

Avances recientes en bioingeniería cutánea y bioimpresión 3D de piel: revisión narrativa estructurada de la literatura en inglés y español (2020–2025).

Recent Advances in Skin Bioengineering and 3D Bioprinting of Skin: A Structured Narrative Review of the Literature in English and Spanish (2020–2025).

Autores:

- 1. Edgar Andrés Perea Celestín**, *Residente de Cirugía General, Universidad Anáhuac Querétaro.*
- 2. Mariel Aparicio Quan**, *Residente de Traumatología y Ortopedia, Universidad Anáhuac Querétaro.*
- 3. Mario Cesar García Feregrino**, *Cirujano General, Hospital Ángeles Querétaro.*

edgarpereac@gmail.com
tel: +52 446 138 1658

No existen conflictos de interés por ninguno de los autores y no se recibió ningún tipo de financiamiento.

Resumen

El objetivo de esta revisión narrativa estructurada fue analizar la literatura científica publicada entre 2020 y 2025, en inglés y español, sobre los avances en bioimpresión tridimensional (3D) de piel. Se describen las principales innovaciones tecnológicas, el desarrollo de biotintas, biomateriales biocompatibles y estrategias regenerativas aplicadas en modelos cutáneos funcionales, junto con sus aplicaciones potenciales en cirugía reconstructiva y medicina regenerativa. La búsqueda se realizó en PubMed, SciELO y Google Scholar, empleando operadores booleanos (“AND”, “OR”) y palabras clave relacionadas con bioimpresión 3D, biotintas, ingeniería tisular, piel bioimpresa, cirugía reconstructiva y quemaduras. Se incluyeron publicaciones entre enero de 2020 y octubre de 2025, abarcando artículos originales, revisiones, estudios experimentales y reportes tecnológicos en inglés o español. De 168 registros iniciales (21 en PubMed, 127 en Google Scholar y 20 mediante búsqueda manual), se seleccionaron 37 para el análisis final. Se abordaron la estructura y función de la piel, los avances recientes en bioingeniería cutánea, los biomateriales empleados y las estrategias de bioimpresión 3D —in situ, in vitro, in vivo y ex vivo—, junto con la evolución de las bioimpresoras. Finalmente, se destacan las tendencias futuras y los desafíos persistentes en vascularización, integración funcional y regulación ética, consolidando la bioimpresión 3D como una herramienta prometedora en la reconstrucción de lesiones cutáneas complejas. La bioimpresión 3D de piel se posiciona como una tecnología revolucionaria en la ingeniería tisular, con potencial para transformar el tratamiento regenerativo y reconstructivo, siempre que se superen los retos técnicos y regulatorios actuales.

Palabras Clave: Bioimpresión 3D de piel, bioingeniería de tejidos, cirugía reconstructiva, medicina regenerativa.

Abstract

The objective of this structured narrative review was to analyze the scientific literature published between 2020 and 2025, in both English and Spanish, regarding advances in three-dimensional (3D) skin bioprinting. It describes the main technological innovations, the development of bioinks, biocompatible biomaterials, and regenerative strategies applied to functional skin models, along with their potential applications in reconstructive surgery and regenerative medicine. The search was conducted in PubMed, SciELO, and Google Scholar, using Boolean operators (“AND,” “OR”) and keywords related to 3D bioprinting, bioinks, tissue engineering, bioprinted skin, reconstructive surgery, and burns. Publications from January 2020 to October 2025 were included, encompassing original articles, reviews, experimental studies, and technological reports in English or Spanish. From 168 initial records (21 in PubMed, 127 in Google Scholar, and 20 through manual search), 37 were selected for final analysis. The review addressed the structure and function of the skin, recent advances in skin bioengineering, the biomaterials employed, and 3D bioprinting strategies —in situ, in vitro, in vivo, and ex vivo— along with the evolution of bioprinters. Finally, it highlights future trends and ongoing challenges in vascularization, functional integration, and ethical regulation, consolidating 3D bioprinting as a promising tool in the reconstruction of complex skin injuries. 3D skin bioprinting stands as a revolutionary technology in tissue engineering, with the potential to transform regenerative and reconstructive treatments, provided that current technical and regulatory challenges are overcome.

Key words: 3D Bioprinting of Skin, Tissue Bioengineering, Reconstructive Surgery, Regenerative Medicine.

Introducción

Más allá de su aplicación en medicina reconstructiva, la bioimpresión tridimensional (3D) se ha consolidado como una herramienta disruptiva de la investigación farmacéutica, la cosmética personalizada y los ensayos clínicos avanzados. La capacidad de crear modelos de piel que replican con precisión la arquitectura y función del tejido humano permite evaluar fármacos, estudiar mecanismos de envejecimiento y realizar pruebas de toxicidad con mayor precisión, reduciendo así la dependencia de modelos animales ^[1]. Tradicionalmente, el estándar de oro para el tratamiento de heridas cutáneas ha sido el injerto de piel. Estos pueden clasificarse según su espesor en injertos de espesor total (FTSG) o parcial (STSG) y según su origen: autoinjertos (del mismo individuo), aloinjertos (entre individuos de la misma especie) o xenoinjertos (entre especies diferentes). Aunque los autoinjertos ofrecen la mejor compatibilidad inmunológica, su disponibilidad se ve limitada por la escasez de sitios donadores, mientras que los aloinjertos y xenoinjertos presentan riesgo de rechazo y transmisión de patógenos ^[2].

En casos de quemaduras extensas, donde la piel sufre un daño crítico que compromete la barrera cutánea, el manejo convencional se basa en la escisión del tejido necrótico y la cobertura con injertos autólogos. Sin embargo, la insuficiencia de zonas donadoras ha impulsado el desarrollo de alternativas como los injertos epiteliales cultivados y las técnicas de “piel en spray”. Estas estrategias reducen la necesidad de tejido autólogo, aunque enfrentan desafíos técnicos relacionados con la fragilidad de las capas regeneradas y la distribución heterogénea de las células ^[3].

La bioimpresión 3D busca superar estas limitaciones al permitir la deposición controlada de células, biomateriales y factores bioactivos en arquitecturas multicapa que imitan la piel humana. Su objetivo es mejorar la tasa de integración del injerto, acelerar la reparación de heridas, promover la neovascularización y reducir tanto la transmisión de patógenos como el rechazo inmunológico ^[4]. No obstante, la eficacia del proceso depende de parámetros físico-químicos como la viscosidad de la biotinta, el tiempo de gelificación y la concentración celular, factores que influyen directamente en la viabilidad, migración y proliferación celular ^[5].

En los últimos años, la incorporación de componentes bioactivos ha demostrado un papel determinante en la optimización de las biotintas. Por ejemplo, la inclusión de nanopartículas con iones de silicio en concentraciones específicas (2.59 µg/mL) ha mostrado mantener la stemness de las células madre mesenquimales (MSCs), lo que abre nuevas posibilidades para modular el destino celular y mejorar los resultados en

regeneración cutánea ^[6].

En conjunto, estos avances consolidan a la bioimpresión 3D como una plataforma prometedora no sólo para la reconstrucción de tejidos, sino también para el desarrollo de modelos biomiméticos que impulsan la medicina regenerativa, la farmacología y la investigación traslacional hacia una era de personalización y precisión.

Método

Se realizó una revisión narrativa estructurada (*comprehensive narrative review*) de la literatura reciente sobre los avances en bioingeniería cutánea y bioimpresión tridimensional (3D) de piel. La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, empleando operadores booleanos (“AND”, “OR”) y combinaciones de palabras clave en inglés y español relacionadas con *bioimpresión 3D*, *biotintas*, *ingeniería tisular*, *piel bioimpresa*, *cirugía reconstructiva* y *quemaduras*.

Se aplicó un filtro temporal para incluir únicamente publicaciones comprendidas entre enero de 2020 y octubre de 2025. Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual complementaria en las referencias de los artículos seleccionados con el fin de identificar estudios adicionales relevantes. Los registros obtenidos fueron sometidos a un proceso de cribado por título y resumen, eliminando duplicados y descartando trabajos no pertinentes. Posteriormente, se efectuó una revisión a texto completo, aplicando criterios predefinidos de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión abarcaron artículos originales, revisiones narrativas o sistemáticas, estudios experimentales, reportes de innovación tecnológica y capítulos de libro publicados en inglés o español con relación directa a la bioimpresión o bioingeniería de piel. Se excluyeron publicaciones en otros idiomas sin traducción disponible, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congreso sin texto completo, trabajos de titulación y estudios no relacionados con piel o bioimpresión 3D.

En total, se identificaron 168 registros iniciales (21 en PubMed, 127 en Google Scholar y 20 mediante búsqueda manual). Los duplicados fueron eliminados utilizando el gestor bibliográfico Zotero, y tras aplicar los criterios de selección, se incluyeron 37 artículos para la revisión narrativa final.

La revisión se desarrolló conforme a los principios de transparencia, rigor y calidad metodológica establecidos por la guía SANRA, con el propósito de asegurar claridad, coherencia y reproducibilidad en la descripción del proceso de búsqueda, selección y síntesis de la información.

Estrategia de búsqueda

PubMed: (“3D bioprinting” OR “3D bioprinted” OR “bioinks”) AND (“Plastic surgery” OR “Reconstructive surgery”) AND (“skin graft” OR “engineered skin” OR “tissue scaffold” OR “vascularization”) OR (“3D bioprinting” OR “3D bioprinted” OR “bioinks”) AND (“Burn injury”) AND (“bioengineered skin”). Resultados: 21 artículos (2020–2025). Google Scholar: (“bioimpresión 3D” OR “biotintas” OR “impresión tridimensional”) AND (“cirugía plástica” OR “cirugía reconstructiva”) AND (“piel bioimpresa” OR “injerto de piel” OR “piel artificial” OR “ingeniería tisular” OR “vascularización”). Resultados: 41 artículos (2020–2025). (“bioimpresión 3D” OR “biotintas” OR “impresión tridimensional”) AND (“quemaduras” OR “heridas por quemadura”) AND (“piel bioimpresa” OR “injerto de piel” OR “piel artificial” OR “ingeniería tisular” OR “regeneración”) Resultados: 86 artículos (2020–2025).

Estructura y función de la piel: bases para la bioimpresión 3D

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y actúa como una barrera dinámica entre el medio interno y el entorno externo. Anatómicamente, la piel está compuesta por tres capas principales —epidermis, dermis e hipodermis—, cada una con funciones estructurales y fisiológicas bien definidas ^[2].

La epidermis, la capa más externa, cumple un papel esencial como barrera protectora frente a agresiones físicas, químicas y microbianas. Está formada principalmente por queratinocitos, responsables de la producción de queratina; melanocitos, que sintetizan melanina; células de Merkel, vinculadas a la sensibilidad táctil; y células de Langerhans, con función inmunológica. Esta capa se organiza en cinco estratos superpuestos —basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo— que reflejan las etapas de diferenciación y maduración celular. El estrato basal contiene queratinocitos con núcleos prominentes unidos por desmosomas y hemidesmosomas, mientras que el estrato córneo está constituido por células muertas altamente queratinizadas que se descaman de forma continua ^[2]. Por debajo, la dermis proporciona soporte estructural, nutricional y mecánico. Está compuesta por fibroblastos dérmicos, encargados de sintetizar los componentes de la matriz extracelular —colágeno, elastina y proteoglicanos—, además de producir metaloproteinasas, citocinas y factores de crecimiento. Se divide en una capa papilar superficial, rica en fibras finas de colágeno tipo III, y una capa reticular profunda, densa en colágeno tipo I. Ambas están separadas de la epidermis por la membrana basal, una estructura semipermeable formada por colágeno tipo IV, laminina, nidógeno y perlecano, que regula

el intercambio de moléculas y la adhesión celular ^[2]. La hipodermis, o tejido subcutáneo, está constituida principalmente por adipocitos, que actúan como reserva energética y barrera amortiguadora frente a traumatismos. Esta capa presenta una rica red vascular e inervada, participando en la termorregulación y la homeostasis metabólica. Además, la piel alberga anexos cutáneos como folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas, vasos linfáticos y terminaciones nerviosas que amplían su funcionalidad sensorial y protectora ^[2].

En conjunto, la piel cumple funciones fisiológicas vitales, incluyendo la hidratación, síntesis de vitamina D, excreción y regulación térmica, además de representar la primera línea de defensa inmunológica. Diversas condiciones —como traumas, infecciones, quemaduras o diabetes— pueden provocar defectos de espesor total, cuya reparación representa un desafío clínico significativo ^[4].

Avances recientes en bioimpresión 3D de piel y modelos cutáneos funcionales

Diversos estudios recientes han contribuido significativamente al desarrollo de modelos avanzados de piel bioimpresa en 3D, explorando tanto la composición de las biotintas como la arquitectura multicapa y la funcionalidad de los constructos. Se desarrolló un modelo tisular de doble capa compuesto por piel vascularizada y tejido adiposo, utilizando un hidrogel de gelatina metacrilada (GelMA) sobre un andamio de policaprolactona (PCL) fabricado por bioimpresión por extrusión ^[7]. En este sistema, esferoides de células 3T3-L1 inducidos a adipogénesis mostraron una migración y proliferación mejoradas tras una exposición óptima de un minuto a luz ultravioleta, mientras que la capa cutánea vascularizada se integró con microgeles cargados con células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y fibroblastos, evidenciando una organización tridimensional eficiente de la red vascular. Este modelo resalta la complejidad de reproducir la interacción estructural entre piel y tejido adiposo *in vitro* ^[7].

De manera complementaria, investigadores demostraron la fabricación de injertos vasculares de pequeño diámetro mediante un hidrogel de PMSA moldeado en 3D, destacando su biocompatibilidad y propiedades mecánicas, lo que podría aplicarse a la integración vascular en modelos cutáneos ^[8]. Por su parte, se desarrolló una biotinta basada en colágeno tipo I (COL) y quitosano (CS), reforzada con óxido de grafeno (GO) y plasma rico en plaquetas (PRP), para obtener constructos biomiméticos destinados a la regeneración dérmica [9]. La adición de GO aumentó la estabilidad térmica, la resistencia a la tracción y la elasticidad del hidrogel, mientras que el PRP

promovió la viabilidad y migración celular de fibroblastos dérmicos humanos, mostrando liberación sostenida de factores bioactivos y una estructura homogénea observada mediante microscopía electrónica [9]. Bian et al. [10] desarrollaron un sustituto cutáneo artificial compuesto (CASS) que integró películas nanofibras tipo colágeno dentro de un andamio híbrido de gelatina-hialuronano con fibroblastos y queratinocitos humanos. Esta estructura mejoró la resistencia mecánica y la capacidad de sutura, además de guiar la orientación celular mediante señales biológicas, logrando regeneración efectiva de defectos cutáneos extensos en modelos animales. De forma similar, Lian et al. [11] imprimieron un constructo bicapa con hidrogel de gelatina, alginato de sodio y GelMA cargado con queratinocitos y fibroblastos, que al aplicarse sobre heridas de espesor total en ratones promovió una rápida epitelización y formación de vasos sanguíneos, alcanzando características morfológicas semejantes a la piel nativa.

En el ámbito de la bioimpresión in situ, Levin et al. [12] desarrollaron un sistema robótico modificado capaz de registrar en tiempo real los movimientos fisiológicos del animal, como la respiración, mediante sensores integrados que deposita constructos de Viscoll con fibroblastos y células endoteliales directamente sobre heridas cutáneas en modelos animales, logrando una notable reducción en inflamación y fibrosis, y favoreciendo la angiogénesis y regeneración. Chen et al. [13] utilizaron un enfoque similar para crear un andamio de policaprolactona recubierto con matriz extracelular derivada de células madre mesenquimales del tejido adiposo, sobre el cual proliferaron células sebáceas humanas que secretaron lípidos neutros in vivo, confirmando la biocompatibilidad y viabilidad del modelo.

Por otro lado, Yao et al. [14] bioimprimieron glándulas sudoríparas funcionales empleando un hidrogel de alginato-gelatina y células madre mesenquimales (MSCs), demostrando que la arquitectura tridimensional del constructo y la expresión de los genes *CTHRC1* y *Hmox1* fueron determinantes en la diferenciación glandular. De forma complementaria, Zhang et al. [4] desarrollaron implantes multicapa biomiméticos a partir de matriz extracelular adiposa microfragmentada (mFAECM) combinada con GelMA y ácido hialurónico metacrilado (HAMA). Esta biotinta conservó colágeno y glucosaminoglicanos, mostrando alta biocompatibilidad y promoviendo angiogénesis, menor contracción del tejido y remodelación del colágeno en heridas de espesor total.

Chai et al. [3] propusieron una biotinta colagénica libre de suero diseñada para depositar queratinocitos directamente sobre la herida y formar una epidermis funcional. Mediante medios optimizados (PD α

y PD β), lograron la diferenciación y estratificación epidérmica in vitro, expresando marcadores como p63, filagrina y queratina 10, demostrando su potencial clínico frente a los injertos autólogos. En paralelo, Niu et al. [5] diseñaron un modelo biónico de piel de espesor total con estructura porosa en gradiente, utilizando biotintas de alginato, gelatina y colágeno (SA/Gel/C) ajustados en distintas proporciones para imitar las capas epidérmica, dérmica y densa, alcanzando alta fidelidad estructural y estabilidad mediante reticulación iónica con calcio.

Jin et al. [15] avanzaron en la recreación de piel de espesor total mediante biotintas de matriz dérmica acelular (ADM) combinadas con GelMA, incorporando queratinocitos HaCaT, fibroblastos y células HUVECs. Este modelo favoreció la viabilidad celular, la angiogénesis y la re-epitelización tanto in vitro como in vivo, manteniendo las propiedades de la matriz dérmica y la elasticidad del GelMA. En otro enfoque, Li et al. [6] desarrollaron una biotinta de alginato/gelatina reforzada con nanopartículas bioactivas (BNPs) que liberan iones de silicio, las cuales mantuvieron la multipotencialidad de las células madre mesenquimales, demostrando bioactividad mediante la formación de hidroxiapatita tras exposición a fluido corporal simulado.

Desanlis et al. [16] introdujeron una estrategia autóloga mediante bioimpresión directa in vivo, empleando células cutáneas extraídas mecánicamente sin digestión enzimática para fabricar un biotinta implantable derivado de biopsias humanas, marcando un avance hacia tratamientos personalizados en quemaduras profundas. En América Latina, Bolgiani y Hermida [17] desarrollaron una plataforma robótica de bioimpresión 3D, capaz de imprimir piel directamente en quirófano usando células autólogas del paciente. La plataforma robótica cuenta con ocho canales celulares independientes que permiten depositar con precisión células, matriz extracelular, materiales de soporte y factores de crecimiento según patrones tridimensionales definidos por el usuario. Incorpora además un escáner láser que analiza el área y profundidad de la herida, generando un modelo digital 3D que calcula el número de capas dérmicas necesarias para restaurar el tejido.

El proceso utiliza colágeno tipo I como material de soporte, dispuesto en múltiples capas: seis de colágeno alternadas con tres de fibroblastos y dos adicionales de colágeno, seguidas de dos capas de queratinocitos para alcanzar la densidad epidérmica deseada. Una muestra de piel se imprime en unos 40 minutos, y la impresora puede producir simultáneamente hasta cuatro en una hora, manteniendo la forma y dimensiones del tejido durante el cultivo [17].

De forma innovadora, la plataforma robótica per-

mite operar directamente sobre el paciente, lo que representa un avance significativo hacia la bioimpresión clínica personalizada. Se obtiene una biopsia de piel y, mediante el dispositivo SEPCEL (Separador de Células Epiteliales), se aíslan las células epidérmicas en solo 10 minutos. Paralelamente, se extrae plasma rico en plaquetas (PRP) del propio paciente para preservar la viabilidad celular. La biotinta dérmica combina colágeno y quitosano, favoreciendo la invasión de fibroblastos y células endoteliales, mientras que la biotinta epidérmica contiene las células epiteliales y el PRP. Primero se imprime la dermis y luego la epidermis; una lámina de 10×20 cm se completa en unos 30 minutos, permitiendo que el cultivo ocurra in vivo y reduciendo la cantidad de células necesarias [17].

Biomateriales en Ingeniería de Tejidos

En ingeniería de tejidos se emplea una amplia variedad de materiales, incluidos polímeros naturales y sintéticos, cerámicas, metales y materiales compuestos, cada uno con ventajas y limitaciones específicas. Los polímeros naturales destacan por su elevada biocompatibilidad, aunque suelen presentar resistencia mecánica limitada, inestabilidad al hidratar y menor control sobre sus propiedades estructurales. En contraste, los polímeros sintéticos, como el polietilenglicol (PEG), el ácido poliláctico (PLA), la policaprolactona (PCL), el polimetilmetacrilato (PMMA) y los polisiloxanos, permiten un control preciso de la degradación, la morfología, la porosidad y la liberación de fármacos, pero carecen de señales bioquímicas propias de la matriz extracelular y, en algunos casos, requieren solventes potencialmente citotóxicos. Las biocerámicas, como la alúmina, la circonia, la hidroxiapatita, el fosfato tricálcico y los vidrios bioactivos, destacan por su dureza, durabilidad y resistencia mecánica, lo que las hace ideales para regeneración ósea e implantes dentales. Algunos metales, como el zinc bioabsorbible, combinan robustez con degradación controlada y segura dentro del organismo [18].

Entre los polímeros naturales, la celulosa se consolida como un biomaterial versátil con aplicaciones en múltiples áreas de la ingeniería de tejidos, abarcando desde la reparación de heridas hasta la fabricación de vasos sanguíneos artificiales, la regeneración de tejidos blandos e incluso la ingeniería ósea. Este polímero natural, el más abundante en la naturaleza, puede obtenerse a partir de diversas fuentes vegetales como el cáñamo, el algodón, las algas marinas y los hongos, así como de ciertas especies bacterianas mediante procesos sostenibles y renovables. Su disponibilidad y adaptabilidad la convierten en un recurso valioso para el desarrollo de materiales biomédicos avanza-

dos en distintas modalidades de biofabricación [19].

Las suspensiones de nanocelulosa permiten formular tintas viscoelásticas capaces de generar estructuras tridimensionales. La elección del material depende de la aplicación específica: debe ser biocompatible o bioinerte, no tóxico y poseer propiedades mecánicas adecuadas para garantizar la estabilidad del andamiaje. La cristalinidad y la nanoestructura de la celulosa proporcionan alta viscosidad y aseguran la integridad del hidrogel incluso a bajas concentraciones, mientras que los grupos hidroxilo (-OH) favorecen la capacidad de gelificación, permitiendo la obtención de andamios 3D con características diferenciadas según el tipo de celulosa utilizada [20].

La celulosa bacteriana, en particular, se distingue por su estructura nanométrica, elevada pureza, porosidad, permeabilidad, capacidad de absorción de líquidos, resistencia mecánica y biocompatibilidad. Los hidrogeles basados en celulosa bacteriana resultan especialmente efectivos para el tratamiento de heridas complejas, ya que mantienen un ambiente húmedo y favorecen el intercambio de nutrientes, mientras que la combinación con alginato incrementa la retención de agua y facilita la manipulación. Por otro lado, las nanofibras de celulosa presentan numerosos grupos -OH capaces de formar puentes de hidrógeno, lo que confiere propiedades viscoelásticas y de adelgazamiento por cizallamiento útiles en bioimpresión 3D, asegurando además la integridad estructural tras procesos de secado por congelación. La oxidación mediante TEMPO mejora tanto la compatibilidad como la imprimibilidad del material, especialmente en presencia de iones divalentes, y la incorporación de nanotubos de carbono permite conferir conductividad a la celulosa [20].

La celulosa nanocristalina, más rígida que las formas nanofibrilar o bacteriana, ofrece propiedades reológicas ideales para aplicaciones de impresión 3D y posibilita la fabricación de andamios con poros de entre 80 y 2125 μm , dimensiones óptimas para favorecer la interacción celular y el crecimiento de tejidos en los andamiajes tridimensionales [20]. Otros biomateriales naturales empleados en bioimpresión cutánea incluyen colágeno, quitosano, ácido hialurónico, alginato y alginato de sodio, fibrina, gelatina y matriz extracelular descelularizada.

El colágeno, componente principal de la matriz extracelular de la piel, proporciona soporte estructural y señales bioquímicas que favorecen la adhesión y migración celular. Participa en la angiogénesis y activa la cascada de coagulación durante la fase inflamatoria de la cicatrización y el fragmento C-propéptido del colágeno tipo I facilita el reclutamiento de células endoteliales. No obstante, su baja estabilidad térmica y resistencia mecánica limitan su aplicación indivi-

dual, motivo por el cual suele combinarse con otros polímeros o agentes entrecruzantes ^[9]. Posee características pseudoplásticas e hidrofílicas y suele entrecruzarse químicamente con glutaraldehído, aunque su sensibilidad térmica permite un entrecruzamiento controlado a 37°C. Su abundancia en la matriz extracelular cutánea lo convierte en un componente habitual de biotintas, donde desempeña un papel crucial en la adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular. Durante la fase inflamatoria de la cicatrización, el colágeno activa la cascada de coagulación, acelerando tanto la respuesta inflamatoria inicial como la resolución de la herida. La cicatrización deficiente se asocia con un exceso de depósito de colágeno y con la orientación desordenada de sus fibras, lo que resalta la importancia de regular tanto la cantidad como la disposición del colágeno durante la reparación tisular ^[22].

El quitosano es un polisacárido obtenido mediante la desacetilación de la quitina, que se encuentra en crustáceos, insectos y hongos. Presenta propiedades hidrofílicas y una estructura semicristalina, aunque su solubilidad se limita a medios ácidos (pH < 5), lo que dificulta su uso directo con células vivas debido a la citotoxicidad de estos ambientes. A pesar de esta limitación, el quitosano es biodegradable, biocompatible y exhibe actividad antiinflamatoria, antibacteriana y antifúngica, lo que lo convierte en un material valioso para diversas aplicaciones en ingeniería de tejidos ^[22]. El ácido hialurónico (HA) es un polímero natural polianiónico presente en el organismo, cuya principal característica es su capacidad de retener grandes cantidades de agua, contribuyendo a la hidratación y lubricación de los tejidos. Su presencia natural en la matriz extracelular (ECM) de la piel lo hace altamente biocompatible y adecuado para su incorporación en biotintas. El HA participa activamente en la cicatrización de heridas, la señalización celular y la organización de la matriz extracelular. La interacción del HA con el receptor CD44 facilita el reclutamiento y la proliferación de fibroblastos hacia la zona lesionada, mientras que el receptor RHAMM (CD168) también estimula la proliferación de estas células en estudios *in vitro*. Los efectos biológicos del HA dependen de su peso molecular, ya que las moléculas de bajo peso tienden a inducir inflamación, mientras que las de alto peso ejercen propiedades antiinflamatorias. Además, se observa que la aplicación de HA incrementa la elasticidad de la herida y el contenido de colágeno ^[22].

El alginato, un polisacárido natural extraído de algas pardas, y su derivado soluble en agua, el alginato de sodio (SA), son ampliamente utilizados en biomedicina debido a su biocompatibilidad, hidrofilia, bajo costo y capacidad de formar geles con alta absorción

de exudados, además de propiedades hemostáticas. Sin embargo, presentan limitaciones para la encapsulación celular, dado que carecen de secuencias RGD para la unión celular ^[22].

La fibrina es una proteína biodegradable y biocompatible que contiene sitios RGD, facilitando la adhesión celular. Por su parte, la gelatina, derivada del colágeno desnaturalizado, es una proteína hidrofílica y pseudoplástica que también incluye secuencias RGD, promoviendo la adhesión y proliferación celular. Su forma modificada, gelatina metacrilada (GelMA), incorpora grupos metacrilato que permiten un fotocruzamiento rápido mediante luz UV, lo que la hace idónea para la impresión de estructuras multicapa complejas ^[22].

La matriz extracelular descelularizada (dECM) se obtiene a partir de piel sana mediante procesos que eliminan componentes celulares y ADN, conservando proteínas estructurales y la arquitectura nativa del tejido. Presenta ligera hidrofilia y favorece la viabilidad celular, especialmente cuando proviene del mismo tipo tisular. Debido a su entrecruzamiento lento, la dECM se combina frecuentemente con otros biomateriales para mejorar su resistencia mecánica y soporte estructural ^[22].

Entre los biomateriales sintéticos destacan el polietilenglicol (PEG) y su derivado PEG diacrilato (PEG-DA), que permiten fotocruzamiento bajo luz UV, presentan alta resistencia mecánica y degradación controlada, y son aptos para aplicaciones clínicas. Por otro lado, la policaprolactona (PCL), semicristalina e hidrofóbica, es adecuada para soportes rígidos temporales, mientras que el copolímero ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), cuya viscosidad y comportamiento tixotrópico dependen de la proporción de sus componentes, es biocompatible, biodegradable y aprobado por la FDA ^[22]. Estos polímeros sintéticos permiten controlar propiedades estructurales, degradación y liberación de fármacos, aunque requieren solventes y no proporcionan señales bioquímicas propias de la ECM ^[22].

La combinación de diferentes tipos de biomateriales (naturales, sintéticos y compuestos) permite optimizar la cicatrización, integrando propiedades mecánicas, biológicas y funcionales. Por ejemplo, los nanocompuestos de quitosano, fibras de caseína o TiO₂/gelatina ofrecen hemostasia rápida, actividad antimicrobiana y soporte para la deposición de colágeno, contribuyendo tanto a la aceleración de la cicatrización como a la prevención de infecciones ^[21]. En conjunto, estas estrategias reflejan un enfoque integral que combina biomateriales, células regenerativas y técnicas avanzadas de biofabricación para lograr una regeneración cutánea eficiente y funcional.

Andamiaje

Los andamios en ingeniería de tejidos están diseñados para replicar las propiedades estructurales y funcionales de la matriz extracelular (ECM), generando un entorno tridimensional que favorece la adhesión, proliferación y diferenciación celular. Actúan como plataformas bioactivas que guían la regeneración del tejido mediante interacciones precisas entre sus componentes biológicos y mecánicos. Su desempeño depende de parámetros críticos como la biocompatibilidad, que evita respuestas inmunológicas adversas; la biodegradabilidad, que debe ocurrir de manera controlada y no tóxica; la porosidad y conectividad, que permiten la difusión de nutrientes y gases; y las propiedades mecánicas, que deben asemejarse a las del tejido nativo para mantener su integridad estructural [18].

Entre las innovaciones más destacadas se encuentran los parches de hidrogel de alginato combinados con matriz extracelular y factores secretados por células madre mesenquimales (MSCs), que mejoran la regeneración dérmica y la integración funcional del tejido [23]. Asimismo, las membranas híbridas de ácido hialurónico dopaminado y fibroína de seda aportan una elevada elasticidad y resistencia mecánica, promoviendo la migración y proliferación celular [24]. Por su parte, las estructuras electrohiladas de policaprolactona (PCL) funcionalizadas con péptidos bioactivos estimulan la respuesta celular y aceleran la cicatrización, otorgando estabilidad estructural y capacidad de remodelación controlada [25].

Los andamios se clasifican principalmente según su composición, estructura y funcionalidad, lo que determina su aplicación clínica específica. Los porosos permiten el depósito de matriz extracelular y el crecimiento celular, resultando útiles en el tratamiento de quemaduras; sin embargo, su elevada porosidad puede limitar la distribución homogénea de las células, lo que exige mejorar la conectividad de los poros y prolongar los tiempos de adaptación celular [26]. Los fibrosos facilitan la adhesión, proliferación y diferenciación celular, además de permitir la incorporación de fármacos o moléculas bioactivas, aunque requieren modificaciones superficiales para reproducir fielmente la topografía de la ECM [26].

Los hidrogeles se caracterizan por su alta biocompatibilidad y control de degradación, aunque su limitada resistencia mecánica restringe su aplicación en tejidos sometidos a tensiones físicas. Por ello, es esencial definir parámetros de degradación y tenacidad que garanticen su estabilidad funcional. Las microesferas, por otro lado, actúan como sistemas de liberación controlada de fármacos o matrices celulares; pese a que los procesos de sinterización pueden afectar la viabilidad celular, su uso como vehículos de antibióti-

cos o agentes anticancerígenos ha mostrado resultados alentadores [26].

Los andamios compuestos, formados por materiales poliméricos biodegradables y componentes cerámicos o inorgánicos, combinan resistencia mecánica, alta absorción y control de degradación. Aunque pueden generar subproductos ácidos y presentar baja afinidad celular, los desarrollos recientes incorporan nanobiocerámicas y polímeros de degradación optimizada para equilibrar estabilidad y biocompatibilidad [26]. En el caso de los andamios acelulares, obtenidos por descelularización de tejidos nativos, se conserva la arquitectura tridimensional y la composición bioquímica de la matriz extracelular, lo que reduce la respuesta inmune y favorece la integración funcional, siendo ideales para reconstrucción de tejidos complejos y órganos bioartificiales [18].

La tendencia actual se orienta hacia biomateriales “inteligentes” capaces de interactuar dinámicamente con su entorno biológico. Estos materiales responden a estímulos como temperatura, pH o campos eléctricos y magnéticos, liberando factores de crecimiento de manera controlada y modulando la angiogénesis y diferenciación celular. Así, los andamios dejan de ser simples estructuras de soporte para convertirse en sistemas activos que guían la regeneración tisular y optimizan la vascularización [18].

Las técnicas avanzadas de fabricación han permitido ajustar con precisión la microarquitectura y funcionalidad de los andamios. El electrohilado produce nanofibras ultrafinas (≈ 700 nm) con alta porosidad y relación superficie-volumen, imitando la ECM y promoviendo la regeneración dérmica. El moldeo con disolvente y lixiviación de partículas (SCPL) permite controlar el tamaño y la interconectividad de los poros, aunque está limitado por el espesor y la posible citotoxicidad de solventes residuales. La técnica de formación por gas (gas foaming) genera poros interconectados mediante la expansión de gases como nitrógeno o dióxido de carbono, aunque puede requerir surfactantes que afecten la biocompatibilidad. La descelularización, por su parte, mantiene la matriz extracelular intacta, sirviendo como andamio natural recelularizable con células autólogas, aunque requiere eliminar completamente los restos celulares sin alterar la estructura [18].

La bioimpresión 3D representa una de las innovaciones más disruptivas en la creación de andamios personalizados. Esta tecnología permite combinar polímeros, factores de crecimiento y células vivas en configuraciones espaciales precisas adaptadas a la anatomía del paciente, produciendo injertos bioingenierizados que favorecen la angiogénesis, la deposición de matriz extracelular y la integración funcional del tejido [21].

La combinación de electrohilado e impresión 3D permite fabricar andamios jerárquicos con porosidad y alineación optimizadas, favoreciendo la proliferación celular y la regeneración cutánea. Mientras el electrohilado reproduce la topografía natural de la ECM, la impresión 3D proporciona precisión geométrica y control sobre la distribución celular, logrando estructuras híbridas que superan las limitaciones individuales de cada técnica ^[20].

Un avance reciente en este campo es el desarrollo de un sustituto cutáneo artificial compuesto (CASS), obtenido al integrar una película nanofibrosa dentro de un hidrogel bioimpreso de gelatina e hialuronano con fibroblastos dérmicos humanos. La epidermis artificial se genera al sembrar queratinocitos sobre esta dermis bioimpresa, reproduciendo fielmente la estructura y función de la piel nativa. La incorporación de películas nanofibras con patrones específicos mejora las propiedades mecánicas, regula el comportamiento celular y acelera la regeneración tisular ^[27]. En conjunto, la convergencia entre biomateriales inteligentes, técnicas híbridas de impresión 3D y diseño jerárquico de andamios redefine los límites de la medicina regenerativa, impulsando una nueva generación de estructuras funcionales y personalizadas para la reparación cutánea ^[21].

Fuentes celulares y estrategias regenerativas en bioimpresión de piel

En la bioimpresión 3D y la regeneración cutánea, se emplean diversas poblaciones celulares con funciones complementarias. Para replicar la estructura y función de la piel, los queratinocitos se utilizan en la epidermis, formando uniones estrechas y promoviendo la estratificación, mientras que los fibroblastos dérmicos sintetizan matriz extracelular y secretan factores como TGF- β y TNF- α para favorecer la proliferación y reparación tisular ^[2]. Las células madre mesenquimales (MSCs), derivadas de médula ósea, cordón umbilical o tejido adiposo, así como sus exosomas y secretomas, actúan como potentes agentes regenerativos, modulando la inflamación, la angiogénesis y la migración celular ^[21]. Además, la ingeniería celular avanzada incorpora distintas fuentes de células madre: embrionarias (ESCs), adultas (ASCs), pluripotentes inducidas (iPSCs) y perinatales, cada una con capacidades específicas de diferenciación y ventajas en términos de inmunocompatibilidad y ética. Las ESCs son pluripotentes pero generan dilemas éticos; las ASCs y iPSCs permiten estrategias personalizadas con menor riesgo de rechazo; y las células perinatales ofrecen diferenciación en células especializadas, favoreciendo aplicaciones clínicas seguras y terapias regenerativas adaptadas al paciente ^[18].

Porosidad

La porosidad interconectada en los andamiajes es fundamental para promover la migración celular, la formación de vasos sanguíneos y el intercambio eficiente de nutrientes y desechos metabólicos. Además, la rigidez y elasticidad de estas estructuras pueden ajustarse mediante métodos de reticulación física o química, con el objetivo de emular las propiedades mecánicas del tejido original ^[21].

El tamaño de poro de los andamiajes es un factor crítico para el éxito de la regeneración tisular. Se ha observado que poros de entre 200 y 400 μm son óptimos, permitiendo la proliferación celular y la formación de redes vasculares estables. Asimismo, la biodegradación de la estructura debe ser lo suficientemente lenta, generalmente de al menos tres semanas, para sostener adecuadamente la regeneración celular ^[27].

Cabe destacar que la adición de nanopartículas bioactivas reforzadas en biotintas de alginato/gelatina no altera significativamente el tamaño de poro ni la porosidad, mientras que la rigidez depende principalmente de la proporción de alginato en la mezcla, más que de la presencia de nanopartículas ^[6].

En conjunto, estas características de porosidad y propiedades mecánicas controladas son esenciales para el diseño de andamiajes y biotintas que promuevan una regeneración cutánea eficiente y reproducible.

Hidrogeles

Los hidrogeles destacan por su capacidad de ser inyectables y de formarse directamente en el sitio de la lesión mediante reticulación química o física, lo que les permite crear matrices tridimensionales que no sólo rellenan las heridas, sino que también facilitan la entrega de células y promueven la regeneración tisular, asegurando estabilidad mecánica y compatibilidad biológica ^[21]. Su adaptabilidad a la geometría de la lesión y la creación de un microambiente favorable para la proliferación celular los convierten en herramientas esenciales en bioingeniería de tejidos ^[21]. En el ámbito de la bioimpresión 3D, los hidrogeles de celulosa se procesan mediante técnicas de extrusión, considerando aspectos como la reología del hidrogel, el entrelazado y alineamiento de las fibras, la gelificación, la imprimibilidad, la precisión de la forma, la viabilidad celular y otros parámetros de procesamiento ^[20]. Otra estrategia empleada para mejorar las propiedades mecánicas de los hidrogeles es la integración de nanofibras cortas o películas nanofibras electrohiladas dentro de andamiajes 3D. Las nanofibras cortas ayudan a modular la estructura colagénica y el comportamiento celular, aunque su efecto sobre la resistencia global es limitado. En cambio,

las películas nanofibras continuas pueden aumentar la robustez mecánica sin comprometer las señales biológicas, constituyendo una opción prometedora para el desarrollo de sustitutos cutáneos artificiales avanzados ^[10].

En conjunto, estas estrategias de diseño y modificación de hidrogeles permiten crear ambientes tridimensionales más fisiológicos, mejorar la resistencia mecánica y optimizar la regeneración tisular, consolidándolos como una herramienta clave en la ingeniería de piel y tejidos cutáneos.

Mecanismos de entrecruzamiento

El entrecruzamiento de los hidrogeles es un paso fundamental en bioimpresión, ya que permite polimerizar y estabilizar la estructura depositada. Este proceso puede realizarse mediante diversas estrategias físico-químicas, incluyendo métodos fotoquímicos, iónicos, covalentes, térmicos, dependientes de pH o mediante ultrasonido, y su elección influye directamente en la resistencia mecánica, biocompatibilidad y funcionalidad del constructo ^[22].

Fotocruzamiento: Es uno de los métodos más frecuentes debido a su rapidez y eficiencia. Se basa en la exposición de polímeros fotocruzables, como GelMA, PEGDA, galactoglucomanano metacrilato, ácido hialurónico metacrilado y quitosano metacrilado, a luz de distintas longitudes de onda, iniciando la polimerización mediante radicales libres generados por fotoiniciadores. Estos fotoiniciadores pueden clasificarse en tipo I, que requieren exclusivamente luz UV y se fragmentan, y tipo II, activables con luz visible y más citocompatibles. Entre los más utilizados se encuentran LAP, eosina Y y camforquinona, destacando LAP por su menor toxicidad y mejor viabilidad celular en comparación con Irgacure 2959 ^[22]. La selección del fotoiniciador determina parámetros como la fuente de luz, la longitud de onda, la intensidad y el tiempo de exposición, permitiendo controlar la velocidad y uniformidad del entrecruzamiento.

Enlaces iónicos: Este método ocurre cuando polímeros cargados de forma opuesta interactúan, formando una red estable a temperatura ambiente y pH neutro. Materiales como alginato y alginato de sodio se entrecruzan típicamente mediante sales de calcio, como cloruro, carbonato o sulfato de calcio. Si bien es rápido y sencillo, la estabilidad mecánica es limitada y concentraciones excesivas de iones pueden ser citotóxicas ^[22].

Enlaces covalentes: Forman redes más fuertes que los iónicos, aumentando la rigidez y estabilidad mecánica de los hidrogeles, aunque su reacción es más lenta. Polímeros como PEG, PCL, colágeno, ácido hialurónico y fibrina se entrecruzan mediante agentes químicos como glutaraldehído, genipina o trombina ^[22].

Mecanismos térmicos, pH y ultrasonido: El entrecruzamiento térmico se logra en polímeros termosensibles como gelatina, agarosa, colágeno, quitosano o poloxámeros, que reaccionan a la temperatura corporal (~37 °C), siendo útil para aplicaciones biológicas como liberación de fármacos o implantes, aunque su rapidez y precisión son menores y pueden afectar células. Cambios de pH inducen enlaces electrostáticos; soluciones ácidas favorecen interacciones iónicas, mientras que soluciones básicas promueven redes de hidrógeno, siendo el quitosano un ejemplo de material sensible a estas variaciones ^[22]. Por su parte, el ultrasonido, aunque menos común, puede inducir entrecruzamiento en biotintas, con o sin iniciador, de manera similar al fotocruzamiento ^[22].

En bioimpresión in situ, los métodos más empleados son iónicos y covalentes, dado que los agentes químicos pueden incorporarse directamente a la biotinta y activarse al depositarse sobre la superficie a reparar. Ejemplos específicos incluyen entrecruzamiento iónico de alginato y quitosano con CaCl₂ o fosfatos; térmico en GelMA y colágeno a 37 °C; fotoquímico mediante luz UV o visible en polímeros metacrilados; y enzimático en fibrina mediante trombina o transglutaminasa ^[22].

Técnicas de bioimpresión 3D en ingeniería de tejidos cutáneos

La bioimpresión ha emergido como una herramienta clave en la ingeniería de piel y tejidos, permitiendo la construcción de estructuras tridimensionales complejas con control micrométrico sobre la disposición de células y agentes bioactivos ^[21].

Entre las principales metodologías destacan:

Bioimpresión por extrusión: Este enfoque fuerza la salida de biotinta viscosa a través de boquillas mediante presión neumática o mecánica (pistón o tornillo), permitiendo depositar células directamente en la estructura tridimensional ^[19]. Su capacidad para imprimir biotintas de alta viscosidad, como GelMA y fibrina, lo hace ideal para tejidos cutáneos densamente celulares, aunque la resolución es menor que la de otras técnicas y el estrés de cizallamiento puede afectar la viabilidad celular ^[28]. La extrusión también se emplea in situ mediante bolígrafos bioprinter portátiles o brazos robóticos, facilitando la deposición de biotintas sobre heridas con geometrías irregulares y ajustando la impresión en tiempo real ^[22].

Bioimpresión por inyección de tinta: Este método deposita gotas discretas de biotinta sin contacto sobre un sustrato, utilizando mecanismos térmicos, piezoeléctricos o electrostáticos ^[26]. Es particularmente rápido y preciso, ideal para biotintas de baja viscosidad y para arreglos celulares simples, aunque puede presentar limitaciones al utilizar formulaciones más

densas debido al riesgo de obstrucción de boquillas [29]. Existen variantes como la inyección continua, la electro-hidrodinámica y la impresión a demanda, adaptadas según el tipo de aplicación y resolución requerida [26].

Bioimpresión asistida por láser (LAB): Utiliza un láser para generar burbujas de presión que transfieren gotas de biotinta al receptor, alcanzando alta precisión y manteniendo elevada viabilidad celular, incluso con biotintas viscosas [18,30]. Su principal limitación es el costo elevado y la complejidad operativa.

Estereolitografía (SLA) y procesamiento de luz digital (DLP): Estas técnicas emplean fotopolímeros que se solidifican capa por capa mediante luz UV o digital, lo que permite obtener estructuras precisas, superficies suaves y geometrías complejas [18,19]. Requieren soporte durante la impresión y procesos posteriores de curado y lavado, y deben gestionarse cuidadosamente los materiales, que pueden ser potencialmente tóxicos o pegajosos.

Híbridos y sistemas avanzados: La combinación de tecnologías, como impresoras híbridas y sistemas multicámara, permite depositar múltiples biotintas con distintas composiciones celulares o bioactivas, mezclándolas al momento de la impresión para optimizar el entrecruzamiento y la viabilidad [21,22]. Estas plataformas facilitan la producción de injertos personalizados, adaptados a la forma, tamaño y profundidad de la lesión, integrando incluso estructuras funcionales como folículos pilosos o glándulas, acercando la piel bioimpresa a la funcionalidad de la piel nativa [31-33].

La bioimpresión *in situ* también ha mostrado eficacia con biotintas que combinan GelMA y fibrina, formulaciones de alginato e hialuronato con vesículas extracelulares o matrices descelularizadas, promoviendo angiogénesis, modulando la inflamación y favoreciendo la regeneración epidérmica [22]. Estas estrategias personalizadas reducen el riesgo de rechazo inmunológico al incorporar células autólogas, eliminando la necesidad de inmunosupresores prolongados [34,35].

Biotintas

Las biotintas constituyen un componente esencial en la bioimpresión tridimensional de tejidos cutáneos, ya que combinan materiales estructurales, factores bioactivos y células viables para recrear un entorno similar al de la piel humana [7]. Generalmente, incluyen polímeros naturales como colágeno tipo I, fibrina, quitosano o fibroína de seda, los cuales ofrecen soporte mecánico y biocompatibilidad. Para potenciar la regeneración y viabilidad celular, suelen complementarse con factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el

factor de crecimiento fibroblástico (FGF), además de antioxidantes o moléculas como la melatonina, que favorecen la supervivencia celular y el proceso de cicatrización [36].

El desarrollo reciente de biotintas híbridas ha permitido equilibrar las propiedades mecánicas y biológicas. Sin embargo, un desafío constante en el diseño de biotintas radica en mantener el equilibrio entre las propiedades biológicas y mecánicas. El incremento de la concentración de polímeros o del grado de reticulación mejora la resistencia estructural, pero puede disminuir la porosidad y limitar la difusión de nutrientes, afectando la viabilidad celular y el comportamiento fisiológico de los tejidos [10]. Por ello, las estrategias actuales buscan reforzar las biotintas sin comprometer la permeabilidad, mediante la incorporación de aditivos inteligentes como nanofibras, nanopartículas bioactivas o agentes entrecruzantes reversibles.

Dentro de los materiales de origen natural, la celulosa y sus derivados se han posicionado como una de las opciones más versátiles para la bioimpresión de piel. Entre sus variantes destacan la celulosa nanofibrilada (CNF), la nanocrystalina (CNC), la bacteriana (BNC), la carboximetilcelulosa (CMC), la metilcelulosa (MC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estos compuestos pueden funcionalizarse con péptidos, nanopartículas antimicrobianas, fármacos o factores de crecimiento para mejorar la adhesión, proliferación y diferenciación celular, además de permitir la liberación controlada de biomoléculas.

En paralelo, se han estudiado biotintas basadas en alginato y gelatina reforzadas con nanopartículas bioactivas (BNPs), las cuales permiten mantener la pluripotencia de las células madre mesenquimales (MSCs) y mejorar la respuesta biológica del material [6]. Estas nanopartículas, frecuentemente de óxidos metálicos o sílice, aportan propiedades antimicrobianas, antioxidantes y osteoinductores, además de modular la rigidez y el microambiente celular.

Finalmente, el campo ha avanzado hacia las biotintas inteligentes (*smart bioinks*), capaces de responder de manera dinámica a estímulos externos como temperatura, pH, luz o campos eléctricos y magnéticos. Estas formulaciones multifuncionales pueden liberar fármacos o factores de crecimiento de forma controlada y adaptativa, facilitando la integración con el tejido huésped y guiando activamente la regeneración [18]. Su desarrollo marca un paso decisivo hacia la creación de piel bioimpresa con funciones fisiológicas y capacidad de autorregulación comparables a la piel natural.

Deposición *in situ*, *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*

La evolución de la bioimpresión ha permitido el de-

sarrollo de distintas modalidades de deposición de biotintas, adaptadas a contextos experimentales o clínicos específicos. La deposición *in situ* se ha consolidado como una estrategia innovadora en el ámbito de la ingeniería de tejidos cutáneos, al permitir la impresión directa sobre el lecho de la herida, siguiendo la morfología y profundidad reales del defecto. Este enfoque elimina la necesidad de fabricar andamios en laboratorio y posibilita una reconstrucción personalizada, con menor tiempo quirúrgico y mejor integración tisular [22].

Entre sus principales ventajas se encuentran la capacidad de adaptarse al contorno tridimensional del tejido, reducir los costos de producción y acelerar la cicatrización al promover una regeneración más fisiológica [36]. No obstante, esta técnica enfrenta limitaciones considerables: la variabilidad en las condiciones de humedad y temperatura del lecho cutáneo puede alterar la viscosidad de la biotinta y su entrecruzamiento, afectando la estabilidad estructural del material [22]. Asimismo, el movimiento involuntario del paciente, como la respiración o la contracción muscular, puede comprometer la precisión del patrón de impresión. Otro desafío importante es mantener la viabilidad celular durante el proceso de deposición, que depende de conservar condiciones fisiológicas adecuadas y de evitar el estrés mecánico y térmico sobre las células impresas [22].

Por otro lado, la deposición *in vitro* se realiza bajo condiciones controladas de laboratorio, donde se fabrican tejidos en biorreactores dinámicos diseñados para reproducir estímulos biomecánicos, flujos de nutrientes y gradientes de oxígeno similares a los del entorno natural. Este método permite una maduración tisular más avanzada antes del implante, optimizando la formación de matriz extracelular funcional y la vascularización previa a la implantación [7].

En contraste, los enfoques *ex vivo* e *in vivo* continúan en fase experimental. La deposición *ex vivo* busca imprimir estructuras sobre tejidos biológicos extraídos temporalmente del organismo, lo que facilita su manipulación controlada antes del reimplante. Por su parte, la deposición *in vivo* pretende fabricar tejidos directamente dentro del cuerpo, integrando la bioimpresión con procedimientos quirúrgicos reconstructivos en tiempo real. Estas aproximaciones emergentes abren nuevas posibilidades en la regeneración guiada de tejidos y cirugía reconstructiva inmediata, aunque aún enfrentan retos en control de precisión, seguridad y viabilidad celular [7].

Innovación en bioimpresoras 3D para la ingeniería de piel

Los desarrollos recientes en bioimpresión tridimensional han dado lugar a dispositivos híbridos capaces

de integrar extrusión neumática, inyección de precisión y fotopolimerización controlada, lo que optimiza la resolución espacial y preserva la viabilidad celular durante el proceso de impresión. Estas impresoras permiten combinar simultáneamente múltiples biotintas en una misma estructura, generando gradientes personalizados de rigidez, porosidad y densidad celular, características fundamentales para reproducir con mayor fidelidad la compleja arquitectura del tejido cutáneo. Gracias a estas innovaciones, se han logrado modelos multicapa que reproducen de manera funcional la epidermis, la dermis y la hipodermis, acercando la bioimpresión a una regeneración cutánea más realista y funcional [7].

Por otro lado, los sistemas actuales pueden implementarse en formatos portátiles, robóticos o mínimamente invasivos, lo que amplía su aplicabilidad tanto en laboratorios como en entornos clínicos para la regeneración *in situ* de tejidos [22].

Aplicaciones clínicas de la bioimpresión 3D

La bioimpresión tridimensional ha demostrado un potencial clínico creciente en el ámbito de la medicina regenerativa y reconstructiva, especialmente en el tratamiento de quemaduras, úlceras crónicas y defectos cutáneos complejos. Aunque la inversión inicial en equipos especializados y biomateriales sigue siendo considerable, los beneficios acumulativos a largo plazo compensan los costos operativos gracias a la automatización de procesos, la reducción en mano de obra y transporte, y la eliminación de requerimientos prolongados de conservación [32]. Además, el empleo de células autólogas reduce significativamente la necesidad de fármacos inmunosupresores, lo que no sólo disminuye el riesgo de rechazo, sino que también optimiza la relación costo-beneficio [32].

Los avances recientes en el diseño y formulación de biotintas han permitido desarrollar materiales más estables, accesibles y versátiles, compatibles con distintos tipos de impresoras y estrategias de fabricación, favoreciendo aplicaciones sostenibles y escalables. Este progreso ha impulsado el desarrollo de terapias personalizadas alineadas con los principios de la medicina de precisión, en las cuales se generan constructos cutáneos adaptados a las características fisiológicas del paciente. Dichos injertos bioimpresos pueden integrarse de forma funcional y estética con el tejido receptor, resultando eficaces en la reparación de quemaduras de espesor total, úlceras de difícil cicatrización, trastornos genéticos de la piel y procedimientos de restauración estética [32].

En el contexto de la cicatrización, la bioimpresión 3D permite fabricar parches personalizados capaces de liberar factores de crecimiento y biomoléculas de forma controlada, promoviendo la regeneración

acelerada del tejido, minimizando la formación de cicatrices y reduciendo la incidencia de infecciones. Asimismo, la capacidad de reproducir con precisión el grosor y la arquitectura estratificada de la piel humana posibilita la reconstrucción de tejidos con integración funcional, particularmente útil en cirugía reconstructiva, donde contribuye a disminuir la necesidad de autoinjertos y a mejorar tanto los resultados cosméticos como los funcionales [32].

Más allá de su uso terapéutico, los modelos de piel generados mediante bioimpresión tridimensional ofrecen una herramienta de gran valor para la investigación dermatológica preclínica, al permitir la reproducción *in vitro* de condiciones fisiopatológicas humanas complejas. Estos modelos han sido empleados con éxito para el estudio de enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis y la dermatitis atópica, proporcionando plataformas más precisas para la evaluación de tratamientos y la comprensión de los mecanismos celulares subyacentes [36].

Por otra parte, la integración de inteligencia artificial (IA) en los sistemas de bioimpresión ha transformado el proceso de diseño y optimización de los constructos tisulares. Los algoritmos basados en aprendizaje automático permiten ajustar de manera predictiva los parámetros de impresión —como la velocidad, presión y viscosidad de la biotinta—, anticipar resultados morfológicos y funcionales, y apoyar tanto la producción personalizada de tejidos como el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos. Este enfoque basado en datos favorece la transición del laboratorio a la práctica clínica, fortaleciendo la eficiencia, reproducibilidad y precisión de la bioimpresión regenerativa.

Tendencias futuras

Las tendencias actuales en medicina regenerativa apuntan hacia la personalización avanzada de injertos cutáneos mediante bioimpresión tridimensional (3D), la integración de terapias celulares de nueva generación y la incorporación de sensores inteligentes en apósitos y dispositivos médicos [21]. A pesar de estos progresos, persisten retos significativos, como la escalabilidad de los procesos de bioimpresión, la estandarización de biotintas y andamiajes, la preservación de la viabilidad celular a largo plazo, la integración funcional con los tejidos nativos y la regulación clínica y económica para su aplicación masiva [21].

En el ámbito de la bioimpresión de piel, se han logrado integrar diversos tipos celulares —entre ellos, células madre mesenquimales (MSCs), fibroblastos, queratinocitos, melanocitos, células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y células derivadas de tejido adiposo o de cordón umbilical— en biotintas capaces

de promover angiogénesis, migración celular, formación de tejido de granulación, re-epitelización y maduración del colágeno [21].

Los exosomas derivados de MSCs, inmunocitos o fluidos biológicos, al liberar proteínas y microRNAs como *miR-21* y *miR-146a*, desempeñan un papel esencial en la modulación inflamatoria y la estimulación de la regeneración tisular. Asimismo, los secretomas, compuestos por factores solubles, citocinas, exosomas y metabolitos, potencian la migración fibroblástica y la formación epidérmica [21].

La liberación controlada de factores de crecimiento —como VEGF, FGF, EGF y PDGF— mediante hidrogeles o nanopartículas, acelera la reepitelización y la generación de nuevo tejido. De igual modo, la terapia génica localizada, basada en vectores virales o plasmídicos, modula la expresión de genes clave como TGF- β 1 y VEGF165, favoreciendo la angiogénesis y la reparación tisular profunda [21]. Estas estrategias, combinadas en biotintas bioactivas, crean estructuras imprimibles altamente biocompatibles y funcionales, con potencial para integrarse de manera natural al tejido huésped.

Una innovación clave es la expansión y preservación de células autólogas en biobancos, lo que permite fabricar tejidos personalizados bajo demanda y repetir tratamientos sin biopsias adicionales [37]. Paralelamente, se proyecta el desarrollo de biotintas inteligentes con mayor resistencia mecánica, propiedades bioactivas y capacidad de respuesta a estímulos ambientales, capaces de liberar agentes terapéuticos o adaptarse dinámicamente al entorno [32].

La inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático (ML) están llamados a revolucionar la biofabricación al optimizar parámetros de impresión, reducir errores y facilitar la producción escalable de tejidos complejos. Estas herramientas permitirán la creación de estructuras multitejido, incluyendo vasos sanguíneos, nervios y matriz conectiva, abriendo paso a sistemas de órganos biofabricados listos para trasplante o pruebas farmacológicas [32].

La bioimpresión *in situ*, que deposita biotintas directamente sobre la herida o el sitio quirúrgico, ha demostrado acelerar la cicatrización, disminuir la hospitalización, estimular la regeneración de anexos cutáneos como folículos y glándulas, y reducir la formación de cicatrices hipertróficas al promover una orientación controlada de las fibras de colágeno [22]. No obstante, su aplicación clínica enfrenta obstáculos como la falta de estandarización de biotintas, la regulación de dispositivos portátiles y brazos robóticos de deposición, y la preservación de la viabilidad celular en impresiones extensas. Se prevé que la integración de bioinks híbridos (naturales y sintéticos) junto con sensores de monitoreo en tiempo real y sistemas

robóticos de alta precisión permita el desarrollo de piel funcional completamente regenerativa y personalizada [22].

Asimismo, la optimización del número de biopsias y la modificación del grosor de las capas bioimpresas —reducidas a menos de 400 μm — junto con la inclusión de secuencias RGD en los biomateriales, podría mejorar la microvascularización y la adhesión celular, factores esenciales para la supervivencia de injertos extensos [16].

En el futuro, los modelos tisulares bioimpresos también permitirán simular patologías dermatológicas complejas como psoriasis, quemaduras severas o dermatitis atópica, abriendo nuevas oportunidades para evaluar terapias personalizadas y ensayos farmacológicos en entornos controlados [7].

Por otro lado, la bioimpresión 4D emerge como una evolución disruptiva al incorporar el tiempo como una cuarta dimensión, permitiendo que las estructuras bioimpresas modifiquen su forma o función frente a estímulos como temperatura, luz, pH, humedad o estrés mecánico. Este enfoque da origen a andamios dinámicos capaces de imitar la matriz extracelular y adaptarse activamente al entorno biológico, mejorando la integración y funcionalidad a largo plazo [18].

Los biomateriales inteligentes, por su parte, responden a cambios fisicoquímicos o electromagnéticos, modulando el comportamiento celular, promoviendo el crecimiento y la vascularización tisular, y permitiendo la liberación precisa de fármacos o factores bioactivos según las necesidades del microambiente [18].

Finalmente, la convergencia entre IA, biofabricación inteligente, automatización y sensores implantables transformará la medicina personalizada. La piel bioimpresa integrada con prótesis o dispositivos médicos ofrecerá soluciones únicas en cirugía reconstructiva, mientras que los implantes monitorizados mediante IA redefinirán los estándares de la medicina regenerativa y estética avanzada [18].

Desafíos actuales

A pesar del progreso alcanzado en la bioimpresión tridimensional (3D) aplicada a la medicina regenerativa, replicar de forma precisa la estructura y función de la piel humana continúa siendo uno de los principales retos tecnológicos y biológicos. Entre las limitaciones más destacadas se encuentra la reproducción de componentes extracelulares complejos, como las fibras elásticas, cuya presencia es esencial para conferir propiedades mecánicas y funcionales a los tejidos bioimpresos [32].

El desarrollo de biotintas más estables y bioactivas, junto con estrategias de maduración post-impresión, podría contribuir a mejorar la resistencia biomecáni-

ca y la elasticidad de las pieles artificiales. Sin embargo, lograr una funcionalidad completa, incluyendo la inervación sensorial y la tolerancia inmunológica tras el trasplante, sigue siendo un objetivo complejo. Otro desafío crítico es mantener la viabilidad celular a largo plazo, asegurando que las células bioimpresas puedan sobrevivir e integrarse adecuadamente con el tejido huésped [32].

En el ámbito regulatorio, la bioimpresión enfrenta vacíos normativos significativos. Los marcos legales internacionales no han evolucionado al ritmo de la innovación tecnológica, lo que genera discrepancias entre países en cuanto a clasificación de productos, métricas de desempeño y normas de bioseguridad. Estas diferencias ralentizan el progreso del campo y obstaculizan la traslación clínica de los avances obtenidos en laboratorio. Se requiere una colaboración estrecha entre agencias regulatorias, instituciones académicas y empresas biotecnológicas para armonizar los criterios de aprobación, garantizar la seguridad de los órganos y tejidos implantables, y fomentar la innovación de manera ética [32].

Otro reto importante es la selección de biomateriales capaces de imitar las propiedades físicas y fisiológicas de la piel. En estructuras bioimpresas con espesores superiores a 200 μm , la difusión de nutrientes y oxígeno resulta insuficiente, lo que limita la supervivencia celular y retrasa la formación de tejido viable. Además, aún no se ha logrado reproducir completamente la complejidad histológica de la piel, que incluye glándulas sudoríparas, folículos pilosos y una diversidad de tipos celulares. La inducción de vascularización e inervación funcional, mediante la incorporación de células endoteliales o de Schwann, constituye una prioridad para alcanzar una regeneración verdaderamente fisiológica [2].

En cuanto a los biomateriales basados en celulosa, utilizados en la fabricación de hidrogeles bioimpresos, se han identificado limitaciones estructurales y técnicas. A bajas concentraciones, estos materiales pierden estabilidad mecánica, requiriendo procesos de reticulación o liofilización para reforzar su integridad. A nivel nanométrico, las biotintas con nanocelulosa tienden a agregarse, lo que demanda aplicar altas fuerzas de cizallamiento para dispersarlas adecuadamente; sin embargo, este proceso puede comprometer la viabilidad celular. Además, la producción a escala clínica de estas construcciones exige instalaciones con estrictos controles de esterilidad y calidad, lo que encarece los costos y limita su accesibilidad [19].

Entre los desafíos biológicos, destacan la vascularización insuficiente, que impide el adecuado suministro de nutrientes y oxígeno; la inervación incompleta, necesaria para restaurar la sensibilidad y

funcionalidad cutánea; la escalabilidad, que dificulta la producción de injertos personalizados en grandes volúmenes; y el riesgo potencial de tumorigenicidad o rechazo inmunológico derivado del uso de células madre o progenitoras ^[18].

Desde un punto de vista técnico, la bioimpresión 3D requiere equipos altamente especializados y costosos, así como personal con capacitación avanzada. La optimización de biomateriales, biotintas y tipos celulares sigue siendo un proceso experimental que demanda un control preciso de múltiples parámetros. A pesar de ello, la tecnología ofrece ventajas significativas, como la precisión morfológica, la reproducibilidad estructural y la integración espacial controlada de los componentes tisulares. Se espera que las próximas generaciones de impresoras biológicas logren mayor velocidad, precisión y reducción de costos, consolidando su papel en terapias reconstructivas y modelos avanzados para el estudio de enfermedades cutáneas.

Conclusión

La bioimpresión 3D representa una de las innovaciones más prometedoras en la medicina regenerativa contemporánea, al permitir la creación de tejidos personalizados a partir de biotintas compuestas por células, biomateriales y factores bioactivos. Esta tecnología ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de quemaduras, úlceras crónicas y defectos tisulares complejos, ofreciendo alternativas más precisas, sostenibles y adaptadas al paciente. Los avances recientes en la formulación de biotintas, el control de parámetros de impresión y la incorporación de inteligencia artificial han mejorado la viabilidad celular, la precisión estructural y la eficiencia de los procesos, fortaleciendo su aplicabilidad clínica. Paralelamente, los modelos de piel bioimpresa se han consolidado como una herramienta de gran valor en la investigación dermatológica, al reproducir patologías inflamatorias como la psoriasis y la dermatitis atópica, contribuyendo al desarrollo de nuevas terapias y fármacos. No obstante, persisten desafíos importantes, como la limitada vascularización de tejidos complejos, la necesidad de estandarizar protocolos de biofabricación y los elevados costos iniciales de implementación.

A medida que la bioimpresión 3D continúa integrándose con la inteligencia artificial, la nanotecnología y la medicina personalizada, se vislumbra una transición más cercana entre el laboratorio y la práctica clínica. Esta convergencia tecnológica no sólo optimizará la regeneración tisular, sino que redefinirá los enfoques reconstructivos y estéticos, consolidando a la bioimpresión 3D como un pilar fundamental en el futuro de la medicina regenerativa.

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Alberto Bolgiani, cuya dedicación y pasión por la investigación en bioimpresión tridimensional despertaron en mí un profundo interés por este campo. Su generosidad al compartir conmigo una de sus clases grabadas sobre el tema fue fundamental para ampliar mi comprensión y motivación para desarrollar esta revisión. Su ejemplo académico y humano ha sido una fuente de inspiración constante en mi formación profesional.

Referencias

1. Ansaif RB, Žiebart R, Gudapati H, Simoes Torigoe RM, Victorelli S, Passos J, et al. 3D bioprinting—a model for skin aging. *Regen Biomater*. 2023;10:rbad060. doi:10.1093/rb
2. Deepa C, Bhatt A. Skin substitutes: from conventional to 3D bioprinting. *J Artif Organs*. 2025 Jun;28(2):154-170. doi:10.1007/s10047-024-01481-9.
3. Chai RJ, Wong WL, Beh CW. Developing a bioink for single-step deposition and maturation of human epidermis. *Int J Bioprint*. 2023 Apr 26;9(4):738. doi:10.18063/ijb.738.
4. Zhang D, Lai L, Fu H, Fu Q, Chen M. 3D-bioprinted biomimetic multilayer implants comprising microfragmented adipose extracellular matrix and cells improve wound healing in a murine model of full-thickness skin defects. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023 Jun 28. doi: 10.1021/acscami.2c21629
5. Niu C, Wang L, Ji D, Ren M, Ke D, Fu Q, et al. Fabrication of SA/Gel/C scaffold with 3D bioprinting to generate micro-nano porosity structure for skin wound healing: a detailed animal in vivo study. *Cell Regen*. 2022 May;11:12. doi: 10.1186/s13619-022-00113-y
6. Li J, Zhang Y, Enhe J, Yao B, Wang Y, Zhu D, et al. Bioactive nanoparticle reinforced alginate/gelatin bioink for the maintenance of stem cell stemness. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Jul;120:111648. doi:10.1016/j.msec.2020.111648.
7. Lee D, Lee S, Lee J, Kim D, Kwon H, Ahn J, et al. Vascularized skin tissue models featuring adipose cell spheroid-laden GelMA hydrogels. *Mater Today Bio*. 2025 May 5;28:101893. doi:10.1016/j.mtbio.2025.101835
8. Zhou Y, Wang Z, Li Q, Wang H, Xu Y, Liu C, et al. Fabrication of small-diameter vascular grafts with PMSA hydrogel by 3D printing for tissue engineering applications. *Bioact Mater*. 2023;18:145-157. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.130952>
9. Kocsis D, Sztankovics D, Józsa L, Németh A, Garay T, Naszladly MB, et al. In vitro functional and structural evaluation of low-complexity artificial human epidermis for 3D tissue engineering. *Bioengineering (Basel)*. 2025 Feb 24;12(2):186. doi:10.3390/bioengineering12020186.
10. Bian S, Hu X, Zhu H, Du W, Wang C, Wang L, et al. 3D bioprinting of artificial skin substitute with improved mechanical property and regulated cell behavior through integrating patterned nanofibrous films. *ACS Nano*. 2024;18(7):12345-12358. doi:10.1021/acsnano.4c03489.
11. Lian Q, Li C, Zhang K, Wang M, Xu J, Sun H, et al. Bilayered skin equivalent fabricated via extrusion-based 3D bioprinting for full-thickness wound healing. *Biomater Sci*. 2021;9(19):6482-6494. <https://doi.org/10.1007/s42235-021-0053-8>
12. Levin A, Smirnov M, Ermakov A, Nikitin A, Bagratashvili

- V Popov V. *In situ* bioprinting of collagen-based constructs with fibroblasts and endothelial cells for skin regeneration. *Biofabrication*. 2023;15(4):045011. doi:10.18063/ijb.v9i2.675
13. Chen L, Yan D, Wu N, Zhang W, Yan C, Yao Q, et al. 3D-Printed Poly-Caprolactone Scaffolds Modified with Biomimetic Extracellular Matrices for Tarsal Plate Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:219. doi:10.3389/fbioe.2020.00219.
14. Yao B, Wang R, Wang Y, Zhang Y, Hu T, Song W, et al. Biochemical and structural cues of 3D-printed matrix synergistically direct MSC differentiation for functional sweat gland regeneration. *Sci Adv*. 2020;6(10):eaaz1094. doi:10.1126/sciadv.aaz1094.
15. Jin R, Cui Y, Chen H, Zhang Z, Weng T, Xia S, et al. Three-dimensional bioprinting of a full-thickness functional skin model using acellular dermal matrix and gelatin methacrylamide bioink. *Acta Biomater*. 2021;131: 248–261. Doi:10.1016/j.actbio.2021.07.012.
16. Desanlis A, Albouy M, Rousselle P, Thépot A, Santos MD, Auxenfans C, et al. Validation of an implantable bioink using mechanical extraction of human skin cells: first steps to a 3D bioprinting treatment of deep second-degree burn. *J Tissue Eng Regen Med*. 2021 Jan;15(1):37–48. doi: 10.1002/term.3148.
17. Bolgiani A, Hermida É. Desarrollo de una bioimpresora 3D robótica para impresión de piel humana en quirófano. *Rev Argent Bioingen Biomat*. 2020;22(3):45–53.
18. Nuñez EL, Coelho DN. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovations in Scaffolding Technologies, Stem Cell Engineering, and Bioprinting for Tissue Repair and Organ Regeneration*. *eVitroKhem: Rev Innov Ing Bioméd Quím*. 2025;(4):236. <https://doi.org/10.56294/eok2025236>
19. Tabatabaei Hosseini BS, Meadows K, Gabriel V, Hu J, Kim K. Biofabrication of cellulose-based hydrogels for advanced wound healing: a special emphasis on 3D bioprinting *Macromol Biosci*. 2024 May;24(5):e2300412. <https://doi.org/10.1002/mabi.202300376>
20. Fahma F, Firmanda A, Cabral J, Pletzer D, Fisher J, Mahadik B, et al. Three-dimensional printed cellulose for wound dressing applications. *3D Print Addit Manuf*. 2023 Oct 1;10(5):273–284. DOI: 10.1089/3dp.2021.0327
21. Talukdar S, Medhi J, Barbhuiya PA, Chakrabarti S. Complementary approaches and advanced technologies in ameliorating rate of wound healing. *Int J Pharm*. 2025 Sep 15;660:122891. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125910
22. Douglas A, Chen Y, Elloso M, Levschuk A, Jeschke MG. Bioprinting-by-design of hydrogel-based biomaterials for in situ skin tissue engineering. *Gels*. 2025 Feb 3;11(2):144. DOI: 10.3390/gels11020110
23. Kwon JW, Savitri C, An B, Yang SW, Park K, et al. Mesenchymal stem cell-derived secretomes-enriched alginate/extracellular matrix hydrogel patch accelerates skin wound healing. *Biomater Res*. 2023;27:107. doi: 10.1186/s40824-023-00446-y.
24. Chen L, Xiao L, Ma Y, Xie P, Liu J, Wang C, et al. Bioengineered composite hydrogel scaffold for accelerated skin regeneration and wound repair. *Chem Eng J*. 2025;504:158773. doi:10.1016/j.cej.2024.158773.
25. Cohen-Gerassi D, BenShoshan M, Lüani A, Reweni T, Loboda O, Harats M, et al. Stable, easy-to-handle, fully autologous electrospun polymer-peptide skin equivalent for severe burn injuries. *Adv Funct Mater*. 2025;35(33):2501745. doi:10.1002/adfm.202501745.
26. Rojas M, Solera D, Herrera C, Vega-Baudrit J. Regeneración del órgano cutáneo mediante ingeniería de tejidos. *Momento*. 2020;(60):67–95. <https://doi.org/10.15446/mo.n60.82752>
27. Kondej K, Zawrzykraj M, Czerwiec K, Deptula M, Tyminska A, Pikula M. Bioengineering skin substitutes for wound management—perspectives and challenges. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 26;25(7):3272. DOI: 10.3390/ijms25073702
28. Ashammakhi N, Ahadian S, Xu C, et al. Bioinks and bioprinting technologies to make heterogeneous and biomimetic tissue constructs. *Mater Today Bio*. 2019;1:100008. DOI: 10.1016/j.mtbio.2019.100008
29. Orr A, Kalantarnia F, Nazir S, et al. Recent advances in 3D bioprinted neural models: a systematic review on the applications to drug discovery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2025;218:115524. DOI: 10.1016/j.addr.2025.115524
30. Mirshafiei M, Rashedi H, Yazdian F, Rahdar A, Baino F. Advancements in tissue and organ 3D bioprinting: current techniques, applications, and future perspectives. *Mater Des*. 2024;240:112853. doi:10.1016/j.matdes.2024.112853.
31. Ma H, Liu Z, Lu X, Zhang Y, Wang Q, Chen J, et al. 3D printed multi-coupled bioinspired skin-electronic interfaces with enhanced adhesion for monitoring and treatment. *Acta Biomater*. 2024;187:183–198. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.08.048
32. Haykal D, Benhamou AC, Lotti T, Duteille F. 3D bioprinting in regenerative medicine: From skin to organ engineering *Ann Chir Plast Esthet*. 2025 Aug 11:S0294-1260(25)00112-8. DOI: 10.1016/j.anplas.2025.06.013
33. Weng T, Zhang W, Xia Y, Zhang C, Li L, Gao Y, et al. 3D bioprinting for skin tissue engineering: current status and perspectives. *J Tissue Eng*. 2021;12:20417314211028574. doi: 10.1177/20417314211028574
34. Edgar L, Pu T, Porter B, Aziz J, Sivarajah S, Toh WS, et al. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Br J Surg*. 2020;107(7):793–800. <https://doi.org/10.1002/bjs.11686>
35. Nagaraja K, Dhokare P, Bhattacharyya A, Noh I. Recent advances in 3D bioprinting of polysaccharide-based bioinks for fabrication of bioengineered tissues. *Mol Syst Des Eng*. 2024;9(10):977–999. <https://doi.org/10.1039/D4ME00001C>
36. Scheurer J, Sauer B, Focken J, Müller F, Thoma A, Jansen S, et al. Histological and functional characterization of 3D human skin models mimicking the inflammatory skin diseases psoriasis and atopic dermatitis. *Dis Model Mech*. 2024;17(1):dmm050541. DOI: 10.1242/dmm.050541
37. Alzoubi L, Aljabali AAA, Tambuwala MM. Empowering precision medicine: the impact of 3D printing on personalized therapeutics. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(8):228. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02682-w>