

**DISEÑO DE VÁLVULA BIOLÓGICA PARA ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA VÁLVULA
MITRAL.**

SOFIA BUENAHORA QUINTERO
Estudiante ingeniería biomédica convenio ECI-Rosario.

Asesora: NATALIA ANDREA SUAREZ VARGAS MSc, PhD (c) ,
Profesora Convenio ECI-Rosario ING. Biomédica

Escuela Colombiana De Ingeniería Julio Garavito – Universidad Colegio Mayor nuestra
Señora del Rosario
Facultad de Ingeniería (Bogotá)
Ingeniería Biomédica
Bogotá D.C, Colombia.
2023

| | |
|------------------------------|---|
| Citar/How to cite | Buenahora Quintero, S. [1] |
| Referencia/Reference | [1] S. Buenahora Quintero,S. “DISEÑO DE VÁLVULA BIOLÓGICA PARA ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA VÁLVULA MITRA.”, Trabajo de grado profesional, Ingeniería Biomédica, Escuela Colombiana De Ingeniería Julio Garavito – Universidad Colegio Mayor Nuestra señora del Rosario. Bogotá (Cundinamarca), 2023. |
| Estilo/Style: IEEE (2020) | |

Dedicatoria

Al final de mi recta lectiva, agradezco mis errores y dedico mis aciertos a mis padres, quienes con todo su amor siempre me brindaron las herramientas propicias para que pudiera desarrollar mi crecimiento personal y enfocarlo en mi decisión, ingeniería biomédica. Hace 5 años, ellos no tenían ni idea de lo que trataría esta locura, y aun así, depositaron toda su confianza en mí. Me trajeron a otra ciudad, me dieron techo y comida, y mucho ánimo para continuar.

Siempre que tuve una batalla con el famoso "no voy a poder", me levantaron y me demostraron que sí puedo. Me enseñaron a demostrármelo, a creer en mí y a no dudar de mis capacidades. Mis amigos que simplemente notaban mi cansancio y me sacaban de la rutina. Que estos últimos meses, me llenaron con palabras de aliento desde la distancia, quienes tomaron su tiempo para escuchar, aunque no comprendieran lo que yo necesitaba explicar para seguir adelante con el proyecto. Cada una de esas conversaciones me permitió ver el tema con más claridad, y cada pequeña idea que para ellos parecía locura fue de gran ayuda, generando puntos de partida importantes.

A mis abuelos, los mejores padres del mundo, les agradezco porque ahora sé que, mientras yo creía que eran injustos o que no eran necesarias las acciones que realizaban o me pedían realizar, ellos estaban tres pasos más adelante, criando a una mujer con toda la capacidad de resolver su vida por sí misma. Gracias a su crianza y enseñanzas, logré culminar esta hermosa etapa de 5 años en la ciudad de Bogotá, a 18 horas de mi hogar, con miles de trancones, madrugando cada día para asistir a clases a las 7 en la Escuela de Ingenieros y, uno que otro día, a la Universidad del Rosario.

Y sin pecar de orgullo, dedico este título a mí misma, porque como bien solía decir mi padre, "las realidades son sueños que se construyen". Sé que estoy cada vez más cerca de observar la mía, porque la construí. Aunque muchas veces dije que no podía, sí pude. Aunque me costó y muchas veces no quise seguir, tomé la decisión de seguir y seguí. Superé cada obstáculo que la vida me puso y derribé las barreras que yo misma construí. Hoy espero que mi familia y amigos estén tan llenos de orgullo como lo estoy yo.

Agradecimientos

Expreso mis más sinceros agradecimientos a mis compañeros de clases y de carrera, quienes fueron fundamentales para compartir tareas y lograr que cada uno terminara sus proyectos. Además, dieron la facilidad de completar esta recta final desde la distancia. Sin ellos, este último semestre no habría sido posible.

Leonardo Garnica, quien con mucha paciencia y sin objetar, permitió el uso de su espacio de trabajo. Colaboró fuertemente con impresiones y diseños necesarios para el desarrollo de herramientas para el trabajo de campo. Mil gracias a Leo por su disposición constante para colaborar.

Alberto Gómez, que me permitió utilizar el laboratorio de química en diferentes jornadas, brindando su espacio para desarrollar avances importantes en la investigación.

Un agradecimiento especial para los chicos del semillero SIITMER, quienes me ayudaron a realizar algunas pruebas que no pudieron llevarse a cabo debido a la distancia, y lo hicieron con el mejor esmero posible.

Finalmente, quiero destacar a la persona sin la cual esto no habría sido posible: la profesora Natalia Suárez. No solo sembró la idea de desarrollo del proyecto, sino que también dedicó su tiempo para revisar errores, realizar correcciones en el escrito y en los conceptos. Fue mi guía cuando no sabía por dónde continuar, gracias a sus orientaciones y su disposición para resolver cualquier duda. Gracias a ella, fue posible desentrañar la investigación. Además, prestó su tiempo y facilitó que pudiera organizar el mío para culminar el trabajo. Permitted flexibilidad para desarrollar mis actividades y aconsejó sobre los puntos de partida.

Mis más sinceras gracias a todos, especialmente a la profesora y a mis compañeros de proyecto de Diseño Biomédico, por la flexibilidad permitida en esta última etapa. No habría sido posible sin su ayuda y comprensión en estos últimos meses.

CONTENIDO

| | |
|----------------------------------|----|
| RESUMEN | 9 |
| ABSTRACT | 10 |
| INTRODUCCIÓN | 11 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 17 |
| JUSTIFICACIÓN | 23 |
| OBJETIVOS | 26 |
| PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN..... | 27 |
| HIPÓTESIS | 28 |
| MARCO TEÓRICO..... | 29 |
| METODOLOGÍA..... | 44 |
| RESULTADOS..... | 57 |
| DISCUSIÓN | 70 |
| CONCLUSIONES..... | 75 |
| RECOMENDACIONES | 76 |
| REFERENCIAS..... | 77 |

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Medidas geométricas del anillo mitral. Pag. 37
- Tabla 2. Medidas geométricas de las valvas mitrales. Pg. 37
- Tabla 3. Medidas geométricas de los músculos papilares. Pag. 38
- Tabla 4. Materiales utilizados para la fabricación de membranas. Pag. 52
- Tabla 5. Resumen de Requerimientos hemodinámicos de la válvula mitral. Pag. 58
- Tabla 6. Medidas geométricas del anillo mitral. Pag. 59
- Tabla 7. Medidas geométricas de las valvas mitrales. Pag. 59
- Tabla 8. Medidas geométricas de los músculos papilares. Pag. 60
- Tabla 9. Comparación en respuesta mecánica y Capacidad regenerativa de materiales. Pag. 61
- Tabla 10. Comparación en respuesta mecánica y Capacidad regenerativa de materiales de la cual se seleccionan el alginato y el colágeno como los principales componentes deseables en la fabricación de la válvula debido a que en el medio en que se espera sea utilizado el material sus características dependientes no son favorables. Pag. 61-62
- Tabla 11. Características geométricas del Colágeno y el Alginato de sodio. Pag. 62
- Tabla 12. Resultados de prueba de tensión uniaxial. Pag. 63

LISTA DE FIGURAS

- Ilustración 1. Estructura del Corazón. Pag. 10
- Ilustración 2. Válvula mecánica revista de Cirugía Cardiovascular Sevilla. Pag. 13
- Ilustración 3. Válvula biológica porcina con tratamiento anti-calcificación. Pag. 14
- Ilustración 4. Anatomía de la válvula mitral. Pg. 35
- Ilustración 5. Ilustración geométrica de la forma del anillo mitral. Pag. 36
- Ilustración 6. Estructura química de (a) monómeros del alginato, M y G y de los bloques GG, MM y MG. Pag. 39
- Ilustración 7. Interacción entre iones Ca^{+2} con alginato y esquema de la interacción alginato – Ca^{+2} . Pg. 41
- Ilustración 8. Estructura de colágeno. Pag. 42
- Ilustración 9. Estructura de colágeno, estructura secundaria helicoidal, estructura de tres hélices, separación entre moléculas de colágeno, secuencias repetitivas. Pag. 43
- Ilustración 10. Modelo CAD de probetas en PLA para impresión. Pag. 48
- Ilustración 11. Probetas almacenadas para pruebas de tensión uniaxial. Pag. 48
- Ilustración 12. Probetas rehidratadas. Pag. 49
- Ilustración 13. Gel de alginato de sodio + colágeno en preparación. Pag. 49
- Ilustración 14. Modelo CAD del primer modelo de válvula mitral. Pag. 50
- Ilustración 15. Ilustración de la sola pación de las membranas para modelo final. Pag. 51
- Ilustración 16. Diseño CAD para la unión del banco de pruebas. Pag. 53
- Ilustración 17. Banco de pruebas para prueba de funcionalidad de la válvula mitral. Pag. 54
- Ilustración 18. Diagrama de flujo para evaluación de funcionalidad de las combinaciones planteadas como composición de la válvula en el banco de pruebas. Pag. 55
- Ilustración 19. Cronograma de seguimiento de la investigación. Pag. 56
- Ilustración 20. Probeta de gel de colágeno + alginato de sodio durante el método por inmersión, sumergida en cloruro de calcio. Pag. 63
- Ilustración 21. Molde y probetas de gel para prueba de tensión uniaxial. Pag. 63
- Ilustración 22. Medidas geométricas del primer modelo de válvula mitral, las medidas se encuentran en milímetros. Pag. 64
- Ilustración 23. Válvula mitral fabricada en el primer molde generado. Pag. 65
- Ilustración 24. Modelo impreso de molde de válvula mitral. Pag. 65

Ilustración 25. Membrana de alginato al 6% + colágeno al 3% y Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3% en cajas de Petri. Pag. 66

Ilustración 26. Membrana de alginato al 6% + colágeno al 3%. Pag. 66

Ilustración 27. Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%. Pag. 66

Ilustración 28. Válvula mitral final. Pag. 67

Ilustración 29. Unión de soporte para banco de prueba. Pag. 67

Ilustración 30. Banco de pruebas para evaluación de la funcionalidad de la válvula. Pag. 68

Ilustración 31. Arandela de sostén para las membranas de gel de alginato + colágeno. Pag. 68

Ilustración 32. Banco de prueba utilizado para evaluar la funcionalidad de la válvula diseñada, se comprueba el paso unidireccional de un fluido y la resistencia de la válvula cuando se ejerce presión sobre el área de depósito de este buscando evaluar unidireccionalidad. Pag. 69

Ilustración 33. Banco de pruebas. Fluido en la jeringa horizontal (aurícula izquierda). Pag. 69

Ilustración 34. Banco de pruebas. Fluido en la jeringa vertical (ventrículo izquierdo). Pag. 70

Ilustración 35. La jeringa vertical (ventrículo izquierdo) se ubica en dirección vertical inversa para verificar que no pase el fluido a través de la válvula. Pag. 70

Ilustración 36. Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%. Pag. 71

Ilustración 37. Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%. Pag. 72

RESUMEN

El aumento en los diagnósticos de enfermedades cardiovasculares neonatales ha resultado en un incremento significativo de cirugías de reemplazo de la válvula mitral. Malformaciones como la estenosis e insuficiencia mitral impactan negativamente la calidad de vida neonatal, afectando el desarrollo cardíaco y conduciendo a insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares.

La ingeniería de tejidos actual busca alternativas a estos reemplazos, enfocándose especialmente en las válvulas biológicas, que presentan desafíos notables en cuanto a calcificación y trombogenicidad. Se evalúan diversas posibilidades para combinar o generar composiciones de biomateriales que cumplan con condiciones geométricas, hemodinámicas y mecánicas específicas para la válvula mitral, buscando propiedades regenerativas y biocompatibles para minimizar intervenciones en neonatos.

Los polímeros naturales, como el colágeno y el alginato de sodio, se destacan en este enfoque, con la esperanza de superar las limitaciones actuales en los tratamientos y ofrecer una solución más efectiva. Este trabajo representa una pequeña pero crucial parte en la cadena de investigación en curso.

Palabras clave — Neonatos, biomaterial, cardiopatía, válvula mitral, regurgitación, estenosis, colágeno, alginato de sodio, mecánica mitral, hemodinámica mitral.

ABSTRACT

The increase in diagnoses of neonatal cardiovascular diseases has resulted in a significant rise in mitral valve replacement surgeries. Malformations such as mitral stenosis and insufficiency negatively impact neonatal quality of life, affecting cardiac development and leading to heart failure and strokes.

Current tissue engineering aims to provide alternatives to these replacements, focusing particularly on biological valves. These valves pose notable challenges regarding calcification and thrombogenicity. Various possibilities are being evaluated to combine or generate compositions of biomaterials that meet specific geometric, hemodynamic, and mechanical conditions for the mitral valve. The goal is to achieve regenerative and biocompatible properties to minimize interventions in neonates.

Natural polymers, such as collagen and sodium alginate, stand out in this approach, with the hope of overcoming current limitations in treatments and offering a more

effective solution. This work represents a small but crucial part in the ongoing research chain.

Keywords — Neonates, biomaterial, heart disease, mitral valve, regurgitation, stenosis, collagen, sodium alginate, mitral mechanics, mitral hemodynamics.

INTRODUCCIÓN

Los reemplazos de válvula mitral a casusa de anomalías congénitas han aumentado en relación con los avances en los métodos de diagnóstico clínico, que han sido cada vez más efectivos para el descubrimiento temprano de enfermedades valvulares. Dando como resultado que la válvula mitral, que anteriormente era simplemente reparada una y otra vez, sea ahora reemplazada desde la primera intervención. Las anomalías congénitas que se pueden presentar son la estenosis mitral, insuficiencia mitral, endocarditis y otras malformaciones congénitas presentes en la válvula mitral.(do Nascimento et al., 2009)

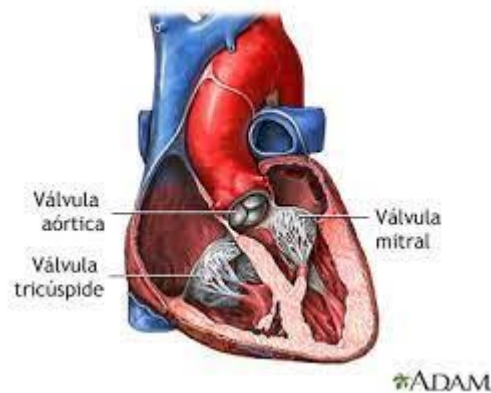


Ilustración 1. Estructura del Corazón.

La válvula mitral es una de las cuatro válvulas que dividen las cuatro cámaras que componen al corazón. Está ubicada en la parte izquierda del corazón y divide la aurícula y el ventrículo izquierdos. Su función principal es permitir el flujo de sangre desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular y evitar que la sangre fluya hacia la aurícula izquierda durante la sístole ventricular(M. do Nascimento, A. L. C. Ferreira, A. C. F. P. Coutinho, and R. C. S. S. Veríssimo)

Esta válvula se encuentra compuesta por dos hojas llamadas valvas la cuales se abren y se cierran en función de la presión de la sangre y los músculos papilares del corazón. La valva anterior es más grade que las posterior y le dan a la válvula una apariencia semilunar.(American Heart Association, n.d.) también se encuentra rodeada de un anillo conocido como anillo mitral, compuesto de tejido fibroso que permite la fijación natural de la válvula y permite la conexión con los músculos papilares. Los músculos papilares tienen forma de cono, están unidos a la pared

del ventrículo izquierdo y conectados a la cúspide la válvula mitral a través de las cuerdas tendinosas, cuya función es la de mantener la válvula cerrada o abierta según se requiera.

Esta válvula puede llegar a presentar diferentes anomalías congénitas que se desencadenan en la malformación de la misma y por tanto la disminución de la función valvular, entre las afecciones más comunes tenemos la estenosis mitral y la atresia mitral; la estenosis mitral es una afección cardíaca que consiste en el estrechamiento o rigidez de la válvula mitral, reduciendo así el flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo y aumentando la presión en la aurícula izquierda y a su vez en los pulmones, esta afección se da por defectos congénitos que implican malformaciones de la válvula u otras enfermedades del corazón; entre sus síntomas comunes tenemos la fatiga, la falta de aire, debilidad, palpitaciones, dolores en el pecho y tos con sangre, de no ser tratada puede resultar en accidente cerebrovascular, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.(Nishimura et al., 2014)

La atresia mitral es una cardiopatía congénita que resulta difícil de entender debido a su complejidad; consiste en el mal desarrollo de la válvula mitral durante el periodo de gestación razón por la cual este orificio de vital importancia para el corazón se encuentra totalmente obstruido y no permite el flujo sanguíneo entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo del corazón ; sus síntomas pueden ser descubiertos durante el periodo gestacional, en este caso se realizan estudios y monitoreos constantes y en algunos casos se requiere de cirugía fetal; al momento de nacer el neonato su sintomatología consiste en piel azulada, dificultad para alimentarse y bajo peso al momento del nacimiento, generalmente se puede reparar el tejido para simular la función valvular con mínima invasión; sin embargo han aumentado cada vez más los casos en los que se requiere de intervención quirúrgica compleja para realizar la disposición de una válvula completamente nueva.(Nishimura et al., 2014)

Las anomalías congénitas que se presentan en la válvula mitral afectan directamente el corazón de un neonato. Esto se debe a que el corazón es un órgano completamente muscular y hueco que se encuentra en el centro del tórax y un poco hacia la izquierda del esternón. Está encargado de bombear la sangre a través de todo el cuerpo, permitiendo, a través de él, el paso de sangre oxigenada, que es la sangre que contiene todos los nutrientes necesarios del cuerpo. A su vez, permite también el paso de sangre desoxigenada, la cual lleva en sí todos los desechos del cuerpo. Para que estos dos procesos se lleven a cabo de forma sincrónica y sin alterar el funcionamiento del organismo, el corazón cuenta con 4 cámaras importantes: dos aurículas

superiores y dos ventrículos inferiores. (Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West)

La parte derecha del corazón se conforma de la aurícula y el ventrículo derechos, y se encarga del control de la sangre pobre en oxígeno. La parte izquierda del corazón se encarga de la sangre rica en oxígeno, en este caso la sangre oxigenada llega a aurícula izquierda, pasa a través de la válvula mitral hacia el ventrículo izquierdo y por último pasa a través de la válvula aórtica hacia las arterias para ser distribuida en todo el cuerpo; es por ello que la válvula mitral resulta de gran importancia en la función cardíaca, debido a que una falla en la válvula mitral va a desencadenar directamente en la falta de todos los nutrientes importantes en el cuerpo humano debido a que la falla en la válvula genera que la sangre se devuelva a la aurícula y se reduzca la cantidad de fluido que sale, ocasionando detrimento en perfusión; nutrientes que son sumamente necesarios para el correcto desarrollo del ser humano durante su etapa neonatal. (Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West)

Adicionalmente, la falla de la válvula mitral no solo repercute en la limitación de los nutrientes esenciales para el desarrollo de un neonato, sino que desencadena una serie de daños estructurales en el corazón. Uno de ellos es la dilatación del ventrículo izquierdo, el cual se agranda buscando compensar el espacio necesario para la sangre que regresa hacia la aurícula izquierda. Esto provoca disfunción en el músculo cardíaco y puede generar hipertrofia ventricular en respuesta a la sobrecarga de presión y volumen que recibe el corazón. También se presenta aumento de la presión pulmonar y, en general, a medida que el problema avanza, se generan problemas cardíacos más graves como insuficiencia cardíaca, arritmias y daño en otras estructuras del corazón. (American Heart Association, n.d.)

La etapa neonatal es la primera etapa de desarrollo del ser humano, da inicio con el nacimiento y termina 4 semanas después; durante esta etapa, el recién nacido experimenta un rápido crecimiento y maduración de sus órganos, los cuales se encuentran en proceso de adaptación a las condiciones de vida fuera del útero de la madre; en esta etapa el corazón pesa alrededor de 20 gramos y su forma no es igual a la de un adulto promedio, en esta etapa el corazón tiene forma redondeada y sus caras son más delgadas, el ductus arterioso que es la estructura que conecta la arteria pulmonar con la aorta se encuentra abierto y tiene resistencia vascular pulmonar. (Cannizzaro & Paladino, 2011)

Cuando estas anomalías se encuentran en grados muy avanzados y la reparación no es una opción para el cuerpo médico, se procede a realizar un reemplazo de la válvula mitral utilizando válvulas cardiacas mecánicas, la cuales aunque están diseñadas para imitar la función mitral natural y en general se adaptan bien a las contracciones del corazón, implican que el paciente deba consumir anticoagulante de por vida para prevenir la formación de coágulos sanguíneos y que si el usuario crece muy rápido, la válvula deja de funcionar en un tiempo corto. Es por esto por lo que, estas válvulas mitrales mecánicas están indicadas para uso en adultos o en niños mayores a 4 años.



Ilustración 2. Válvula mecánica revista de Cirugía Cardiovascular Sevilla.



Ilustración 3. Válvula biológica porcina con tratamiento anti-calcificación.

Como las válvulas mecánicas no tienen capacidad de crecimiento al igual como los neonatos necesitan ser cambiadas de manera recurrente, exponiendo al paciente a más cirugías; Las cirugías en los recién nacidos son más riesgosas que las de los adultos ya que el sistema inmunológico de un neonato no ha terminado su proceso de maduración aun y por tanto se

enfrenta a un mayor riesgo de infecciones, adicional a ello, por el tamaño tanto de la válvula como del corazón del neonato las complicaciones quirúrgicas son mayores y aumentan las posibilidades de rechazo de la válvula. Por último, los recién nacidos se encuentran pasando por una serie de cambios físicos y psicológicos después del parto, se encuentran en proceso de desarrollo y crecimiento, por lo que la duración de la válvula no estaría determinada por la calidad de la válvula misma si no del ritmo de crecimiento con que del el neonato. (SEPULVEDA, SANDRA

Sin embargo, aunque tenemos grandes avances en el estudio y desarrollo de herramientas que contrarresten las desventajas de la válvula mitral biológica, hay un tema en específico que no se ha podido desarrollar adecuadamente y corresponde a la calcificación; la calcificación es una afección de las válvulas que consiste en la deposición excesiva de calcio sobre la válvula limitando así la función valvular, en el caso de los neonatos, esta afección es muy común puesto que su edad gestacional y los compuestos comunes de la válvula anidan esta gestación.

Adicional a ello, en esta etapa el corazón cuenta con reflejos de succión, búsqueda y marcha alterando su el ritmo y la frecuencia cardiaca. American Heart Association, n.d.)

Pese a que estos problemas se han querido solucionar mediante el uso de válvulas mecánicas o biológicas por medio del desarrollo de diferentes métodos de manufactura gracias a la ingeniería de tejidos, las válvulas biológicas a partir de polímeros naturales están siendo de alto interés para solucionar los problemas planteados anteriormente, esto debido a las muchas ventajas que nos presenta esta clase de polímeros.(Sabine H Daebritz 1, Jörg S Sachweh, Benita Hermanns, Bernd Fausten, Andreas Franke, Jan Groetzner, Bernd Klosterhalfen, Bruno J Messmer)

Los polímeros naturales son macromoléculas orgánicas que están en la naturaleza y están formadas de cadenas de polisacáridos estos se producen por organismos vivos y por ende tienen capacidad de regeneración, entre los más importantes y que son utilizados en este campo tenemos el colágeno y el ácido hialurónico. Estos dos polímeros se han utilizado frecuentemente para el desarrollo de biomateriales para las válvulas biológicas, éstos han permitido crear andamios o estructuras de soporte para el crecimiento y reparación celular ya sea con matrices de colágeno, hidrogeles o sustitutos que colaboren con la formación de las estructuras complejas que componen la válvula mitral.(Pedro Juan Cullen-Benítez1 * Rocco José González-Morán1

Mónica Magdalena Hidalgo-Vázquez² Claudia del Carmen López-Enríquez³ Araceli Martínez-Hernández⁴ Rodrigo Barrón-San Pedro⁵ José Iglesias-Leboreiro⁶

En este orden de ideas es necesario estudiar la relación entre el neonato; su pequeño corazón; y los polímeros naturales como materiales adecuados - o no - para responder a los requerimientos de la válvula mitral natural en los mismos criterios de estructura, organización y procesos propios de todos los seres vivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el ámbito de la cardiología pediátrica, la corrección de anomalías congénitas de la válvula mitral se ha posicionado como uno de los mayores desafíos en la tecnología médica contemporánea. Las irregularidades en la válvula mitral suelen ser tratadas a través de intervenciones quirúrgicas que requieren el uso de biomateriales específicos adaptados a las necesidades de cada procedimiento. Por consiguiente, garantizar el funcionamiento óptimo del corazón de un neonato tras una intervención de reemplazo de la válvula mitral resulta crucial, lo que exige la identificación de un biomaterial idóneo con propiedades óptimas para la funcionalidad de dicha válvula.

Aunque la cirugía de reemplazo de la válvula mitral representa una solución, conlleva complicaciones posquirúrgicas, principalmente debido a su limitada durabilidad y la necesidad de procedimientos repetidos debido al continuo crecimiento del neonato. (Castro-Piedra et al., n.d.)

En este contexto, surge la imperiosa necesidad de desarrollar una válvula mitral regenerativa que sea acorde con las características anatómicas y fisiológicas propias de un neonato, y que posea la capacidad de adaptarse al ritmo de crecimiento de este, lo cual resalta la importancia de determinar los materiales más idóneos que cumplan con las exigencias mecánicas y fisiológicas específicas de la válvula mitral.

Sin embargo, se reconoce que plantear la búsqueda de un biomaterial óptimo capaz de cumplir con las demandas funcionales de la válvula mitral constituye un desafío significativo, dado que dicho material debe cumplir con requisitos estrictos de biocompatibilidad, durabilidad, capacidad de regeneración y hemocompatibilidad. En consecuencia, la selección del material adecuado se convierte en un aspecto crítico en la búsqueda de soluciones efectivas y duraderas para abordar las anomalías congénitas de la válvula mitral en neonatos.

Teniendo en cuenta que la endocarditis infecciosa se desarrolla en el 7% de la población neonatal después de un reemplazo de válvula mitral, cada reemplazo repercute en un aumento de probabilidad de que el neonato desarrolle endocarditis en cuadros subagudos. El tratamiento generalmente resulta en antibióticos durante un periodo de tiempo prolongado y toma de cultivos en casos más graves. (*Yannick Rioux 1, Julie Fradette 2 3, Yvan Maciel 1, André Bégin-Drolet 1, Jean Ruel)1.*

A. Antecedentes

Los antecedentes de la presente investigación se centran en la literatura que destaca la importancia de abordar las anomalías congénitas de la válvula mitral en neonatos, así como en los informes de fallos, avances e interacciones que se han tenido a lo largo de los últimos años en la investigación de la cardiología neonatal.

En medio de la búsqueda para abordar las deficiencias en la intervención de la válvula mitral, se desarrolló alrededor de 2014 un andamio de hidrogel reforzado con fibras para ingeniería de tejidos. En este caso, se utilizaron andamios de microfibras de PGS-PCL integrados en un hidrogel de ácido hialurónico metacrilato y gelatina metacrilada, lo cual mejoró la viabilidad celular y la distribución tridimensional de las células presentes en la válvula mitral. Además, los andamios sometidos a pruebas conservaron las propiedades mecánicas esperadas para la válvula. Esto impulsó investigaciones adicionales que se centran en la formación de hidrogeles y electrohilado. (Rioux et al., 2022)

Se han destacado avances significativos en la fabricación de andamios o armazones media lnte ingeniería de tejidos. Estos avances buscan crear un orificio amplio que permita aperturas y cierres rápidos para simular la función del anillo mitral. En 2016, Deborde C, Simionescu DT, Wright C, Liao J, Sierad LN, Simionescu A. utilizaron una matriz extracelular basada en la válvula mitral porcina nativa, tratada con pentagaloilglucosa (PGG) para estabilizar la estructura y prevenir la degradación. Esta investigación resultó relevante al demostrar similitudes entre los tejidos frescos y al revelar una disminución de los fibroblastos y una liberación reducida de péptidos de matriz en los andamios tratados. En consecuencia, los andamios mostraron buena viabilidad, y los estudios de implantación en ratas demostraron su biocompatibilidad y la ausencia de respuesta inmune, inflamación y calcificación. *Stabilized Collagen and Elastin-Based Scaffolds for Mitral Valve Tissue Engineering - PubMed.* (n.d.).

En el mismo año, se llevó a cabo una investigación con el objetivo de reducir el prolapso de la válvula mitral mediante la implementación de cuerdas tendinosas. Gong W, Li S, Lei D, Huang P, Yuan Z, You Z, Ye X, Zhao Q destacaron la importancia de las cuerdas tendinosas para la función mitral. Plantearon cuerdas tendinosas como alternativas prometedoras a las convencionales, que carecen de propiedades elásticas y autorregenerativas, y a menudo presentan problemas de degeneración, calcificación y ruptura. En el estudio, se utilizó cuerdas tendinosas de la válvula

mitral porcina descelularizadas, modificadas con una película de polielectrolitos multicapa (PEM-DPC). Estas cuerdas preservaron los componentes esenciales de la fibra de elastina y colágeno, mostraron un crecimiento celular favorable y presentaron características biomecánicas que respaldan su posible uso como injerto. *Tissue-engineered mitral valve chordae tendineae_ Wenhui Gong 1, Sen Li 1, Dong Lei 2, Peng Huang 2, Zhize Yuan 1, Zhengwei You 2, Xiaofeng Ye 3, Qiang Zhao 4*

En 2020, se llevó a cabo un estudio que presentó una plataforma numérica capaz de detectar áreas de alta tensión en prótesis valvulares cardíacas posicionadas en la válvula mitral durante la fase de cierre debido a la presencia de arrugas. Para este estudio, se emplearon prótesis valvulares sintéticas con una forma similar a la de la válvula natural y fabricadas con biomateriales sintéticos. Se determinó que las áreas de mayor riesgo de ruptura o inicio de ruptura se encontraban en los pliegues o arrugas existentes en las prótesis desarrolladas. *Wenhui Gong 1, Sen Li 1, Dong Lei 2, Peng Huang 2, Zhize Yuan 1, Zhengwei You 2, Xiaofeng Ye 3, Qiang Zhao 4. (n.d.).*

Para abordar este problema, se utilizó un modelo computacional que simula las arrugas durante la fase de cierre y proporciona una evaluación rápida de las posibles ubicaciones de desgarros y rupturas en el tejido valvular. El estudio representa un avance en el diseño geométrico de las válvulas mitrales y en la comprensión de los polímeros que podrían ser utilizados.

Estos estudios se derivan de investigaciones anteriores que han determinado que las enfermedades de las válvulas cardíacas son una de las principales causas de muerte y representan un desafío significativo para la salud pública en todo el mundo. Esto se debe a la falta de prótesis o estrategias que aborden completamente el problema. Por el contrario, las estrategias propuestas presentan diversas limitaciones, como lo es la integración con el tejido huésped y la capacidad de crecimiento y regeneración. Por esta razón, se propone el diseño de válvulas cardíacas con tejidos descelularizados, utilizando principalmente tejido porcino y procesándolo con hidrogeles inyectables de diversas geometrías para lograr una mayor estabilidad mediante el cambio de estos geles. No obstante, a través de este y otros estudios, se observa que se logra la supervivencia celular durante 7 días, lo que sugiere la posibilidad de implementar estos hallazgos en la ingeniería de tejidos. *Preparation and characterization of mitral valve chordae, aortic valve, and mitral valve gels - PubMed. (n.d.).*

Esto considerando que en 2017 ya se habían desarrollado andamios descelularizados a partir de válvulas mitrales porcinas. En este caso, se utiliza el andamiaje para cultivar células endoteliales, fibroblastos de prepucio humano y células madre de tejido adiposo, con el objetivo de contribuir a la formación de colágeno IV, un componente crucial del tejido valvular mitral. Aunque el estudio tuvo éxito, ha dejado abiertas diversas posibilidades para la implementación de biomateriales en la generación de la estructura valvular mitral y uno que otro interrogante. *M Granados 1, L Morticelli 1, S Andriopoulou 1, P Kalozoumis 1, M Pflaum 1, P Jablonskii 2, B Glasmacher 3, M Harder 4, J Hegermann 5, C Wrede 5, I Tudorache 2, S Cebotari 2, A Hilfiker 2 6, A Haverich 1 2, Sotirios Korossis 7 8*

Asimismo, en ese mismo año se desarrolló una válvula mitral llamada 'TexMI', la cual cuenta con las principales características de la válvula mitral nativa, es decir, posee anillo, válvulas asimétricas y las cuerdas tendinosas cruciales. Esta válvula ha sido desarrollada a partir de células aisladas de las venas y arterias del cordón umbilical humano. Este avance permitió la formación de discos de fibrina cargados de células estáticas, lo que facilita la investigación de la contracción del tejido según la dirección celular. Se encontró que estas válvulas aumentaron la síntesis de elastina, lo que justifica el uso del cordón umbilical como una fuente preferida para el aislamiento celular. *Axel Malischewski 1, Ricardo Moreira 1, Luis Hurtado 1, Valentine Gesché 1, Thomas Schmitz-Rode 1, Stefan Jockenhoevel 1, Petra Mela 1*

Entre las estrategias para la intervención en las válvulas cardíacas, se destaca un mapeo de la variación espacial de las propiedades elásticas de la válvula mitral desde 2019. Este enfoque se basa en la necesidad de un profundo conocimiento de su estructura y características. En este sentido, se señala que la válvula es un tejido completamente heterogéneo compuesto por dos valvas, una anterior y otra posterior, que presentan una composición única con variaciones en ciertas regiones. Se ha observado que la valva anterior tiene una velocidad de onda elástica más alta que complementa la velocidad de onda elástica de la valva posterior, lo que le otorga una mayor rigidez. Además, el borde anular de cada valva exhibe una velocidad de onda elástica mayor que los bordes libres correspondientes. Con esta confirmación, se desarrollan modelos que consideran los cambios de presión para la apertura y cierre de la válvula. *Dragoslava P Vekilov 1, Manmohan Singh 2, Salavat R Aglyamov 3, Kirill V Larin 2, K Jane Grande-Allen*

Así mismo, en 2020 se llevaron a cabo procesos de descelularización de corazones extraídos de cerdos mediante perfusión. Se realizó el trasplante de los injertos con el objetivo de aprovechar el anillo mitral, las valvas y las cuerdas tendinosas. Se llevaron a cabo análisis histológicos, y se observó que el injerto se trasplantó con éxito en la mayoría de los casos, sin presentar estenosis ni insuficiencia mitral. Aunque solo uno de los animales trasplantados sobrevivió durante 3 semanas, se encontró que el músculo papilar se unió satisfactoriamente y se observó recelularización en las células endoteliales Yu Inaba 1, Hiroshi Yagi 2, Kohei Kuroda 3, Jungo Kato 4, Yujiro Kawai 1, Mio Kasai 5, Hiroto Kitahara 1, Tsutomu Ito 1, Motohiko Osako 5, Yuko Kitagawa 3, Hideyuki Shimizu 1

Por otra parte, en 2021 se investiga la posibilidad de implantar una válvula mitral cuya estructura se compone de submucosa del intestino delgado porcino en un modelo babuino de 12 a 14 meses. Al momento de realizar el explante del tejido neocordal, se observó un tejido perfectamente integrado con los músculos papilares nativos. Sin embargo, se requiere un procesamiento adicional para desencadenar una formación uniforme y acelerada, lo que implica que la integración del implante y el tiempo de evaluación completa del mismo es de al menos 3 meses de prueba. Este enfoque prometedor resalta la importancia de la investigación en la búsqueda de soluciones más efectivas en la cirugía de reemplazo valvular. *Brittany A Gonzalez 1, Marcos Perez Gonzalez 1, Frank Scholl 2, Steven Bibevski 1 2, Elena Ladich 2, Jennifer Bibevski 3, Pablo Morales 4, Jesus Lopez 4, Mike Casares 2, Vincent Brehier 2, Lazaro Hernandez 2, Sharan Ramaswamy 1*

Con todo lo anterior, se tiene que la ingeniería de tejidos es la fuente de soluciones más eficaz encontrada para el desarrollo de válvulas mitrales regenerativas, no solo por los avances desarrollados en cardiología, sino a nivel general. La importancia que se le ha dado al desarrollo de andamios, tejidos vascularizados y funcionales para diferentes disciplinas es notable, enfatizando fuertemente en la creación de hidrogeles que permiten acercamientos casi reales de los tejidos planteados. Además, estos avances están allanando el camino para la creación de soluciones médicas personalizadas y la mejora de la calidad de vida de los pacientes en todo el mundo.

No obstante, ya en 2020, en el estudio titulado "Caracterización, propiedades antibiofilm y biocompatibilidad de hidrogeles de quitosano cargados con nanopartículas de plata y ampicilina: una protección alternativa a los catéteres venosos centrales", se trabajó en el desarrollo de hidrogeles de quitosano cargados con nanopartículas de plata y ampicilina para prevenir la formación temprana de biopelículas. En este caso, se evaluaron las propiedades del hidrogel frente al efecto de las biopelículas con diferentes medicamentos y patógenos resistentes. Los

resultados indicaron que el hidrogel mostró suficiente resistencia a la formación de biopelículas para varios de los patógenos, al mismo tiempo que mostró propiedades anticoagulantes y biocompatibilidad con los tejidos. Este tratamiento se utilizó como profilaxis en pacientes con catéter venoso central, lo que ayudó a prevenir sepsis y trombosis, uno de los principales problemas encontrados en el desarrollo de válvulas cardíacas. *Jesús-David Tristán-López,1 Nereyda Niño-Martínez, Methodology,2 Eleazar-Samuel Kolosovas-Machuca,2 Nuria Patiño-Marín,3 Idania De Alba-Montero,2 Horacio Bach, Writing – review & editing,4 and Gabriel-Alejandro Martínez-Castañón3,**

Adicionalmente, con la intención de mejorar las estrategias implementadas en la ingeniería de tejidos, en el año 2022, se llevó a cabo el estudio "Biofabricación de andamios de hidrogel de alginato de sodio para ingeniería de tejidos de válvulas cardíacas". En este estudio, se implementó el uso de tecnología para la creación del diseño estructural de la válvula aórtica, considerada una de las estructuras más complejas. Se buscó reproducir con precisión la estructura a nivel tridimensional mediante la impresión 3D. Para esta impresión, se utilizó la inyección de un hidrogel de alginato de sodio sobre un molde de fibra de azúcar, que se disolvió en agua después de la compactación del alginato. La generación de la estructura se basó en imágenes detalladas de tomografía computarizada, que permitieron reproducir perfiles de flujo y presión para evaluar la funcionalidad de la válvula impresa. Los resultados arrojaron una respuesta general bastante favorable. *Yannick Rioux 1, Julie Fradette 2 3, Yvan Maciel 1, André Bégin-Drolet 1, Jean Ruel 1*

Adicionalmente, como parte de otra estrategia dirigida a mantener en lo posible la morfología, estructura y propiedades físicas originales del tejido vascular, se llevaron a cabo pruebas de descelularización de vasos sanguíneos. En el estudio titulado "Arteria coronaria porcina descelularizada recubierta de hidrogel de gelatina/alginato de sodio para construir vasos sanguíneos diseñados con tejido bicapa", se utilizó una arteria coronaria porcina descelularizada recubierta con un hidrogel mixto de colágeno y alginato de sodio en diferentes concentraciones. Este andamio permitió la proliferación celular, ya que la estructura tridimensional facilitó la rápida formación de colonias celulares, satisfaciendo así las necesidades de construcción de vasos sanguíneos artificiales. *Jing Du 1, Xueyan Hu 1, Ya Su 1, Tuo Wei 1, Zeren Jiao 2, Tianqing Liu 1, Hong Wang 3, Yi Nie 4, Xiangqin Li 5, Kedong Song 6*

Por último, un estudio realizado en 2022 resulta de gran importancia para la generación de tejido regenerativo cardíaco, ya que involucra una estructura celular muy similar a ciertas partes de la válvula mitral. En el estudio "Andamios biomiméticos multicapa de policaprolactona/alginato de sodio cargados con melatonina que facilitan la regeneración del tendón", este avance es significativo puesto que implica mejoras futuras a la válvula mitral planteada José Becerra 1 2, Mariano Rodriguez 3, Dayana Leal 1, Karem Noris-Suarez 3, Gema Gonzalez 4 5 Ahora bien, con respecto a los aspectos que generalmente son causales de falla en los injertos valvulares se tiene que. Un estudio publicado en la revista *Uruguay de Cardiología*, centra su investigación en la trombosis de las válvulas mitrales biológicas que han sido desarrolladas en su mayoría utilizando andamios manufacturados a partir de tejidos porcinos o del pericardio bovino, soportadas por un stent metálico auto expandible. Este estudio recalca que todas las válvulas biológicas desarrolladas hasta el momento resultan menos trombogénicas que las válvulas mecánicas. *Chitosan-collagen-hydroxyapatite membranes for tissue engineering - PubMed*. (n.d.). También, resalta que a pesar de que son menos trombogénicas y en el corazón derecho la trombogenesis presenta debido a las características del flujo sanguíneo, la trombosis proteica también se da por malposición de la válvula o endotelización incompleta en el tejido. *Mairobi Persinal-Medina 1 2, Sara Llames 1 3 4 5, Manuel Chacón 1 2, Natalia Vázquez 1 2, Marta Pevida 1 2 3 4, Ignacio Alcalde 1 2, Sergio Alonso-Alonso 1 2, Laura María Martínez-López 6, Jesús Merayo-Lloves 1 2, Álvaro Meana*

En febrero de 2023 en la revista *SECCE* muestra un importante avance en el uso de la ingeniería de tejidos para la población pediátrica ya que, desarrolla un protocolo de las características mínimas que requiere una válvula mitral biológica y realiza varias pruebas con técnicas de impresión 3d y algunas técnicas de encapsulación para la implementación de prototipos de válvula mitral con hidrogeles, este estudio centra los criterios de desarrollo de una válvula mitral en cuanto a durabilidad, características mecánicas similares a la válvula nativa, imitación del tejido nativo, efectos anti-trombogénicos, seguridad del implante, biodegradabilidad, abordaje transcaterer, biocompatibilidad, adaptación precisa anatómica y personalizada y crecimiento sincrónico de acuerdo con el desarrollo del niño. *Jesús-David Tristán-López,1 Nereyda Niño-Martínez, Methodology,2 Eleazar-Samuel Kolosovas-Machuca,2 Nuria Patiño-Marín,3 Idania De Alba-Montero,2 Horacio Bach, Writing – review & editing,4 and Gabriel-Alejandro Martínez-Castañón3,**

JUSTIFICACIÓN

Existen diversas cardiopatías o anomalías congénitas que pueden requerir el reemplazo de la válvula mitral en recién nacidos para solucionarse. Sin embargo, después de realizar la primera cirugía de reemplazo, en algunos casos se requieren nuevas operaciones debido a que el bebé sigue creciendo constantemente, lo que puede generar un desajuste en el tamaño de la válvula. Además, la válvula puede presentar desgaste o complicaciones postoperatorias específicas de cada caso, lo que puede requerir intervenciones adicionales para asegurar el correcto funcionamiento del corazón del neonato.

Para minimizar el riesgo de infecciones postoperatorias, rechazo de la válvula y otras complicaciones quirúrgicas, se busca limitar la cantidad de cirugías a las que se somete un bebé durante su proceso de crecimiento y desarrollo. Dado que cada cirugía representa un mayor factor de riesgo, se intenta maximizar el tiempo de vida útil de cada válvula implantada, evitando en lo posible la necesidad de intervenciones adicionales a lo largo del tiempo. De esta forma, se busca garantizar la salud y el bienestar del paciente, logrando un correcto funcionamiento del corazón con la menor cantidad de cirugías necesarias.

Actualmente existen diferentes limitaciones en el uso de las válvulas mitrales artificiales para tratar anomalías congénitas en neonatos, esto debido a que la válvula requiere de un tamaño diminuto y de capacidad de regeneración; hasta el momento se tienen válvulas artificiales que, aunque cumplen con la función y el tamaño adecuado, no tienen capacidad de regeneración. Una válvula mitral regenerativa podría ofrecer una solución más amable con los pequeños ya que se adaptaría al tamaño y necesidad específica de cada neonato, es por ello que encontrar el material adecuado para la creación de una válvula mitral regenerativa y que a su vez sea efectiva y segura permitirá avanzar en el desarrollo de la atención médica para los neonatos con anomalías congénitas de la válvula mitral.

El desarrollo de una válvula mitral regenerativa para neonatos con anomalías de válvula mitral podría mejorar significativamente la calidad de vida y la calidad de atención médica que podrían recibir los neonatos afectados por esta patología, ya que el tener una válvula que se ajuste a las necesidades específicas de cada neonato y a su tamaño conforme se da su desarrollo reduciría notablemente la cantidad de intervenciones quirúrgicas a las que el neonato se vería sometido, limitando a su vez los riesgos de rechazo, complicaciones quirúrgicas e infecciones, que resultan muy comunes en los bebés debido a que su sistema inmune en esta etapa no se encuentra aún madurado y por tanto es más susceptible a infecciones.

OBJETIVOS

A. Objetivo general

Proponer el diseño de una válvula mitral regenerativa que incluya los parámetros geométricos y la selección del material apropiado para cumplir con los requerimientos hemodinámicos de un neonato que requiera reemplazo valvular por cardiopatía congénita.

Específicos:

1. Caracterizar los requerimientos hemodinámicos de la válvula mitral neonatal.
2. Evaluar potenciales materiales en su capacidad para ser utilizados como materiales en la manufactura de la válvula mitral en términos de su respuesta mecánica y su capacidad regenerativa.
3. Definir las especificaciones geométricas de la válvula y el material propuesto para su manufactura.
4. Validar el potencial de la válvula diseñada en su capacidad para desempeñarse como válvula mitral.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Si bien se han realizado avances en las investigaciones relacionadas con la ingeniería de tejidos y el desarrollo de válvulas cardíacas, en particular la válvula mitral, no se disponen de pruebas lo suficientemente precisas para demostrar que se cuenta con el biomaterial adecuado que cumpla con las propiedades esenciales para el funcionamiento óptimo y duradero de una válvula mitral en neonatos. El objetivo es reducir la necesidad de múltiples cirugías debidas al crecimiento del neonato o al desgaste de las válvulas existentes semanas después de su implantación, con el fin de minimizar el riesgo de infecciones postoperatorias y el rechazo valvular, asegurando así una mejora en la calidad de vida del paciente y prolongando la función cardíaca del neonato.

HIPÓTESIS

Es viable la fabricación de una válvula mitral biológica con capacidades regenerativas que simulen las condiciones fisiológicas, semánticas, morfológicas, geométricas y mecánicas de la válvula nativa. Con el potencial de ser utilizada de manera efectiva en neonatos, ofreciendo una solución avanzada y adaptativa para abordar las necesidades específicas de esta población neonatal.

MARCO TEÓRICO

El corazón es considerado el órgano vital del sistema cardiovascular, desempeñando un papel central en el suministro de sangre y nutrientes a todos los órganos del cuerpo. Su función abarca tareas de despacho, recepción, almacenamiento y distribución a lo largo de todo el organismo humano. Para lograr este fin, el corazón se compone de cuatro cámaras, cada una separada por válvulas que controlan el flujo sanguíneo de manera precisa en cada cámara. Tanto las cámaras como las válvulas están compuestas por una intrincada red de tejidos, músculos y estructuras fibrosas que son fundamentales para mantener un flujo sanguíneo óptimo y garantizar la funcionalidad adecuada del corazón. El conocimiento detallado de la estructura y función de estas cámaras y válvulas es esencial para comprender la fisiología cardíaca y abordar eficazmente cualquier disfunción o enfermedad relacionada con el sistema valvular ((*world heart organización*))(Paloma & Ballesteros, n.d)

El corazón es la parte central del sistema cardiovascular y está situado en la parte izquierda del tórax, detrás del esternón y delante del esófago, rodeado por el diafragma. Se encuentra envuelto en una bolsa de tejido llamada pericardio, la cual a su vez se compone de dos capas separadas por un líquido llamado "líquido pericárdico". Este líquido se encarga de prevenir la fricción entre capas para evitar rupturas durante los movimientos pericárdicos. (*world heart organización*))(Paloma & Ballesteros, n.d))

A su vez, se encuentra rodeado de vasos sanguíneos que facilitan el intercambio de sangre entre tejidos cardiacos. Entre estos vasos sanguíneos se encuentran las venas cavas y pulmonares, que transportan la sangre dentro y fuera del corazón. (*world heart organización*))(Paloma & Ballesteros, n.d))

En términos generales, se estima que el corazón de un adulto promedio pesa de 200 a 300 gramos en las mujeres y de 250 a 350 gramos en los hombres. En un neonato, el corazón pesa aproximadamente 0.0053 gramos, considerando que el corazón ocupa el 0.45 % del peso corporal total. (*Newborns_ improving survival and well-being.* (n.d.))(Paloma & Ballesteros, n.d.))

El corazón internamente se divide en cuatro cámaras: dos ventrículos y dos aurículas, que a su vez se dividen entre sí como parte derecha e izquierda. Esta separación se conoce como tabique intraventricular para los ventrículos y tabique intraauricular para las aurículas. Durante el proceso de gestación, el tabique intraventricular no está formado, lo que permite la comunicación directa entre las dos aurículas. Sin embargo, justo después del nacimiento, se forma esta comunicación y se completa la división. (*world heart organización*))(Paloma & Ballesteros, n.d))

La parte derecha del corazón se compone de la aurícula y el ventrículo derechos, las venas cavas, la válvula tricúspide y la válvula pulmonar. En la parte izquierda se encuentra la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo, las venas pulmonares, la válvula mitral y la válvula aórtica, que se conecta con la arteria aorta, encargada de distribuir la sangre por todo el cuerpo. (*world heart organización*)(Paloma & Ballesteros, n.d))

Por último, el corazón se forma fisiológicamente por tejido muscular, pericardio, miocardio y endocardio. Este último cubre las válvulas y está rodeado de células endoteliales y fibras de colágeno elásticas. Los ventrículos difieren en grosor debido a la capa muscular que los rodea, siendo el derecho de (3-4 mm) y el izquierdo más pequeño, puesto que su capa es más gruesa (9 a 10 mm), esto para facilitar su función durante la sístole. (*world heart organización*)(Paloma & Ballesteros, n.d))

Por otra parte, las estructuras que los siguen son las válvulas, cuya función es permitir el paso de la sangre de una cavidad a otra. En cuanto a la morfología, la válvula mitral y la válvula tricúspide presentan diferencias con respecto a las válvulas aórtica y pulmonar. Estas últimas tienen tres velos valvulares situados uno al lado del otro y con forma de bolsillo, mientras que la válvula mitral y la válvula tricúspide tienen una estructura más rígida. Además, cuentan con un anillo que proporciona soporte a la válvula. La válvula tricúspide cuenta con tres valvas, mientras que la válvula mitral únicamente tiene dos. (*world heart organización*)(Paloma & Ballesteros, n.d)

El corazón está irrigado por las arterias y venas coronarias, que se originan en la aorta y recorren los bordes y surcos entre las secciones de aurículas y ventrículos. Su función es asegurar el suministro de sangre oxigenada al miocardio. Además, el corazón cuenta con un sistema de conducción eléctrica que regula el ritmo cardíaco. Este sistema está conformado por un nodo sinusal ubicado sobre la aurícula derecha y un nodo auriculoventricular. El nodo sinusal es dominante y actúa como marcapasos, generando impulsos que se transmiten al nodo auriculoventricular. La combinación de estos procesos genera una secuencia coordinada de contracciones, desde las aurículas hasta los ventrículos, mientras se realiza la irrigación sanguínea.

Neonato se refiere a un recién nacido durante sus primeras 4 semanas de vida después del nacimiento. Este período es crucial ya que el bebé experimenta una serie de cambios,

comenzando con la transición del entorno intrauterino al entorno externo. Además, sus órganos se adaptan al cambio en la forma de alimentación y otras adaptaciones fisiológicas necesarias. (world heart organización))(Paloma & Ballesteros, n.d)

Durante el período neonatal, el bebé requiere una monitorización constante de sus condiciones de vida debido a su vulnerabilidad. Es fundamental asegurarse de que todas y cada una de sus funciones vitales independientes funcionen correctamente. (world heart organización))(Paloma & Ballesteros, n.d))En el cuerpo humano, todos los órganos tienen características específicas que les permiten llevar a cabo su función particular. Entre estas características se incluyen su estructura anatómica, su composición celular, su vascularización, entre otras. De todas estas características, hay una que es de gran interés para este proyecto, ya que está directamente relacionada con la función de la válvula mitral. .(world heart organización))(Paloma & Ballesteros, n.d)

Las características hemodinámicas se refieren a todos los aspectos relacionados con el flujo sanguíneo y la circulación de la sangre en el sistema cardiovascular. El estado de estas características puede llevar a generar impactos negativos y/o positivos en los demás órganos y tejidos del cuerpo, ya que son fundamentales para mantener el flujo de sangre y suministrar oxígeno. Entre los principales parámetros se encuentran la presión arterial, el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo, la resistencia vascular, el ritmo cardíaco, la contractilidad cardíaca, el volumen de eyección, entre otros. .(world heart organización))(Paloma & Ballesteros, n.d))

Para la válvula mitral, algunas de estas características resultan más importantes y fundamentales que otras, teniendo en cuenta la función que la válvula mitral desempeña. Entre estas se encuentran:

Gasto cardíaco: Es la cantidad de sangre que bombea el corazón por minuto. En el caso de un neonato, el corazón late entre 120 y 160 veces por minuto, con un volumen sistólico que oscila entre 5.56 y 1.30 ml, lo que resulta en un gasto cardíaco promedio de 480 ml/min. Esto significa que a través de la válvula mitral pasan en promedio 480 ml/min de sangre y que esta debe ser capaz de mantener cerradas sus valvas durante la sístole para evitar que la sangre se devuelva a la aurícula izquierda y, al mismo tiempo, tener una apertura adecuada durante la diástole para permitir el flujo de sangre hacia el ventrículo izquierdo. No obstante, este valor aumentará proporcionalmente según el peso y la edad del recién nacido. *Dialnet*. (n.d.).

La velocidad del flujo sanguíneo en la válvula mitral se estima utilizando la fórmula del teorema de Bernoulli. Dada la mínima diferencia de presión sobre la válvula y considerando una aproximación, se asume una diferencia de 10 mmHg. La velocidad (V) se calcula mediante la ecuación $10 \text{ mmHg}/4 = V^2$, resultando en una velocidad aproximada de 1.58. *Dialnet*. (n.d.).

Volumen sistólico: El volumen sistólico es la cantidad de sangre que contiene el ventrículo izquierdo del corazón y es un componente clave para determinar el gasto cardíaco. El volumen sistólico normal en un neonato es, en promedio, de 3.43 ml, teniendo en cuenta un peso de 1810 gramos. Esto significa que, durante la sístole, la válvula debe tener la capacidad de mantener aproximadamente 3.43 ml de sangre dentro de su ventrículo izquierdo sin que esta retorne a la aurícula izquierda. (*McGraw Hill Medical*)

Frecuencia cardíaca: La frecuencia cardíaca es el número de latidos por minuto del corazón. En el caso de un neonato, la frecuencia cardíaca normal se encuentra entre 120 y 160 latidos por minuto (lpm), y la frecuencia respiratoria oscila entre 30 y 50 respiraciones por minuto (rpm). Esto indica que la válvula debe tener la capacidad de contraerse y expandirse en promedio 140 veces por minuto. (*McGraw Hill Medical*)

Apertura adecuada durante la diástole: Durante la diástole, la válvula mitral está encargada de permitir el flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo. Esto requiere que, en una de las cámaras, durante dicha apertura, la presión sea mayor; en este caso, debe ser en la aurícula izquierda. Una vez abierta la válvula, la apertura garantiza que la sangre, cuya presión es mayor en la aurícula, sea expulsada hacia el ventrículo de manera que la válvula debe tener la capacidad de generar una apertura cuyo diámetro sea adecuado para la cantidad de flujo que debe pasar a través de ella. *(McGraw Hill Medical) -*

Cierre completo: Así como debe permitir el flujo sanguíneo, la válvula mitral debe poseer la capacidad de cerrarse adecuadamente, evitando que algún mililitro se regrese hacia la aurícula izquierda o que la sangre que en ese momento está llegando a la aurícula pase continuamente al ventrículo. El sistema cardiovascular funciona en perfecta sincronía y por etapas, de manera

que este cierre debe evitar una sobrecarga de volumen en el ventrículo izquierdo y, por ende, debe soportar la presión que ejerce el flujo sobre ella. (*Sarmiento Agamez, Zuluaga Roja*)

Presión sistólica: La presión arterial sistólica es la presión máxima que pueden alcanzar las arterias durante la contracción del corazón. En un neonato, esta presión es de gran importancia ya que indica la fuerza con la que el corazón está bombeando sangre. Generalmente, esta presión se encuentra entre 60/40 mmHg y aumenta según la edad gestacional, normalmente no superando los 80 mmHg.(*Rosa L. Medina-Zamora,1,* Rodrigo Hernández-Benítez,2 Dèsirée Vidaña-Pérez,3 José Iglesias-Leboreiro,4,5 Isabel Bernárdez-Zapata,6 Ricardo Saldaña-Vargas,7 Celia M. Ocampo-Vázquez,8 and Daniela Cenoz-Acero1*)

En un neonato, no es posible conocer con certeza un promedio de presión para las cavidades del corazón, por lo que no existen valores claros de presión en el ventrículo o la aurícula izquierdos. Sin embargo, al conocer la presión sistólica y teniendo en cuenta que, directamente conectada al ventrículo izquierdo del corazón, se encuentra la arteria principal del cuerpo humano, es decir, la aorta, podemos utilizar el teorema de Bernoulli, cuya fórmula indica que: $p_1 - p_2 = 4V^2$. Se puede inferir que la presión ejercida sobre la válvula desde el ventrículo izquierdo es de 60/40 mmHg y, por lo tanto, esta es la presión que deberá tener la válvula como referencia para generar el cierre y la apertura de las valvas. *Presión arterial alta – (.nhlbi.)*

Mantenimiento valvular: La válvula debe tener la capacidad de mantener su forma y función de manera adecuada durante cualquier contracción o relajación de las valvas. Asimismo, estas valvas deben tener suficiente resistencia a la fatiga, teniendo en cuenta el ritmo cardíaco de un neonato, que es de 140 lpm. Deben ser lo suficientemente flexibles para permitir el cierre y la apertura de la válvula, es decir, para permitir la función valvular. (*Dres. Claudia M. Cannizzaro*, Miguel A. Paladino*)†

Además, la válvula debe facilitar la coordinación entre todas las estructuras cardíacas presentes en el corazón, generando una sincronía que permita el correcto funcionamiento de dicho órgano. Debe tener una resistencia mínima al flujo sanguíneo; es decir, se debe considerar que las paredes de la válvula mitral, es decir, las valvas, deben tener hacia la parte auricular la mínima resistencia al flujo sanguíneo para permitir el paso de este de forma sencilla y eficiente.

Los requerimientos hemodinámicos de la válvula mitral en su mayoría permiten la cuantificación de sus características para medir la función valvular mitral. Entre los valores cuantificables más importantes se encuentra:

El flujo sanguíneo: en un neonato se puede estimar utilizando la técnica de Doppler sobre la vena cava superior. Aunque esta medición puede ser difícil de obtener, ha permitido algunas repeticiones que entregan valores aproximados de flujo sanguíneo para neonatos. Se estima que durante los primeros 3 días de vida, el flujo sanguíneo puede variar de 99 a 77 ml/kg/min, y cuando los valores son inferiores a 45 ml/kg/min, generalmente se asocian a un rango normal dentro de los valores de morbimortalidad.(sociedad española de imagenología cardíaca)

Presión: Los valores de presión sobre la válvula mitral no son fáciles de obtener, ya que son constantemente variables según el peso del neonato, los días de nacimiento, la raza, entre otros factores. Sin embargo, se ha logrado consolidar cierta relación en cuanto a la presión sistólica. Según la explicación proporcionada en el apartado "presión sistólica", la presión sobre la válvula se encuentra típicamente entre 60/40 mmHg y no supera los 80 mmHg en un neonato. Esto se toma en cuenta para la construcción de la válvula mitral(sociedad española de imagenología cardíaca)

Es importante señalar que la diferencia de presión entre las dos cavidades es prácticamente inexistente y se considera cercana a cero. Esto se debe a que la presión en el ventrículo izquierdo es ligeramente mayor que la presión en la aurícula izquierda, lo que favorece la dirección del flujo sanguíneo en sentido aurículo-ventricular. Aun así, esta diferencia se estima en aproximadamente 10 mmHg como máximo(*sociedad española de imagenología cardíaca*). Por tanto, se utiliza únicamente la presión sistólica para la evaluación de la válvula, ya que es la única de la que se tiene total certeza.

Velocidad: Teniendo en cuenta la fórmula proporcionada por el teorema de Bernoulli y sabiendo que la diferencia de presión es mínima sobre la válvula, se puede estimar una aproximación de la velocidad del flujo sanguíneo en la válvula mitral. Aunque se tiene en cuenta que la presión en el ventrículo izquierdo sobre la válvula mitral es de aproximadamente 60/40 mmHg (*sociedad española de imagenología cardíaca*)y que esta presión será equivalente a la presión ejercida sobre la pared ventricular de la válvula, considerando una leve diferencia, puesto que la presión en el ventrículo es ligeramente mayor, podríamos decir que las diferencias de estas presiones son de aproximadamente 0 mmHg. Para realizar una aproximación, podemos atribuir una diferencia de 10 mmHg, por lo que la velocidad sería: (*sociedad española de imagenología cardíaca*)

$$10\text{mmHg}=4V^2$$

$$10\text{mmHg}/4=V^2$$

$$1.58 \approx V$$

Frecuencia: En cuanto a los valores de frecuencia cardíaca, se sabe que la válvula mitral, como se menciona en el apartado "frecuencia cardíaca", deberá realizar en promedio 70 contracciones por minuto y, de igual manera, 72 relajaciones por minuto para completar el ritmo usual de la frecuencia cardíaca de un neonato, que es de alrededor de 140 latidos por minuto. Esta división entre contracción y relajación se realiza teniendo en cuenta el gasto y los movimientos cardíacos que son la sístole y la diástole, o, en otras palabras, la contracción y la relajación.

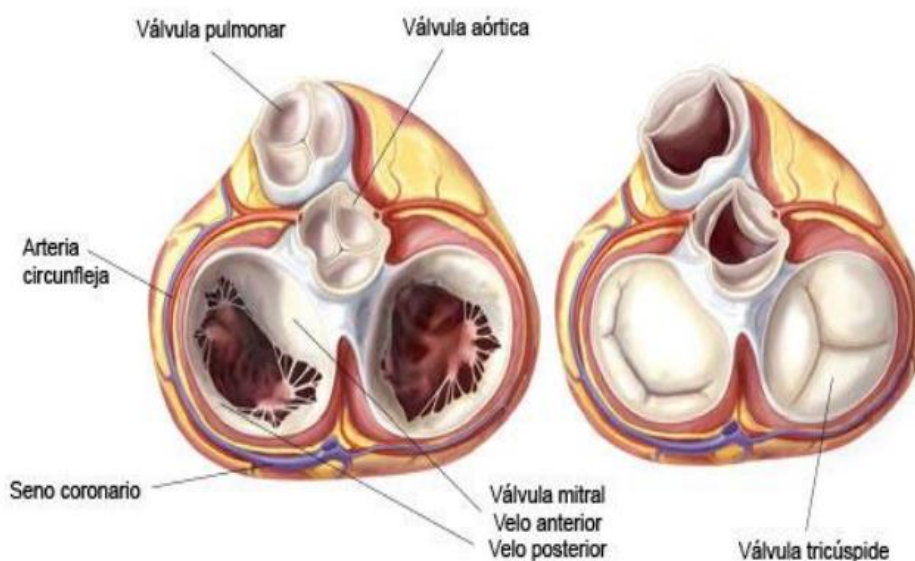


Ilustración 4. anatomía de la válvula mitral. *Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo.* (n.d.).

Hablando geoméricamente, cada parte del complejo valvular tiene una figura geométrica o forma de la vida cotidiana a la que se le puede encontrar similitud. Para empezar con el anillo mitral, generalmente se describe como una silla de montar en tres dimensiones, gracias a sus estructuras fibrosas y musculares, como se describe en el apartado "anillo mitral". Este anillo simula una silla de montar debido a que tiene dos zonas más elevadas o cúspides, conocidas como la parte anterior o aórtica y la parte posterior o ventricular. Estos nombres se deben a las

cavidades cuya cercanía es mayor. Además, el anillo es más bajo en su parte central sin perder continuidad, de manera que, al evaluarlo en un plano coronal anterior, se obtiene la visión representada en la figura. 2.

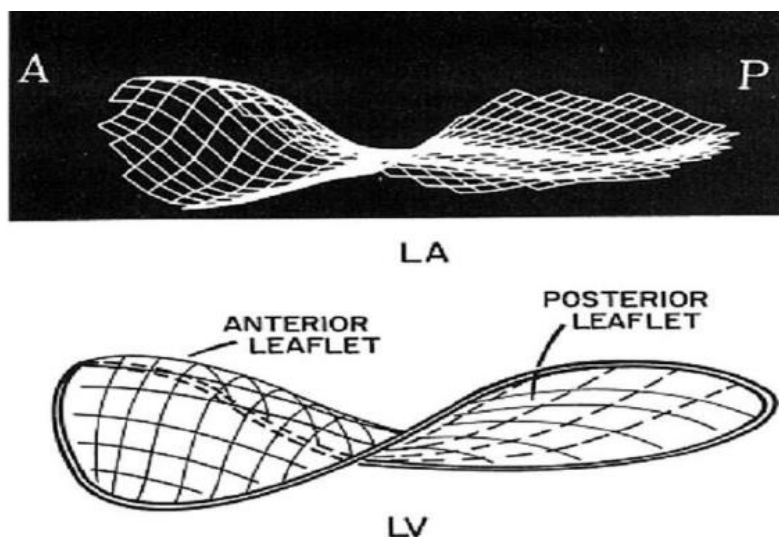


Ilustración 5. Ilustración geométrica de la forma del anillo mitral. *Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo.* (n.d.).

El anillo mitral, si bien es fácil de observar, no tiene una medida certera estipulada debido a la ubicación y función que tiene. Se tiende a perder fácilmente en el músculo cardíaco central, considerando que a su lado se encuentra la válvula aórtica y comparten cierta cantidad de tejido. Esta estructura es dinámica y permite movimientos rítmicos según el ciclo cardíaco. Sin embargo, a medida que el anillo mitral se va separando de las fibras tendinosas, esta estructura se vuelve más susceptible a la distorsión y dilatación. (*Diana Oliveira 1, Janaki Srinivasan 2, Daniel Espino 1, Keith Buchan 3, Dana Dawson 4, Duncan Shepherd*)

El área del anillo para un adulto varía entre 21 y 27 mm. (*Diana Oliveira 1, Janaki Srinivasan 2, Daniel Espino 1, Keith Buchan 3, Dana Dawson 4, Duncan Shepherd*); sin embargo, en un neonato, esta área es aproximadamente de 8 mm. (*Diana Oliveira 1, Janaki Srinivasan 2, Daniel Espino 1, Keith Buchan 3, Dana Dawson 4, Duncan Shepherd*). El anillo tiene una conformación tridimensional en forma de silla de montar. El punto más alto del anillo está en la parte media de los velos, y la parte baja se encuentra sobre las comisuras. (*Diana Oliveira 1, Janaki Srinivasan*)

2, Daniel Espino 1, Keith Buchan 3, Dana Dawson 4, Duncan Shepherd). La forma del anillo mitral está diseñada para disminuir la presión que debe tolerar, ya que, al reducir el área durante la contracción del corazón, el anillo puede resistir fácilmente las presiones intraventriculares.

A lo largo de los años, se han desarrollado software que permite un acercamiento a la geometría mitral. Estos han facilitado establecer ciertas aproximaciones hacia las características geométricas de la válvula mitral. Sin embargo, estas características no se han logrado estudiar completamente en adultos, ya que, en un neonato, estas son muy variables. Por lo tanto, no se logra llegar a un consenso entre medidas. No obstante, se conoce el diámetro aproximado, como se mencionó anteriormente, y esto proporciona un punto de partida importante. Siguiendo las proporciones de medidas adultas, se pueden realizar adaptaciones muy cercanas a la realidad según sea el caso. .(Diana Oliveira 1, Janaki Srinivasan 2, Daniel Espino 1, Keith Buchan 3, Dana Dawson 4, Duncan Shepherd)

Tabla 1. Medidas geométricas del anillo mitral. Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo. (n.d.).

| Parámetro | Medida |
|---|---------------------------|
| Diámetro del anillo. | 30 ± 6 mm |
| Diámetro anular entre comisuras. | 33± 3.7 mm |
| Diámetro entre puntos altos de la silla de montar. | 31 ± 5 mm |
| Perímetro total del borde. | 100 ± 10 mm |
| Perímetro anterior de la válvula. | 43 ± 8.2 mm |
| Perímetro posterior de la válvula. | 63 ± 9 mm |
| Distancia de punto alto a puntos bajos en la silla de montar. | 7.9 ± 1.9 mm |
| Área total del anillo. | 780 ± 270 mm ² |
| Distancia entre trígonos de la válvula anterior. | 30 ± 30 mm |

Tabla 2. Medidas geométricas de las valvas mitrales. Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo. (n.d.).

| PARÁMETRO | MEDIDA |
|--|---------------------------|
| Distancia de solapamiento desde puntos medios (Válvula anterior). | 21 ± 3 mm |
| Distancia de solapamiento desde puntos medios (Válvula posterior). | 9.8 ± 2 mm |
| Área de la válvula anterior. | 530 ± 210 mm ² |
| Área de la válvula posterior. | 380 ± 130 mm ² |
| Ángulo entre las válvulas en el anillo mitral (Válvula anterior). | 24 ± 7 mm |
| Ángulo entre las válvulas en el anillo mitral (Válvula posterior). | 34 ± 9.6 mm |
| Distancia de punto alto a puntos bajos en la silla de montar. | 7.9 ± 1.9 mm |
| Distancia del anillo al punto de solapamiento. | 7.4 ± 1.3 mm |

Tabla 3. Medidas geométricas de los músculos papilares. Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo. (n.d.).

| PARÁMETRO | MEDIDA |
|--|---------------|
| Longitud desde el inicio del músculo papilar hasta el punto medio de cada válvula (Papilar anterior). | 28 ± 4 mm |
| Longitud desde el inicio del músculo papilar hasta el punto medio de cada válvula (Papilar posterior). | 28 ± 5 mm |
| Distancia interior de cada músculo papilar. | 14.1 ± 4.8 mm |
| Distancia exterior de cada músculo papilar. | 31 ± 5.4 mm |
| Ángulo Inter papilar. | 26 ± 6.5 mm |

Finalmente, queda pendiente revisar una propiedad que es de interés para los estudios y manejos posteriores, y hace referencia al módulo de elasticidad de la válvula mitral, el cual no se obtiene fácilmente puesto que para cada persona es completamente diferente. Si bien sabemos que la válvula mitral realiza su cierre en dos pasos mínimamente observables, esta válvula debe contar con un valor de elasticidad y desgaste. Sin embargo, aún es posible cuantificar esta medida; por el momento, solo se tienen valores de frecuencias, presiones y otras propiedades mecánicas que la válvula debe tolerar. Teniendo en cuenta este detalle, se realiza un análisis de los materiales comúnmente utilizados para generar andamios o aproximaciones mediante impresión 3D para el desarrollo de válvulas mitrales; el más mencionado es el alginato de sodio.

El alginato de sodio es un biopolímero producido por las especies bacterianas *Pseudomonas* y *Azotobacter*, así como por diferentes especies de algas marinas de la clase *Phaeophyceae*, principalmente las especies *Laminaria* y *Macrocitios*. En estas algas, el alginato representa aproximadamente el 40% de la composición del alga y se encuentra en su pared celular. La función principal del alginato de sodio es brindar resistencia mecánica y flexibilidad a la planta, al tiempo que permite que la planta absorba agua, previniendo la deshidratación. En las bacterias donde se produce, también sirve como barrera protectora contra la deshidratación y como componente importante en la formación de estructuras (*Daniele Ronco 1 2 3, Gianpiero Buttiglione 2 4, Andrea Garatti 2, Alessandro Parolari 2 4*)

Químicamente, es un polisacárido compuesto por cadenas aleatorias de dos monómeros: el primero es el β -D-ácido manurónico (M) y el segundo es el C-5 α -L-ácido gulurónico (G), los cuales se enlazan mediante enlaces glicosídicos 1-4. Estos monómeros permiten enlaces entre unidades de bloques M, los cuales adquieren estructura lineal y proporcionan flexibilidad estructural a la cadena. Asimismo, puede formar bloques G, en los cuales la cadena cuenta con mayor rigidez. Por último, se pueden generar combinaciones de bloques G-M en las cuales la cadena cuenta con rigidez y flexibilidad, haciendo que el alginato sea un compuesto flexible y fuerte a nivel estructural (*Daniele Ronco 1 2 3, Gianpiero Buttiglione 2 4, Andrea Garatti 2, Alessandro Parolari 2 4*)

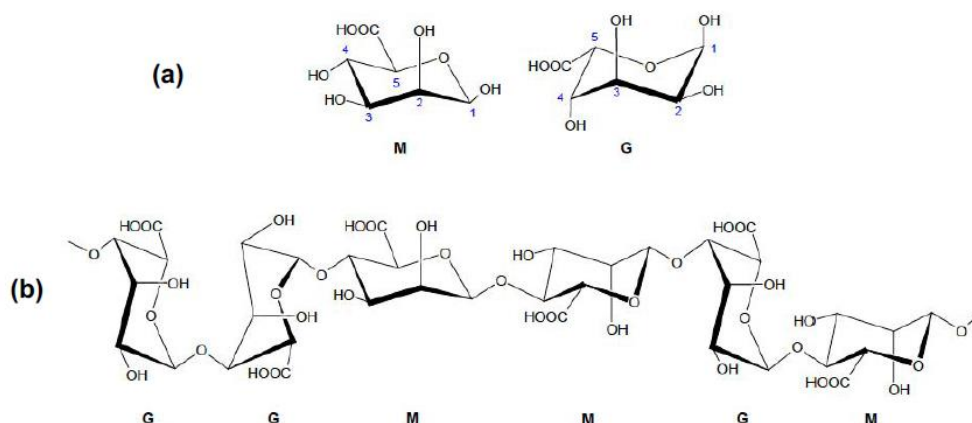


Ilustración 6. Estructura química de (a) monómeros del alginato, M y G y de los bloques GG, MM y MG. *Biology of mitral valve prolapse_ from general mechanisms to advanced molecular patterns-a narrative review - PubMed - Acceso directo.* (n.d.).

A nivel industrial, el alginato es generalmente extraído de las algas y se comercializa comúnmente en forma de polvo debido a que es una sal fácilmente soluble en agua. (Daniele Ronco 1 2 3, Gianpiero Buttiglione 2 4, Andrea Garatti 2, Alessandro Parolari 2 4)

Generalmente, el alginato de sodio se conoce como un biomaterial no tóxico, biodegradable y biocompatible, de manera que es muy utilizado en el campo gastronómico y biomédico. Generalmente, para las mismas aplicaciones, en la industria gastronómica es un espesante, estabilizante y empaque predilecto, mientras que en el biomédico se utiliza para generar empaques, es decir, encapsulamiento de fármacos, se usa para generar moldes dentales, elaboración de apósitos y regeneración de tejidos. (Daniele Ronco 1 2 3, Gianpiero Buttiglione 2 4, Andrea Garatti 2, Alessandro Parolari 2 4)

El alginato de sodio cuenta con un peso molecular de 32 a 400 kDa a nivel comercial. Con este valor, el alginato cuenta con un pH de 3 a 3.5 y una proporción de viscosidad inversa a dicha variación. De manera que a más bajo el valor del pH, más viscosa es la muestra de alginato que se tiene. Además, el alginato tiene propiedades antioxidantes que aumentan conforme el peso

molecular del polímero disminuye. (Daniele Ronco 1 2 3, Gianpiero Buttiglione 2 4, Andrea Garatti 2, Alessandro Parolari 2 4)

Por último, de las propiedades que tiene el alginato, se debe resaltar que cuenta con alta capacidad de generación de geles. Generalmente, se utiliza el entrecruzamiento iónico en el que, por inmersión o mezclado, se produce gelificación. Comúnmente, esta gelificación para fines biomédicos se genera mediante el uso de calcio (Ca).

El entrecruzamiento por inmersión genera mayor resistencia a la tracción de los geles de alginato, mientras que mejora la transmisión de luz. El ion de calcio interactúa con el alginato en forma de bloques G-MG, generando una estructura de diamante llamada "egg-box", permitiendo la formación de una estructura uniforme que funciona como barrera para gases como oxígeno, vapores de agua y dióxido de carbono. (Rioux et al., 2022) No obstante, son geles o membranas que son solubles en agua, por lo que requieren del componente de otros compuestos. Es aquí donde ingresa el cloruro de calcio (CaCl_2), el cual genera que al ser sumergido el alginato en esta solución, el entrecruzamiento entre estos tres componentes reduzca la permeabilidad al agua del alginato, ya que se aumentan las zonas de entrecruzamiento y, por tanto, no quedan tantos puntos disponibles para el ingreso de moléculas de agua. Sin embargo, aunque mejora la resistencia a la tracción, disminuye la resistencia a la ruptura, es decir, la membrana pierde elasticidad. (Daniele Ronco 1 2 3, Gianpiero Buttiglione 2 4, Andrea Garatti 2, Alessandro Parolari 2 4)

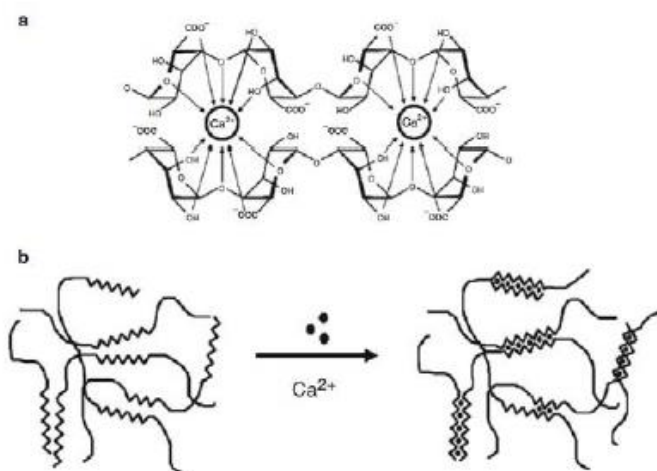


Ilustración 7. Interacción entre iones Ca^{+2} con alginato y esquema de la interacción alginato – Ca^{+2} . *Biology of mitral valve prolapse_ from general mechanisms to advanced molecular patterns-a narrative review - PubMed - Acceso directo*. (n.d.).

Por lo tanto, buscando recuperar o mejorar propiedades elásticas en los geles desarrollados, se realiza la adición de otro componente de vital importancia para la regeneración de tejidos y, más aún, para la formación de válvulas cardíacas, en especial de la válvula mitral, puesto que se compone en un 90% de dicho biomaterial. El colágeno es la proteína más abundante presente en los seres vivos, constituyendo un tercio del total de las proteínas en el cuerpo humano y siendo la más predominante en los tejidos estructurales del mismo. Aunque existen diferentes tipos de colágeno, la composición básica es la misma para todos. En esta estructura, la combinación es de un 35% de glicina, 11% de alanina, 21% de prolina y 9% de hidroxiprolina. Molina, I. P. (n.d.). se ha encontrado que es uno de los principales componentes de la válvula mitral. Básicamente, el pericardio está construido por colágeno, lo cual permite formar haces de fibras que le otorgan al músculo una gran resistencia a la tracción y la flexibilidad que requiere. Esta es la razón por la que el colágeno es uno de los componentes más estudiados a la hora de generar válvulas regenerativas. Molina, I. P.

En la válvula mitral, las paredes de las valvas están constituidas en un 95% por colágeno de diferentes tipos, desde la pared ventricular hasta la auricular. Para este fin, el colágeno se organiza mediante una triple hélice de cadenas alfas, cada una correspondiente a la otra y unidas por medio de puentes de hidrógeno. Estas cadenas se enrollan de manera opuesta, lo que permite la flexibilidad del colágeno. Estas cadenas están formadas por una secuencia repetitiva de 3 aminoácidos: glicina, que aporta estrechamiento, es decir, mantiene las cadenas muy juntas entre sí, prolina e hidroxiprolina, las cuales aportan estabilidad a la molécula, lo cual permite que sea una molécula fuerte. Esto sucede en general, puesto que el colágeno, dependiendo de su tipo, consta de algunas variaciones. Molina, I. P. (n.d.).



Ilustración 8. Estructura de colágeno. . Molina, I. P. (n.d.). *Estudio sobre la evolución de la membrana de hidrogel del alginato de calcio MEMORIA Autor.*

El colágeno va formando fibras largas que se entrelazan entre sí por medio de enlaces covalentes, los cuales proporcionan flexibilidad a los tejidos. Sin embargo, a medida que una persona envejece, estos enlaces aumentan, aumentando así residuos de lisina e hidroxilisina, lo cual genera mayor fragilidad y rigidez en los tejidos debido a la acumulación de enlaces. (Molina, I. P)

El colágeno es una proteína resistente, eficazmente insoluble en agua, por lo que para producir geles a partir de ella se debe utilizar agua caliente para permitir separar las cadenas de tropocolágeno (forma temprana del colágeno) y así generar gelatina que puede ser utilizada como matriz. Molina, I. P.

El PLA, o ácido poli láctico, es un polímero termoplástico biodegradable y biocompatible que generalmente se encuentra en forma de filamento para ser utilizado en impresión 3D. Se produce a partir de caña de azúcar o almidón de maíz. Aunque puede diluirse, es importante destacar que es un material rígido y presenta baja tenacidad en comparación con otros polímeros. Su temperatura de transición vítrea es aproximadamente 63 °C. Generalmente, se utiliza para la fabricación mediante impresión 3D o manufactura aditiva, ya sea para envases biodegradables o con fines educativos. *Dialnet.* (n.d.).

Por otra parte, el TPU (poliuretano termoplástico) es un polímero conocido por su alta flexibilidad y elasticidad, ya que tiene una excelente recuperación después de la deformación. Además, cuenta con alta resistencia al desgaste. Es un polímero biocompatible; sin embargo, esta biocompatibilidad está sujeta a la formulación, concentración, fabricación, etc. No es un material regenerativo en sí mismo, por lo que la capacidad regenerativa depende del medio o aplicación en que se utilice. (*Thanh Trung Do 1, Van-Thuc Nguyen 1, Huynh Do Song Toan 1, Pham Son*

Minh 1, Tran Minh The Uyen 1, Trung H Huynh 1, Vinh Tien Nguyen 1, Van Thanh Tien Nguyen 2)3

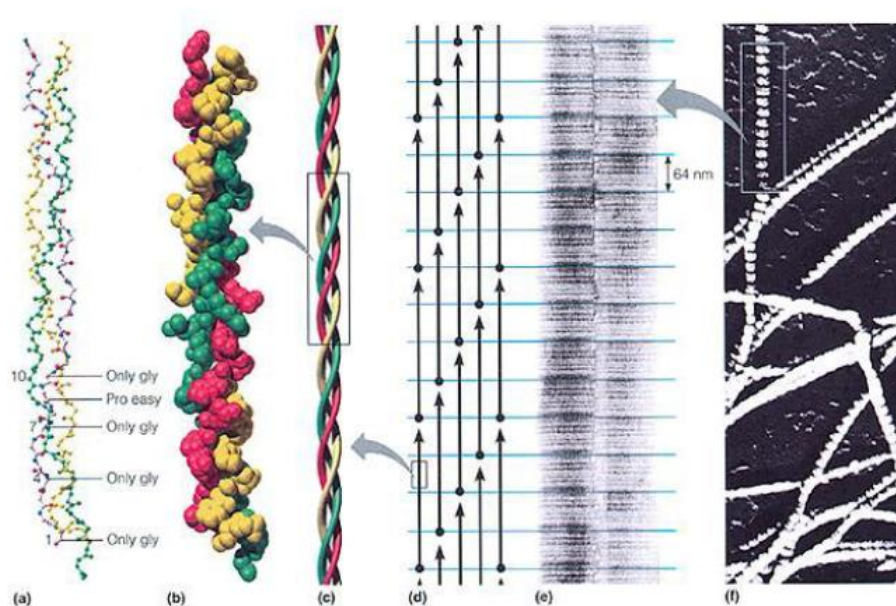


Ilustración 9. Estructura de colágeno, estructura secundaria helicoidal, estructura de tres hélices, separación entre moléculas de colágeno, secuencias repetitivas. *Influences of TPU Content on the Weld Line Characteristics of PP and ABS Blends - PubMed. (n.d.).*

Siguiendo este enfoque de integrar estos tres componentes, se genera una combinación de propiedades específicas de la mezcla, pero independientes entre sí, lo cual permite crear una membrana ideal para su uso en ingeniería de tejidos y, en particular, para la creación de válvulas mitrales. La elasticidad y la capacidad regenerativa del colágeno aportan resistencia y flexibilidad esenciales para la estructura de las membranas, mientras que la permeabilidad al agua del alginato garantiza un entorno propicio para el intercambio de nutrientes y desechos celulares.

Adicionalmente, las propiedades estructurales del alginato proporcionan la base para la arquitectura de la válvula. La capacidad de gelificación del alginato se convierte en un elemento crucial para la creación de una estructura tridimensional que puede imitar la complejidad y funcionalidad de la válvula mitral nativa. Con la adición de cloruro de calcio, se contribuye a la estabilidad general de la membrana, fortaleciendo los enlaces entre componentes y mejorando la durabilidad del tejido.

METODOLOGÍA

Fase I: Caracterización de los requerimientos para el diseño de la válvula y la selección del material.

Para la recolección de datos descriptivos se realiza investigación de los temas de interés fraccionando la información de la siguiente manera:

Se inicia la investigación con recolección de información detallada de la anatomía general del corazón neonatal, su fisiología y morfología general, posteriormente a ello se evalúan las patologías frecuentes que afectan este sistema y las razones por la que lo hacen, para finalizar con la búsqueda de soluciones existentes hasta la fecha las cuales permiten establecer el punto de partida para el planteamiento inicial. , al información recolectada se obtiene de la base de datos de PubMed, algunas ayudas obtenidas de Google académico y de la página oficial de la clínica mayo.

Se continúa con la evaluación anatómica, morfológica y fisiológica centrada en la válvula mitral, ya que es el tema central en la primera revisión literaria. Se obtienen valores mecánicos y fisiológicos, centrándose en evaluar la principal causa de falla de la válvula nativa. Luego, se procede a evaluar las soluciones propuestas para abordar dicha falla.

Una vez analizadas las razones de falla y teniendo los requerimientos necesarios de la válvula mitral, se realiza una revisión enfocada hacia la ingeniería de tejidos y las soluciones propuestas para la corrección de la válvula mitral puesto que estas soluciones involucran este área en mayor parte y se toman estas investigaciones encontradas para direccionar características de diseño para la válvula mitral tales como lo son la geometría (en cuanto a la forma), el material o materiales utilizados, los porcentajes de composición de cada material y por ultimo para evaluar y prevenir los posibles fallas que se pueden encontrar.

"Una vez tenidos en cuenta todos los requerimientos hemodinámicos de la válvula mitral, se realiza un promedio entre los valores encontrados. Esto es especialmente relevante en el caso de los valores fluctuantes de los neonatos, ya que es difícil obtener un valor fijo. Se realiza un promedio que permite una aproximación muy cercana a los valores reales, y así se obtienen los valores encontrados, los cuales se detallan en las tablas de la sección de resultados.

Fase II: Definición de la geometría.

Durante la fase dos de la investigación, se lleva a cabo la definición geométrica de la válvula mitral. En este proceso, se seleccionan los parámetros que servirán como base para la construcción de la válvula, la elección del material y el método de manufactura adecuado.

El procedimiento incluye la investigación de las características geométricas tanto de la válvula mitral neonatal como de la válvula mitral adulta. En el caso de los valores geométricos neonatales y los requisitos correspondientes, se realiza un promedio entre los valores encontrados. Además, esta aproximación se respalda con una tendencia de lo que será la geometría mitral adulta para establecer los valores presentes en las tablas de características geométricas encontradas en la sección de resultados.

Fase III: Selección del material y mecanismo de manufactura.

Una vez conocidos los requisitos hemodinámicos de la válvula mitral biológica y las características geométricas establecidas, se procede a la búsqueda de materiales utilizados en ingeniería de tejidos cardiovascular. Esto se realiza con el objetivo de encontrar posibles candidatos, entre ellos PLA, TPU, Colágeno y Alginato de sodio. En este proceso, se identifican cuatro candidatos, de los cuales se descartan dos (PLA, TPU).

Además, se evalúan dos métodos de manufactura: el método por inmersión y el método por eyección. Se llevan a cabo pruebas piloto para observar la gelificación del alginato de sodio en cada método y se evalúa la reacción. Para esto, se utilizan cajas de Petri en las que se deposita solución de colágeno, otras en las que se deposita solución de alginato, y se realiza la inyección de cloruro de calcio en unas de las soluciones para observar el proceso de gelificación, mientras que en otras se busca evaluar el mismo proceso mediante la inmersión.

Método por inmersión: Este procedimiento implica depositar el gel en un molde y sumergirlo en una solución de cloruro de calcio durante algunos minutos. Durante este tiempo, se produce el proceso de gelificación de la membrana. Posteriormente, se retira la probeta del recipiente con cloruro de calcio, se extrae del molde y se lava con agua destilada.

- Método de eyección: Este método implica depositar la mezcla de gel en un molde y, mediante una jeringa, inyectar lentamente una solución de cloruro de calcio sobre la mezcla dentro de los moldes. Posteriormente, se permite que la solución de cloruro actúe durante unos minutos, se retira el gel del molde y se lava con agua destilada.

En la selección del material, se consideran, además de las necesidades específicas de la válvula, el comportamiento mecánico y las condiciones de biocompatibilidad y regeneración de los materiales en sí. Por esta razón, se realiza una investigación exhaustiva de cada material por separado, así como de la interacción entre ellos. Para esta investigación, se utilizan palabras clave como alginato + colágeno, membranas de alginato, geles de alginato, geles de colágeno, membranas de TPU, aplicaciones de PLA, aplicaciones de TPU, entre otras.

Ahora bien, una vez preseleccionados los materiales los mejores candidatos se evalúan en su comportamiento mecánico una vez se han fabricado las membranas a través de una prueba de tensión uniaxial. Para ello, se lleva a cabo la impresión de moldes de probetas en PLA con el fin de obtener las probetas necesarias para la prueba sobre las membranas de colágeno y alginato. Se desarrolla un diseño CAD de probetas para molde, las cuales son impresas en PLA, buscando que el molde sea flexible para facilitar el retiro de las probetas de gel de alginato y colágeno.

Estas probetas se diseñan con dimensiones de 100 mm de largo, 10 mm de ancho y 4 mm de profundidad. Adicionalmente, se realiza un molde para una válvula mitral utilizando el mismo material. En este caso, se crea un diseño CAD mediante el calco de una ilustración de la válvula mitral nativa. Se plantea un anillo mitral con un perímetro de 150 mm, un perímetro de válvula posterior de 66 mm y un perímetro de válvula anterior de 49 mm, con un área total de 153 cm^2 .

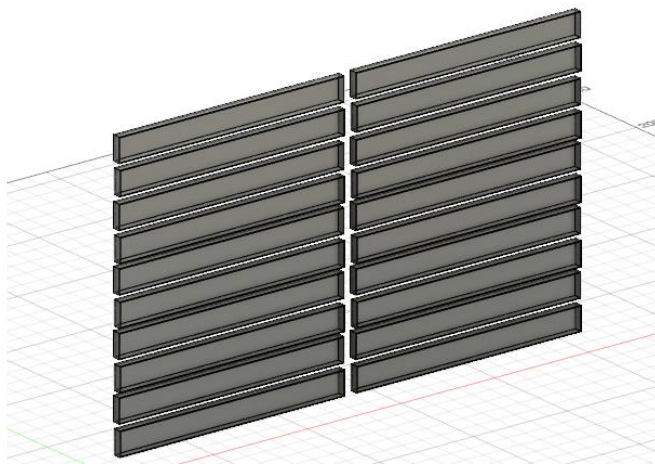


Ilustración 10. Modelo CAD de probetas en PLA para impresión.

Para la prueba, se preparan algunas membranas previamente fabricadas, ya que, hasta la fecha, estas tenían un máximo de 8 días de fabricación. Se someten a un proceso de rehidratación, que

consiste en dejar las membranas sumergidas en agua destilada durante 1 hora antes de ser colocadas en la máquina.



Ilustración 11. Probetas almacenadas para pruebas de tensión uniaxial.

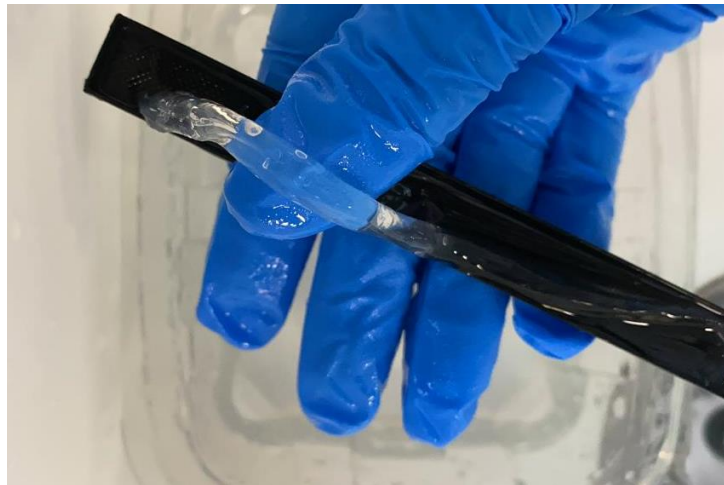


Ilustración 12. Probetas rehidratadas.

Estas membranas se fabrican con un molde de probeta de modo que la prueba se realice en probetas de gel de alginato de sodio + colágeno, probetas de alginato de sodio y probetas de colágeno. El colágeno utilizado es "Gelatina from bovine skin" de Sigma Aldrich y el "alginato de sodio" de Sigma Aldrich, ambos en presentación de polvo y diluidos en agua destilada, todas con dimensiones de 10 cm de largo, 1 cm de ancho y 0.4 cm de profundidad, para la prueba de tensión uniaxial a una velocidad de 5 mm/min.

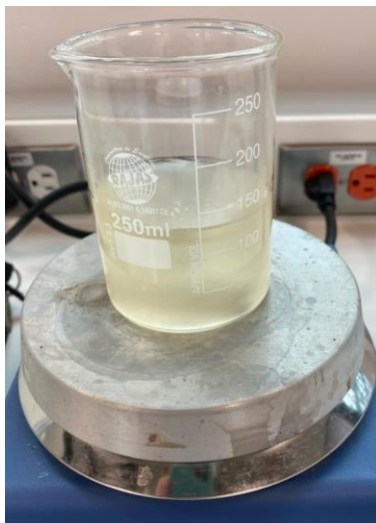


Ilustración 13. Gel de alginato de sodio + colágeno en preparación.

Las membranas para la prueba de tensión uniaxial se crean en las siguientes concentraciones. Se preparan tres soluciones de colágeno: 2 gr de colágeno en 100 ml de agua destilada, 3 gr de colágeno en 100 ml de agua y 5 gr de colágeno en 100 ml de agua destilada. También, se preparan tres soluciones de alginato de sodio: una solución de 3 gr de alginato de sodio con 100 ml de agua, una solución de 6 gr de alginato de sodio con 100 ml de agua y una última solución de 5 gr de alginato de sodio con 100 ml de agua destilada.

Se mezcla cada solución de colágeno con cada solución de alginato de sodio en proporciones de 25 ml de cada parte. Por ejemplo, 25 ml de solución de 2 gr de colágeno en 100 ml de agua destilada se mezclan con 25 ml de solución de 3 gr de alginato de sodio en 100 ml de agua destilada, y así sucesivamente. Esto permite la fabricación de probetas de cada mezcla para ser utilizadas en las pruebas de tensión uniaxial, en las cuales se evalúa la fuerza máxima que puede tolerar una probeta antes de presentar ruptura.

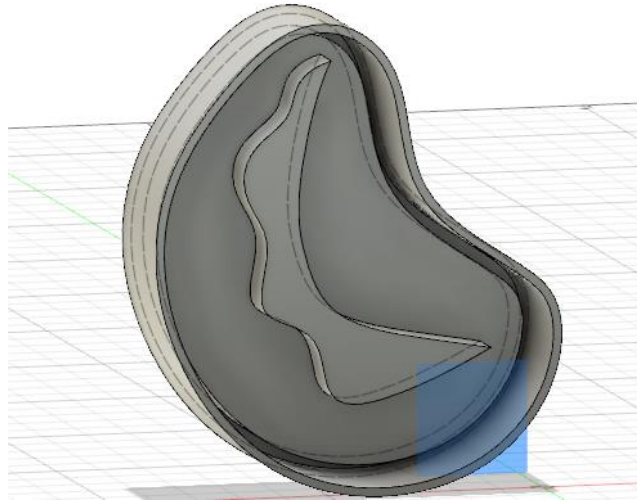


Ilustración 14. Modelo CAD del primer modelo de válvula mitral.

Fase IV: Fabricación de la válvula.

Finalmente, después de seleccionar las combinaciones más prometedoras obtenidas en la prueba de tensión uniaxial, se fabrican membranas de las mezclas y se procede a realizar pruebas de funcionalidad. Para la creación de las membranas que simulen la válvula, se decide utilizar el molde generado en la fase III inicialmente.

Luego, con el propósito de evaluar la funcionalidad, se decide realizar una membrana y realizarle un corte en la mitad. Esta membrana se hace con ayuda de cajas de Petri de 5 cm de diámetro

que se utilizan como moldes. Por último, se decide fabricar una última válvula formada por dos membranas superpuestas, como se muestra en la imagen.

En este caso, se fabrican dos membranas de igual concentración en dos cajas de Petri con la misma medida. Se realiza el proceso de gelificación y, posteriormente, se llevan a cabo cortes estratégicos para generar la forma de silla de montar que requiere la válvula mitral.

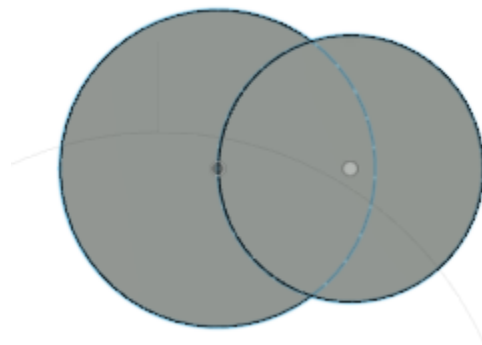


Ilustración 15. Ilustración de la sola pación de las membranas para modelo final.

Se opta por realizar las válvulas con una concentración de 3 gramos de alginato de sodio en 100 ml de agua destilada. De esta solución se extraen 25 ml y se combinan con 25 ml de una solución de colágeno en una concentración de 2 gramos de colágeno en 100 ml de agua. Se realiza otra mezcla utilizando una solución de 6 gramos de alginato de sodio en 100 ml de agua destilada, de la cual se extraen 25 ml y se unen con 25 ml de la solución de 2 gramos de colágeno en 100 ml de agua. Finalmente, se realizan dos mezclas adicionales en las cuales se utilizan 25 ml de las mismas soluciones de alginato de sodio, pero esta vez se mezclan con 25 ml de una solución de colágeno de 3 gramos en 100 ml de agua.

Para mezclar estas soluciones, se utiliza un vaso de precipitados por solución sobre una plancha de calentamiento con un agitador magnético para garantizar la homogeneidad. Luego, se coloca cloruro de calcio en un recipiente para realizar la inmersión, que consiste en introducir el molde (es decir, la caja de Petri) hasta una altura razonable que permita cubrir todo el molde con la solución de cloruro de calcio de manera uniforme y simultánea, ya que se busca que la gelificación sea homogénea. Este proceso se repite 8 veces, dado que se generan dos membranas por mezcla."

Los materiales utilizados se muestran en la tabla 4:

Tabla 4. Materiales utilizados para la fabricación de membranas.

| MATERIALES |
|-------------------------------------|
| Alginato de sodio. (qué referencia) |
| Gelatina bovina (colágeno). |
| Agua destilada. |
| Cloruro de sodio. |
| Agitador magnético. |
| Plancha de calentamiento. |
| Byker. |
| Paleta mezcladora. |
| Papel Parafilm. |
| Cajas de Petri. |
| Moldes de Pla de la válvula. |
| Soportes para tubos de ensayo. |
| Recipiente plástico. |
| Pinzas. |
| Servilletas de papel. |
| Moldes para probetas. |
| Gotero. |
| Jeringas |

Fase V: Validación del funcionamiento de la válvula.

Una vez creadas las membranas, se lleva a cabo una prueba de funcionamiento de la válvula. Sin embargo, antes de ello, se procede a fabricar el banco de pruebas. Para el diseño del banco de pruebas, se realiza una lluvia de ideas en la que se decide simular la aurícula y el ventrículo izquierdo con dos jeringas, creando así dos cavidades en las que se pueda generar presión. Posteriormente, se requiere una unión que simule la válvula mitral. Por esta razón, se genera un diseño CAD (en qué software) de una unión para las dos jeringas.

La unión cuenta con la jeringa que simula el ventrículo en su borde superior, con una arandela para la ubicación de la válvula. La jeringa que simula la aurícula izquierda se coloca de manera horizontal en la unión. Este diseño tiene como objetivo simular lo más cercano posible el comportamiento del fluido sanguíneo.

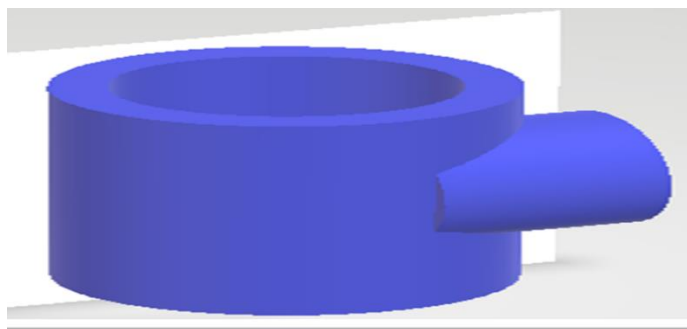


Ilustración 16. Diseño CAD para la unión del banco de pruebas.

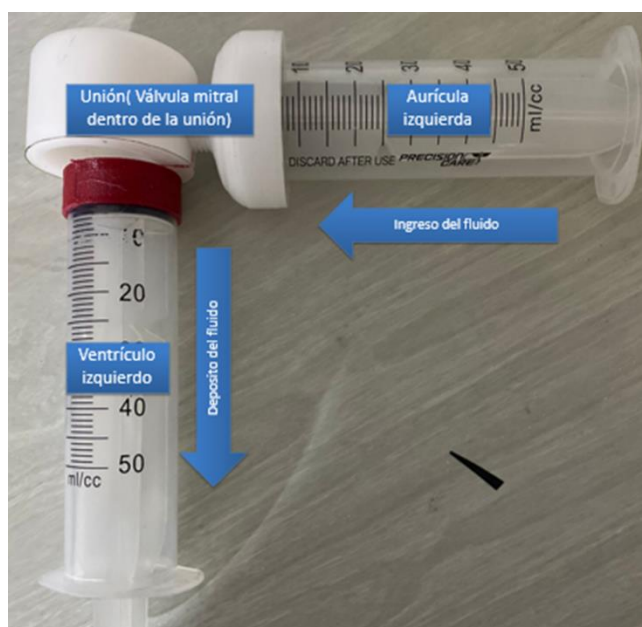


Ilustración 17. Banco de pruebas para prueba de funcionalidad de la válvula mitral. Jeringa horizontal (aurícula izquierda). Jeringa vertical (ventrículo izquierdo). Arandela roja, soporte para la válvula mitral, función similar a la del anillo mitral.

Una vez preparado el escenario para la prueba de tensión uniaxial se realiza la prueba de funcionalidad que consiste en inyectar un fluido por la Jeringa horizontal (aurícula izquierda), el fluido pasa a través de la arandela roja (anillo mitral que contiene la válvula) y llega a la jeringa vertical (ventrículo izquierdo), en este punto se verifica el recorrido del fluido analizando el

comportamiento de la válvula durante la diástole. Por último, se inyecta fluido desde la jeringa vertical (ventrículo izquierdo) hacia la válvula y se evalúa que el fluido no pase evaluando el funcionamiento de la válvula durante la sístole.; para la selección de los candidatos se elige el siguiente diagrama.

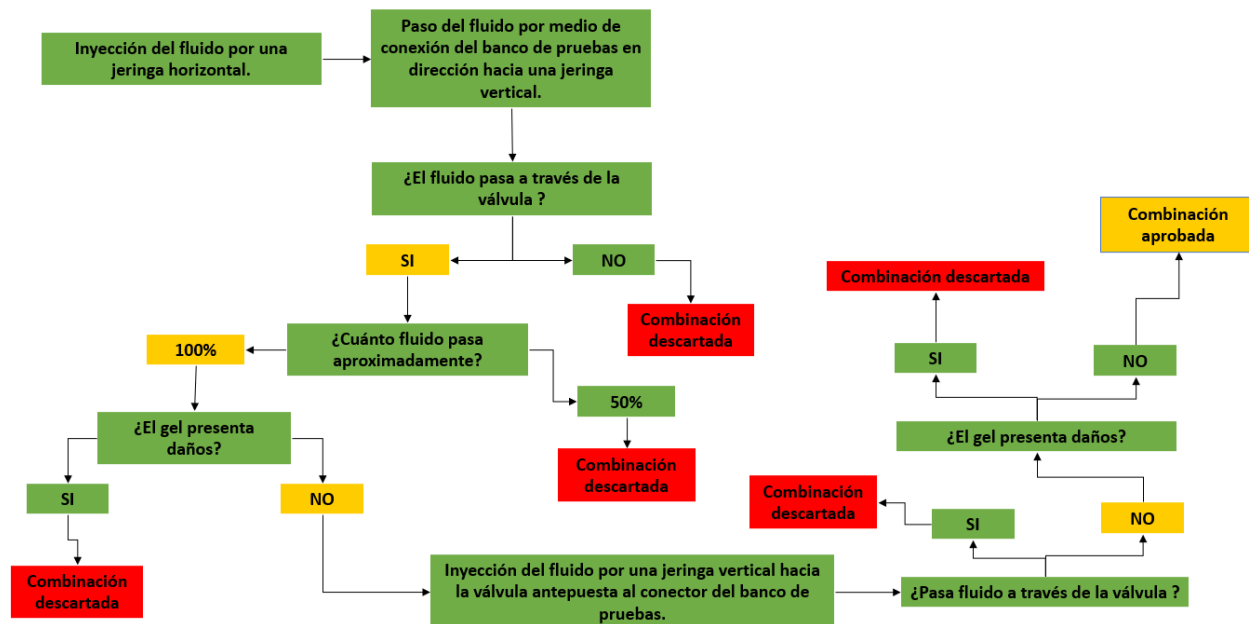


Ilustración 18. Diagrama de flujo para evaluación de funcionalidad de las combinaciones planteadas como composición de la válvula en el banco de pruebas.

Para el desarrollo de esta investigación, no se realizan pruebas en pacientes ni se establecen acuerdos de confidencialidad, puesto que la investigación se plantea inicialmente como un trabajo en conjunto con el semillero de investigación de tejidos y medicina regenerativa "SIITMER", buscando promover la actividad investigativa en los jóvenes y permitirles ser parte de los avances encontrados durante la investigación. Por otra parte, se maneja transparencia con la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito, lugar en el que se desarrolla la investigación y se llevan a cabo todos los procedimientos, pruebas y demás requerimientos para lograr los objetivos planteados, demostrando lo anterior durante la inclusión de los hallazgos de investigaciones en las ferias realizadas por la institución.

| MES | SEMANA | DÍA INICIO | DÍA FINAL | OBJETIVO SEMANA | | | OBJETIVO SEMANA |
|---------------------------------|------------------|------------|-----------|---|--|---|---|
| AGOSTO | 0 | 21 | 25 | Revisar cronograma | | | Cronograma de seguimiento |
| | 1 | 28 | 1 | Lunes 28 Agosto discos de gel -colageno | | | Revisión bibliografica: colageno e iniciar pla. |
| | REVISIÓN DEL MES | | | | | | |
| SEPTIEMBRE | 2 | 4 | 8 | Lunes: caracterizar requisitos hemodinamicos de la valvula. | Martes: Materiales para usar en la valvula, colageno vs alginato vs pla. | Miercoles: Especificaciones seumaticas de la valvula y el material. | Dar incio al cumplimiento del objetivo 1. |
| | 3 | 11 | 15 | Lunes: Discos de alginato. | Martes: evaluacion electrospining. | Jueves: Discos alginato. | |
| | 4 | 18 | 22 | Lunes: flujo sanguineo y diferencias de presión. | Martes: valores cuanticos, frecuencia y velocidades. | Miercoles: geometria de la valvula, propiedades mecanicas. | Dar incio al cumplimiento del objetivo 2. |
| | 5 | 25 | 29 | Lunes: Prueba de potencial de yeet discos con colageno . | Martes: Prueba de potencial de yeet discos con alginato. | Revisión bibliografica de acido hialuronico. | Dar incio a objetivo 3. |
| | REVISIÓN DEL MES | | | | | | |
| OCTUBRE | 6 | 2 | 6 | Revisión de datos para objetivos 1 y 2. | | | completar objetivos 1 y 2. |
| | 7 | 9 | 13 | Lunes: Resultados, trabajo de documento. | Martes: Válulas polimericas. | Miercoles: Válvula regenerativa. | Continuar cumplimiento objetivo 3. |
| | 8 | 16 | 20 | Revisión de documento. | | | Preparación documento final. |
| | 9 | 23 | 27 | Revisión de datos a repetir y replanteo de pruebas. | | | |
| | REVISIÓN DEL MES | | | | | | |
| NOVIEMBRE | 10 | 30 | 3 | Impresiones de posible modelo. | | | plus, en caso de ser posible. |
| | 11 | 6 | 10 | Pruebas extraordinarias. | | | Semanas pro-fallas. |
| | 12 | 13 | 17 | Pruebas extraordinarias. | | | |
| | 13 | 20 | 24 | Preparación documento final. | | | Redacción documento final. |
| REVISIÓN DEL MES | | | | | | | |
| DICIEMBRE | 14 | 27 | 1 | Ultima revisión del documento final . | | | Entrega documento final. |
| | 15 | 4 | 8 | Preparación de sustentación. | | | Presentación trabajo de grado. |
| | 16 | 11 | 15 | | | | |
| REVISIÓN DEL MES | | | | | | | |
| DICIEMBRE 18 SUSTENTACIÓN FINAL | | | | | | | |

Ilustración 19. Cronograma de seguimiento de la investigación.

Por último, los recursos económicos utilizados para esta investigación fueron proporcionados por la institución Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito, a través del semillero SIITMER, la tutora de PYPDR, la profesora Natalia Suárez Vargas, y la estudiante investigadora Sofía Buenahora Quintero. La mayoría de estos recursos implican la compra de reactivos para pruebas, la impresión de implementos mediante impresión 3D para la creación de moldes y simulaciones

de las válvulas, y finalmente, material de laboratorio. Cabe aclarar que todos estos recursos quedarán de uso libre para los estudiantes pertenecientes al semillero mencionado y, por ende, para la institución.

RESULTADOS

Fase I: Caracterización de los requerimientos para el diseño de la válvula y la selección del material.

Dando cumplimiento al objetivo número uno propuesto en este trabajo de investigación, se puede deducir que la válvula mitral neonatal está caracterizada por los siguientes parámetros hemodinámicos que deben ser incluidos en los requerimientos técnicos presentes en la siguiente tabla.

Tabla 5. Resumen de Requerimientos hemodinámicos de la válvula mitral. *Cuantificación de la hemodinámica cardíaca - Acceso directo.* (n.d.).

| PARÁMETRO | VALOR NEONATO | VALOR ADULTO PROMEDIO |
|------------------------|--|--|
| Gasto Cardíaco | 40.81 ml/min | 5.5 L/min |
| Volumen Sistólico | 3.43 ml | 68 ml |
| Frecuencia Cardíaca | 120-160 lpm | 80 lpm |
| Apertura Diastólica | Adecuada para flujo aurícula-ventrículo | Adecuada para flujo aurícula-ventrículo |
| Cierre Completo | Evita retorno de sangre a la aurícula izquierda | Evita retorno de sangre a la aurícula izquierda |
| Presión Sistólica | 60/40 mmHg | 120/80 mmHg |
| Mantenimiento Valvular | Resistencia a la fatiga, flexibilidad para cierre y apertura | Resistencia a la fatiga, flexibilidad para cierre y apertura |

Fase II: Definición de la geometría

Para la fase II, se extraen las especificaciones geométricas típicas y características únicas de su naturaleza. Por tanto, fue de gran importancia encontrar las medidas que describen dicha estructura mitral, las cuales se exponen en las siguientes tablas.

Para la extracción de estas características, se realiza una revisión literaria que abarca aproximadamente 24 artículos, entre los cuales se destaca un estudio de la Universidad de Sevilla

titulado "Valores normales de gasto cardíaco medio mediante ecocardiografía 2D-Doppler en el periodo neonatal", que resalta los valores de gasto cardíaco neonatal teniendo en cuenta características geométricas. Asimismo, se incluye un estudio de la revista anatómica de la Universidad de Aberdeen titulado "Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral: una revisión", y un estudio de la revista de cardiología Elsevier titulado "Anatomía aplicada de la válvula mitral".

Tabla 6. Medidas geométricas del anillo mitral. Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo. (n.d.).

| Parámetro | Medida |
|---|---------------------------|
| Diámetro del anillo. | 30 ± 6 mm |
| Diámetro anular entre comisuras. | 33± 3.7 mm |
| Diámetro entre puntos altos de la silla de montar. | 31 ± 5 mm |
| Perímetro total del borde. | 100 ± 10 mm |
| Perímetro anterior de la válvula. | 43 ± 8.2 mm |
| Perímetro posterior de la válvula. | 63 ± 9 mm |
| Distancia de punto alto a puntos bajos en la silla de montar. | 7.9 ± 1.9 mm |
| Área total del anillo. | 780 ± 270 mm ² |
| Distancia entre trígonos de la válvula anterior. | 30 ± 30 mm |

Tabla 7. Medidas geométricas de las valvas mitrales. Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo. (n.d.).

| PARÁMETRO | MEDIDA |
|--|---------------------------|
| Distancia de solapamiento desde puntos medios (Válvula anterior). | 21 ± 3 mm |
| Distancia de solapamiento desde puntos medios (Válvula posterior). | 9.8 ± 2 mm |
| Área de la válvula anterior. | 530 ± 210 mm ² |
| Área de la válvula posterior. | 380 ± 130 mm ² |
| Ángulo entre las válvulas en el anillo mitral (Válvula anterior). | 24 ± 7 mm |
| Ángulo entre las válvulas en el anillo mitral (Válvula posterior). | 34 ± 9.6 mm |
| Distancia de punto alto a puntos bajos en la silla de montar. | 7.9 ± 1.9 mm |

| | |
|--|--------------|
| Distancia del anillo al punto de solapamiento. | 7.4 ± 1.3 mm |
|--|--------------|

Tabla 8. Medidas geométricas de los músculos papilares. Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral_ una revisión - PubMed - Acceso directo. (n.d.).

| PARÁMETRO | MEDIDA |
|--|---------------|
| Longitud desde el inicio del músculo papilar hasta el punto medio de cada válvula (Papilar anterior). | 28 ± 4 mm |
| Longitud desde el inicio del músculo papilar hasta el punto medio de cada válvula (Papilar posterior). | 28 ± 5 mm |
| Distancia interior de cada músculo papilar. | 14.1 ± 4.8 mm |
| Distancia exterior de cada músculo papilar. | 31 ± 5.4 mm |
| Ángulo Inter papilar. | 26 ± 6.5 mm |

Fase III: Selección del material y mecanismo de manufactura.

Para cumplir con las especificaciones geométricas de la fase II y los requerimientos hemodinámicos de la fase I, la válvula debe ser diseñada mediante el uso de materiales regenerativos y con buena respuesta mecánica, entre los que se destacan el colágeno, alginato de sodio, PLA y TPU, cuya comparación se evidencia en la siguiente tabla.

Tabla 9. Comparación en respuesta mecánica y Capacidad regenerativa de materiales. Influences of TPU Content on the Weld Line Characteristics of PP and ABS Blends - PubMed. (n.d.). Molina, I. P. (n.d.). Estudio sobre la evolución de la membrana de hidrogel del alginato de calcio MEMORIA Autor.(De La Almudena & Arnedo, 2016; Gahl, 2019)

| Material | Respuesta Mecánica | Capacidad Regenerativa |
|-------------------|--|--|
| Colágeno | Buena resistencia y flexibilidad. | Propiedades regenerativas debido a su presencia natural. |
| Alginato de Sodio | Geles con propiedades mecánicas ajustables | Biocompatibilidad, pero regeneración puede depender de factores ambientales. |
| PLA | Buenas propiedades mecánicas, rígido. | Biocompatible, aunque no es inherentemente regenerativo. |
| TPU | Flexible y resistente a la tracción. | Regeneración puede depender de la formulación y entorno biológico. |

Ahora bien, estos materiales también deben contar con ciertas especificaciones o propiedades geométricas que los hacen idóneos para ser utilizados en el proyecto de investigación para la fabricación de un prototipo de válvula mitral. Estas se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 10. Comparación en respuesta mecánica y Capacidad regenerativa de materiales de la cual se seleccionan el alginato y el colágeno como los principales componentes deseables en la fabricación de la válvula debido a que en el medio en que se espera sea utilizado el material sus características dependientes no son favorables. Molina, I. P. (n.d.)..(De La Almudena & Arnedo, 2016; Gahl, 2019

| Material | Resistencia | flexibilidad | Capacidad regenerativa | Biocompatibilidad |
|-------------------|-------------|--------------|------------------------|-------------------|
| Colágeno | SI | SI | SI | SI |
| Alginato de Sodio | AJUSTABLE | AJUSTABLE | DEPENDIENTE | SI |
| PLA | SI | NO | NO | DEPENDIENTE |
| TPU | SI | SI | DEPENDIENTE | N/A |

Finalmente, se establecen características geométricas de los materiales seleccionados para el diseño de la válvula mitral y para ser evaluados en la prueba de tensión uniaxial. (no olvides las referencias de todo esto)

Tabla 11. Características geométricas del Colágeno y el Alginato de sodio. (Castro-Piedra et al., n.d) *Estudio sobre la evolución de la membrana de hidrogel del alginato de calcio* MEMORIA Autor.

| Propiedad Geométrica | Colágeno | Alginato |
|--------------------------|--|--|
| Estructura | Estructura fibrilar, hélices triples | Estructura polimérica, unidades de ácido gulurónico y manurónico |
| Longitud y Diámetro | Variación en la longitud y diámetro de fibrillas | Depende del procesamiento y fuente de algas |
| Cadenas y Peso Molecular | Hélices triples formadas por tres cadenas polipeptídicas | Diferentes longitudes de cadena y pesos moleculares |

| | | |
|---------------------|--------------------------------------|--|
| Forma Física | Forma fibrilar en tejidos conectivos | Comúnmente utilizado en forma de geles o esponjas, forma dependiente de la aplicación específica |
|---------------------|--------------------------------------|--|



Ilustración 20. Probeta de gel de colágeno + alginato de sodio durante el método por inmersión, sumergida en cloruro de calcio.



Ilustración 21. Molde y probetas de gel para prueba de tensión uniaxial.

Tabla 12. Resultados de prueba de tensión uniaxial.

| concentración del gel (%) | Fuerza máxima (N) |
|---------------------------|-------------------|
| al3+col3 | 0,63101 |
| al3+ col2 | 0,65962 |
| al6+col3 | 1,75794 |
| al5+col5 | 1,17461 |

De la prueba de tensión uniaxial se seleccionan las combinaciones de Membrana de alginato al 6% + colágeno al 3% y Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%.

Fase IV: Fabricación de la válvula.

Para la fabricación de la válvula, se genera en primera instancia un molde en PLA, del cual se extrae un primer modelo de válvula.



Ilustración 22. Medida geométrica del primer modelo de válvula mitral, las medidas se encuentran en milímetros.



Ilustración 23. valvula mitral fabricada en el primer molde generado.



Ilustración 24. Modelo impreso de molde de válvula mitral.

Posteriormente, se realizan impresiones de membranas en cajas de Petri buscando alternativas que simulen la apariencia de la válvula original y que muestren favorabilidad en el momento de realizar la prueba de funcionalidad.



Ilustración 25. Membrana de alginato al 6% + colágeno al 3% y Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3% en cajas de Petri.

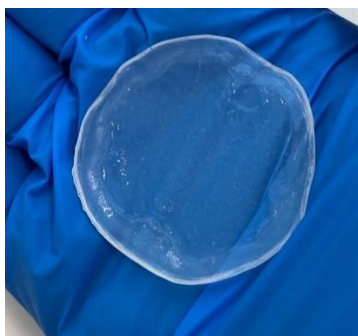


Ilustración 26. Membrana de alginato al 6% + colágeno al 3%.



Ilustración 27. Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%.



Ilustración 28Válvula mitral final.

Fase V: Validación del funcionamiento de la válvula.

Para la validación de la funcionalidad de la válvula mitral se genera la fabricación del banco de pruebas. Se compran jeringas comerciales de 50mL y se modifican para que puedan usarse como aurícula y ventrículos izquierdo. Para facilitar el montaje de la válvula se diseñaron y fabricaron dos soportes que se fabricaron en PLA mediante tecnología de TORNO. Estos se muestra en la figura 29 .



Ilustración 29. Unión de soporte para banco de prueba.

Luego se realiza la construcción general del banco de pruebas.



Ilustración 30. Banco de pruebas para evaluación de la funcionalidad de válvula.

Seguido de la impresión de una arandela (Ilustración 31), la cual fue diseñada por el técnico laboratorista de la universidad a modo de colaboración, para asegurar el prototipo de válvula mitral a la jeringa vertical (ventrículo izquierdo). Por tanto, no se cuenta con el diseño CAD.



Ilustración 31. Arandela de sostén para las membranas de gel de alginato + colágeno. (cumple una función similar a la del anillo mitral)

)

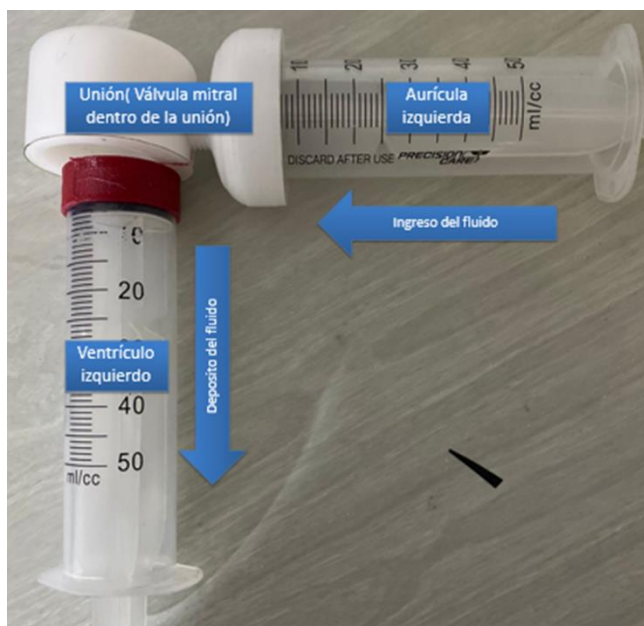


Ilustración 32. Banco de prueba utilizado para evaluar la funcionalidad de la válvula diseñada, se comprueba el paso unidireccional de un fluido y la resistencia de la válvula cuando se ejerce presión sobre el área de depósito de este buscando evaluar unidireccionalidad.



Ilustración 33. Banco de pruebas. Fluido en la jeringa horizontal (aurícula izquierda).



Ilustración 34. Banco de pruebas. Fluido en la jeringa vertical (ventrículo izquierdo).

De las ilustraciones 34 y 33, se evidencia que el fluido pasa de un lado al otro.



Ilustración 35. La jeringa vertical (ventrículo izquierdo) se ubica en dirección vertical inversa para verificar que no pase el fluido a través de la válvula.

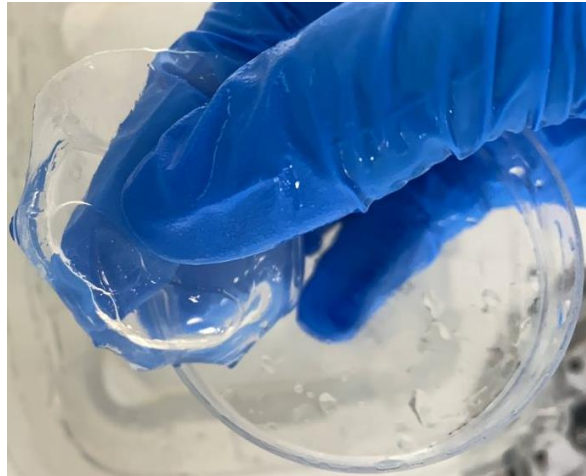


Ilustración 36. Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%.



Ilustración 37. Membrana de alginato al 3% + colágeno al 3%.

De los resultados se obtiene que la válvula final se realiza en una mezcla de alginato al 3% + colágeno al 3%.

DISCUSIÓN

Los requisitos hemodinámicos mínimos exigidos por la válvula mitral biológica, detallados en la tabla 6, (Tabla 6. Resumen de Requerimientos hemodinámicos de la válvula mitral), implican que el diseño de la válvula debe tolerar valores en diferentes rangos, por ejemplo, la válvula debe ser capaz de tolerar una frecuencia de hasta 160 lpm, que disminuirá con el tiempo hasta alcanzar un mínimo de aproximadamente 80 lpm. Esto implica que la válvula diseñada debe generar las condiciones adecuadas para permitir que el tejido se adapte automáticamente a lo largo del tiempo. Además, la válvula debe ser capaz de resistir los cambios en frecuencias cardíacas, gastos cardíacos, volumen cardíaco, etc. Es decir, debe tolerar las variaciones en las condiciones hemodinámicas que presenta el organismo humano a lo largo de los años.

Para que la válvula mitral diseñada cumpla con estos requerimientos, es necesario que el material en que sea diseñada cuente con buena respuesta mecánica, es decir una válvula que tenga buena resistencia a la fatiga, que cuente con valvas con buen porcentaje de elasticidad y de tenacidad permitiendo conservar su forma tras la deformación permanente a la que se somete y que cuente con capacidad regenerativa. Al evaluar los materiales existentes en el mercado, se establecen posibles candidatos para el diseño de la válvula, los cuales se detallan en la Tabla 7 (Comparación en respuesta mecánica y capacidad regenerativa de materiales).

De esta tabla se desprenden cuatro potenciales candidatos. Encabezando la lista se encuentra el colágeno, un biomaterial con buena resistencia a la ruptura, flexibilidad destacada que permite la recuperación después de la deformación, y un alto porcentaje de regeneración. Además, es uno de los componentes más presentes en la válvula mitral nativa, es una de los materiales más comunes en el mercado, puesto que se extrae fácilmente de diferentes tejidos animales por medio de hidrólisis y es una de los grades afluentes en el prototipado médico.

Por otro lado, se encuentra el alginato de sodio, un biomaterial con respuesta mecánica ajustable según los niveles de entrecruzamiento y longitud de la cadena, permitiendo la interacción con el biomaterial según sea necesario. Además, presenta condiciones de biocompatibilidad propicias para el desarrollo del proyecto, junto con propiedades regenerativas que dependen del medio y del tratamiento que se le dé.

En la lista también figura el PLA, un polímero rígido con buenas propiedades mecánicas y biocompatibilidad, pese a que la rigidez se requiere de cierta manera para la creación de la válvula en la medida que se requiere que mantenga la geometría y soporte la presión la rigidez aportada con el PLA puede ser un problema para la flexibilidad de las valvas. Pero el mayor desafío que presenta el PLA es la ausencia de propiedades regenerativas por su baja tolerancia a la adhesión

celular. A pesar de ello, se considera un buen candidato debido a la búsqueda de biomateriales que aporten robustez a la válvula.

Finalmente, se destaca el TPU, que es más flexible que el PLA y más resistente a la tracción. Aunque no es altamente biocompatible y su regeneración depende del entorno o fabricación utilizado, se evalúa como una opción por sus características particulares.

En general, se tiene que el alginato de sodio cuenta con un módulo de Young de 0.1 MPa a 1 GPa, dependiendo del tipo de tejido. El alginato de sodio en gel tiene un rango de 1 kPa a 50 kPa. El TPU va desde 1 MPa a 10 GPa, y finalmente, el PLA cuenta con un valor entre 2 a 7 GPa. De esta manera, se cuenta con un módulo de Young alto para el colágeno, lo que implica baja deformación bajo carga. Un módulo de Young bajo para el alginato implica mayor deformación y mayor (Guelcher, Scott A; Hollinger, Jeffrey O;)flexibilidad. Para el TPU, se cuenta con un módulo muy alto que implica mayor rigidez. Finalmente, el PLA cuenta con un módulo también muy alto que desencadena mayor rigidez.

Ahora bien, teniendo posibles candidatos, para realizar un primer filtro entre los candidatos se evalúan las necesidades adicionales de la válvula mitral biológica. En este caso, la evaluación de las características geométricas de la válvula mitral neonatal resulta sumamente complicada, puesto que no se cuenta con datos estándar debido a la dificultad que presenta la toma de estos in vivo.

Es importante tener en cuenta que las medidas geométricas de un neonato cambian exponencialmente cada semana y que en cada uno de los recién nacidos influyen diferentes características que dificultan estandarizar las medidas, ya que cada caso es particularmente específico. Condiciones como la raza, la nacionalidad, las condiciones de nacimiento, el tiempo de gestación, entre otros factores, no permiten tener un estándar de medida. Sin embargo, en la revista chilena de pediatría y con ayuda de un estudio de la Fundación Cardio Infantil, se logran establecer valores aproximados de condiciones geométricas tomados de diferentes neonatos mediante ecografía Doppler. Es necesario resaltar que se logra hacer un cálculo aproximado debido a que se habla de poblaciones particularmente similares en cuanto a medidas anatómicas, teniendo en cuenta que se trata de Sudamérica.

Las medidas geométricas se encuentran expuestas en la Tabla 8: "Medidas geométricas del anillo mitral", en la que se establecen valores de diámetros, perímetros, áreas y distancias que se deben tener en cuenta para la estructura del anillo mitral. Asimismo, en la Tabla 9: "Medidas geométricas de las valvas mitrales", se establecen valores a tener en cuenta para los velos valvulares mitrales, destacándose la distancia de solapamiento, crucial para garantizar un paso del fluido

unidireccional. Para esto, también se toman en cuenta valores de área y ángulos. Aunque esta última característica no ha logrado ser totalmente aplicada, se considera para futuras intervenciones.

Por último, se observa la Tabla 10: "Medidas geométricas de los músculos papilares", en la que se exponen los valores geométricos de los músculos papilares. Aunque no fueron incluidos en el diseño final realizado en esta investigación, se dejan allí para futuras observaciones, ya que en los últimos años se ha destacado la importancia de su presencia en las prótesis valvulares mitrales. Se ha descubierto que son un factor importante cuando se evalúan patologías como la estenosis o la atresia mitrales, por lo que se considera que deben ser incluidos en futuros diseños. Cabe resaltar que para este objetivo no se realizó una comparación con las medidas de un adulto, puesto que se asume que el incremento será proporcional al crecimiento del corazón y la regeneración esperada de la válvula modulada por el tejido nativo, . Sin embargo, con los valores iniciales y evaluando a cada individuo por separado, se puede obtener una tendencia de crecimiento única para cada bebé. En estos valores influyen la raza, el estado de actividad física, la presencia o ausencia de problemas cardíacos u otras enfermedades, hábitos de vida, entre otros. Sin embargo, esta tendencia se marca con la precisión de que el corazón aumenta aproximadamente de 1 a 2 gramos al año durante los primeros 5 años de vida de un niño, y luego este valor disminuye proporcionalmente.

Una vez comprendidas las necesidades de la válvula mitral nativa y partiendo de la hipótesis de generar una válvula mitral biológica que cumpla con estas características, se realiza un primer filtro en el que se descartan como materiales de prueba el PLA y el TPU. Esto se tiene en cuenta considerando que, aunque el PLA aporta resistencia a la estructura, no es altamente regenerativo, una condición sumamente importante. Además, no es lo suficientemente flexible y su biocompatibilidad es limitada, por lo que no resulta ser un candidato favorable para la solución planteada.

Adicionalmente, se descarta el TPU por razones similares. Aunque es un polímero con alta resistencia y flexibilidad, depende regenerativamente y no es totalmente biocompatible. Por tanto, tampoco es favorable para la solución planteada, ya que se requiere que el material, una vez que el tejido esté listo, pueda ser eliminado sin intervención quirúrgica y sin generar repercusiones en el neonato. Por estas razones, se eligen finalmente el colágeno y el alginato de sodio.

El colágeno se elige por su alta resistencia, buena flexibilidad, biocompatibilidad y, principalmente, por su capacidad regenerativa. Aunque más adelante pueda presentar dificultades al activar la trombogénesis, constituye un buen punto de partida para el objetivo planteado en el proyecto.

Finalmente, se elige el alginato de sodio ya que es el material predilecto para la generación de andamios en ingeniería de tejidos cardiovasculares y funciona como andamio para contener la red de colágeno elástico y mantener la geometría. . Es ajustable, lo que significa que mediante variaciones en su concentración se puede elegir la resistencia, flexibilidad y capacidad regenerativa como resultado de la concentración inicial de alginato del gel y el nivel de entrecruzamiento. Además, es altamente biocompatible.

Por lo tanto, se decide generar una mezcla de colágeno y alginato de sodio, ya que al interactuar estos biomateriales se crea una combinación de propiedades geométricas expuestas en la Tabla 12: "Características geométricas del Colágeno y el Alginato de Sodio". Esto permite generar un compuesto altamente resistente, con condiciones regenerativas, totalmente biocompatible y con resistencia y flexibilidad ajustables. De esta manera, se logra adaptar la válvula creada a diferentes condiciones neonatales, y la mezcla permite que la válvula creada sea ajustable según las condiciones requeridas.

Una vez seleccionada la mezcla, se procede a evaluar los porcentajes de dicha mezcla con el objetivo de encontrar proporciones que resulten favorables. Para llevar a cabo estas evaluaciones, se seleccionaron probetas con porcentajes de 3-3,3-2,6-3 y 5-5 % de alginato-colágeno para pruebas de tensión uniaxial. Esto se debió a que otras concentraciones presentaron concentradores de esfuerzos durante el proceso de fabricación y, debido a limitaciones de tiempo, no fue posible realizar nuevas pruebas.

Sin embargo, tras un análisis visual de las membranas creadas, se dedujo que las concentraciones ideales serían colágeno al 3% con alginato al 6%, y colágeno al 3% con alginato al 3%. Esto se debe a que, aunque en la tabla 14 de los resultados de las pruebas de tensión uniaxial se observa un alto valor para la combinación 5-5%, se estima que la alta probabilidad de activación de trombogénesis por el colágeno sugiere que la concentración de colágeno debe ser lo más baja posible mientras no se tenga una funcionalización de superficie.

Por lo tanto, para las pruebas finales del banco de pruebas, se eligió una concentración de alginato al 6% y colágeno al 3% (ilustración 19, con una resistencia a la fuerza máxima de 1.75 N,) y una muestra de colágeno y alginato al 3% en iguales cantidades (ilustración 20) con una tolerancia a la fuerza de 0.63 N. Aunque inicialmente se mencionó que se seleccionarían muestras sobre 1 N, el análisis de las propiedades de los materiales permitió la inclusión de esta última prueba debido a la funcionalidad que presentó.

Finalmente, para concluir el proyecto, se lleva a cabo la prueba de funcionalidad en el banco de pruebas desarrollado. En este último filtro, se observa que la membrana con porcentajes iguales

al 3% se adapta bastante bien a la dirección del fluido y logra resistir, teniendo en cuenta que la simulación implica una presión relativamente baja ejercida manualmente a través de la jeringa. Sin embargo, al evaluar la unidireccionalidad, existe regurgitación de la válvula. Por otro lado, la membrana de alginato al 6% no permite regurgitación mitral, pero dificulta ligeramente el paso del fluido.

La respuesta de las membranas se atribuye principalmente a un factor evidente en las ilustraciones 20 y en el que muestra que la membrana del 3%, con porcentajes iguales al momento de la fabricación, resultó más delgada debido al molde utilizado, mientras que el molde de la membrana del 6% es un poco más grueso. Por lo tanto, el comportamiento observado.

Sin embargo, tras finalizar las modificaciones del diseño y considerando la condición de solapamiento de las válvulas, se genera un nuevo modelo expuesto en la ilustración 23. En este modelo, al cortar las membranas y unir dos membranas del 3% en partes iguales, con áreas valvulares proporcionales dentro del soporte de la válvula (visible en la ilustración 22 en rojo sobre la jeringa vertical), la membrana del 3%, con porcentajes iguales, no permite regurgitación y facilita favorablemente el paso del fluido.

CONCLUSIONES

Es factible la fabricación de una válvula mitral biológica con capacidades regenerativas que simulen las condiciones fisiológicas, morfológicas, geométricas y mecánicas de la válvula nativa, con un buen potencial para ser utilizada de manera efectiva en neonatos. Esto se debe a la existencia de biomateriales que permiten un acercamiento a una solución avanzada y adaptativa para abordar las necesidades específicas de esta población neonatal. La combinación de colágeno y alginato de sodio, entrelazados mediante el uso de cloruro de calcio, proporciona estabilidad, flexibilidad, biocompatibilidad, capacidad regenerativa y resistencia a la tracción a la válvula biológica diseñada.

Los resultados obtenidos en el banco de pruebas muestran que estas válvulas son funcionales, ya que son capaces de mantener un flujo unidireccional y soportar presión hidrostática. Por lo tanto, se concluye que es totalmente viable continuar con el estudio de válvulas mitrales biológicas para su utilización en neonatos.

Generar una mezcla de alginato de sodio con valores altos de colágeno puede llevar a la válvula mitral biológica a presentar trombogénesis. Por tanto, se debe validar que el colágeno se encuentre totalmente recubierto por la membrana de alginato y verificar que este permita repoblación celular y que sea suturable.

RECOMENDACIONES

Se recomienda, para futuras investigaciones sobre el tema, evaluar la actividad trombo génica del colágeno y cómo evitar o reducir el tiempo de activación de esta. Además, se espera que se utilicen nuevos métodos para evaluar más características en el banco de pruebas, el cual también se espera que sea mejorado, ya que lo ideal sería simular el órgano cardíaco lo mejor posible.

En cuanto a los materiales, se espera evaluar otras composiciones, como alginato de sodio + ácido hialurónico + colágeno, con el objetivo de reducir la reacción trombo génica del colágeno en primera instancia y, posteriormente, mejorar las propiedades mecánicas de la válvula.

REFERENCIAS

- Cannizzaro, C., & Paladino, M. (2011). Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. In *Anestesia Analgesia Reanimación* (Vol. 24, Issue 2, pp. 59–74).
- Castro-Piedra, S. E., Calvo-Castro, L. A., Alvarenga-Venutolo, S., Centeno-Cerdas, C., Ramos-Madrigal, M., Vega-Baudrit, J., Zamora-Mora, V., & Rojas-Chaves, M. (n.d.). Collagen and chitosan membranes from alternative sources: evaluation of their potential for Tissue Engineering applications.
- De La Almudena, M., & Arnedo, T. (2016). Caracterización mecánica de materiales de base colágeno para aplicaciones cardiovasculares TESIS DOCTORAL.
- do Nascimento, R. M., Ferreira, A. L. C., Coutinho, A. C. F. P., & Veríssimo, R. C. S. S. (2009). La frecuencia de lesión nasal en neonatos causada por la presión positiva continua en las vías aéreas con prongs. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 17(4), 489–494.
- El ritmo cardíaco y la presión arterial no son lo mismo, y es importante entender por qué _ American Heart Association. (n.d.).
- Endocarditis infecciosa neonatal_ diagnóstico y tratamiento. (n.d.).
- Factores de riesgo de evolución desfavorable en niños con plástica de la válvula mitral. (n.d.).
- Gahl, W. (2019). Membrana plasmática | NHGRI. In *National Human Genome Research Institute* (p. 5). <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Membrana-plasmatica>
- Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for mitral position - PubMed. (n.d.).
- Larsen's Human Embryology - Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West - Google Libros. (n.d.).
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., Thomas, J. D., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M. A., Curtis, L. H., ... Yancy, C. W. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary :A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. In

Circulation (Vol. 129, Issue 23, pp. 2440–2492). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>

Paloma, D., & Ballesteros, A. (n.d.). Capítulo 2 Anatomía del corazón.

Physiology, Neonatal - StatPearls - NCBI Bookshelf. (n.d.).

PrEsEntAción dE cAsos. (n.d.).

Respuestas del Corazón _ American Heart Association. (n.d.).

Rioux, Y., Fradette, J., Maciel, Y., Bégin-Drolet, A., & Ruel, J. (2022). Biofabrication

of Sodium

Rioux, Y., Fradette, J., Maciel, Y., Bégin-Drolet, A., & Ruel, J.

(2022). Alginate Hydrogel Scaffolds for Heart Valve Tissue Engineering.

International Journal of Molecular Sciences, 23(15).

<https://doi.org/10.3390/ijms23158567>

(n.d.). Valvular Heart Disease Epidemiology - PubMed.

(n.d.). Valores normales de gasto cardíaco medio mediante ecocardiografía 2D-

Doppler en el periodo neonatal - Dialnet.

(n.d.). Influences of TPU Content on the Weld Line Characteristics of PP and ABS

Blends - PubMed.

Molina, I. P. (n.d.). Estudio sobre la evolución de la membrana de hidrogel del

alginato de calcio. MEMORIA Autor.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ ESCUELA DE POSGRADO.

(n.d.).

(n.d.). Valores normales de gasto cardíaco medio mediante ecocardiografía 2D-

Doppler en el periodo neonatal - Dialnet.

Paloma, D., & Ballesteros, A. (n.d.). Capítulo 2 Anatomía del corazón.

(n.d.). Newborns: improving survival and well-being.

(n.d.). Application of Silver Nanoparticles to Improve the Antibacterial Activity of

Orthodontic Adhesives: An In Vitro Study - PMC.

- (n.d.). Polymerizable Skin Hydrogel for Full Thickness Wound Healing - PubMed.
- (n.d.). Chitosan-collagen-hydroxyapatite membranes for tissue engineering - PubMed.
- (n.d.). Gelatin_sodium alginate hydrogel-coated decellularized porcine coronary artery to construct bilayer tissue engineered blood vessels - PubMed.
- (n.d.). Biofabrication of Sodium Alginate Hydrogel Scaffolds for Heart Valve Tissue Engineering - PubMed.
- (n.d.). Application of Silver Nanoparticles to Improve the Antibacterial Activity of Orthodontic Adhesives: An In Vitro Study - PMC.
- (n.d.). De Novo Valve Tissue Morphology Following Bioscaffold Mitral Valve Replacement in a Juvenile Non-Human Primate Model - PubMed.
- (n.d.). Transplantation of a Decellularized Mitral Valve Complex in Pigs - PubMed.
- (n.d.). Mapping the Spatial Variation of Mitral Valve Elastic Properties Using Air-Pulse Optical Coherence Elastography - PubMed.
- (n.d.). Umbilical Cord as Human Cell Source for Mitral Valve Tissue Engineering - Venous vs. Arterial Cells - PubMed.
- (n.d.). Development and Characterization of a Porcine Mitral Valve Scaffold for Tissue Engineering - PubMed.
- (n.d.). Heart Valve Tissue-Derived Hydrogels: Preparation and Characterization of Mitral Valve Chordae, Aortic Valve, and Mitral Valve Gels - PubMed.

Wrinkle-induced tear in the mitral valve leaflet tissue: A computational model - PubMed. (s.f.).

Tissue-engineered mitral valve chordae tendineae: Biomechanical and biological characterization of decellularized porcine chordae - PubMed. (s.f.).

Stabilized Collagen and Elastin-Based Scaffolds for Mitral Valve Tissue Engineering - PubMed. (s.f.).

Fiber-reinforced hydrogel scaffolds for heart valve tissue engineering - PubMed. (s.f.).

Biofabrication of Sodium Alginate Hydrogel Scaffolds for Heart Valve Tissue Engineering - PubMed. (s.f.).

Polymers | Free Full-Text | Chondrogenic Potential of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Steam Sterilized Gelatin_Chitosan_Polyvinyl Alcohol Hydrogels. (s.f.).

CIR.0000000000000029 - Acceso directo. (s.f.).

Cardiac valves and valvular pathology: Update on function, disease, repair, and replacement - PubMed - Acceso directo. (s.f.).

Cardiac valves and valvular pathology: Update on function, disease, repair, and replacement - PubMed - Acceso directo. (s.f.).

ACOSTA CASTELLANOS - 2019 - Acceso directo. (s.f.).

0120-2448-amc-42-01-00059 - Acceso directo. (s.f.).

El ritmo cardíaco y la presión arterial no son lo mismo, y es importante entender por qué: American Heart Association - Acceso directo. (s.f.).

Biología y biomecánica de la matriz extracelular de la válvula cardíaca - PubMed - Acceso directo (2). (s.f.).

Age-dependent changes of stress and strain in the human heart valve and their relation with collagen remodeling - ScienceDirect - Acceso directo. (s.f.).

0379-3982-tem-28-s1-58 - Acceso directo. (s.f.).

MARIA_DE_LA_ALMUDENA_TOBARUELA_ARNEDO - Acceso directo. (s.f.).

g6650-et-al-pis-mk - Acceso directo. (s.f.).

Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease - PubMed - Acceso directo. (s.f.).

Caracterización mecánica de materiales de base colágeno para aplicaciones cardiovasculares - Archivo Digital UPM - Acceso directo. (s.f.).

Caracterización mecánica de materiales de base colágeno para aplicaciones cardiovasculares - Archivo Digital UPM - Acceso directo. (s.f.).

Biology of mitral valve prolapse: From general mechanisms to advanced molecular patterns - A narrative review - PubMed - Acceso directo. (s.f.).

Aplicación vascular in vivo mediante bioimpresión ultrarrápida para la futura nanomedicina personalizada 5D - PMC - Acceso directo. (s.f.).

Predecir y comprender la remodelación del colágeno en válvulas cardíacas nativas humanas durante el desarrollo temprano - PubMed - Acceso directo. (s.f.).

Descripción geométrica de la anatomía de la válvula mitral: Una revisión - PubMed - Acceso directo. (s.f.).

Table: Presiones normales en el corazón y grandes vasos - Manual MSD versión para profesionales - Acceso directo. (s.f.).

2452-6053-andesped-andespediatr-v92i1-2493 - Acceso directo. (s.f.).

fbvva_libroCorazon_cap2 - Acceso directo. (s.f.).

Table: Presiones normales en el corazón y grandes vasos - Manual MSD versión para profesionales - Acceso directo. (s.f.).

idUS - Valores normales de gasto cardíaco medio mediante ecocardiografía 2D-Doppler en el periodo neonatal - Acceso directo. (s.f.).

Válvula biológica – HANCOCK II – Medicor – 71 3351-2000. (s.f.).

▷ Válvulas biológicas vs válvulas mecánicas. Ventajas e inconvenientes - Cirugía Cardiovascular Sevilla - Dr. Gómez Vidal. (s.f.).

Regurgitación mitral - StatPearls - NCBI Bookshelf - Acceso directo. (s.f.).

Presión arterial en recién nacidos sanos de término y pretérmino tardío en la Ciudad de México - PMC - Acceso directo. (s.f.).

Presión arterial alta - ¿Qué es la presión arterial alta? - NHLBI, NIH - Acceso directo. (s.f.).

PAD_163_Parte_2-Insuficiencia_Mitral - Acceso directo. (s.f.).

Hipertensión arterial en niños - Salud infantil - Manual MSD versión para público general - Acceso directo. (s.f.).

Gasto cardíaco, flujo sanguíneo y presión arterial: Fisiología humana, 14e - AccessMedicina - McGraw Hill Medical - Acceso directo. (s.f.).

Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal - Acceso directo. (s.f.).

Cuantificación de la hemodinámica cardiaca - Acceso directo. (s.f.).

Valores normales de gasto cardíaco medio mediante ecocardiografía 2D-Doppler en el periodo neonatal - Dialnet - Acceso directo. (s.f.).

Mecanismos reguladores del tono vascular pulmonar neonatal. Una perspectiva molecular - Acceso directo. (s.f.).

Índice de perfusión periférica en la UCI neonatal: Una respuesta a la monitorización no invasiva del recién nacido crítico - Perinatología y Reproducción Humana - Acceso directo. (s.f.).

Asistencia al recién nacido - Acceso directo. (s.f.).

Anatomía aplicada de la válvula mitral - Cirugía Cardiovascular - Acceso directo. (s.f.).