

DE LA MEDICINA DESCRIPTIVA A LA
MEDICINA CONSTRUCTIVA: UN MODELO DE
ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO EN INGENIERÍA
TISULAR

Doctorando: Antonio Leopoldo Santisteban Espejo.

Tutor: Dr. D. Antonio Campos Muñoz.

Directores: Dr. D. Miguel Ángel Martín Piedra.

Dr. D. José Antonio Moral Muñoz.

Departamento de Histología - Facultad de Medicina

Universidad de Granada

TESIS DOCTORAL

Programa Doctorado Biomedicina

Universidad de Granada



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Febrero, 2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Antonio Leopoldo Santisteban Espejo
ISBN: 978-84-1306-166-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/55475>

DE LA MEDICINA DESCRIPTIVA A LA MEDICINA CONSTRUCTIVA: UN
MODELO DE ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO EN INGENIERÍA TISULAR

Memoria que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía y Máster en Ingeniería
Tisular Antonio Leopoldo Santisteban Espejo para optar al título de Doctor

Programa de Doctorado en Biomedicina, Universidad de Granada

Fdo: Antonio Leopoldo Santisteban Espejo

Director

Prof. Dr. Miguel Ángel Martín Piedra

Departamento de Histología e Ingeniería
Tisular
Universidad de Granada

Director

Prof. Dr. José Antonio Moral Muñoz

Departamento de Enfermería y
Fisioterapia
Universidad de Cádiz

El doctorando Antonio Leopoldo Santisteban Espejo y los directores de la tesis: Dr. Miguel Ángel Martín Piedra y Dr. José Antonio Moral Muñoz.

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Febrero de 2019

Directores de la Tesis

Dr. Miguel Ángel Martín Piedra

Dr. José Antonio Moral Muñoz

Doctorando

Antonio Leopoldo Santisteban Espejo

Parte de los resultados expuestos en esta memoria han sido publicados en los siguientes artículos originales:

Santisteban-Espejo et al. Tissue Eng Part A. 2018; 24(19-20): 1504-1517.doi: 10.1089/ten.TEA.2018.0007.

Santisteban-Espejo et al. Tissue Eng Part C. 2018. Doi: 10.1089/ten.TEC.2018.0213

Datos según el Journal Citation Report 2017: Factor de impacto: 3.508; Área: Biotechnology & Applied Microbiology; Quartil 2 (42/80).

Los estudios de esta Tesis Doctoral fueron financiados por el Grupo de Investigación de Ingeniería Tisular CTS-115 de la Junta de Andalucía.

A mi familia, la presente y la que aguarda.

ÍNDICE

1. Agradecimientos	1
2. Resumen	4
3. Introducción	6
3.1. La cuestión del paradigma en ciencia.	7
3.2. La histología dentro del paradigma descriptivo.	20
3.3. La histología dentro del paradigma constructivo.	33
3.4. Ciencia de la ciencia: la aportación de la bibliometría.	55
3.5. La aplicación docente del cambio de paradigma: aprendizaje y conceptos umbral.	61
4. Objetivos.	68
4.1. Objetivo general.	68
4.2. Objetivos específicos.	68
5. Metodología.	69
5.1. Obtención del corpus de la literatura científica de ingeniería tisular.	69
5.2. Análisis bibliométrico.	69
5.2.1. Análisis de tendencias globales de la ingeniería tisular.	69
5.2.2. Análisis de la estructura cognitiva de la ingeniería tisular mediante el empleo de SciMAT	70
5.2.3. Análisis de la estructura social de la ingeniería tisular mediante el empleo de VOSviewer	72
5.2.4. Análisis de la expresión vectorial de la ingeniería tisular en las ciencias médicas	74
6. Resultados.	76
6.1. Resultados de la obtención del corpus de la literatura científica de la ingeniería tisular.	76
6.2. Resultados del análisis bibliométrico.	76
6.2.1. Resultados del análisis de las tendencias globales de la ingeniería tisular.	76
6.2.1.1. Tipo documental.	76
6.2.1.2. Lenguaje de publicación.	78
6.2.1.3. Área de investigación.	78
6.2.1.4. Revista de publicación.	80
6.2.1.5. Países.	82
6.2.1.6. Instituciones y centros de investigación.	84
6.2.1.7. Autoría de los documentos.	84
6.2.1.8. Documentos más citados.	87
6.2.2. Resultados del análisis de la estructura cognitiva de la ingeniería tisular mediante el empleo de SciMAT.	89
6.2.3. Resultados del análisis de la estructura social de la ingeniería tisular mediante el empleo de VOSviewer.	90
6.2.4. Resultados del análisis de la expresión vectorial de la ingeniería tisular en las ciencias médicas.	96
7. Discusión.	105
8. Conclusiones.	123
9. Bibliografía.	125

Omnia nodis arcanis connexa quiescunt

1. Agradecimientos

El verbo agradecer, del latín *gradecer*, alude según el diccionario de la Real Academia Española tanto a la experiencia misma de la gratitud hacia alguien como al propio acto de su demostración. Agradecer es, por tanto, poner de manifiesto a alguien mediante un hecho la experiencia de un afecto previo. A este afecto o sentimiento es a lo que se denomina gratitud. Y, así, la *gratitudo* original es el sentimiento que nos obliga a estimar el beneficio que se nos ha hecho y a corresponder a él de alguna manera. En nuestra lengua, a esta forma de la correspondencia por el bien recibido se la hace efectiva mediante el acto de “dar las gracias”. No es una casualidad que la *gracia* en la tradición católica constituya un don otorgado por la divinidad y que su recepción situase al creyente en un estado de inspiración particular o de lucidez, el llamado estado de gracia. Existen, incluso, en la lengua natural, contextos donde valoramos un cierto modo físico de la gracia. El bello y afortunado es también agraciado. Por el contrario, aquella persona que por no merecerlo nadie tiene que le agradezca nada es, con precisión, una persona desgraciada.

Es aquí la definición de *gratia* entendida como la cualidad o el conjunto de cualidades que hacen agradable a la persona que las posee el uso que me gustaría emplear. El mismo me parece el más oportuno en este punto. Y por ello, estos agradecimientos no son más que una demostración de las cualidades que adornan el carácter de aquellas personas que de un modo u otro me han ayudado durante la preparación de esta tesis doctoral. Un recordatorio breve; pero solo esto: un recordatorio. Puesto que, ahora, agradecer no quiere decir más que mostrar a las personas agraciadas sus cualidades, relatarlas una vez más para que aquellas las adviertan por el medio de la palabra escrita, es decir, para que en estas palabras reconozcan a su persona. Esto es dar las gracias, recordar al agraciado las cualidades que lo hacen único y estimable.

A mis padres, Antonio y Pilar, en primer lugar, por enseñarme que ser una buena persona es el fin primero de nuestra vida. Por su través, siempre me dijeron, han de pasar el resto. Tras ello, el respeto y la estima por el trabajo, por cualquier modo del mismo, y siempre que se practique con esfuerzo, constancia y empeño diarios.

A mis dos hermanas. Pilar y María del Mar. A la mayor de ellas por enseñarme a vivir cuando apenas yo era un adolescente. Siempre fui una persona bastante retraída en el estudio y ella me enseñó a compartir otros momentos, sabiendo disfrutar de áreas que

más tarde he aprendido también eran necesarias. Por mostrarme que la vida no siempre es sencilla y que, sin embargo, con esfuerzo y sin dejarnos de la mano las dificultades se transforman en recuerdos. Siempre ha sido así y lo seguirá siendo. Nunca estaré lo suficientemente agradecido por todo ello. A María del Mar, porque en ella siempre veo luz. Porque su consejo siempre existió y estuvo lleno de madurez, pese a ser entre nosotros la menor de los hermanos. Por demostrarme la importancia de la valentía. Pero ante todo, por haberme enseñado siempre que la familia constituye el horizonte más cercano. Gracias por todo ello.

A Julia, por enseñarme que una vida compartida es la única forma de construir una nueva familia. Por comprender mi desaliento en tantas ocasiones. Y por resarcirlo con su sonrisa, su crítica realista, un abrazo o un paseo. Pero ante todo, por enseñarme a compartir. Nunca estaré lo suficientemente agradecido por todo ello. Por saber dibujar el sendero a recorrer en este camino que ahora comienza y, espero, de término un día a tu lado.

A mi tutor de tesis, Dr. D. Antonio Campos Muñoz, y a mis directores de tesis, Dr. D. Miguel Ángel Martín Piedra y Dr. D. José Antonio Moral Muñoz.

Al Dr. D. Antonio Campos Muñoz por su actitud siempre de apremio frente al conocimiento. En un tratado ya clásico de filosofía, suele caracterizarse al filósofo como aquel individuo que ostenta dos propiedades: el mantenimiento de la capacidad de asombro frente al saber y la posesión del rigor suficiente como para dar respuesta precisa a los interrogantes que dicho conocimiento genera. Siempre supo transmitirme esa doble visión. Por guiarme en este tiempo y, sobre todo, en su inicio cuando más difícil parecía. Finalmente, por haberme concedido la oportunidad, desde que hace ahora nueve años pisara por vez primera la antigua facultad de Medicina de Granada, de transformar nuestra relación docente en una relación de amistad. Ahora bien, sumando los placeres de la segunda a las enseñanzas que de un buen maestro extrae siempre su alumno por la primera. Por todo ello, mi agradecimiento.

Al Dr. D. Miguel Ángel Martín Piedra, por amar siempre a la verdad. Por enseñarme que el mundo más incierto pero a su vez el más integrador representa, con la máxima probabilidad, el mundo mejor explicado y, por ende, el mejor entendido. Y ello, aunque sea necesario aunar, como ha sucedido durante el transcurso de esta tesis doctoral, la ciencia médica en su fundamento representado por la histología con las técnicas de

estudio bibliométrico y su aplicación en el ámbito de la pedagogía. No es un puro azar que durante estos años, tantas conversaciones derivasen, de manera indistinta, en los trabajos de Alfred Lotka como en la obra de Richard Feynman. Por tu ayuda inestimable desde el inicio y por tu amistad. Siempre estaré por todo ello muy agradecido.

Al Dr. D. José Antonio Moral Muñoz por representar la vitalidad y la capacidad de esfuerzo y trabajo de manera diaria y exigente. Por iniciarme en el estudio de la bibliometría. En el curso de las reuniones que de manera frecuente llevamos a cabo en la Facultad de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Cádiz aprendí, por vez primera y de su mano, el significado de las leyes de Bradford, Price, Lotka y Zipf. Por introducirme en el universo fantástico de los mapas de la ciencia. De manera particular, por darme a conocer SciMAT y el proceso de normalización veraniega que su empleo inicial conllevaba. Por tu amistad, presta siempre a la ayuda. Por todo ello, gracias.

A la Universidad de Granada y, de un modo especial, al grupo de Investigación en Ingeniería Tisular CTS-115 de la Junta de Andalucía, por permitirme desarrollar esta tesis doctoral en el lugar donde se desarrolló también mi formación como médico. Sin su colaboración y su confianza real en la mejora docente que implicaba la identificación de nuevos términos en Ingeniería Tisular, aquí concebidos como conceptos umbral, esta tesis no habría llegado al buen puerto en que hoy amarra. Por todo lo anterior estaré siempre agradecido.

Finalmente, a mis amigos y amigas del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz; médicos internos residentes en cuya capacidad de trabajo admirable asienta una buena parte de la asistencia sanitaria que se brinda a este lado de Andalucía. En su conversación encontré aliento en más de una ocasión. De manera particular, al servicio de Hematología y Hemoterapia del citado hospital, donde he desarrollado mi experiencia laboral como médico en estos últimos tres años.

A mis amigas y amigos de Adra, tierra de la que me siento.

A todos y a todas, mi agradecimiento más sincero.

2. Resumen

La ingeniería de tejidos constituye una disciplina relativamente reciente en el ámbito de las ciencias de la salud. Desde su aparición en el año 1993, su desarrollo ha dado lugar a la creación de un conjunto de nuevos medicamentos que tienen hoy una aplicación directa en la práctica clínica diaria. Dicha aparición y su posterior desarrollo han dado lugar también, y de modo paralelo, a un cuerpo de conocimiento, a un esquema conceptual propio y a un conjunto de metodologías que la definen. Todos estos caracteres han comportado, a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, un cambio de paradigma en la ciencia histológica contemporánea. La revolución o cambio de paradigma científico es la consecuencia, no sólo de la aparición de nuevas formas terapéuticas basadas en la construcción de tejidos artificiales, sino también de la modificación del marco conceptual, del esquema metodológico y del conjunto de relaciones que acontecen en la comunidad científica entre los distintos investigadores de la disciplina. Todas ellas, son modificaciones previas a la obtención del sustituto tisular orientado a la terapia, es decir, que deben acontecer con anterioridad a la obtención del mismo y, por ello, encuentran su origen más en los niveles que son propios de lo social y lo conceptual que en la práctica diaria del laboratorio. Reclaman, precisamente por esta última razón, un análisis orientado al estudio del lenguaje científico y de la estructura de las publicaciones de interés para la comunidad de autores. O dicho de otro modo, un estudio evolutivo del *corpus* documental de la ingeniería tisular.

En este sentido, la histología de la segunda mitad del siglo XX puede definirse como aquella que ha experimentado un tránsito entre un paradigma descriptivo del cuerpo humano y un paradigma constructivo del mismo. El objetivo de la presente tesis doctoral consiste en la demostración de dicho recorrido, en la constatación de este cambio mediante la identificación de aquellas novedades que, tanto a nivel conceptual como social, han acompañado al desarrollo del paradigma.

La identificación y el análisis de los datos se ha llevado a cabo mediante el empleo de SciMAT y VOSviewer, dos *software* bibliométricos diseñados para el estudio de la evolución de una disciplinas mediante la generación, de manera respectiva, de diagramas estratégicos sobre la producción y de mapas de la ciencia.

Los resultados de este estudio pueden resumirse en los tres apartados. En primer lugar, la ingeniería de tejidos no constituye un área científica, como ha sido habitual afirmar

en la literatura médica, en fase de aparición o de emergencia, sino una disciplina consolidada y en fase de archivo y clasificación del conocimiento disponible. En segundo lugar, su aparición y su desarrollo pueden ponerse de manifiesto mediante la aparición de un nuevo lenguaje científico. En este sentido, el marco conceptual que le es propio constituye un elemento fundamental para la identificación del nuevo paradigma científico. Por ello, y en último lugar, el análisis social demuestra también, mediante la construcción de mapas de la ciencia, la existencia de determinados grupos de autores, países e instituciones de referencia con patrones característicos de publicación y citación. Este análisis de la comunidad científica acompaña al anterior estudio conceptual y, con él, completa la evaluación necesaria para afirmar un cambio de paradigma.

A modo de conclusión, la ingeniería de tejidos responde, de una parte, a un nuevo modelo cognitivo y, por otro lado, también a una nueva forma de comunicación social entre investigadores e instituciones de referencia. Todas ellas, características que le son exigibles a un nuevo paradigma de la ciencia.

3. Introducción

La histología, como disciplina perteneciente a la ciencia médica, se desarrolla, evoluciona y avanza en el seno de un modo particular de entender la propia ciencia. A este modo concreto de la comprensión y la práctica del trabajo científico en un área determinada se alude, de ahora en adelante, con el término *paradigma*. Y así, la histología misma ha dirigido su atención hacia ciertos ámbitos, ha formulado cuestiones y ha respondido a las mismas al amparo de un modo concreto de hacer ciencia, el denominado paradigma descriptivo (1, 2). El mismo se ha visto sustituido desde la segunda mitad del siglo XX, como habrá de analizarse más adelante, por un nuevo enfoque, por un modo distinto de entender a la propia histología y sus objetos de estudio. Basándonos en la definición original de este cambio de modelo, expuesta por vez primera por Campos en el año 1991 (1) se aludirá a esta nueva forma de comprender la disciplina histológica, como el paradigma constructivo. Las diferencias fundamentales entre ambos modelos aluden, en última instancia, a cuestiones vinculadas con la comprensión de las relaciones entre la estructura tisular y la identidad del ser.

La demostración del tránsito efectuado entre sendos paradigmas es la cuestión central que abordará este trabajo y, para ello, se organiza en cinco apartados. El primer apartado analizará tres cuestiones fundamentales. En primer lugar, la noción de paradigma científico establecida por T.S. Kuhn (3) y, a partir de ella, las características más relevantes del paradigma histológico tradicional o descriptivo y del actual paradigma de la histología, el paradigma constructivo. En segundo lugar, y en relación a este último modelo, se detallará la contribución esencial de la ingeniería de tejidos para su establecimiento y desarrollo a partir de la segunda mitad del siglo XX. En tercer lugar, se describen las bases teóricas necesarias para llevar a cabo un análisis bibliométrico del cambio de paradigma. En este sentido, se describen los indicadores y las leyes bibliométricas fundamentales, requeridos para acometer más tarde el estudio bibliométrico del cambio de paradigma histológico. Una vez enumeradas las cuestiones a desarrollar en el primer apartado. El segundo apartado expone de manera detallada la metodología bibliométrica empleada, es decir, el análisis de co-ocurrencia de términos descrito de manera original por Callon (4). El tercer apartado lleva a cabo el análisis de la bibliografía científica sobre ingeniería tisular producida entre los años 1991 y 2016. Puesto que esta disciplina constituye el cuerpo de conocimiento médico que ha

efectuado, en el laboratorio y en la clínica, el cambio de modelo histológico, el estudio bibliométrico de sus publicaciones, así como del marco conceptual y las relaciones sociales que la definen constituye la única posibilidad de afirmar la existencia de un nuevo paradigma de la ciencia, en este caso, el paradigma constructivo generado a través del desarrollo de la ingeniería de tejidos. Por otro lado, el cuarto apartado expone los resultados principales de este análisis en términos de vectores conceptuales y de núcleos de relación social entre los diferentes centros de investigación en ingeniería de tejidos. La identificación de los conceptos más relevantes de la ingeniería de tejidos será presentada, finalmente, en términos de una nueva posibilidad docente. Tomando como base los trabajos en pedagogía de Meyer y Land (5), los conceptos más relevantes que han generado el cambio de paradigma, identificados mediante el análisis bibliométrico de la producción en ingeniería tisular, constituyen también un nuevo instrumento docente para el aprendizaje de las ciencias de la salud y, en concreto, de la medicina. Dichos conceptos constituyen el conjunto de conceptos, denominados conceptos umbral, de la ingeniería de tejidos necesarios para la docencia histológica del nuevo paradigma. En el quinto y último apartado se enumeran las conclusiones más relevantes del análisis realizado.

3.1. La cuestión del paradigma en la ciencia.

«Esa idea es, además, el paradigma (es palabra platónica),
el modelo ejemplar al cual las cosas que vemos, oímos
y tocamos se ajustan imperfectamente»
(Manuel García Morente)¹⁽⁶⁾

En griego, paradigma (*parádeigma*, παράδειγμα) quiere decir ejemplo, patrón o modelo²⁽⁷⁾. Su empleo original, como ha indicado Morente, se encuentra en Platón y, en concreto, en la exposición de su teoría metafísica (6). En el seno del dualismo que caracteriza a la ontología platónica, el mundo de lo sensible participa de la idea, es decir, pretende o intenta ajustarse a aquella. Dado que la idea es la realidad que tiene existencia en sí, el conjunto de estas genera un

¹García Morente M. Zaragüeta Bengoechea J. El realismo de las ideas en Platón. En: Fundamentos de Filosofía e Historia de los sistemas filosóficos. Séptima Edición. Madrid: Espasa-Calpe, S.A.; 1979. p.69.

²En la página 450 del Manual Griego clásico-español de Pabón De Urbina se traduce el término del modo siguiente: «*παράδειγμα* τó: plan de arquitecto, modelo, ejemplo; lección; prueba; modelo.» En Pabón De Urbina P. Manual Griego clásico- Español. Vigésimosegunda Edición. Barcelona: Editorial Vox; 2009.

cierto modelo o un ejemplo al que tienden los entes del mundo sensible. Y, en consecuencia, ese modelo o ejemplo constituye el *parádeigma*. No es una casualidad que el diccionario de la Real Academia Española defina paradigma, en su primera acepción, como «Ejemplo o ejemplar.» (8). Por su parte, el diccionario italiano *Treccani* ha sabido también recoger este uso original con una referencia directa a la teoría ontológica platónica (9).

«Paradigma s.m. [...] 3. Nel linguaggio filos., termine usato da Platone per designare la realtà ideali concepite come eterni modelli delle transeunti realtà sensibili [...]» (9)

Además de esta primera acepción, paradigma se ha empleado también en otros ámbitos diferentes de la filosofía clásica: la lingüística moderna y la historia de la ciencia. Por un lado, en el *Curso de Lingüística General* de Saussure, publicado de manera póstuma, se analiza esta cuestión en su relación con la lingüística moderna (10). La distinción entre relaciones de tipo sintagmático y asociativo para los grupos de palabras constituye una cuestión destacada, pues la excepción al orden y la cantidad indeterminada que caracterizan al modelo asociativo viene dada por la noción de paradigma flexivo.

«[...] Así, pues, en un estado de lengua todo se basa en relaciones; ¿y cómo funcionan esas relaciones? [...] De un lado, en el discurso, las palabras contraen entre sí, en virtud de su encadenamiento, relaciones fundadas en el carácter lineal de la lengua, que excluye la posibilidad de pronunciar dos elementos a la vez. Los elementos se alinean uno tras otro en la cadena del habla. Estas combinaciones que se apoyan en la extensión se pueden llamar sintagmas. El sintagma se compone siempre, pues, de dos o más unidades consecutivas (por ejemplo: re-leer; contra todos; la vida humana; Dios es bueno; si hace buen tiempo, saldremos, etc.). [...] Por otra parte, fuera del discurso, las palabras que ofrecen algo de común se asocian en la memoria, y así se forman grupos en el seno de los cuales reinan relaciones muy diversas. Así la palabra francesa *enseignement*, o la española enseñanza, hará surgir inconscientemente en el espíritu un montón de otras palabras (*enseigner, renseigner, etc.*, o bien *armement, changement, etc.*, o bien *éducation, apprentissage*) [...] Ya se ve que estas coordinaciones son de muy distinta especie que las primeras. Ya no se basan en la extensión; su sede está en el cerebro, y forman parte de ese tesoro interior que constituye la lengua de cada individuo. Las llamaremos relaciones asociativas. La conexión sintagmática es inpraesentia; se apoya en dos o más términos igualmente presentes en una serie efectiva.

Por el contrario, la conexión asociativa une términos in absentia en una serie mnemónica virtual.»³

No obstante, la noción que resulta de mayor interés en este momento, toda vez que se hallan bosquejadas algunas posibles acepciones del término, es la empleada por la historia de la ciencia; y, en concreto, por T.S. Kuhn en *La estructura de las revoluciones científicas* (3). En Kuhn, el desarrollo de la ciencia tiene lugar según el esquema ciencia normal, solución de rompecabezas, paradigma, anomalía, crisis y revolución. La ciencia normal, aquella actividad que avanza mediante la solución de problemas basada en el ajuste al paradigma dominante, se encuentra cada cierto tiempo con cuestiones de difícil enfoque a través del modelo habitual. Estas cuestiones pueden, en un momento inicial, tratar de ser resueltas mediante el esquema conceptual propio del paradigma dominante (es el concepto kuhniano de *resistencia del paradigma*). Sin embargo, en ciertas ocasiones dichos esquemas son insuficientes para dar cuenta del problema. Tiene lugar en este momento la consecuencia de haber dado con una anomalía irresoluble mediante las herramientas habituales del pensamiento científico, o dicho en otros términos, acontece en la disciplina una situación de crisis. La salida de la crisis obliga a la modificación del esquema de conceptos habitual hasta entonces, del marco lingüístico compartido de manera previa y de las relaciones entre las distintas comunidades científicas. La salida de la crisis en una disciplina científica comporta el cambio de paradigma y, con ello, la adopción de las nuevas teorías y herramientas técnicas capaces de dar cuenta de los fenómenos no explicados por el modelo previo, junto con una explicación más satisfactoria para aquellos fenómenos explicados por el paradigma anterior.

³«[...] Mientras que un sintagma evoca en seguida la idea de un orden de sucesión y de un número determinado de elementos, los términos de una familia asociativa no se presentan ni en número definido ni en un orden determinado. [...] Sin embargo, de estos dos caracteres de la serie asociativa, orden indeterminado y número indefinido, sólo el primero se cumple siempre; el segundo puede faltar. Es lo que ocurre en un tipo característico de este género de agrupaciones, los paradigmas de la flexión. En latín, en *dominus, dominī, dominō*, etc., tenemos ciertamente un grupo asociativo formado por un elemento común, el tema nominal *domin-*; pero la serie no es indefinida como la de *enseignement, changement*, etc.; el número de casos es determinado; por el contrario, su sucesión no está ordenada espacialmente, y si los gramáticos los agrupan de un modo y no de otro es por un acto puramente arbitrario [...]». Saussure F. Mecanismo de la lengua. En: Curso de Lingüística General. Vigésimocuarta Edición. Buenos Aires: Editorial Losada; 1945. p.151-152.

Conviene detenerse en los diferentes términos que dan lugar a cada una de estas fases del desarrollo de la actividad científica normal. Por lo tanto, y en primera instancia, en la propia definición de ciencia normal.

«En este ensayo *ciencia normal* significa la investigación basada firmemente en uno o más logros científicos pasados, logros que una comunidad científica particular reconoce durante algún tiempo como el fundamento de su práctica ulterior.»⁴

Y, además.

«La ciencia normal, la actividad en que la mayoría de los científicos emplean inevitablemente casi todo su tiempo, se asienta en el supuesto de que la comunidad científica sabe cómo es el mundo. Gran parte del éxito de la empresa deriva de la disposición de la comunidad a defender dicha suposición, pagando por ello un considerable precio si fuera necesario.»⁵

Participar de la actividad científica de una comunidad comporta el acuerdo en un determinado nivel de análisis. Hallado lo anterior, es posible la aparición de un compromiso entre los integrantes de dicha comunidad. Véase cómo el propio Kuhn ubica en un lugar fundamental la cuestión del acuerdo en el ámbito de la fundamentación y, de manera particular, en su enseñanza y establecimiento en la formación temprana del futuro científico.

«El estudio de los paradigmas [...] prepara fundamentalmente al estudiante para convertirse en miembro de la comunidad científica particular en la que habrá de trabajar más adelante. Puesto que en ella se encuentra con personas que aprendieron los fundamentos de su campo con los mismos modelos concretos, su práctica subsiguiente rara vez despertará discrepancias expresas sobre cuestiones fundamentales.»⁶

La estructura básica en la que asienta el desarrollo de la ciencia normal corresponde, por ende, al ámbito del fundamento compartido. Y ello conlleva, de manera natural, señalar también el objeto de estudio para el que la ciencia normal establece su fundamento. En este caso, se trata de la cuestión acerca de la comprensión del mundo por una disciplina dada.

⁴Kuhn T.S. El camino hacia la ciencia normal. En: La estructura de las revoluciones científicas. Cuarta Edición. México: Fondo de Cultura Económica; 2013. p. 114.

⁵Ibid., p. 107

⁶Ibid., p.115

«En algún momento entre 1740 y 1780 los electricistas fueron capaces por vez primera de dar por supuestos los fundamentos de su campo. [...] Esto es, lograron establecer un paradigma que demostró ser capaz de guiar la investigación de todo el grupo. Exceptuando la perspectiva que da ver las cosas retrospectivamente, es difícil hallar otro criterio que declare con tanta claridad que un campo dado constituye una ciencia.»⁷

Cuando esta forma de definición de campo científico (o área de estudio donde se acepta de manera compartida un fundamento acerca de la comprensión del mundo) se aplique a la histología del siglo XX, resultará de interés volver a este punto. Sería difícil exponer, de lo contrario, cómo la ingeniería de tejidos ha obligado a un cambio de paradigma en la ciencia histológica actual.

De tal manera, el modo de acontecer de la ciencia normal asienta, en primer lugar, en la aceptación tácita del fundamento aportado por el paradigma. A modo de ejemplo, la *Física* aristotélica, el *Almagesto* de Ptolomeo, los *Principia* de Newton o la *Química* de Lavoisier. Las leyes que subyacen al conocimiento teórico de estas corrientes de pensamiento determinan los problemas y los métodos que resultan de interés para el estudio de la comunidad.

«[los famosos clásicos de la ciencia], junto con muchas otras obras, sirvieron durante algún tiempo para definir los problemas y métodos legítimos de investigación para las sucesivas generaciones de científicos. [...] Son las tradiciones que el historiador describe con rúbricas tales como “astronomía ptolemaica” (o “copernicana”), “óptica corpuscular” (u “óptica ondulatoria”), etc.»⁸

Aún más, en los estadios iniciales del desarrollo de la ciencia normal, también el modo de obtención de determinados datos de la experiencia queda establecido por el paradigma dominante y, en consecuencia, la interpretación posterior acerca de los hechos que se deduce de ellos. Una determinada disciplina científica acota su campo de visión a un área concreta de la realidad y la pretensión de comprensión de este segmento de la naturaleza constituye la razón original para el avance del campo. Por ende, la propia actividad científica normal exige también una selección específica de los hechos sobre los que más adelante habrá de dar cuenta.

«[...] este tipo de recolección de hechos ha resultado esencial para la gestación de muchas ciencias importantes, [...] Además, puesto que la recolección casual de hechos

⁷Ibid., p.131

⁸Ibid., p.114-115

rara vez dispone del tiempo o de las herramientas para ser crítica, [...] Solo muy de tarde en tarde, como ocurre en los casos de la estática, la dinámica o la óptima geométrica antiguas, los hechos recogidos con tan escasa guía de las teorías preestablecidas hablan con la suficiente claridad [...] Es esta la situación que crean las escuelas típicas de los primeros estadios del desarrollo de una ciencia. [...] en cuyo caso disponemos de algo más que de “meros hechos” [...]».⁹

Por tanto, la ciencia normal es la actividad que exige un modo determinado de la obtención de los datos, un empleo particular de la metodología para su análisis y, a su vez, una forma específica de su estudio e interpretación. Estos tres ámbitos o momentos de la actividad científica normal se sustentan en la aceptación de un fundamento de manera compartida entre los integrantes de la comunidad. Las leyes y teorías deducidas de dicha actividad, así como los experimentos técnicos que las sustentan, conformarán un cuerpo de conocimiento a defender por sus integrantes. La práctica de la ciencia normal obliga a sus integrantes, por lo tanto, a la aceptación de un compromiso.

«Las personas cuya investigación se fundamenta en paradigmas compartidos se encuentran comprometidas con las mismas reglas y normas de práctica científica. Dicho compromiso y el aparente consenso que produce son prerequisites de la ciencia normal; esto es, del nacimiento y prosecución de una tradición investigadora particular».¹⁰

Ahora bien, dados los caracteres previos acerca de la ciencia normal, cabe preguntarse el modo en que dicha actividad genera un conocimiento novedoso. Si los integrantes de los grupos de trabajo, como cita el propio Kuhn, constituyen las personas bajo cuya responsabilidad cae la defensa del paradigma, ¿en qué medida tiene lugar la generación de un conocimiento original? Para dar respuesta a esta cuestión, resulta fundamental concebir a la ciencia normal como una labor orientada a la *solución de rompecabezas*.

La noción de rompecabezas alude a los problemas que son designados como tales por la propia actividad científica normal. En este sentido, y para que un hecho ostente la categoría de problema para la ciencia normal han de cumplirse de manera previa tres requisitos: la existencia de una solución prevista, la posibilidad de empleo de una nueva metodología y la obtención de resultados que sean incapaces de dar lugar a la desarticulación del paradigma dominante. En primer lugar, el problema en cuestión para ser considerado como tal, es decir, como un hecho que requiera la atención del

⁹Ibid., p.122-124

¹⁰Ibid., p.115.

científico, ha de presentar una solución prevista por los integrantes del grupo de trabajo. No es asumido por la ciencia normal, en este sentido, aquel problema cuya solución pueda plantear una novedad no contemplada por el paradigma dominante. La misma, de existir, sería considerada no una solución, sino una mala aplicación del método, y como consecuencia, una demostración de la impericia del científico y no una irregularidad de los fenómenos naturales en estudio.

«Tal vez el rasgo más sorprendente de los problemas de la investigación normal con los que nos hemos topado hasta ahora sea en cuán escasa medida pretenden producir novedades importantes [...] En ocasiones, como en la medición de una longitud de onda, se conoce todo por adelantado [...] y el margen típico de lo que se espera es solo ligeramente más amplio. [...] Además, el proyecto cuyo resultado no cae en este estrecho margen, normalmente no es más que un fallo de investigación que refleja no cómo es la naturaleza sino cómo es el científico.»¹¹

A modo de ejemplo, y como modelo acerca del proceso de selección de problemas que pueden resultar de interés en el desarrollo de una disciplina, Kuhn cita la evolución del estudio de los fenómenos eléctricos.

«En el siglo XVIII, por ejemplo, se prestaba escasa atención a los experimentos que medían la atracción eléctrica con instrumentos como la balanza de platillos. Dado que no ofrecían resultados consistentes ni simples, no podían utilizarse para articular el paradigma del que provenían. Por consiguiente, se limitaban a ser *meros* hechos inconexos e imposibles de relacionar con el progreso continuo de la investigación eléctrica. [...] Incluso el proyecto que tiene como fin la articulación del paradigma no busca novedades inesperadas.»¹²

En segundo lugar, una vez definida qué sea una solución válida para el problema, la ciencia normal analiza las posibles metodologías disponibles para su obtención. No es suficiente, en modo alguno, plantear el estudio, análisis y solución de un problema detectado por la ciencia normal mediante los métodos ya conocidos y empleados de manera previa. Resolver un problema quiere decir, aquí, hallar la solución a un interrogante que se plantea dentro del paradigma y que se ejecuta a través de metodologías novedosas para el campo. Este aspecto dota, al curso de la investigación y al ejercicio científico, de una considerable capacidad de atracción.

¹¹Ibid., p.149

¹²Ibid., p.149-150.

«Pero si el objetivo de la ciencia normal no son las novedades sustantivas importantes, [...] ¿por qué se abordan tales problemas? [...] Aunque su resultado se pueda anticipar, a menudo con un detalle tan grande que lo que queda por averiguar carece en sí mismo de interés, el modo de lograr dicho resultado es en gran medida dudoso. Resolver un problema de investigación normal es lograr lo previsto de un modo nuevo, lo que exige la solución de todo tipo de rompecabezas complejos tanto instrumentales como conceptuales y matemáticos. Quien conoce el éxito demuestra ser un experto en resolver rompecabezas, y el reto que representa el rompecabezas es una parte importante de lo que normalmente lo motiva. [...] Según el significado completamente normal utilizado aquí, los rompecabezas constituyen esa categoría especial de problemas que pueden servir para poner a prueba el ingenio y la habilidad en dar con la solución.»¹³

En tercer lugar, y una vez definido qué sea un problema y cual la metodología válida para su resolución, la propia solución debe cumplir también una condición. Es característico definir el avance de la ciencia normal según un esquema de desarrollo acumulativo. De ello se desprende que las soluciones dadas a los nuevos problemas que surgen con el tiempo deban mantenerse, en todo momento, bajo el paraguas del paradigma habitual. En este sentido, la ciencia normal plantea soluciones a los interrogantes sugeridos por la observación de la naturaleza que se enmarcan, se adecúan y se articulan dentro de la concepción dominante. La comprensión de los fenómenos naturales por un paradigma determina las soluciones que pueden ser, o no, asumidas por la comunidad.

«Llegado el caso, un paradigma puede incluso aislar a la comunidad de aquellos problemas socialmente importantes que no son reductibles a la forma de rompecabezas, debido a que no se pueden plantear en términos de las herramientas conceptuales e instrumentales que suministra el paradigma. [...] Las leyes de Newton, por ejemplo, desempeñaron esas funciones durante los siglos XVIII y XIX, y en la medida en que lo hicieron, la cantidad de materia fue una categoría ontológica fundamental para los físicos, [...] Las ecuaciones de Maxwell y las leyes de la termodinámica estadística tienen hoy en día el mismo dominio y función. [...] Helmholtz se topó en el XIX con una gran resistencia por parte de los fisiólogos a la idea de que la experimentación física pudiera iluminar su campo. [...]»¹⁴

Los caracteres de la ciencia normal entendida como solución de rompecabezas, por tanto, el establecimiento de definiciones *a priori* para las nociones de problema de la

¹³Ibid., p.150-151.

¹⁴Ibid., p. 152, 156-157.

ciencia, metodología validada y solución asumible, determinan un marco de compromisos. El mismo subyace y sostiene también el avance de la actividad científica. Valga el texto siguiente para dar cuenta, a modo de recopilación, de lo dicho hasta ahora sobre la noción de ciencia como solución de rompecabezas. Tras ello, habrá de analizarse una cuestión fundamental en la teoría kuhniana: la aparición de una anomalía durante el curso de la ciencia normal. El establecimiento de la misma prelude a las fases de crisis y revolución científica que definen al cambio de paradigma.

«La existencia de esta poderosa red de compromisos conceptuales, teóricos, instrumentales y metodológicos es la fuente principal de la metáfora que relaciona la ciencia normal con la resolución de rompecabezas. Puesto que suministra reglas que dicen a quienes practican una especialidad madura cómo es el mundo y cómo es su ciencia, podrá concentrarse con tranquilidad en los problemas [...] El reto que se le plantea profesionalmente es cómo solucionar el rompecabezas residual.»¹⁵

La aparición, en el desarrollo de la ciencia normal, de un fenómeno novedoso resulta de la propia estructura de la actividad científica. En cierta ocasión, Kuhn ofrece como modelo de explicación a la emergencia de una anomalía las características de efectividad para la generación de cambios y de resistencia al paradigma. En primer lugar, la propia actividad científica debe contemplar dentro del funcionamiento de sus leyes la necesidad de aparición periódica de modos originales de comprender la naturaleza. En otros términos, habría que decir que es la propia estructura de la actividad científica normal la que contempla, prepara y garantiza el advenimiento de una crisis conceptual.

«La ciencia normal no pretende encontrar novedades de hechos o de teorías [...] Sin embargo, la investigación científica descubre reiteradamente fenómenos nuevos e inesperados, y los científicos inventan una y otra vez teorías radicalmente nuevas. La historia sugiere incluso que la empresa científica ha desarrollado una técnica inmensamente poderosa para producir sorpresas de este tipo. [...] es preciso que la investigación que sigue un paradigma sea un modo especialmente efectivo de inducir cambios paradigmáticos, pues a eso es a lo que dan lugar las novedades empíricas y teóricas fundamentales.»¹⁶

La fase de crisis viene precedida por una etapa de preparación a la misma. Este momento o estado de la ciencia se define por su manera particular de caracterizar a la

¹⁵Ibid., p.159.

¹⁶Ibid., p.173.

anomalía misma. Una anomalía es un fenómeno que, de algún modo, es capaz de violar las teorías establecidas acerca de lo conocido. Además, su aparición no exige en primera instancia la determinación de qué sea o no, sino, en efecto, que la misma es. Es decir, que existe. Así lo describe el propio Kuhn.

«[...] porque descubrir un nuevo tipo de fenómeno es necesariamente un suceso complejo que entraña reconocer tanto *que* algo es, como *qué* es.»¹⁷

Y, en este punto, es de radical interés concebir el desarrollo científico normal en este punto como una tarea especializada en la definición simultánea de ambos rasgos: la existencia y la esencia de la crisis. La ciencia normal se apropia de la anomalía por esta última razón: la conceptualización simultánea de su aparición y de su conformación, es decir, de su existencia y de su esencia. Gracias a las teorías y leyes compartidas, el modelo conceptual dominante participa de la inclusión de la anomalía en dichos esquemas. Se empuja al hecho a contribuir al incremento del conocimiento normal y no a ser un agente transformador del mismo. Es la cuestión del forzamiento de la naturaleza a la entrada en el paradigma.

«Al examinar la ciencia normal, [...] habremos de describir finalmente esa investigación como un intento determinado y firme por forzar a la naturaleza a entrar en los compartimentos conceptuales suministrados por la educación profesional. [...] Tan sólo cuando todas las categorías conceptuales pertinentes están dispuestas por adelantado -en cuyo caso el fenómeno no sería de nuevo tipo-, descubrir *que* algo es y descubrir *qué* es podrá producirse sin dificultad, instantáneamente y a la vez.»¹⁸

Incluir a la anomalía en la tradición comporta un ajuste de las teorías establecidas. Dicho ajuste es la base sobre la que se apoyan los actos orientados a comprender la crisis, no como una novedad real y que requiere una explicación, sino como un fenómeno que necesita mayor precisión y alcance en las metodologías empleadas de manera habitual. Este modelo de actuación, que persigue suavizar las consecuencias potenciales del hallazgo de una anomalía, describe a una función esencial de la ciencia normal: la resistencia del paradigma. La propia resistencia requiere la atención de la comunidad, la mejora de la técnica y el perfeccionamiento de la teoría. Como consecuencia, la interpretación de una anomalía como una crisis establecida exige, de parte del teórico y del experimentador, cuestionar las bases mismas de la disciplina y

¹⁷Ibid., p.178.

¹⁸Ibid., p.107,178.

descender a aspectos propios de la fundamentación. Ya se argumentó que la ciencia normal es un derivado del concepto de fundamento compartido. Así, la reelaboración del fundamento requiere una preparación extendida en el tiempo, basada en una nueva visión de los principios y compartida por los distintos grupos de trabajo de más tradición. Es un proceso, como describe Kuhn, arduo y complejo pero que determina, con carácter estructural, a la propia ciencia normal. La resistencia del paradigma es la mejor garantía de la aparición cíclica de períodos de crisis en la ciencia. Y es por ello, que la anomalía solo aparece «*contra el trasfondo suministrado por el paradigma*».

«La anomalía solo aparece tras el trasfondo suministrado por el paradigma. [...] incluso la oposición al cambio tiene una función [...] Al asegurar que el paradigma no se rinda con demasiada facilidad, la oposición garantiza que los científicos no se distraigan con cualquier cosa, y que las anomalías que lleven al cambio de paradigma hayan de penetrar hasta el núcleo del conocimiento. El mismo hecho de que sea tan frecuente que la misma novedad científica significativa surja simultáneamente en diversos laboratorios, es un indicio [...] de la perfección con la que esta tarea tradicional prepara el camino para su propio cambio.»¹⁹

Ahora bien, no toda anomalía es susceptible de inclusión en el paradigma. Y es por ello, en efecto, que la ciencia es una actividad capaz de determinar con cierta periodicidad cambios en la relación del individuo con su medio. La tarea científica tiene esta capacidad modificadora de la concepción o visión del mundo, término acuñado por Dilthey (11) y empleado, más tarde por el existencialismo alemán, por ejemplo, en Jaspers²⁰ (12).

Modificar la relación del individuo con su medio es la consecuencia de abrir la crisis a un nuevo período paradigmático. La incapacidad de la tecnología previa, tras haber ampliado su precisión y alcance mediante métodos de ajuste, para dar cuenta de la

¹⁹Ibid., p.192

²⁰«La intención del contemplar no obligado, expresada en mi psicología de las concepciones del mundo, podía orientar la comprensión de este libro en una dirección falsa. Pero de hecho es el cerciorarse de las posibilidades como propias y la iluminación del amplio espacio en el que se toman las decisiones existenciales [...] que no anticipa ningún pensamiento, ningún sistema, ningún saber. [...] el tema no es concepción del mundo a elección, sino en ellas la dirección a la totalidad [...]» Jaspers K. Prólogo a la cuarta edición alemana. En: Psicología de las concepciones del mundo. Madrid: Editorial Gredos, S.A.; 1967. p.10-15.

anomalía y, a su vez, de las teorías existentes para ofrecer una explicación a los nuevos fenómenos, son los hechos que preludian la aparición de una crisis. Esta concepción original que ahora se vislumbra ha presentado, de manera histórica y con cierta estabilidad, unos caracteres determinados. Estos son, al menos, los tres siguientes: su atractivo, su precisión y su apertura. La crisis se establece porque el nuevo paradigma es, en primer lugar, atractivo para la comunidad. Esto por el cambio conceptual, metodológico y lingüístico que conlleva. En segundo lugar es preciso, puesto que ofrece explicación a hechos incomprendidos por la tradición y, a aquellos previamente explicados, ofrece una caracterización más detallada y profunda. Por último, es abierto, porque tras las nuevas certezas que entraña, suscita a la vez interrogantes no descritos hasta el momento por la actividad científica anterior, cuyo lenguaje, tecnología y modos de colaboración no lo hacían posible.

«[los nuevos paradigmas] Eran capaces de hacer tal cosa porque compartían dos características esenciales. Sus realizaciones carecían hasta tal punto de precedentes, que eran capaces de atraer a un grupo duradero de partidarios alejándolos de los modos rivales de actividad científica, y a la vez eran lo bastante abiertas para dejarle al grupo de profesionales de la ciencia así definido todo tipo de problemas por resolver.»²¹

El establecimiento de una crisis en ciencia ha sido una cuestión descrita por los propios científicos en numerosas ocasiones. Las experiencias de la incertidumbre acerca de lo comunicado y las consecuencias posibles sostenidas por el argumento tradicional conforman el espacio habitual de la aparición de un nuevo paradigma. En este sentido, el estado de incapacidad del argumento dominante para generar explicaciones válidas a los nuevos fenómenos, el borramiento progresivo de la validez de sus leyes y, pese a ello, el desarrollo de una resistencia tradicional al cambio, son características constantes en el curso de un tránsito entre paradigmas.

«Si la conciencia de la anomalía desempeña una función en el surgimiento de nuevos tipos de fenómenos, a nadie habría de sorprender que una conciencia similar, aunque más profunda, sea un prerequisite de todo cambio teórico aceptable. Sobre este punto creo que las pruebas históricas son completamente inequívocas. El estado de la astronomía ptolemaica era un escándalo antes del anuncio de Copérnico. [...] La nueva teoría de la luz y del color de Newton se originó con el descubrimiento de que ninguna de las teorías preparadigmáticas existentes daban cuenta de la longitud del espectro, [...] mientras que la mecánica cuántica surgió de toda una serie de dificultades relativas

²¹Op.cit; p.115.

a la radiación del cuerpo negro, los calores específicos y el efecto fotoeléctrico. [...] en todos estos casos, [...] la conciencia de la anomalía había durado tanto y había penetrado tan profundamente que se puede decir con toda propiedad que los campos afectados por ella se hallaban en una situación de crisis galopante. [...]»²²

Por lo tanto, la inseguridad en los hábitos y tradiciones del campo científico es una nota anticipatoria del cambio paradigmático.

«El surgimiento de teorías nuevas se ve usualmente precedido por un período de profunda inseguridad profesional [...] Como sería de esperar, dicha inseguridad está provocada por el persistente fracaso a la hora de resolver como se debería los rompecabezas de la ciencia normal.»²³

A modo de recopilación de lo dicho hasta ahora, el cambio de paradigma en ciencia es un proceso costoso en materia de tiempo, elaboración teórica y demostración práctica. La concepción de las anomalías como fenómenos que disrumpen el curso natural de la disciplina y no como hechos susceptibles de ajuste al paradigma mediante una mejora en su amplitud y su precisión técnica es una cuestión fundamental. Desde un punto de vista estructural, la propia resistencia al paradigma que ofrece la ciencia normal garantiza la aparición de cuestiones novedosas; y ello, aunque la misma determine una situación de tensión, experimentada por el científico como una confrontación entre sus nuevas tesis y la tradición²⁴.

Quizá, el prefacio de Copérnico en la obra *De revolutionibus* constituye una descripción apremiante de un estado de crisis, el mensaje estaba dirigido al Papa Pablo III (13).

«Santísimo Padre, puedo estimar suficientemente lo que sucederá en cuanto algunos adviertan, en estos libros míos, escritos acerca de las revoluciones de las esferas del mundo, que atribuyo al globo de la tierra algunos movimientos, y clamarán para desaprobarme por tal opinión. [...] Y así, al pensar yo conmigo mismo, cuán absurdo estimarían esta cantinela aquellos que, por el juicio de muchos siglos, conocieran la opinión confirmada de que la tierra inmóvil está colocada en medio del cielo como su centro, si yo, por el contrario, asegurara que la tierra se mueve; entonces largo tiempo

²²Ibid., p. 194-6.

²³Ibid., p.197.

²⁴«Algunas personas sin duda se han visto obligadas a abandonar la ciencia por su incapacidad para tolerar una crisis, aunque es poco probable que la historia recoja sus nombres. Al igual que los artistas, los científicos creadores tienen que ser capaces en ocasiones de vivir en un mundo descoyuntado, exigencia que en otro lugar he descrito como “la tensión esencial” implícita en la investigación científica.» Kuhn T.S. La respuesta a la crisis. En: La estructura de las revoluciones científicas. Cuarta Edición. México: Fondo de Cultura Económica; 2013. p.211.

dudé en mi interior, si dar a la luz mis comentarios escritos sobre la demostración de ese movimiento [...] Considerando, pues, conmigo mismo estas cosas, el desprecio que debería temer a causa de la novedad y lo absurdo de mi opinión, casi me empujaron a interrumpir la obra ya organizada. Pero los amigos me hicieron cambiar de opinión, a mí que durante tanto tiempo dudaba y me resistía. Entre ellos fue el primero Nicolás Schönberg, cardenal de Capua, célebre en todo género de saber. Próximo a él estuvo mi muy querido e insigne Tiedemann Giese, obispo de Culm [...] A lo mismo me impulsaron otros muchos varones eminentes y doctos, exhortándome para que no me negara durante más tiempo, a causa del miedo concebido, a presentar mi obra para la común utilidad de los estudiosos de las matemáticas. Decían que, cuanto más absurda pareciera ahora a muchos esta doctrina mía sobre el movimiento de la tierra, tanta más admiración y favor tendría después de que, por la edición de mis comentarios, vieran levantada la niebla del absurdo por las clarísimas demostraciones.»²⁵

Introducir las nociones de ciencia normal, solución de rompecabezas, anomalía, crisis y cambio de paradigma era necesario para más adelante poder analizar el cambio de paradigma que a este trabajo interesa: el tránsito entre una histología descriptiva y una histología constructiva. Más tarde se verá la aplicación de lo dicho hasta ahora, cuando todo lo anterior se vea inserto en la historia de la ciencia histológica. De momento, es preciso analizar con cierto detenimiento dicha historia.

3.2. La histología dentro del paradigma descriptivo

«¡Muchos, quizá la mayoría de los Profesores de aquellos tiempos, menospreciaban el microscopio, juzgándolo hasta perjudicial para el progreso de la Biología! [...]

Recuerdo que por aquella época, cierto catedrático de Madrid, que jamás quiso asomarse al ocular de un instrumento amplificante, calificaba de *Anatomía Celestial* a la *Anatomía microscópica*.»

(Santiago Ramón y Cajal)²⁶(14)

El diccionario MeSH (Medical Subject Headings) de la biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos (“U.S. NLM”, por sus siglas en inglés) define a la histología como “El estudio de la estructura de los tejidos de un organismo a nivel

²⁵Copérnico N. Al santísimo señor Pablo III, Pontífice Máximo. Prefacio de Nicolás Copérnico a los libros sobre las revoluciones. En: Sobre las revoluciones (de los orbes celestes). Segunda Edición. Madrid: Editorial Tecnos; 2009. p.7-11.

²⁶Ramón y Cajal S. Mi infancia y juventud. Madrid; Espasa-Calpe, S.A.; 1955.

microscópico”²⁷(15). Si se trata de la histología médica, la observación de los tejidos del cuerpo humano mediante instrumentos de amplificación, con el fin de profundizar en el conocimiento de este, constituye el fundamento de dicha disciplina. La aparición, por tanto, de los primeros microscopios durante el siglo XVII y gracias, de manera fundamental, a la escuela de anatomía italiana representó un acontecimiento de enorme trascendencia para el desarrollo posterior de la disciplina.

Como ha escrito Lawrence Principe, «Aunque Galileo utilizó un dispositivo parecido a su telescopio para aumentar objetos pequeños, los primeros dibujos basados en imágenes obtenidas con el microscopio son los que aparecen en los estudios de abejas llevados a cabo en 1625 por Francesco Stelluti y Federico Cesi y dedicados al papa Urbano VIII, cuya familia, los Barberini, tenía a la abeja como emblema.»²⁸(16). Federico Cesi, aristócrata romano, fundó junto a Giambattista della Porta, Galileo Galilei, Francesco Stelluti y Niels Stensen, entre otros, la *Accademia dei Lincei* en el año 1603. En ella, además de contribuir a la investigación de la naturaleza a través de procedimientos químicos y promover la publicación de algunas de las obras de Galileo, se llevaron a cabo también los primeros estudios microscópicos.

Durante este período, y hasta la aparición posterior en el siglo XIX de la teoría celular, la concepción estequiológica fundamental fue, en la terminología empleada por Víctor Navarro, la microestructuralista²⁹ (17). Es por ello que en este punto habrán de analizarse las siguientes tres cuestiones. En primer lugar, qué representa o no la propia noción de estructura material y su aplicación en el campo de la histología. En segundo lugar, las principales contribuciones del planteamiento microestructuralista y las consecuencias para la disciplina histológica posterior al mismo. Y en último lugar, la aparición y el desarrollo de la teoría celular merced a los trabajos de Theodor Schwann, Matthias Jakob Schleiden, Rudolf Virchow y Santiago Ramón y Cajal, entre otros. En cualquiera de los diferentes períodos, la pregunta que ha impulsado el estudio y la

²⁷«The study of the structure of various tissues of organisms on a microscopic level.» (Disponible para consulta online en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=histology>)

²⁸Principe L.M. El microcosmos y el mundo de los seres vivos. En: La Revolución Científica: una breve introducción. Madrid: Alianza Editorial, S.A.; 2013. p.150.

²⁹Ordoñez J. Navarro V. Sánchez Ron J.M. Los saberes acerca del mundo vivo en la segunda mitad del siglo. La indagación microscópica. Las cuestiones de la generación y el desarrollo embrionario. En: Historia de la ciencia. Madrid: Editorial Espasa Calpe, S.A. 2007. p. 341.

reflexión científica no se ha visto modificada: ¿cuál es el elemento sobre el que se sustenta, en último término, la estructura del cuerpo humano?

Estructura es, en la definición zubiriana aportada por Laín, la patentización de una sustantividad como sistema clausurado y cíclico de las notas que unitaria y constitucionalmente la integran³⁰(18). En primer lugar, se alude a la noción de nota. La estructura, en lo que ella sea, se nos muestra como ofreciendo un conjunto de notas a la observación. Si de un tejido se trata, este mostrará color, olor y elasticidad, entre otros caracteres, si desde un punto de vista macroscópico se le analiza. Por otro lado, y si se estudia ahora desde un punto de vista microscópico, una estructura así estará compuesta por distintos tipos celulares dispuestos de un modo concreto, que están constituidos por una membrana, núcleo y organelas citoplasmáticas y que, además, ofrecen unas propiedades colorimétricas diferentes cuando se comparan con la visión macroscópica.

Como ha destacado Laín en relación con la variación de las notas de una estructura en función del progreso de una ciencia determinada: «Es fácil advertir que el número de las notas que caracterizan la talidad de un determinado objeto va siendo mayor a medida que la ciencia y la técnica brindan nuevos métodos de exploración»³¹. Talidad es el conjunto de notas determinado por la formalidad de realidad³²(19)

En segundo lugar, se alude a la noción de sustantividad. Del conjunto de notas que describen una estructura, no todas ellas pertenecen de forma constitutiva a la misma. Las notas pueden ser, o bien adventicias, o bien constitucionales. Por ejemplo, en el tejido del ganglio linfático es una nota constitucional la presencia de linfocitos de estirpe B y T distribuidos de modo concreto en las regiones cortical, paracortical y medular. Los primeros en la región cortical donde asientan los folículos linfoides; los

³⁰Enralgo Laín P. Que es una estructura material. En: *Cuerpo y Alma*. Madrid: Editorial Espasa Calpe, S.A. 1995. p.86-92.

³¹Ibid., p.88.

³²La cosa se ofrece a la observación como un conjunto de notas. Las mismas constituyen un estímulo para el animal, y en él, de este modo se agota la cosa, en el mero estímulo. A diferencia de lo que sucede en el animal, la cosa se abre al ser humano como dotada de un conjunto de notas que no son mero estímulo, sino que, en efecto, son. La cosa tiene, en la aprehensión primaria para el ser humano, la forma concreta de ser y esa cosa es, de forma primaria, una realidad. Para el animal, sin embargo, la cosa tiene formalidad de estimulidad, mientras que, para el ser humano, tiene formalidad de realidad. Por eso, una cosa es siempre para el ser humano *tal* cosa, no cualquier cosa. Es *tal* forma de ser, *tal* conjunto de notas. Es una *talidad*. La talidad determina la formalidad de realidad. En palabras de Antonio Ferraz «De tal manera, la formalidad de realidad tiene una función talificante. A su vez, la talidad tiene una función trascendental, pues determina a la realidad.» Ferraz A. *Filosofía, ciencia y realidad: apuntes zubirianos*. The Xavier Zubiri Review. 2005; (7): 79-89.

linfocitos T en la región paracortical; y en la médula tanto células B y células T como células plasmáticas, células dendríticas y macrófagos (20). Sin embargo, es advertida la presencia ocasional de linfocitos patológicos; verbigracia, aquellos originados como consecuencia de errores durante el proceso de maduración inmunológica de la serie linfoide³³(20). Y de entre las notas de una estructura que se consideran constitucionales no todas ellas se encuentran, tampoco, en el mismo nivel de significación para la estructura. Existen, como escribe Laín, notas constitucionales “fundadas en otras” y notas “infundadas”. En el caso del tejido linfoide, es una nota constitucional fundada la presencia de diversos tipos celulares desde un punto de vista morfológico e inmunológico, pues esta asienta en los procesos previos de diferenciación de una célula precursora linfoide pluripotencial, y que tienen lugar mediante el reordenamiento de los genes del receptor de inmunoglobulina, en el caso de la serie B, y del receptor de linfocito T (TCR) en el caso de la serie T. Es, sin embargo, una nota constitucional infundada de la estructura del tejido linfoide, la base genética y molecular de dichos procesos; sea la misma hoy, capaz o no de ser explicada en su totalidad por la técnica y la ciencia actuales. A este conjunto de notas constitucionales infundadas las llama Laín, notas constitutivas de una estructura.

El conjunto de estas notas es, como se ha dicho, también sistemático, cíclico y unitario. Sistemático, en primer lugar, porque la aparición de dichas notas de manera conjunta no es mera circunstancialidad. Se dan, en la estructura, como rasgos necesarios e interrelacionados. Existe, por ello, una *interdependencia* entre las notas del sistema y para la constitución de la estructura. Tan es así que, si una nota falta o alguna otra nueva se añade, el sistema se modifica, bien desapareciendo, o bien generándose otro nuevo. Además, el conjunto de notas es clausurado y cíclico. Para constituir un verdadero sistema de notas, las mismas deben relacionarse de un modo diferente a la causalidad o, en cualquier caso, no solo de un modo causal. Las notas así definidas, en expresión de

³³Un linfoma no es, en último término, más que esto, una neoplasia originada en células linfoides detenidas en diferentes estadios madurativos. Sanz Alonso M.A. Carreras I Pons E. Linfomas no hodgkinianos: Generalidades. En: Manual Práctico de Hematología Clínica. Quinta Edición. Molins de Rei: Editorial Antares; 2015. p.325-331.

Laín, se *codeterminan*. Con otros términos, Antonio Ferraz ha definido esta forma de relación entre los elementos de una sustantividad como *campal*³⁴.

Definidas las nociones de nota constitucional y sustantividad y los caracteres de cíclico y clausurado de la misma, una estructura es, ahora sí, la patentización de una sustantividad como sistema clausurado y cíclico de las notas que unitaria y constitucionalmente la integran. Una vez se ha dado la definición del concepto de estructura es posible analizar la concepción señalada acerca de la estructura del cuerpo humano durante cada período de la historia de la histología. En primer lugar, se trata el período que corresponde a la teoría microestructuralista.

El microestructuralismo es la corriente de pensamiento que caracteriza a la estructura de un organismo como el conjunto de elementos, o partes mínimas, que se encuentran vinculados entre sí mediante relaciones de tipo determinista y que, al modo de una máquina, generan un resultado, en este caso, una función biológica. Dicha función es explicable en los términos de las propiedades y las relaciones que establecen entre sí los distintos elementos de la estructura. El recurso a las partes mínimas es, en buena medida, una consecuencia del auge de la anatomía microscópica acontecido durante los siglos XVII y XVIII. El precedente de este proceso se encuentra en la anatomía de Andrés Vesalio (1514-1564). Por otro lado, el desarrollo de la filosofía mecanicista de Renato Descartes (1596-1650) constituye la base de la concepción determinista para establecer las relaciones entre las diferentes partes. Como consecuencia de ambas, esta confluencia de modelos daría lugar, más tarde, al paradigma dominante de la estequiología moderna: la teoría fibrilar. En palabras del historiador de la medicina, Victor Navarro (17).

³⁴«La diversidad de modos de la intelección se funda en la diversidad de modos en que una cosa aprehendida intelectivamente puede estar presente en la aprehensión. En efecto, podemos aprehender algo y quedar atentos, atentos a la cosa aprehendida en sí misma, sin relación a otras cosas. Si llamamos con Zubiri “actualidad” al estar presente la cosa en la intelección, diremos que en la aprehensión primordial la cosa se actualiza en sí misma, sin relación a otras. En cambio, en la intelección como logos una cosa se aprehende, está presente, se actualiza no sólo en sí misma sino en relación con otras, entre otras, dentro de un “campo de realidad”.

«El desarrollo de la anatomía microscópica asociada a las doctrinas iatromecánicas produjo una convergencia de teorías y métodos que se puede llamar microestructuralismo: se concebía el organismo como compuesto de pequeñas máquinas dotadas de estructuras y propiedades específicas; y solo la combinación integrada de esos elementos, que el análisis anatómico y fisiológico tenía que hacer patente, permitiría explicar lo vivo en el ejercicio de sus funciones globales. El programa se basaba en la noción de la fibra como estructura esencial y elemental de una pluralidad de órganos y el recurso a la resolución de éstos en partes pequeñas obtenidas por diversos procedimientos analíticos, especialmente el microscopio.»³⁵

Es la concepción de Lucrecio de la «máquina del mundo» (*machina mundi*). El cuerpo humano es también, aquí, un conjunto de pequeñas máquinas que trabajan acorde a un plan o a un propósito determinado. Y el recorrido necesario para cumplir con el mismo es llevado a cabo por las distintas partes del cuerpo humano como si de una fábrica se tratase aquel. No es otro, de hecho, el título de la obra escrita por Vesalio, manifiesto de esta nueva anatomía micrológica: *De humani corporis fabrica o Sobre el edificio del cuerpo humano* (21). Laín lo ha expresado en los siguientes términos.

«El título mismo de su obra nos está haciendo ver que el cuerpo del hombre es para Vesalio, ante todo, una edificación arquitectónica. La concepción del universo como una estructura de formas susceptibles de movimiento local [...] es, pues, la misma que se expresa en el título y preside el arranque de la obra vesaliana.»³⁶

El cuerpo humano de Vesalio no podía asumir la teoría humoral como explicación de los elementos últimos de su estructura. En su lugar, el verdadero elemento del cuerpo animal no sería el humor, sino la fibra. El «elemento fibra» es, para Jean Fernel (1497-1558) y Gabriel Falopio (1523-1562) el elemento constitutivo de la estructura del cuerpo humano. Esta fibra es, en efecto, el último elemento que nos permite observar la disección fina. De este modo, es un conjunto de hilos o fibras convenientemente ordenados el que determina la estructura de los diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano. Estas fibras presentan, siguiendo la división de Falopio, varias formas de agrupación. Como consecuencia de estas surgirían los distintos cordones, tejidos y masas sólidas del organismo.

³⁵Ordoñez J. Navarro V. Sánchez Ron J.M. Los saberes acerca del mundo vivo en la segunda mitad del siglo. La indagación microscópica. Las cuestiones de la generación y el desarrollo embrionario. En: Historia de la ciencia. Madrid: Editorial Espasa Calpe, S.A. 2007.

³⁶Laín Entralgo P. La anatomía descriptiva. En: Historia de la Medicina. Primera Edición. Barcelona; Editorial Salvat; 1978. p.261-272.

«Tres modos habría de reunirse entre sí las fibras elementales: el longitudinal, que da fibras visibles, cordones; el superficial o bidimensional, que forma «tejidos» (*texturae*), como resultado de la urdimbre o entrecruzamiento de aquellas; el tridimensional, en fin, con la masa sólida como término. Falopio es por consiguiente el creador de la noción de «tejido», entendido éste en el más directo y textil sentido de la palabra.»³⁷

La teoría fibrilar fue caracterizada de diferentes modos en el período que abarca desde el siglo XVI al siglo XVIII. De las numerosas contribuciones que se llevaron a cabo durante su desarrollo pueden citarse, entre otros, los trabajos de Francis Glisson (1587-1677), Robert Hooke (1635-1702), Nehemiah Grew (1641-1712) y Antony van Leeuwenhoek (1632-1723). El carácter fundamental de la fibra sería, para Glisson, la irritabilidad. La fibra, precisamente por ser irritable, sería capaz de responder a los distintos estímulos que ocurren en su entorno y de generar una respuesta a los mismos³⁸. Por otro lado, la publicación de la *Micrographia* (1665) sentó el precedente de la composición celular de las plantas. No obstante, las *cells* de Hooke no constituían la unidad elemental de la vida que fue, de manera posterior, la célula en R. Virchow y, en general, en la teoría celular. Por su parte, la distinción en la estructura microscópica de las plantas entre *bladders* (células) y vasos compuestos por grupos de fibras se debe al científico británico N. Grew. En Holanda, Antony van Leeuwenhoek fue el primer hombre en contemplar una bacteria³⁹.

³⁷Laín Entralgo P. Estequiología y antropogenia. En: Historia de la Medicina. Primera Edición. Barcelona; Editorial Salvat; 1978. p.272-275.

³⁸En palabras de Víctor Navarro: «según Glisson, la propiedad básica de la materia viva, que estaría compuesta por fibras de origen «espermático» y dotadas de espíritus inmanentes muy móviles y sutiles, sería la irritabilidad. Esta propiedad se definiría como la capacidad de la fibra de responder a los estímulos, y expresaría la vitalidad inmanente de la materia [...]». Ordoñez J. Navarro V. Sánchez Ron J.M. Los saberes acerca del mundo vivo en la segunda mitad del siglo. La indagación microscópica. Las cuestiones de la generación y el desarrollo embrionario. En: Historia de la ciencia. Madrid: Editorial Espasa Calpe, S.A. 2007. p. 343.

³⁹ Acerca de van Leeuwenhoek, escribe Laín lo siguiente: «[...] un apasionado *dilettante* de la observación microscópica, construyó por sí mismo a lo largo de su vida más de cuatrocientos microscopios y llegó a obtener aumentos hasta de 300 diámetros. Describió por vez primera los infusorios y los espermatozoos (entrevistos poco antes por Joh. Hamm), y comenzó a discernir la estructura fina de no pocas formaciones anatómicas: el cristalino, la figura de los hematíes, la estriación de la fibra muscular y de la «carne» cardíaca, la constitución de la epidermis, la estructura fibrilar de la sustancia blanca encefálica y medular, la pared vascular, tantas más. Un formidable investigador empírico, en suma, del recién encontrado mundo microscópico. Leeuwenhoek ha sido el primer hombre que ha visto una bacteria (la bacteridia carbuncosa, con toda probabilidad)». Laín Entralgo P. La anatomía descriptiva. En: Historia de la Medicina. Primera Edición. Barcelona; Editorial Salvat; 1978. p.269-272.

De manera previa a la aparición de la teoría celular, entre esta y el planteamiento fibrilar se desarrolló también una concepción globular o granular de la materia viva⁴⁰. Según la teoría globular, la fibra no constituiría el elemento último de la organización de la materia. Por contra, la fibra resulta de la distribución en hilera o circular de distintos "glóbulos" o "gránulos" responsables de la aparición ulterior de la fibra. En la descripción de Virchow, uno de los motivos por los que esta teoría se desarrolló durante este período, fue el frecuente error de la iluminación durante la observación microscópica.

«[...] en la última década del siglo XVIII sobrevino una reacción contra esta teoría de la fibra; los filósofos naturales proclamaron otro elemento, *el glóbulo*. [...] Contribuyeron mucho a afianzar esta teoría las ilusiones ópticas que se experimentaban al estudiar con el microscopio. Regía en el siglo pasado un mal método de observación; con instrumentos de mediana potencia, se observaba bajo la acción de toda la intensidad de la luz solar, de donde resultaba que la luz se dispersaba sobre la preparación microscópica, y el observador no veía otra cosa más que glóbulos. Por otra parte, la teoría globular se avenía muy bien con la filosofía natural y con las doctrinas admitidas sobre la primera aparición de los seres existentes.»⁴¹

Con el tiempo, las teorías fibrilar y globular darían paso a una concepción diferente de la estructura del cuerpo humano. En este proceso, resultaron fundamentales los trabajos de M.J. Schleiden (1804-1881) y T. Schwann (1810-1882). En primer lugar, los trabajos de Schleiden acerca de la morfogénesis de los organismos vegetales sentaron la base de la constitución celular del reino vegetal. Basándose en la concepción de "núcleo" propuesta por Robert Brown (1773-1858), Schleiden describió la estructura de las plantas como constituida por un conjunto de células dotadas de un núcleo (citoblasto), citoblastema y membrana. El proceso de generación de las células sería el resultado de la organización de un plasma o blastema primitivo a través de un mecanismo de cristalización. El núcleo sería el centro regulador de dicho proceso y, por ende, el responsable de dotar a cada célula de cierta individualidad, de su membrana propia y de su citoblastema. La noción de plasma primitiva, empleada por Schleiden, ya había sido

⁴⁰Acerca de la teoría globular. también en Laín Entralgo P. La anatomía descriptiva. En: Historia de la Medicina. Primera Edición. Barcelona; Editorial Salvat; 1978. p.269-272.

⁴¹Virchow, R. La Patología Celular: Basada En El Estudio Fisiológico Y Patológico De Los Tejidos. Madrid. Imprenta Española; 2012. p.23.

propuesta con anterioridad por L. Oken⁴². De manera conjunta, Schwann hizo coincidir las observaciones de Schleiden en el mundo vegetal con sus estudios a nivel microscópico acerca del tejido animal. En la obra titulada *Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y el crecimiento*, publicada en 1839, Schwann describió la presencia de estructuras elementales de tipo celular, análogas a las descritas por Schleiden de manera previa en las plantas, en la cuerda dorsal del renacuajo, el tejido embrionario del cerdo y las hojas germinales del pollo, entre otros tejidos. La observación de estos hechos llevó al planteamiento de una coincidencia estructural en el nivel de la materia viva: la unidad elemental del tejido animal y del tejido vegetal debía ser la célula. Los trabajos de Schleiden y Schwann constituyen, por ello, el fundamento sobre el que más tarde habría de desarrollarse la teoría celular. En su demostración, ampliación, consolidación y aplicación a la patología clínica, la figura más relevante fue la del médico alemán Rudolf Virchow (1821-1902).

En la Lección Primera de *Patología Celular* (1858), Virchow escribe el texto siguiente aludiendo al propósito de su obra (22).

«El sumario de estas lecciones os ha hecho ver que mis ideas se dirigen a colocar la Histología al lado de la Patología. He creído que los médicos, ocupados en el ejercicio de su profesión, tal vez ignoran los descubrimientos micrográficos recientes, y han descuidado algún tanto las investigaciones histológicas. [...] Al principio de nuestro siglo, sienta Bichat las bases de la Anatomía general, y nuevos horizontes se abren a la ciencia médica. Pero los adelantos que la Histología debe a Schwann han sido poco desarrollados, y no se han aplicado a la Patología lo suficiente: este es el estudio que debe emprenderse; generalizar las aplicaciones de la teoría celular a la Patología, es el vacío que debe llenarse.»⁴³

La célula constituye, para Virchow, la estructura elemental del organismo animal y vegetal. Pero no solo ello, sino precisamente por este hecho, también es la célula el origen y el asiento de la patología en el ser humano. La Medicina, en tanto que ciencia

⁴² En relación a los precedentes de la teoría celular, Laín ha escrito lo siguiente. «Más se aproximaron a la inminente teoría celular las hipótesis estequiológicas del *Naturphilosoph* L. Oken y del microscopista Chr. J. Berres (1796-1844). Influidos por la doctrina de las «moléculas vivientes» de Buffon, el primero pensó que todos los seres vivos se hallan constituidos por la agrupación de mínimas «vesículas mucosas», originariamente formadas en el fondo del mar a partir de un «plasma primitivo». Laín Entralgo P. La estequiología. En: Historia de la Medicina. Primera Edición. Barcelona; Editorial Salvat; 1978. p.426-433.

⁴³ Op.cit; p.23

encargada de la comprensión de las situaciones patológicas de la estructura del cuerpo humano y de su posterior tratamiento, debe fundamentarse en una Patología Celular. Este es el propósito de la obra de Virchow. La perseverancia, la precisión de sus observaciones y descripciones microscópicas y la influencia que ejerció durante su carrera han llevado a Laín a describir la vida científica de Virchow como una actividad "literalmente pasmosa".

«Por su valentía y claridad, le hizo famoso un informe médico-social acerca de la epidemia de tifus en la zona industrial de la Alta Silesia (1848). Fue profesor en Wurzburg, y a partir de 1856 en Berlín. Desde entonces hasta su muerte, la actividad científica y sanitaria de Virchow fue literalmente pasmosa. Un solo dato; cuando en 1899 fue creado el Museo de Patología que lleva su nombre, pasaron a él no menos de 23.000 preparaciones micrográficas, todas montadas y catalogadas por su propia mano.»⁴⁴

Mediante la descripción de los distintos tejidos del cuerpo humano, tanto en su disposición fisiológica como patológica, Virchow sentó las bases de la patología celular moderna. La *Patología Celular* se encuentra dividida en veinte lecciones que tratan, entre otros capítulos, de la nutrición y las vías nutritivas de la célula, de la organización y forma de los elementos celulares de la sangre y la linfa, del análisis de los fenómenos de piohemia y leucocitosis o de la estructura de la médula espinal y el cerebro. La distinción entre procesos activos de la célula y procesos pasivos se debe a Virchow, así como la descripción de la leucemia, la *trombose*, el atascamiento, la degeneración grasienta o la degeneración amiloidea. El tratado finaliza con un estudio de las neoplasias "normales" y patológicas. A lo largo de esta magna obra se repite, de manera descriptiva y empírica mediante las diferentes preparaciones histológicas, la existencia de un único elemento, la célula, que pese a sus diferentes tamaños, formas y ubicaciones, presenta siempre unos elementos constitucionales: "la membrana, el núcleo y el citoplasma". Cualquier estructura perteneciente al organismo del ser humano es, en suma, una población celular; y el propio cuerpo es, en palabras de Virchow, una *república de células*. Quizá, las siguientes líneas sirvan como un breve resumen del espíritu que atraviesa toda la obra.

⁴⁴Op.cit; p.429

«En la actualidad ya no es posible considerar a la fibra, ni al glóbulo, ni al gránulo elemental como el punto de partida del desarrollo histológico; ya no hay derecho para suponer que los elementos vivos proceden de partes no organizadas, y ya no se puede mirar a ciertas sustancias, ciertos líquidos como a plásticos, materia plástica, blastema, citoblastema. Sobre estos puntos; en estos últimos años, se ha operado una profunda revolución. Tanto en patología como en fisiología, poder establecer esta gran ley. No hay creaciones nuevas; estas no existen ni para los organismos completos, ni para los elementos particulares. Del mismo modo que el moco saburral no forma una ténia, y que un infusorio, una alga, una criptógama, no resultan de la descomposición de los desperdicios orgánicos vegetales o animales, de igual manera en histología fisiológica y patológica, negamos la posibilidad de formarse una célula a expensas de una sustancia no celular. La célula supone previamente la existencia de otra célula (omnis cellula a cellula), como la planta no puede proceder sino de otra planta y el animal de otro animal. Aun cuando no estuviéramos seguros de la generación de algunas partes del cuerpo, no estaría por esto menos demostrado este principio.»⁴⁵

No obstante la trascendencia de los trabajos de Virchow, la teoría celular no se vio completada hasta su generalización al estudio del sistema nervioso. En este punto, la contribución más importante fue llevada a cabo por el científico, médico e histólogo español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). La teoría de la discontinuidad neural, es decir, la afirmación de que el tejido nervioso no está compuesto por una extensión continua de un mismo elemento (continuismo neuronal de Von Gerlach o Camilo Golgi), sino por un elemento celular distinto: la neurona, llevó a Cajal a formular su "ley del contacto pericelular". Las neuronas, según el modelo de Cajal, que es el vigente en la neurología contemporánea, no se relacionan por continuidad, sino por contigüidad. Como ha escrito Laín al respecto, la deuda de los españoles con Cajal es impagable⁴⁶.

Las distintas teorías que se han formulado en este apartado acerca de la estructura del cuerpo humano (la teoría microestructuralista, la teoría fibrilar, la teoría globular y la teoría celular) pertenecen a su vez a un paradigma científico común. Dicho paradigma responde, como se ha descrito con anterioridad, a un funcionamiento de la actividad científica basado en la aceptación de un fundamento compartido. La estructura básica en

⁴⁵Op.cit; p.24-25

⁴⁶«Por su obra personal, por la escuela que en torno a sí supo crear (P. Ramón y Cajal, D. Sánchez, N. Achúcarro, J.Fr.Tello, P. del Río-Hortega, F. de Castro, R. Lorente de No, etc.) y por su influencia indirecta en la vida científica de su país, la deuda de los españoles con Ramón y Cajal es literalmente impagable.». Laín Entralgo P. La fisiología. En: Historia de la Medicina. Primera Edición. Barcelona; Editorial Salvat; 1978. p.438-464.

la que asienta el desarrollo de la ciencia normal corresponde al ámbito del fundamento compartido. A la histología estudiada hasta aquí subyace un modo de analizar la realidad del cuerpo humano profundamente descriptivo, tanto desde un punto de vista estructural —detallar la composición de los elementos que integran la estructura de un todo—, como desde un punto de vista clínico o patológico —señalar en la célula el sustrato sobre el que asienta la patología. Describir quiere decir, aquí, detallar la composición de los elementos que integran la estructura de un todo corporal. Dicho de otro modo, describir es también tratar de delimitar los caracteres que permiten categorizar a un elemento como tal, sea este una máquina minúscula, una fibra elemental, un glóbulo o una célula. El intento de modificar y perfeccionar las diferentes concepciones acerca de la estructura del cuerpo humano ha sido una tradición en la histología previa al siglo XXI. Pero, en último término, todas ellas responden a una mentalidad común: la de la contemplación u observación de los fenómenos a escala microscópica y su descripción mediante el sistema de conceptos que brindasen la ciencia y la filosofía de la época. El cuerpo humano fue así, para la histología previa a nuestro tiempo, un medio a ser contemplado y comprendido, a ser también bien definido, y para ello, en todo caso, debía primero ser descrito. Desde Hooke hasta Cajal, la histología ha representado el producto del interés del micrógrafo por definir la ubicación y la organización del elemento primero del cuerpo humano, dependiente en todo caso y para cada período de la historia de la capacidad brindada por los avances de la técnica y de la ciencia. Como habrá de analizarse, la histología contemporánea, que responde al impulso promovido por la ingeniería de tejidos a partir de la segunda mitad del siglo XX, no responde a esta tradición. Precisamente por ello, el cuerpo humano ya no es una estructura presta a su descripción. En efecto, para la nueva histología, el cuerpo humano no constituye una organización estructural destinada a ser definida mediante su descripción, sino un todo orgánico que debe entenderse y definirse en el proceso de su construcción. En la historia de la literatura y la ciencia occidental, los intentos del ser humano para construir estructuras dotadas de vida tienen una larga tradición (23). La nueva ciencia abierta ahora es una actividad que pretende la construcción de sustitutos tisulares capaces de reparar o restituir la función de un tejido en el ser vivo. La conclusión, expuesta por Campos, a la que se llega con ello es que los soportes estructurales de la corporeidad no pueden ser definidos ya en términos de una mera enumeración de las partes elementales que la componen, sino de los principios organizativos y las leyes que rigen dicha construcción. En el discurso de ingreso a la

Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, dictado en el año 1991, se presenta por primera vez esta noción de construcción como el eje de la nueva histología y, por tanto, de la visión estructural de cuerpo humano más adecuada a ella (1).

«La idea descriptiva del cuerpo humano establecida en los distintos paradigmas, mediante la sucesiva descripción de las partes que configuran el todo corporal, si bien establece el esquema, el patrón, el modo de ser y estar en el mundo de esa realidad que es el cuerpo humano, no satisface plenamente en mi opinión el cómo ser, el cómo estar o lo que es lo mismo el sustrato constructivo que permite la descripción de cualquier paradigma corporal [...] Se trata de establecer los soportes y las leyes que gobiernan la construcción de un cuerpo estructural y funcional ejecutor de una conducta específicamente humana y que se ordena descriptivamente a partir de ello. [...] ¿Cuáles son las bases conceptuales que pueden sustentar un paradigma constructivo de la realidad corporal? [...] ¿cuáles los principios y las leyes que finalmente configuran cómo es esa realidad corporal y la hace susceptible de una conducta específica?»⁴⁷

Como consecuencia de ello, el nuevo paradigma dominante de la histología es, en lugar de descriptivo, radicalmente constructivo. O, dicho de otro modo, el histólogo actual no se enfrenta al cuerpo humano como un conjunto de elementos destinados a su observación y comprensión mediante una metodología descriptiva, sino como una estructura dotada de propiedades que se descubren en la construcción. Este hecho ha dado lugar a la concepción del tejido también como una nueva posibilidad terapéutica, como una estructura orientada a su aplicación clínica en la curación de distintas entidades gnoseológicas. Este es el fin de la ingeniería de tejidos, la aplicación asistencial de las propiedades terapéuticas de los nuevos tejidos construidos. Junto a ello, la pregunta fundamental es la del conjunto de principios y leyes que permiten entender la nueva estructura corporal. La historia de la ingeniería tisular, es decir, de la disciplina que ha efectuado, a lo largo de su curso histórico, esta modulación conceptual, así como los principios y leyes organizativas que la sustentan serán los temas que aborde el siguiente apartado.

⁴⁷Campos A. (1991) Los soportes estructurales de la corporeidad. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada. Depósito Legal. GR. Núm. 739. Gráficas del Sur, S.A. Granada.

3.3. La histología dentro del paradigma constructivo.

En el año 1993, el ingeniero químico del Instituto Tecnológico de Massachusetts Robert Langer (1948) y el cirujano del Hospital Infantil de Boston Joseph Vacanti (1948) publican en *Science* el artículo "*Tissue Engineering*" y establecen las bases metodológicas y las posibilidades clínicas de una nueva disciplina, la ingeniería tisular (24). Aunque el trabajo publicado por Langer y Vacanti constituye la referencia más citada por la comunidad científica de la ingeniería tisular (25), la aparición de la propia expresión "ingeniería de tejidos" es previa, y en concreto, se debe a una publicación de J.R. Wolter y R.F. Meyer del año 1985 (26). En ella, se describe la formación de una membrana endotelial en el interior de una queratoprótesis mediada por la actividad de los macrófagos. Los autores aluden a la capacidad de adaptación de los tejidos a nuevas condiciones y sustancias para explicar este hecho y afirman que comprender el sentido y los límites de estas reacciones naturales constituye el primer paso para el progreso de la ingeniería tisular.

«La naturaleza nos impresiona con una gran variedad de posibilidades reactivas en la adaptación de los tejidos a nuevas condiciones y sustancias. El progreso adecuado en la medicina es más sencillo cuando trabajamos conforme a la fisiología vigente de la reacción favorable y la adaptación. Entender la dirección y los límites de las reacciones naturales es siempre el primer paso hacia el progreso en *ingeniería tisular* [cursiva propia].»⁴⁸

Esta primera referencia a la expresión "ingeniería de tejidos" ha sido descrita en varias ocasiones como descontextualizada y ajena a su uso habitual en nuestros días⁴⁹(27). Por su parte, el primer uso del término tal y como hoy es empleado se debería a la definición

⁴⁸La traducción al español es propia. El texto original publicado en inglés en el año 1984 es el siguiente: «Nature impresses us with a great variety of reactive possibilities in the adaptation of its tissues to new conditions and substances. Sound progress in medicine is easiest when we work along with the physiological currents of beneficial reaction and adaptation. To understand the direction and limits of nature's reactions is always the first step toward progress in *tissue engineering*.» Wolter, J.R., Meyer, R.F. (1984) Sessile Macrophages forming clear endothelium-like Membrane on inside of successful keratoprosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 82: 187-202.

⁴⁹La Fundación Nacional para la Ciencia de los Estados Unidos (N.S.F., por sus siglas en inglés) así lo describía en un documento de octubre del año 2003. «[...] the first appearance of the term in print of which the study team is aware – also the earliest revealed through a PubMed search – was an incidental, almost offhand usage in a 1984 publication that described the organization of an endothelium-like membrane on the surface of a long-implanted, synthetic ophthalmic prosthesis.» Viola J, Lal B, Grad O (2003) The Emergence of Tissue Engineering as a Research Field. *The National Science Foundation. Abt Associates Inc. Emergence of Tissue Engineering- Final Report.*

de Y.C. Fung del año 1985 (28). Sin embargo, no ha sido habitual, en el estudio de la ciencia, analizar las consecuencias que las ideas originales de Wolter y Meyer plantean para la delimitación de campo de la histología, así como para su evolución, progreso y posterior ampliación hacia la ingeniería de tejidos.

La histología, en tanto que área perteneciente a las ciencias de la salud, es la disciplina encargada de estudiar el cuerpo humano a nivel microscópico en su estado de salud mediante el empleo de diferentes instrumentos de amplificación. Su objeto específico de estudio es el tejido; y ello, a diferencia de la biología celular, la biología molecular, la bioquímica o la genética, cuyos objetos de estudio corresponden a la célula, la molécula, el elemento químico y el gen. Un tejido es, por lo pronto, una agrupación de células especializadas que de manera conjunta llevan a cabo una función biológica concreta. En otro sentido, Gómez Sánchez (1921-2016) y Antonio Campos (1951) han definido también al tejido orgánico como una abstracción especulativa y metódica que nace de un análisis conceptual o de una técnica (29). Conviene, por lo dicho, caracterizar de un modo sistemático el campo que es propio a la histología dentro de los diferentes planos o estados del cuerpo humano que son susceptibles de análisis. A la histología médica corresponde el estudio del cuerpo humano en su estado no lesional. Como Campos ha señalado, esto la diferencia de la histopatología, fundamento de la Anatomía Patológica, que es la disciplina encargada del estudio microscópico del cuerpo humano en su estado lesional (30, 31). El estado no lesional está constituido, a su vez, por tres estados o momentos de evolución posibles de un tejido, son los estados euplástico, proplástico y retroplástico. El estado euplástico es el estado ortotípico de un tejido y, por ende, no está constituido más que por los diferentes elementos morfológicos que se imprimen en el cuerpo humano dotado de salud. Por su parte, el estado proplástico es un estado de actividad general incrementada. Está constituido por los fenómenos de renovación, regeneración y reparación tendentes a la recuperación del estado de salud. Por último, el estado retroplástico, a diferencia del anterior, es un estado de actividad general disminuida y está conformado por los fenómenos de degeneración y envejecimiento que tienden a la pérdida del estado de salud. Los estados euplástico, proplástico y retroplástico, véase, corresponden a las diferentes posibilidades estructurales que un tejido adopta frente a las variaciones de la naturaleza. Son la forma que tiene el tejido de existir, de manera respectiva, en su estado de salud; de resistir, a la pérdida de dicho estado; y, por último, de anunciar la desaparición del mismo. Las variantes del estado

no lesional representan el modo concreto que tiene un objeto específico, el tejido, de realizar tres actividades: existir, resistir y anunciar.

Términos como displasia, metaplasia, hiperplasia, hipoplasia o aplasia, comparten etimología con los anteriores; y así, el sufijo "-plasia" deriva del sustantivo griego *plásis* (formación) y este a su vez del verbo *plasso* (hacer, modelar)⁵⁰(7). La plasis alude a un proceso, a algo que está en curso. La histología ha sido siempre, por ello, dinamismo y no mera estática. No es un azar que la evolución de la misma se haya orientado hacia una actividad constructiva, al propósito de llevar la formación de tejidos a una posibilidad técnica. Y técnica aquí quiere decir, con precisión, la producción o fabricación material de una estructura (*téchne*). El dinamismo inserto en la etimología de los estados que integran la histología es la razón primaria para su avance hacia una disciplina como la ingeniería tisular, eminentemente constructiva, formativa, plásica. La sustantivación castellana del término inglés habría sido tal vez más precisa teniendo en cuenta lo anterior, cambiando el ya extendido "ingeniería de tejidos" por el de ciencia de la fabricación material de los tejidos o histoplasia técnica.

El propósito de la disciplina que así emerge consiste en la fabricación de estructuras tisulares viables desde un punto de vista terapéutico y capaces de restaurar, mantener o mejorar la función de un tejido (24). En *Tissue Engineering* se encuentra la definición más extendida de la ingeniería tisular.

«La ingeniería tisular es un campo interdisciplinar que aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función tisular»⁵¹

A nivel experimental, los primeros intentos de construir tejidos artificiales para su implantación en el cuerpo humano se llevaron a cabo en la década de 1970. El empleo de condrocitos dispuestos en espículas óseas por parte de W.T Green para construir tejido cartilaginoso o los trabajos de Burke y Yannas del Hospital General de Massachusetts para generar sustitutos dérmicos mediante el empleo de fibroblastos

⁵⁰ *πλασσω* [át.πλαττω] formar, figurar, modelar; imaginar, forjar, fingir, simular, arreglar, inventar [...] De Urbina P. Manual Griego clásico-español. Vigésimosegunda Edición. Barcelona: Editorial Vox; 2009.

⁵¹La traducción al español es propia. El texto original publicado en inglés en el año 1993 es el siguiente: «Tissue engineering is an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences toward the development of biological substitutes that restore, maintain, or improve tissue function» Langer R, Vacanti J.P. (1993) *Tissue Engineering*. Science; 260: 920-6.

dispuestos sobre una matriz de colágeno constituyen los primeros pasos de la ingeniería de tejidos (32). Como ha descrito Charles Vacanti, el momento más importante para el desarrollo de la ingeniería tisular tuvo lugar, de manera probable, a mediados de la década de 1980.

«Posiblemente el punto clave en el nacimiento de este campo emergente fue a mediados de los ochenta cuando el Dr. Joseph Vacanti del Hospital Infantil se dirigió al Dr. Robert Langer del MIT con la idea de diseñar en un futuro andamiajes adecuados para la liberación celular en contraposición a la siembra de células en dispositivos naturales disponibles con propiedades físicas y químicas que no podían ser manipuladas, resultando por tanto en resultados impredecibles.»⁵²

La colaboración entre Langer y Vacanti daría lugar al artículo seminal de la ingeniería de tejidos (24), pero la publicación de las bases metodológicas y la tecnología empleada por la nueva disciplina habían sido ya comunicadas cinco años antes, en concreto, en el año 1988 durante la *Samuel Jason Mixter Lecture* ofrecida por Joseph Vacanti para el Colegio Americano de Cirugía (33). De manera posterior, en el curso de la primera mitad de la década de 1990, la ingeniería tisular se desarrolla como disciplina científica y también como estructura organizativa. Entre los primeros esfuerzos significativos durante este período cabe mencionar los siguientes. Al inicio de los años noventa, el Dr. Peter Johnson funda la Iniciativa de Ingeniería Tisular en Pittsburgh y en los laboratorios de *Georgia Tech*, el Dr. Robert Nerem funda la organización de Ingeniería Tisular Cardiovascular. Por otro lado, en la Universidad de Rice, el Dr. Antonios Mikos y el Dr. Larry McIntire establecen un laboratorio para el estudio y la investigación en ingeniería tisular. En la Escuela Médica de la Universidad de Massachusetts, Charles A. Vacanti hace lo propio. A nivel europeo, la doctora e investigadora argentina Julia Polak establece en Londres el Centro de Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa del Imperial College y en Giessen, Alemania, el Dr. Una Chen realiza estudios sobre células madre e ingeniería tisular. En España, el Dr. Antonio Campos dirige el departamento de Histología e Ingeniería Tisular de la Facultad de Medicina de la

⁵²La traducción al español es propia. El texto original publicado en inglés en el año 2006 es el siguiente: «Possibly the key point in the birth of this emergent field was in the mid-1980's when Dr. Joseph Vacanti of the Children's Hospital approached Dr. Robert Langer of MIT with an idea to prospectively design appropriate scaffolds for cell delivery as opposed to seeding cells onto available naturally occurring scaffolds having physical and chemical properties that could not be manipulated, thus resulting in unpredictable outcomes.» Vacanti C. A. (2006) The history of tissue Engineering. *J. Cell. Mol. Med*; Vol 10(3):569-576.

Universidad de Granada, y en Ciudad de Méjico se funda, gracias a los trabajos del Dr. Ibarra Clemente, la Sociedad Mejjicana de Ingeniería Tisular. En el Instituto Leopoldo de Innsbruck, el Dr. Wolfgang Pulacher funda un laboratorio para el avance de la ingeniería tisular. Los esfuerzos conjuntos, en Alemania, entre el Dr. Raymund Horch y el Dr. Stark de la Universidad de Freiburg culminan en la creación de la Sociedad Alemana de Ingeniería Tisular. Con posterioridad, en el año 2000, los trabajos del Dr. Horch y del Dr. Stark constituirán un elemento clave para la formación de la Sociedad Europea de Ingeniería Tisular (ETES, European Tissue Engineering Society), gracias también a la colaboración de la Dra. Julia Polak del Imperial College de Londres y del Dr. Ranieri Canceda de la Universidad de Génova, que de manera previa había promovido la creación de una sociedad científica en Italia. Fuera del continente europeo, en concreto en Asia, el Dr. Minora Ueda establece en la Universidad de Nagoya un centro para el estudio y la investigación en ingeniería tisular y organiza el primer encuentro de la Sociedad Japonesa de Ingeniería Tisular en el año 1997. En China, el trabajo del Dr. Yi Lin Cao de la Universidad de Shangai dará lugar, con el apoyo económico del gobierno chino, a la creación de una iniciativa para el desarrollo de la ingeniería de tejidos (32).

La aparición de diferentes centros durante la década de 1990 llevará en el año 2005 a la creación de la Sociedad Internacional de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa (TERMIS, Tissue Engineering and Regenerative Medicine Society). De manera previa, en el año 1994 se había fundado en Boston la Sociedad de Ingeniería Tisular (TES, Tissue Engineering Society) gracias a la colaboración entre el Dr. Charles A. Vacanti y el Dr. Joseph P. Vacanti. La Junta de Gobierno inicial estaba compuesta por siete personas: los presidentes fundadores, el Dr. Charles A. Vacanti y el Dr. Joseph P. Vacanti, el Dr. Robert Langer del MIT, el Dr. Joseph Upton del *Beth Israel Deaconess Medical Center* de la Escuela Médica de Harvard, el Dr. Anthony Atala del Hospital Infantil de Boston, el Dr. Mark Randolph del Hospital General de Massachusetts y la Dra. Linda Cina del MIT.

De manera paralela a la aparición de diferentes grupos de investigación en América, Asia y Europa y a la fundación de varias sociedades a nivel nacional e internacional, la ingeniería tisular se dotó también de un medio propio de publicación, comunicación y colaboración entre los distintos investigadores. La construcción de una red de comunicación constituye un elemento básico en el desarrollo de cualquier disciplina

científica, y el modelo de la ingeniería tisular no constituye una excepción. De este modo, se funda en el año 1994 la revista *Tissue Engineering*, al amparo de la compañía editorial *Mary Anne Liebert, Inc*⁵³. El Dr. Antonios Mikos y el Dr. Charles A. Vacanti fueron sus socios fundadores, incluyendo en el equipo editorial a un amplio grupo de médicos e investigadores de diferentes sectores de las ciencias de la salud y la ingeniería de materiales. En relación con los primeros años de la revista, uno de sus padres fundadores, Charles A. Vacanti, ha escrito lo siguiente:

«Con la formación de la Sociedad, los fundadores de las Juntas de Gobierno sintieron que era importante tener un medio efectivo mediante el cual intercambiar información científica y expresar nuevas ideas con libertad. La revista "Tissue Engineering" fue fundada en 1994 [...] Durante un período de diez años, la revista he crecido en estatura y en la actualidad atrae a una audiencia internacional y con un factor de impacto mayor de 3.»⁵⁴

De este modo, y a lo largo de un proceso que en la actualidad continúa en desarrollo, la ingeniería de tejidos ha establecido sus bases como una disciplina con una orientación clínica y una metodología multidisciplinar. De manera reciente, se han descrito las distintas áreas de conocimiento que contribuyen de manera más importante al desarrollo de la ingeniería de tejidos. Estas son la ciencia de los materiales, la ingeniería, la biología celular, la biotecnología, la microbiología, la bioquímica y la biología molecular (25). Han sido descritas en la literatura numerosas aplicaciones de la ingeniería tisular en la regeneración del hueso (34), del cartílago (35), de la piel o de los vasos sanguíneos (36), entre otros tejidos. Estos constructos tisulares ocupan un espacio fundamental en la terapéutica médica en tanto que, a nivel jurídico y en la legislación europea, son considerados medicamentos (37). Por otra parte, la investigación en ingeniería de tejidos ha dado lugar a la producción de sustitutos tisulares biomiméticos que representan una de las aproximaciones más novedosas en la elaboración de futuras estrategias terapéuticas.

⁵³Disponible para su consulta online en la página oficial de la editorial: <https://www.liebertpub.com/>

⁵⁴La traducción al español es propia. El texto original publicado en inglés en el año 2006 es el siguiente: «With the formation of the Society, the founding Board of Governors felt that it was important to have an effective means by which to exchange scientific information and freely express new ideas. The journal "Tissue Engineering" se fundó en 1994 [...] Over a period of ten years, the journal has grown in stature and respect to now command an international audience and an impact factor of greater than 3.» Vacanti C. A. (2006) The history of tissue Engineering. *J. Cell. Mol. Med*; Vol 10(3):569-576.

Conviene, una vez planteado el proceso de desarrollo histórico de la disciplina, analizar el modo en que su evolución ha dado lugar a un cambio de paradigma en la medicina de nuestro tiempo. En concreto, la aparición de una metodología, un grupo de centros de investigación y una red de comunicación basada en diferentes medios de publicación o reuniones de sociedades internacionales han sido los procesos necesarios para el establecimiento de dicho cambio. El siglo XX ha traído consigo otros cambios de paradigma científico ajenos a la medicina. De entre ellos, el más representativo sea, tal vez, el que tuvo lugar en física a partir del año 1900 con la publicación del cuanto de acción de Planck (1858-1947) (38). De manera previa a ello, la física clásica hubo de dar cuenta de fenómenos que no eran accesibles de manera sencilla mediante el modelo habitual y que se desarrollaron, de manera fundamental, en dos campos: el electromagnetismo y la termodinámica (39). La ciencia médica no es una excepción al modelo anterior, y de manera previa a la aparición de un cambio de paradigma que transita desde el modelo científico descriptivo al actual planteamiento constructivo, diferentes sistemas de pensamiento trataron de explicar la estructura y el funcionamiento del organismo vivo no como una sucesión de elementos dispuestos para su descripción, sino como la consecuencia de un conjunto de leyes que establecen, de un modo jerárquico, los distintos niveles de organización de la materia viva. El proceso que se describe es el desplazamiento, desde un análisis centrado en la estructura como conjunto de elementos, hacia un modelo que entiende la propia estructura como la consecuencia de una sucesión de procesos sujetos a un conjunto de leyes de organización. Al igual que en la obra de científicos como Maxwell y Boltzmann, entre otros, pueden hallarse los primeros indicios de una necesidad de tránsito entre la mecánica clásica y la mecánica cuántica, la medicina constructivista debe analizar los trabajos, entre otros, de Alan Turing (1912-1954) sobre la morfogénesis (40), el concepto de estructura disipativa de Ilya Prigogine (1917-2003) (41), así como las nociones de orden de David Bohm (1917-1992) (42), niveles integrativos de Joseph Needham (1900-1995) (43) y redundancia en la teoría de la comunicación de Shannon (1916-2001) y Weaver (1894-1978) (44). En la conexión entre estos conceptos, y su aplicación al estudio de la estructura del cuerpo humano, comienza a entreverse la necesidad de un cambio de paradigma en la medicina actual.

Todos los desarrollos teóricos anteriores tuvieron lugar a lo largo del siglo XX en distintas disciplinas: la informática, la termodinámica, la teoría de la información y la

robótica. A finales del siglo XX, en concreto en el año 1993, aparece el artículo seminal de la ingeniería de tejidos (24), ciencia multidisciplinar que integra, entre otros, los conocimientos de la matemática, la física y la histología. Existe, por lo tanto, toda una línea de pensamiento anterior a la aparición de esta que va a exponer los principios y las leyes en base a los cuales se pretende explicar ahora la estructura de la realidad corporal. Su establecimiento en la concepción científica del cuerpo humano es el cambio que ha tenido lugar en la medicina de nuestro tiempo. No obstante, el inicio de esta forma de pensar y resolver las cuestiones, es decir, el intento de analizar las estructuras particulares a través de diferentes niveles de complejidad, hayan sido estos expuestos en términos de bits (teoría de la información), partículas elementales (modelo estándar) o sustitutos tisulares (ingeniería tisular), así como las leyes que los determinan, son todas ellas características comunes a este caudal de pensamiento. A todo él subyace un paradigma científico común, un paradigma constructivo de la ciencia. La ciencia que nos ocupa, la ingeniería de tejidos, no constituye más que la aplicación de una serie de nuevas nociones al modo de comprender el cuerpo humano. La corporeidad, así entendida, es un concepto que se articula en paralelo al proceso de su construcción. Conocer el cuerpo humano es pretender la construcción del mismo. La tradición, por contra, había identificado conocimiento con descripción de la realidad. Por esta reciente disciplina ha comenzado la medicina, en fin, a alejarse del método descriptivo. En la nueva ciencia, por lo tanto, el análisis de los principios de organización es imprescindible si se pretende dar con el nuevo fundamento, el asiento para llevar a cabo la transición entre paradigmas. Véase la contribución al nuevo fundamento, en primer lugar, en los estudios de Alan Turing.

Los trabajos de Turing vinculados a una metodología científica constructivista se pueden dividir en dos grupos. De una parte, los trabajos que analizan el lenguaje computacional y la construcción de la máquina de Turing y, por otro lado, aquellos que desarrollan, desde una perspectiva matemática, las bases químicas de la morfogénesis. Desde mediados de los años treinta del siglo pasado, el concepto de algoritmo puede definirse como aquel procedimiento matemático que es susceptible de ser llevado a cabo por una máquina de Turing⁵⁵ (45). Así, en la teoría de la computación se define a un

⁵⁵. «El sustantivo "algoritmo" y los adjetivos "computable", "recursivo" y "efectivo" son usados por los matemáticos para denotar las operaciones mecánicas que pueden ser realizadas por máquinas teóricas de este tipo: las máquinas de Turing.» Penrose, R. (1991). Algoritmos y máquinas de Turing. En Penrose, R.. La nueva mente del emperador (p.91). Barcelona, España: Editorial Penguin Random House.

procedimiento como recursivo, computable, mecánico o algorítmico cuando puede ser generado por medio de una máquina de Turing o su equivalente. Esta definición de procedimiento algorítmico, propuesta de manera independiente por Alan Turing y Alonzo Church (1903-1995), se conoce hoy como tesis de Church-Turing y, si en el caso de Turing el medio para su demostración fue la máquina que lleva su nombre, Alonzo Church, por su parte, definió para ello el cálculo lambda. Este desarrollo teórico es importante, puesto que señala una idea general, y es el intento en la ciencia informática de resolver las cuestiones mediante la construcción de máquinas autónomas. Aunque sea desde un punto de vista ideal, como es el caso de la máquina de Turing, el objetivo de su creador no fue más que resolver un problema concreto de la serie de problemas planteados por el matemático David Hilbert (1862-1943) en el año 1900 durante el Congreso Internacional de Matemáticas celebrado en París, en concreto, el décimo problema de Hilbert. A este respecto, resultan de interés dos cuestiones. De una parte, analizar de un modo general el procedimiento de trabajo de una máquina de Turing y, por otro lado, describir la equivalencia o la ausencia de la misma entre la capacidad de resolución algorítmica y la aparición de inteligencia artificial. Esta última cuestión conduce a la pregunta en biología por la posibilidad de construir sistemas artificiales dotados de inteligencia. Es una cuestión que la medicina constructiva debe acometer en su análisis de la situación actual.

En lo que concierne a la máquina de Turing, como antes se ha indicado, este dispositivo trabaja mediante la resolución de un determinado algoritmo. Una máquina de Turing, en efecto, constituye un cierto dispositivo producto de la abstracción matemática. La máquina de Turing no es, como ha afirmado Penrose, un objeto físico, sino una idealización matemática capaz de resolver un problema lógico mediante la lectura de un código infinito de entrada, la variación de un número finito de estados internos y la producción de un resultado de carácter no finito (45).

«Puesto que nuestro dispositivo tiene solo un número finito de estados internos distintos no cabe esperar «internar» todos los datos externos ni todos los resultados de sus propios cálculos. En lugar de ello deberá examinar solo aquellas partes de los datos o cálculos previos que está manejando *inmediatamente*, y realizar entonces cualquier operación que sea necesario hacer con estos. Puede anotar, quizá en el espacio de almacenamiento externo, los resultados relevantes de esta operación, y luego pasar de una manera exactamente determinada a la etapa siguiente de la operación. Es la naturaleza ilimitada del input, el espacio de cálculo y el output lo que nos dice que

estamos considerando solamente una idealización matemática en lugar de algo que pudiera ser realmente construido en la práctica.»⁵⁶

Es posible imaginar el dispositivo como una estructura que recibe una cinta marcada con un código, lleva a cabo un procedimiento de cálculo y emite un resultado. Tras este, la máquina de Turing puede continuar con el proceso de cálculo o bien detenerse y finalizar el procedimiento. Pero también es posible pensar en la máquina de Turing como un objeto móvil que se desplaza dentro de un entorno de información⁵⁷. En cualquier caso, la finalidad de construir un dispositivo de cálculo matemático idealizado como el descrito consiste en dar respuesta a un problema de la matemática concreto y al que suele referirse como problema de decisión (*Entscheidungsproblem*)⁵⁸. Se trata de afirmar o no la existencia de un procedimiento mecánico, un determinado algoritmo, que dado un conjunto de axiomas y una proposición resuelva si esta es demostrable o no a partir de los axiomas dados. Turing tradujo esta cuestión al problema de la detención, es decir, decidir si existía un procedimiento general capaz de afirmar si una máquina Turing cualquiera se detendría durante su proceso de trabajo o bien continuaría de manera indefinida. Alonzo Church, por su parte, planteó el problema en los términos del cálculo lambda⁵⁹.

⁵⁶Penrose, R. (1991) Algoritmos y máquinas de Turing. En Penrose, R. (Penguin Random House Grupo Editorial, S.A.U.), La nueva mente del emperador (p.74). Barcelona, España: Editorial Penguin Random House.

⁵⁷«Yo, personalmente, encuentro algo incómodo pensar en nuestro dispositivo finito que mueve hacia delante y atrás a una cinta potencialmente infinita [...] En su lugar, prefiero pensar en la cinta como representación de un entorno a través del cual puede moverse nuestro dispositivo finito. [...] Desde este punto de vista, el dispositivo recibe todo el input desde su entorno. Utiliza el entorno como un «papel de borrador». Y finalmente escribe su output en este mismo entorno.» Penrose, R. (1991). Algoritmos y máquinas de Turing. En Penrose, R. (Penguin Random House Grupo Editorial, S.A.U.), La nueva mente del emperador (p.76). Barcelona, España: Editorial Penguin Random House.

⁵⁸En el año 1900, el matemático alemán David Hilbert (1862-1943) planteó un conjunto de problemas en el Congreso Internacional de Matemáticas celebrado en París. La pregunta acerca de la existencia de un procedimiento computable capaz de resolver, *a priori*, todos los problemas de la matemática constituyen el décimo problema de Hilbert.

⁵⁹El cálculo lambda es la teoría fundamental para la construcción de lenguajes de programación funcionales. Descrito en la década de los treinta del siglo XX por el lógico americano Alonzo Church, el lambda cálculo puro constituye una gramática de términos, es decir, es un sistema capaz de evaluar si una determinada expresión pertenece o no a un lenguaje especificado. Dado que es una formalización del lenguaje de programación exenta de tipos, la aplicación de sus funciones no presenta restricción y se especifica, de manera general, como $M: X \mid (M1, M2) \mid (\lambda x.M)$; donde el término M puede ser una variable x, la aplicación de la función M1 a M2 o una abstracción $(\lambda x.M)$. Para un análisis en detalle, véase Scott, D. (1975) Lambda Calculus and Recursion Theory (Preliminary Version). Studies in Logic and the Foundations of Mathematics. Vol. 82, pp. 154-193.

La construcción de sistemas dotados de la capacidad de resolver problemas mediante la aplicación de un determinado algoritmo constituye la expresión de una mentalidad científica constructiva. La teoría de la computación inicia así una mentalidad que más tarde se aplicará en el estudio de los sistemas vivos. La construcción de máquinas prepara al científico para el propósito, más tardío, de transitar entre lo inorgánico y lo orgánico. Por esta razón una de las preguntas fundamentales durante ese período fue, en efecto, si la capacidad intelectual podía ser o no sustituida por la de un dispositivo artificial, en otros términos, si la máquina sería capaz de superar el test diseñado por Turing. En palabras de Penrose acerca del test de Turing:

«Imaginemos que un nuevo modelo de computador ha salido al mercado, posiblemente con un tamaño de memoria de almacenamiento y un número de unidades lógicas mayor que las que hay en un cerebro humano. [...] Los fabricantes dicen que el dispositivo *piensa* realmente. [...] O pueden ir más lejos y sugerir que estos aparatos realmente *sienten* - dolor, felicidad, compasión, orgullo, etc.- y que son conscientes, y que realmente *comprenden* lo que están haciendo. [...] ¿Cómo decidir si dar crédito o no a las afirmaciones de los fabricantes?»⁶⁰

El test de Turing es un procedimiento descrito de manera original en un trabajo publicado en el año 1950 con el título "*Computing Machinery and Intelligence*" (46), y que afirma que el dispositivo construido de manera artificial realmente piensa, siente o tiene consciencia cuando es capaz de responder a las preguntas que le son planteadas por un examinador externo de forma indistinguible a como lo haría un ser humano. Con lo anterior, han existido también otros planteamientos a la hora de definir la relación entre inteligencia humana e inteligencia artificial. La teoría de la inteligencia artificial fuerte, por ejemplo, establece que la actividad mental consiste en la resolución exclusiva de algoritmos, de tal modo que procesos como el razonamiento, la estimación o la emoción no son más que el resultado de una actividad lógica. Como consecuencia de ello, cualquier dispositivo artificial que funcionase mediante la ejecución de un procedimiento algorítmico tendría inteligencia, y en consecuencia también podría pensar y sentir sus propias emociones⁶¹. Por otro lado, Penrose ha planteado una tesis

⁶⁰Op. cit; p. 23.

⁶¹«La idea es que la actividad mental consiste simplemente en llevar a cabo alguna secuencia bien definida de operaciones, frecuentemente llamada *algoritmo* [...] Los defensores de la IA fuerte alegarán que, donde quiera que funcione, el algoritmo experimentará *autónomamente* sentimientos, tendrá una consciencia, será una mente.» Penrose, R. (1991). Algoritmos y máquinas de Turing. En Penrose, R. (Penguin Random House Grupo Editorial, S.A.U.), La nueva mente del emperador (pp.49-50). Barcelona, España: Editorial Penguin Random House.

diferente al respecto, más en la línea de una afirmación fuerte sobre la construcción de una teoría física sobre la mente. Los argumentos en contra de lo que este afirma para poder decir que una máquina piensa no son del tipo "está compuesta por una estructura artificial", sino que, más bien, habiéndose desarrollado ya una teoría física coherente de la consciencia humana, aquella máquina que no cumpla con ella no pensará ni sentirá. No pensar artificialmente, por ende, es una afirmación que requiere de manera previa la existencia de una teoría de la consciencia humana coherente desde un punto de vista físico⁶². Por mi parte, no se ha evaluado aún la problemática de identificar actividad algorítmica con actividad proyectiva. La inteligencia humana es una facultad proyectiva que se dispone frente a la realidad mediante un análisis constituido por tres modalidades del juicio: juicios de hecho, de valor y de deber. La evaluación del hecho, la estimación de su valor y la generación consecuente de un deber que liga al ser inteligente con su realidad circundante constituyen los tres procesos a verificar por un dispositivo artificial que quisiera llevar a cabo el acto de inteligir. En este sentido, Zubiri ha escrito lo siguiente:

«Toda la vida del animal depende de la articulación entre sus impulsos y sus impresiones. Y esta articulación se expresa en dos vocablos: estímulo y reacción. Las cosas son, para el animal, estímulos. Y, a su vez, sus potencias están inmediata y efectivamente preparadas para sentirlos. Por esto, los actos del animal son reacciones. [...] ¿Es esta la situación de las potencias humanas? Evidentemente no. El más elemental de los actos específicamente humanos interpone, entre las cosas y nuestras acciones, un «proyecto». Y esto cambia radicalmente nuestra situación [...] la situación primaria del hombre, respecto de las cosas, es justamente estar «frente» a ellas. Por esto, sus actos no son reacciones, sino «proyectos» es decir, algo que el hombre arroja sobre las cosas. [...] En él decide el hombre lo que hay que hacer y cómo hay que hacerlo. Las potencias producen sus actos siempre de la misma manera; pero entre aquellos y éstos media «lo que se quiere hacer». [...] Mientras que en el caso del animal se trataba simplemente de las condiciones de su ejercicio, aquí se trata de algo previo y más

⁶² «Es difícil establecer reglas por adelantado. No obstante, quiero dejar claro que el simple hecho de que el computador pudiera estar construido a base de transistores, cables y similares en lugar de neuronas, venas, etc., *no* es, propiamente dicho, el tipo de cosas que consideraría evidencia en contra. El tipo de cosas en que estoy pensando es que en algún momento en el futuro pueda desarrollarse una teoría acertada de la consciencia - acertada en el sentido que sea una teoría física coherente y apropiada, elegantemente consistente con el resto de los conocimientos físicos, tal que sus predicciones se correspondan exactamente con las afirmaciones de los seres humanos acerca de cuándo, si, o hasta qué punto parecen ellos mismos ser conscientes - y que esta teoría pueda tener implicaciones con respecto a la supuesta consciencia de nuestro computador.» Penrose, R. (1991). Algoritmos y máquinas de Turing. En Penrose, R. (Penguin Random House Grupo Editorial, S.A.U.), La nueva mente del emperador (p. 40). Barcelona, España: Editorial Penguin Random House.

radical: del sentido de lo que se va a hacer. Con ello, los actos humanos son, rigurosamente hablando, «sucesos»: realización o malogro de proyectos.»⁶³

La dificultad de identificar la resolución algorítmica con la capacidad intelectual reside en este hecho, que es propio del acto del inteligir humano: la disposición del sentido de lo que se va a hacer. Por otro lado, aun asumiendo que el análisis matemático de datos empíricos es una actividad realizable, en buena medida con mayor eficiencia, por determinados computadores, restan aun los momentos que son estructurales de la estimación de valor y, de manera posterior a ello, también de la generación de un deber; son los momentos propios de lo axiológico y de lo ético. En todo acto humano, la intervención del ser sobre la realidad produce una determinada modificación de la misma y, como consecuencia, con base en esta modificación de lo real, el ser ostenta también una responsabilidad con aquella. De manera original, la responsabilidad es «compromiso» (*spondeo*). ¿Acaso el dispositivo artificial está comprometido con la realidad sobre la que actúa? Es por ello, de manera precisa, que inteligencia artificial y actividad intelectual no se identifican; porque no satisfacen los momentos valorativo y ético, porque aún examinando los datos, el dispositivo no es capaz de estimar su valor ni de hacerse responsable de los resultados. Así, el acto de inteligir quiere decir, aquí, hacerse cargo de la realidad o, lo que es lo mismo, proyectar una modificación sobre el medio, y no sólo la resolución encadenada de procesos lógicos. Una capacidad es la *resolutiva* y otra, bien distinta, la *proyectiva*. El acto de reducir los proyectos a las soluciones conduce, por lo pronto, a prescindir de todo el campo de lo decidible, a ocupar el espacio que está reservado, de un modo específico, al ser que piensa, al ser que es libre. No es un mero azar que Zubiri describa el pensar de este modo.

«Gracias al pensar posee el hombre una irreductible condición ontológica: no forma parte de la naturaleza, sino que está a distancia de ella, tanto de la naturaleza física como de su propia naturaleza psicofísica. Esta condición ontológica de su ser es lo que llamamos *libertad*. La libertad es la situación ontológica de quien existe desde el «ser».»⁶⁴

Una vez analizada la propuesta de Turing sobre el problema de decisión y sus implicaciones en la pregunta por la construcción de sistemas dotados de inteligencia

⁶³Zubiri X. El acontecer humano: Grecia y la pervivencia del pasado filosófico. En: Naturaleza, Historia, Dios. Decimoquinta edición. Madrid: Alianza Editorial, S.A.; 2017. p.372-374.

⁶⁴Ibid., p.370.

artificial, corresponde ahora estudiar sus trabajos más próximos al ámbito de la biología. La ciencia constructiva, del mismo modo que de la ciencia de la computación en su dominio más específico, también ha asumido conceptos de aplicación. La teoría de autómatas y la aplicación de modelos matemáticos al desarrollo biológico son aspectos analizados por el propio Turing en estudios posteriores al año 1950. Más tarde se verá la repercusión de los mismos en la obra de pensadores como Prigogine, dedicados de manera más extensa al campo químico y biológico⁶⁵.

La construcción de la estructura anatómica de un organismo mediante patrones de reacción-difusión es la cuestión que Turing analiza en el trabajo del año 1952 (40). El desarrollo embrionario responde a un modelo de interacción entre sustancias químicas denominadas morfógenos. Los elementos morfógenos interactúan mediante reacciones químicas y de difusión; y mediante ellas, el modelo puede adoptar, a su vez, dos formas distintas. En la primera, el organismo es concebido como un conjunto de células en tanto que puntos geométricos (idealización de la célula). En el segundo, el organismo se presenta como un conjunto de materia dispuesto de una manera continua. Cada posibilidad queda definida por una cantidad denominada «estado del sistema». Esta cantidad constituye la suma de las variables mecánicas y químicas que tienen lugar dentro del sistema. Y así, en el modelo celular las variables mecánicas se corresponden con la posición de la célula, su masa, velocidad, elasticidad y las fuerzas que actúan entre ellas. Por otro lado, las variables químicas se definen por la composición química de cada célula y la difusibilidad de cada sustancia entre dos células adyacentes. En el modelo del continuo, sin embargo, las variables mecánicas definidas son el estrés soportado por la materia, su velocidad, densidad y elasticidad, mientras que la concentración de cada sustancia en un punto y su difusibilidad a través de la materia constituyen las variables químicas.

La propuesta del análisis y la dificultad de modelizar matemáticamente el desarrollo del embrión son expresadas por Turing en los siguientes términos:

«This account of the problem omits many features, e.g. electrical properties and the internal structure of the cell. But even so it is a problem of formidable mathematical

⁶⁵En el capítulo quinto de "Biological order, structure and instabilities" escribe Prigogine: «One of the first examples of instabilities in dissipative systems is due to Turing (1952), who was also able to study approximately the subsequent evolution to a space-dependent state.» Prigogine, I. Nicolis, G. Biological order, structure and instabilities. Quaterly Reviews of Biophysics 4, 2 & 3 (1971), p.138.

complexity. [...] The systems actually to be considered consist therefore of masses of tissues which are not growing, but within which certain substances are reacting chemically, and through which they are diffusing. These substances will be called morphogens, the word being intended to convey the idea of a form producer. »⁶⁶

Dadas dos células, definidas por las letras A y B, y dos morfógenos, X e Y, la situación donde las concentraciones de X e Y se igualan en ambas células comporta la ausencia de reacciones de difusión entre ambas y, por tanto, definen al estado de equilibrio del sistema. La pérdida de equilibrio está dada por una tasa de producción de X e Y mayor de cero y, a su vez, mayor que las tasas de difusión de los elementos morfógenos. Esta rotura de homogeneidad (es decir, de la existencia de los mismos contenidos celulares) y de la simetría (es decir, respecto del proceso de intercambio de las células entre sí) es el requisito para la aparición de un nuevo estado de equilibrio a partir de una inestabilidad. Si las únicas reacciones que se llevan a cabo en un sistema son las reacciones químicas de producción y de difusión, un sistema homogéneo continuará siendo homogéneo de manera indefinida. Sin embargo, en el organismo real, las irregularidades en el número de moléculas que llevan a cabo las reacciones pueden, si el sistema tiene una forma apropiada de inestabilidad, llevar a la pérdida de homogeneidad. La pérdida de homogeneidad de un sistema requiere la existencia de formas o estados inestables válidos (apropiados al sistema). La pregunta es, por tanto, por los estados de inestabilidad soportados por el sistema. En palabras del propio Turing:

«It is, however, important that there are *some* deviations, for the system may reach a state of instability in which these irregularities, or certain component of them, tend to grow. If this happens a new and stable equilibrium is usually reached, with the symmetry entirely gone. The variety of such new equilibria will normally not be so great as the variety of irregularities giving rise to them. [...] If chemical reactions and diffusion are the only forms of physical change which are taken into account the argument above can take a slightly different form. For if the system originally has no sort of geometrical symmetry but is a perfectly homogeneous and possibly irregularly shaped mass of tissue, it will continue indefinitely to be homogeneous. In practice, however, the presence of irregularities, including statistical fluctuations in the numbers

⁶⁶Turing, A. M. The Chemical Basis of Morphogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, Vol. 237, No. 641. (Aug. 14, 1952), pp. 37-72.

of molecules undergoing the various reactions, will, if the system has an appropriate kind of instability, result in this homogeneity disappearing. »⁶⁷

Esta noción del equilibrio que se alcanza mediante pequeñas inestabilidades que rompen la simetría y se suceden dentro de un estado general de nuevo equilibrio es posible mediante una asunción de linealidad. La asunción de Turing se aplica al reconocer que los primeros patrones que surgen en la vecindad del estado de equilibrio no se alejan demasiado de este y serán además similares a aquellos que aparezcan con posterioridad y alejados del propio equilibrio. La justificación matemática de esta cuestión es un aspecto tratado de manera extensa por Turing⁶⁸.

La concepción del estado de equilibrio como una sucesión de inestabilidades conlleva el desarrollo biológico de una noción matemática: la simetría y su desaparición, denominada también ruptura o violación de simetría. Es este punto, para la aparición del paradigma científico constructivista, una cuestión de un interés fundamental. La simetría constituye, desde un punto de vista matemático, la identidad espacial entre objetos geométricos respecto a un lugar dado (47). En concreto, el estudio de la simetría ha sido un área del conocimiento tratada de manera extensa en el campo de la matemática y, de manera posterior y gracias a los trabajos de Emmy Noether (1882-1935), se ha visto extendida con profundidad y belleza al dominio de la física⁶⁹.

La aplicación del estudio de la simetría a la comprensión de los objetos biológicos, por lo tanto, su extensión desde el análisis de los objetos matemáticos resulta de interés a la ciencia biológica constructivista. La importancia de su estudio en el campo radica en

⁶⁷Turing, A. M. The Chemical Basis of Morphogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, Vol. 237, No. 641. (Aug. 14, 1952), pp. 37-72.

⁶⁸«In order to make the problem mathematically tractable it was necessary to assume that the system never deviated very far from the original homogeneous condition. This assumption was called the "linearity assumption" because it permitted the replacement of the general reaction rate functions by linear ones. This linearity assumption is a serious one. Its justification lies in the fact that the patterns produced in the early stages when it is valid may be expected to have strong qualitative similarity to those prevailing in the latter stages when it is not.» Turing, A. M. The Chemical Basis of Morphogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, Vol. 237, No. 641. (Aug. 14, 1952), pp. 37-72.

⁶⁹Según el teorema de Noether, la existencia de una simetría o de una cantidad invariante bajo cierta modificación equivale a una ley de conservación en física. Así, la conservación de la energía se debe a que el tiempo es un invariante desde el punto de vista de la traslación, la conservación del momento lineal a la invarianza del espacio respecto a la traslación, y la conservación del momento angular a la invarianza del espacio respecto a la rotación. Simetría: La cuantificación de la belleza. Atkins, Peter. El dedo de Galileo. Las diez grandes ideas de la ciencia. Editorial Espasa Calpe, S.A. p.202. (2008)

este hecho: el desarrollo de un sistema vivo se lleva a cabo mediante la progresiva pérdida de estados de simetría. La simetría propia de cada estructura tisular en su estado fisiológico es, por ello, la primera cuestión que debería abordar una ciencia histológica constructivista. La teoría científica constructivista, que la ingeniería de tejidos ha llevado a la práctica, está exenta de este fundamento estructural, de una explicación de su carácter que ya no se satisface con el recurso al elemento (la fibra, el glóbulo o la célula) como en el previo paradigma donde regía la descripción. El nuevo paradigma obliga a indicar los procesos que subyacen a la construcción de sistemas dotados de vida y capaces de obrar una sustitución viable desde un punto de vista fisiológico y terapéutico.

Estos puntos que requieren una investigación original para el desarrollo de la nueva teoría pueden resumirse en los siguientes términos: *pérdida de simetría*, *generación de orden* y *desarrollo biológico*. Prigogine ha propuesto que la evolución de un sistema biológico se lleva a cabo mediante fluctuaciones de su estado de equilibrio (41). El orden, en el equilibrio termodinámico, constituye un estado donde la energía potencial alcanza un mínimo, y que se ve favorecido por el descenso de la temperatura. Recuérdese, de los trabajos de Clausius y Boltzmann, que el incremento de la entropía, de manera simplificada, es el resultado del cociente entre el incremento de calor del sistema y la temperatura del mismo (48). Cualquier proceso físico ocurrido en un sistema aislado, es decir, aquel que no intercambia energía con su entorno, tiende al incremento de esta cantidad (S). Este hecho, que define al segundo principio de la termodinámica, es la consecuencia desde el punto de vista de la física estadística, de la transición del estado molecular de la materia menos probable hacia el estado de mayor probabilidad. Según la teoría de probabilidades, como afirma Maravall Casesnoves (49) la esperanza matemática (ξ) de una variable aleatoria (en nuestro caso, el movimiento molecular) es el producto de los valores de la variable por sus probabilidades. Y así, la probabilidad de los distintos tipos de movimiento molecular (un suceso compuesto) estará dada por el producto de las probabilidades de cada tipo (o sucesos individuales que lo componen). La relación entre cantidades sigue una dependencia logarítmica y es por eso que la entropía, desde un punto de vista matemático, es el logaritmo de la probabilidad por un determinado coeficiente, denominado de Boltzmann.

$$S = K \cdot \log P$$

De este principio de orden parte Prigogine (lo llama principio de orden de Boltzmann) y la cuestión a analizar es la extensión de la noción de orden a situaciones alejadas del equilibrio. En este sentido, el propio Prigogine ha escrito lo siguiente:

«The most detailed analysis of order made in physics refers to equilibrium situations. It is well known that at thermodynamic equilibrium entropy reaches a maximum for an isolated system, free energy reaches a minimum for a system of given temperature and volume, and so on. [...] equilibrium structures correspond to a competition between energy and entropy. [...] We may call this *the Boltzmann order principle* [...] One of the most interesting problems of statistical physics and thermodynamics is to extend the concept of order *to non-equilibrium situations* for systems in which the appearance of ordered structures in thermodynamic equilibrium would be very *unlikely*. »⁷⁰

El ejemplo de la inestabilidad de Bénard es empleado aquí para describir la formación de una nueva estructura más allá de la situación de equilibrio y a partir de una inestabilidad⁷¹. De un modo simplificado, habría que decir que el resultado de una inestabilidad termodinámica y, por lo tanto, del intercambio de energía del sistema con su entorno, es la aparición de una nueva estructura, de un nuevo patrón organizativo. Este hecho tiene lugar cuando se supera un determinado umbral considerado como crítico para el valor de dicha inestabilidad. La situación de un sistema donde tiene lugar una fluctuación (una variación de su estado de equilibrio) produce una inestabilidad y la misma podrá, tanto verse amplificada y llevar a un nuevo estado organizativo, como reconducir el sistema a su estado original. La amplificación o la atenuación de la inestabilidad depende, para el caso de la inestabilidad de Bénard, del número de Rayleigh y, de manera general, su valor se encuentra en la base de un proceso de orden a través de fluctuaciones. Es el nuevo principio de orden establecido por Prigogine y que ha sido definido como *orden a través de fluctuaciones*.

⁷⁰Prigogine, I. Nicolis, G. Biological order, structure and instabilities. Quaterly Reviews of Biophysics 4, 2 & 3 (1971)

⁷¹El problema de Bénard tiene lugar cuando se establece un gradiente de temperatura en un fluido calentado desde su base. Para valores pequeños del gradiente de temperatura entre la parte inferior y la parte superior del fluido la transferencia de calor tiene lugar mediante conducción. Sin embargo, superado un determinado valor de dicho gradiente se genera una corriente interna de convección que transmite el calor a través del propio fluido. Esta corriente de convección se organiza de una forma regular a modo de patrones de células hexagonales. Prigogine, I. Nicolis, G. Biological order, structure and instabilities. Quaterly Reviews of Biophysics 4, 2 & 3 (1971), p.111.

«In all these phenomena a new ordering principle not reducible to the Boltzmann order principle appears. In the Bénard instability there exists also a competition (Glansdorff & Prigogine, 1971) but of completely different dynamical type, as it involves dissipative processes [...] There exists therefore a second ordering principle which we may call briefly '*order through fluctuations*'»⁷²

La nueva estructura que aparece, alejada del equilibrio, es el resultado de una inestabilidad que modifica las propiedades de simetría del sistema. El establecimiento de dicha estructura requiere de un intercambio de energía y materia del sistema con su entorno, es decir, de un nivel mínimo de disipación. A la estructura que, originada en una ruptura de simetría, establecida en zonas alejadas del equilibrio y estabilizada por el intercambio de materia y energía con su entorno, cumple con el principio de mínima producción de entropía⁷³, la llamó Prigogine «estructura disipativa».

«We obtain a spatial structure arising beyond an instability which changes the symmetry properties of the system, as the latter becomes spontaneously inhomogeneous (*symmetry breaking instability*). Its properties are markedly different from the classical behaviour of equilibrium structures. In particular, its formation requires a thermodynamic threshold corresponding to a minimum level of dissipation: the dissipative structure is a giant fluctuation stabilized by the flow of energy and matter from the outside world. It is easily verified that the configuration represented [...] has a lower entropy compared to the uniform steady-state entropy. This entropy decrease is translated by the emergence of space order.»⁷⁴

Por otra parte, uno de los desarrollos conceptuales que, junto con las nociones de recursividad, reacción-difusión y disipación, puede contribuir de manera más notable a la generalización teórica del paradigma constructivo es la noción de orden de David Bohm (1917-1992). En "La totalidad y el orden implicado" (42) Bohm analiza las modificaciones en la definición de orden que han aparecido a lo largo de la historia de la física clásica, relativista y cuántica. El mundo en su generalidad necesita ser

⁷²Prigogine, I. Nicolis, G. Biological order, structure and instabilities. *Quarterly Reviews of Biophysics* 4, 2 & 3 (1971), p.112.

⁷³En la termodinámica de procesos irreversibles el sistema lleva a cabo un procedimiento físico donde se produce una determinada cantidad de entropía, pero como el estado propio es estos sistemas es estacionario, es decir, en él sus variables de estado no cambian, la variación de entropía total del sistema es igual a cero. En este estado estacionario, la función de disipación corresponde con la mínima producción de entropía. Prigogine, I. Nicolis, G. Biological order, structure and instabilities. *Quarterly Reviews of Biophysics* 4, 2 & 3 (1971).

⁷⁴Prigogine, I. Nicolis, G. Biological order, structure and instabilities. *Quarterly Reviews of Biophysics* 4, 2 & 3 (1971), p.127.

comprendido de un modo global, dice Bohm, es decir, sin llevar a cabo la escisión de la naturaleza y la consciencia que la estudio, sino procurando su integración en una imagen general del mismo o una totalidad. La totalidad integrada de lo natural y de la consciencia que lo analiza se desarrolla a través de una noción concreta: la de orden. Cada imagen del mundo tiene un orden, la del mundo completo de Bohm (el mundo no fragmentado) se despliega mediante los conceptos de orden implicado o plegado y orden explicado o desplegado.

En lo que la teoría del orden de Bohm pueda aportar al desarrollo del paradigma constructivista de la ciencia médica, la noción de estructura resulta una cuestión fundamental. Si la estructura había sido entendida previamente como el análisis y la descripción de las partes elementales de un todo, estructura es ahora el proceso de construcción de la realidad misma. De hecho, como señala el propio Bohm, la etimología de la palabra "estructura" comporta la noción de construcción.

«Como indica su raíz latina *struere*, el significado esencial de la noción de estructura es construir, crecer, evolucionar. Esta palabra se trata ahora como un nombre, pero el sufijo latino «*ura*» significaba originariamente «la acción de hacer algo». Para acentuar que ahora no nos estamos refiriendo principalmente a un «producto terminado» o a un resultado último, podemos introducir un verbo nuevo, *estructar*, que significará «crear y disolver lo que llamamos estructuras.»⁷⁵

La estructacón es el proceso de creacón y destruccón de estructuras. Concebir una estructura, en nuestro caso la del cuerpo humano, es profundizar en el proceso de su construccón. Dicho de otro modo, desarrollar el análisis estructural del cuerpo consiste en afrontar la construccón del mismo. La disciplina que ha llevado a cabo este proceso en el curso de la medicina del siglo XXI de manera más notable ha sido la ingeniería de tejidos.

Si Bohm analiza la cuestón del orden en su aplicacón a los sistemas físicos y al modo en que la estructura depende las variaciones del orden, uno de los desarrollos teóricos más influyentes en el siglo XX sobre el estudio o el análisis de la noción de estructura ha sido la propuesta llevada a cabo por Needham (43). Los niveles de integracón de Needham hacen referencia a la existencia de un modo de organizacón de los elementos que componen la realidad basado en un orden de complejidad descendente-ascendente,

⁷⁵ Bohm D. (1988) *La totalidad y el orden implicado*. Editorial Kayros, Barcelona.

donde la acumulación de las propiedades de los niveles elementales da lugar a la aparición de un nivel superior que presenta, junto con las propiedades de los niveles precedentes, una propiedad nueva y que le es propia. En el ámbito del estudio del cuerpo humano, los diferentes niveles de organización corresponden al átomo, la molécula, la célula, el tejido, los órganos y los aparatos y sistemas. Los trabajos de Needham ha tenido una amplia repercusión en los campos de la biología, la economía y la informática (50). En todo caso, los trabajos en teoría de la información más relevantes al nuevo paradigma de la ciencia fueron los realizados por Shannon y Weaver en la década de los cincuenta del siglo XX. Claude Shannon (1916-2001) y Warren Weaver (1894-1978) publicaron el año 1949 "The mathematical theory of communication" dando lugar con ello al inicio de la teoría de la información (51). En la teoría de Shannon y Weaver, la información es una medida de la predictibilidad de la señal. Cuando empleamos el lenguaje (natural, lógico, químico, etcétera), las señales que son altamente predecibles aportan escasa información. El resultado de una alta predictibilidad en la señal es la redundancia y, en su grado máximo, un lenguaje altamente redundante se desarrolla mediante convenciones. Por contra, las señales que presentan una baja predictibilidad son, por definición, entrópicas y de alto contenido informativo (52). La información contenida en el lenguaje poético, por ejemplo, es de este último tipo, constituida por términos fundamentalmente entrópicos, es decir, poco predecibles. En este sentido, el acto original de la ciencia emplea una metodología poética, es decir, constructiva. Como consecuencia de ello, el lenguaje empleado en la ciencia debe contener también información de baja predictibilidad, entrópica o altamente creativa.

Estos hechos vinculan la idea de Bohm con la teoría de Shannon y Weaver y, a propósito de la estructura del cuerpo humano, llevan a dos consecuencias. En primer lugar, el lenguaje químico o de la comunicación celular, en la estructura en que se dispongan los átomos, las moléculas o las proteínas que lo protagonizan, habría de presentar un alto componente de impredecibilidad. La variabilidad biológica que caracteriza al mismo sería una consecuencia de lo anterior, es decir, de la forma interior del lenguaje entre los componentes de la arquitectura corporal. En segundo lugar, la alta impredecibilidad de este lenguaje no implica la inexistencia de patrones de redundancia del mismo, en el sentido de una necesidad de eficiencia energética propia en la célula. En este sentido, al orden del lenguaje químico intercelular convendría la forma de

patrones de información redundante, poco predecible y, por lo tanto, altamente informativos.

Considerar los diferentes niveles de integración del cuerpo humano, no solo como unidades dispuestas en un orden ascendente de complejidad, en relación con la teoría de Needham, sino también como unidades de intercambio de información que siguen los principios de la teoría matemática de la información propuesta por Shannon y Weaver constituye un aspecto relevante para la generalización teórica de la medicina constructiva. En la medicina de nuestro tiempo, los desarrollos de la teoría computacional y la física teórica, así como los aspectos señalados sobre las nociones de orden propuestas por Bohm, permiten comprender la estructura del cuerpo humano en términos no solo de elementos organizados (átomos, moléculas, células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas) separados unos de otros por diferencias de origen descriptivo (la morfología y relaciones entre los elementos que los componen o su arquitectura), sino como un todo orgánico que se dispone según una estructura de orden y medida plegados, organizado en base a distintos niveles de complejidad, estables merced a la energía que se disipa a partir de sus actividades biológicas y que establecen la comunicación entre ellos y con su entorno gracias al intercambio de información redundante, impredecible y muy eficiente.

La teoría constructivista tiene en cuenta los hechos anteriores. El estudio de las propiedades de simetría de los diferentes tejidos del ser humano, las condiciones necesarias para su ruptura y cómo esta se manifiesta y ocasiona cambios, tanto en el desarrollo evolutivo del propio tejido, como en su concreta funcionalidad, son cuestiones que una medicina constructiva habrá de abordar en detalle. Lo mismo cabría decir acerca de las aplicaciones a esta teoría del cuerpo humano de las nociones de orden, nivel de integración o información eficiente. Aunque, en general, la biología haya dedicado un esfuerzo al estudio de la simetría en los sistemas vivos como, por ejemplo, en los procesos de desarrollo de las plantas y algunas bacterias (52), la medicina debe acometer este estudio en el nivel que le es propio y que corresponde al cuerpo humano tanto en su estado de salud como afectado por la patología. Los nuevos sustitutos tisulares construidos mediante ingeniería de tejidos constituyen un campo ideal para la práctica de lo anterior. En este sentido, la interacción entre el profesional de la matemática, la bioquímica, la física y la histología resultará fundamental en el futuro.

3.4. Ciencia de la ciencia: la aportación de la bibliometría.

El cambio de paradigma en la medicina actual requiere una cuantificación. La ingeniería de tejidos constituye la expresión de un citado cambio en la medida en que afirma algo distinto acerca de lo que un tejido es. En otros términos, el desplazamiento de la comunidad científica no acontece solo porque su finalidad se oriente hacia otro punto, (la aplicación de una estructura tisular a la terapéutica), sino porque con ello aparece un modo original de concebir al propio tejido humano. El cambio social, es decir, de relaciones entre los científicos de una comunidad, así como los procesos de producción y desarrollo de los medios de comunicación que los conectan están enmarcados en un modo concreto de entender la propia ciencia en sí. Una vez se ha analizado, en el apartado previo, la teoría del cambio de paradigma es necesario ahora cuantificar este cambio. El cálculo y el análisis de los valores de lo que es cuantificable en la producción y en el consumo de la información científica es el método propio de la bibliometría (53).

La ciencia bibliométrica, en palabras de Urbano, tiene su origen en los trabajos estadísticos sobre bibliografías realizados en el siglo XIX (54). Aunque la delimitación conceptual entre términos como bibliometría y cienciometría, u otros más actuales como informetría, no esté aclarada, la bibliometría puede definirse como la disciplina que se encarga de cuantificar, analizar y describir el comportamiento de la producción en una determinada área de la ciencia, así como las relaciones que se establecen entre los integrantes de la misma (54). Por su parte, el propósito de la cienciometría sería, de un modo más amplio, el estudio del progreso y la evolución de la ciencia. La metodología de ambas está basada en el análisis estadístico y la modelización matemática y no es un azar, por ello, que el término “bibliometría” sustituyese, en su primer empleo en el año 1969, al previo «bibliografía estadística». Su uso original se debe a Alan Pritchard en la siguiente definición (55).

« [...] it is suggested that a better name for this subject (as previously defined) is BIBLIOMETRICS, i.e. the application of mathematics and statistical methods to books and other media of communication. [...] The beauty of this term is that, whilst this particular combination is a neologism and therefore to be treated with a certain amount of suspicion, it has very close links to the accepted, and analogous ‘biometrics’, ‘econometrics’, and ‘scientometrics’. The latter term is a Russian one for the application

of quantitative methods to the history of science and obviously overlaps with bibliometrics to a considerable extent. »⁷⁶

La cienciometría, como indica Pritchard, tiene su origen en los trabajos llevados a cabo en la Unión Soviética durante mediados del siglo XX y orientados, en mayor medida, a la comprensión del progreso de la ciencia como estructura social e histórica. La coincidencia metodológica entre ambas disciplinas ha sido señalada en numerosas ocasiones (56). La consolidación de la bibliometría y la cienciometría tuvo lugar, de manera posterior, gracias a los trabajos de autores como Samuel Clement Bradford (1878-1948), Derek De Solla Price (1922-1983) y Eugene Garfield (1925-2017), entre otros, y a la creación, por parte del Institute for Scientific Information de Filadelfia, del Science Citation Index (SCI) en el año 1963 (57).

La fundamentación de la bibliometría como disciplina se desarrolla mediante el enunciado de un conjunto de distribuciones de probabilidad bibliométricas⁷⁷. Las mismas se han expresado en forma de leyes bibliométricas, y estas constituyen la expresión matemática de las regularidades observadas en el comportamiento de la producción y del consumo de la actividad científica. En última instancia, las distribuciones bibliométricas de probabilidad constituyen el enunciado de una ley estadística, es decir, del carácter de necesidad de dichas regularidades y del ajustamiento de los fenómenos observados a las mismas. Las leyes de la bibliometría se comportan, como ha señalado Ferrater acerca de la ley científica en general, en un modo tal que la necesidad de la ley no implica, sin embargo, la necesidad de un fenómeno cualquiera contingente; en este sentido, la ley indica que tal fenómeno ha de producirse según una ley determinada, pero no que el fenómeno en cuestión (tal determinado fenómeno singular) haya forzosamente de producirse⁷⁸ (58). Conviene a este respecto

⁷⁶Pritchard A. (1969). Statistical bibliography or bibliometrics? *Journal of Documentation*, 25(4):340-9.

⁷⁷Spinak ha escrito: «Las distribuciones bibliométricas, o informétricas, son un conjunto de expresiones matemáticas y fórmulas que representan las regularidades observadas en las listas bibliográficas, listas de autores, listas de citas, frecuencia de palabras, y datos similares.» Spinak, E. (1996) *Diccionario Enciclopédico de Bibliometría, Cienciometría e Informetría*. Unesco CII/II. p.88.

⁷⁸Acerca de la noción de *ley* escribe Ferrater Mora: «La cuestión de la validez absoluta de la ley científica, su necesidad, es así diversamente entendida según la doctrina sustentada acerca de la realidad física. Algunos, como Mach, indican que las leyes físicas son reglas para construir proposiciones empíricas. Otros, como Le Roy, manifiestan que las leyes son convenciones arbitrarias y aprioricas. Para Dambaska, las leyes físicas son objeto de un conocimiento empírico de carácter general. Algunos hacen de la ley simplemente una hipótesis, y del conjunto de leyes de una ciencia un conjunto de hipótesis cuyo valor consiste sólo en la mutua coherencia. Otros aspiran, en la medida de lo posible, a una axiomatización de las leyes (véase AXIOMA). En general, mientras unos sostienen que la ley expresa

analizar las siguientes leyes de la bibliometría: la ley de Zipf, la ley de Bradford, la ley de Leimkuhler, la ley de Lotka, la ley de Booth y la Ley de Price⁷⁹.

En primer lugar, la ley de Zipf analiza la frecuencia de aparición de un determinado elemento, perteneciente a un conjunto, por parte de una fuente conforme se produce la variación de su rango. Es aplicable, en el caso de la bibliometría, a determinados ítems, como, por ejemplo, las palabras. El enunciado original de la ley de Zipf fue elaborado, de hecho, para el estudio de la aparición de palabras en un determinado lenguaje. Dado que esta afirma la frecuencia inversa de aparición de un elemento respecto a su rango, se ha denominado también "Ley del mínimo esfuerzo". La ley de Zipf puede expresarse como sigue.

$$g(r) = D/r^B$$

donde $g(r)$ denota la frecuencia de aparición del elemento ubicado en la posición r de la lista de elementos ordenados por frecuencia, D es el valor de producción del elemento primero de la lista y r alude a la posición de dicho elemento (la posición r -ésima). La versión original de la Ley de Zipf se estableció para un valor de $B=1$. La generalización de la ley de Zipf se debe a Benoit Mandelbrot (1924-2010).

En segundo lugar, la ley de Bradford describe la relación entre el número de artículos publicados sobre un tema particular y el conjunto de revistas que los producen. Se conoce también como ley de dispersión de la bibliografía científica y enuncia que, dado un tema, existe un núcleo central de revistas que publican la mayor parte de los artículos sobre este. Otros conjuntos de revistas contienen, de manera aproximada, el mismo número de artículos que el núcleo y establecen con este una relación respecto al número de revistas según la ordenación $1: n: n^2$. El parámetro n se conoce como multiplicador de Bradford y depende del conjunto de revistas. En otras palabras, la ley de Bradford

sólo relaciones entre fenómenos o que tiene un valor estadístico, otros señalan que la necesidad de la ley se origina en el hecho de que se refiere a esencias o, si se quiere, a los "objetos formales". La necesidad de la ley no implica, sin embargo, la necesidad de un fenómeno contingente; la ley indica que tal fenómeno ha de producirse según una ley determinada, pero no que el fenómeno en cuestión —tal determinado fenómeno singular— haya forzosamente de producirse.» Ferrater M. Diccionario de Filosofía. Barcelona: Editorial Ariel; 2015.

⁷⁹La información acerca de las diferentes leyes de la bibliometría se ha extraído de la obra de Spinak. Spinak, E. (1996) Diccionario Enciclopédico de Bibliometría, Cienciometría e Informetría. Unesco CII/II.

establece que existe un núcleo de revistas en un área que son más productivas y la productividad disminuye conforme nos alejamos de dicho núcleo.

La ley de Leimkuhler es una variante de la ley de Bradford y establece una relación entre el número de elementos producidos por una fuente determinada y el rango de las mismas. Puede enunciarse como sigue.

$$R(r) = a \cdot \ln(1 + br)$$

Donde $R(r)$ es el número acumulado de elementos producidos por un conjunto de fuentes (r) y los valores de a y b son dependientes del tema analizado.

En tercer lugar, la ley de Lotka, descrita por el matemático estadounidense Alfred Lotka (1880-1949), afirma la relación inversa entre el número de autores en un campo científico y la productividad de los mismos. Según esta ley, el mayor número de artículos relevantes para una disciplina está producido por un conjunto pequeño de autores, mientras que la mayor parte de los mismos realizan una contribución menor al desarrollo de la disciplina. Su expresión matemática es de una relación de cuadrado inverso.

$$A(x) = A_0/x^2$$

Donde $A(x)$ es el número de autores con x trabajos publicados y A_0 el número de autores con un solo trabajo publicado. En relación a la ley de Lotka, Spinak ha afirmado lo siguiente (56).

«Sobre la base del índice de Lotka se acostumbra a distribuir a los autores de un conjunto determinado de publicaciones en tres niveles de productividad: pequeños productores (con un solo trabajo e índice de productividad igual a 0), medianos productores (entre 2 y 9 trabajos e índice de productividad mayor que 0 y menor que 1) y grandes productores (10 o más trabajos e índice de productividad igual o mayor que 1).»⁸⁰

La ley de Booth es una revisión de la ley de Zipf y establece el comportamiento de las palabras con menor frecuencia de aparición en un texto. Se puede expresar como sigue (56).

⁸⁰Spinak, E. (1996) Diccionario Enciclopédico de Bibliometría, Cienciometría e Informetría. Unesco CII/II. p.149.

$$f(l)/D = 1 - 1/2^{1/a}$$

donde $f(l)$ representa al número de palabras que aparecen en el texto en una sola ocasión, D es el número de palabras diferentes y el parámetro a varía con la complejidad del lenguaje.

Por último, la ley de Price enuncia un modelo para la definición de los autores más productivos de una disciplina y está en acuerdo con la teoría elitista de la ciencia propuesta por el propio Price (59). El número de autores más productivos de una disciplina se aproxima a la raíz cuadrada del número total de los mismos, que serían los responsables de la publicación aproximada de la mitad de los trabajos. Como consecuencia, el cincuenta por ciento restante de la producción sería generado por el resto de los autores, mucho menos prolíficos que los anteriores. Además de la ley que lleva su nombre, Price también contribuyó de manera significativa al avance de la ciencia bibliométrica con numerosas aportaciones. Al mismo se debe la descripción del proceso de ventaja acumulativa en la producción científica, la afirmación según la cual la aparición de un determinado ítem en una fuente conlleva el aumento de la probabilidad de su nueva aparición. Este crecimiento alcanza un límite donde la tendencia a la aparición se satura y comienza a decrecer. Además, conceptos como el de obsolescencia científica y su análisis bibliométrico se deben también a Price (59).

La bibliometría dispone, además de las leyes que rigen el comportamiento de la información científica, de un conjunto de indicadores que permiten cuantificar la información disponible en la documentación. Existe una amplia variedad de estos indicadores, pero pueden dividirse en Indicadores de Actividad y Producción e Indicadores de Colaboración (57). El indicador bibliométrico constituye un valor numérico que informa del resultado de una variable bibliométrica (número de palabras, número de referencias bibliográficas, tipo documental, grado de obsolescencia, colaboración entre autores, producción de patentes, etc.) y permite medir y establecer comparaciones entre los resultados obtenidos. Los indicadores bibliométricos pueden emplearse también para el análisis de palabras comunes (57). El estudio de la co-ocurrencia de palabras clave en diferentes documentos es una medida del contenido de los mismos y, a su vez, permite establecer el grado de similitud en los temas y el marco conceptual tratado. En palabras de Rosa Sancho (57).

«[El análisis de palabras comunes] consiste en detectar las palabras clave que describen el contenido de los trabajos de un determinado tema, y de relacionar éstos según el grado de co-ocurrencia de aquéllas, para producir gráficos o mapas que describan las asociaciones más significativas de las palabras clave en un conjunto dado de documentos [...] Este indicador ofrece nuevas oportunidades para la validación de estudios cuantitativos sobre la estructura y desarrollo de la ciencia.»⁸¹

Una de las posibilidades que ofrece el análisis de palabras clave es la construcción de mapas de la ciencia o cienciogramas (60). El mapeo científico permite la identificación de cluster de publicaciones, autores o instituciones cuya construcción está basada en la aparición conjunta de un determinado ítem como, por ejemplo, palabras clave, autores o citas. El mapeo de la ciencia mediante análisis de co-ocurrencia de palabras constituye una de las áreas con mayor desarrollo en la bibliometría moderna (61-63). Además, se han generado diferentes herramientas informáticas que permiten la generación de dichos mapas de la ciencia (64, 65). Como ha afirmado Cobo (64):

«Science mapping, or bibliometric mapping, is an important research topic in the field of bibliometrics. [...] It attempts to find representations of intellectual connections within the dynamically changing system of scientific knowledge. [...] In other words, science mapping aims at displaying the structural and dynamic aspects of scientific research.»⁸²

La información susceptible de obtención, tratamiento y análisis a partir de la producción científica, el conocimiento de las leyes que rigen en su comportamiento, así como la existencia de diferentes indicadores bibliométricos y la posibilidad de generar mapas de la ciencia basados en ellos constituyen elementos necesarios para llevar a cabo la evaluación del cambio de paradigma. La documentación del mismo requiere una cuantificación y el propio Kuhn ya formuló la posibilidad de emplear medidas de citación para describir el comportamiento de la ciencia⁸³. Hasta ahora, la ingeniería de

⁸¹Sancho R. (1990) Indicadores bibliométricos utilizados en la evaluación de la ciencia y la tecnología. Revisión bibliográfica. Rev. Esp. Doc. Cient; 13. p.857.

⁸²Cobo, M.J., Lopez-Herrera, A.G., Herrera-Viedma, E. and Herrera, F. Science Mapping Software Tools: Review, Analysis, and Cooperative Study Among Tools. J Am Soc Inf Sci Technol 62, 1382, 2011.

⁸³«Dado que, por otro lado, la atención de las distintas comunidades científicas se centra en asuntos diferentes, la comunicación profesional a través de la línea de separación entre los grupos es en ocasiones ardua y lleva con frecuencia a malentendidos que, de continuar, pueden provocar desacuerdos importantes, anteriormente insospechados. [...] Para poner un ejemplo contemporáneo, ¿cómo se habría de aislar el grupo fago antes de que se proclamara públicamente? Para este fin es preciso recurrir [...] sobre todo, a las redes de comunicación formales e informales, incluyendo las descubiertas en la correspondencia y en los nexos entre citas.» Op.cit; p.350-1.

tejidos no había sido analizada, en su desarrollo teórico y evolución histórica, a través de la metodología bibliométrica; este es el proceso a llevar a cabo con la finalidad de documentar el cambio de paradigma científico que acontece en la medicina actual.

Por otra parte, la información extraída como consecuencia de este análisis constituye un cuerpo de conocimiento que necesita ser formulado y transmitido al futuro profesional de la salud. El modelo adecuado para transmitir, desarrollar y compartir este conocimiento en el sistema educativo, base sobre la que asienta la nueva concepción del cuerpo humano, constituye el tema a tratar en el quinto y último apartado.

3.5. La aplicación docente del cambio de paradigma: aprendizaje y conceptos umbral.

A lo largo del siglo XX se han propuesto diferentes modelos teóricos acerca del proceso de aprendizaje (66). La aplicación de dichos modelos al nivel de la educación y la enseñanza constituye el método propio de la pedagogía. En ese sentido, la Real Academia Española ha definido la noción de pedagogía como la «Ciencia que se ocupa la educación y la enseñanza»⁸⁴. De manera original, el término «pedagogía» tuvo en Grecia el sentido de «guía del niño pequeño» (παιδάριον ον τό: niño, muchacho) (ἄγω: guiar, regir, conducir, educar)⁸⁵. En consecuencia, la labor original del pedagogo consiste, en algún modo, en guiar o conducir al educando.

Desde mediados del siglo pasado y como consecuencia de una crítica al modelo pedagógico tradicional, ha surgido un conjunto de propuestas que no centran el proceso de enseñanza en la figura del educador, sino en el propio educando. A ellos suele aludirse, en conjunto, como modelos pedagógicos no directivos (66). Los principios de la teoría no directiva del aprendizaje se encuentran en la psicología humanista de Carl Rogers (1902-1987) (67) y constituye una aplicación al ámbito pedagógico de dicha

⁸⁴Real Academia Española. (2001). Pedagogía. En Diccionario de la lengua española (22ª ed.). Consultado en <http://www.rae.es/rae.html>

⁸⁵En las páginas 7 y 444 del Manual Griego clásico-Español de De Urbina se traducen los términos del modo siguiente: «ἄγω:[...] guiar, regir, conducir, educar [...]» y «παιδάριον ον τό: niño, muchacho.». En consecuencia, el término «pedagogo» se traduce como «παιδ-αγωγός οὐ ὄ: esclavo encargado de llevar a los niños a las escuelas, preceptor de un niño». En De Urbina P. Manual Griego clásico-Español. Vigésimosegunda Edición. Barcelona: Editorial Vox; 2009.

corriente de la psicoterapia. En el capítulo primero de "*On Becoming a Person*" (67) Rogers escribe lo siguiente.

«I come now to a central learning which has had a great deal of significance for me. I can state this learning as follows; I have found it of enormous value when I can permit myself to understand another person. [...] Is it necessary to permit oneself to understand another? I think that it is. Our first reaction to most of the statements which we hear from other people is an immediate evaluation, or judgment, rather than an understanding of it. When someone expresses some feeling or attitude or belief, our tendency is, almost immediately, to feel "That's right"; or "That's stupid"; "That's abnormal"; "That's unreasonable"; "That's incorrect"; "That's not nice." Very rarely do we permit ourselves to understand precisely what the meaning of his statement is to him. I believe this is because understanding is risky. If I let myself really understand another person, I might be changed by that understanding. And we all fear change. So, as I say, it is not an easy thing to permit oneself to understand an individual, to enter thoroughly and completely and empathically into his frame of reference. It is also a rare thing. »⁸⁶

En el habla, el terapeuta escucha y aprende, el paciente, por su parte, se comunica y sana. No es un azar que el pensamiento de Rogers constituya el fundamento de las terapias de grupo⁸⁷. En este punto, la aplicación a la pedagogía es evidente, pues el proceso de enseñanza debe estar centrado en la comprensión de los actos y motivaciones del alumno y la gestión del ambiente educativo, así como al fomento de su propio desarrollo profesional.

Las distintas respuestas al modelo pedagógico tradicional, focalizado en la transmisión y repetición del conocimiento que el educador suministra, han dado lugar a un discurso complejo y variado. Entre otras, la pedagogía liberadora de Freire (68), el modelo operativo de Piaget (69) o la propuesta constructivista (70) son solo algunas de las tesis desarrolladas a lo largo del siglo pasado. De manera más reciente, un grupo de investigadores de la Universidad de Durham y la Universidad de Coventry han propuesto un modelo de enseñanza centrado en el aprendizaje de los *conceptos umbral*

⁸⁶Rogers, C.R. (1961) *On Becoming a Person. A Therapist's View of Psychotherapy*. Editorial Houghton Mifflin Company.

⁸⁷En el prefacio de "*On Becoming a Person*" escribe Rogers: «Thus in this respect this volume is for those psychologists, psychiatrists, teachers, educators, school counselors, religious workers, social workers, speech therapists, industrial leaders, lab or management, specialists, political scientists and others who have in the past found my work relevant to their professional efforts.» Rogers, C.R. (1961) *On Becoming a Person. A Therapist's View of Psychotherapy*. Editorial Houghton Mifflin Company.

de una disciplina y que puede enmarcarse, a su vez, dentro de las pedagogías no directivas del aprendizaje (5). El marco teórico sobre el que se asienta esta propuesta, el modelo docente de los conceptos umbral, está representado por la pedagogía de la incertidumbre descrita por Shulman (71).

« It's [...] insufficient to claim that a combination of theory, practice, and ethics defines a professional's work; it is also characterized by conditions of inherent and unavoidable uncertainty. Professionals rarely can employ simple algorithms or protocols of practice in performing their services. How then does a professional adapt to new and uncertain circumstances? She exercises judgment. One might therefore say that professional education is about developing pedagogies to link ideas, practices, and values under conditions of inherent uncertainty that necessitate not only judgment in order to act, but also cognizance of the consequences of one's action. In the presence of uncertainty, one is obligated to learn from experience. »⁸⁸

La necesidad de aprender en contextos de cambio, de promover la educación de individuos autónomos, así como el fomento de la capacidad deliberativa y la gestión crítica de la información disponible en las fuentes son notas fundamentales de esta nueva propuesta pedagógica. Se trata, en palabras de Land, de educar en una posibilidad transformativa⁸⁹. En este contexto emerge la propuesta metodológica de los conceptos umbral y, en el año 2003, Jan Meyer y Ray Land publican el artículo original donde se definen los conceptos umbral como base de esta nueva teoría (72).

Un concepto umbral es la posibilidad docente de analizar una disciplina desde una visión novedosa. La caracterización de este hecho ha sido descrita por Land y Meyer.

« [...] in certain disciplines there are 'conceptual gateways' or 'portals' that lead to a previously inaccessible, and initially perhaps 'troublesome', way of thinking about something. A new way of understanding, interpreting, or viewing something may thus emerge – a transformed internal view of subject matter, subject landscape, or even world view. »⁹⁰

⁸⁸Shulman L.S. (2005) Pedagogies of Uncertainty. *Liberal Education* 91(2):18-25.

⁸⁹«When education is presented as personal *transformation* it becomes more difficult, indeed probably impossible, to commodify. Transformation is not consumed; it is undergone. It lends itself less easily to prediction, standardised outcome, pricing, comparisons, monitoring and control.» Land, R. (2016) *Toil and Truble. Threshold Concepts in Practice*. Sense Publishers.

⁹⁰Land R. Meyer H.F. Threshold concepts and troublesome knowledge (2): Epistemological considerations and a conceptual framework for teaching and learning. *Higher Education*. 2005; 49: 373–388.

Los conceptos umbral de una disciplina se definen por cuatro características. Un concepto umbral es *transformador*, es decir, ocasiona un cambio significativo en la percepción de un sujeto; es *irreversible*, es decir, difícilmente olvidado una vez este se ha adquirido; es, además, *integrador*, dado que expone las relaciones previamente no descritas entre dicho concepto y otras áreas del conocimiento; y, por último, un concepto umbral es también *problemático*, puesto que la transición que implica entre el conocimiento habitual y el nuevo espacio cognitivo y social abierto genera también una dificultad, una experiencia de acceso al mismo difícil y compleja. Este espacio, o nuevo modo de discernir acerca de una disciplina, se encuentra, a su vez, delimitado; las fronteras del mismo vienen dadas por las relaciones de poder establecidas en el seno de la comunidad científica⁹¹. La adquisición de un concepto umbral requiere, por lo tanto, un reposicionamiento del sujeto, una variación de su lenguaje y, por ello también, un cambio del propio discurso empleado. Como consecuencia, el aprendizaje de un concepto umbral no está vinculado de manera exclusiva a una cuestión teórica, sino que su adquisición se liga al discurso, a la modificación del propio lenguaje y, por esta razón, implica también una subversión de la identidad. En este sentido, el educando se transforma a medida que su relación con la disciplina en estudio se desarrolla. En relación al vínculo entre el aprendizaje de los conceptos umbral de una disciplina, el lenguaje y la identidad, Mayer y Land han escrito lo siguiente.

«It is hard to imagine any shift in perspective that is not simultaneously accompanied by (or occasioned through) an extension of the student's use of language. [...] It might involve natural language, formal language or symbolic language. [...] as students acquire threshold concepts, and extend their use of language in relation to these concepts, there occurs also a shift in the learner's subjectivity, a repositioning of the self. [...] What is being emphasised here is the inter-relatedness of the learner's identity with thinking and language. Threshold concepts lead not only to transformed thought but to a transfiguration of identity and adoption of an extended discourse.»⁹²

⁹¹«It was suggested further that the new 'conceptual space' opened up by such transfigured thought is in turn bounded, possessing terminal frontiers, bordering with thresholds into new conceptual spaces. The determination of such boundaries, however, immediately raises questions relating to hierarchy and relations of power within learning environments and academic communities.» Land, R. Meyer, H.F.(2005) Threshold concepts and troublesome knowledge (2): Epistemological considerations and a conceptual framework for teaching and learning. Higher Education. 49: 373–388.

⁹²Land, R. Meyer, H.F. (2005) Threshold concepts and troublesome knowledge (2): Epistemological considerations and a conceptual framework for teaching and learning. Higher Education. 49: 373–388.

El empleo de un nuevo discurso es un proceso costoso en materia de tiempo. Esta variación del lenguaje y la identidad, como consecuencia de un nuevo modo de entender la disciplina o la ciencia en cuestión, tiene lugar en un espacio definido por Meyer y Land como estado liminal ⁹³. El estado liminal, derivado de la palabra latina *limen* (límite o frontera) alude al lugar ocupado por el sujeto que transita entre el modelo conceptual tradicional y la nueva visión ofrecida por el aprendizaje del concepto umbral. Es el territorio donde se desarrolla la resistencia al cambio en el discente y la dificultad pedagógica en el docente, pero también la irreversibilidad de la modificación conceptual. El educando se establece en este espacio liminal cuando trata de analizar la disciplina bajo nuevos presupuestos; y la aparición de una confrontación entre las nociones habituales y la nueva terminología es, por ello, el mejor garante de su establecimiento. Meyer y Land han vinculado este estado de transición conceptual con ciertos momentos de la evolución del ser humano.

«These ethnographical examples relate primarily to liminality in life cycles. The important aspect of looking at other cultures is that it is easier to make objective generalisations. The concept of the ‘betwixt and between’ liminal state then becomes easy to recognise in contemporary western culture – think, for instance, of the wedding ceremony where the ‘threshold’ ceremony is followed by a ‘liminal’ honeymoon. Think, too, of funerary ceremonies where the period from death to inhumation (or cremation) is equally ‘liminal’. »⁹⁴

Y, más adelante, Meyer explica también las consecuencias que la liminalidad presenta en el nuevo marco pedagógico de los conceptos umbral.

«The comparison is useful for our purposes for a number of reasons. First the rituals or states of liminality which Turner analyses tend to be transformative in function, and usually involve an individual or group being altered from one state into another. Second as a result of the ritual the participating individual acquires new knowledge and subsequently a new status and identity within the community. This transition however is

⁹³El concepto de liminalidad es tomado por Meyer y Land a partir de los estudios etnográficos de Turner y Gennep. Como han escrito a este propósito Land y Meyer «This notion is drawn from the seminal ethnographical studies conducted by van Gennep (1960) and Turner (1969) into central social rituals, such as rites of passage associated with the initiation of adolescent boys into manhood amongst traditional peoples. Turner adopted the term ‘liminality’ (from Latin *limen*, ‘boundary or threshold’) to characterise the transitional space/time within which the rites were conducted.» Land, R. Meyer, H.F.(2005) Threshold concepts and troublesome knowledge (2): Epistemological considerations and a conceptual framework for teaching and learning. *Higher Education*. 49: 373–388.

⁹⁴Op.cit; p.386

often problematic, troubling, and frequently involves the humbling of the participant. [...] Third the transformation can be protracted, over considerable periods of time, and involve oscillation between states, often with temporary regression to earlier status. Adolescence, for example, as an identified liminal state within modern Western cultures, often involves oscillation between states of childhood and adulthood. [...] It would appear however, that once the state of liminality is entered, though there may be temporary regression, there can be no ultimate full return to the pre-liminal state. »⁹⁵

En la práctica, el modelo de los conceptos umbral ha sido aplicado en distintas disciplinas, entre ellas, la economía, el derecho, la medicina, las matemáticas y la histología (73, 74).

A modo de conclusión, la descripción del cambio de paradigma requiere, además de una formulación teórica, y de una propuesta metodológica, una teoría pedagógica para su enseñanza. Este último punto constituye un aspecto fundamental pues los nuevos paradigmas necesitan, no solo ser teorizados o identificados, sino también ser enseñados a la comunidad educativa. El propio T.S. Kuhn insistió, a lo largo de "*La estructura de las revoluciones científicas*" (3), en la idea de que el nuevo paradigma establece su dominio gracias a la educación en él de los futuros hombres y mujeres de la ciencia.

«El estudio de los paradigmas [...] prepara fundamentalmente al estudiante para convertirse en miembro de la comunidad científica particular en la que habrá de trabajar más adelante. Puesto que en ella se encuentra con personas que aprendieron los fundamentos de su campo con los mismos modelos concretos, su práctica subsiguiente rara vez despertará discrepancias expresas sobre cuestiones fundamentales.»⁹⁶

En este sentido, la nueva acepción del cuerpo humano construido requiere también una pedagogía diferente, una enseñanza que permita al alumnado la visión actual de la estructura corporal. El modelo de los conceptos umbral, dado que establece su fundamento en la transformación del sujeto con el aprendizaje, constituye el sistema pedagógico ideal para la docencia del nuevo paradigma. La cuestión a analizar es cuáles son los conceptos umbral de la ingeniería tisular (disciplina que ha efectuado la transición entre el paradigma descriptivo y el paradigma constructivo) sobre los que asentar la docencia médica en el siglo XXI. Como ya se ha afirmado con anterioridad, el método más adecuado para la identificación de los mismos está representado por el

⁹⁵Op.cit; p.376

⁹⁶Op.cit; p.115.

estudio de la producción científica en ingeniería de tejidos mediante el uso de técnicas bibliométricas.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general:

El objetivo general consiste en identificar el cambio de paradigma de una medicina descriptiva a una medicina constructiva mediante el estudio bibliométrico de la totalidad de la producción científica en ingeniería tisular, desde 1991 hasta 2016, a partir del análisis evolutivo de los conceptos umbral de dicha disciplina.

4.2. Objetivos específicos:

A partir del objetivo general descrito, los objetivos específicos de la presente Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Evaluar la potencialidad del análisis bibliométrico para conocer la evolución de una disciplina emergente, como la ingeniería tisular, a partir de sus conceptos umbral.
2. Analizar el patrón de evolución bibliométrico a partir del estudio de las tendencias globales de crecimiento de la ingeniería tisular como área de investigación emergente.
3. Analizar la estructura cognitiva subyacente a la ingeniería tisular mediante el empleo de técnicas de análisis de mapas científicos y la utilización del corpus de palabras clave de todos los artículos publicados sobre ingeniería tisular en el periodo de estudio considerado.
4. Analizar la estructura social subyacente a la ingeniería tisular mediante el empleo de técnicas de análisis de mapas científicos y la utilización del conjunto de autores, instituciones y países de todos los artículos publicados sobre ingeniería tisular en el periodo de estudio considerado.
5. Identificar la presencia del sustrato cognitivo de la ingeniería tisular en los libros actuales de referencia del personal sanitario de especialidades médicas, quirúrgicas, medico-quirúrgicas y básicas con el objeto de determinar el impacto del mismo en la conformación del nuevo paradigma constructivo de la Medicina.

5. Metodología

5.1. Obtención del *corpus* de literatura científica de la ingeniería tisular.

Los datos empleados en este estudio han sido obtenidos a partir de la base de datos Web of Science (WoS) del Instituto para la Información Científica (Institute for Scientific Information) (ISI) (Philadelphia, PA)⁹⁷. La base de datos de WoS se considera una de las más importantes para la obtención de información acerca de diferentes publicaciones científicas. La misma contiene datos sobre la producción de 8917 revistas y 31.859 documentos para distintas áreas del conocimiento. Los resultados acerca de las citas recibidas provistos por la base del ISI constituyen una ventaja de WoS frente a otras fuentes de información de acceso público como, por ejemplo, MedLine.

Los documentos analizados han sido obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda (“TISSUE ENGINEER*”) OR (“TISSUE-ENGINEER*”). La misma se introdujo como código de búsqueda en la colección expandida de SCI (SCI-Expanded Collection) y, en concreto, para un período de tiempo comprendido entre el año 1991 y el año 2016. La base de datos de WoS emplea tanto las palabras clave de autor (*author’s keywords*) como las *keywords plus*. Las diferencias entre ambos tipos han sido analizadas en algunas publicaciones (75).

5.2. Análisis bibliométrico.

5.2.1. Análisis de las tendencias globales de la ingeniería tisular.

El *corpus* documental de la disciplina fue analizado, en primer lugar, según un modelo descriptivo. Y en este sentido, los documentos obtenidos se analizaron según su tipo documental. Asimismo, tras la distribución por tipología documental, los artículos científicos fueron analizados según su lenguaje de publicación, fuente de publicación, autoría del documento, institución de referencia, país de publicación y número de citas.

De manera posterior, la evolución de la disciplina se analizó en función de su estructura cognitiva y su estructura social. En este caso, el *software* bibliométrico empleado fue, en el estudio conceptual, SciMAT (64), y, en el estudio social, VOSviewer (65).

⁹⁷Disponible para su consulta online en <https://www.fecyt.es/es/recurso/web-science>

5.2.2. Análisis de la estructura cognitiva de la ingeniería tisular mediante el empleo de SciMAT.

SciMAT (Science Mapping Analysis Tool) es un software bibliométrico desarrollado para la construcción de mapas de la ciencia (64). El mapeo científico, o mapeo bibliométrico, constituye un área destacada dentro del campo de la bibliometría (60) y consiste en la representación espacial del modo en que las disciplinas, áreas del conocimiento, especialidades, autores individuales o documentos se relacionan entre sí (62).

SciMAT permite llevar a cabo la construcción de mapas de la ciencia a través de los siguientes procedimientos: (i) incorpora los módulos necesarios para llevar a cabo el análisis de mapeo científico; (ii) permite construir la mayor parte de las redes bibliométricas gracias al empleo de diferentes medidas de similitud en el proceso de normalización de la red y, de manera posterior, aplicar los algoritmos de *clustering* necesarios para construir el mapa; (iii) implementa una cantidad suficiente de herramientas de procesamiento; (iv) permite la construcción de mapas de la ciencia a través de indicadores bibliométricos basados en citas y (v) permite llevar a cabo el análisis conceptual en un sentido longitudinal, hecho que resulta esencial debido al crecimiento de la ingeniería tisular desde su aparición hasta la actualidad (25).

El flujo de trabajo de SciMAT puede dividirse en los siguientes cuatro pasos:

- *Normalización por singulares, plurales y distancias de Levenshtein.* Como consecuencia del carácter multidisciplinar de la ingeniería de tejidos y de la acumulación de documentos en los últimos años, el proceso de normalización de la información resultó esencial. Se ha llevado a cabo un análisis para palabras generales y palabras de parada (*stop words*). Por tanto, términos que por su generalidad no desempeñan un papel importante en la comprensión de la ingeniería tisular (por ejemplo, sistema o salud) fueron desechados. Además, un análisis de eliminación de palabras duplicadas fue también necesario. En este sentido, palabras que aludían a la misma noción pero que estaban expresadas mediante términos diferentes (por ejemplo, *bone morphogenetic protein 2* o *bone-morphogenetic-protein-2* o *BMP-2*) fueron normalizadas por singulares, plurales y distancias de Levenshtein para homogeneizar el conjunto de palabras clave.

- *Construcción de la red basada en las unidades de análisis.* De manera general, SciMAT lleva a cabo la construcción de redes temáticas a partir del análisis de co-palabras. Este método bibliométrico, descrito por Callon de manera original, se basa en el análisis de la co-ocurrencia de términos, es decir, de su aparición conjunta en un mismo documento (76, 77). En este sentido, la mayor co-ocurrencia entre palabras clave define su aparición conjunta con una mayor frecuencia dentro del conjunto documental; los temas generados a partir de dicha matriz de co-ocurrencia son el resultado de aplicar un algoritmo de clustering a la matriz. En concreto, SciMAT emplea el algoritmo de centros simples para la construcción de redes temáticas a partir de una matriz de co-ocurrencia de términos. Los temas obtenidos representan los grupos de palabras clave seleccionados por los diferentes investigadores y revistas para el desarrollo de la disciplina. De manera posterior y con el objetivo de representar dichos temas en un eje de coordenadas, SciMAT construye un diagrama estratégico donde el volumen de las esferas representa el número de documentos publicados que contienen las palabras clave y donde el valor indicado entre paréntesis alude al número total de citas recibidas por este conjunto de documentos.
- *Distribución en el plano de los temas de investigación.* La distribución de los temas en un diagrama estratégico de dos dimensiones es llevada a cabo por SciMAT en base a dos parámetros: la centralidad de Callon y la densidad de Callon (76, 77). La caracterización de un tema cualquiera de la red es posible de dos modos, mediante su análisis de centralidad o de densidad. En primer lugar, mediante la centralidad de Callon. La centralidad mide, para un tema dado, la intensidad de las relaciones que lo vinculan con el resto de temas de la red. Cuanto más intenso es este vínculo, el tema designa más a un grupo de problemas considerados cruciales para la comunidad científica (77). Por otro lado, la densidad de Callon mide la fuerza de las relaciones que unen a las diferentes palabras que forman un tema concreto. Cuanto más fuerte es esta relación, más coherente y estable es el conjunto de problemas que conforman el tema. Los valores obtenidos permiten comprender un área científica como un conjunto de temas susceptibles de distribución en cuatro cuadrantes (64):

(a) *Temas motores (M)*: presentan una densidad alta y una centralidad alta, constituyen los temas más desarrollados de la disciplina en estudio (cuadrante superior derecho).

(b) *Temas básicos y transversales (BT)*: presentan una baja densidad y una alta centralidad, constituyen, por tanto, temas compartidos por varias disciplinas y su fundamento está bien definido (cuadrante inferior derecho).

(c) *Temas emergentes o temas en desaparición (ED)*: presentan una baja densidad y una baja centralidad y representan áreas marginales del conocimiento. La distinción entre emergencia y desaparición requiere una evaluación prospectiva de la centralidad. Aquellos temas que muestran una centralidad creciente pueden considerarse temas emergentes, mientras que un descenso mantenido de la centralidad identifica a un tema en desaparición (cuadrante inferior izquierdo).

(d) *Temas altamente desarrolladas o aislados (HDI)*: presentan una alta densidad y una baja centralidad. Constituyen temas conectados de manera escasa con otros temas pertenecientes a la disciplina (cuadrante superior izquierdo).

- *Análisis e interpretación.* SciMAT emplea distintos indicadores bibliométricos para llevar a cabo el análisis y la interpretación de la distribución temática, así como la identificación de las áreas de interés (*h-index*, el número de documentos publicados o el número de citas recibidas); como criterio de inclusión se han considerado todos aquellos autores con un número mínimo de setenta artículos publicados y cien citas recibidas (78).

5.2.3. Análisis de la estructura social de la ingeniería tisular mediante el empleo de VOSviewer.

VOSviewer es un software bibliométrico desarrollado para la construcción y la visualización de mapas de la ciencia que presta una atención especial a la representación gráfica (65). La construcción de los mapas está basada en la noción de co-ocurrencia de diferentes ítems (autores, instituciones o países) en un conjunto documental. Por su

parte, la co-ocurrencia se define como la aparición simultánea de dos ítems en el mismo documento. El flujo de trabajo de VOSviewer está constituido por tres fases:

- *Construcción de la matriz de similitud.* VOSviewer cuantifica el número de veces que cualquier par de ítems aparecen de manera conjunta, dando lugar a una matriz de co-ocurrencia. Sin embargo, VOSviewer emplea como *input* para la construcción del mapa, no una matriz de co-ocurrencia, sino una matriz de similitud; esta se obtiene mediante la normalización de aquella. En este sentido el *software* emplea una medida de similitud (S_{ij} o índice de proximidad) como método para la corrección del número de co-ocurrencias entre cualquier par de ítems en relación al número total de co-ocurrencias generados por todos los ítems. El empleo del índice de proximidad como medida de asociación presenta una serie de ventajas frente a otros indicadores de similitud como el índice de Jaccard o el índice Cosine que han sido previamente analizadas (79).
- *Aplicación de la técnica de mapeo de VOS.* Los mapas de VOS muestran un grupo de puntos que representan a un conjunto de ítems en el espacio. La similitud entre dos ítems está relacionada con la distancia entre ambos en el mapa. Cuanto más cerca aparezcan dos ítems en el mapa, mayor número de documentos o de citas está compartiendo y, por tanto, mayor índice de proximidad presentan. VOSviewer dispone de cuatro tipos diferentes para la visualización del mapa (*density view*, *cluster density view*, *label view*, *scatter view*). En este caso, se ha empleado el mapa de densidad (*density view*) dado que este permite una mejor visualización de los temas importantes de un área. El mapa de densidad se construye en modo tal que cada punto tiene un color que oscila entre el azul y el rojo en función del número de ítems en la vecindad del punto y de los pesos de dichos ítems vecinos. El peso de un ítem depende de su índice de proximidad. Así, a mayor número de ítems en su vecindad y mayor peso de los mismos, el color del punto estará más cercano al rojo. Para la solución de la función de estrés que permite reducir a un mínimo las distancias entre dos puntos, VOSviewer emplea el algoritmo SMACOF (*Scaling by Majorizing a Complicated Function*). En cualquier caso, se trata de encontrar una estrategia de optimización que permita aproximar las distancias euclídeas entre cualquier par de ítems a un modelo ideal (80). Dos indicadores fueron empleados para la construcción de los mapas: el número de documentos

publicados y el número de citas recibidas. Esta aproximación permite una comprensión más detallada de la estructura social de la ingeniería tisular.

- *Traslación, rotación y reflexión.* La misma matriz de similitud puede dar lugar a diferentes mapas, no existiendo una solución óptima de modo único. Por esta razón, VOSviewer debe llevar a cabo un proceso de translación, rotación y reflexión de los mapas para obtener resultados consistentes. El resultado final es un mapa donde aquellos ítems que presentan un mayor número de conexiones están localizados de manera central y aquellos que presentan un menor número de conexiones están localizados en la periferia.

Por último, tanto el análisis llevado a cabo para la producción global de los documentos según su tipo documental, lenguaje de publicación, fuente de publicación, autoría del documento, institución de referencia, país de publicación y número de citas como para el caso del análisis sobre la estructura cognitiva y social de la ingeniería tisular se dividió la totalidad de la producción científica obtenida en tres periodos de tiempo: (1) desde 1991 hasta 1999, (2) desde 2000 hasta 2008, y (3) desde 2009 hasta 2016. La anterior subdivisión ha sido llevada a cabo por tres razones. En primer lugar, con el objetivo de facilitar la visualización de la evolución documental; en segundo lugar, con el fin de mejorar la identificación de las tendencias en cada período de tiempo; y, en último lugar, para homogeneizar el número total de documentos que aparecen en cada período, donde la producción científica se incrementaba a mayor ritmo conforme el estudio se acercaba al tiempo presente.

5.2.4. Análisis de la expresión vectorial de la ingeniería tisular en las ciencias médicas

Los conceptos identificados mediante el análisis cognitivo fueron agrupados posteriormente en tres vectores principales de la ingeniería tisular. La presencia de cada uno de los conceptos que integran dichos vectores principales fue analizada en la bibliografía médica de referencia para las especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. Las especialidades médicas evaluadas fueron la Hematología y Hemoterapia, la Medicina Interna, la Oncología Médica, la Neurología, la Pediatría, la Anestesia y la Cardiología. Las especialidades médico-quirúrgicas evaluadas fueron la Oftalmología y la Dermatología. Las especialidades quirúrgicas evaluadas fueron la Cirugía General, la Cirugía Ortopédica y Traumatológica y la Cirugía Vascul.

último, las especialidades básicas evaluadas fueron la Anatomía Patología, la Microbiología Clínica y la Farmacología Clínica. Los libros de referencia consultados para cada especialidad se pueden consultar en la Figura 1.

Categoría	Especialidad	Referencia
ESPECIALIDADES MÉDICAS	Hematología y Hemoterapia	Williams Hematology. 9th ed; 2016 (81)
	Medicina Interna	Harrison´s Principles of Internal Medicine. 19th ed; 2015 (82)
	Oncología Médica	Principles of Oncology. 6th ed; 2001 (83)
	Neurología	Bradley´s Neurology in Clinical Practice. 7th ed; 2016 (84)
	Pediatría	Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed; 2016 (85)
	Anestesia	Miller´s anesthesia. 8th ed; 2015 (86)
	Cardiología	Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed; 2001 (87)
ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS	Oftalmología	Oftalmología clínica. 7ª ed; 2011 (88)
	Dermatología	Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 6th ed; 2003 (89)
ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS	Cirugía General	Rosai and Ackerman´s Surgical Pathology. 11th ed; 2018) (90)
	Cirugía Ortopédica y Traumatológica	Apley´s System of Orthopaedics and Fractures. 9th ed; 2011 (91)
	Cirugía Vascular	Rutherford´s Vascular Surgery. 8th ed; 2014 (92)
ESPECIALIDADES BÁSICAS	Anatomía Patológica	Robbins Basic Pathology. 9th ed. Canada; 2013 (93),
	Microbiología Clínica	Sherris Medical Microbiology. An Introduction to Infectious Diseases. 4th ed; 2004 (94)
	Farmacología Clínica	Goodman & Gilman´s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed.; 2006 (95)

Figura 1. Libros de referencia de diferentes disciplinas médicas consultados en la presente Tesis Doctoral.

Con los datos anteriores se obtuvieron dos tipos de representaciones gráficas: diagramas de barras simples y diagramas de barras apiladas. En primer lugar, los diagramas de barras simples muestran la frecuencia de aparición de los términos que integran cada uno de los vectores en las diferentes especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. En segundo lugar, los diagramas de barras apiladas muestran la frecuencia de aparición comparada de cada uno de los tres vectores en cada especialidad médica.

La frecuencia de aparición de cada uno de los vectores conceptuales en las distintas especialidades analizadas se obtuvo a partir de las frecuencias de aparición de los términos que integran cada vector en cada uno de los libros de referencia.

6. Resultados

6.1. Resultados de la obtención del *corpus* de literatura científica de la ingeniería tisular.

Como consecuencia de la estrategia de búsqueda, la base de datos científica Web of Science recuperó un total de 41.588 documentos. La misma plataforma permitió descargar los metadatos de la totalidad de documentos para la realización del análisis bibliométrico.

6.2. Resultados del análisis bibliométrico.

6.2.1. Resultados del análisis de las tendencias globales de la ingeniería tisular.

6.2.1.1. Tipo documental

En relación a la división de los mismos según el tipo documental, el artículo original constituye el tipo de documento más frecuente y su aparición se constata en 31.859 documentos (76, 61%), tras él, las revisiones ocupan el segundo lugar con un total de 5.004 documentos (12,03%) y, en último término, 2.859 *meeting abstracts* (6,87%) y 1.866 actas o *proceeding articles* (4,48%) conforman el cuerpo documental de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016. La distribución de los mismos según el período de estudio se muestra en la Figura 2.

La producción global de documentos muestra una tendencia creciente y, en concreto, en los últimos años. La contribución más destacada aparece en caso del artículo original. Por su parte, las revisiones muestran una tendencia similar y las comunicaciones a congresos una aparición estable en el último período. Otros tipos documentales, como las actas evolucionan, sin embargo, siguiendo una tendencia decreciente, comportándose de este modo hasta la actualidad.

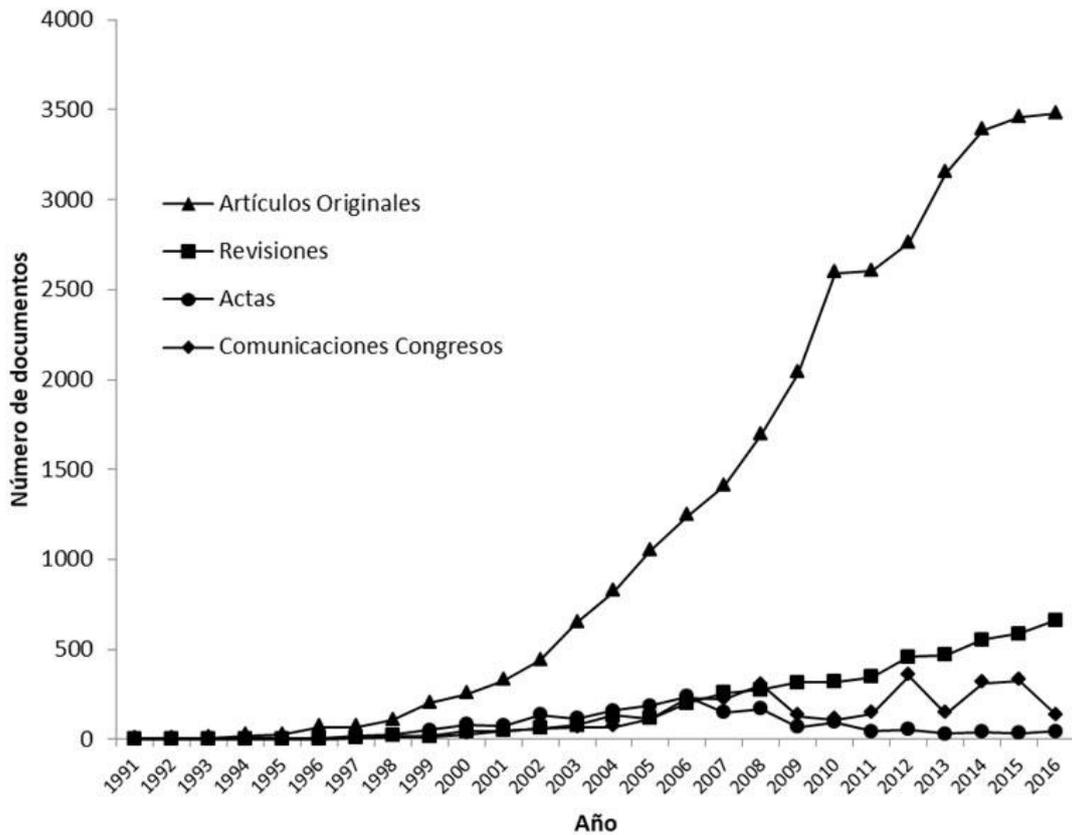


Figura 2. Evolución de las publicaciones sobre ingeniería tisular entre 1991 y 2016 en función del tipo documental.

En la Figura 3 se muestra la producción acumulativa por año. El patrón de crecimiento se puede ajustar a un modelo exponencial y potencial con un coeficiente de correlación, de manera respectiva, de $R^2 = 0.945$ y $R^2 = 0.9643$. El ajuste a un modelo polinómico de tercer grado muestra una correlación mayor ($R^2 > 0.999$). Esta elevada correlación permite que a partir de la función polinómica $y = 2.743x^3 - 24.195x^2 + 19.946x + 144.1$, pueda predecirse el comportamiento de la disciplina en años posteriores. Según este modelo polinómico, se estima que la literatura se duplique, de manera aproximada, en el

año 2023. Además, en el año 2027 la cantidad total de documentos será, según este patrón de crecimiento, el triple del número actual.

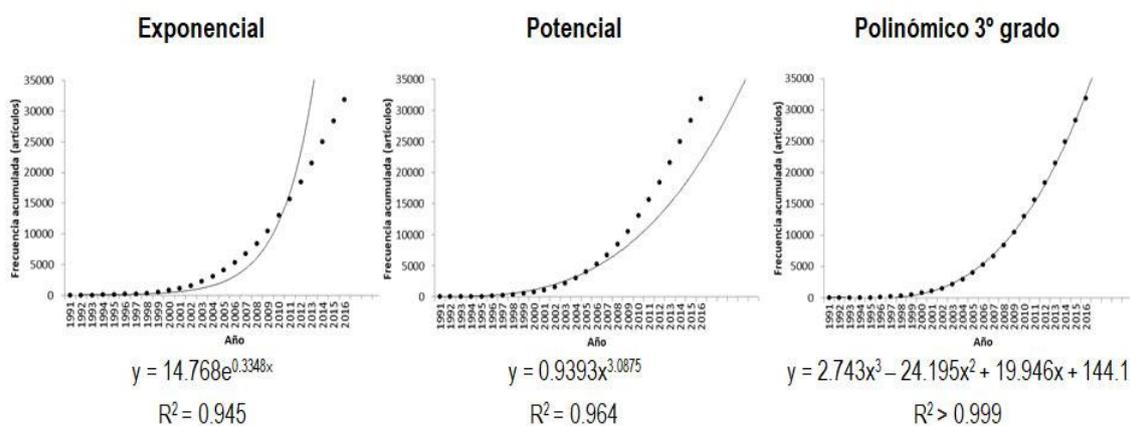


Figura 3. Producción acumulativa de los documentos sobre ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016. Evolución en función del ajuste a los modelos exponencial, potencial y polinómico de tercer grado

6.2.1.2. Lenguaje de publicación

En relación al lenguaje de publicación, el inglés constituye el idioma dominante en la mayor parte de los artículos (98,05%). Del total de publicaciones, una cantidad menor del 2% emplea un en un idioma diferente. En este caso, cabe citar el alemán (0,60%), el chino (0,52%), el coreano (0,43%), el francés (0,11%), el japonés (0,08%) y el español (0,05%).

6.2.1.3. Área de investigación

La distribución de los documentos en función del área procedente demuestra una mayor heterogeneidad conforme el tiempo se acerca al momento actual. Al inicio de la serie, en el año 1991, los documentos que contribuyen al corpus documental de la ingeniería tisular pueden dividirse en cinco áreas. Sin embargo, en el año 2016 más de 151 áreas diferentes contribuyen al desarrollo del conjunto de documentos publicados sobre ingeniería tisular. Esta evolución justifica tanto el crecimiento de la disciplina como su desarrollo interdisciplinar.

La Figura 4^a muestra la tasa de crecimiento de artículos agrupados en función de las áreas de investigación definidas por WoS. El incremento descrito en la producción y contribución puede apreciarse, de manera más evidente, en las categorías que corresponden a las áreas más productivas, es decir, “Material Science”,

“Engineering”, “Cell Biology” y “Biotechnology & Applied Microbiology”
 Además, las áreas de investigación definidas por WoS pueden agruparse en tres áreas temáticas (*Technology, Physical Sciences, y Life Sciences and Biomedicine*).

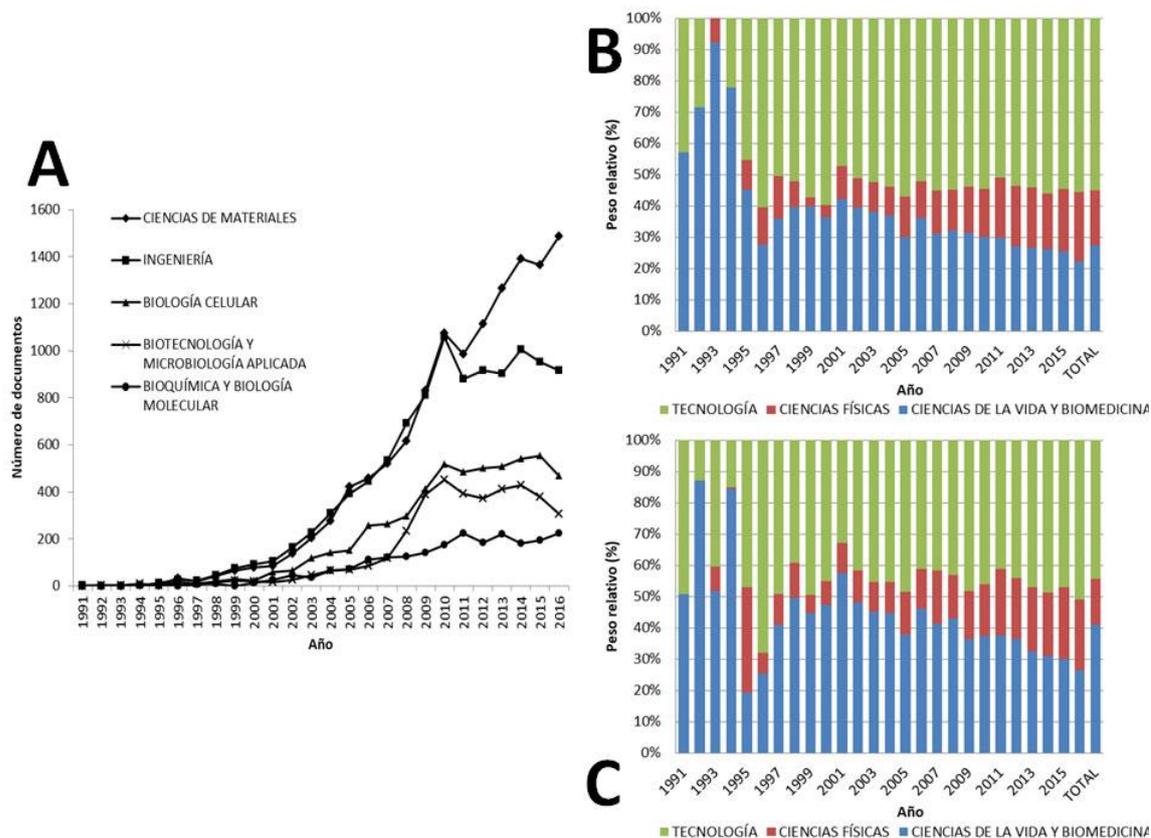


Figura 4. Evolución de la producción sobre ingeniería tisular agrupada según las categorías definidas por WoS entre los años 1991 y 2016. Material Science, Engineering y Cell Biology representan las áreas más productivas (A). Peso relativo de los documentos (B) y de las citas recibidas por los documentos sobre ingeniería tisular (C). WoS, Web of Science.

Los resultados obtenidos en el estudio muestran que la contribución mayor a la publicación de artículos en ingeniería tisular corresponde a la categoría “Technology” (Fig. 4B). En concreto, el análisis de todos los documentos demuestra que el 55,10% se encuentran localizados en el área “Technology”, el 27,26% en el área “Life Sciences and Biomedicine” y, por último, el 17,64% derivan del área “Physical Sciences”. La contribución de las ciencias físicas al desarrollo de la ingeniería tisular muestra una tendencia creciente, de manera especial, entre los años 2000 y 2006. Por otra parte, las ciencias biomédicas muestran una contribución decreciente en comparación con las anteriores. El papel desarrollado por el área tecnológica permanece constante a lo largo

de la última década con más de un 50% de artículos que contribuyen al cuerpo documental de la ingeniería tisular.

Cuando se lleva a cabo el análisis en función del número de citas, la distribución por áreas temáticas muestra un patrón de crecimiento similar al caso anterior (Fig.4C). El área correspondiente a “Technology” contribuye de manera desatada frente a las ciencias biomédicas y a las ciencias físicas. Por tanto, si bien la ingeniería tisular tiene un carácter multidisciplinar son las áreas de investigación relacionadas con la Tecnología (Ciencia de Materiales, Ingeniería,...) las que presentan mayor peso en la evolución de la disciplina estudiada en la presente Tesis Doctoral.

6.2.1.4. Revista de publicación

Un total de 2070 revistas han contribuido, con al menos un artículo, a la producción global de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016. El número total de artículos publicados en ese período que han sido evaluados asciende a 31.859 trabajos. Sin embargo, 1380 revistas (66,67%) han publicado menos de cinco documentos, considerándose, por tanto, fuentes minoritarias en la producción de esta disciplina. Estos resultados están en acuerdo con la ley de dispersión de la bibliografía científica descrita por Bradford, es decir, que la mayoría de los documentos publicados en un área proceden de una minoría de fuentes como ha indicado Spinak (56). La Tabla 1 muestra las veinte revistas más productivas de ingeniería tisular en cada período de estudio. Las expresiones destacadas en negrita muestran las revistas que agrupan el 25% de las publicaciones en cada período y, por tanto, constituyen los núcleos de Bradford (conjuntos de revistas de producción destacada) en ingeniería tisular.

Un total de ocho revistas conforman el grupo más destacado y, en concreto, el 15% de la producción se debe a tres revistas: *Biomaterials*, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* y *Tissue Engineering Part A*. Los resultados obtenidos en el período 2009-2006 muestran un comportamiento similar a la distribución global, en probable relación al crecimiento exponencial de la disciplina, en la que el 73,48% de los artículos han sido publicados en los últimos siete años. Por su parte, los períodos 1991-1999 y

1991-1999			2000-2008			2009-2016			TOTAL		
<i>Título de revista</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Título de revista</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Título de revista</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Título de revista</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Biomaterials	56	10,79	Biomaterials	1010	12,83	Biomaterials	1338	5,75	Biomaterials	2404	7,60
J Biomed Mater Res	52	10,02	Tissue Eng	597	7,58	Tissue Eng Part A	1015	4,36	J Biomed Mater Res Part A	1475	4,66
Biotechnol Bioeng	31	5,97	J Biomed Mater Res Part A	500	6,35	J Biomed Mater Res Part A	975	4,19	Tissue Engin Part A	1103	3,48
<i>Tissue Eng</i>	26	5,01	<i>Biomacromolecules</i>	176	2,23	Acta Biomaterialia	947	4,07	Acta Biomaterialia	1035	3,27
<i>J Biomater Sci Polym Ed</i>	19	3,66	<i>J Biomed Mater Res Part B</i>	137	1,74	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	523	2,25	Tissue Eng	623	1,97
<i>Cell Transplant</i>	13	2,50	<i>J Mater Sci Mater Med</i>	122	1,55	J Tissue Eng Regen Med	459	1,97	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	523	1,65
<i>Clin Plast Surg</i>	13	2,50	<i>J Biomed Mater Res</i>	121	1,54	Tissue Eng Part C Methods	425	1,83	J Tissue Eng Regen Med	514	1,62
<i>J Mater Sci Mater Med</i>	12	2,31	<i>Biotechnol Bioeng</i>	118	1,50	J Mater Sci Mater Med	367	1,58	J Mater Sci Mater Med	501	1,58
<i>Ann Biomed Eng</i>	11	2,12	<i>J Biomater Sci Polym Ed</i>	114	1,45	<i>Plos One</i>	350	1,50	<i>Biomacromolecules</i>	489	1,54
<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	10	1,93	<i>Ann Biomed Eng</i>	103	1,31	<i>Biomacromolecules</i>	313	1,35	<i>Tissue Eng Part C Methods</i>	444	1,40
<i>Gen Eng News</i>	8	1,54	<i>Acta Biomaterialia</i>	88	1,12	<i>RSC Adv</i>	302	1,30	<i>J Biomed Mater Res Part B</i>	403	1,27
<i>MRS Bulletin</i>	8	1,54	<i>Tissue Eng Part A</i>	88	1,12	<i>ACS Appl Mater Interfaces</i>	267	1,15	<i>J Biomater Sci Polym Ed</i>	385	1,22
<i>Macromolecules</i>	8	1,54	<i>J Orthop Res</i>	85	1,08	<i>J Biomed Mater Res Part B</i>	266	1,14	<i>Plos One</i>	360	1,14
<i>Biotechnol Prog</i>	7	1,35	<i>Artif Organs</i>	80	1,02	<i>J Mater Chem B Mater Biol Med</i>	263	1,13	<i>Ann Biomed Eng</i>	323	1,02
<i>J Cell Biochem</i>	7	1,35	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	68	0,86	<i>J Biomater Sci Polym Ed</i>	252	1,08	<i>Biotechnol Bioeng</i>	312	0,99
<i>J Orthop Res</i>	6	1,16	<i>J Biomech</i>	57	0,72	<i>Biomed Mater</i>	230	0,99	<i>RSC Adv</i>	302	0,95
<i>Cytotechnology</i>	6	1,16	<i>Int J Artif Organs</i>	56	0,71	<i>Ann Biomed Eng</i>	209	0,90	<i>ACS Appl Mater Interfaces</i>	267	0,84
<i>Nat Biotechnol</i>	6	1,16	<i>Macromol Biosci</i>	55	0,70	<i>Colloids Surf B Biointerfaces</i>	209	0,90	<i>Biomed Mater</i>	266	0,84
<i>Laryngorhinootologie</i>	6	1,16	<i>J Tissue Eng Regen Med</i>	55	0,70	<i>Carbohydr Polym</i>	201	0,86	<i>J Mater Chem B Mater Biol Med</i>	263	0,83
<i>In Vitro Cell Dev Biol Anim</i>	6	1,16	<i>Osteoarthritis Cartilage</i>	53	0,67	<i>J Appl Polym Sci</i>	180	0,77	<i>Macromol Biosci</i>	231	0,73

Tabla 1. Análisis de las fuentes de producción sobre ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016. En negrita se muestran las revistas que constituyen en cada período el núcleo de Bradford para el 25% de la producción global.

2000-2008 muestran núcleos de Bradford más reducidos, en este caso solo tres revistas son responsables del 25% de los documentos publicados. La revista *Biomaterials*, como la fuente más destacada de producción en los tres períodos de estudio reporta un porcentaje mayor de documentos en las etapas iniciales. En concreto, la producción varía de un 10,79% en el primer período a un 5,75% en el período segundo. Resultados similares aparecen en la revista *Biomedical Materials Research*, cuya producción decrece desde un 10,02% entre 1991-1999 hasta un 5,33% entre 2009-2016. Los resultados anteriores implican, no solo variaciones en el número de publicaciones en función de la revista analizada, sino también la emergencia de un número creciente de revistas que contribuyen a la producción general.

El análisis de distribución de las revistas también pone de relieve la aparición con el tiempo de publicaciones en cuyo título figura el nombre de la disciplina, como es el caso de *Tissue Engineering* o *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. El surgimiento de revistas específicas sobre ingeniería tisular es una prueba más del auge y la consolidación de la disciplina dentro de la comunidad científica.

6.2.1.5. Países

El estudio de la contribución por países demuestra que Estados Unidos constituye el país más relevante en términos de producción científica, con un 27,75% del total de documentos publicado (8.782 documentos). Tras Estados Unidos, China representa el segundo país más destacado con 4836 documentos (15,28%), seguida por Alemania (5,95%), Japón (5,77%) y Corea del Sur (5,13%).

La tendencia creciente en la contribución china constituye un hecho de interés, en concreto, existe una variación del 0,19% del total de documentos en el primer período al 17,84% en el período 2009-2016. La Tabla 2 resume la contribución de los veinte países más destacados expresada en número total de documentos y cantidad porcentual respecto al total.

De manera global, la diversidad es evidente, no solo en relación al número de países que generan documentos sobre la disciplina, sino también al modelo de distribución de los mismos, donde el número de países con más de diez documentos publicados fue 4 (14,81%) en el período 1991-1999, 32 (60,38%) en el período 2000-2008 y 53 (63,86%) en 2009-2016 (datos no mostrados).

1991-1999			2000-2008			2009-2016			TOTAL		
<i>País</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>País</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>País</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>País</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>EEUU</i>	281	54,14	<i>EEUU</i>	2804	35,61	<i>EEUU</i>	5697	24,49	<i>EEUU</i>	8782	27,75
<i>Alemania</i>	42	8,09	<i>China</i>	685	8,70	<i>China</i>	4150	17,84	<i>China</i>	4836	15,28
<i>Japón</i>	40	7,71	<i>Japón</i>	664	8,43	<i>Corea del Sur</i>	1272	5,47	<i>Alemania</i>	1884	5,95
<i>Canadá</i>	21	4,05	<i>Alemania</i>	611	7,76	<i>Alemania</i>	1231	5,29	<i>Japón</i>	1825	5,77
<i>Italia</i>	10	1,93	<i>Inglaterra</i>	514	6,53	<i>Japón</i>	1121	4,82	<i>Corea del Sur</i>	1623	5,13
<i>Corea</i>	10	1,93	<i>Corea</i>	341	4,33	<i>Inglaterra</i>	891	3,83	<i>Inglaterra</i>	1414	4,47
<i>Suiza</i>	10	1,93	<i>Italia</i>	278	3,53	<i>Italia</i>	835	3,59	<i>Italia</i>	1123	3,55
<i>Inglaterra</i>	9	1,73	<i>Holanda</i>	232	2,95	<i>India</i>	724	3,11	<i>Canadá</i>	893	2,82
<i>Holanda</i>	6	1,16	<i>Canadá</i>	224	2,84	<i>Canadá</i>	648	2,79	<i>India</i>	772	2,44
<i>Australia</i>	5	0,96	<i>Suiza</i>	187	2,37	<i>Irán</i>	577	2,48	<i>Holanda</i>	708	2,24
<i>Francia</i>	4	0,77	<i>Singapur</i>	160	2,03	<i>Australia</i>	474	2,04	<i>Taiwán</i>	619	1,96
<i>Turquía</i>	4	0,77	<i>Taiwán</i>	146	1,85	<i>Holanda</i>	470	2,02	<i>Irán</i>	598	1,89
<i>Escocia</i>	3	0,58	<i>Francia</i>	144	1,83	<i>Taiwán</i>	470	2,02	<i>Francia</i>	582	1,84
<i>Taiwán</i>	3	0,58	<i>España</i>	80	1,02	<i>Francia</i>	434	1,87	<i>Australia</i>	553	1,75
<i>Bélgica</i>	2	0,39	<i>Australia</i>	74	0,94	<i>España</i>	415	1,78	<i>Singapur</i>	550	1,74
<i>Finlandia</i>	2	0,39	<i>Austria</i>	67	0,85	<i>Singapur</i>	390	1,68	<i>Suiza</i>	512	1,62
<i>Austria</i>	1	0,19	<i>Israel</i>	59	0,75	<i>Portugal</i>	348	1,50	<i>España</i>	495	1,56
<i>República Checa</i>	1	0,19	<i>Suecia</i>	57	0,72	<i>Suiza</i>	315	1,35	<i>Portugal</i>	393	1,24
<i>China</i>	1	0,19	<i>Bélgica</i>	52	0,66	<i>Brasil</i>	237	1,02	<i>Brasil</i>	265	0,84
<i>Dinamarca</i>	1	0,19	<i>Turquía</i>	50	0,63	<i>Turquía</i>	204	0,88	<i>Turquía</i>	258	0,82

Tabla 2. Análisis de la producción sobre ingeniería tisular en función del país entre los años 1991 y 2016.

6.2.1.6. Instituciones y centros de investigación

La Universidad de Harvard (3,00%), la Universidad de California (2,60%), y el Instituto Tecnológico de Massachusetts (1,81%) constituyen las tres instituciones que más artículos sobre ingeniería tisular publican en el período evaluado. De manera conjunta con la Academia China de Ciencias (1,78%) y la Universidad de Londres (1,72%) conforman los cinco centros de investigación que contribuyen de manera más relevante a la producción en ingeniería tisular, aglutinando más de un 10% de la producción global entre 1991 y 2016.

Durante la etapa inicial del desarrollo de la ingeniería de tejidos (1991-1999) una mayoría de centros ubicados en Estados Unidos establecieron las bases para el crecimiento posterior de la disciplina en colaboración con algunas universidades alemanas y japonesas. A partir del año 2000, la contribución creciente de las instituciones asiáticas, como la Academia China de Ciencias, la Universidad de Shanghai Jiao Tong o la Universidad Nacional de Singapur ha conllevado que estas aparezcan, en la actualidad, entre los diez centros más productivos y, por ende, representen también instituciones cruciales para el desarrollo de la disciplina. Un resumen del análisis en función de los centros de investigación aparece en la Tabla 3.

6.2.1.7. Autoría de los documentos

Un total de 67.231 autores han contribuido a la producción global de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016. No obstante, la mayoría de autores contribuyen con una publicación al campo, en concreto, el 41,081 % de los autores han publicado solo un artículo. En este sentido, el 0,3% de los autores están vinculados al 50% de los artículos en ingeniería tisular, hecho que demuestra el cumplimiento de la ley de Lotka para la producción científica. En el período analizado, el número de autores y el número de contribuciones se relacionan según la función $y = 87120/x^{2.4}$ ($R^2 = 0,981$) lo que obedece a una relación inversa entre el número de autores y el número de contribuciones. De hecho, los veinte primeros autores más productivos han participado en un 10% del total de artículos (Tabla 4).

Cuando se analiza la producción global en los tres períodos, los autores más destacados son Rui L. Reis, Dave L. Kaplan y Antonios G. Mikos. En la primera etapa de

1991-1999			2000-2008			2009-2016			TOTAL		
<i>Institución</i>	<i>N</i>	<i>%</i>									
<i>Massachussets Institute of Technology</i>	63	12.14	<i>Harvard University</i>	340	4.32	<i>University of California System</i>	575	2.47	<i>Harvard University</i>	952	3.00
<i>Harvard University</i>	55	10.60	<i>University of California System</i>	229	2.91	<i>Harvard University</i>	557	2.39	<i>University of California System</i>	823	2.60
<i>University of Michigan</i>	29	5.59	<i>Massachussets Institute of Technology</i>	213	2.71	<i>Chinese Academy of Sciences</i>	457	1.96	<i>Massachusetts Institute of Technology</i>	573	1.81
<i>Rice University</i>	24	4.62	<i>Rice University</i>	181	2.30	<i>Shanghai Jiao Tong University</i>	445	1.91	<i>Chinese Academy of Sciences</i>	563	1.78
<i>University of California System</i>	19	3.66	<i>University of Michigan</i>	181	2.30	<i>Sichuan University</i>	376	1.61	<i>University of London</i>	544	1.72
<i>VA Boston Healthcare System</i>	19	3.66	<i>Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education</i>	168	2.13	<i>University of London</i>	374	1.60	<i>Shanghai Jiao Tong University</i>	506	1.60
<i>Massachusetts General Hospital</i>	17	3.28	<i>University of London</i>	164	2.08	<i>National University of Singapore</i>	337	1.45	<i>Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education</i>	504	1.59
<i>Humbolt University of Berlin</i>	14	2.70	<i>National University of Singapore</i>	155	1.97	<i>Universidade do Minho</i>	330	1.42	<i>University of Michigan</i>	502	1.58
<i>Kyoto University</i>	14	2.70	<i>VA Boston Healthcare System</i>	151	1.92	<i>Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education</i>	324	1.39	<i>National University of Singapore</i>	492	1.55
<i>Northwestern University</i>	13	2.51	<i>University System of Georgia</i>	149	1.89	<i>Massachussets Institute of Technology</i>	297	1.27	<i>Sichuan University</i>	438	1.38
<i>Free University of Berlin</i>	12	2.31	<i>Imperial College London</i>	133	1.69	<i>University of Michigan</i>	292	1.25	<i>University System of Georgia</i>	409	1.29
<i>Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education</i>	12	2.31	<i>Georgia Institute of Technology</i>	131	1.66	<i>Centre Nationale de la Reserche Scientifique</i>	280	1.20	<i>Rice University</i>	403	1.27
<i>University of Munich</i>	12	2.31	<i>University of Pennsylvania</i>	129	1.64	<i>University College London</i>	263	1.13	<i>Universidade do Minho</i>	380	1.20

Tabla 3. Análisis de la producción sobre ingeniería tisular en función de la institución de origen entre los años 1991 y 2016.

1991-1999			2000-2008			2009-2016			TOTAL		
<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Langer, R.</i>	42	8.09	<i>Mikos, A. G.</i>	89	1.13	<i>Reis, R. L.</i>	248	1.07	<i>Reis, R. L.</i>	295	0.93
<i>Vacanti, J. P.</i>	23	4.43	<i>Langer, R.</i>	77	0.98	<i>Kaplan, D. L.</i>	157	0.68	<i>Kaplan, D. L.</i>	208	0.66
<i>Mikos, A. G.</i>	22	4.24	<i>Vacanti, J. P.</i>	66	0.84	<i>Liu, Y.</i>	154	0.66	<i>Mikos, A. G.</i>	196	0.62
<i>Freed, L. E.</i>	18	3.47	<i>Athanasidou, K. A.</i>	57	0.72	<i>Mano, J. F.</i>	144	0.62	<i>Boccaccini, A. R.</i>	184	0.58
<i>Mooney, D. J.</i>	18	3.47	<i>Boccaccini, A. R.</i>	55	0.70	<i>Zhang, Y.</i>	139	0.60	<i>Liu, Y.</i>	180	0.57
<i>Sittinger, M.</i>	16	3.08	<i>Vunjak-Novakovic, G.</i>	55	0.70	<i>Boccaccini, A. R.</i>	129	0.55	<i>Zhang, Y.</i>	162	0.51
<i>Hubbell, J. A.</i>	11	2.12	<i>Kim, S. H.</i>	54	0.69	<i>Khademhosseini, A.</i>	123	0.53	<i>Mano, J. F.</i>	162	0.51
<i>Vunjak-Novakovic, G.</i>	10	1.93	<i>Van Blitterswijk, C. A.</i>	53	0.67	<i>Wang, L.</i>	122	0.52	<i>Okano, T.</i>	153	0.48
<i>Germain, L.</i>	9	1.73	<i>Jansen, J. A.</i>	52	0.66	<i>Wang, J.</i>	117	0.50	<i>Ramakrishna, S.</i>	152	0.48
<i>Martin, I.</i>	9	1.73	<i>Okano, T.</i>	52	0.66	<i>Wang, Y.</i>	117	0.50	<i>Langer, R.</i>	149	0.47
<i>Ito, Y.</i>	9	1.73	<i>Kim, B. S.</i>	51	0.65	<i>Ramakrishna, S.</i>	111	0.48	<i>Kim, S. H.</i>	143	0.45
<i>Burmester, G. R.</i>	9	1.73	<i>Kaplan, D. L.</i>	51	0.65	<i>Li, Y.</i>	111	0.48	<i>Wang, J.</i>	142	0.45
<i>Auger, F. A.</i>	9	1.73	<i>Laurencin, C. T.</i>	50	0.63	<i>Lee, J. H.</i>	99	0.43	<i>Khademhosseini, A.</i>	141	0.45
<i>Ma, P. X.</i>	8	1.54	<i>Khang, G.</i>	50	0.63	<i>Zhang, L.</i>	99	0.43	<i>Wang, Y.</i>	138	0.44
<i>Kim, B. S.</i>	8	1.54	<i>Ueda, M.</i>	50	0.63	<i>Zhang, X.</i>	97	0.42	<i>Wang, L.</i>	136	0.43
<i>VunjakNovakovic, G.</i>	8	1.54	<i>Mooney, D. J.</i>	49	0.62	<i>Okano, T.</i>	95	0.41	<i>Vunjak-Novakovic, G.</i>	133	0.42
<i>Healy, K. E.</i>	8	1.54	<i>Yamato, M.</i>	47	0.60	<i>Kim, J. H.</i>	90	0.39	<i>Li, Y.</i>	128	0.40
<i>Yaszemski, M. J.</i>	8	1.54	<i>Reis, R. L.</i>	47	0.60	<i>Kim, S. H.</i>	89	0.38	<i>Hutmacher, D. W.</i>	124	0.39
<i>Vacanti, C. A.</i>	8	1.54	<i>Hutmacher, D. W.</i>	45	0.57	<i>Liu, J.</i>	86	0.37	<i>Khang, G.</i>	123	0.39
<i>Bujia, J.</i>	8	1.54	<i>Anseth, K. S.</i>	45	0.57	<i>Mikos, A. G.</i>	85	0.37	<i>Athanasidou, K. A.</i>	121	0.38

Tabla 4. Análisis de la producción sobre ingeniería tisular en función de la autoría entre los años 1991 y 2016.

desarrollo de la ingeniería tisular, Robert Langer fue el autor más destacado con un 8,09% de los artículos publicados entre 1991-1999. A partir del año 2000 y hasta la actualidad, Antonios G. Mikos (1.13% de los documentos entre 2000 y 2008) y Rui L. Reis (1.07% de los documentos entre 2009 y 2016) constituyen los autores más productivos.

6.2.1.8. Documentos más citados

El número total de citas ha sido obtenido a partir de la base de datos WoS como un índice del impacto global de la ingeniería tisular. En este sentido, la media de citas es de 27,26 artículos citantes por documento. El índice de Hirsch del conjunto documental es equivalente a 266.

Como consecuencia del volumen de artículos publicados en los años recientes (el 73,48% de los documentos han sido publicados en los últimos siete años) hasta un 35% de los documentos presentan menos de cinco citas. En relación a los trabajos más relevantes, únicamente el 5,39% de los documentos acumulan más de cien citaciones, y tan sólo el 0,24% del total más de quinientas. Además, el núcleo de artículos más citados por la disciplina, considerados como aquellos con más de mil citas, está constituido por 16 documentos.

En este sentido, el artículo más relevante para la ingeniería tisular en el período comprendido entre 1991 y 2016 es el trabajo de Langer y Vacanti (24) con 5.631 citaciones. Este hecho demuestra que, en relación al corpus documental evaluado, el 17,24% del total de artículos citan dicha publicación. Una selección de los diez artículos más citados de la ingeniería tisular para el período estudiado se muestra en la Tabla 5.

Título	Autores	Año	Revista	Referencia	Nº Citas
<i>Tissue engineering.</i>	Langer, R & Vacanti, JP	1993	SCIENCE	260(5110):920-26	5631
<i>Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies.</i>	Zuk, PA; <i>et al.</i>	2001	TISSUE ENGINEERING	7(2):211-28	3539
<i>Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage.</i>	Hutmacher, DW	2000	BIOMATERIALS	21(24):2529-43	2395
<i>Silk-based biomaterials.</i>	Altman, GH; <i>et al.</i>	2003	BIOMATERIALS	24(3):401-16	1533
<i>Porous scaffold design for tissue engineering.</i>	Hollister, SJ	2005	NATURE MATERIALS	4(7):518-24	1399
<i>Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering.</i>	Li, WJ; <i>et al.</i>	2002	JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH	60(4):613-21	1418
<i>Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study.</i>	LeBlanc, K; <i>et al.</i>	2008	LANCET	3(2):232-38	1314
<i>Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors.</i>	Willert, K; <i>et al.</i>	2003	NATURE	423(6938):448-52	1254
<i>Electrospinning of collagen nanofibers.</i>	Matthews, JA; <i>et al.</i>	2002	BIOMACROMOLECULES	371(9624):1579-86	1247
<i>A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering.</i>	Yoshimoto, H; <i>et al.</i>	2003	BIOMATERIALS	24(12):2077-82	1164

Tabla 5. Análisis de los documentos más citados sobre ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016.

6.2.2. Resultados del análisis de la estructura cognitiva de la ingeniería tisular mediante el empleo de SciMAT.

El empleo de SciMAT demuestra la presencia, de manera fundamental, de tres vectores conceptuales a lo largo del período de estudio (1991-2016). En primer lugar, la noción de "células" (*cells*) constituye uno de los vectores más destacadas durante la evolución de la disciplina. En concreto, en el primer período (1991-1999), el empleo de células diferenciadas como condrocitos (*chondrocytes*) o células del músculo liso (*smooth muscle cells*) ocupó una posición de relevancia. Con posterioridad, los diferentes tipos de células diferenciadas no aparecen en los diagramas estratégicos o lo hacen ocupando una posición de menor relevancia y, en su lugar, las células madre indiferenciadas sobresalen en el mapa cognitivo de la disciplina. En este sentido, en la actualidad la célula madre mesenquimal (*mesenchymal stem cells*) constituye el tema más importante (mayor número de documentos, mayor número de citas, mayor centralidad de Callon y mayor densidad de Callon). Este hecho revela que dicha noción, la búsqueda del tipo de célula indiferenciada óptima para la construcción artificial de un tejido, ejerce una influencia capital en el desarrollo de la disciplina (*mesenchymal stem cells* ocupa, de hecho, en el último período la posición más destacada en el conjunto de los temas motores de la ingeniería tisular).

Un segundo vector conceptual se identifica en el análisis conceptual llevado a cabo mediante SciMAT: la búsqueda de materiales biodegradables. La relevancia del concepto *biodegradation* puede observarse en los dos primeros períodos. Incluso, para el período más reciente, el tema *hydrogels*, es decir, un biomaterial de interés por su capacidad de biodegradación, se consolida como un tema motor destacado para la disciplina; además, el tema *hydrogels* acumula el tercer número mayor de documentos y de citas en el período 2009-2016, lo que confirma que, además de la selección adecuada de una fuente celular, la elección de un material biodegradable como los hidrogeles, constituye otro de los focos de investigación que impulsa el desarrollo de la ingeniería tisular.

Por último, un tercer vector conceptual vinculado con la selección adecuada de factores de crecimiento (*growing factors*) está presente. La noción de factor de crecimiento está presente desde el período 1991-1999 y, sin embargo, en el último período

growing/growth factors desaparece como concepto. Este hecho se debe, de manera probable, a la especialización del tema y ha ocasionado la aparición en los diagramas de factores de crecimiento específicos como la proteína morfogenética ósea tipo 2 (*Bone Morphogenetic Protein 2*) que destaca como tema relevante en el último período.

De manera paralela a la existencia de tres vectores conceptuales que muestran, a lo largo del período evaluado, una estabilidad temporal, los diagramas estratégicos muestran la presencia de algunos temas relevantes en períodos concretos y que, por tanto, no pueden considerarse vectores en la construcción de la estructura conceptual del área. Este es el caso de temas como *protein* y *fiber*, en el período inicial; *in vitro*, en el segundo período; y *angiogenesis* o *mechanical properties* en el último período. La importancia para la disciplina de la aparición de estos términos se trata, con la extensión que precisa, en el apartado de la discusión.

Los diagramas estratégicos para la evolución conceptual de la ingeniería de tejidos en los períodos 1991-1999, 2000-2008 y 2009-2016 se muestran, de manera respectiva, en las Figuras 5, 6 y 7. Los indicadores bibliométricos correspondientes a cada tema aparecen en la Tabla 6

6.2.3. Resultados del análisis de la estructura social de la ingeniería tisular mediante el empleo de VOSViewer.

Además del análisis conceptual llevado a cabo mediante el empleo de SciMAT, el estudio de la evolución social de la ingeniería de tejidos se llevó a cabo mediante el empleo de mapas basados en análisis de red social. En este sentido, se analizaron la autoría, las instituciones y centros de investigación y los países de referencia del conjunto documental entre los años 1991 y 2016.

El mapa correspondiente al análisis de autoría según el número de documentos publicados se muestra en la Figura 8A. En el mismo pueden identificarse diferentes grupos de colaboración. Por un lado, tres grupos integrados por investigadores asiáticos procedentes de China (grupo A), Japón (grupo B) y República de Corea (grupo C) aparecen en el mapa. Esta asociación constituye un hecho de interés dado que revela la intensa cooperación interna entre investigadores en ingeniería tisular ubicados en Asia. Los autores del grupo A constituyen el foco de producción fundamental para la ingeniería de tejidos.

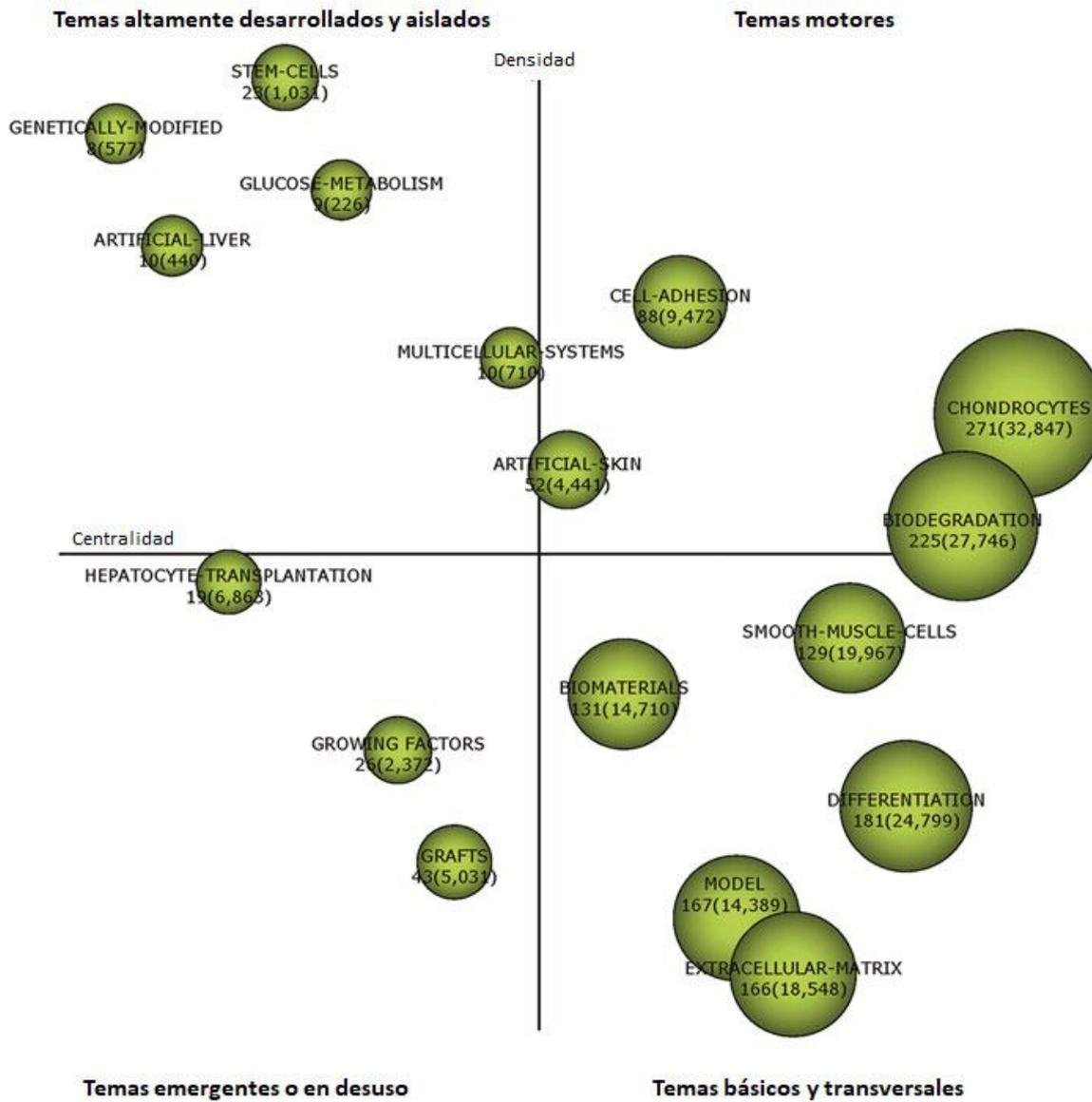


Figura 5. Diagrama estratégico para la evolución conceptual de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 1999.

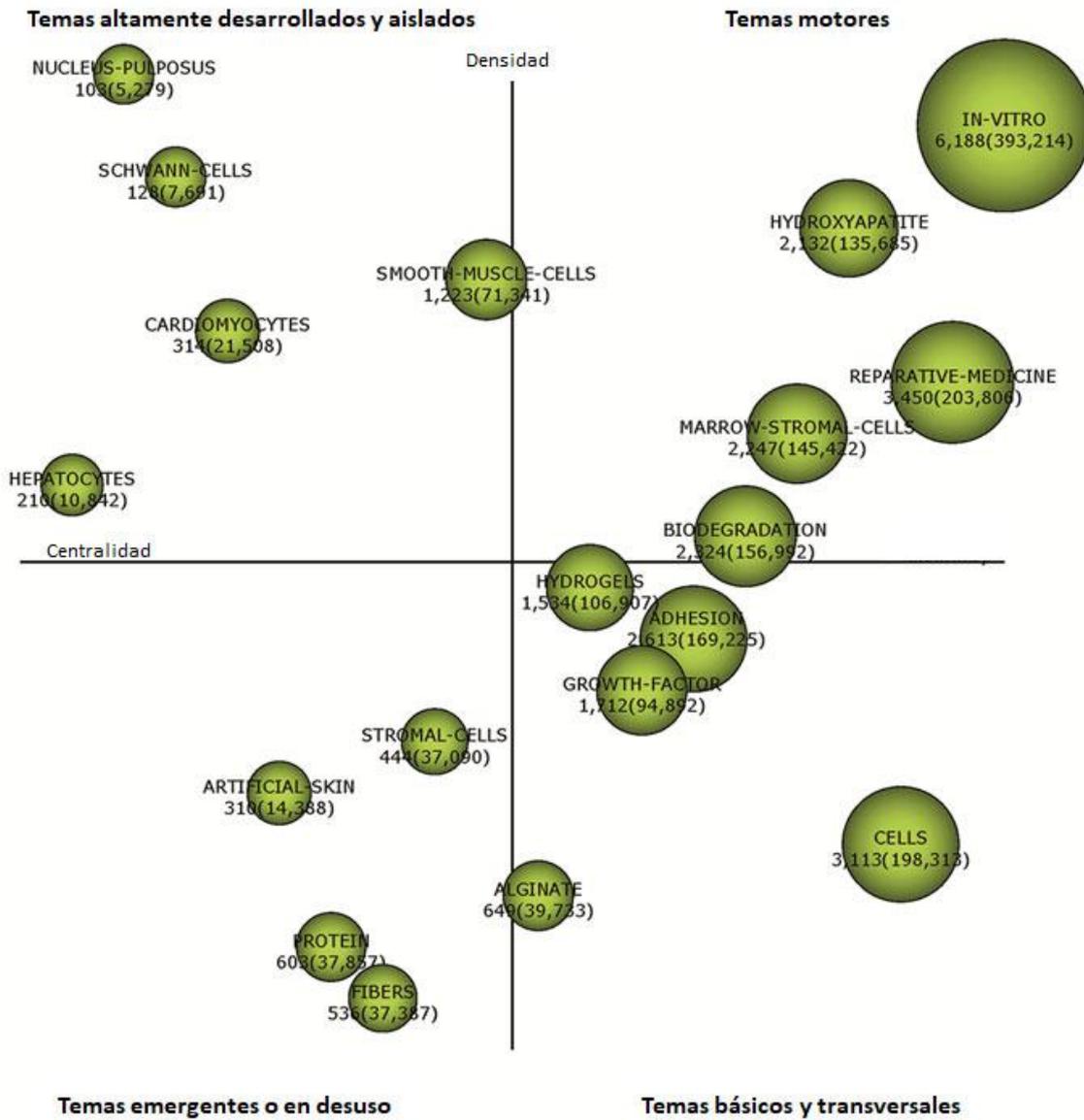


Figura 6. Diagrama estratégico para la evolución conceptual de la ingeniería tisular entre los años 2000 y 2008.

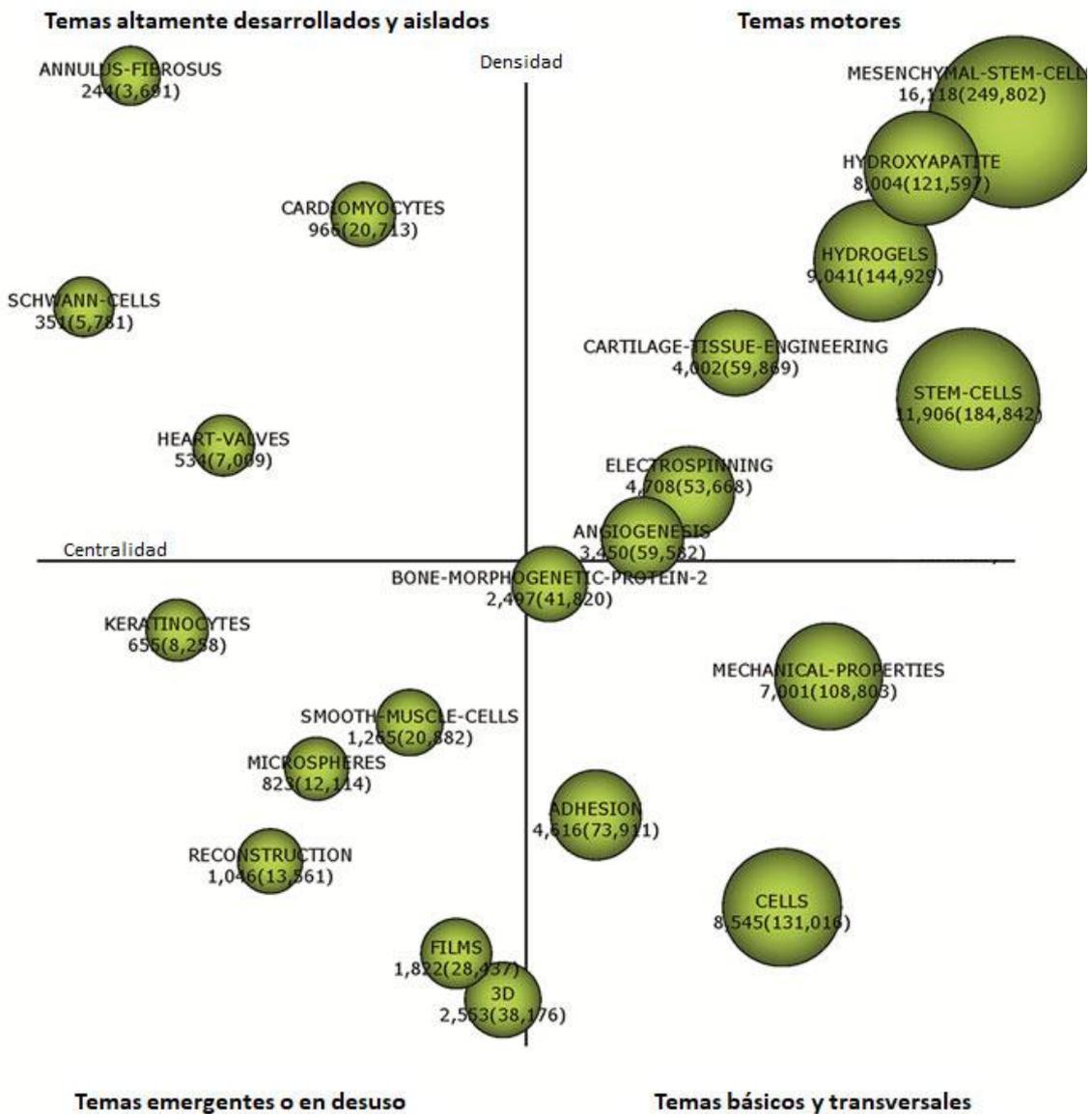


Figura 7. Diagrama estratégico para la evolución conceptual de la ingeniería tisular entre los años 2009 y 2016.

<i>Temas</i>	<i>1991-1999</i>	<i>2000-2008</i>	<i>2009-2016)</i>
<i>3D</i>			2553-38176-71-ED
<i>ADHESION</i>		2613-169225-179-BT	4616-73911-87-BT
<i>ALGINATE</i>		649-39733-106-BT	
<i>ANGIOGENESIS</i>			3450-59582-88-M
<i>ANNULUS-FIBROSUS</i>			244-3691-33-ADA
<i>ARTIFICIAL LIVER</i>	10-440-8-ADA		
<i>ARTIFICIAL SKIN</i>	52-4441-31-M	310-14388-64-ED	
<i>BIODEGRADATION</i>	225-27746-82-M	2374-156992-174-M	
<i>BIOMATERIALS</i>	131-14710-61-BT		
<i>BONE-MORPHOGENETIC PROTEIN-2</i>			2497-41820-73-BT
<i>CARDIOMYOCYTES</i>		314-21508-81-ADA	966-20713-66-ADA
<i>CARTILAGE TISSUE- ENGINEERING</i>			4002-59869-77-M
<i>CELL-ADHESION</i>	88-9472-48-M		
<i>CELLS</i>		3113-198313-189-BT	8545-131016-106-BT
<i>CHONDROCYTES</i>	271-32847-97-M		
<i>DIFFERENTIATION</i>	181-24799-71-BT		
<i>ELECTROSPINNING</i>			4708-53668-89-M
<i>EXTRACELLULAR MATRIX</i>	166-18548-72-BT		
<i>FIBERS</i>		536-37387-106-ED	
<i>FILMS</i>			1822-28437-64-ED
<i>GENETICALLY MODIFIED</i>	8-577-8-ADA		
<i>GLUCOSE METABOLISM</i>	9-226-6-ADA		
<i>GRAFTS</i>	43-5031-29-ED		
<i>GROWING-FACTORS</i>	26-2372-22-ED	1712-94892-136-BT	
<i>HEART-VALVES</i>			534-7009-41-ADA
<i>HEPATOCYTE TRANSPLANTATION</i>	19-6863-17-ED		
<i>HEPATOCYTES</i>		210-10842-57-ADA	
<i>HYDROGELS</i>		1534-106907-153-BT	9401-144929-112-M
<i>HYDROXYAPATITE</i>		2132-135685-159-M	8004-121597-104-M
<i>IN-VITRO</i>		6188-393214-229-M	
<i>KERATINOCYTES</i>			655-8258-39-ED
<i>MARROW-STROMAL-CELLS</i>		2247-145422-165-M	
<i>MECHANICAL-PROPERTIES</i>			7001-108803-98-BT
<i>MESENCHYMAL-STEM- CELLS</i>			16118-249802-124-M
<i>MICROSPHERES</i>			823-12114-47-ED
<i>MODEL</i>	167-14389-62-BT		
<i>MULTICELLULAR SYSTEMS</i>	10-710-9-ADA		
<i>NUCLEUS PULPOSUS</i>		103-5279-42-ADA	
<i>PROTEIN</i>		603-37857-100-ED	
<i>RECONSTRUCTION</i>			1046-13561-46-ED
<i>REPARATIVE MEDICINE</i>		3450-203806-181-M	
<i>SCHWANN-CELLS</i>		128-7691-51-ADA	351-5781-40-ADA
<i>SMOOTH-MUSCLE-CELLS</i>	129-19967-62-BT	1223-71341-125-ADA	1265-20882-61-ED
<i>STEM CELLS</i>	23-1031-18-ADA		11906-184842-116-M
<i>STROMAL CELLS</i>		494-37090-100-ED	

Datos: Número de documentos-número de citas- índice h- grupo de temas (M-Temas motores; BT-Temas básicos y transversales; ED-Temas emergentes o en desuso; ADA-Temas altamente desarrollados y aislados.)

Tabla 6. Indicadores bibliométricos para los diferentes temas correspondientes a la evolución conceptual de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016.

Por otro lado, los investigadores procedentes de Europa y Estados Unidos pueden visualizarse en los grupos D y E. La presencia individual de autores como Reis R y Mikos A.G. destaca como autores fundamentales en la producción sobre ingeniería tisular.

El análisis de autoría en función del número de citas recibidas muestra una distribución por grupos similar (Figura 8B). Sin embargo, la intensidad de la relación entre autores se modifica. La mayor parte de investigadores citados pertenece al eje Europa-Estados Unidos, y en él Langer R, Vacanti J.P. y Mikos A.G. se identifican como los autores altamente citados en ingeniería tisular. La contribución al desarrollo del área en función del número de citas recibidas demuestra una disminución evidente en el sector asiático.

El mapa correspondiente al análisis según institución y centro de referencia se muestra en la Figura 9A. En este caso, un grupo inicial conformado por instituciones europeas y estadounidenses se encuentra localizado en el centro del mapa (grupo F). Dentro de este grupo destacan, en concreto, tres instituciones: la Universidad de Harvard, el Instituto Tecnológico de Massachusetts y la Universidad de Michigan. Por otro lado, las instituciones ubicadas en China se localizan en la parte derecha del mapa (grupo G) y las instituciones más destacadas son la Academia China de Ciencias, la Universidad Jiao Tong de Shanghai, la Universidad de Singapur y la Universidad de Sichuan. Además, dos grupos integrados por instituciones coreanas (grupo H) y japonesas (grupo I) pueden visualizarse en el mapa.

En relación al análisis según el número de citas (Figura 9B) la posición de las instituciones estadounidenses es destacada. Algunas instituciones como la Universidad de Harvard, el Instituto Tecnológico de Massachusetts, la Universidad de Michigan y la Universidad de Rice sobresalen frente al resto (grupo F'). Por otro lado, la posición de las instituciones asiáticas es menos destacada y sobresale, entre ellas, la Universidad de Singapur (grupo G'). Las instituciones pertenecientes a la República de Corea (grupo H') y a Japón (grupo I') se indican también en el mapa.

Por último, el mapa derivado del análisis según el país de producción se muestra en la Figura 10. En relación al número de documentos publicados, la Figura 10A exhibe una clara estructura bimodal donde Estados Unidos y China lideran el mapa. Las instituciones pertenecientes al continente europeo aparecen en la parte central y países

como Estados Unidos, Inglaterra, Canadá y Australia en la vecindad de los Estados Unidos.

La distribución países como Brasil, España y Portugal aparece en la parte central del mapa.

El análisis según el número de citas se muestra en la Figura 10B y, también en este caso, Estados Unidos constituye el país con el mayor número citas recibidas y la posición más central en el mapa, lo que indica que dicha citación tiene una mayor distribución geográfica. Por contra, la contribución asiática disminuye al comparar las citas recibidas frente al número de documentos publicados.

6.2.4 Resultados del análisis de la expresión vectorial de la ingeniería tisular en las ciencias médicas

Tras el análisis conceptual llevado a cabo mediante el empleo de SciMAT y el estudio social mediante VOSviewer, se evaluó la presencia de los conceptos más destacados de la ingeniería tisular, definidos como conceptos umbral de la disciplina, en la bibliografía médica de referencia de las distintas especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas.

Los conceptos identificados mediante el empleo de SciMAT fueron posteriormente agrupados en tres vectores conceptuales de la ingeniería tisular: el vector celular, el vector de los biomateriales y el vector de los factores de crecimiento. El vector celular está constituido por los términos “adhesión celular”, “condrocitos” y “células del músculo liso” identificados en el primer período (1991-1999), “células del estroma medular”, “adhesión celular” y “células estromales” identificados en segundo período (2000-2008) y “células madre mesenquimales”, “célula madre”, “adhesión celular” y “célula pluripotencial inducida” identificados en el tercer período (2009-2016). El vector de los biomateriales está constituido por el término “biomateriales” identificado en el primer período (1991-1999), “hidrogeles” y “alginato” identificados en el segundo período (2000-2008) e “hidrogeles” identificado en el tercer período (2009-2016). El vector de los factores de crecimiento está constituido por el término “factores de crecimiento” identificado en el primer período (1991-1999) y en el segundo período (2000-2008).

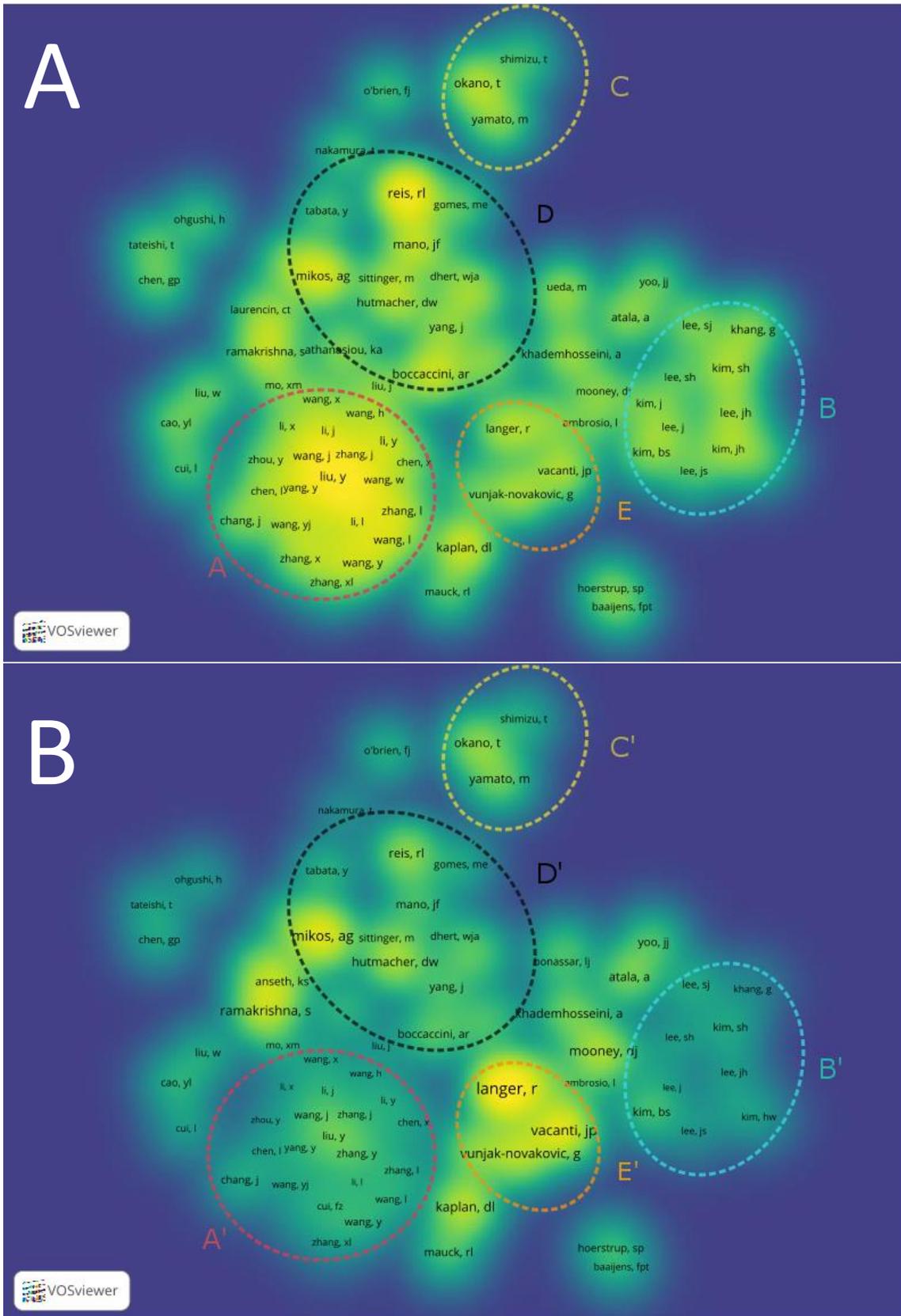


Figura 8. Mapa de autoría en función del número de documentos publicados (A) y del número de citas recibidas (B) para la evolución social de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016.

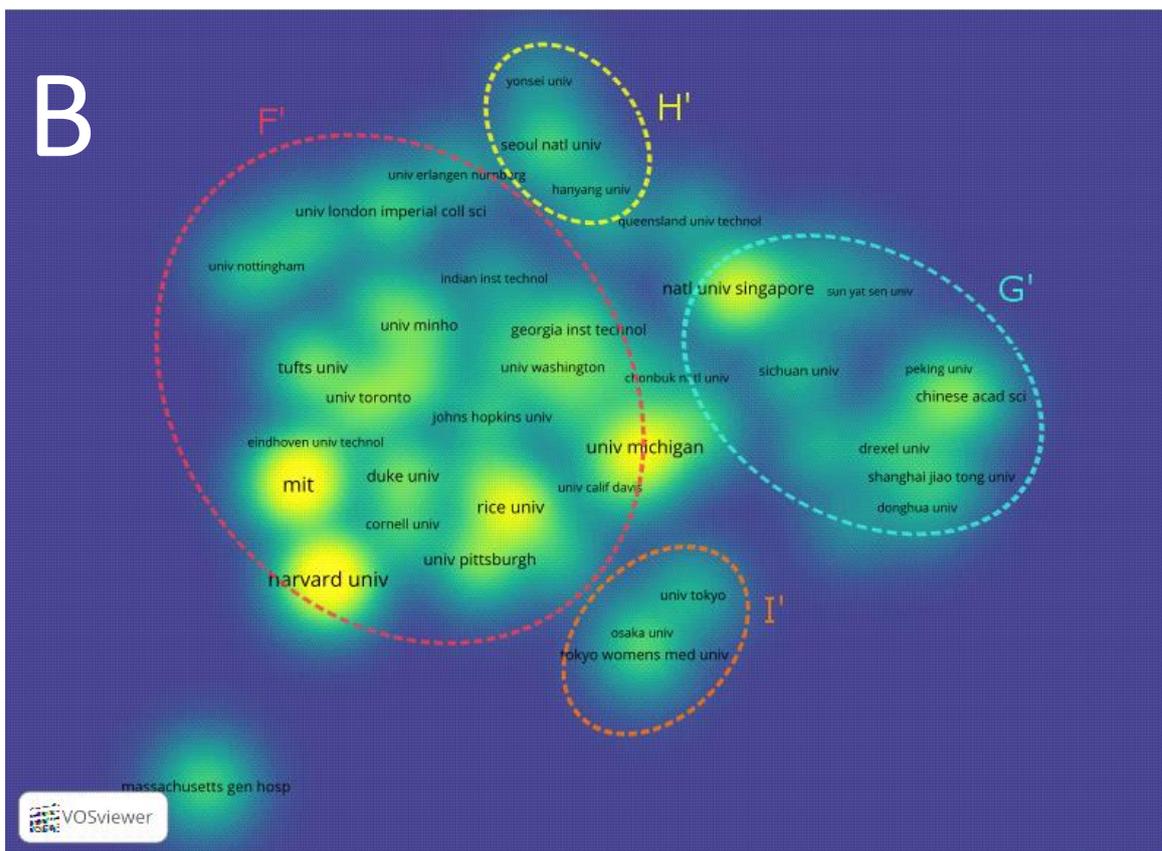
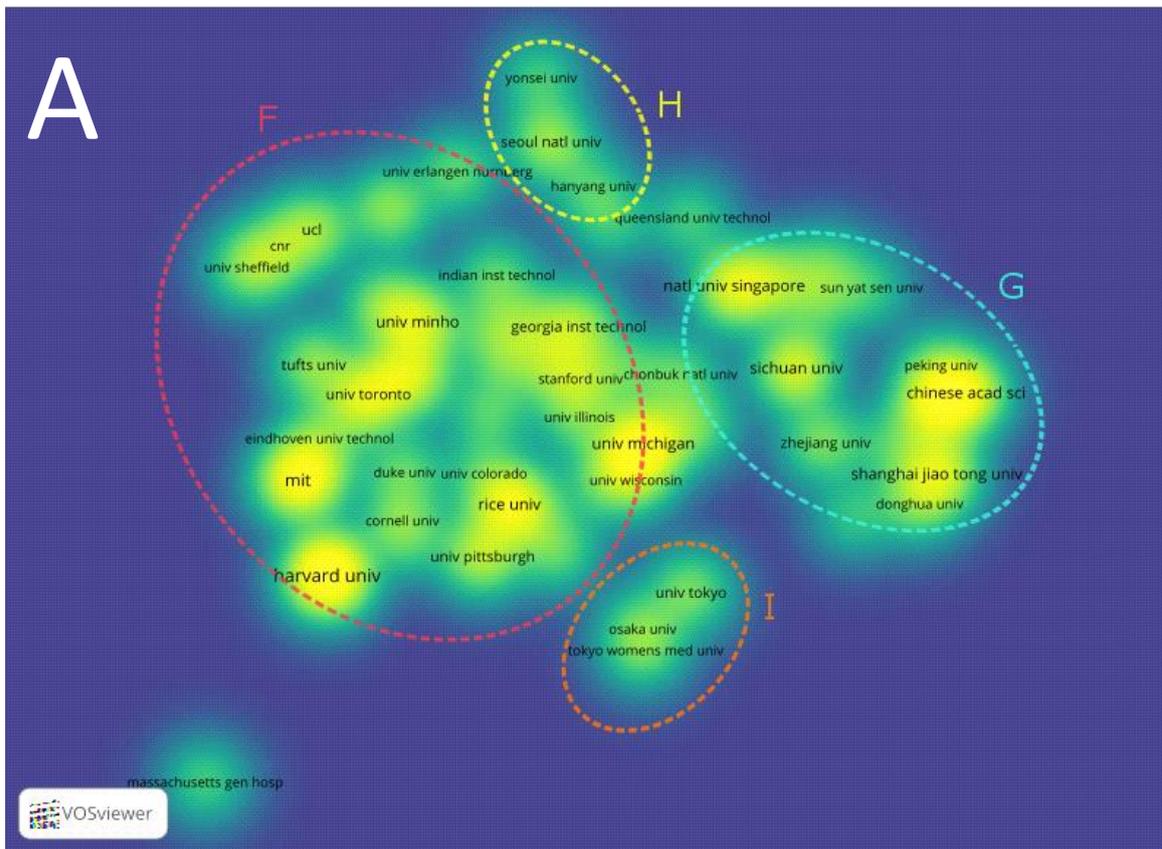


Figura 9. Mapa de instituciones en función del número de documentos publicados (A) y del número de citas recibidas (B) para la evolución social de la ingeniería tisular entre los años 1991y 2016.

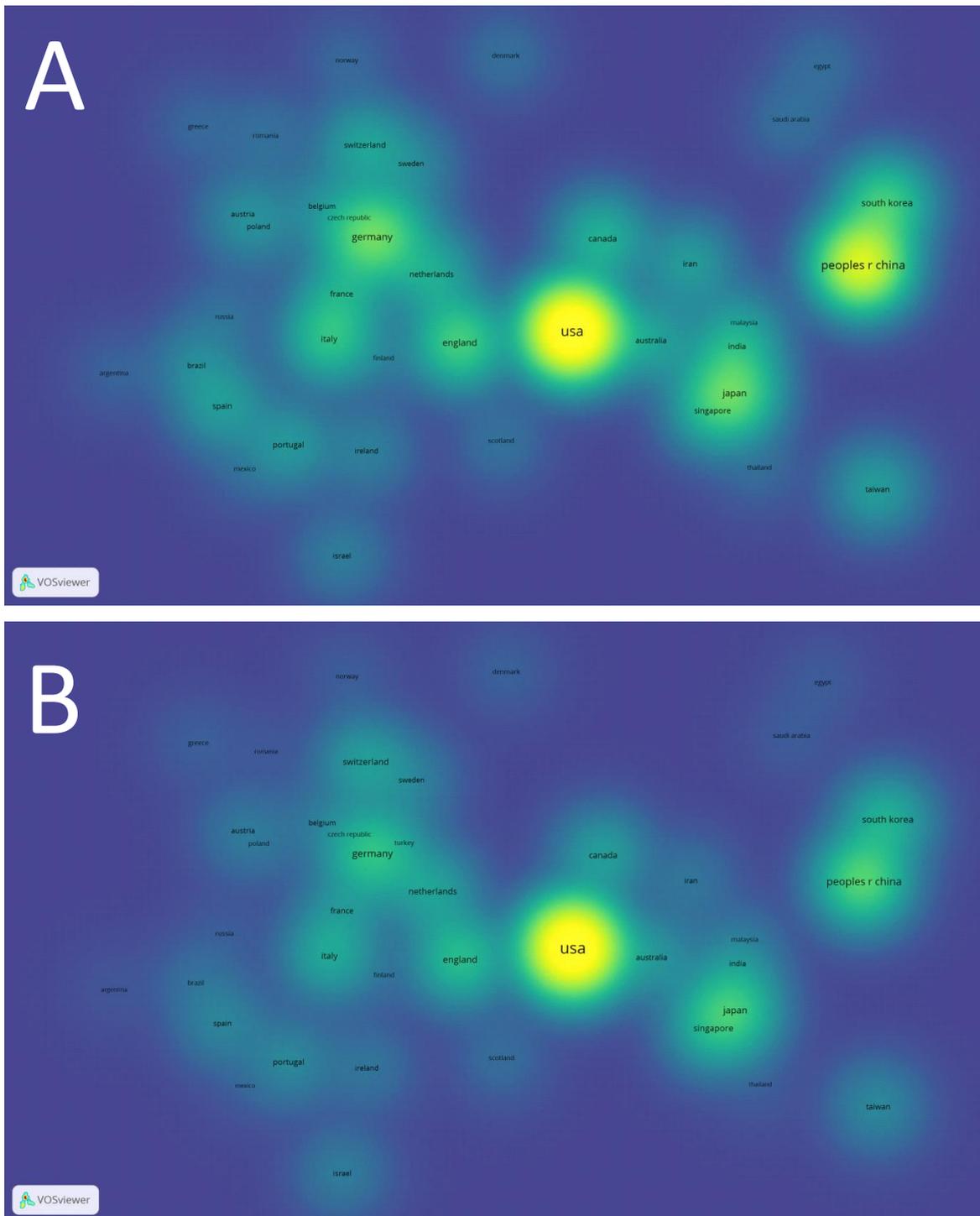


Figura 10. Mapa de países en función del número de documentos publicados (A) y del número de citas recibidas (B) para la evolución social de la ingeniería tisular entre los años 1991 y 2016.

La Figura 11 muestra la expresión del vector celular de la ingeniería tisular en las distintas especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. Los términos que constituyen el vector celular (adhesión celular, condrocitos, células del

músculo liso, células del estroma medular, células estromales, células madre mesenquimales, células madre y célula pluripotencial inducida) aparecen un total de 4744 ocasiones en las especialidades médicas (2066 en Hematología y Hemoterapia, 893 en Medicina Interna, 956 en Oncología Médica, 344 en Pediatría, 146 en Neurología, 69 en Anestesia y 270 en Cardiología); un total de 456 ocasiones en las especialidades médico-quirúrgicas (454 en Dermatología y 2 en Oftalmología); un total de 970 ocasiones en las especialidades quirúrgicas (309 en Cirugía General, 29 en Cirugía Ortopédica y Traumatológica y 632 en Cirugía Vasculuar); y, por último, un total de 858 ocasiones en las especialidades básicas (11 en Microbiología Clínica, 29 en Farmacología Clínica y 342 en Anatomía Patológica).

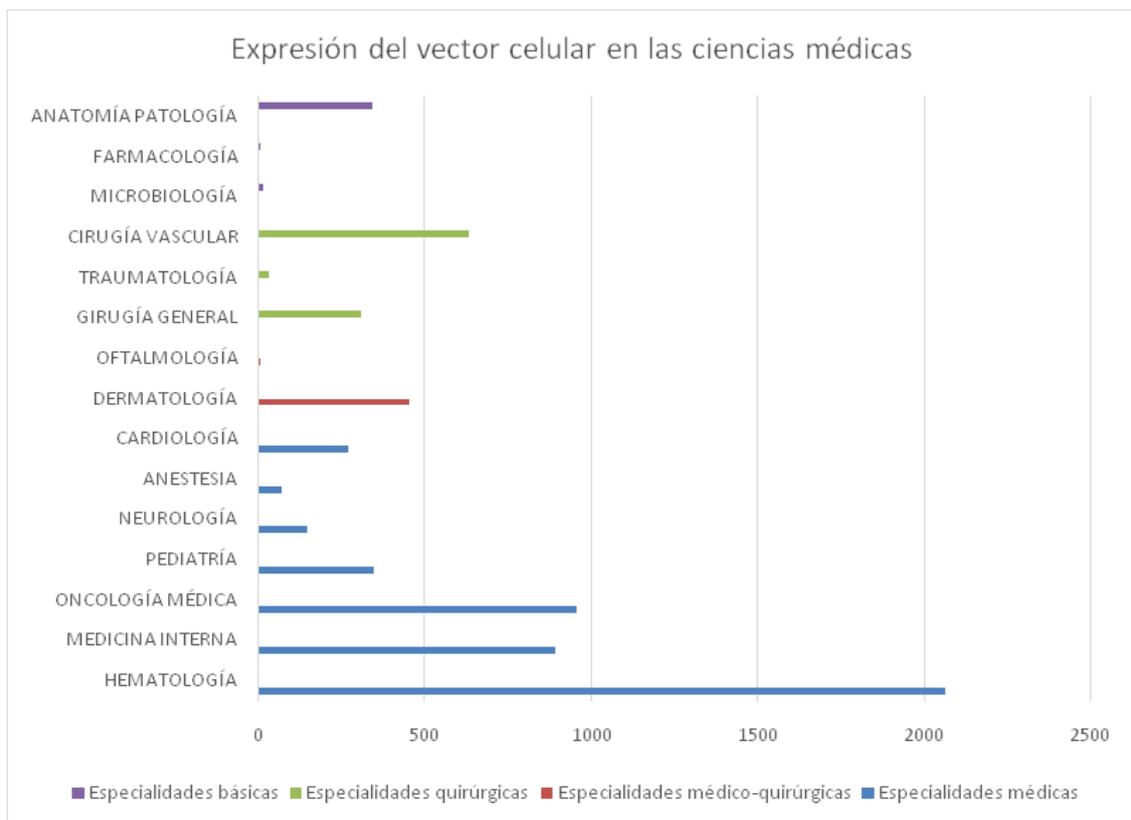


Figura 11. Diagrama de barras para la distribución del vector celular en las ciencias médicas.

La Figura 12 muestra la expresión del vector de los biomateriales de la ingeniería tisular en las distintas especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. Los términos que constituyen el vector de los biomateriales (biomateriales, hidrogeles y alginato) aparecen en un total de 34 ocasiones en las especialidades médicas (0 en Hematología y Hemoterapia, 12 en Medicina Interna, 4 en Oncología Médica, 4 en Pediatría, 4 en Neurología, 2 en Anestesia y 8 en Cardiología); un total de 54 ocasiones

en las especialidades médico-quirúrgicas (43 en Dermatología y 11 en Oftalmología); un total de 114 ocasiones en las especialidades quirúrgicas (0 en Cirugía General, 1 en Cirugía Ortopédica y Traumatológica y 113 en Cirugía Vascular); y, por último, un total de 10 ocasiones en las especialidades básicas (10 en Microbiología Clínica, 0 en Farmacología Clínica y 0 en Anatomía Patológica).

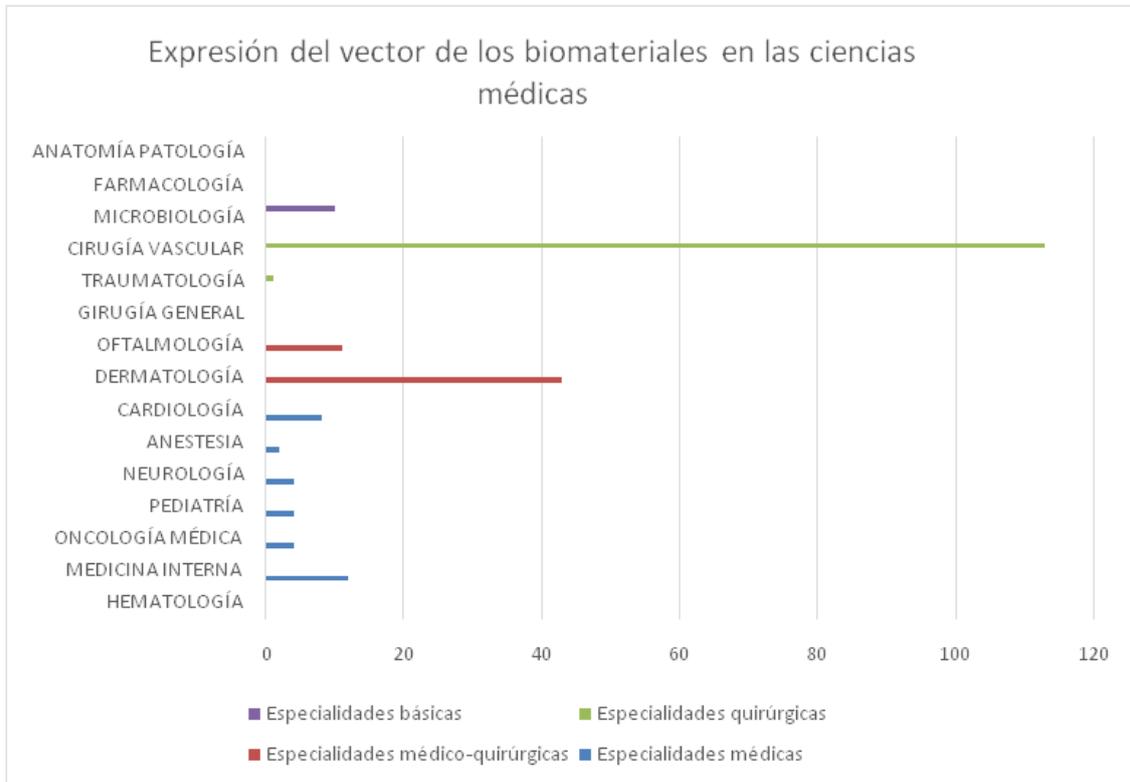


Figura 12. Diagrama de barras para la distribución del vector de los biomateriales en las ciencias médicas.

La Figura 13 muestra la expresión del vector de los factores de crecimiento de la ingeniería tisular en las distintas especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. Los términos que constituyen el vector de los factores de crecimiento (factores de crecimiento) aparecen un total de 2748 ocasiones en las especialidades médicas (732 en Hematología y Hemoterapia, 502 en Medicina Interna, 999 en Oncología Médica, 243 en Pediatría, 83 en Neurología, 7 en Anestesia y 16 en Cardiología); un total de 466 ocasiones en las especialidades médico-quirúrgicas (454 en Dermatología y 12 en Oftalmología); un total de 542 ocasiones en las especialidades quirúrgicas (120 en Cirugía General, 14 en Cirugía Ortopédica y Traumatológica y 408 en Cirugía Vascular), y, por último, un total de 342 ocasiones en las especialidades

básicas (10 en Microbiología Clínica, 58 en Farmacología Clínica y 274 en Anatomía Patológica).

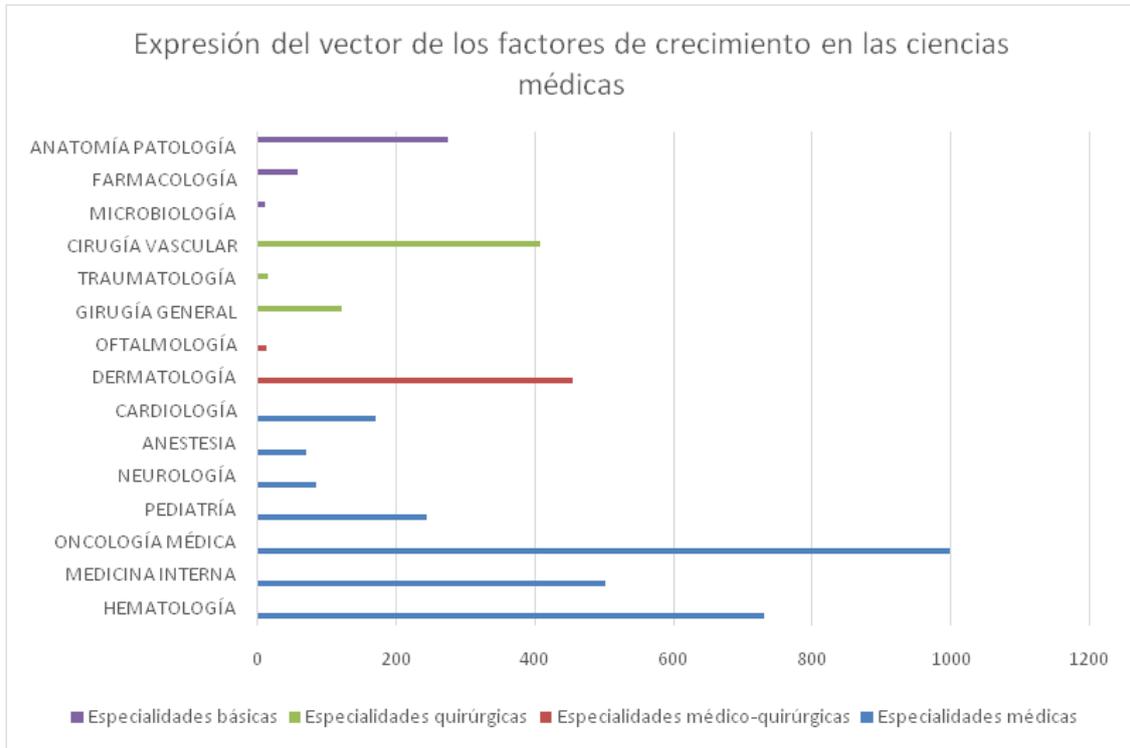


Figura 13. Diagrama de barras para la distribución del vector de los factores de crecimiento en las ciencias médicas.

La Figura 14 muestra la frecuencia ponderada de aparición de los distintos vectores conceptuales de la ingeniería tisular en las diferentes especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. El vector celular constituye el vector conceptual más importante para todas las especialidades analizadas (médicas, quirúrgicas, médico-quirúrgicas y básicas) excepto en dos casos. Por un lado, en la especialidad de Oftalmología el vector de los biomateriales presenta una frecuencia de aparición mayor que el vector celular. Por otro lado, en las especialidades de Oncología Médica, Farmacología Clínica y Oftalmología el vector de los factores de crecimiento presenta una frecuencia de aparición mayor que el vector celular y, a su vez, en el caso de la especialidad de Dermatología el vector celular y el vector de los factores de crecimiento presentan la misma frecuencia de aparición.

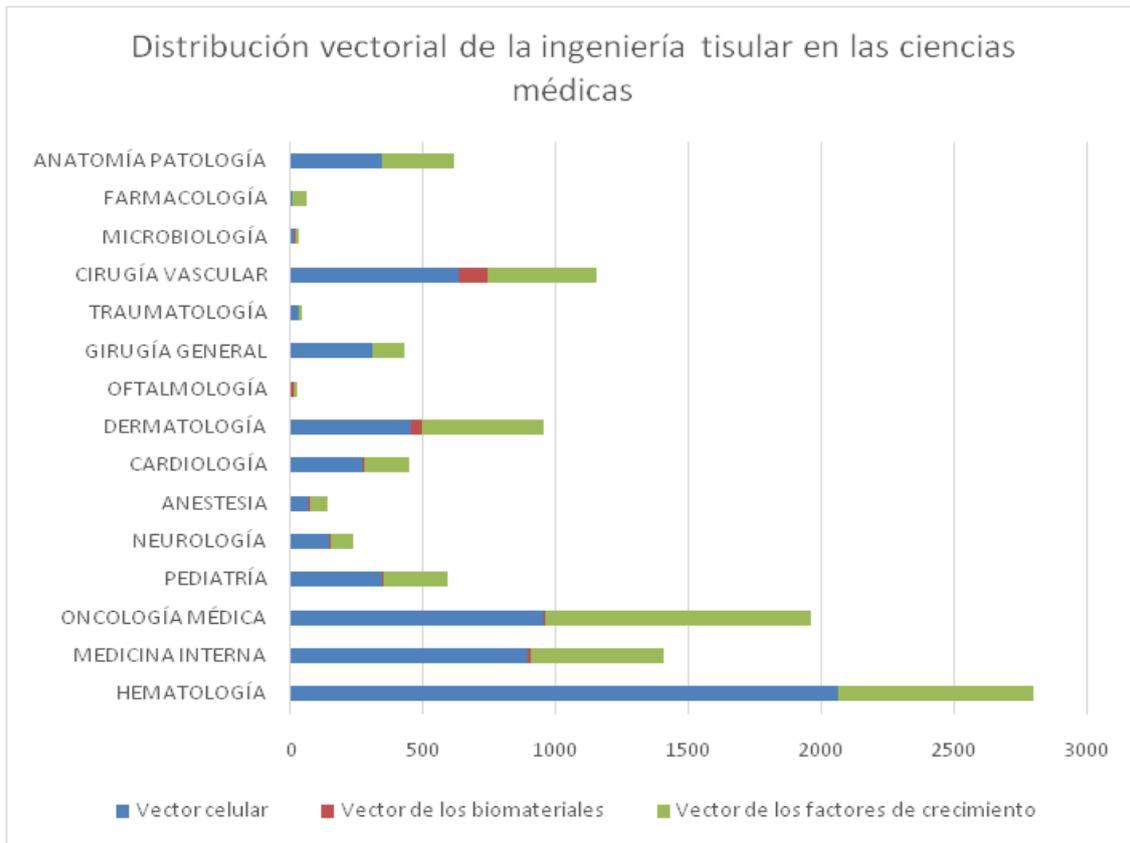


Figura 14. Diagrama de barras apiladas para la distribución vectorial de la ingeniería tisular en las ciencias médicas.

La distribución de frecuencias detallada para cada vector conceptual en cada una de las especialidades analizadas es la siguiente. En las especialidades médicas, en Hematología y Hemoterapia (vector celular 73,83%; vector de los biomateriales 0,85%, vector de los factores de crecimiento 23,12%), en Medicina Interna (vector celular 63,46%, vector de los biomateriales 0,85%, vector de los factores de crecimiento 35,67%), en Oncología Médica (vector celular 48,80%, vector de los biomateriales 0,20%, vector de los factores de crecimiento 50,99%), en Pediatría (vector celular 58,20%, vector de los biomateriales 0,68%, vector de los factores de crecimiento 41,11%), en Neurología (vector celular 62,66%, vector de los biomateriales 1,72%, vector de los factores de crecimiento 35,63%), en Anestesia (vector celular 48,94%, vector de los biomateriales 1,42%, vector de los factores de crecimiento 49,65%), y en Cardiología (vector celular 60,40%, vector de los biomateriales 1,79%, vector de los factores de crecimiento 37,81%). En las especialidades médico-quirúrgicas, en Dermatología (vector celular 47,74%, vector de los biomateriales 4,52%, vector de los factores de crecimiento 47,74%) y en Oftalmología (vector celular 8%, vector de los

biomateriales 44%, vector de los factores de crecimiento 48%). En las especialidades quirúrgicas, en Cirugía General (vector celular 72,02%, vector de los biomateriales 0%, vector de los factores de crecimiento 27,98%), en Cirugía Ortopédica y Traumatológica (vector celular 65,91%, vector de los biomateriales 2,27%, vector de los factores de crecimiento 31,82%) y en Cirugía Vascul ar (vector celular 54,81%, vector de los biomateriales 9,80%, vector de los factores de crecimiento 35,39%). Por último, en las especialidades básicas, en Microbiología Clínica (vector celular 35,49%, vector de los biomateriales 32,26%, vector de los factores de crecimiento 32,26%), en Farmacología Clínica (vector celular 7,94%, vector de los biomateriales 0%, vector de los factores de crecimiento 92,06%) y en Anatomía Patológica (vector celular 55,52%, vector de los biomateriales 0%, vector de los factores de crecimiento 44,8%).

7. Discusión

La ingeniería tisular aparece en la segunda mitad del siglo XX (27) como una nueva disciplina orientada a la construcción de sustitutos tisulares aplicables en la clínica cuando otras herramientas terapéuticas no han sido suficientes (24). En el año 1993, Langer y Vacanti definen la disciplina como el conjunto de conocimientos y métodos orientado al desarrollo artificial de tejidos para su regeneración o la sustitución de los mismos (24). En la actualidad, esta aproximación original ha desembocado en una revolución clínica, en un cambio de modelo terapéutico donde el tejido constituye por vez primera un elemento terapéutico y no, como había sido habitual hasta entonces, una estructura susceptible únicamente de descripción mediante instrumentos de amplificación. En este sentido, el tratamiento basado en la ingeniería tisular de algunas lesiones y enfermedades pertenece al ámbito de las terapias avanzadas y como tal está regulado jurídicamente (37). Diferentes aplicaciones terapéuticas basadas en la construcción de mucosa oral, hueso, cartílago o vasos sanguíneos han sido desarrolladas (34-36).

Como consecuencia de esta aproximación terapéutica, la ingeniería de tejidos ha dado lugar también a un área de investigación, y el conjunto de documentos que la conforman no ha hecho sino incrementar desde la aparición de la misma (25). Para llevar a cabo este estudio, se ha analizado el corpus documental de la disciplina no solo a través de la producción de una revista concreta, un área geográfica determinada o un período de tiempo limitado. El propósito fue evaluar la producción global de la disciplina desde el año 1991 hasta el año 2016. De manera previa, algunas publicaciones habían estudiado la producción entre los años 1987 y 1999 analizando 314 documentos (96). En la actualidad, debido al incremento de la producción científica sobre ingeniería de tejidos y a la digitalización de la misma es posible llevar a cabo un análisis de un número mayor de documentos. En este sentido, la bibliometría permite la identificación de áreas de investigación destacadas dentro de un campo y definir su comportamiento a lo largo de un período de tiempo; dicho de otro modo, es posible estudiar la evolución histórica de la ingeniería de tejidos basándose en el modelo de crecimiento del conjunto de documentos que la integran. El análisis bibliométrico ha sido empleado de manera amplia, además, para la identificación de la producción en distintas instituciones (97), el diseño y la optimización de la inversión pública (98) y la identificación de patrones de colaboración en una comunidad científica (99).

En este trabajo, un total de 41.588 documentos han sido analizados a partir de la base de datos de ISI Web of Science (WoS) y mediante la estrategia de búsqueda descrita con anterioridad. El período de tiempo evaluado corresponde a veintiséis años de producción global en ingeniería tisular (1991-2016). Como puede observarse en la Figura 2, el artículo original es el tipo de documento dominante y aparece en 31,859 documentos (76,61% del corpus), seguido por 5.004 revisiones (12,03%), 2.859 comunicaciones a congresos (6,87%) y 1.866 actas (4,48%).

En este sentido, la producción acumulativa de artículos por años, mostrada en la Figura 3, se ajusta a un modelo exponencial con un coeficiente de correlación $R^2 = 0,945$ y a un modelo potencial con $R^2 = 0.9643$. El ajuste a un modelo polinómico de tercer grado para la producción acumulativa muestra el resultado óptimo ($R^2 > 0,999$) y permite predecir la duplicación de la literatura en el año 2023 mediante la función polinómica $y = 2.743x^3 - 24.195x^2 + 19.946x + 144.1$

La publicación de artículos en ingeniería tisular muestra un patrón de crecimiento descrito de manera previa en otras disciplinas. Este patrón puede ajustarse al modelo exponencial con un coeficiente de correlación cercano al 95%, hecho que evidencia el cumplimiento de la ley de Price sobre el crecimiento exponencial de la ciencia (100). Se estima que, en el año 2027, el número de artículos relacionados con la ingeniería tisular será el triple del número actual. Sin embargo, durante los últimos años (desde 2011 en adelante), el número de documentos publicados no cumple este patrón exponencial. El ajuste con un coeficiente de correlación mayor se obtiene con para un modelo de crecimiento basado en una función polinómica. La duplicación de la producción se obtiene, en este caso, en los próximos siete años. Este patrón de crecimiento se asemeja al definido por una función gompertziana, de la cual se obtiene una curva con morfología sigmoidea para evaluar el desarrollo de una disciplina (101). En esta pueden diferenciarse tres etapas evolutivas. En primer lugar, una etapa inicial compuesta por los documentos precursores y los artículos seminales para el área. De manera posterior, la segunda fase muestra un patrón de crecimiento cercano al exponencial y la producción crece haciendo de la disciplina un frente de investigación. Por último, la velocidad de crecimiento disminuye durante la última fase y, en este caso, el objetivo fundamental no es como en la fase de crecimiento exponencial el aumento de la investigación original, sino el archivo del conocimiento acumulado, la consolidación de la disciplina y el inicio de la docencia de la misma.

Los resultados sugieren que la evolución de la ingeniería tisular se encuentra en la actualidad en un período de transición entre las fases de incremento de la producción y la fase de consolidación. Hasta el año 2011, la disciplina ha seguido un patrón de crecimiento exponencial, pero, a partir de esa fecha, el crecimiento se encuentra por debajo del modelo exponencial. Este hallazgo sugiere, junto a la relevancia de la revisión como uno de los tipos documentales más destacados en los últimos años, el siguiente hecho: la ingeniería tisular no constituye un área emergente, sino una disciplina en fase de consolidación del conocimiento. La publicación de artículos mantiene la tendencia al crecimiento y, otros tipos documentales, como las comunicaciones a congresos o las actas muestran una tendencia no tan pronunciada.

El método bibliométrico permite obtener información, no solo acerca del patrón de crecimiento del conjunto documental de un campo científico, sino también evaluar la contribución de las diversas disciplinas al mismo (102). En consecuencia, la identificación de áreas emergentes resulta aquí de interés también para la promoción del desarrollo y el fomento de la investigación traslacional (103). De manera original, la ingeniería tisular fue definida como un campo científico interdisciplinar que unía los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida para el desarrollo de substitutos biológicos capaces de restaurar, mantener o incluso mejorar la función de un tejido (24). De hecho, tanto el conjunto *Technology* como *Physical Sciences* o *Life Sciences and Biomedicine*, empleadas por WoS como las tres áreas temáticas fundamentales han contribuido al desarrollado de la ingeniería tisular. Este hecho verifica el carácter multidisciplinar aludido y, de hecho, la heterogeneidad de la contribución es mayor conforme el período evaluado se aproxima a la actualidad. De manera inicial, en el año 1991, todos los documentos provenían de cinco áreas de investigación. En 2016, sin embargo, los documentos sobre ingeniería de tejidos provienen de 151 áreas, lo cual enfatiza dicho carácter multidisciplinar (datos no mostrados). El crecimiento de la producción de artículos y el número de citas agrupado por las áreas definidas por WoS se muestra en la Figura 4. Un crecimiento regular puede observarse, de manera más evidente en las áreas más productivas como “Material Science”, “Engineering”, “Cell Biology” y “Biotechnology & Applied Microbiology”. Además, las categorías de WoS pueden agruparse en tres áreas temáticas (*Technology*, *Physical sciences*, y *Life Sciences and Biomedicine*) y los resultados obtenidos para todo el período estudiado demuestran que, de entre ellas, el área más destacada es la tecnológica. En relación al

corpus documental de la ingeniería de tejidos, el 55,10% de los documentos pertenecen al área *Technology*, el 27,26% al área *Life Sciences and Biomedicine* y, por último, el 17,64% al área de la física (*Physical Sciences*). La contribución de las ciencias físicas muestra una tendencia creciente, de manera especial, a partir del año 2000 hasta la actualidad. Y, sin embargo, las ciencias biomédicas avanzan a un ritmo menor. El rol de la tecnología se mantiene constante con una contribución mayor del 50% en los últimos diez años. El estudio de los andamiajes y la fabricación de matriz extracelular se encuentran entre los tres temas más productivos para la disciplina, como ha sido evidenciado en otros estudios bibliométricos (96), lo que justifica, en parte, la relevancia de las áreas de investigación tecnológicas.

La tendencia decreciente a la contribución en las ciencias de la vida y, en concreto, en la ciencia de la salud, puede estar vinculada al incremento de la normativa jurídica necesaria para la implementación de productos de terapia avanzada en el ámbito clínico. Por otro lado, la multidisciplinariedad referida no presenta un carácter estático; los resultados obtenidos muestran que esta evoluciona y es dinámica, en el seno de un proceso donde diferentes categorías participan con el propósito común de construir tejidos biomiméticos susceptibles de aplicación en la práctica médica. En este sentido, varias aplicaciones clínicas basadas en la ingeniería de tejidos han sido diseñadas en Hematología, Cardiología o Neurología, entre otras (104-106).

La contribución creciente de las ciencias físicas implica un interés por parte de la comunidad en el estudio de las propiedades físicas de los biomateriales y matrices. Por ejemplo, en el campo de la Hematología, Gurkan y Akkus estudiaron el ambiente mecánico de la médula ósea y mostraron que los cambios en las propiedades mecánicas de la matriz extracelular afectaban al comportamiento de la célula madre hematopoyética *in vivo*, hecho que alteraría la homeostasis del hueso presente en algunas patologías (106). En otro ámbito, en Cardiología, la investigación en ingeniería tisular se orienta a la construcción de sustitutos miocárdicos capaces de restaurar o mejorar la función cardíaca en el contexto, por ejemplo, de la patología de carácter isquémico. De manera reciente, Gálvez-Montón et al. han diseñado un modelo de neoinervación y neovascularización para el estudio del infarto de miocardio (105). Por último, la ingeniería tisular vinculada a la Neurología persigue, entre otros fines, la construcción de nervio periférico útil en un amplio abanico de entidades que cursan con un daño en la fibra nerviosa como la Diabetes *Mellitus*, el síndrome de Guillain-Barré o

las neuropatías de causa iatrógena. La ingeniería tisular del nervio periférico constituye un ámbito de gran interés y la evaluación de los factores de crecimiento que permiten la diferenciación de células indiferenciadas a la línea neural representa un área en continuo progreso (104, 107). Junto a las ciencias físicas y a las ciencias de la salud, el área tecnológica contribuye con más del 50% de la producción desde el año 1996. Las categorías más destacadas están representadas por la ciencia de los materiales (*Material Sciences*) y la Ingeniería (*Engineering*). La relevancia del diseño óptimo de biomateriales para el desarrollo artificial de un tejido es un elemento fundamental, dado que se persigue la sustitución por este del estroma natural.

La distribución de las fuentes de publicación se corresponde con la ley de Bradford acerca de la dispersión de la bibliografía científica y, en este sentido, un pequeño número de revistas aportan la mayoría de documentos al área. El núcleo de Bradford puede definirse como el grupo de revistas que publican más del 25% o del 50% respecto a la producción global. Los resultados demuestran que, en el caso de la ingeniería tisular, ocho revistas integran el núcleo de Bradford de la ingeniería tisular para el 25% de la producción global y constituyen, por ende, el núcleo más relevante de revistas para la disciplina.

De acuerdo con la ley de Bradford existe una mayoría de revistas que contribuyen con menos de cinco documentos. El grupo de Dai llevó a cabo un estudio sobre la producción en ingeniería tisular hasta el año 2008 y mostraron que la producción en el momento provenía de 140 revistas diferentes (96). En este estudio, sin embargo, se ha de identificado un total de 2010 revistas científicas que han contribuido con al menos un trabajo al total de 31.859 documentos analizados. En cualquier caso, 1380 revistas (66,67%) han publicado menos de cinco documentos y pueden considerarse fuentes menores. Como se ha considerado previamente, estos resultados concuerdan con la Ley de Bradford según la cual la mayor parte de documentos existentes en un área científica proceden de una minoría de fuentes. Las veinte revistas más productivas en el área de la ingeniería de tejidos se muestran, agrupadas por años, en la Tabla 1. Los títulos en negrita constituyen los núcleos de Bradford para el 25% de la producción existente en cada período. En este sentido, un total de ocho revistas componen el núcleo de producción y, dentro de él, las revistas *Biomaterials*, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* y *Tissue Engineering Part A* son responsables del 15% de la producción total. El análisis para el período 2009-2016 muestra resultados similares

debido al crecimiento exponencial de la producción científica que acumula el 73,48% de los artículos en los últimos 7 años. Durante los períodos 1991-1999 y 2000-2008 el núcleo de Bradford disminuye y solo 3 revistas contribuyen al 25% de la producción global. El caso particular de *Biomaterials*, como revista más productiva en todas las series, produce un mayor porcentaje de documentos en las etapas iniciales del desarrollo del área, de un 10,79% de los documentos en 1991-1999 a un 5,75% entre 2009-2016. Una tendencia similar se observa en *Journal of Biomedical Materials Research*, la producción disminuye desde un 10,02% en 1991-1999 a un 5,33% en 2009-2016. Esta disminución porcentual se debe principalmente al surgimiento de nuevas publicaciones a lo largo del desarrollo de la ingeniería tisular.

En relación a la distribución de la producción por países, los resultados muestran a Estados Unidos, con instituciones como la Universidad de Harvard y la Universidad de California, y a China, con instituciones como la Academia China de Ciencias y la Universidad Jiao Tong de Shanghai como los centros más productivos. En este sentido, Estados Unidos junto con China son responsables de más del 40% de la producción total de artículos científicos. Destaca el incremento de la contribución asiática, tanto China como Corea del Sur, en la última década. La diversidad global es evidente no solo en cuanto a las fuentes de producción, sino también en la distribución por países, con solo cuatro países que contribuyen con más de 10 documentos, multiplicándose por 5 esta cifra al final de nuestro estudio. En relación a las instituciones, la Universidad de Harvard, la Universidad de California y el Instituto Tecnológico de Massachusetts, centros ubicados en Estados Unidos, constituyen las tres instituciones con mayor número de artículos publicados en ingeniería tisular. Tras ellas, la Academia China de Ciencias y la Universidad de Londres, representan los cinco centros más destacados y, en conjunto, son responsables de más del 10% de la producción global.

En la etapa inicial existía una mayoría de instituciones estadounidenses que establecieron las bases para el desarrollo posterior de la disciplina, en colaboración con algunos centros de Alemania y Japón. A partir del año 2000 y hasta la actualidad, la creciente contribución de las instituciones asiáticas ha dado lugar a que algunos de sus centros se encuentren hoy entre las diez instituciones más productivas de forma global (Academia China de Ciencias, Universidad Jiao Tong de Shanghai y Universidad Nacional de Singapur) y, por tanto, sean responsables también del avance actual de la disciplina. Estos resultados muestran una relación evidente entre la inversión nacional

en investigación y la cantidad de documentos producidos por país (108). Esta correlación ha sido reportada, de manera repetida, en otras áreas científicas ajenas a la ingeniería tisular (109).

Por otro lado, el análisis según autoría muestra un importante desequilibrio en la contribución. En acuerdo con la ley de Lotka, el número de autores involucrados en la producción de un número x de documentos sigue una relación de cuadrado inverso. En el estudio actual, una relación inversa entre el número de autores y contribuciones según $1/x^{2.4}$ donde x representa el número de documentos, verifica la ley descrita y, de hecho, el 0,3% de los autores están involucrados en el 50% de la producción global, diferencias que representan un claro ejemplo de la ley de Lotka sobre la productividad de autores aplicado al área de la ingeniería tisular. En este caso, la relación entre autores y documentos se acerca a la función $y = 87120/x^{2.4}$ ($R^2 = 0,981$), implicando una relación inversa exponencial entre el número de autores y el número de documentos producidos por cada autor. Los veinte autores más productivos en todas las series han contribuido con más del 10% de documentos al área (Tabla 4). Entre ellos, Rui L. Reis, Dave L. Kaplan, y Antonios G. Mikos representan los autores más relevantes cuando se analiza todo el *corpus* documental. Sin embargo, en la etapa inicial de la evolución de la ingeniería tisular, Robert Langer fue el autor más destacado. A partir del año 2000, la ingeniería de tejidos crece de manera exponencial y Antonios G. Mikos y Rui L. Reis son los autores más productivos.

En relación al análisis según citas, la ingeniería tisular presenta una media de citas de 27,26 citas por documento. Como consecuencia del incremento en los artículos publicados durante los años recientes (el 73,48% de los documentos han sido publicados en los últimos siete años) existe un 35,00% de documentos con menos de cinco citas. En relación a los documentos más relevantes, el 5,39% de los documentos acumula más de cien citas y, aún más, existe un 0,24% respecto al total de documentos que recibe más de quinientas citas. El núcleo de artículos más relevantes para la ingeniería tisular, considerados como aquellos con más de mil citas recibidas, está conformado por dieciséis documentos. El artículo más importante para la disciplina recibe 5631 citas (24), es decir, un 17,24% de los artículos lo han citado en alguna ocasión. Los diez artículos más citados en ingeniería tisular entre los años 1991-2016 se muestran en la Tabla 5. En este sentido, los artículos más citados se consideran trabajos de referencia en la evolución de la ingeniería tisular. Por ejemplo, la diferenciación de

células madre mesenquimales o la aparición del *electrospinning* como método novedoso para la construcción de biomateriales pueden considerarse puntos fundamentales en el desarrollo de la ingeniería tisular y, por tanto, las publicaciones sobre estos temas se encuentran entre las diez más citadas en todas las series. El artículo más citado de la ingeniería tisular es el trabajo publicado por Langer y Vacanti en 1993 (24). Se sientan en él las bases de la disciplina y se proyectan las futuras aplicaciones clínicas de los tejidos contruidos artificialmente.

Además del análisis descriptivo de las tendencias globales, uno de los objetivos fundamentales del trabajo consiste en la definición de la estructura cognitiva y social de la ingeniería tisular. Desde la propuesta de Y.C. Fung en el año 1988 para la fundación de un Centro de Investigación en Ingeniería (*Engineering Research Center*) a la National Science Foundation (NSF) titulada *Center for the Engineering of Living Tissues* (27, 28) la ingeniería tisular ha ampliado sus posibilidades terapéuticas en distintas especialidades (104-106). La definición del marco cognitivo de la ingeniería tisular, mediante el estudio de los términos clave empleados en la producción documental, permite analizar la evolución de la disciplina como el conjunto de temas entorno a los cuales tiene lugar su desarrollo.

Durante el período analizado, la investigación se ha centrado, entre otros temas, en la búsqueda de estrategias óptimas para la obtención de células, el estudio de sus interacciones con diferentes tipos de biomateriales (110, 111), el diseño de andamiajes viables desde un punto de vista biológico (112), el desarrollo de sistemas para la liberación de factores de crecimiento (113) y el estudio de los procedimientos de biofabricación y modelado de tejidos (114). En este sentido, es necesario explorar desde un punto de vista longitudinal la estructura cognitiva de la ingeniería tisular con el propósito de identificar los vectores fundamentales en su evolución histórica y que, a día de hoy, han dado lugar a la consolidación de la disciplina. El análisis conceptual llevado a cabo mediante SciMAT ha permitido la identificación de tres vectores: la investigación sobre células, materiales biodegradables y factores de crecimiento.

La investigación sobre la naturaleza de la fuente celular está presente en los tres períodos evaluados. En este sentido, *chondrocytes* y *smooth-muscle-cells* aparecen, de manera respectiva, como temas motor y básico o transversal, mientras que *stem-cells* lo hace de manera periférica en la etapa inicial del desarrollo. Sin embargo, en el segundo

y tercer período, la investigación en células madre aumenta de manera destacada y *stem-cells* constituye, de hecho, un tema motor para la ingeniería tisular. En este contexto, *mesenchymal-stem-cells* es el tema más importante en el presente de la investigación en ingeniería tisular al término del tercer período y, por ende, es considerado también de manera preferente en los diferentes protocolos sobre el uso de células en ingeniería tisular (115-119).

A lo largo de su evolución, la ingeniería de tejidos se ha modificado desde una investigación más centrada en la utilidad de células diferenciadas, como es el caso de los condrocitos, aplicados a la clínica de manera inicial por Brittberg en el año 1994 (120) hacia un tipo especial de célula madre como la célula madre mesenquimal que presente pluripotencialidad y altas tasas de proliferación (121-123).

Asociado a este vector celular se encuentra la presencia del tema *cell adhesion* en los tres períodos de estudio. La adhesión celular fue un tema motor para la disciplina de manera inicial y, con posterioridad, ha pasado a constituir un tema básico y transversal desde el segundo período hasta la actualidad. Este hecho sugiere la importancia de este concepto para la disciplina, donde el interés en la investigación sobre las interacciones célula-biomaterial se mantiene a lo largo de su evolución y representa un aspecto fundamental para la funcionalidad del sustituto tisular para uso terapéutico (110).

El segundo vector conceptual viene representado por la búsqueda de materiales biodegradables. Desde la aparición inicial del tema *biomaterials* en el primer período, *biodegradation* aparece como un tema motor no solo en el primer período, sino también en el período 2000-2008. No obstante, el desarrollo de nuevos materiales con propiedades biodegradables, como es el caso de los hidrogeles (*hydrogels*), ha dado lugar en el último período a la eliminación del tema *biodegradation* y a su sustitución reciente por el tema *hydrogels*, así como el surgimiento de otras palabras relevantes como *alginate*.

La selección de los factores de crecimiento apropiados, capaces de influenciar la actividad del nuevo tejido constituye el tercer vector conceptual para el desarrollo de la ingeniería tisular. Este concepto aparece como un tema básico y transversal en el período inicial de manera general (*growing-factors*), y con posterioridad da lugar a la aparición de formas específicas de los mismos como la proteína morfogenética ósea tipo 2 (*bone-morphogenetic-protein-2*) en el último período. Esta evolución sugiere, no solo

la búsqueda de factores de crecimiento específicos en la ingeniería tisular del hueso, sino también la relevancia de la disciplina para el área de la cirugía ortopédica y traumatológica (124). La presencia del tema *cartilage-tissue-engineering* como tema motor también en el tercer período confirma la relevancia de este hecho.

En la evolución de la ingeniería tisular es importante destacar la presencia de algunos términos que aparecen solo en determinados períodos de tiempo y que no pueden ser considerados, por lo tanto, vectores conceptuales para la estructura cognitiva de la disciplina. Sin embargo, a pesar de su presencia puntual en algunos períodos, este tipo de conceptos sí han desempeñado un papel importante en la evolución de la disciplina en dichos períodos. Es por ello que conviene prestarles cierta atención. En este sentido, y durante el primer período, temas como *grafts* o *extracellular-matrix* destacan por el interés inicial en la integración de nuevos tejidos en el cuerpo humano y el modelo biológico que debía ser imitado para ello (125, 126). Durante el segundo período, temas como *protein* o *fibers* aparecen de manera destacada y ello se vincula a una investigación orientada, de manera más específica, al diseño de andamiajes mediante la optimización de los componentes de la matriz extracelular (127). La aparición del concepto *in-vitro* como tema motor más importante del segundo período sugiere un interés especial en los estudios sobre células y matrices en un estadio previo, aún, a su implantación con fines terapéuticos. La aparición de *angiogenesis* de manera reciente como un tema motor del último período puede deberse a dos hechos. En primer lugar, el crecimiento adecuado de los vasos sanguíneos que irrigan el constructo constituye un problema crucial en ingeniería tisular. La vascularización del tejido diseñado determina, de manera crítica, la viabilidad final del mismo y, de hecho, estudios recientes han analizado este aspecto (128). Por otro lado, la construcción de sistemas biológicos capaces de reproducir las condiciones fisiológicas de la vasculatura *in vivo* provee también un modelo experimental para la evaluación de diferentes entidades patológicas. A modo de ejemplo: el estudio sistemático del crecimiento de la población de un tumor (129). Varias publicaciones han demostrado que la red vascular del tumor desempeña un papel central en la prolongación de la vida de la clona tumoral (129, 130). La ingeniería tisular puede constituir una disciplina, en este sentido, orientada no solo a la construcción de substitutos tisulares viables desde un punto de vista terapéutico, sino también una nueva aproximación al diseño de modelos patológicos *ex vivo* y, en

consecuencia, al estudio del comportamiento de las diferentes poblaciones tumorales y las redes vasculares que las mantienen.

Por otro lado, la estructura y la funcionalidad del tejido elaborado están vinculadas de manera especial a sus propiedades mecánicas. Este concepto (*mechanical-properties*) aparece como un tema transversal del tercer período. El hecho de su aparición de forma directa en el último período sugiere que el estudio sistemático de las propiedades físicas de los tejidos demanda una atención creciente por parte de la comunidad científica en ingeniería tisular. De hecho, la contribución destacada en los últimos años de las ciencias físicas al área de la ingeniería de tejidos ha sido ya señalada (25). Las propiedades mecánicas de los andamiajes, tanto a nivel macroscópico como a nivel microscópico desempeñan un rol clave en la regulación del comportamiento celular (131). Varias publicaciones han demostrado que las células sembradas en substratos rígidos proliferan más rápido y migran a una velocidad menor que aquellas dispuestas en substratos más blandos (132). Como consecuencia, la optimización de las propiedades mecánicas es requerida también si se persigue la construcción de tejidos similares al tejido nativo (133), de manera especial en el caso de órganos esqueletógenos como el hueso, cartílago, ligamentos o tendones (134-136).

En el momento actual es difícil determinar si los temas anteriores —*angiogenesis* y *mechanical-properties*— han aparecido de manera reciente y darán lugar a futuros vectores conceptuales de la disciplina o, al igual que temas como *grafts*, *extracellular-matrix*, *protein* o *fibers*, analizados de manera previa, estarán presentes sólo en un período concreto de la evolución de la ingeniería tisular.

Además del estudio de la estructura cognitiva de la disciplina y la identificación de sus vectores conceptuales, el software bibliométrico VOSviewer se empleó para llevar a cabo el estudio de la estructura social de la ingeniería de tejidos.

En relación al análisis según la autoría, es posible identificar diferentes grupos de autores. Durante todo el período evaluado, los investigadores asiáticos muestran una tendencia mayor a la cooperación interna, mientras que los autores procedentes de Estados Unidos y Europa muestran una distribución más heterogénea en el mapa. En este sentido, investigadores de China, Corea del Norte y Japón aparecen representados de manera cercana en el mapa evidenciando un patón de colaboraciones internacionales menos relevante que en el caso estadounidense o europeo. El análisis por autores de la

ingeniería tisular en función del número de publicaciones en el período 1991-2016 se muestra en la Figura 8A.

Por su parte, el análisis de autores según el número de citas recibidas evidencia una pérdida en el peso global de los investigadores procedentes de Asia. En este caso, el modelo de publicación asiático se repite para el análisis según citaciones, lo que demuestra no solo una tendencia a la colaboración interna para la publicación de documentos, sino una menor conexión de aquellos con el resto de investigadores en ingeniería tisular. El artículo de Langer R y Vacanti J.P. publicado en 1993 en *Science* sitúa a ambos investigadores en la localización más destacada del mapa cuando se analiza el número total de citas recibidas. Incluso reconociendo el gran desarrollo de la disciplina, la mayoría de investigadores continúan citando a este trabajo veinticinco años después de su publicación original (24). La Figura 8B muestra la distribución de los autores en función del número de citas recibidas.

El análisis de las instituciones y centros de referencia evidencia la presencia de, al menos, dos núcleos fundamentales de producción (Figura 9A). En primer lugar, un grupo integrado por centros ubicados en su mayoría en Estados Unidos y Europa, donde el Instituto Tecnológico de Massachusetts, la Universidad de Harvard, la Universidad de Rice, la Universidad de Toronto y la Universidad de Minho constituyen los centros más productivos. Tras ellos, varias instituciones asiáticas integran un grupo heterogéneo donde destacan la Universidad de Singapur y la Academia China de Ciencias. Cuando se tiene en cuenta el número de citaciones recibidas por cada centro (Figura 9B), el cambio en el mapa de densidad es evidente. Ahora, la Universidad de Harvard lidera el mismo seguida por el Instituto Tecnológico de Massachusetts, la Universidad de Michigan, la Universidad de Rice y la Universidad de Singapur. El relativo aislamiento del Hospital General de Massachusetts en ambos análisis respecto al resto de instituciones resulta también destacado.

El análisis en función de la contribución documental a la evolución de la ingeniería tisular según los países muestra un claro desequilibrio entre Estados Unidos y China en comparación con el resto de países (Figura 10A). Al igual que en el caso anterior, la contribución asiática cuando se analiza el número de citas recibidas disminuye (Figura 10B). En conjunto, estos datos sugieren que estos autores, instituciones y países son

altamente productivos pero sus trabajos no reciben una tasa proporcional de citas por parte de la comunidad.

Tras haber llevado a cabo el estudio conceptual y de las relaciones sociales entre los miembros de la comunidad científica de la ingeniería tisular, el análisis de la presencia de sus principales vectores conceptuales en la bibliografía médica demuestra la importancia de esta disciplina para la docencia médica actual. El conjunto de términos que constituye cada uno de los vectores celular, de los biomateriales y de los factores de crecimiento representa, a nuestro modo de ver, el marco docente adecuado sobre el cual diseñar el aprendizaje de la histología y la ingeniería tisular. Este es el marco pedagógico o de los conceptos umbral de la ingeniería tisular en el que insertar la enseñanza del nuevo paradigma constructivo de la medicina. La nueva visión del cuerpo humano que, en este sentido, debiera formar parte del currículo docente de las facultades de medicina está sustentada en las nociones de orden de Bohm (42), niveles de organización de Needham (43), estructuras disipativas de Prigogine (41), orden a través fluctuaciones de Turing (40) e información y redundancia de Shannon y Weaver (44). No se trata de desechar los modelos previos, es decir, la tradición, sino de incorporar este último a la docencia de los anteriores paradigmas sobre el cuerpo humano y, con ello, de ampliar la visión del alumno en lo que se refiere a los soportes estructurales de la corporeidad.

El método para llevar a cabo el cambio docente consiste en la pedagogía de los conceptos umbrales de la ingeniería de tejidos (72). El modelo de los conceptos umbrales permite abrir al alumno a una nueva visión de la disciplina, es decir, constituye en nuestra visión la metodología más adecuada para fomentar en el alumnado el cambio de paradigma (72). La nueva visión de una ciencia comporta una situación de incertidumbre para el científico y, así lo ha descrito T.S. Kuhn (3). No constituye un azar, por ello, que el modelo de los conceptos umbrales se haya descrito también en conexión con los modelos de la pedagogía de la incertidumbre de Shulman (71). Los diferentes términos que integran los vectores conceptuales de la ingeniería tisular, y cuya presencia se analiza en la bibliografía médica, constituyen los conceptos umbral que podrían emplearse en la docencia de una nueva medicina e histología.

En términos absolutos, el vector celular de la ingeniería tisular constituye el vector conceptual representado de manera más destacada tanto en las especialidades médicas,

como en las especialidades médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas. En concreto, las especialidades médicas son las áreas donde existe una mayor relevancia de este vector y, entre ellas, destaca en primer lugar la Hematología y Hemoterapia. Los términos que lo integran ("adhesión celular", "condrocitos", "células del músculo liso", "células del estroma medular", "células estromales", "células madre mesenquimales", "células madre" y "células madre pluripotenciales inducidas") aparecen un total de 2066 ocasiones en la novena edición del libro de Hematología de Williams (81). Este hecho puede deberse, al menos, a las siguientes dos razones.

En primer lugar, al interés común de la Hematología y la Hemoterapia y la ingeniería tisular por el estudio de la célula como agente terapéutico. Desde los trabajos originales de Donall Thomas sobre el trasplante de médula ósea (137) hasta las publicaciones más recientes al respecto (138) el empleo de la célula madre hematopoyética como elemento capaz de restaurar la normal función de la hematopoyesis ha constituido un ámbito fundamental en la terapia celular para la especialidad. Por su parte, la ingeniería tisular establece en la célula uno de los tres pilares necesarios para la construcción de tejidos artificiales (24). La construcción de estos sustitutos tisulares requiere células, matrices y factores de crecimiento. En consecuencia, desde el empleo inicial de células diferenciadas (139) hasta el empleo de células indiferenciadas (140), pasando por la descripción de los mecanismos necesarios para la desdiferenciación celular (111), el estudio de la estructura y el desarrollo celular ha constituido un apartado de enorme relevancia también para la ingeniería tisular.

En segundo lugar, y de manera más reciente, tanto la Hematología y Hemoterapia como la ingeniería tisular dirigen su atención a las propiedades de la célula madre mesenquimal. El empleo de las células madre mesenquimales para la construcción de tejidos artificiales resuelve, de una parte, los problemas éticos y, por otro lado, la posibilidad de formación de teratomas que presentan el empleo de células madre embrionarias y células madre pluripotenciales inducidas, respectivamente (111, 141). La célula madre mesenquimal puede obtenerse a partir de diferentes tejidos del adulto (adiposo, muscular, óseo, etcétera) (142) y ha demostrado capacidad de diferenciación hacia distintas líneas celulares (143). Por su parte, en Hematología y Hemoterapia la célula madre mesenquimal representa también una nueva posibilidad terapéutica. En este sentido, se han empleado células madre mesenquimales en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) posterior al trasplante de médula ósea,

especialmente, en su forma resistente a corticoide (144). Por otro lado, la terapia celular con células madre mesenquimales se ha ensayado en el curso del trasplante de progenitores hematopoyéticos en conjunción con la célula madre hematopoyética (145).

En otras especialidades médicas, como la Medicina Interna y la Oncología Médica, el conjunto de términos que constituyen el vector celular de la ingeniería de tejidos también está presente. En concreto, la decimonovena edición de los Principios de Medicina Interna de Harrison (82) dedica un capítulo completo (el cuarto) a la medicina regenerativa. Este cuarto capítulo está constituido por cinco apartados: 1) Biología de la célula madre; 2) La célula madre hematopoyética; 3) Aplicaciones de la Biología de la célula madre a la Medicina Clínica; 4) Terapia génica en Medicina Clínica; y, por último, 5) Ingeniería Tisular. La inclusión de este capítulo representa una novedad respecto a la edición anterior, donde la ingeniería tisular y, en general, la medicina regenerativa, no estaban presentes (146).

En las especialidades médico-quirúrgicas y quirúrgicas, la Dermatología y la Cirugía Vasculuar sobresalen frente al resto. En primer lugar, en la sexta edición de la Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick (89) los términos que constituyen el vector celular de la ingeniería tisular aparecen un total de 454 ocasiones. El texto alude a las características y al empleo de células madre de la epidermis en ingeniería tisular y terapia génica (147) y al procedimiento para el aislamiento de las mismas (148). Además, se describen los sustitutos dérmicos constituidos mediante ingeniería tisular (Apligraf, por ejemplo) como una futura posibilidad terapéutica en la epidermolísis bullosa (149). En segundo lugar, en la octava edición de la Cirugía Vasculuar de Rutherford (92) los términos que constituyen el vector celular están presentes un total de 632 ocasiones. En concreto, la sección 16 sobre Injertos y Dispositivos (*Section 16: "Grafts and Devices"*) dedica un apartado completo a los injertos vasculares diseñados mediante ingeniería de tejidos (92). El desarrollo de vasos sanguíneos mediante ingeniería tisular (150) se trata de manera muy detallada en la obra (151). Por otra parte, el papel de la ingeniería tisular en el tratamiento de las úlceras crónicas también está presente en el texto, por ejemplo, mediante el implante de cultivos tridimensionales de fibroblastos en el caso de la úlcera crónica del paciente diabético (152).

En las especialidades básicas el vector celular de la ingeniería tisular está presente de manera más destacada en la Anatomía Patológica. En concreto, el capítulo tercero de la

octava edición de la "Patología Estructural y Funcional" de Robbins y Cotran ("Renovación, reparación y regeneración tisular") (93) desarrolla, dentro del apartado dedicado al estudio de las células madre, las diferentes fuentes de obtención de células madre. Este conocimiento, de mucha importancia también para la ingeniería de tejidos, comprende el empleo de células madre embrionarias (CME), células madre pluripotenciales inducidas (CMPi) y células madre presentes en los tejidos del adulto (células madre somáticas). Los artículos originales que describen la obtención de CMPi, descubrimiento que supuso un cambio en las formas de obtención celular para la construcción de tejidos artificiales (111), han abierto también nuevas puertas al estudio de la biología de la célula madre. Y, como tal, de las implicaciones que ello ocasiona en el desarrollo de la patología celular se ha hecho eco también esta especialidad. La Figura 11 muestra la expresión del vector celular de la ingeniería tisular en las distintas especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas analizadas.

Por otro lado, el vector conceptual de los biomateriales integrado por los términos "biomateriales", "hidrogeles" y "alginato" está presente de manera más relevante en las especialidades médico-quirúrgicas y quirúrgicas, a diferencia del vector vinculado a la célula que destacaba en las especialidades médicas. En concreto, la Dermatología y la Cirugía Vasculosa son las dos especialidades que aglutinan un mayor número de apariciones de estos términos.

En la Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick (89) se señala el papel de los hidrogeles en dos ámbitos. Por un lado, en el tratamiento de las úlceras crónicas como material disponible para su empleo en los apósitos y, por otro lado, como material de soporte para las intervenciones de aumento del volumen de los tejidos, descritas en el capítulo 275 ("*Chapter 275: Substances for Soft-Tissue Augmentation*") (89). Por otro lado, en la octava edición de la Cirugía Vasculosa de Rutherford (92) se hace referencia también al empleo de hidrogeles en el tratamiento de las úlceras crónicas. En particular, cuando se enumeran los diferentes tipos de vendajes y apósitos disponibles el tratamiento de las úlceras crónicas causadas por la diabetes mellitus se describe, entre otras, la opción de emplear hidrogeles (89). La figura 12 muestra la expresión del vector de los biomateriales de la ingeniería tisular en las distintas especialidades médicas, médico-quirúrgicas, quirúrgicas y básicas.

Por último, los términos que constituyen el vector conceptual de los factores de crecimiento están presentes, de manera más sobresaliente, en las especialidades médicas. En concreto, al igual que sucede para el vector conceptual de la célula, las especialidades de Oncología Médica, Hematología y Hemoterapia y Medicina Interna son las tres disciplinas donde se emplean con mayor frecuencia la noción de los factores de crecimiento. El estudio del papel que ejerzan los diferentes factores de crecimiento en la patogénesis del cáncer sólido (153), de las hemopatías malignas (154) y las posibilidades terapéuticas que esta situación ofrece (155) son cuestiones detalladas en las ediciones consultadas tanto de los Principios de Medicina Interna de Harrison (82), la Hematología Clínica de Williams (81) como los Principios de Oncología Médica de DeVita (83).

Por otro lado, los factores de crecimiento constituyen también para la ingeniería de tejidos un componente fundamental en la construcción de tejidos artificiales (24). El desarrollo de estrategias para promover el envío y la señalización de los factores de crecimiento hacia sus dianas terapéuticas representa un ámbito de interés para la investigación en ingeniería de tejidos (156). Tanto en los libros de referencia del profesional sanitario como en la bibliografía sobre factores de crecimiento en ingeniería tisular se analizan con detalle las funciones biológicas que pueden tener diferentes factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (156).

Así mismo, en las especialidades médico-quirúrgicas y quirúrgicas los términos que constituyen el vector de los factores de crecimiento están presentes, de manera más destacada, en la Dermatología y la Cirugía Vascular. En la sexta edición de la Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick se detalla el rol de los factores de crecimiento epidérmico en la histogénesis de la piel y en la patogénesis de los diferentes tumores cutáneos (89). La ingeniería tisular de la piel ha sido, por otro lado, un área de enorme desarrollo en los años recientes (157). Diferentes tipos de sustitutos tisulares de la piel han sido validados para su uso en la práctica clínica diaria (157). Por otro lado, en el ámbito de la Cirugía Vascular, la comprensión de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o del papel del factor de crecimiento de los fibroblastos

(FGF) en la formación del endotelio vascular y la reparación de las lesiones vasculares constituyen áreas de interés común, tanto para la asistencia clínica como para la ingeniería de tejidos de los vasos sanguíneos. En este sentido, diferentes modelos de vasos sanguíneos construidos mediante ingeniería tisular se han llevado a la práctica clínica (158).

Cabría decir lo siguiente, una vez expuesto todo lo anterior, y a modo de resumen de la presente Tesis Doctoral: el desarrollo de una nueva visión del cuerpo humano, los principios y las leyes que rigen su construcción, el establecimiento de un lenguaje científico común, así como la presencia demostrada de vectores conceptuales de la ingeniería de tejidos en la bibliografía médica del profesional sanitario permiten formular, a la altura de nuestro tiempo, la existencia de un nuevo paradigma científico: el paradigma de la medicina constructiva.

8. Conclusiones

1. El análisis bibliométrico de la producción global de los documentos científicos existentes en la base de datos Web of Science permite conocer la evolución de una disciplina emergente, como la ingeniería tisular, desde su inicio hasta el momento actual, así como establecer los patrones generales de su desarrollo, tanto a nivel de sus tendencias globales como de su estructura cognitiva y social sin que se generen alteraciones ni sesgos significativos.
2. El análisis bibliométrico de la producción global de los documentos científicos existentes en la base de datos Web of Science pone de relieve, en relación con la ingeniería tisular, que dicha materia constituye una disciplina en fase de consolidación como consecuencia de poseer un patrón mixto que se caracteriza, por un lado, por presentar el patrón propio de una disciplina en desarrollo con un progresivo alejamiento del modelo exponencial en lo que a la tasa de crecimiento de sus documentos se refiere y, por otro, por presentar asimismo el patrón propio de una disciplina científica consolidada como demuestra el cumplimiento de las leyes bibliométricas que caracterizan a estas últimas.
3. El análisis bibliométrico de la estructura cognitiva de la ingeniería tisular mediante técnicas de mapeo con el programa SciMAT pone de relieve la existencia de tres vectores conceptuales en la evolución de la disciplina. Dichos vectores son la investigación sobre células, materiales biodegradables y factores de crecimiento. El vector celular ha evolucionado desde la utilización de células preferentemente diferenciadas hasta la utilización preferente de células madre con pluripotencialidad y altas tasas de proliferación. El vector conceptual de materiales biodegradables ha evolucionado desde la presencia generalizada del concepto de biomaterial hasta la presencia más generalizada en la actualidad del concepto de hidrogel más involucrado con el propio proceso de su biodegradación. El vector vinculado a los factores de crecimiento ha evolucionado asimismo desde su utilización como agentes inespecíficos hasta su utilización, cada vez más específica, en los tejidos artificiales por crear.

4. El análisis bibliométrico de la estructura social de la ingeniería tisular mediante técnicas de mapeo con el programa VOSviewer pone de relieve la existencia de los distintos núcleos de producción científica de la disciplina. Este análisis social, basado en la co-ocurrencia de autores, instituciones y países, permite identificar dos grandes grupos. El grupo formado por autores estadounidenses y europeos, con mayor número de colaboraciones entre países e instituciones y que obtienen una mayor citación; y el grupo formado por autores e instituciones asiáticas con núcleos que destacan por una mayor colaboración interna y una menor proporcionalidad entre el número de documentos y las citaciones recibidas.

5. El análisis bibliométrico de los libros actuales de referencia del personal sanitario en las distintas especialidades médicas, quirúrgicas, medico-quirúrgicas, y básicas pone de relieve la presencia en los mismos de los tres vectores conceptuales de la ingeniería tisular lo que demuestra, por un lado, la traslación de dichos conceptos a la práctica clínica y, por otro, la progresiva inserción en la medicina clínica y en la terapéutica de la ingeniería tisular y del paradigma constructivo destinado a presidir la concepción de la medicina en las próximas décadas.

9. Referencias

1. Campos A. Los soportes estructurales de la corporeidad. Discurso de Ingreso a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada. Granada: Gráficas del Sur, S.A.; 1991.
2. Campos A. Cuerpo, Histología y Medicina. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular. Discurso de Ingreso a la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 2004.
3. Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas. 4ª ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2013. 319 p. p.
4. Callon M, Law J, Rip A. Quantitative scientometrics. Mapping the dynamics of science and technology. London: Palgrave Macmillan; 1986.
5. Meyer J, Land R. Overcoming barriers to student understanding : threshold concepts and troublesome knowledge. London ; New York: Routledge; 2006. xxiii, 213 pages p.
6. García Morente M, Zaragüeta Bengoechea J. El realismo de las ideas de Platón. Fundamentos de filosofía e historia de los sistemas filosóficos. Madrid: Espasa-Calpe S.A.; 1979.
7. Pabón JM. Diccionario manual griego clásico-español con un apéndice gramatical. 21ª ed. Barcelona: Vox; 2009. XI, 711 p. p.
8. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23ª ed. Madrid: Espasa Calpe; 2014. 2312 p. p.
9. Treccani G. Treccani. Istituto della Enciclopedia Italiana 2018 [Available from: <http://www.treccani.it/>].
10. Saussure Fd, Alonso A, Riedlinger A, Secheyay A. Mecanismo de la Lengua. Curso de lingüística general. 24ª ed. Buenos Aires: Losada; 1945. p. 378 p., 1 h., 1 h. de lám.
11. Dilthey W. Teoría de las concepciones del mundo. Madrid: Alianza Editorial; 1988. 149 p. p.
12. Jaspers K. Prólogo a la cuarta edición alemana. Psicología de las concepciones del mundo. Madrid: Gredos S.A.; 1967.
13. Copernico N, Mínguez Pérez C. Prefacio de Nicolás Copérnico a los libros sobre las revoluciones. Sobre las revoluciones (de los orbes celestes). 2ª ed. Madrid: Tecnos; 2009. p. CX, 645 p.

14. Ramón y Cajal S. Mi infancia y juventud. 6ª ed. Madrid: Espasa-Calpe; 1955. 266 p., 7 h. p.
15. NLM. Medical Subject Headings (MeSH) 2018 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=histology>].
16. Príncipe LM. El microcosmos y el mundo de los seres vivos. La revolución científica : una breve introducción. Madrid: Alianza Editorial; 2012. p. 218 p.
17. Ordóñez J, Navarro V, Sánchez Ron JM. Los saberes acerca del mundo vivo en la segunda mitad de siglo. La indagación microscópica. Las cuestiones de la generación y el desarrollo embrionario. Historia de la ciencia. Pozuelo de Alarcón (Madrid): Espasa-Calpe; 2007. p. 751 p.
18. Laín Entralgo P. Qué es una estructura material. Cuerpo y alma estructura dinámica del cuerpo humano. Madrid: Espasa-Calpe; 1992. p. 385 p.
19. Ferraz A. Filosofía, ciencia y realidad: apuntes zubirianos. The Xavier Zubiri Review. 2005;7:79-89.
20. Sanz Alonso MA, Carreras i Pons E, Rovira Tarrats M, Sanz Caballer J. Linfomas no hodgkinianos: Generalidades. Manual práctico de hematología clínica. 5ª ed. Molins de Rei Barcelona: Antares; 2012. p. XIX, 600 p.
21. Vesalius A, Fernández del Castillo Sánchez C. De humani corporis fabrica. Libri septem. 1ª ed. México D.F.: Fomento Cultural Banamex; 2011. 31, 659, 36 p. p.
22. Virchow R. La patología celular fundada en el estudio fisiológico y patológico de los tejidos. Madrid: Imprenta Española; 1868. p. p.
23. Kaul H, Ventikos Y. On the genealogy of tissue engineering and regenerative medicine. Tissue Eng Part B Rev. 2015;21(2):203-17.
24. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science. 1993;260(5110):920-6.
25. Santisteban-Espejo A, Campos F, Martín-Piedra L, Durand-Herrera D, Moral-Munoz JA, Campos A, et al. Global Tissue Engineering Trends: A Scientometric and Evolutive Study. Tissue Eng Part A. 2018.
26. Wolter JR, Meyer RF. Sessile macrophages forming clear endotheliumlike membrane on the inside of successful keratoprosthesis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1985;222(3):109-17.
27. Viola J, Lal B, Grad O. The emergence of tissue engineering as a research field. Arlington, Virginia: National Science Foundation; 2003.

28. Fung YC. A proposal to the National Science Foundation for an Engineering Research Center at USCD, Center for the engineering of living tissues. USCD2001. p. 8-9.
29. Gómez Sánchez J, Campos A. ¿Existen los tejidos? Convencionalidad y vigencia de un concepto clásico. *Morf Normal Patol.* 1981;5:103-4.
30. Campos A. *Histología Médica. Medicina Clínica.* 1985;85:63-5.
31. Campos A. *Histología Médica: de la descripción microscópica a la ingeniería tisular. Nuevos retos de la docencia y la investigación en Histología.* México: Casa abierta al tiempo; 2001.
32. Vacanti CA. The history of tissue engineering. *J Cell Mol Med.* 2006;10(3):569-76.
33. Vacanti JP. Beyond transplantation. Third annual Samuel Jason Mixter lecture. *Arch Surg.* 1988;123(5):545-9.
34. Stanovici J, Le Nail LR, Brennan MA, Vidal L, Trichet V, Rosset P, et al. Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Curr Res Transl Med.* 2016;64(2):83-90.
35. Ren K, He C, Xiao C, Li G, Chen X. Injectable glycopolymer hydrogels as biomimetic scaffolds for cartilage tissue engineering. *Biomaterials.* 2015;51:238-49.
36. Debels H, Hamdi M, Abberton K, Morrison W. Dermal matrices and bioengineered skin substitutes: a critical review of current options. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3(1):e284.
37. Cuende N, Izeta A. Clinical Translation of Stem Cell Therapies: A Bridgeable Gap. *Cell Stem Cell.* 2010;6(6):508-12.
38. Planck M. On the theory of energy distribution w of the normal spectrum. *Verhandl Dtsch Phys Ges.* 1900;2:237-45.
39. Zubiri X. *Naturaleza, historia, Dios.* 15ª ed. Madrid: Alianza Editorial Fundación Xavier Zubiri; 2017. 563 p. p.
40. Turing AM. The chemical basis of morphogenesis. *Philos Trans Royal Soc, Series B, Biological Sciences.* 1952;237(641):37-72.
41. Prigogine I, Nicolis G. Biological order, structure and instabilities. *Q Rev Biophys.* 1971;4(2):107-48.
42. Bohm D. *La totalidad y el orden implicado.* 2ª ed. Barcelona: Kairós; 1992. 305 p. p.

43. Needham J. Integrative levels: a revaluation of the idea of progress. Oxford,: The Clarendon press; 1937. 59, 1 p. p.
44. Shannon CE, Weaver W. The mathematical theory of communication. Urbana: University of Illinois Press; 1949. v (i.e. vii), 117 p. p.
45. Penrose R, García Sanz J. La nueva mente del emperador. 2ª ed. Madrid: Mondadori; 1991. 597 p. p.
46. Turing AM. Computing machinery and intelligence. Mind. 1950;LIX(236):433-60.
47. Navarro J. Al otro lado del espejo: la simetría en matemáticas. Barcelona: RBA Coleccionables; 2014. 159 p. p.
48. Arroyo Pérez E. Boltzmann, la termodinámica y la entropía : el universo morirá de frío. Barcelona: RBA; 2013. 159 p. p.
49. Maravall Casesnover D. El azar en la física y biología y las matemáticas del azar. Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat. 2007;101(1):35-58.
50. Hjørland B, Kleineberg M. Reviews of concepts in knowledge organization: Integrative levels. Knowl Org. 2017;44(5):349-79.
51. Fiske J. Teoría de la comunicación. Introducción al estudio de la comunicación: Norma; 1984.
52. Freeman DC, Graham JH, Emlen JM. Developmental stability in plants: Symmetries, stress and epigenesis. 1993;89(1):97.
53. Ardanuy J. Breve introducción a la bibliometría. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2012.
54. Urbano C. El análisis de citas en publicaciones de usuarios de bibliotecas universitarias: estudio de tesis doctorales en informática de la Universidad Politécnica de Cataluña, 1996-1998. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2000.
55. Pritchard A. Statistical Bibliography or Bibliometrics? J Doc. 1969;25(4):348-9.
56. Spinak E. Diccionario enciclopédico de bibliometría, cienciometría e informetría: UNESCO; 1996.
57. Sancho R. indicadores bibliométricos utilizados en la evaluación de la ciencia y la tecnología. Rev Esp Doc Cient. 1990;13(3-4):842-65.
58. Ferrater Mora J. Diccionario de filosofía. 6. ed. Madrid: Alianza; 1979.
59. Price DJdS. Little science, big science. New York,: Columbia University Press; 1963. 119 p. p.

60. Small H. Visualizing science by citation mapping. *J Am Soc Inf Sci.* 1999;50(9):799-813.
61. Cobo MJ, Lopez-Herrera AG, Herrera-Viedma E, Herrera F. Science Mapping Software Tools: Review, Analysis, and Cooperative Study Among Tools. *J Am Soc Inf Sci Technol.* 2011;62(7):1382-402.
62. Moral-Munoz JA, Cobo MJ, Peis E, Arroyo-Morales M, Herrera-Viedma E. Analyzing the research in Integrative & Complementary Medicine by means of science mapping. *Complement Ther Med.* 2014;22(2):409-18.
63. Van Eck NJ, Waltman L. Bibliometric mapping of the computational intelligence field. *Int J Uncertain Fuzz.* 2007;15(5):625-45.
64. Cobo MJ, Lopez-Herrera AG, Herrera-Viedma E, Herrera F. SciMAT: A new science mapping analysis software tool. *J Am Soc Inf Sci Technol.* 2012;63(8):1609-30.
65. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics.* 2010;84(2):523-38.
66. Pérez Rodríguez PM. Revisión de las teorías del aprendizaje más sobresalientes del siglo XX. *Tiempo de Educar.* 2004;5(10):39-76.
67. Rogers CR. *On becoming a person; a therapist's view of psychotherapy.* Boston,: Houghton Mifflin; 1961. 420 p. p.
68. Freire P. Séptima carta: De hablarle al educando a hablarle a él y con él; de oír al educando a ser oído por él. *Cartas a quien pretende enseñar.* [Ed. rev. y corr.], 1ª ed. Madrid: Biblioteca Nueva; 2012. p. 151 p.
69. Piaget J. *La representación del mundo en el niño.* Madrid: Morata; 1973. 333 p., 1 h. p.
70. Coll C. *El constructivismo en el aula.* [1ª ed. Barcelona: Graó; 1993. 183 p. p.
71. Shulman LS. Pedagogies of uncertainty. *Liberal Education.* 2005;91(2):18-25.
72. Meyer J, Land R. *Threshold concepts and troublesome knowledge: Linkage to ways of thinking and practising within the disciplines.* Edimburgh: University of Edimburgh; 2003.
73. Land R, Cousin G, Meyer JHF, Davies P. *Threshold concepts and troublesome knowledge (3): Implications for course design and evaluation.* Oxford: Oxford Centre for Staff and Learning Development; 2005.
74. Saavedra-Casado S, Campos F, Santisteban-Espejo A, Martin-Piedra MA, Durand-Herrera D, Campos-Sanchez A. *Identificación y análisis de la percepción de los*

conceptos umbrales en ingeniería tisular en estudiantes de grado de medicina. *Actual Med.* 2017;102(800):29-33.

75. Zhang J, Yu Q, Zheng FS, Long C, Lu ZX, Duan ZG. Comparing keywords plus of WOS and author keywords: A case study of patient adherence research. *J Assoc Inf Sci Tech.* 2016;67(4):967-72.

76. Callon M, Courtial JP, Laville F. Co-Word Analysis as a Tool for Describing the Network of Interactions between Basic and Technological Research - the Case of Polymer Chemistry. *Scientometrics.* 1991;22(1):155-205.

77. Callon M, Courtial JP, Turner WA, Bauin S. From Translations to Problematic Networks - an Introduction to Co-Word Analysis. *Soc Sci Inform.* 1983;22(2):191-235.

78. Chokshi FH, Kang J, Kundu S, Castillo M. Bibliometric Analysis of Manuscript Title Characteristics Associated With Higher Citation Numbers: A Comparison of Three Major Radiology Journals, *AJNR*, *AJR*, and *Radiology*. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016;45(6):356-60.

79. van Eck NJ, Frasinca F, van den Berg J. Visualizing concept associations using concept density maps. Banissi E, Burkhard RA, Ursyn A, Zhang JJ, Bannatyne MWM, Maple C, et al., editors. Los Alamitos: Ieee Computer Soc; 2006. 270-+ p.

80. Borg I, Groenen PJF. Modern multidimensional scaling : theory and applications. 2nd ed. New York: Springer; 2005. xxi, 614 p. p.

81. Kaushansky K. Williams hematology. Ninth edition. ed. New York: McGraw-Hill; 2016. xxi, 2,505 pages p.

82. Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts and five others . ed. New York: McGraw Hill Education; 2015. 1 volume (various pagings) p.

83. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, principles & practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. lxxv, 2898 p. p.

84. Daroff RB, Bradley WG. Bradley's neurology in clinical practice / [edited by] Robert B. Daroff ... [et al.]. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016.

85. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2 volumes (lxviii, 3473, 129 pages) p.

86. Miller RD. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 2 volumes (xxx, 3270, I-122 pages) p.
87. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. xxiv, 1961 p. p.
88. Kanski JJ, Bowling B. Oftalmología clínica. 7ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. IX, 909 p. p.
89. Fitzpatrick TB, Freedberg IM. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2003.
90. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, Ackerman LV, Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Eleventh edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 2 volumes (xiv, 2142 pages) p.
91. Solomon L, Warwick D, Nayagam S, Apley AG. Apley's system of orthopaedics and fractures. 9th ed. London: Hodder Arnold; 2010. xvii, 974 p. p.
92. Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's Vascular Surgery. 8th ed: Saunders/Elsevier; 2014.
93. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. xii, 910 p. p.
94. Ryan KJ, Ray CG, Sherris JC. Sherris medical microbiology : an introduction to infectious diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. xiii, 979 p. p.
95. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. xxiii, 2021 p. p.
96. Dai G, Yang KH, Li QH. [Bibliometric analysis on tissue engineering research literatures]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2000;14(5):308-10.
97. Lee VH, Hew JJ, Loke SP. Evaluating and comparing ten-year (2006-2015) research performance between Malaysian public and private higher learning institutions: a bibliometric approach. Int J Innov Learn. 2018;23(2):145-65.
98. Abramo G, D'Angelo CA, Caprasecca A. Allocative efficiency in public research funding: Can bibliometrics help? Res Policy. 2009;38(1):206-15.
99. Rosas SR, Kagan JM, Schouten JT, Slack PA, Trochim WM. Evaluating research and impact: a bibliometric analysis of research by the NIH/NIAID HIV/AIDS clinical trials networks. PLoS One. 2011;6(3):e17428.
100. Price DDS. A general theory of bibliometric and other cumulative advantage processes. J Am Soc Inform Sci. 1976;27(5):292-306.

101. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies. *Philos Trans Royal Soc.* 1825;115:513-83.
102. Ellegaard O, Wallin JA. The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact? *Scientometrics.* 2015;105(3):1809-31.
103. Wallin JA. Bibliometric methods: Pitfalls and possibilities. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(5):261-75.
104. Battiston B, Raimondo S, Tos P, Gaidano V, Audisio C, Scevola A, et al. Chapter 11: Tissue engineering of peripheral nerves. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:227-49.
105. Galvez-Monton C, Fernandez-Figueras MT, Marti M, Soler-Botija C, Roura S, Perea-Gil I, et al. Neoinnervation and neovascularization of acellular pericardial-derived scaffolds in myocardial infarcts. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:108.
106. Gurkan UA, Akkus O. The mechanical environment of bone marrow: a review. *Ann Biomed Eng.* 2008;36(12):1978-91.
107. Gu X, Ding F, Williams DF. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials.* 2014;35(24):6143-56.
108. Crespi GA, Geuna A. An empirical study of scientific production: A cross country analysis, 1981-2002. *Res Policy.* 2008;37(4):565-79.
109. Li LL, Ding GH, Feng N, Wang MH, Ho YS. Global stem cell research trend: Bibliometric analysis as a tool for mapping of trends from 1991 to 2006. *Scientometrics.* 2009;80(1):39-58.
110. Bacakova L, Filova E, Rypacek F, Svorcik V, Stary V. Cell adhesion on artificial materials for tissue engineering. *Physiol Res.* 2004;53 Suppl 1:S35-45.
111. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76.
112. El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013;2013(3):316-42.
113. Babensee JE, McIntire LV, Mikos AG. Growth factor delivery for tissue engineering. *Pharm Res.* 2000;17(5):497-504.
114. Bajaj P, Schweller RM, Khademhosseini A, West JL, Bashir R. 3D biofabrication strategies for tissue engineering and regenerative medicine. *Annu Rev Biomed Eng.* 2014;16:247-76.

115. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007;213(2):341-7.
116. Henderson K, Sligar AD, Le VP, Lee J, Baker AB. Biomechanical Regulation of Mesenchymal Stem Cells for Cardiovascular Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater.* 2017;6(22).
117. Leach JK, Whitehead J. Materials-Directed Differentiation of Mesenchymal Stem Cells for Tissue Engineering and Regeneration. *ACS Biomaterials Science & Engineering.* 2018;4(4):1115-27.
118. Park H, Lim DJ, Sung M, Lee SH, Na D, Park H. Microengineered platforms for co-cultured mesenchymal stem cells towards vascularized bone tissue engineering. *Tissue Eng Regen Med.* 2016;13(5):465-74.
119. Sun K, Zhou Z, Ju X, Zhou Y, Lan J, Chen D, et al. Combined transplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for tissue engineering: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):151.
120. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(14):889-95.
121. Chao KC, Chao KF, Fu YS, Liu SH. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes. *PLoS One.* 2008;3(1):e1451.
122. Chen D, Fu W, Zhuang W, Lv C, Li F, Wang X. Therapeutic effects of intranigral transplantation of mesenchymal stem cells in rat models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2017;95(3):907-17.
123. Fernandez-Valades-Gamez R, Garzon I, Liceras-Liceras E, Espana-Lopez A, Carriel V, Martin-Piedra MA, et al. Usefulness of a bioengineered oral mucosa model for preventing palate bone alterations in rabbits with a mucoperiosteal defect. *Biomed Mater.* 2016;11(1):015015.
124. Tibbitt MW, Anseth KS. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. *Biotechnol Bioeng.* 2009;103(4):655-63.
125. Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. *Nat Mater.* 2009;8(6):457-70.
126. Ratner BD, Bryant SJ. Biomaterials: where we have been and where we are going. *Annu Rev Biomed Eng.* 2004;6:41-75.

127. Godoy-Guzman C, Nunez C, Orihuela P, Campos A, Carriel V. Distribution of extracellular matrix molecules in human uterine tubes during the menstrual cycle: a histological and immunohistochemical analysis. *J Anat.* 2018;233(1):73-85.
128. Rouwkema J, Khademhosseini A. Vascularization and Angiogenesis in Tissue Engineering: Beyond Creating Static Networks. *Trends Biotechnol.* 2016;34(9):733-45.
129. Stroock AD, Fischbach C. Microfluidic culture models of tumor angiogenesis. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(7):2143-6.
130. Verbridge SS, Chandler EM, Fischbach C. Tissue-engineered three-dimensional tumor models to study tumor angiogenesis. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(7):2147-52.
131. Vedadghavami A, Minooei F, Mohammadi MH, Khetani S, Kolahchi AR, Mashayekhan S, et al. Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia.* 2017;62:42-63.
132. Ghosh K, Pan Z, Guan E, Ge S, Liu Y, Nakamura T, et al. Cell adaptation to a physiologically relevant ECM mimic with different viscoelastic properties. *Biomaterials.* 2007;28(4):671-9.
133. Staruch RM, Glass GE, Rickard R, Hettiaratchy SP, Butler PE. Injectable Pore-Forming Hydrogel Scaffolds for Complex Wound Tissue Engineering: Designing and Controlling Their Porosity and Mechanical Properties. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(2):183-98.
134. Karbasi S, Alizadeh ZM. Effects of multi-wall carbon nanotubes on structural and mechanical properties of poly(3-hydroxybutyrate)/chitosan electrospun scaffolds for cartilage tissue engineering. *B Mater Sci.* 2017;40(6):1247-53.
135. Maisani M, Ziane S, Ehret C, Levesque L, Siadous R, Le Meins JF, et al. A new composite hydrogel combining the biological properties of collagen with the mechanical properties of a supramolecular scaffold for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(3):e1489-e500.
136. Pauly HM, Kelly DJ, Popat KC, Trujillo NA, Dunne NJ, McCarthy HO, et al. Mechanical properties and cellular response of novel electrospun nanofibers for ligament tissue engineering: Effects of orientation and geometry. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;61:258-70.
137. Thomas ED. Bone marrow transplantation. Past, present and future. Nobel Lecture; 1990.

138. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(6):756-63.
139. Strehl R, Schumacher K, de Vries U, Minuth WW. Proliferating cells versus differentiated cells in tissue engineering. *Tissue Eng.* 2002;8(1):37-42.
140. Olson JL, Atala A, Yoo JJ. Tissue engineering: current strategies and future directions. *Chonnam Med J.* 2011;47(1):1-13.
141. Hotta Y. Ethical issues of the research on human embryonic stem cells. *J Int Bioethique.* 2008;19(3):77-85, 124-5.
142. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep.* 2015;35(2).
143. Wei X, Yang X, Han ZP, Qu FF, Shao L, Shi YF. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(6):747-54.
144. Amorin B, Alegretti AP, Valim V, Pezzi A, Laureano AM, da Silva MA, et al. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Hum Cell.* 2014;27(4):137-50.
145. Kim EJ, Kim N, Cho SG. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Mol Med.* 2013;45:e2.
146. Kasper DL, Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine.* 18th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2012.
147. Bickenbach JR, Dunnwald M. Epidermal stem cells: characteristics and use in tissue engineering and gene therapy. *Adv Dermatol.* 2000;16:159-83; discussion 84.
148. Dunnwald M, Tomanek-Chalkley A, Alexandrunas D, Fishbaugh J, Bickenbach JR. Isolating a pure population of epidermal stem cells for use in tissue engineering. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):45-54.
149. Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch Dermatol.* 2000;136(10):1225-30.
150. Quint C, Arief M, Muto A, Dardik A, Niklason LE. Allogeneic human tissue-engineered blood vessel. *J Vasc Surg.* 2012;55(3):790-8.

151. Torikai K, Ichikawa H, Hirakawa K, Matsumiya G, Kuratani T, Iwai S, et al. A self-renewing, tissue-engineered vascular graft for arterial reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(1):37-45, e1.
152. Mansbridge J, Liu K, Patch R, Symons K, Pinney E. Three-dimensional fibroblast culture implant for the treatment of diabetic foot ulcers: metabolic activity and therapeutic range. *Tissue Eng.* 1998;4(4):403-14.
153. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda).* 2010;25(2):85-101.
154. Isufi I, Seetharam M, Zhou L, Sohal D, Opalinska J, Pahanish P, et al. Transforming growth factor-beta signaling in normal and malignant hematopoiesis. *J Interferon Cytokine Res.* 2007;27(7):543-52.
155. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist.* 2002;7 Suppl 4:2-8.
156. Lee K, Silva EA, Mooney DJ. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J R Soc Interface.* 2011;8(55):153-70.
157. Boyce ST, Lalley AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns Trauma.* 2018;6:4.
158. R DL. Engineering Vessels as Good as New? *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(1):119-21.