes al 5% del nivel de significación (F-test=144.51 con  $p < 0.05$ ). El test de Rangos Múltiples permite determinar que hay tres grupos de medias: {2,4,5}, {1} y {3} con diferencias significativas entre ellos, no obstante, el test de Bartlett se obtiene con  $p = 0.335026$  indicando que no hay diferencias significativas entre las varianzas de cada régimen al 5% del nivel de significación.

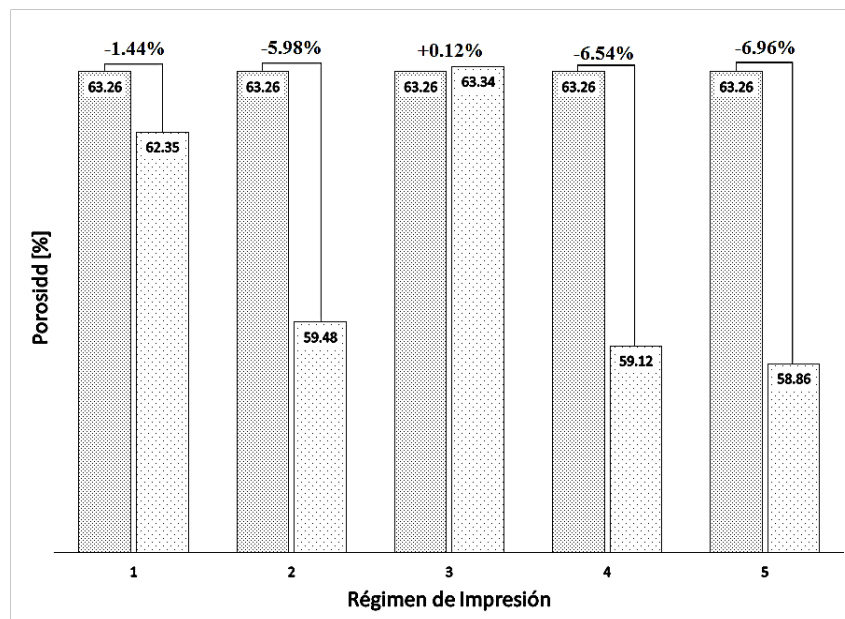


Figura 3.8 Discrepancias en error relativo porcentual entre las porosidades de cada régimen

A partir del análisis de los gráficos de barras para la porosidad y las medidas de distancia de las probetas prismáticas en cada régimen de impresión se puede ver que al sobreestimar demasiado el largo y subestimar la altura, estos efectos como que se compensan en el cálculo del volumen. Por otro lado, el ancho y la porosidad tienen comportamientos parecidos.

La Tabla 3.10 muestra los tiempos de impresión de cada régimen que como era de esperar van disminuyendo a medida que aumentan la altura de capa y el diámetro de la boquilla. Tomando como criterio las discrepancias en porosidad y la tabla de tiempos de impresión se determina que *el mejor régimen de impresión es el #3 con altura de capa de 0.1mm y diámetro de boquilla de 0.2mm*. El segundo mejor régimen sería el #1 con los valores menores de los parámetros, pero con muy altos tiempos de impresión con relación al #3 que tiene tiempos intermedios, relativamente razonables para lograr un diseño de experimento viable.

*Tabla 3.10 Tiempos de impresión de cada régimen*

<i>Régimen</i>	<i>AC[mm]</i>	<i>DB[mm]</i>	<i>T [min]</i>
1	0.05	0.2	250
2	0.05	0.4	182
3	0.1	0.2	137
4	0.1	0.4	102
5	0.2	0.4	55



### 3.3 Determinación de la calidad de la fabricación

Utilizando el régimen de impresión #3 se imprimieron probetas de los tres tipos de estructuras: P, G y GP con tres réplicas y se midieron sus masas y volúmenes para determinar la porosidad que luego se comparará con sus análogos teóricos. En la Tabla 3.11 se muestran los valores promedios de las masas y volúmenes, así como las porosidades experimentales y teóricas de cada estructura. Los parámetros de impresión son los mismos que se muestran en el epígrafe 2.5, excepto la posición de impresión que se cambió para vertical.

*Tabla 3.11 Datos para la determinación de calidad de fabricación*

<i>Est.</i>	<i>C</i>	$\phi_{Teo}$ [%]	$\bar{a}$ [mm]	$\bar{b}$ [mm]	$\bar{c}$ [mm]	$\bar{m}$ [g]	$V_{tot}$ [mm <sup>3</sup> ]	$V_{sol}$ [mm <sup>3</sup> ]	$\phi_{Exp}$ [%]
P	-0.5	64.41	12.51	12.56	25.50	1.7586	4006.07	1413.55	64.71
G	-0.2	56.52	12.75	12.56	25.58	2.2161	4094.79	1781.31	56.50
GP	-	63.26	12.59	12.48	25.57	1.9241	4017.15	1546.58	61.50

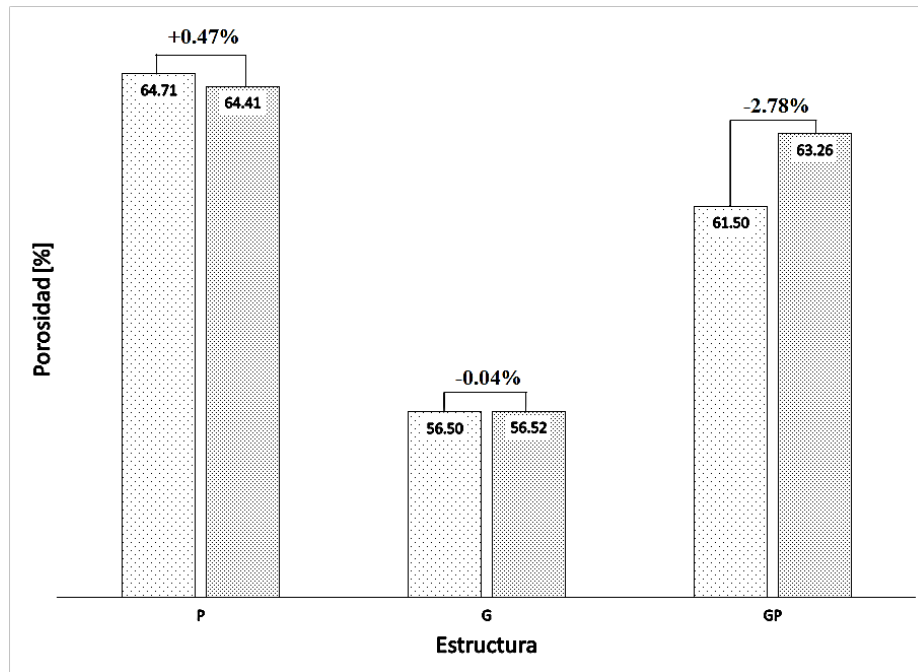


Figura 3.9 Discrepancias en la porosidad para las diferentes estructuras

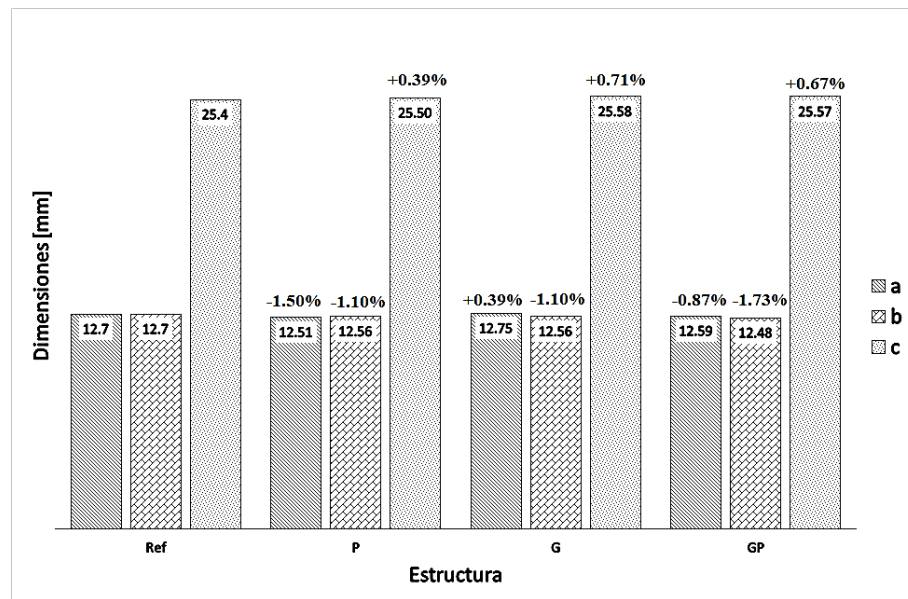


Figura 3.10 Discrepancias en las dimensiones para las diferentes estructuras

La comparación de las discrepancias en la porosidad puede apreciarse en la Figura 3.9 mientras que la Figura 3.10 nos muestra las discrepancias en las dimensiones medidas de

las probetas de diferentes estructuras. Las mediciones de distancia se utilizan para el cálculo de la porosidad y por lo tanto sus discrepancias se propagan en el error con que se determina la misma. Esto hace que el efecto de exactitud dimensional respecto a las dimensiones lineales resulte enmascarado en el cálculo de la porosidad. Por lo tanto consideramos que las discrepancias de porosidad nos debe dar el criterio decisivo de exactitud dimensional. Del análisis de la Figura 3.9 se puede concluir que *la estructura que tiene la mejor calidad de fabricación es la estructura Giroide simple (G)*.

### **3.4 Estudio de la morfología de las estructuras G, P y GP**

El estudio de morfología se basó en:

- La determinación de la influencia de la estructura y la posición en los defectos de impresión.
- La determinación del tamaño de poro de cada estructura y su comparación con el predeterminado en el diseño.
- La determinación de la razón de anisotropía de forma ( $R$ =relación entre la dimensión mayor del poro y la menor).

#### **3.4.1 Influencia de la estructura y la posición en los defectos de impresión**

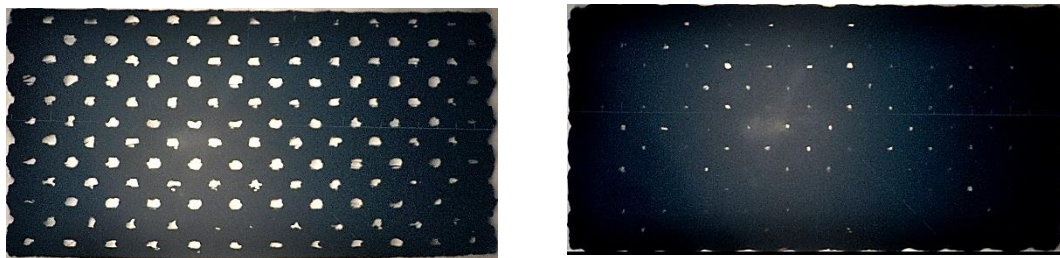
Para realizar el estudio se imprimieron andamios con estructura P, G y GP en posición horizontal y vertical. Las muestras fueron observadas a trasluz con la ayuda del proyector de perfiles modelo modelo CPJ-3025A con aumento de 10X. En las figuras 3.11-3.16 se muestran los resultados obtenidos.



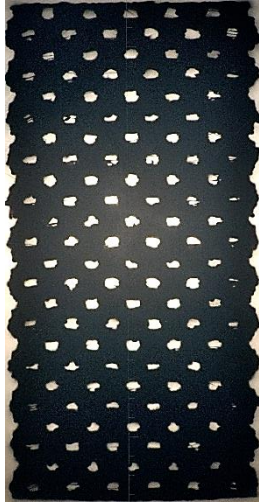
*Figura 3.11 Estructura P. Posición vertical*



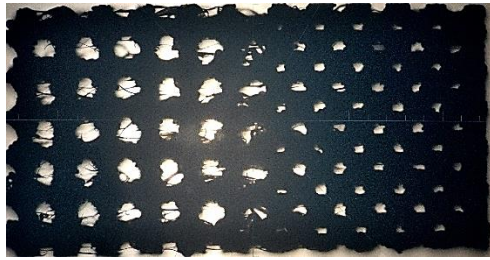
*Figura 3.12 Estructura P. Posición horizontal*



*Figura 3.13 Estructura G. Posición horizontal*



*Figura 3.14 Estructura G. Posición vertical*



*Figura 3.15 Estructura híbrida GP. Posición horizontal*



*Figura 3.16. Estructura híbrida GP. Posición vertical*

Las figuras 3.11-3.16 muestran que cuando se observa la impresión en la posición horizontal por uno de los lados, los poros se obstruyen, observándose con más intensidad en la estructura G. Los defectos de impresión se acentúan más en la estructura P, tanto para la posición vertical como la horizontal. Los poros sufren una deformación lo que se refleja en las desviaciones de R respecto a la unidad. *La menor cantidad de defectos se observan durante la impresión de la estructura G en la posición vertical.*

### 3.4.2 Determinación de tamaño de poros

El tamaño de poros teórico en las estructuras P y G se determinó a partir del análisis de segmentación de las capturas de pantalla de la cara frontal y lateral derecha de cada estructura G y P por separado. Esto se realizó así teniendo en cuenta que en la estructura híbrida GP para los valores  $CP=-0.5$  y  $CG=-0.2$ , en la zona de transición de una estructura a otra se observa una deformación de los poros dado por la calidad del enlace de la función sigmoidea dependiente del valor del parámetro de enlace ( $k=0.5$ ). En la Figura 3.17 se muestra el análisis de segmentación para P y G, mientras que en la Figura 3.18 se muestra la segmentación sobre la estructura GP.

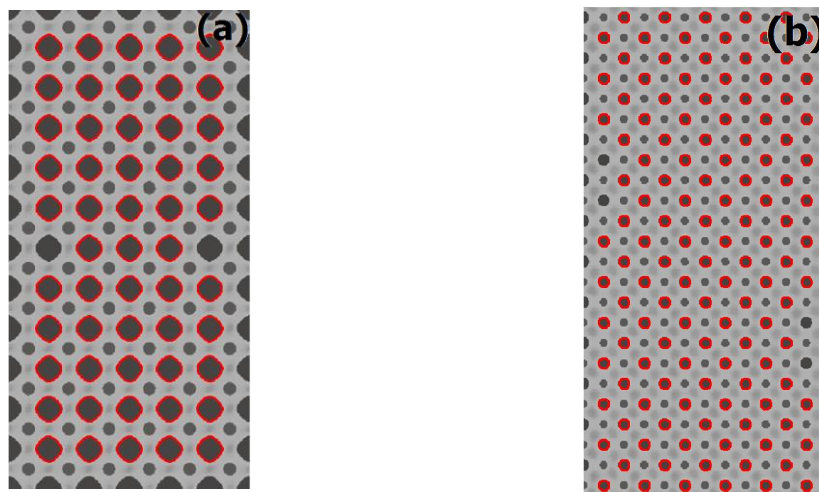


Figura 3.17 (a) segmentación sobre P (experimento #1, Tabla 2.1). (b) segmentación sobre G (experimento #5, Tabla 2.1)

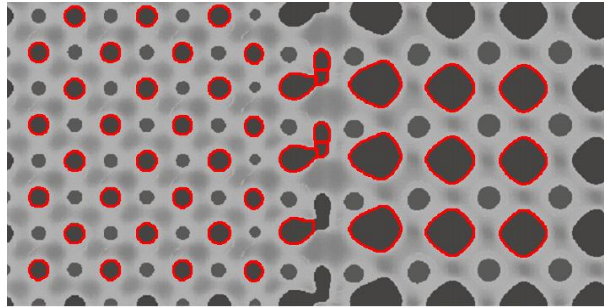


Figura 3.18 Segmentación sobre la estructura híbrida GP (experimento #7, Tabla 2.2)

Los tamaños de poros experimentales promedio de las estructuras P y G se midieron con el software ImageJ 1.53a (Figura 3.19) y fueron comparados con los obtenidos durante el diseño.

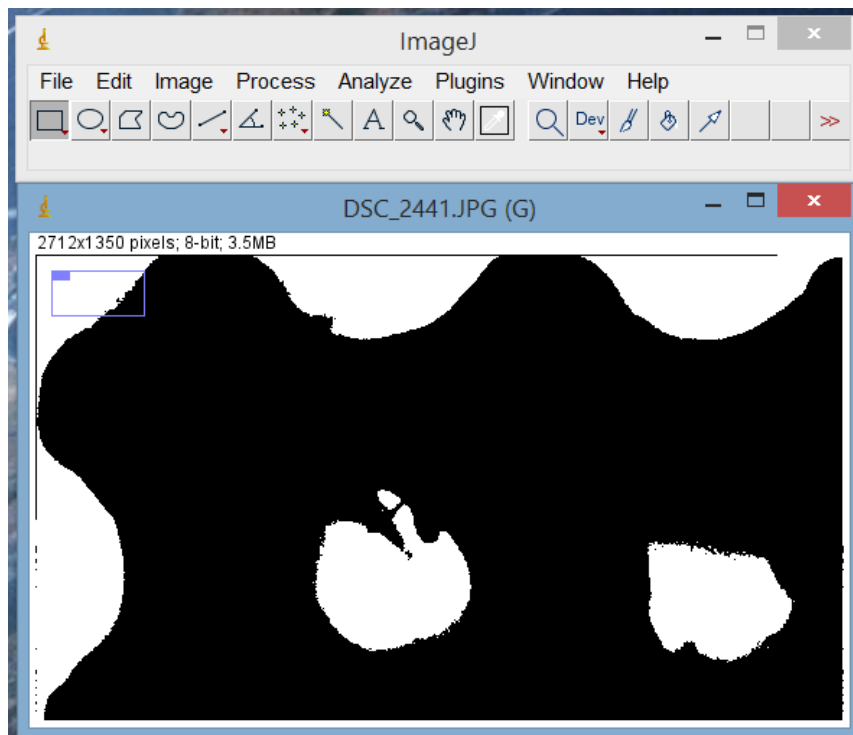


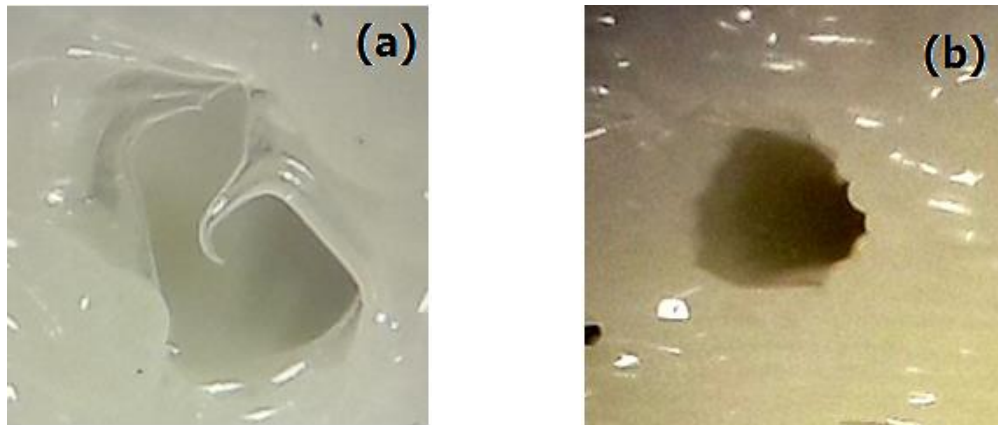
Figura 3.19 Fotografía del software ImageJ procesando una imagen

Se realizaron 10 mediciones por cada estructura. Los resultados obtenidos en las fotos del diseño fueron 1.11 mm, para la estructura P y 0.50 mm para la estructura G. Los resultados obtenidos del software son 1.26 mm y 0.53 mm, para un error de 13.5 % y 5.7 %, respectivamente.

respectivamente. Como se puede observar, la estructura P presenta mayor error relativo, lo que puede estar dado por mostrar la mayor anisotropía debido a defectos de impresión o las condiciones de impresión. *La estructura que presenta el menor error relativo es la G.*

### 3.4.3 Determinación de la anisotropía de forma

Las mediciones de la razón de anisotropía de forma fueron realizadas con el software ImageJ. Para la misma se tomaron 10 poros de la estructura P y 10 de la estructura G. Las distorsiones en la forma del poro pueden observarse en la Figura 3.20 para la zona P y la zona G en la estructura híbrida GP, correspondiente al experimento #7 de la Tabla 2.2.



*Figura 3.20 Estructura híbrida GP. (a) Poro de la estructura P, (b) Poro de la estructura G*

Los valores medios de la razón de anisotropía se corresponden con  $(84.1/37.13) R=2.27$ , para la estructura P y  $(106.61/101.12) R=1.05$ , para la estructura G. En la Tabla 3.12 se muestra un resumen de los parámetros morfológicos medidos a las estructuras.

Del análisis de los resultados de la Tabla 3.12 se puede determinar que aunque la estructura P presenta la menor razón de anisotropía teórica, al fabricar la estructura híbrida GP los poros de esta estructura se deforman más que los poros de la estructura G, lo que se refleja



en el porcentaje de error relativo que es del 124% para P comparado con el 1.94% de la estructura G.

*Tabla 3.12 Resumen de los parámetros medidos.*

GP	CP	CG	TP <sub>P</sub> [mm]	TP <sub>G</sub> [mm]	R	CU [mm]	$\phi_{GP}$ [%]
Diseño	-0.5	-0.2	1.25	0.53	P→1.01 G→1.03	2.12	63.26
Fabricación	-	-	1.11	0.50	P→2.27 (124%) G→1.05 (1.94%)	-	63.34

Por lo tanto, del análisis de la morfología de poros, teniendo en cuenta la razón de anisotropía de forma, se puede concluir que la mejor estructura en términos de exactitud dimensional es la Giroide (G) pues presenta el menor error relativo.

### **3.5 Conclusiones parciales del Capítulo**

1. El análisis de regresión muestra que en los tres tipos de estructuras P, G y GP, los modelos que relacionan la constante de diseño con la porosidad y el tamaño de poros son lineales y sus coeficientes son significativamente diferentes de cero al 95% del nivel de confianza.
2. Tomando como criterios las discrepancias en porosidad y dimensiones lineales, así como los tiempos de impresión, se determina que el mejor régimen de impresión es el #3 con altura de capa de 0.1mm y diámetro de boquilla de 0.2mm.
3. Tomando como criterio decisivo las discrepancias en porosidad se determina que la estructura Giroide (G) es la que presenta la mayor calidad entendida en términos de conformidad con las especificaciones.

4. El análisis morfológico sobre la estructura híbrida GP revela que la estructura Giroide es la que presenta la menor cantidad de defectos de impresión por inspección visual, es la que tiene la menor discrepancia en los tamaños de poros y la que presenta el menor error relativo en la discrepancia de la razón de anisotropía de forma.
5. La estructura Giroide (G) constituye la mejor variante de andamio a imprimir de conformidad con las especificaciones en cuanto a que tiene la menor discrepancia en porosidad y dimensiones lineales entre el diseño y el producto fabricado. Además es la que mejor mantiene las características morfológicas de tamaño y forma de los poros en la hibridación.

## CONCLUSIONES

Como resultado final del trabajo desarrollado, se ha podido arribar a las siguientes conclusiones:

1. En el diseño y la fabricación de andamios para injerto de tejido óseo, el método de fabricación por deposición fundida usando como material el PLA y el diseño paramétrico implícito con estructuras triplemente periódicas, permiten mayor control sobre las propiedades del andamio y se acerca más a la reproducción de la estructura interna del hueso.
2. La calidad de un andamio para injerto de tejido óseo puede medirse por su dimensión de conformidad con las especificaciones que comprende la cuantificación de las discrepancias entre el diseño y el producto fabricado en cuanto a porosidad y dimensiones lineales.
3. La determinación del mejor régimen de impresión, definido como la combinación de altura de capa y diámetro de boquilla de la impresora, así como la mejor variante de andamio para injerto de tejido óseo, pueden determinarse mediante diseños de experimentos apropiados que, apoyados en el uso de diferentes técnicas computacionales y experimentales, permitan cuantificar las discrepancias entre los modelos digitales y los productos fabricados en cuanto a porosidad y dimensiones lineales de las probetas.
4. Mediante la cuantificación de las discrepancias entre el modelo digital y el producto fabricado se determinó que el mejor régimen de impresión tiene altura de capa de 0.1 mm y diámetro de boquilla de 0.2 mm.

5. Mediante la cuantificación de las discrepancias entre el modelo digital y el producto fabricado se determinó que la mejor variante de andamio a imprimir tiene estructura tipo Giroide (G), lo que se sustenta en la minimización de estas discrepancias con respecto a las otras estructuras (P y la hibridación GP) y en el análisis morfológico de la estructura híbrida.

## RECOMENDACIONES

Basadas en las conclusiones obtenidas y para la extensión futura del presente trabajo, se realizan las siguientes recomendaciones:

1. Realizar estudios de propiedades mecánicas de los andamios, ya sean experimentales o computacionales, para incluirlos en la dimensión de desempeño ampliando el concepto de calidad.
2. Incluir otros parámetros de fabricación como la temperatura de boquilla, velocidad de extrusión, trayectoria de boquilla y dirección de impresión en los estudios del régimen de impresión y para comprender la influencia de estos factores en las propiedades mecánicas de los andamios.
3. Realizar experimentos de microtomografía y/o microscopía electrónica en los andamios, para el estudio de la morfología de poros.
4. Utilizar diferentes técnicas para la determinación de la porosidad experimental que permitan corroborar los resultados del método gravimétrico empleado.
5. Desarrollar un esquema de optimización de las propiedades mecánicas y de transporte (permeabilidad) de los andamios teniendo en cuenta los factores de diseño y fabricación y las discrepancias entre el producto fabricado y el diseño digital.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A, R.; A, F.; H, E.-D.H, A.-T.,2017. "Determination of Pore Size, Porosity and Pore Size Distribution of Woven Structures by Image Analysis Techniques". *Journal of Textile Science & Engineering*, 7(5). doi:10.4172/2165-8064.1000314
- Abbasi, N.; Hamlet, S.; Love, R. M.Nguyen, N.-T.,2020. "Porous scaffolds for bone regeneration". *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 5(1), 1-9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsamd.2020.01.007>
- Afshar, M.; Anaraki, A. P.; Montazerian, H.Kadkhodapour, J.,2016. "Additive manufacturing and mechanical characterization of graded porosity scaffolds designed based on triply periodic minimal surface architectures". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.05.027>
- Ahmadi, S. M.; Yavari, S. A.; Wauthle, R.; Pouran, B.; Schrooten, J.; Weinans, H.Zadpoor, A. A.,2015. "Additively Manufactured Open-Cell Porous Biomaterials Made from Six Different Space-Filling Unit Cells: The Mechanical and Morphological Properties". *Materials*, 8, 1871-1896. doi:10.3390/ma8041871
- Al-Ketan, O.; Lee, D.-W.; Rowshan, R.Al-Rub, R. K. A.,2019. "Functionally graded and multi-morphology sheet TPMS lattices: Design, manufacturing, and mechanical properties". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 102, 103520.

- Alagoz, A. S.Hasirci, V.,2019. "3D printing of polymeric tissue engineering scaffolds using open-source fused deposition modeling". *Emergent Materials*. doi:10.1007/s42247-019-00048-2
- Alburquerque, A. J.,2014. Optimización y caracterización de piezas de PLA fabricadas mediante técnicas aditivas. (Grado en Ingeniería en Tecnologías Industriales), Universidad Carlos III de Madrid,
- Alias, M. A.Buenzli, P. R.,2018. "Osteoblasts infill irregular pores under curvature and porosity controls: A hypothesis-testing analysis of cell behaviours". *BUSCAR arXiv:1711.08548v2 [q-bio.CB] 6 Apr 2018*.
- Alizadeh-Osgouei, M.; Li, Y.; Vahid, A.; Ataee, A.Wen, C.,2020. "High strength porous PLA gyroid scaffolds manufactured via fused deposition modeling for tissue-engineering applications". *Smart Materials in Medicine*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.smain.2020.10.003>
- Almsherqi, Z.; Margadant, F.Deng, Y.,2012. "A look through 'lens' cubic mitochondria". *Interface Focus*, 2(5), 539-545. doi:doi:10.1098/rsfs.2011.0120
- Aly, A. F.; Agameia, A.; Eldesouky, A. S.Sharaf, M. A.,2011. "Scaffold Development and Characterization Using CAD System". *American Journal of Biomedical Sciences*, 3(4), 268-277. doi:10.5099/aj110400268
- Amirkhani, S.; Bagheri, R.Zehtab Yazdi, A.,2012. "Effect of pore geometry and loading direction on deformation mechanism of rapid prototyped scaffolds". *Acta Materialia*, 60(6), 2778-2789. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actamat.2012.01.044>

- An, J.; Teoh, J. E. M.; Suntornnond, R.Chua, C. K.,2015. "Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues". *Engineering*, 1(2), 261-268.
- Anderson, D.; Davis, H.; Nitsche, J.Scriven, L.,1990. Periodic surfaces of prescribed mean curvature. In *Physics of amphiphilic layers* (pp. 130-130): Springer.
- Anovitz, L. M.Cole, D. R.,2015. "Characterization and Analysis of Porosity and Pore Structures ". *Reviews in Mineralogy & Geochemistry*, 80, 61-164. doi:<http://dx.doi.org/10.2138/rmg.2015.80.04>
- Armstrong, R. A.,2014. "When to use the Bonferroni correction". *Ophthalmic & Physiological Optics*(1475-1313 (Electronic)).
- Standard Test Method for Compressive Properties of Rigid Plastics, (2015).
- ASTM-F2450–10.2010. "Standard Guide for Assessing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue-Engineered Medical Products". In (pp. 1-10). United States: ASTM International.
- Avila, S. N. C.,2017. Análisis de la influencia de los parámetros del proceso en las propiedades mecánicas de partes fabricadas mediante Modelado por Deposición Fundida. (Mecatrónica y Sistemas Mecánicos Tesis de Maestría), Universidad Autónoma de San Luis de Potosí,
- Babaie, E.Bhaduri, S. B.,2018. "Fabrication Aspects of Porous Biomaterials in Orthopedic Applications: A Review". *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 4(1), 1-39. doi:10.1021/acsbmaterials.7b00615



- Baptista, R.Guedes, M.,2021. "Morphological and mechanical characterization of 3D printed PLA scaffolds with controlled porosity for trabecular bone tissue replacement". *Materials Science and Engineering: C*, 118, 111528. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111528>
- Bhushan, B.Caspers, M.,2017. "An overview of additive manufacturing (3D printing) for microfabrication". *Microsyst. Technol.*, 23(4), 1117–1124. doi:10.1007/s00542-017-3342-8
- Bidan, C. M.; Wang, F. M.Dunlop, J. W. C.,2013. "A three-dimensional model for tissue deposition on complex surfaces". *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 16(10), 1056-1070. doi:10.1080/10255842.2013.774384
- Blanquer, S. B.; Werner, M.; Hannula, M.; Sharifi, S.; Lajoinie, G. P.; Eglin, D.; Hyttinen, J.; Poot, A. A.Grijpma, D. W.,2017. "Surface curvature in triply-periodic minimal surface architectures as a distinct design parameter in preparing advanced tissue engineering scaffolds". *BioFa*, 9(2), 025001.
- Bobbert, F.; Lietaert, K.; Eftekhari, A. A.; Pouran, B.; Ahmadi, S.; Weinans, H.Zadpoor, A.,2017. "Additively manufactured metallic porous biomaterials based on minimal surfaces: A unique combination of topological, mechanical, and mass transport properties". *Acta Biomaterialia*, 53, 572-584.
- Boccaccio, A.; Uva, A. E.; Fiorentino, M.; Lamberti, L.Monno, G.,2016. "A Mechanobiology-based Algorithm to Optimize the Microstructure Geometry of

Bone Tissue Scaffolds". *International Journal of Biological Sciences*, 12(1), 1-17.  
doi:10.7150/ijbs.13158

Bravo, A. J. D. M.,2017. Propiedades mecánicas de componentes fabricados mediante modelado por deposición fundida. (Grado en Ingeniería Mecánica), Universidad de La Laguna,

Buckman, J.; Bankole, S. A.; Zihms, S.; Lewis, H.; Couples, G. Corbett, P. W. M.,2017. "Quantifying Porosity through Automated Image Collection and Batch Image Processing: Case Study of Three Carbonates and an Aragonite Cemented Sandstone". *Geosciences*, 70(7).

Campoli, G.; Borleffs, M. S.; Yavari, S. A.; Wauthle, R.; Weinans, H. Zadpoor, A. A.,2013. "Mechanical properties of open-cell metallic biomaterials manufactured using additive manufacturing ". *Materials and Design*, 49, 957–965.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2013.01.071>

Carassus, H.; Guérin, J. D.; Morvan, H.; Haugou, G.; Markiewicz, E. Guérard, S.,2020. Numerically-based evaluation of the dynamic behaviour of typical triply periodic minimal surface additively-manufactured structures. Paper presented at the DYMAT Winter School 2020, Les Houches School of Physics.

Carmo, M. P. d.,1976. Differential Geometry of Curves and Surfaces. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, Inc.

- Casavola, C.; Cazzato, A.; Moramarco, V. Pappalettere, C., 2016. "Orthotropic mechanical properties of fused deposition modelling parts described by classical laminate theory". *Materials and Design*, 90, 453-458.
- Castro, A. P. G.; Pires, T.; Santos, J. E.; Gouveia, B. P. Fernandes, P. R., 2019. "Permeability versus Design in TPMS Scaffolds". *Materials*, 12(1313).
- Chacón, J. M.; Caminero, M. A.; García-Plaza, E. Núñez, P. J., 2017. "Additive manufacturing of PLA structures using fused deposition modelling: Effect of process parameters on mechanical properties and their optimal selection". *Materials & Design*, 124, 143-157.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.03.065>
- Chandra, P. K.; Soker, S. Atala, A., 2020. Tissue engineering: current status and future perspectives. In R. Lanza; R. Langer; J. P. Vacanti A. Atala (Eds.), *Principles of Tissue Engineering* (5th ed.). United States of America: Elsevier Inc.
- Charbonnier, B.; Manassero, M.; Bourguignon, M.; Decambron, A.; El-Hafci, H.; Morin, C.; Leon, D.; Bensidoum, M.; Corsia, S.; Petite, H.; Marchat, D. Potier, E., 2020. "Custom-made macroporous bioceramic implants based on triply-periodic minimal surfaces for bone defects in load-bearing sites". *Acta Biomaterialia*, 109, 254-266.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.016>
- Cheah, C. M.; Chua, C. K.; Leong, K. F. Chua, S. W., 2003a. "Development of a Tissue Engineering Scaffold Structure Library for Rapid Prototyping. Part 1: Investigation

and Classification". *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 21(4), 291-301. doi:10.1007/s001700300034

Cheah, C. M.; Chua, C. K.; Leong, K. F.; Chua, S. W., 2003b. "Development of a Tissue Engineering Scaffold Structure Library for Rapid Prototyping. Part 2: Parametric Library and Assembly Program". *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 21(4), 302-312. doi:10.1007/s001700300035

Chohan, J. S.; Singh, R.; Boparai, K. S.; Penna, R.; Fraternali, F., 2017. "Dimensional accuracy analysis of coupled fused deposition modeling and vapour smoothing operations for biomedical applications". *Composites Part B*. doi:10.1016/j.compositesb.2017.02.045

Chuan, D.; Fan, R.; Wang, Y.; Ren, Y.; Wang, C.; Du, Y.; Zhou, L.; Yu, J.; Gu, Y.; Chen, H.; Guo, G., 2020. "Stereocomplex poly(lactic acid)-based composite nanofiber membranes with highly dispersed hydroxyapatite for potential bone tissue engineering". *Composites Science and Technology*, 192(108107).

Clarke, D. A.; Dolamore, F.; Fee, C. J.; Galvosas, P.; Holland, D. J., 2020. "Investigation of flow through triply periodic minimal surface-structured porous media using MRI and CFD". *Chemical Engineering Science*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ces.2020.116264>

Coelho, P. G.; Hollister, S. J.; Flanagan, C. L.; Fernandes, P. R., 2015. "Bioresorbable scaffolds for bone tissue engineering: Optimal design, fabrication, mechanical testing and scale-size effects analysis". *Medical Engineering & Physics*, 000, 1-10.

- Cuan-Urquizo, E.; Barocio, E.; Tejada-Ortigoza, V.; Pipes, R. B.; Rodriguez, C. A. Roman-Flores, A., 2019. "Characterization of the mechanical properties of FFF structures and materials: A review on the experimental, computational and theoretical approaches". *Materials*, 12(6), 895.
- Cuan-Urquizo, E.; Yang, S. Bhaskar, A., 2015. Mechanical characterisation of additively manufactured material having lattice microstructure. Paper presented at the IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.
- Cvijović, D. Klinowski, J., 1992. "The T and CLP families of triply periodic minimal surfaces. Part 1. Derivation of parametric equations". *Journal de Physique I*, 2(2), 137-147.
- Deng, Y. Mieczkowski, M., 1998. "Three-dimensional periodic cubic membrane structure in the mitochondria of amoebae *Chaos carolinensis*". *Protoplasma*, 203, 16-25.
- Dias, M. R.; Fernandes, P. R.; Guedes, J. M. Hollister, S. J., 2012. "Permeability analysis of scaffolds for bone tissue engineering". *Journal of Biomechanics*, 20, 938-944.
- Do, A.-V.; Khorsand, B.; Geary, S. M. Salem, A. K., 2015. "3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications". *Advanced Healthcare Materials*, 4(12), 1742-1762. doi:10.1002/adhm.201500168
- Doktor, T.; Kytýř, D.; Valach, J. Jiroušek, O., 2010. Assessment of pore size distribution using image analysis. Paper presented at the 9th Youth Symposium on Experimental Solid Mechanics, Trieste, Italy.

- Dorati, R.; DeTrizio, A.; Modena, T.; Conti, B.; Benazzo, F.; Gastaldi, G. Genta, I., 2017. "Biodegradable Scaffolds for Bone Regeneration Combined with Drug-Delivery Systems in Osteomyelitis Therapy". *Pharmaceuticals*, 10(96), 1-21.
- Doube, M.; Kłosowski, M. M.; Arganda-Carreras, I.; Cordelières, F. P.; Dougherty, R. P.; Jackson, J. S.; Schmid, B.; Hutchinson, J. R. Shefelbine, S. J., 2010. "BoneJ: Free and extensible bone image analysis in ImageJ". *Bone*, 47(6), 1076-1079. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.023>
- Du, X.; Fu, S. Zhu, Y., 2018. "3D printing of ceramic-based scaffolds for bone tissue engineering: an overview". *Journal of Materials Chemistry B*, 6, 4397-4412. doi:10.1039/c8tb00677f
- Dubinenko, G. E.; Zinoviev, A. L.; Bolbasov, E. N.; Novikov, V. T. Tverdokhlebov, S. I., 2019. "Preparation of Poly(L-lactic acid)/Hydroxyapatite composite scaffolds by fused deposit modeling 3D printing". *Materials Today: Proceedings*, 22, 228-234.
- Dunn, O. J., 1961. "Multiple Comparisons among Means". *Journal of the American Statistical Association*, 56(293), 52-64. doi:10.1080/01621459.1961.10482090
- Eltom, A.; Zhong, G. Muhammad, A., 2019. "Scaffold techniques and designs in tissue engineering functions and purposes: a review". *Advances in Materials Science and Engineering*, 2019.
- Espinal, L., 2012. Porosity and its measurement. In E. N. Kaufmann (Ed.), *Characterization of Materials*: John Wiley & Sons, Inc.

- Farah, S.; Anderson, D. G.Langer, R.,2016. "Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 367-392. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.012>
- Farzadi, A.; Solati-Hashjin, M.; Asadi-Eydivand, M.Osman, N. A. A.,2014. "Effect of Layer Thickness and Printing Orientation on Mechanical Properties and Dimensional Accuracy of 3D Printed Porous Samples for Bone Tissue Engineering". *PLOS ONE*, 9(9 e108252.). doi:doi:10.1371/journal.pone.0108252
- Fogden, A.Hyde, S. T.,1992. "Parametrization of triply periodic minimal surfaces. II. Regular class solutions". *Acta Crystallographica Section A*, 48(4), 575-591. doi:doi:10.1107/S0108767392002885
- Foroughi, F.; Bigham, A.; Ghomi, E. R.; Rafienia, M.; Luo, H.; Khosravi, F.Ramakrishna, S.,2020. "Multifunctional Bone Scaffolds: From Regeneration to Bone Cancer Therapy". *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*, 27(5). doi:10.26717/BJSTR.2020.27.004572
- Gandy, P. J. F.; Bardhan, S.; Mackay, A. L.Klinowski, J.,2001. "Nodal surface approximations to the P,G,D and I-WP triply periodic minimal surfaces". *Chemical Physics Letters*, 336(3), 187-195. doi:[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)01418-4](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)01418-4)
- Gendviliene, I.; Simoliunas, E.; Rekstyte, S.; Malinauskas, M.; Zaleckas, L.; Jeglevicius, D.; Bukelskiene, V.Rutkunas, V.,2020. "Assessment of the morphology and

dimensional accuracy of 3D printed PLA and PLA/HAp scaffolds". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103616>

Giannitelli, S. M.; Accoto, D.; Trombetta, M. Rainer, A., 2014. "Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering". *Acta Biomaterialia*, 10(2), 580-594. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.10.024>

Gibson, L. J. Ashby, M. F., 1999. Cellular solids: structure and properties: University Press.

Giorgi, M.; Gallo, N.; Madaghiele, M. Morabito, A., 2019. Morphological and Mechanical Characterization of P-Scaffolds with Different Porosity. In (pp. 361-372).

Gleadall, A.; Visscher, D.; Yang, J.; Thomas, D. Segal, J., 2018. "Review of additive manufactured tissue engineering scaffolds: relationship between geometry and performance". *Burns & Trauma*, 6(1), 19. doi:10.1186/s41038-018-0121-4

Gómez, S.; Vlad, M. D.; López, J. Fernández, E., 2016. "Design and properties of 3D scaffolds for bone tissue engineering". *Acta Biomaterialia*, 42, 341-350. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.032>

Gonabadi, H.; Yadav, A. Bull, S. J., 2020. "The effect of processing parameters on the mechanical characteristics of PLA produced by a 3D FFF printer". *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 111, 695-709. doi:<https://doi.org/10.1007/s00170-020-06138-4>



- Gong, R. H. Newton, A., 1992. "Image-analysis Techniques. Part I: The Measurement of Pore-size Distribution". *Journal of The Textile Institute*, 82(2), 253-268.
- Gorguluarslan, R. M.; Choi, S.-K. Saldana, C. J., 2017. "Uncertainty quantification and validation of 3D lattice scaffolds for computer-aided biomedical applications". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 71, 428-440.
- Gregor, A.; Filová, E.; Novák, M.; Kronek, J.; Chlup, H.; Buzgo, M.; Blahnová, V.; Lukášová, V.; Bartoš, M.; Nečas, A. Hošek, J., 2017. "Designing of PLA scaffolds for bone tissue replacement fabricated by ordinary commercial 3D printer". *Journal of Biological Engineering*, 11(31), 1-21. doi:10.1186/s13036-017-0074-3
- Guan, K.; Wang, Z.; Gao, M.; Li, X. Zeng, X., 2013. "Effects of processing parameters on tensile properties of selective laser melted 304 stainless steel". *Materials and Design*, 50, 581-586.
- Han, C.; Li, Y.; Wang, Q.; Wen, S.; Wei, Q.; Yan, C.; Hao, L.; Liu, J. Shi, Y., 2018. "Continuous functionally graded porous titanium scaffolds manufactured by selective laser melting for bone implants". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.01.013>
- Hanzl, P.; Zetek, M.; Bakša, T. Kroupa, T., 2015. "The Influence of Processing Parameters on the Mechanical Properties of SLM Parts". *Procedia Engineering*, 100, 1405-1413.
- Harbich, K.-W.; Fensch-Kleemann, F. E.; Rohl-Kuhn, B. Klobes, P., 2002. Nondestructive Characterization of Porous Ceramics by X-Ray Refraction In B. M. F. Rodriguez-

Reinoso, J. Rouquerol and K.K. Unger (Ed.), *Studies in Surface Science and Catalysis* (Vol. 144). Germany: Elsevier Science B.V.

Hollister, S. J.,2005. "Porous scaffold design for tissue engineering". *Nature Materials*, 4(7), 518-524. doi:10.1038/nmat1421

Huang, X.; Zhang, S.; Hu, Q.; Lang, L.; Gong, S.Nielsen, K. B.,2018. "Coupling Effect of Unit Cell Topology and Forming Orientation on the Ti6Al4V Porous Structures Fabricated Using Selective Laser Melting". *Advanced Engineering Materials*(1800737), 1-7. doi:10.1002/adem.201800737

Huang, Y.-H.; Jakus, A. E.; Jordan, S. W.; Dumanian, Z.; Parker, K.; Zhao, L.; Patel, P. K.Shah, R. N.,2019. "Three-Dimensionally Printed Hyperelastic Bone Scaffolds Accelerate Bone Regeneration in Critical-Size Calvarial Bone Defects". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 143(5), 1397-1407.

Hussein, A.; Hao, L.; Yan, C.; Everson, R.Young, P.,2013. "Advanced lattice support structures for metal additive manufacturing". *Journal of Materials Processing Technology*, 213, 1019–1026. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2013.01.020>

Jenkins, T. L.Little, D.,2019. "Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters". *npj Regenerative Medicine*, 4(1), 15. doi:10.1038/s41536-019-0076-5

Joukainen, A.; Pihlajamäki, H.; Mäkelä, E. A.; Ashammakhi, N.; Viljanen, J.; Pätiälä, H.; Kellomäki, M.; Törmälä, P.Rokkanen, P.,2000. "Strength retention of self-

reinforced drawn poly-L/DL-lactide 70/30 (SR-PLA70) rods and fixation properties of distal femoral osteotomies with these rods. An experimental study on rats". *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 11(12), 1411-1428.  
doi:10.1163/156856200744318

Jung, Y.Torquato, S.,2005. "Fluid permeabilities of triply periodic minimal surfaces".  
*Physical Review E*, 72(5), 056319.

Kanczler, J. M.; Wells, J. A.; Gibbs, D. M. R.; Marshall, K. M.; Tang, D. K. O.Oreffo, R. O. C.,2020. Bone tissue engineering and bone regeneration. In R. Lanza;R. Langer;J. P. VacantiA. Atala (Eds.), *Principles of Tissue Engineering* (5th ed.). United States of America: Elsevier Inc.

Kapfer, S. C.; Hyde, S. T.; Mecke, K.; Arns, C. H.Schröder-Turk, G. E.,2011. "Minimal surface scaffold designs for tissue engineering". *Biomaterials*, 32(29), 6875-6882.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.012>

Karcher, H.,1989. "The triply periodic minimal surfaces of Alan Schoen and their constant mean curvature companions". *manuscripta mathematica*, 64(3), 291-357.  
doi:10.1007/BF01165824

Karcher, H.Polthier, K.,1996. "Construction of triply periodic minimal surfaces".  
*Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 354(1715), 2077-2104.

- Kim, H.; Lin, Y.Tseng, T.-L. B.,2018. "A review on quality control in additive manufacturing". *Rapid Prototyping Journal*, 24(3), 645-669. doi:10.1108/RPJ-03-2017-0048
- Kim, J. Y.; Jin, G.-Z.; Park, I. S.; Kim, J.-N.; Chun, S. Y.; Park, E. K.; Kim, S.-Y.; Yoo, J.; Kim, S.-H.; Rhie, J.-W.Cho, D.-W.,2010. "Evaluation of Solid Free-Form Fabrication-Based Scaffolds Seeded with Osteoblasts and Human Umbilical Vein Endothelial Cells for Use In Vivo Osteogenesis". *Tissue Engineering: Part A*, 16(7), 2229-2236. doi:10.1089/ten.tea.2009.0644
- Klobes, P.; Meyer, K.Munro, R. G. (2006). *Porosity and Specific Surface Area Measurements for Solid Materials*. Retrieved from
- Knychala, J.; Bouropoulos, N.; Catt, C.; Katsamenis, O.; Please, C.Sengers, B.,2013. "Pore geometry regulates early stage human bone marrow cell tissue formation and organisation". *Annals of biomedical engineering*, 41(5), 917-930.
- Laureto, J. J.Pearce, J. M.,2018. "Anisotropic mechanical property variance between ASTM D638-14 type i and type iv fused filament fabricated specimens". *Polymer Testing*, 68, 294-301. doi:<https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.04.029>
- Lee, D.-W.; Khan, K. A.Abu Al-Rub, R. K.,2017. "Stiffness and yield strength of architected foams based on the Schwarz Primitive triply periodic minimal surface". *International Journal of Plasticity*, 95, 1-20. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijplas.2017.03.005>

- Lee, J. S.; Cha, H. D.; Shim, J. H.; Jung, J. W.; Kim, J. Y. Cho, D. W., 2012. "Effect of pore architecture and stacking direction on mechanical properties of solid freeform fabrication-based scaffold for bone tissue engineering". *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100(7), 1846-1853.
- Li, M.; Zhu, L.; Li, J. Zhang, K., 2021. "Design optimization of interconnected porous structures using extended triply periodic minimal surfaces". *Journal of Computational Physics*, 425(109909).
- Lipowiecki, M.; Ryvolová, M.; Tottosi, A.; Kolmer, N.; Naher, S.; Brennan, S. A.; Vázquez, M. Brabazon, D., 2014. "Permeability of rapid prototyped artificial bone scaffold structures". *Journal of Biomedical Materials Research A*, 102A(11), 4127-4135. doi:10.1002/jbm.a.35084
- Liu, C.; Law, A. C. C.; Roberson, D. Kong, Z. J., 2019. "Image analysis-based closed loop quality control for additive manufacturing with fused filament fabrication". *Journal of Manufacturing Systems*, 51, 75-86.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2019.04.002>
- Liu, F.; Mao, Z.; Zhang, P.; Zhang, D. Z.; Jiang, J. Ma, Z., 2018a. "Functionally graded porous scaffolds in multiple patterns: New design method, physical and mechanical properties". *Materials & Design*, 160, 849-860.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.09.053>

- Liu, F.; Zhang, D. Z.; Zhang, P.; Zhao, M.Jafar, S.,2018b. "Mechanical properties of optimized diamond lattice structure for bone scaffolds fabricated via selective laser melting". *Materials*, 11(3), 374.
- Liu, H.; Ahlinder, A.; Yassin, M. A.; Finne-Wistrand, A.Gasser, T. C.,2020. "Computational and experimental characterization of 3D-printed PCL structures toward the design of soft biological tissue scaffolds". *Materials and Design*, 188(108488).
- Lu, Y.; Cheng, L.; Yang, Z.; Li, J.Zhu, H.,2020a. "Relationship between the morphological, mechanical and permeability properties of porous bone scaffolds and the underlying microstructure". *PLOS ONE*, 15(9)(e0238471).  
doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238471>
- Lu, Y.; Cui, Z.; Cheng, L.; Li, J.; Yang, Z.; Zhu, H.Wu, C.,2020b. "Quantifying the discrepancies in the geometric and mechanical properties of the theoretically designed and additively manufactured scaffolds ". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 112(104080).  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104080>
- Mabrouk, M.; Beherei, H. H.Das, D. B.,2020. "Recent progress in the fabrication techniques of 3D scaffolds for tissue engineering". *Materials Science & Engineering C*, 110(110716).

- Maharjan, G. K.; Khan, S. Z.; Riza, S. H. Masood, S., 2018. Compressive Behaviour of 3D Printed Polymeric Gyroid Cellular Lattice Structure. Paper presented at the IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.
- Malinauskas, M.; Skliutas, E.; Jonušauskas, L.; Mizeras, D.; Šešok, A. Piskarskas, A., 2015. Tailoring bulk mechanical properties of 3D printed objects of polylactic acid varying internal micro-architecture (Vol. 9505): SPIE.
- Martínez, J.; Diéguez, J. L.; Ares, J. E.; Pereira, A. J. A. Pérez, 2012. "Modelization and Structural Analysis of FDM Parts". *AIP Conf. Proc.*, 1431, 842-848. doi:10.1063/1.4707642
- Maskery, I.; Sturm, L.; Aremu, A. O.; Panesar, A.; Williams, C. B.; Tuck, C. J.; Wildman, R. D.; Ashcroft, I. A. Hague, R. J. M., 2018. "Insights into the mechanical properties of several triply periodic minimal surface lattice structures made by polymer additive manufacturing". *Polymer*, 152, 67-71. doi:<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.11.049>
- Meeks III, W. H., 1990. "The theory of triply periodic minimal surfaces". *Indiana University Mathematics Journal*, 877-936.
- Melchels, F. P. W.; Barradas, A. M. C.; van Blitterswijk, C. A.; de Boer, J.; Feijen, J. Grijpma, D. W., 2010a. "Effects of the architecture of tissue engineering scaffolds on cell seeding and culturing". *Acta Biomaterialia*, 6(11), 4208-4217. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.06.012>

- Melchels, F. P. W.; Bertoldi, K.; Gabbriellini, R.; H., V. A.; Feijen, J.Grijpma, D. W.,2010b. "Mathematically defined tissue engineering scaffold architectures prepared by stereolithography.". *Biomaterials*, 31(27), 6909-6916. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.06.012>
- Miralbes, R.; Ranz, D.; Pascual, F. J.; Zouzias, D.Maza, M.,2020. "Characterization of additively manufactured triply periodic minimal surface structures under compressive loading". *Mechanics of Advanced Materials and Structures*. doi:<https://doi.org/10.1080/15376494.2020.1842948>
- Mohamed, M. M.,2013. Preparation of PVA/Bioactive Glass nanocomposite scaffolds. In vitro studies for applications as biomaterials. Association with active molecules. (PhD Thesis), Université de Rennes 1
- Mohammed, M. I.Gibson, I.,2018. "Design of Three-Dimensional, Triply Periodic Unit Cell Scaffold Structures for Additive Manufacturing". *Journal of Mechanical Design*, 140, 071701-071710 : 071701-071710. doi:10.1115/1.4040164
- Mondal, S.; Nguyen, T. P.; Pham, V. H.; Hoang, G.; Manivasagan, P.; Kim, M. H.; Nam, S. Y.Oh, J.,2019. "Hydroxyapatite nano bioceramics optimized 3D printed poly lactic acid scaffold for bone tissue engineering application". *Ceramics International*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.10.057>
- Montazerian, H.; Zhianmanesh, M.; Davoodi, E.; Milani, A. S.Hoorfar, M.,2017. "Longitudinal and radial permeability analysis of additively manufactured porous



scaffolds: Effect of pore shape and porosity". *Materials & Design*.  
doi:10.1016/j.matdes.2017.03.006

Montgomery, D. C.,2008. Introduction to Statistical Quality Control. New York: John Wiley & Sons.

Resolución 185, GOC-2020-522-O56 C.F.R. (2020).

Morgan, E. F.; Unnikrisnan, G. U.Hussein, A. I.,2018. "Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States". *Annual Review of Biomedical Engineering*, 20(1), 119-143. doi:10.1146/annurev-bioeng-062117-121139

Moroni, L.; de Wijn, J. R.van Blitterswijk, C. A.,2006. "3D fiber-deposited scaffolds for tissue engineering: Influence of pores geometry and architecture on dynamic mechanical properties". *Biomaterials*, 27(7), 974-985.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.07.023>

Mota, R. C. d. A. G.; da Silva, E. O.; de Lima, F. F.; de Menezes, L. R.Thiele, A. C. S.,2016. "3D printed scaffolds as a new perspective for bone tissue regeneration: literature review". *Materials Sciences and Applications*, 7(8), 430-452.

Murphy, C. M.; Haugh, M. G.O'brien, F. J.,2010. "The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen–glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering". *Biomaterials*, 31(3), 461-466.

- Naing, M. W.; Chua, C. K.; Leong, K. F. Wang, Y.,2005. "Fabrication of customised scaffolds using computer-aided design and rapid prototyping techniques". *Rapid Prototyping Journal*, 11(4), 249-259. doi:10.1108/13552540510612938
- Ngo, T. D.; Kashani, A.; Imbalzano, G.; Nguyen, K. T. Q.Hui, D.,2018. "Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges". *Composites Part B*, 143, 172-196.
- Ngom, N. F.; Ndiaye, C. H. T. C.; Niang, O.Sidibe, S.,2018. "Shape Descriptors for Porous Media Analysis Using Computed Tomography Images". *International Journal of Image and Graphics*, 1850011(2). doi:10.1142/S0219467818500110
- Nikolova, M. P.Chavali, M. S.,2019. "Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review". *Bioactive Materials*, 4, 271-292. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
- Norato, J. A.Johnson, A. J. W.,2011. "A Computational and Cellular Solids Approach to the Stiffness-Based Design of Bone Scaffolds". *Journal of Biomechanical Engineering*, 133, 091003-091001:8091003-8091001. doi:10.1115/1.4004994
- Oladapo, B. I.; Zahedi, S. A.Adeoye, A. O. M.,2019. "3D printing of bone scaffolds with hybrid biomaterials". *Composites Part B*, 158, 428-436.
- Oliveira, M. V.; Ribeiro, A. A.; Moreira, A. C.; Moraes, A. M. C.; Appoloni, C. R.Pereira, L. C.,2010. Comparison of Porosity Measurement Techniques for Porous Titanium Scaffolds Evaluation. Paper presented at the Seventh International Latin American Conference on Powder Technology, Atibaia, SP, Brazil.

- Pal, A. K.; Garia, S.; Ravi, K.Nair, A. M.,2019. "Porosity Estimation by Digital Image Analysis". *ONGC Bulletin*, 53(2), 59-72.
- Peñalver, P. J. C.,2019. Influencia de las condiciones de trabajo en piezas generadas por 3D. (Tesis de Grado en Ingeniería Mecánica), Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena.
- Pennella, F.; Cerino, G.; Massai, D.; Gallo, D.; Labate, G. F. D. U.; Schiavi, A.; Deriu, M. A.; Audenino, A.Morbiducci, U.,2013. "A Survey of Methods for the Evaluation of Tissue Engineering Scaffold Permeability". *Annals of biomedical engineering*, 41(10), 2027-2041. doi:10.1007/s10439-013-0815-5
- Preissler, M.; Zhang, C.; Rosenberger, M.Notni, G., 2018. "Approach for process control in additive manufacturing through layer-wise analysis with 3-dimensional pointcloud information ".
- Quiñones, R. G.,2020. El envejecimiento en Cuba. Diagnóstico, adelantos y desafíos. Paper presented at the ALAP 2020 IX Congreso de la Asociación Latinoamericana de Población, México.
- Quiñones, R. G.León, A. A. (2020). *El envejecimiento en Cuba. Políticas, progresos y desafíos*. Retrieved from Santo Domingo, República Dominicana:
- Rajagopalan, S.Robb, R. A.,2006. "Schwarz meets Schwann: Design and fabrication of biomorphic and durataxic tissue engineering scaffolds". *Medical Image Analysis*, 10, 693-712.

- Ramírez, J. A.; Ospina, V.; Rozo, A. A.; Viana, M. I.; Ocampo, S.; Restrepo, S.; Vásquez, N. A.; Paucar, C. García, C., 2019. "Influence of geometry on cell proliferation of PLA and alumina scaffolds constructed by additive manufacturing". *Journal of Materials Research, Invited Paper*, 1-9. doi:10.1557/jmr.2019.323
- Rao, H.; Giet, S.; Yang, K.; XinhuaWuDavies, C. H. J., 2016. "The influence of processing parameters on aluminium alloy A357 manufactured by Selective Laser Melting". *Materials and Design*, 109, 334-346.
- Ravari, M. R. K.; Kadkhodaei, M.; Badrossamay, M. Rezaei, R., 2014. "Numerical investigation on mechanical properties of cellular lattice structures fabricated by fused deposition modeling". *International Journal of Mechanical Sciences*, 88, 154-161.
- Re, G. L.; Lopresti, F.; Petrucci, G. Scaffaro, R., 2015. "A facile method to determine pore size distribution in porous scaffold by using image processing". *Micron*, 76, 37-45.
- Ricardo Donate, M. M., María Elena Alemán-Domínguez. 2020. "Additive manufacturing of PLA-based scaffolds intended for bone regeneration and strategies to improve their biological properties". *e-Polymers* 2020, 20, 571-599. doi:<https://doi.org/10.1515/epoly-2020-0046>
- Rios, A. C.; Hotza, D.; Salmoria, G. V. Fredel, M. C., 2014. "Fabricación de andamios de hidroxiapatita por impresión tridimensional". *Rev. LatinAm. Metal. Mat.*, 34(2), 262-274.

- Roberge, J. R.,2016. Computational Design of Ceramic Bone Scaffolds Fabricated Via Direct Ink Writing. (Master's Thesis), University of Connecticut - Storrs, Retrieved from [https://opencommons.uconn.edu/gs\\_theses/989](https://opencommons.uconn.edu/gs_theses/989)
- Rocha, C. R.; Chávez-Flores, D.; Zuverza-Mena, N.; Duarte, A.; Rocha-Gutiérrez, B. A.; Zaragoza-Contreras, E. A.Flores-Gallardo, S.,2020. "Surface organo-modification of hydroxyapatites to improve PLA/HA compatibility". *Journal of Applied Polymer Science*, n/a(n/a), 49293. doi:10.1002/app.49293
- Roohani-Esfahani, S.-I.; Newman, P.Zreiqat, H.,2016. "Design and Fabrication of 3D printed Scaffolds with a Mechanical Strength Comparable to Cortical Bone to Repair Large Bone Defects". *Scientific Reports*, 6(19468). doi:10.1038/srep19468
- Sahmani, S.; Khandan, A.; Esmaeili, S.; Saber-Samandari, S.; Ghadiri Nejad, M.Aghdam, M. M.,2019. "Calcium phosphate-PLA scaffolds fabricated by fused deposition modeling technique for bone tissue applications: Fabrication, characterization and simulation". *Ceramics International*, 46(2), 2447-2456. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.09.238>
- Saito, E.; Kang, H.; Taboas, J. M.; Diggs, A.; Flanagan, C. L.Hollister, S. J.,2010. "Experimental and computational characterization of designed and fabricated 50:50 PLGA porous scaffolds for human trabecular bone applications". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(8), 2371-2383. doi:10.1007/s10856-010-4091-8

- Salerno, A.; Fernández-Gutiérrez, M.; San Román del Barrio, J.Pascual, C. D.,2014. "Macroporous and nanometre scale fibrous PLA and PLA–HA composite scaffolds fabricated by a bio safe strategy". *RSC Advances*, 4(106), 61491-61502. doi:10.1039/C4RA07732F
- Saltzman, W. M.Kyriakides, T. R.,2020. Cell interactions with polymers. In R. Lanza;R. Langer;J. P. VacantiA. Atala (Eds.), *Principles of Tissue Engineering* (5th ed.): Academic Press.
- Schoen, A. (1970). *Infinite periodic minimal surfaces without self-intersections* (D-5541). Retrieved from Cambridge, MA:
- Schröder-Turk, G. E.; Wickham, S.; Averdunk, H.; Brink, F.; Fitz Gerald, J. D.; Poladian, L.; Large, M. C. J.Hyde, S. T.,2011. "The chiral structure of porous chitin within the wing-scales of *Callophrys rubi*". *Journal of Structural Biology*, 174(2), 290-295. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsb.2011.01.004>
- Senatov, F. S.; Niaza, K. V.; Stepashkin, A. A.Kaloshkin, S. D.,2016a. "Low-cycle fatigue behavior of 3d-printed PLA-based porous scaffolds". *Composites Part B: Engineering*, 97, 193-200. doi:<https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.04.067>
- Senatov, F. S.; Niaza, K. V.; Zadorozhnyy, M. Y.; Maksimkin, A. V.; Kaloshkin, S. D.Estrin, Y. Z.,2016b. "Mechanical properties and shape memory effect of 3D-printed PLA-based porous scaffolds". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 57, 139-148. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.11.036>

- Seok, J. M.; Rajangam, T.; Jeong, J. E.; Jung, S. Y.; Joo, S. M.; Oh, S. J.; Shin, H.; Kim, S.-H.Park, S. A.,2020. "Fabrication of 3D plotted scaffold with microporous strands for bone tissue engineering". *Journal of Materials Chemistry B*, 1-10. doi:10.1039/C9TB02360G
- Serra, T.,2014. Development of 3d-printed biodegradable composite scaffolds for tissue engineering applications. (PhD PhD), Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona.
- Serra, T.; Planell, J. A.Navarro, M.,2013. "High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology". *Acta Biomaterialia*, 9(3), 5521-5530. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.041>
- Sheth, S.; Taylor, R. M.Adluru, H.,2017. Numerical Investigation of Stiffness Properties of FDM Parts as a Function of Raster Orientation. Paper presented at the Solid Freeform Fabrication 2017: Proceedings of the 28th Annual International Solid Freeform Fabrication Symposium – An Additive Manufacturing Conference.
- Shi, J.; Yang, J.; Zhu, L.; Li, L.; Li, Z.Wang, X.,2018. "A Porous Scaffold Design Method for Bone Tissue Engineering Using Triply Periodic Minimal Surfaces". *Special Section On Advanced Signal Processing Methods In Medical Imaging*, 6, 1015-1022. doi:10.1109/ACCESS.2017.2777521
- Shuai, C.; Yu, L.; Feng, P.; Gao, C.Peng, S.,2020. "Interfacial reinforcement in bioceramic/biopolymer composite bone scaffold: The role of coupling agent".

*Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 193(111083).  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111083>

Sobral, J. M.; Caridade, S. G.; Sousa, R. A.; Mano, J. F. Reis, R. L., 2011. "Three-dimensional plotted scaffolds with controlled pore size gradients: Effect of scaffold geometry on mechanical performance and cell seeding efficiency". *Acta Biomaterialia*, 7, 1009–1018.

Somireddy, M. Czekanski, A., 2017. "Mechanical Characterization of Additively Manufactured Parts by FE Modeling of Mesostructure". *Journal of Manufacturing and Materials Processing*, 1(18). doi:doi:10.3390/jmmp1020018

Song, K.; Wang, Z.; Lan, J. Ma, S., 2021. "Porous structure design and mechanical behavior analysis based on TPMS for customized root analogue implant". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 115(104222).

Sood, A. K.; Ohdar, R. K. Mahapatra, S. S., 2010. "Parametric appraisal of mechanical property of fused deposition modelling processed parts". *Materials & Design*, 31(1), 287-295.

Soro, N.; Attar, H.; Wu, X. Dargusch, M. S., 2018. "Investigation of the structure and mechanical properties of additively manufactured Ti-6Al-4V biomedical scaffolds designed with a Schwartz primitive unit-cell". *Materials Science and Engineering: A*, 745, 195-202. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msea.2018.12.104>



- Souness, A.; Zamboni, F.; Walker, G. M. Collins, M. N., 2017. "Influence of scaffold design on 3D printed cell constructs". *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 00B(00). doi:10.1002/jbm.b.33863
- Suarez, J. R. Ardila, D. G. R., 2015. Elaboración y caracterización de componentes plásticos porosos, mediante impresión 3d para aplicaciones de regeneración ósea. (Tesis de Ingeniero Mecánico), Universidad de Santo Tomás de Bogotá, Bogotá D.C.
- Torrado, A. R. Roberson, D. A., 2016. "Failure Analysis and Anisotropy Evaluation of 3D-Printed Tensile Test Specimens of Different Geometries and Print Raster Patterns". *J Fail. Anal. and Preven.*, 16, 154-164. doi:10.1007/s11668-016-0067-4
- Truscello, S.; Kerckhofs, G.; Van Bael, S.; Pyka, G.; Schrooten, J. Van Oosterwyck, H., 2012. "Prediction of permeability of regular scaffolds for skeletal tissue engineering: A combined computational and experimental study". *Acta Biomaterialia*, 8(4), 1648-1658. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.12.021>
- Tunwal, M.; Mulchrone, K. F. Meere, P. A., 2019. "Image based Particle Shape Analysis Toolbox (IPSAT)". *Computers and Geosciences*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cageo.2019.104391>
- Turnbull, G.; Clarke, J.; Picard, F.; Riches, P.; Jia, L.; Han, F.; Li, B. Shu, W., 2017. "3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering". *Bioactive Materials*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.10.001>

- Vacanti, J. P. Vacanti, C. A., 2014. The History and Scope of Tissue Engineering. In R. Lanza; R. Langer; J. P. Vacanti (Eds.), *Principles of Tissue Engineering* (4th ed.). United States of America: Elsevier Inc.
- Valencia, A. A. A.; Becerril, N. V.; Vázquez, F. C. V.; Koudriavtsev, T. V.; Montesinos, J. J. M.; Mayorga, E. A. Pérez, M. A. Á., 2016. "Biocompatibilidad de andamios nanofibrilares con diferentes concentraciones de PLA/Hidroxiapatita". *ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences*, 18(3), 39-50. doi:<http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.25987>
- Verma, R.; Singh, N. K.; Rai, S. K. Kumta, S., 2020. Chapter 4 - Triply periodic minimal surface porous implants to reconstruct bone defects. In S. Paul; D. Bhatia (Eds.), *Smart Healthcare for Disease Diagnosis and Prevention* (pp. 21-28): Academic Press.
- Wang, C.; Huang, W.; Zhou, Y.; He, L.; He, Z.; Chen, Z.; He, X.; Tian, S.; Liao, J.; Lu, B.; Wei, Y. Wang, M., 2020. "3D printing of bone tissue engineering scaffolds". *Bioactive Materials*, 5, 82-91.
- Wu, D.; Spanou, A.; Diez-Escudero, A. Persson, C., 2019. "3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using Fused Deposition Modelling". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103608>

- Wu, H.-C.Chen, T.-C. T.,2018. "Quality control issues in 3D-printing manufacturing: a review". *Rapid Prototyping Journal*, 24(3), 607-614. doi:10.1108/RPJ-02-2017-0031
- Yadav, D.; Chhabra, D.; Garg, R. K.; Ahlawat, A.Phogat, A.,2019. "Optimization of FDM 3D printing process parameters for multi-material using artificial neural network". *Materials Today: Proceedings*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.225>
- Yan, C.; Hao, L.; Hussein, A.; Wei, Q.Shi, Y.,2017. "Microstructural and surface modifications and hydroxyapatite coating of Ti-6Al-4V triply periodic minimal surface lattices fabricated by selective laser melting". *Materials Science & Engineering C*. doi:10.1016/j.msec.2017.03.066
- Yan, C.; Hao, L.; Hussein, A.Young, P.,2015. "Ti-6Al-4V triply periodic minimal surface structures for bone implants fabricated via selective laser melting". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.06.024>
- Yan, D.; Zeng, B.; Han, Y.; Dai, H.; Liu, J.; Sun, Y.Li, F.,2020. "Preparation and laser powder bed fusion of composite microspheres consisting of poly(lactic acid) and nano-hydroxyapatite". *Additive Manufacturing*, 34(101305), 1-10.
- Yang, L.; Ferrucci, M.; Mertens, R.; Dewulf, W.; Yan, C.; Shi, Y.Yang, S.,2019. "An investigation into the effect of gradients on the manufacturing fidelity of triply periodic minimal surface structures with graded density fabricated by selective

- laser melting". *Journal of Materials Processing Technology*, 275, 116367.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2019.116367>
- Yang, N.; Quan, Z.; Zhang, D.Tian, Y.,2014. "Multi-morphology transition hybridization CAD design of minimal surface porous structures for use in tissue engineering". *Computer-Aided Design*, 56, 11-21. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cad.2014.06.006>
- Yang, N.Zhou, K.,2014. "Effective method for multi-scale gradient porous scaffold design and fabrication". *Materials Science and Engineering: C*, 43, 502-505.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.052>
- Yen, H.-J.; Tseng, C.-S.; Hsu, S.-h.Tsai, C.-L.,2009. "Evaluation of chondrocyte growth in the highly porous scaffolds made by fused deposition manufacturing (FDM) filled with type II collagen". *Biomed Microdevices*, 11, 615-624.  
doi:10.1007/s10544-008-9271-7
- Yokochi, C.; Rohen, J. W.Weinreb, E. L.,1991. Atlas fotográfico de anatomía del cuerpo humano (3ra Edición ed.). México DF: Interamericana McGraw-Hill.
- Yoo, D.-J.,2011a. "Computer-aided porous scaffold design for tissue engineering using triply periodic minimal surfaces". *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 12(1), 61-71. doi:10.1007/s12541-011-0008-9
- Yoo, D.-J.,2011b. "Three-dimensional human body model reconstruction and manufacturing from CT medical image data using a heterogeneous implicit solid based approach". *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 12(2), 293-301. doi:10.1007/s12541-011-0039-2

- Yoo, D.-J.,2011c. "Three-dimensional surface reconstruction of human bone using a B-spline based interpolation approach". *Computer-Aided Design*, 43(8), 934-947.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.cad.2011.03.002>
- Yoo, D.-J.,2014. "Advanced porous scaffold design using multi-void triply periodic minimal surface models with high surface area to volume ratios". *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 15(8), 1657-1666.  
doi:10.1007/s12541-014-0516-5
- Yoo, D.-J.Kim, K.-H.,2015. "An Advanced Multi-Morphology Porous Scaffold Design Method using Volumetric Distance Field and Beta Growth Function". *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 16(9), 2021-2032.  
doi:10.1007/s12541-015-0263-2
- Yoo, D.,2012. "New paradigms in internal architecture design and freeform fabrication of tissue engineering porous scaffolds". *Medical Engineering & Physics*, 34(6), 762-776. doi:<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2012.05.008>
- Yoo, D. J.,2011. "Porous scaffold design using the distance field and triply periodic minimal surface models". *Biomaterials*, 32(31), 7741-7754.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.07.019>
- Zadpoor, A. A.,2014. "Bone tissue regeneration: the role of scaffold geometry". *Biomaterials Science*, 1-34.

- Zein, I.; Hutmacher, D. W.; Tan, K. C. Teoh, S. H., 2002. "Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications". *Biomaterials*, 23, 1169-1185.
- Zhang, B.; Goel, A.; Ghalsasi, O. Anand, S., 2019. "CAD-based design and pre-processing tools for additive manufacturing". *Journal of Manufacturing Systems*, 52, 227-241.
- Zhang, X.-Y.; Yan, X.-C.; Fang, G. Liu, M., 2020. "Biomechanical influence of structural variation strategies on functionally graded scaffolds constructed with triply periodic minimal surface". *Additive Manufacturing*, 32, 101015.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.101015>
- Zhao, L.; Pei, X.; Jiang, L.; Hu, C.; Sun, J.; Xing, F.; Zhou, C.; Fan, Y. Zhang, X., 2019. "Bionic design and 3D printing of porous titanium alloy scaffolds for bone tissue repair". *Composites Part B*, 162, 154-161.
- ZHAO, P.; GU, H.; MI, H.; RAO, C.; FU, J. TURNG, L.-s., 2017. "Fabrication of scaffolds in tissue engineering: A review". *Front. Mech. Eng.*  
doi:<https://doi.org/10.1007/s11465-018-0496-8>
- ZHAO, P.; GU, H.; MI, H.; RAO, C.; FU, J. TURNG, L.-s., 2018. "Fabrication of scaffolds in tissue engineering: A review". *Front. Mech. Eng.*  
doi:<https://doi.org/10.1007/s11465-018-0496-8>
- Zhou, X.; Feng, Y.; Zhang, J.; Shi, Y. Wang, L., 2020. "Recent advances in additive manufacturing technology for bone tissue engineering scaffolds". *The International*

*Journal of Advanced Manufacturing Technology.*

doi:<https://doi.org/10.1007/s00170-020-05444-1>

Zhu, Z.; Anwer, N.; Huang, Q.Mathieu, L.,2018. "Machine learning in tolerancing for additive manufacturing". *CIRP Annals - Manufacturing Technology*, 67, 157-160.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### *Código para generar las estructuras SMTP*

```
colCP={-0.5,0.05,0.6,-0.5,0.05,0.6,-0.5,0.05,0.6};
colCG={-0.7,-0.7,-0.7,-0.45,-0.45,-0.45,-0.2,-0.2,-0.2};
series=Transpose[{colCP,colCG}];
k=0.5;
funP[nx_,ny_,nz_,c_]:=Cos[nx*π*x]+Cos[ny*π*y]+Cos[nz*π*z]+c
;
funG[nx_,ny_,nz_,c_]:=Cos[nx*π*x]*Sin[ny*π*y]+Cos[ny*π*y]*S
in[nz*π*z]+Cos[nz*π*z]*Sin[nx*π*x]+c;
link[k_,front_]:=1/(1+Exp[-k*front]);
name[lev_List,num_]:=Module[{},"HybridPG("<>ToString[num]<>
")_CP("<>ToString[lev[[1]]]<>")_CG("<>ToString[lev[[2]]]<>
)_k("<>ToString[k]<>").stl"];
celdaUnit[cantCeldas_List,dimprob_List]:=Module[{},tamCelda
Unit=dimprob/cantCeldas;{nx,ny,nz}=2/tamCeldaUnit;rangoX=If
[EvenQ[Round[cantCeldas[[1]]]],{x,tamCeldaUnit[[1]]/2,dimpr
ob[[1]]+tamCeldaUnit[[1]]/2},{x,-
dimprob[[1]]/2,dimprob[[1]]/2}];rangoY=If[EvenQ[Round[cantC
eldas[[2]]]],{y,tamCeldaUnit[[2]]/2,dimprob[[2]]+tamCeldaUn
it[[2]]/2},{y,-
dimprob[[2]]/2,dimprob[[2]]/2}];rangoZ=If[EvenQ[Round[cantC
eldas[[3]]]],{z,-dimprob[[3]]/2-
tamCeldaUnit[[3]]/2,dimprob[[3]]/2-
tamCeldaUnit[[3]]/2},{z,-dimprob[[3]]/2,dimprob[[3]]/2}}];
celdaUnit[{4.2,4.2,2*4.2},{12.7,12.7,25.4}];
probetas[]:=Module[{obj,CP,CG,j},For[j=1,j<=Length[series],
j++,CP=series[[j,1]];CG=series[[j,2]];obj=RegionPlot3D[funG
[nx,ny,nz,CG]*link[-
k,z]+funP[nx,ny,nz,CP]*link[k,z]>=0,Evaluate[rangoX],Evalu
ate[rangoY],Evaluate[rangoZ],PlotPoints->120,Mesh-
>None,PlotStyle-
>Directive[Specularity[White,10],Opacity[1],Blue],BoxRatios
->Automatic];Export[name[series[[j]],j],obj]]];
```



## ANEXO 2

*Código para calcular el tamaño de poros promedio mediante procesamiento de imágenes*

```
SetDirectory["C:\\Users\\alejo\\Desktop\\Tesis de
Maestria\\fotos del perfilador\\New folder"];

RGB=Import["GP_1.png"];
img>DeleteBorderComponents[ColorNegate[Binarize[RGB,0.3]]];
marcadores=MaxDetect[DistanceTransform[img],.96];
segmentos=SelectComponents[WatershedComponents[GradientFilter[img,4],marcadores],"Area",5<#<3000&];
radios=ComponentMeasurements[segmentos,"EquivalentDiskRadiu
s"];
fronteras=ComponentMeasurements[segmentos,{"Contours"}];
dim=ImageDimensions[img];
foto=Show[DeleteSmallComponents[img,10],Graphics[{Red,Thick
,fronteras[[All,2,1,1]]}]];
scaleTP=Mean[{12.7,25.4}/dim];
radioScaled=radios[[All,2]]*scaleTP;
diametro=2*Mean[radioScaled]
```