

EVALUACIÓN DE LA TRASLACIÓN CLÍNICA DE LA INGENIERÍA TISULAR A LAS ESPECIALIDADES MÉDICO- QUIRÚRGICAS. MODELO DE ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO EN LA OTORRINOLARINGOLOGÍA.

Doctorando: D. Javier Padilla Cabello.

Tutor: Dr. D. Miguel Alaminos Mingorance.

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**

SEPTIEMBRE, 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Javier Padilla Cabello
ISBN: 978-84-1195-118-0
URI: <https://hdl.handle.net/10481/88400>

EVALUACIÓN DE LA TRASLACIÓN CLÍNICA DE LA INGENIERÍA TISULAR A
LAS ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS. MODELO DE ANÁLISIS
BIBLIOMÉTRICO EN LA OTORRINOLARINGOLOGÍA.

Memoria que presenta el Graduado en Medicina y Máster en ingeniería
tisular Javier Padilla Cabello para optar al título de Doctor.

Programa de Doctorado en Biomedicina, Universidad de Granada.

Fdo: Javier Padilla Cabello

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

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

Padilla-Cabello J, Santisteban-Espejo A, Heradio R, Cobo MJ, Martin-Piedra MA, Moral-Munoz JA. Methods for identifying biomedical translation: a systematic review. *Am J Transl Res* 2022; 14:2697-2708.

Padilla-Cabello J, Moral-Munoz JA, Santisteban-Espejo A, Velez-Estevez A, Cobo MJ, Martin-Piedra MA. Analysis of cognitive framework and biomedical translation of tissue engineering in otolaryngology. *Sci Rep.* 2023;13(1):13492. doi:10.1038/s41598-023-40302-6.

Datos según el Journal Citation Report 2022. Factor de impacto: 4,600. Área: multidisciplinary sciences; cuartil 2 (Q2, 22/73).

Padilla-Cabello J, Martin-Piedra MA, Santisteban-Espejo A, Moral-Munoz JA. Tissue engineering in otorhinolaryngology: a knowledge-based analysis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* (*en revisión*).

Los estudios de esta Tesis Doctoral fueron financiados por la Agencia Estatal de Investigación a través del proyecto PID2019-105381GA-I00 / AEI / 10.13039/501100011033 (iScience), la beca CTS-115 (Grupo de Investigación en Ingeniería de Tejidos, Universidad de Granada) de la Junta de Andalucía, España; una beca postdoctoral (RH-0145-2020) del Sistema Andaluz de Salud y con la Beca ITI FEDER de la UE para la provincia de Cádiz PI-0032-2017.

A mi familia, la presente y la futura.

Índice

1. Agradecimientos	1
2. Resumen.....	3
3. Introducción	6
3.1 Ingeniería tisular.....	6
3.1.1 Concepto e historia de la ingeniería tisular	6
3.1.2 Evolución y estado actual de la ingeniería tisular: cambio de paradigma.....	9
3.1.3 Elementos constituyentes de la ingeniería tisular.....	11
3.1.4 Aplicaciones generales de la ingeniería tisular	17
3.2 Traslación biomédica	23
3.2.1 Definición y concepto de traslación biomédica.....	23
3.2.2 Instituciones y sistemas de financiación de la investigación traslacional	27
3.2.3 Métodos de evaluación de la traslación biomédica	29
3.3 Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello	47
3.3.1 Aplicaciones de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología.....	49
4. Objetivos	55
4.1 Objetivo general	55
4.2 Objetivos específicos.....	55
5. Material y métodos.....	56
5.1 Obtención del corpus documental.....	56
5.2 Caracterización de la producción en ingeniería tisular en otorrinolaringología.....	56
5.2.1 Análisis de las tendencias globales	56
5.2.2 Análisis del Índice de Especialización Relativa.....	57
5.2.3 Análisis de la estructura social de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología.....	58
5.2.4 Análisis del impacto científico en ingeniería tisular en otorrinolaringología	59
5.3 Caracterización cognitiva de la ingeniería tisular en otorrinolaringología.....	60
5.4 Análisis de la traslación biomédica en la ingeniería tisular en otorrinolaringología.....	62
6. Resultados	63
6.1 Obtención del corpus documental.....	63
6.2 Caracterización de la producción en ingeniería tisular en otorrinolaringología.....	64
6.2.1 Análisis de las tendencias globales	64
6.2.2 Análisis de las tendencias globales y del índice de especialización relativa de países e instituciones.....	67
6.2.3 Análisis de la estructura social de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología.....	71
6.2.4 Análisis del impacto científico en ingeniería tisular en otorrinolaringología	75
6.3 Caracterización cognitiva de la ingeniería tisular en otorrinolaringología.....	75
6.4 Análisis de la traslación biomédica en la ingeniería tisular en otorrinolaringología.....	79
7. Discusión.....	83
8. Conclusiones	94
9. Bibliografía	96

Live a life you will remember.

1. Agradecimientos

La elaboración de esta tesis doctoral no podré negar que ha sido fácil, pero tampoco una tarea ardua. He conseguido caminar sin pausas, pero sin prisa. Disfrutando y aprendiendo de todo lo que me ha aportado este periodo. Y para ello ha sido clave rodearse de personas que han sido una suerte en mi vida, que han servido como mentores, como puntos de apoyo y, aunque no hayan intervenido de forma directa en la realización de esta, me han alentado a seguir y animado a conseguir mi objetivo. Considero importante reflejar en estos párrafos el agradecimiento que tengo hacia esas personas, y dejarlo escrito para que siempre que eche mano a este documento, recuerde quien estuvo ahí, quien ayudó de una manera u otra a forjar esta tesis doctoral o, al menos, a la persona que la está escribiendo.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mi familia. Siempre que tengo la oportunidad agradezco a mis padres por darme la vida y por haber hecho todo lo posible para que sea la persona adulta que soy hoy en día. Por darme una educación y valores que han ido rigiendo las decisiones que he tomado en mi vida, acompañándome siempre en un amparo de libertad y respeto hacia mis decisiones.

Con la lectura de esta tesis doctoral daré por concluida otra etapa más en mi escala por alcanzar al que ha sido y es mi referente en lo profesional y académico, mi padre. Es un orgullo llevar su apellido y seguir su camino como otorrinolaringólogo y, en este caso, como académico universitario. Y es que uno de los motivos principales de realizar una tesis doctoral está el ser un digno hijo y que te sientas orgulloso de mi.

A mi madre, por hacerme sentir la persona más importante del mundo cuando me mira con esa cara de orgullo y satisfacción. Por darme todo el cariño que tienes dentro y haberme educado de esta manera. Por estar siempre ahí, cuidándome y dándome lo que necesito, a veces sin tener que pedírtelo.

A mi hermano Víctor, con el he crecido y he ido madurando. Si bien de pequeño eran recelos y peleas, no he sido consciente de lo afortunado que soy al ser tu hermano mayor. No me daba cuenta de lo que yo significaba para ti. He tenido la suerte de que hemos seguidos unidos y en estos últimos años hemos forjado una relación más estrecha, y me alegra saber que siempre podré contar contigo.

La familia no solo son apellidos y sangre. La familia son esas personas que están día a día ahí, o que cuando pasan los días, meses o años sin verlas, cuando surge el reencuentro, es como si no hubiera pasado el tiempo. A mis amigos de toda o casi toda la vida, Víctor y Arturo. Por tantas risas y tantos buenos momentos. Solo me evoca felicidad pensar en vosotros. Me alegra ver que después de tanto tiempo, seguimos estando ahí. Por todos los recuerdos compartidos, y los que

nos quedan por compartir. A mi familia del Clínico de Granada. Por haberme enseñado tanto de la otorrinolaringología, y haberme acompañado durante mi etapa de residente, donde forjé mi amor y pasión por esta especialidad. Algunos habéis sido mis mentores y otros mis pupilos. Pero todos habéis sido y seguiréis siendo mis amigos y compañeros para toda la vida.

A mis directores de tesis, los doctores y profesores D. Miguel Ángel Martín Piedra y D. José Antonio Moral Muñoz. Cuando pienso en ellos, me vienen a la cabeza algunas frases, tales como “A quien buen árbol se arrima, buena sombra le cobija” o “Rodéate de sabios y algún día tú lo parecerás”. Menuda suerte la mía el haber tenido la oportunidad de conocer a Miguel Ángel durante mi periodo en la Universidad ya que eso me permitió saber qué él era el director que quería para mi TFM. Y la suerte no quedó ahí. Aún recuerdo aquel día que nos tomamos un café en la facultad de Medicina y me propusiste esta tesis. “Te recomiendo que te montes en un tren que ya esté en marcha”. Lo que no era consciente en ese momento era de que fueras a ser tan gran conductor. Además, me diste la enorme oportunidad de conocer a José Antonio, con el cual has compartido tan noble misión de dirigir esta tesis. El éxito de ella depende en su mayoría de vosotros, no existen palabras para haceros ver lo agradecido que estoy por haberme enseñado tanto, por haberme formado como investigador y, sobre todo, por haberlo hecho todo más fácil para que todo este trabajo de elaboración de una tesis no supusiera un infierno, sino un trabajo ameno y realizador. Destacar al Dr. D. Antonio Santisteban Espejo, ya que esta tesis sigue la estela de su maravilloso y ejemplar trabajo. Aunque no hable mucho por el grupo, sabes que siempre está ahí. Sus palabras de apoyo siempre me han reconfortado y sus consejos siempre me han ayudado a mejorar.

Quiero dedicarles unas palabras a mis gatas, las cuales, curiosamente, son las que más han estado ahí mientras escribía esta tesis y siempre vienen a mi pensamiento cuando recuerdo en todo el proyecto de realización de esta. En primer lugar, a Nigiri, la cual descansa en el cielo de los gatos. Ella fue testigo de la escritura de las primeras líneas de esta tesis, dormida en mi regazo o mientras miraba a través de la ventana del despacho. Ahora son sus hermanas pequeñas, Masae y Nori, las que me hacen compañía durante tantas horas delante del ordenador. Son parte de nuestra pequeña familia.

El último agradecimiento es para la persona más importante y especial de todas, con la que quiero cerrar este apartado. A Miriam, la mujer con la que he tenido la fortuna de compartir estos últimos años de mi vida. Por todo el amor y cariño que te tengo, por lo feliz que me haces sentir cuando sonrías. Por todo lo que hemos compartido. Pero, sobre todo, por haberme ayudado a seguir creciendo y convertirme en mejor persona. Nunca habrá tinta suficiente para escribir todo lo que te agradezco en la vida y todo lo que siento por ti. Por toda una vida juntos.

A todos y todas, mi más sincero agradecimiento.

2. Resumen

La ingeniería tisular constituye un conjunto de conocimientos, técnicas y métodos de base histológica y biotecnológica que permiten diseñar y generar sustitutos tisulares en el laboratorio, tejidos artificiales o constructos de origen heterólogo o autólogo a partir de células madre, biomateriales y factores de crecimiento. Se trata de una disciplina de aparición relativamente reciente. El término “ingeniería tisular” surge por primera vez en 1984 en un artículo de los autores Wolter y Meyer, pero no fue hasta 1993 cuando Langer y Vacanti publicaron un artículo en la revista Science definiendo la ingeniería tisular como un nuevo campo que aplica los principios de la biología y la ingeniería para el desarrollo de sustitutos funcionales de los tejidos dañados. La aparición de la ingeniería de tejidos ha supuesto un enorme cambio para la histología actual, como Campos indicaba en 2004, provocando un cambio del paradigma histológico clásico o descriptivo, basado en el análisis del cuerpo humano (conformado por sus diferentes órganos, aparatos y sistemas) mediante la descripción microscópica de las poblaciones celulares que lo conforman, por el actual paradigma constructivo.

La ingeniería tisular es un campo de estudio relativamente joven, presente en la literatura médica desde hace menos de medio siglo. A pesar de ello, ha tenido una rápida evolución, sobre todo en los últimos años. Estudios recientes han tratado de caracterizar el estado actual de la ingeniería tisular en base a su producción científica, llegando a concluir que esta área de conocimiento ya no se encuentra tanto en una fase de crecimiento exponencial, sino en una fase de desaceleración en la producción de artículos originales y de incremento en la publicación de revisiones, lo que sugiere que la ingeniería tisular es una disciplina en vías de consolidación, siendo este un buen momento para evaluar de forma objetiva su fin último: el desarrollo y traslación de nuevas aplicaciones terapéuticas que complementen y mejoren a las actualmente disponibles.

El objetivo de la presente Tesis Doctoral consiste en la evaluación del grado de traslación clínica de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología mediante el empleo de técnicas de análisis bibliométrico. La ingeniería tisular es un campo interdisciplinar cuyo objetivo es obtener sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar la estructura y funcionalidad de tejidos total o parcialmente dañados y, por tanto, el desarrollo de nuevas terapias aplicables en el ejercicio clínico de distintas especialidades. Por tanto, y aunque no es la única finalidad de esta disciplina, la evaluación de su grado de traslación clínica a las distintas especialidades médico-quirúrgicas constituye un indicador objetivo de la utilidad que supone la ingeniería tisular para la práctica de la medicina, siendo esta la principal justificación de la Tesis Doctoral aquí presentada.

En este sentido, la otorrinolaringología, como especialidad médico-quirúrgica con un amplio abanico de posibilidades terapéuticas, podría asumir de modo natural el liderazgo en la aplicación de las técnicas de la ingeniería tisular. Por este motivo, se elige la otorrinolaringología como especialidad médico-quirúrgica para evaluar por primera vez el grado de traslación de aplicaciones terapéuticas provenientes de la ingeniería tisular. Por ello, y para demostrar el cumplimiento del fin de la ingeniería tisular, es fundamental la evaluación desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo de la traslación clínica que surge de esta disciplina. Para ello, se propone evaluar esta traslación a especialidades médico-quirúrgicas mediante el análisis bibliométrico la producción científica perteneciente a la otorrinolaringología publicada hasta el momento de la realización de esta Tesis Doctoral que incluyan el concepto de ingeniería tisular y otorrinolaringología, entendiendo que las publicaciones científicas suponen un fiel reflejo del estado de una disciplina, los retos a los que se enfrenta y las soluciones surgidas para la consecución de dichos retos.

En un primer lugar, se ha realizado una revisión sistemática de todas las metodologías disponibles en la literatura para analizar el grado de traslación de una disciplina, exponiendo sus ventajas e inconvenientes. Una vez identificadas, se han empleado aquellos métodos que ofrecen mejores características para evaluar la traslación de la ingeniería tisular en otorrinolaringología. La previa identificación del marco cognitivo mediante técnicas de análisis bibliométrico de la intersección de ambas disciplinas nos permite una mejor comprensión de esta traslación. Para llevar a cabo estos objetivos, se utilizaron dos técnicas diferentes, el análisis de mapas de la ciencia y la identificación de la traslación biomédica, utilizando como muestra todos los artículos originales disponibles sobre ingeniería de tejidos centrados en aplicaciones en otorrinolaringología. El conjunto de datos se recuperó de la base de datos Web of Science desde 1900 hasta 2020. Se utilizó el software SciMAT para realizar el análisis de mapeo científico y los datos para la evaluación de la traslación se obtuvieron de la plataforma iCite. Se ha hecho un análisis descriptivo de tendencias globales que permita caracterizar el corpus documental de estudio de aquellos trabajos de otorrinolaringología que implementen estrategias de ingeniería tisular, además de un análisis de mapeo científico a nivel social del conjunto de documento, utilizando herramientas e indicadores bibliométricos.

Los resultados de este estudio, en cuanto al análisis de la estructura cognitiva, nos muestra líneas de investigación consolidadas, como la generación de cartílago para su uso como injerto en cirugía reconstructiva, la reconstrucción de la microtía o el cierre de perforaciones de la membrana timpánica. Esta última área de investigación es la que ocupa un lugar más relevante dentro de la traslación clínica de las aplicaciones de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología, presentando el resto de las áreas un nivel traslacional menor. Se comprobó que el impacto en la comunidad científica de esta área de investigación no es todavía

significativo, ya que la producción de documentos aún está en fase de crecimiento, aunque con una tendencia de interés en aumento.

En conclusión, la ingeniería tisular se encuentra todavía en una fase temprana de traslación en otorrinolaringología. Por lo tanto, aunque los otorrinolaringólogos y los cirujanos de cabeza y cuello deberían desempeñar un papel activo en la investigación traslacional en ingeniería tisular, se requieren mayores esfuerzos multidisciplinares para promover y fomentar la traslación de las posibles aplicaciones clínicas de la ingeniería tisular para su uso clínico habitual.

3. Introducción

3.1 Ingeniería tisular

3.1.1 Concepto e historia de la ingeniería tisular

La ingeniería tisular constituye un conjunto de conocimientos, técnicas y métodos de base histológica y biotecnológica que permiten diseñar y generar en el laboratorio sustitutos tisulares, tejidos artificiales o constructos de origen heterólogo o autólogo a partir de células madre, biomateriales y factores de crecimiento. Esta área de investigación dirige sus esfuerzos al desarrollo de tejidos y órganos de manera artificial para obtener un constructo que permita suplir aquellos tejidos u órganos dañados o ausentes en el paciente ¹.

La ingeniería de tejidos es un campo de trabajo de aparición relativamente reciente en el ámbito de las ciencias biomédicas, presente en la literatura médica desde hace menos de medio siglo. El término “ingeniería tisular”, o más concretamente “ingeniería de tejidos”, surge por primera vez en 1984 en un artículo de los autores J. Reimer Wolter y Roger F. Meyer ², el cual describe el proceso, mediado por la actividad de macrófagos, de formación de una membrana endotelial en el interior de una queratoprótesis. Pero no fue hasta el año 1993, cuando el ingeniero químico del *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) Robert Langer y el médico cirujano Joseph Vacanti publicaron un artículo en la revista *Science* en el cual definieron la ingeniería tisular como un nuevo campo que aplica los principios de la biología y la ingeniería para el desarrollo de sustitutos funcionales de los tejidos dañados, estableciendo las bases y las potenciales aplicabilidades de esta nueva disciplina ¹. Esta constituye la referencia a la ingeniería tisular más conocida y citada por la comunidad científica ³. Sin embargo, fue previamente en 1988 durante la *Samuel Jason Mixter Lecture* (Joseph Vacanti, *American College of Surgery*) cuando ya fueron comunicadas las bases metodológicas y tecnológicas empleadas por esta nueva área de investigación ⁴.

A pesar de que estas primeras definiciones de la ingeniería tisular se establecieron a lo largo de los años 80, ya en la década de 1970 se había comenzado a experimentar en la elaboración de tejidos artificiales para su implantación en seres humanos. Los primeros intentos de elaborar productos de ingeniería tisular se dieron mediante el empleo de fibroblastos con una matriz de colágeno para generar sustitutos dérmicos o el uso de condrocitos dispuestos en espículas óseas para generar tejido cartilaginoso ⁵. Sin embargo, no fue hasta los primeros años de la década de los 90 cuando la ingeniería de tejidos adquiere una estructura organizativa institucional que permite desarrollarse como área de investigación con entidad propia.

La creación de diferentes centros de investigación durante esta década, como la Iniciativa de ingeniería tisular en Pittsburgh, el Centro de Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa del *Imperial College*, o el impulso y dedicación que otorgó el Dr. Antonio Campos la ingeniería

tisular en la Universidad de Granada durante su dirección del Departamento de Histología e ingeniería tisular, entre otros muchos centros a nivel global, culminará con la aparición en 2005 de una sociedad internacional que reúna a todas estas instituciones, la *Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society* (TERMIS). Esto permitió la creación de redes de trabajo y colaboración entre los diversos grupos de investigadores que fomentó el desarrollo y los avances en el campo de la ingeniería tisular.

De forma paralela, la constitución de estos diferentes grupos de trabajo a nivel mundial también fomentó la creación de medios de publicación y divulgación científica orientados específicamente a comunicar los avances obtenidos en la investigación de la ingeniería tisular, lo cual supuso un impulso en el desarrollo de esta disciplina científica. La revista científica *Tissue Engineering* (editorial *Mary Anne Liebert, Inc.*) fue fundada en 1994 teniendo como socios fundadores al Dr. Antonios Mikos (Universidad de Rice) y al Dr. Charles A. Vacanti (Universidad de Massachussets). En el equipo editorial había investigadores con los que colaboraron en la creación de estas sociedades científicas, pertenecientes a los campos de las ciencias biomédicas de la salud y de la ingeniería de materiales. Así, la ingeniería tisular ha desarrollado y establecido, en un proceso que continúa en desarrollo hoy en día, las bases que la definen como una disciplina con una orientación y un objetivo clínico, que emplea una metodología en la que participan y colaboran grupos de trabajo multidisciplinares.

A modo ilustrativo, en la **Tabla 1** se detalla una línea de tiempo con los sucesos o hitos más relevantes en la ingeniería de tejidos conseguidos en los Estados Unidos de América, obtenidos principalmente de registros norteamericanos.

2014	Ensayos en lesiones de médula espinal: Aprobación de la FDA a Geron Corp (OPC derivadas de hESC).
2009	El presidente de EEUU, Barack Obama, levanta la restricción para trabajar en células madre embrionarias impuesta por su predecesor. Hígados bioartificiales xenogénicos se vuelven rutinarios.
2008	Implante de segmento de tráquea a partir de tejido descelularizado.
2007	Creación de células madre pluripotentes inducidas de células adultas de piel. Organogénesis alcanza el punto de equilibrio. Ventas anuales de Apligraf por \$60M. Más de un millón de pacientes tratados mediante Ingeniería de Tejidos; actividad económica del sector aumenta cinco veces desde 2002: ventas por \$1300M.
2006	Se publica artículo en Lancet de una vejiga con tecnología de Ingeniería de Tejidos. Se lanza Proteus Venture Capital Fund, el primer fondo dedicado a la Ingeniería de Tejidos.
2004-2005	Organogénesis emerge de la banca rota. Carticel se vuelve rentable.
2002	Se aprueba matriz de regeneración dérmica de Integra Lifesciences para tratamiento de quemaduras graves. Aprobación de la FDA al injerto óseo Infuse de Medtronic. Organogénesis se declara en bancarota. Pérdida de 800 empleos de tiempo completo en la industria (EEUU). El capital de las compañías cae de \$2500M a \$300M. Hígado bioartificial de Circe supera la fase III. FDA no garantiza resultados. Incremento de 42% en firmas que trabajan en células madre. Acuñan el término Medicina Regenerativa.
2001	George Bush prohíbe el financiamiento para la investigación de células madre embrionarias.
2000	La revista Time denomina la Ingeniería de Tejidos como el Hottest Job del futuro. Se gastan al año \$580M en I+D (EEUU).
1998	FDA aprueba Apligraf, el primer producto alogénico de la Ingeniería de Tejidos. Se aíslan células madre embrionarias humanas.
1997	La FDA aprueba Carticel, un implante de cartilago autólogo. TransCyte se convierte en el primer producto de Ingeniería de Tejidos aprobado por la FDA.
1996	Se funda la Sociedad de Ingeniería de Tejidos, hoy en día llamada Sociedad Internacional de Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa, TERMIS (por sus siglas en inglés).
1990	Se invierte \$3.5 billones en Ingeniería de Tejidos alrededor del mundo, 90% a partir de fondos privados.
Finales de 1980.	El término Ingeniería de Tejidos aparece en la literatura, se comienza el trabajo en el área en Massachusetts.

Tabla 1. Línea de tiempo del desarrollo de la ingeniería de tejidos en Estados Unidos de América. Tabla adaptada de ⁶.

3.1.2 Evolución y estado actual de la ingeniería tisular: cambio de paradigma

De forma similar a muchos otros campos de investigación, la ingeniería tisular ha experimentado un rápido desarrollo, sobre todo en los últimos años ³. Diversas áreas de conocimiento han nutrido este desarrollo creciente, otorgándole a la ingeniería de tejidos un destacado carácter multidisciplinar. Entre las áreas de conocimiento, definidas por la base de datos especializada *Web of Science*, que han participado de forma más destacada en el desarrollo de la ingeniería tisular, se encuentran la biología molecular, la bioquímica, la biotecnología, la microbiología, la biología celular y la ciencia e ingeniería de los materiales (**Figura 1**) ³.

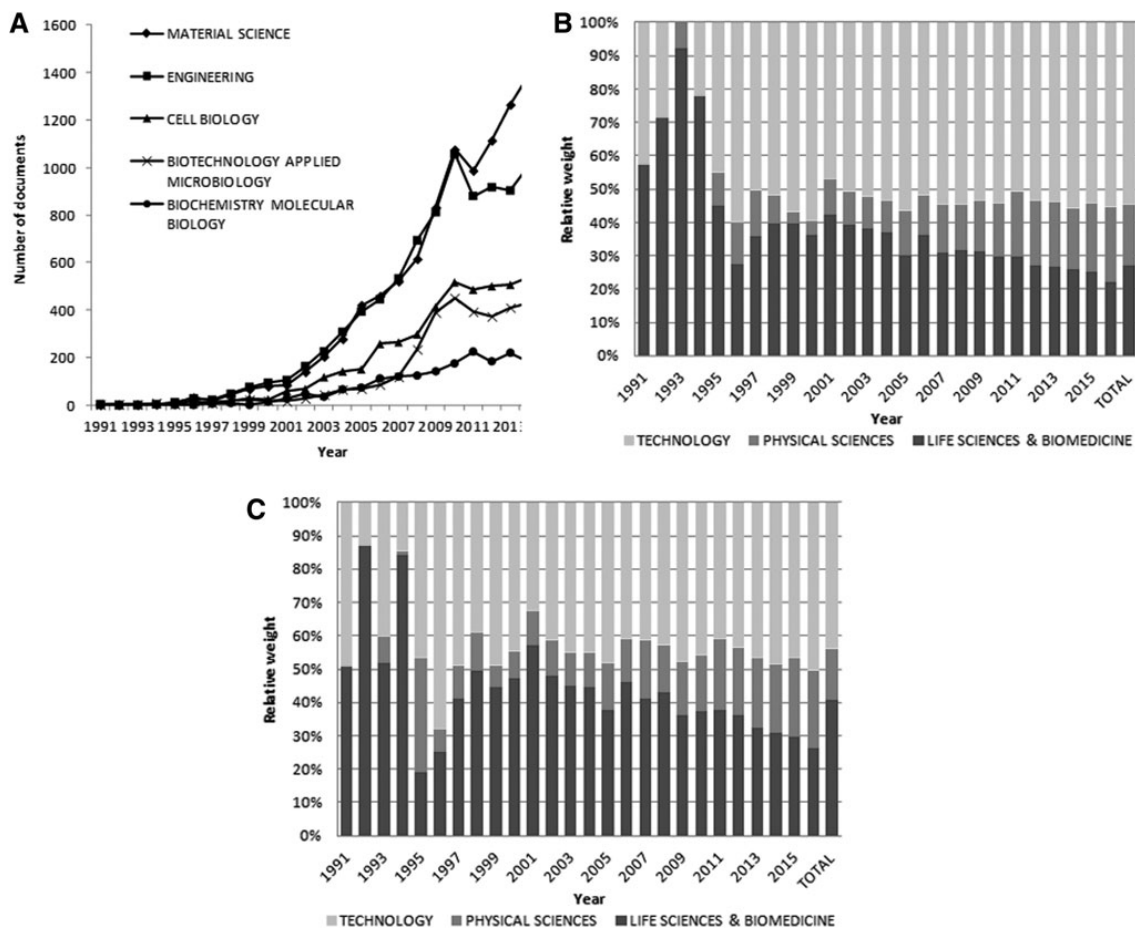


Figura 1. Tasa de crecimiento de los documentos agrupados por áreas temáticas declaradas por la *Web of Science* desde 1991 hasta 2016. La ciencia de los materiales, la ingeniería y biología celular representan las áreas más productivas (A). Peso relativo de los documentos en sus respectivas áreas de *Web of Science* (B) y citas recibidas por los documentos sobre ingeniería tisular (C) distribuidos por categorías de conocimiento de *Web of Science*. Imagen obtenida de ³.

Recientemente se ha realizado un análisis de la evolución conceptual de la ingeniería de tejidos mediante el empleo de herramientas bibliométricas para comprobar la consolidación de esta área de investigación dentro del mundo científico ⁷. Este trabajo ha llegado a concluir que esta área

de conocimiento ya no se encuentra tanto en una fase de crecimiento exponencial, sino en una fase de desaceleración en la producción de artículos originales y de incremento en la publicación de revisiones, lo que sugiere que la ingeniería tisular es un área de investigación en vías de consolidación, sugiriendo que su estadio de desarrollo actual constituye un buen momento para evaluar de forma objetiva su fin último: el desarrollo y traslación de nuevas aplicaciones terapéuticas que complementen y mejoren a las actualmente disponibles ^{3,8}. Una vez planteado el proceso de evolución de la ingeniería tisular, es conveniente realizar un análisis del modo en que el desarrollo de esta ha provocado un cambio de paradigma en la medicina contemporánea y, de forma más concreta, en la histología.

La histología es la disciplina científica que estudia y analiza las estructuras del cuerpo humano a escala microscópica en un estado fisiológico o de salud, gracias al desarrollo y la utilización de diversos instrumentos amplificantes y técnicas histológicas. El tejido sano es por lo tanto el objeto de estudio principal de la histología, a diferencia de la anatomía patológica o histopatología, disciplina la cual emplea técnicas de estudio histológicas para el análisis de tejidos patológicos para el diagnóstico de las diferentes enfermedades.

La aparición de la ingeniería de tejidos ha supuesto un enorme cambio para la histología actual, como D. Antonio Campos indicaba en 2004 durante su conferencia en la Real Academia Nacional de Medicina titulada “Cuerpo, Histología y Medicina. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular” ⁹. La irrupción y el desarrollo de la ingeniería de tejidos ha provocado un cambio del paradigma histológico clásico o descriptivo, basado en el análisis del cuerpo humano (conformado por sus diferentes órganos, aparatos y sistemas) mediante la descripción microscópica de las poblaciones celulares que lo conforman, por el actual paradigma constructivo. Expresado de otra manera, el modelo histológico actual no considera al organismo del ser humano como objeto de observación y descripción de su estructura, sino como un conjunto de elementos con unas propiedades de carácter constructivo. Este cambio de paradigma ha dotado de una nueva concepción a los tejidos orgánicos, no solo como elementos conformadores del organismo de los seres vivos, sino como estructuras con posibilidades de aplicaciones terapéuticas al aplicarse o emplearse como tratamiento en diferentes enfermedades o patologías. Se trata del fin último de la ingeniería tisular, la aplicación en la práctica clínica diaria de las propiedades terapéuticas de los constructos generados mediante técnicas de ingeniería tisular.

En el desarrollo de estos constructos generados mediante ingeniería de tejidos es fundamental la conjunción de una serie de elementos constituyentes, cuya adecuada elección resultará crítica para una adecuada similitud histológica y, por tanto, funcional de los tejidos artificiales con los tejidos nativos a los que pretenden sustituir. A continuación, se detallan los aspectos más relevantes en relación con dichos elementos constituyentes.

3.1.3 Elementos constituyentes de la ingeniería tisular

El diseño y el desarrollo de los tejidos artificiales siempre debe pretender la réplica de la forma y la función de los tejidos nativos, a lo que se denomina diseño biomimético ¹⁰. El objetivo de estos constructos con diseño biomimético es reproducir las interacciones *in vivo* de los factores reguladores en el espacio y el tiempo, permitiendo así que las células se diferencien en el momento adecuado, en el lugar correcto y en el fenotipo adecuado. Para conseguir estos objetivos que inducen la biomimesis en un tejido artificial serán necesarios tres componentes principales: en primer lugar, las células, en segundo lugar, una serie de moléculas de señalización celular y, por último, los biomateriales (**Figura 2**). No obstante, es importante tener en cuenta que no siempre es necesario desarrollar artificialmente los tres componentes. Como ejemplo, la integración de un tejido en el entorno local *in vivo* de un organismo hospedador lo expondrá a factores de señalización nativos de forma natural. Esta estrategia tiene por objetivo la regeneración de un tejido parcial o totalmente perdido, sin necesidad de añadir células o biomateriales. Por otro lado, mediante una adecuada combinación de las células previamente cultivadas con una matriz adecuada, se puede conseguir un constructo tisular (o tejido artificial) mediante ingeniería con un diseño biomimético sin necesidad de añadir factores de señalización al mismo.

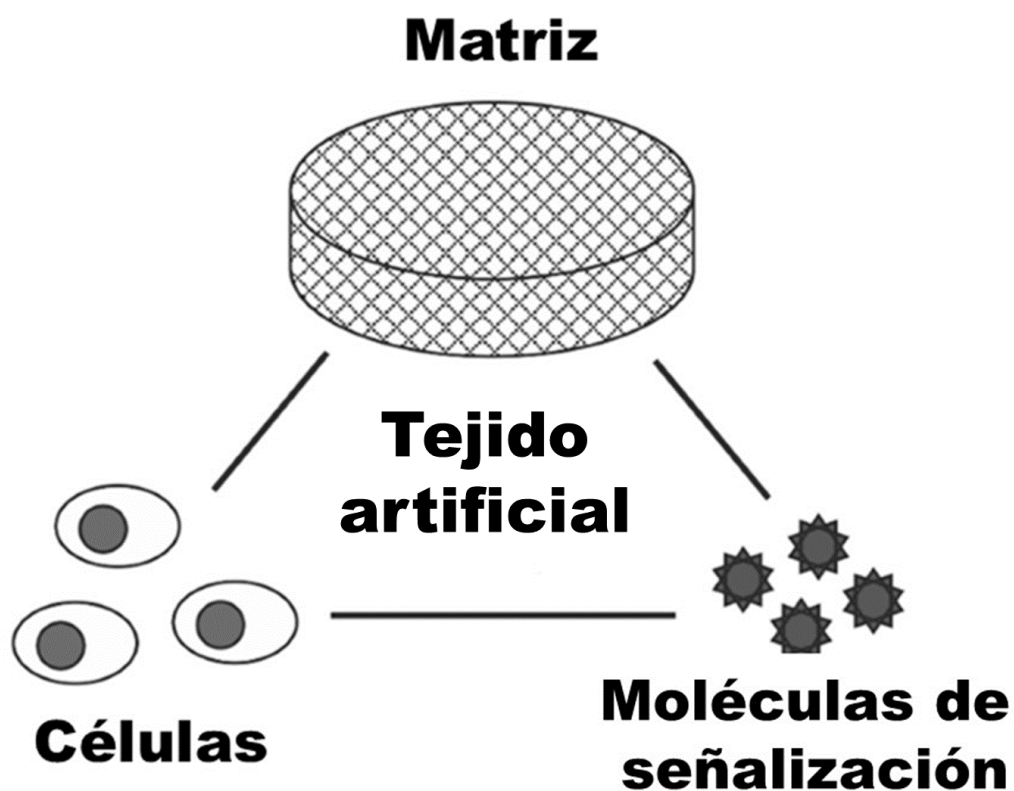


Figura 2. Triángulo de la proliferación celular para la generación de tejido artificial. Imagen adaptada de A. A. M. Shimojo et al. ¹¹.

A continuación, se tratarán más en detalle cada uno de estos elementos indispensables en el desarrollo de un tejido artificial mediante ingeniería tisular. En primer lugar, las células como sustrato constitutivo de los tejidos y, por tanto, también como sustrato de los tejidos artificiales. En segundo lugar, las moléculas o factores de señalización, fundamentales para el desarrollo y realización de todas las funciones celulares y, por último, los biomateriales que se utilizan como sustitutos de la matriz extracelular nativa en la que las células realizan dichas funciones.

3.1.3.1 Células empleadas en ingeniería tisular

Las células son el unidad estructural y funcional de los tejidos naturales y, por tanto, también deberán ser el sustrato constitutivo de los tejidos artificiales. De hecho, las numerosas técnicas utilizadas en la ingeniería tisular han surgido a partir de la aparición del cultivo de células de mamíferos *in vitro* ¹⁰.

En este sentido, la elección de la fuente celular apropiada resulta fundamental en el desarrollo de cualquier tejido artificial. A priori, la elección más obvia sería el fenotipo celular diferenciado propio de los tejidos que se pretenden desarrollar y que provenga del propio órgano o tejido del paciente. Estas células primarias autógenas y ortotípicas pueden ser aisladas por medio de una biopsia y expandidas *in vitro*, utilizando técnicas habituales de cultivo celular ¹², antes de ser empleadas para cultivar junto al biomaterial sustituto de la matriz.

Sin embargo, la obtención de células autógenas y ortotípicas a veces no es viable desde un punto de vista ético o procedimental. Además, los fenotipos celulares diferenciados son de difícil cultivo y tienden a desdiferenciarse cuando se mantienen en un ambiente *ex vivo* ¹³. Con el fin de resolver estas desventajas, se han propuesto y utilizado otras poblaciones celulares como fuente celular alternativa.

En ese sentido, otra potencial fuente de células, la cual ha despertado un gran interés en los últimos tiempos, son las células madre. Estas células madre se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y de diferenciación en una gran variedad de diferentes fenotipos celulares ¹⁴. Existen dos fuentes principales de células madre en función al momento del desarrollo embriológico en el cual se obtienen: las embrionarias y las adultas ^{15,16}. En primer lugar, las células madre embrionarias, derivadas de la masa celular interna de los blastocitos, son verdaderamente pluripotentes y pueden diferenciarse en tipos celulares derivados de las tres capas germinales ^{17,18}. En segundo lugar, las células madre adultas, que se aíslan en un momento de desarrollo embrionario postnatal (adultos y/o niños), se consideran principalmente multipotentes, lo que significa que la diferenciación del tipo de célula está limitada a los fenotipos que derivan de la hoja del embrión trilaminar de la cual ellas mismas proceden ¹⁹.

Sin embargo, se ha demostrado recientemente que algunas de estas células madre adultas, como son las células madre mesenquimales, muestran un comportamiento cercano a la pluripotencia, considerándose que las células madre adultas pueden tener una capacidad de diferenciación similar a las células embrionarias ^{20,21}, lo que convierte a estas células madre mesenquimales en una fuente celular con alta factibilidad para su uso en el diseño y desarrollo de tejidos artificiales mediante ingeniería tisular. A lo largo de las últimas décadas se han descrito distintos nichos en los que se pueden aislar estas células madre mesenquimales. La primera fuente descrita de células madre mesenquimales fue la médula ósea. Estas células, inicialmente descritas por Friedenstein en 1970 como una fuente de fibroblastos formadores de colonias en el estroma de la médula ósea ²². Posteriormente, Caplan acuñó el término de células madre mesenquimales para esta fuente celular en 1991 ²³.

Durante los años siguientes, diferentes estudios demostraron la presencia de estas células con características similares en nichos de más fácil acceso, como el tejido adiposo, la pulpa dental, la sangre circulante y el líquido amniótico ²⁴⁻²⁸, particularmente aquellas fuentes celulares que provienen del mesénquima, de ahí su denominación de células madre mesenquimales (**Figura 3**).

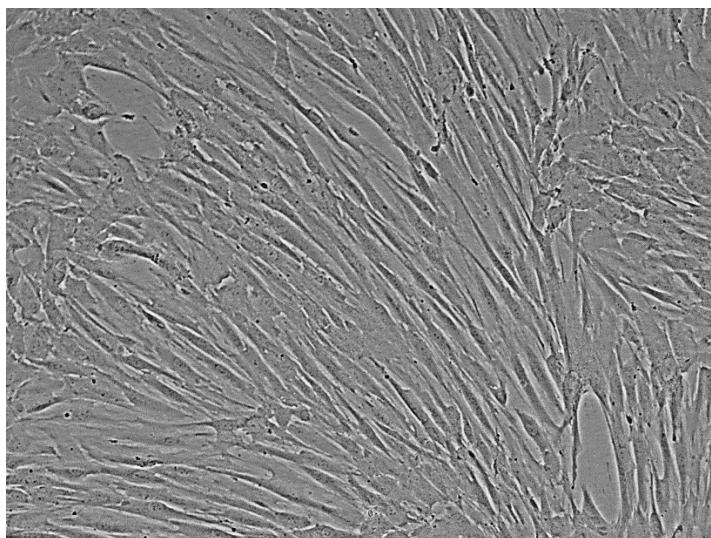


Figura 3. Cultivo celular de células madre mesenquimales humanas. La principal fuente celular para uso como sustrato constitutivo de tejidos artificiales.

La ventaja de utilizar células madre radica en su potencial de diferenciación en cualquier tipo de tejido. Esto sería especialmente útil en situaciones en las que una biopsia de células autógenas diferenciadas podría no producir suficientes células, como en el caso de una insuficiencia orgánica en fase terminal, o cuando un órgano ha sido ampliamente afectado por una patología. En estos casos la utilización de células madre mesenquimales que, además de multi-

pluripotencialidad, presentan un carácter inmunoprivilegiado debido a la ausencia de expresión de moléculas HLA, permitiendo la utilización heteróloga constituyendo, por tanto, una excelente opción como fuente celular de los tejidos artificiales. De hecho, las células madre mesenquimales han emergido como el principal tema de estudio que ha vehiculado la evolución de la ingeniería tisular durante la última década ⁷, considerándose hoy día la fuente celular más relevante en las aplicaciones de ingeniería de tejidos.

3.1.3.2 Factores de señalización celular

El segundo elemento constituyente de tejidos artificiales son los factores de señalización celular. La capacidad de las células para percibir y responder a los cambios en su microentorno de forma coordinada y orgánica es vital para la regeneración y reparación de los tejidos *in vivo*. Los factores de señalización celular son moléculas bioactivas que influyen y condicionan las funciones celulares de las células. Estos factores de señalización puede utilizarse para manipular el comportamiento de las células cuando se administran adecuadamente, induciendo algunos procesos celulares como pueden ser la proliferación, la diferenciación, la migración o, incluso, la muerte celular ²⁹. Algunos ejemplos de factores de señalización ampliamente utilizados en ingeniería tisular son el factor de crecimiento endotelial vascular ³⁰, el factor de crecimiento transformante beta ³¹, el factor de crecimiento epidérmico ³², las metaloproteinasas mixtas ³³ o la proteína morfogenética ósea 2 ³⁴.

Un reto fundamental en el campo de la ingeniería de tejidos es la administración eficaz de los factores de señalización celular. Esto se ha convertido en un área muy estudiada que ha dado lugar al desarrollo de nuevos sistemas para la administración de estas moléculas, como el caso de las microesferas de gelatina de ácido poliglicólico-poliláctico, micropartículas de quitosano y nanopartículas de ácido poliláctico ³⁵⁻³⁸, que permiten una liberación controlada de estas moléculas bioactivas. Estos sistemas de administración permiten el control localizado de un determinado microambiente. Como ejemplo, se ha descrito recientemente la aplicación de microesferas cargadas con factor de crecimiento transformante beta-1 para la ingeniería tisular del núcleo pulposo (**Figura 4**) ³⁹.

Una vez comprendidas las interacciones entre las células y estos factores de señalización, el tercer paso consistiría en el diseño de biomateriales que no sólo actúan como matriz de soporte a las células, sino que permitan acomodar e incorporar estos factores de señalización y así influir y dirigir el crecimiento y diferenciación celular en un entorno tridimensional.

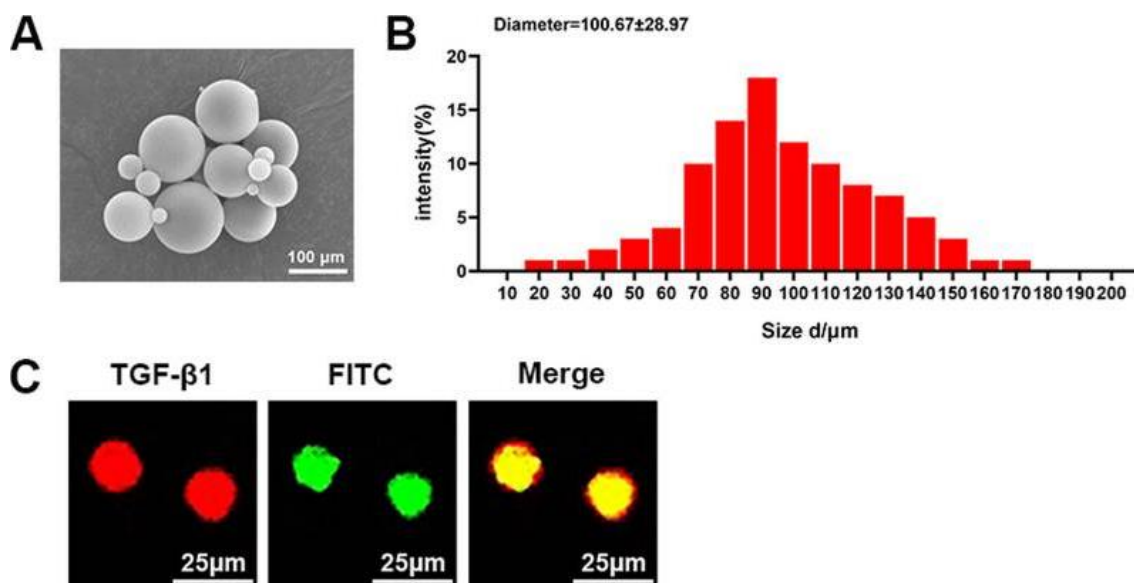


Figura 4. Las microesferas son una estructura que permite la liberación controlada de factores de señalización en ingeniería tisular. En la imagen se muestran microesferas de ácido poliláctico-glicólico (PLGA) cargadas de factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1). Imagen tomada de ³⁹.

3.1.3.3 Matrices en ingeniería tisular

El último elemento constituyente de los tejidos artificiales son las matrices. Las matrices tisulares, o *scaffolds* en inglés, son estructuras tridimensionales utilizadas en la ingeniería de tejidos mediante biomateriales para proporcionar las funciones de soporte mecánico, protección física y difusión para las células y los factores de señalización, tal y como se mencionó anteriormente. Se ha comprobado que estas matrices desempeñan un papel clave en el crecimiento y desarrollo tridimensional de los tejidos *in vitro* ⁶. Dos consideraciones importantes a la hora de diseñar una matriz son la elección del biomaterial y la técnica de elaboración utilizada.

En relación con la elección del biomaterial, se han utilizado diversos materiales naturales para la construcción de estas matrices. Entre ellos se encuentran el colágeno, la fibrina y el quitosano, los cuales son biomateriales de origen natural ⁴⁰⁻⁴². Por otro lado, también se han desarrollado nuevos biomateriales como el ácido poliláctico y el ácido poliglicólico, estos últimos de origen sintético y que tienen una naturaleza porosa ^{43,44}. Estas matrices porosas pueden fabricarse mediante diversas técnicas como la electrohilatura de nanofibras.

La porosidad es una característica clave de estas matrices. La naturaleza porosa permite una buena penetración de las células en la matriz, permitiendo una distribución uniforme de las células dentro del tejido ⁴⁵. La porosidad puede lograrse mediante diversas técnicas de elaboración, que determinan la facilidad de procesamiento y la estructura final de la matriz.

Existen diversas técnicas de elaboración de biomateriales para la obtención de matrices porosas. En esencia, una matriz porosa se compone de fibras y espacios vacíos: la manipulación del volumen de los vacíos, el diámetro de las fibras y la direccionalidad pueden guiar el comportamiento celular. Una de estas técnicas de elaboración es el electrospinning de polímeros, que permite obtener mallas fibrosas con diámetros de fibra en la escala de nanómetros ⁴⁶. El espumado con gas y el colado con disolventes también pueden producir matrices porosas con poros interconectados, que mejoran el penetrado celular y la superficie total de adhesión celular. Sin embargo, estas técnicas ofrecen poco control sobre las dimensiones y la ubicación de los poros. En este sentido, las dos técnicas más prometedoras desarrolladas para la deposición de fibras son la deposición tridimensional de fibras y el electrospinning. La deposición tridimensional permite una extrusión más regulada para ajustar al tamaño del defecto que se está tratando, lo que permite maximizar el contacto entre el compuesto matriz-célula y los márgenes del defecto ⁴⁷. La variación en el procesamiento tiene un efecto directo en la organización espacial de las matrices, que pueden conformar una estructura de esponja porosa, un hidrogel semisólido o una malla finamente hilada (**Figura 5**).

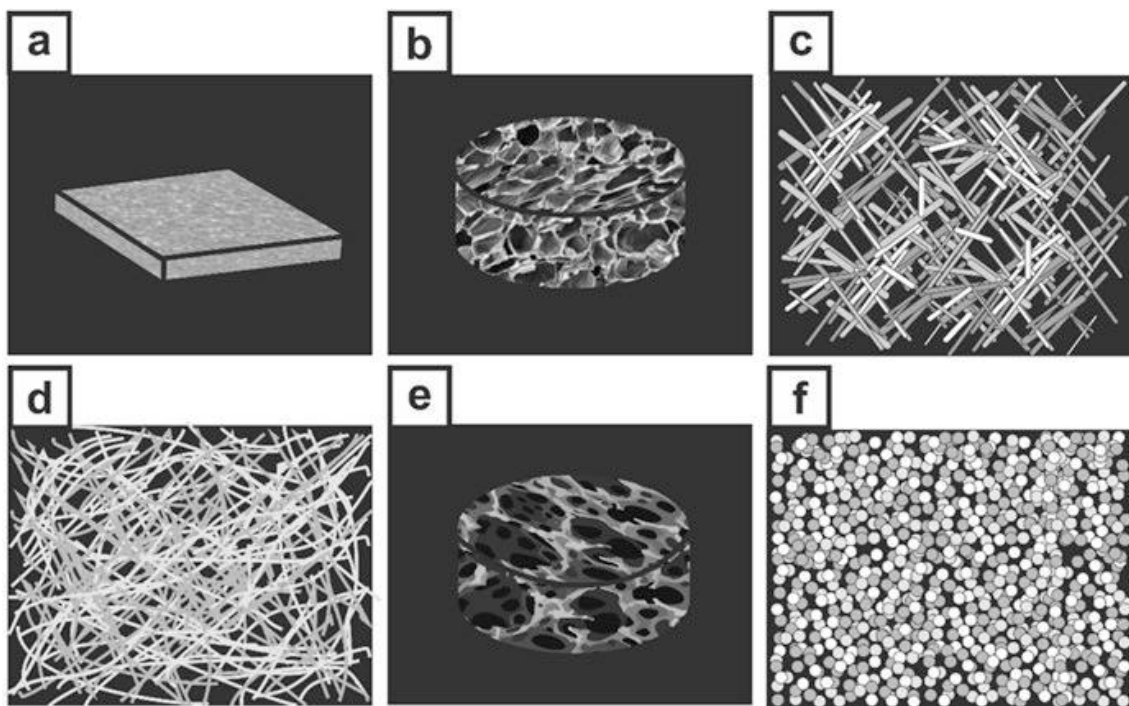


Figura 5. Ilustración de diferentes tipos de andamios: (a) membranas; (b) esponja; (c) tubos; (d) fibras; (e) espuma; y (f) micropartículas. Imagen obtenida de ¹¹.

Una matriz con forma de malla puede utilizarse para ilustrar la manera en que la estructura interna del biomaterial puede afectar al comportamiento y crecimiento de las células. Las fibras alineadas al azar provocarán la adhesión y propagación aleatoria de las células, mientras que las fibras alineadas en una dirección predominante harán que las células se adhieran y se propaguen

en la misma dirección, lo que resulta muy valioso cuando se intenta desarrollar un órgano como los tendones, en cuyo tejido conjuntivo las células y fibras están alineadas en la dirección de transmisión de la fuerza ⁴⁸.

De forma más concreta, los biomateriales más utilizados en la ingeniería de tejidos son los hidrogeles ⁷, los cuales son redes que se han embebido de agua. Constituyen un método alternativo para el suministro de células y factores de señalización. Una de las principales ventajas de los hidrogeles es que son semisólidos, lo que permite inyectarlos en el lugar deseado con técnicas mínimamente invasivas. Además, los hidrogeles favorecen el transporte de nutrientes y residuos hacia y desde las células. Por otro lado, son capaces de soportar una carga mecánica limitada, permitiendo así que los campos de tensión mecánica impulsen la diferenciación de las células individuales. Estas características reproducen las condiciones fisiológicas que estimulan la diferenciación celular y, por ello, han conducido al uso de hidrogeles como soporte estructural en muchos campos de la ingeniería tisular y, de forma especial en la ingeniería del tejido cartilaginosa ⁴⁹.

3.1.4 Aplicaciones generales de la ingeniería tisular

La ingeniería tisular ha ido evolucionando a través de varias disciplinas como son el desarrollo de biomateriales, que estudia la naturaleza de las mejores matrices, la biología celular y la bioquímica, que se centran en las interacciones entre células y factores de señalización y, de forma destacada, la histología, como la ciencia que estudia los tejidos nativos y que diseña las combinaciones óptimas de matrices, andamios y moléculas de señalización para crear tejidos artificiales que sean funcionales.

Estos tejidos artificiales se pueden utilizar en varias aplicaciones, siendo la más destacada la aplicación regenerativa. El objetivo de la ingeniería de tejidos es, inicialmente, generar constructos que restauren, mantengan o mejoren los tejidos dañados u órganos completos. En la literatura han sido descritas numerosas aplicaciones de la ingeniería tisular en la regeneración del hueso ⁵⁰, del cartílago ⁵¹, del sistema cardiovascular ⁵² o de la piel ⁵³, entre otros tejidos y órganos. 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 de terapias avanzadas ⁵⁴.

La piel y los cartílagos artificiales son ejemplos de órganos fabricados por ingeniería que han sido aprobados por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*); sin embargo, actualmente tienen un uso limitado en pacientes humanos. La aplicación de los injertos de piel artificial generada por ingeniería tisular (**Figura 6**) en la práctica clínica está limitada principalmente por el costoso y largo proceso de producción de los sustitutos celulares, y su corta vida útil, lo que

dificulta su almacenamiento para emplearlo en el paciente cuando lo precise ⁵⁵. Otro de los tejidos que ha sido empleado en la práctica clínica como elemento para la realización de plastias es el de vejiga urinaria (**Figura 7**). El tejido de vejiga artificial, creado con células autólogas sembradas en matrices de colágeno-ácido poliglicólico y envueltos en epiplón tras su implantación, pueden utilizarse en pacientes que necesiten una cistoplastia ⁵⁶.

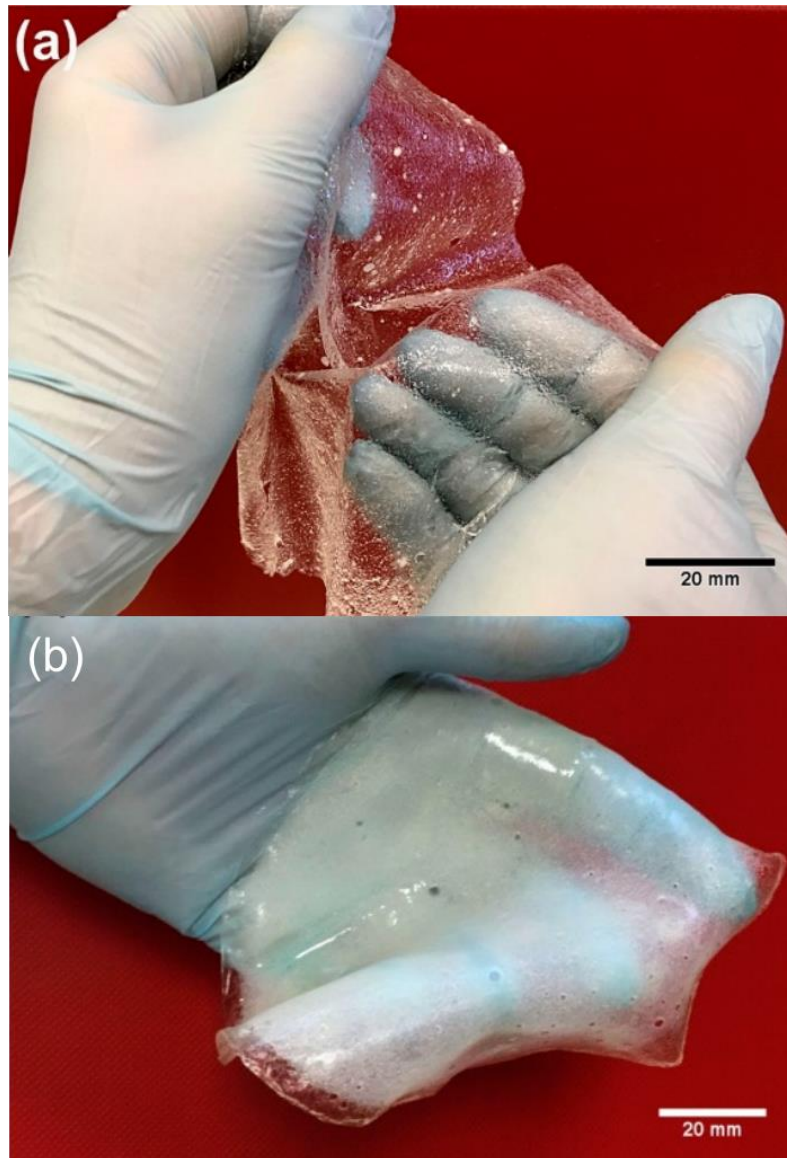


Figura 6. Modelos de injertos de piel obtenidos mediante ingeniería tisular. (a) Injerto epidérmico; (b) injerto de dermis completa. Imágenes obtenidas de ⁵⁵.

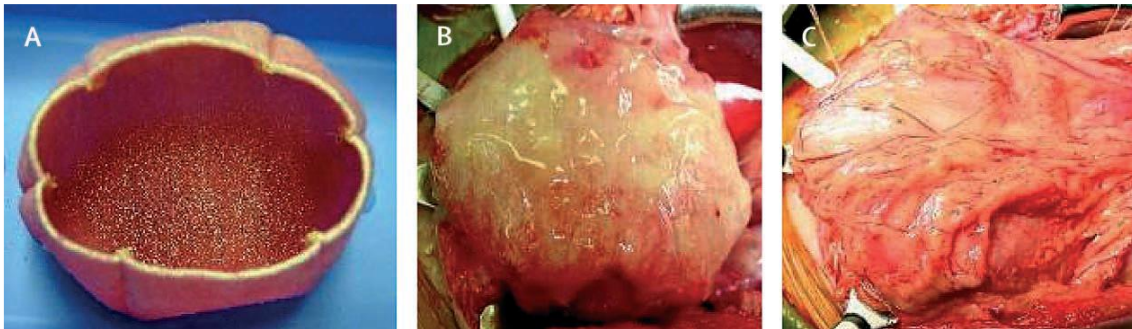


Figura 7. Constructo de una vejiga artificial. A) Matriz sembrada con células; B) vejiga artificial anastomosada a la vejiga original con suturas poliglicólicas de 4-0 (B); C) Implante cubierto con pegamento de fibrina y epiplón. Imagen obtenida de ⁵⁶.

En la Universidad de Granada se han desarrollado productos de terapias avanzadas mediante técnicas de ingeniería de tejidos que han comenzado a dar resultados prometedores en el seno del grupo de investigación del departamento de Histología e Ingeniería Tisular de la Facultad de Medicina. Es el caso del modelo de córnea artificial (**Figura 8**), el cual es especialmente destacable ya que fue en Granada donde se realizó el primer trasplante de córnea artificial generada por ingeniería tisular a un ser humano ⁵⁷, encontrándose este producto actualmente evaluado en un ensayo clínico de fase II. También el modelo de piel artificial se está ensayando actualmente en humanos, pero en este caso como uso compasivo en grandes quemados ⁵⁸. Otros modelos, como el de paladar ⁵⁹ y mucosa oral ⁶⁰ se encuentran en vías de entrar en fase de ensayo clínico.

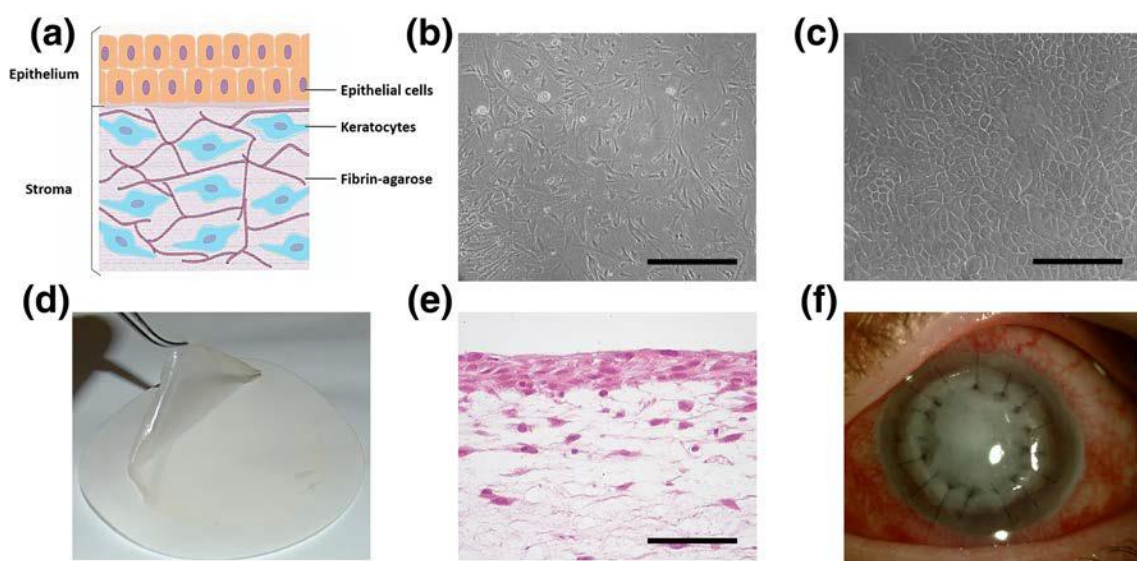


Figura 8. Cultivos celulares primarios y córnea anterior humana generada por ingeniería tisular. (a) Estructura esquemática de la córnea anterior humana generada por ingeniería tisular. (b) Imágenes microscópicas de contraste de fase de queratocitos estromales cultivados. (c) Imágenes microscópicas de

contraste de fase de células epiteliales corneales cultivadas. (d) Imagen macroscópica de la córnea artificial tras ser sometida a nanoestructuración. © Análisis histológico de la córnea artificial teñida con hematoxilina y eosina. (f) Córnea anterior humana generada por ingeniería tisular implantada en la lesión corneal mediante suturas interrumpidas de nylon 10-0. Imágenes obtenidas de ⁵⁷.

Más allá de la aplicación principal de la ingeniería tisular en el desarrollo de tejidos artificiales como medicamentos de terapias avanzadas, que sean la base de nuevas estrategias terapéuticas, la ingeniería de tejidos también abre las puertas a otras aplicaciones igualmente importantes de naturaleza no terapéuticas, entre las cuales se incluyen el uso de tejidos como biosensores para detectar agentes amenazantes biológicos o químicos ⁶¹, y chips de tejidos que se pueden utilizar para probar la toxicidad de un medicamento experimental (**Figura 9**) ⁶².

Asimismo, una de las nuevas aplicaciones de la ingeniería tisular es la generación de modelos artificiales de enfermedad ⁶³. Estos modelos se definen como cualquier sistema biológico capaz de reproducir en el laboratorio la estructura y la fisiología de una determinada patología humana, recreando de forma biomimética su organización tridimensional y las complejas relaciones existentes entre los tejidos y el medio ambiente. Esta nueva aplicación supone una herramienta científica de muy alto valor para estudios de laboratorio, como estudios de causalidad o etiología, estudios de evolución de una enfermedad, estudios funcionales o para la evaluación de nuevos fármacos, entre otras utilidades ⁶⁴⁻⁶⁶. A través de estos modelos se pueden generar tejidos patológicos para estudiar un modelo de enfermedad humana, como el cáncer o las enfermedades inflamatorias, pudiéndose realizar a nivel celular, tisular u orgánico (**Figura 10**) ⁶⁷. Esta aplicación ofrece una gran utilidad alternativa a la ingeniería de tejidos, ya que, aunque los tejidos de órganos más complejos como el corazón, pulmón e hígado (**Figura 11**) se han recreado con éxito en el laboratorio, todavía falta mucho para que sean totalmente reproducibles y estén listos para ser implantados en un paciente ⁶³. Sin embargo, estos tejidos artificiales pueden ser de gran utilidad para algunas aplicaciones en la actualidad, especialmente en el desarrollo de fármacos ⁶⁸. Mediante el uso de tejido artificial funcional para ayudar a seleccionar medicamentos, los candidatos podrían acelerar el desarrollo y proveer herramientas clave para facilitar la medicina personalizada, al tiempo que se ahorra dinero y se reduce el número de animales utilizados para la investigación ⁶⁹.

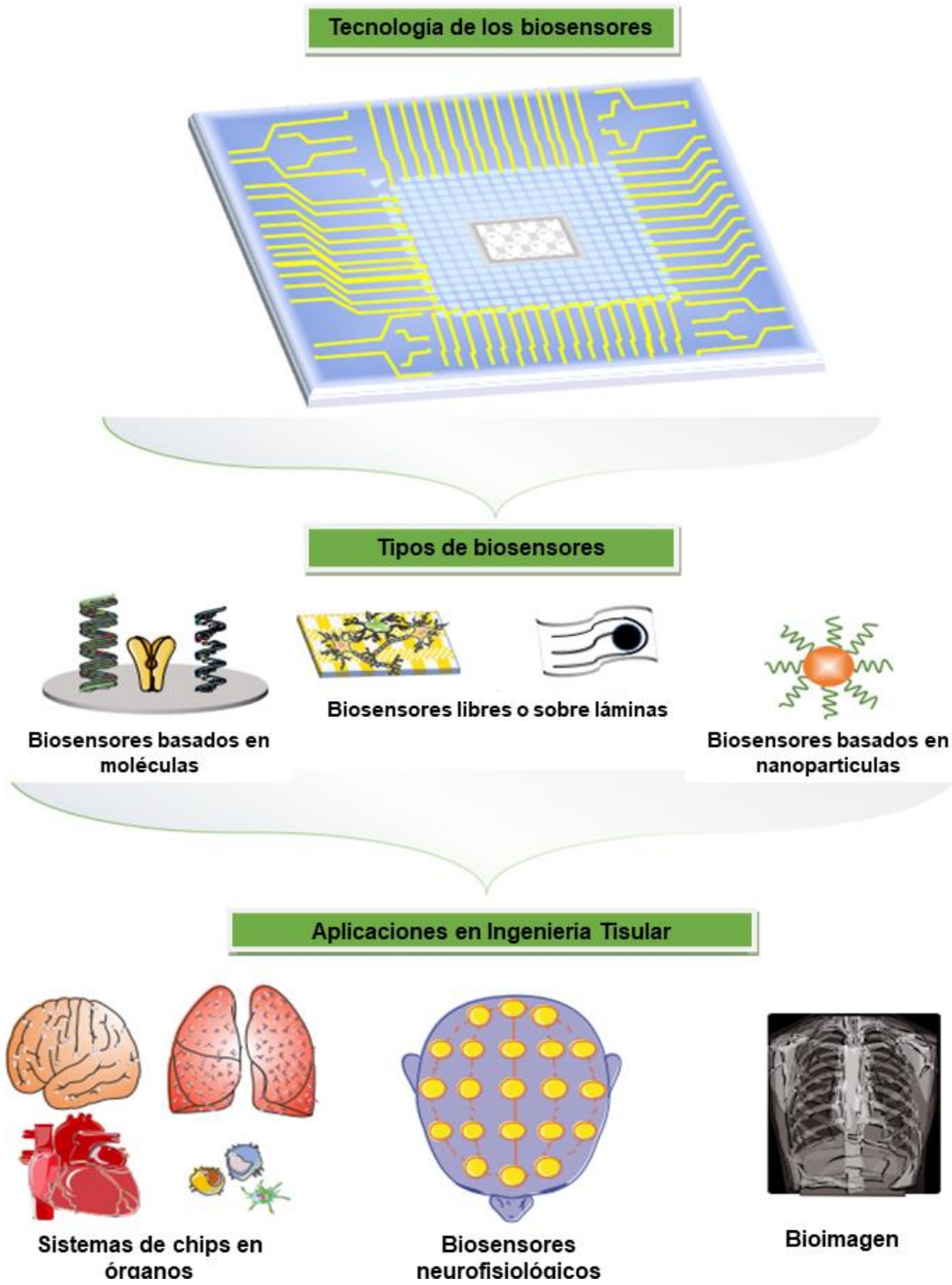


Figura 9. Diferentes tipos de biosensores y sus aplicaciones en ingeniería tisular. Imagen adaptada de ⁶².

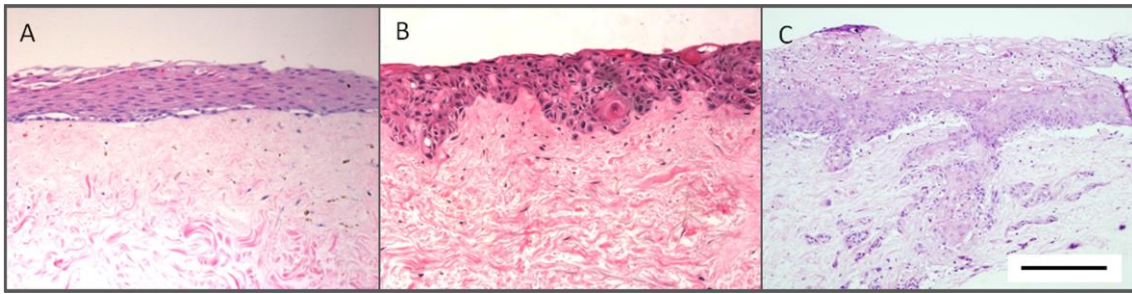


Figura 10. Modelos de ingeniería tisular de (A) mucosa oral normal, (B) epitelio displásico y (C) carcinoma oral de células escamosas invasivo en estadio inicial. Imagen obtenida de ⁶⁷.

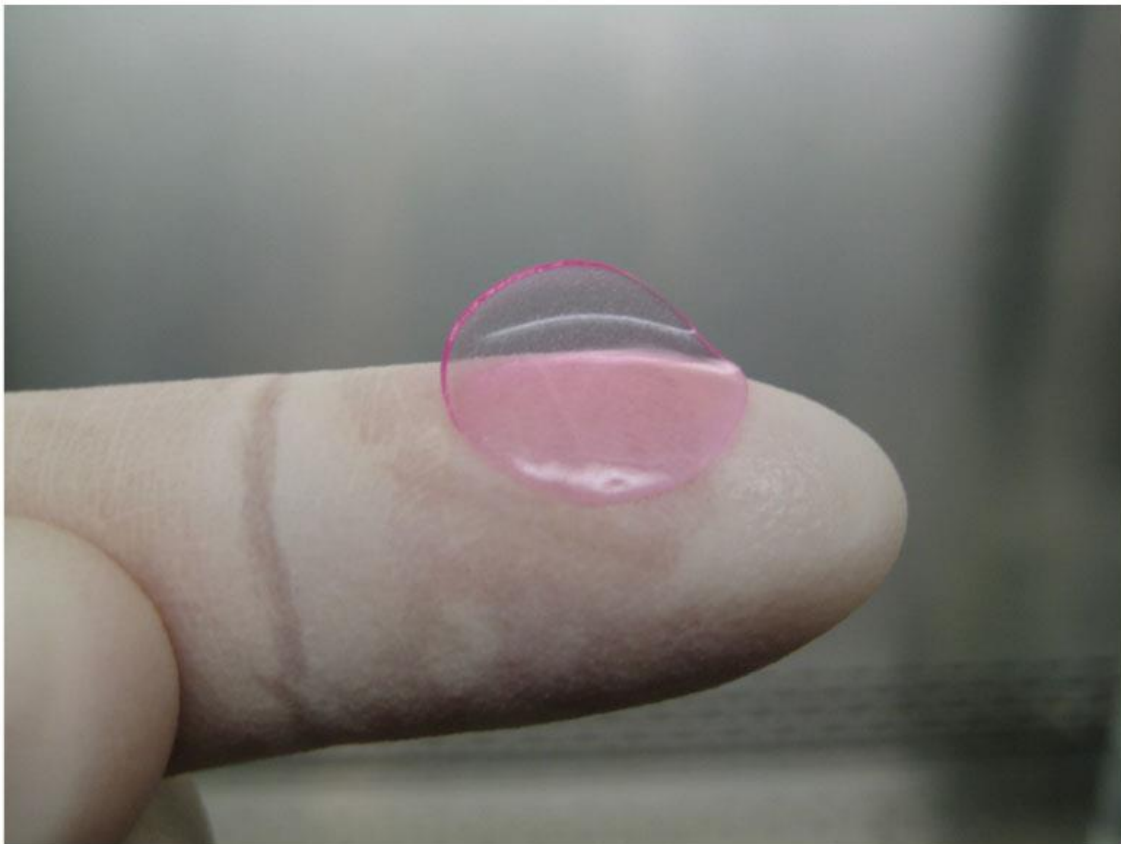


Figura 11. Un mini hígado humano fabricado por bioingeniería que se puede implantar en ratones. Esto les permite a los investigadores probar la susceptibilidad a la toxicidad y demostrar respuestas específicas de las especies que típicamente no aparecerían hasta los ensayos clínicos. Fuente: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering website.

A pesar de todos estos avances, en relación con su principal aplicación regenerativa, hoy en día la ingeniería de tejidos juega aún un papel relativamente pequeño en el tratamiento clínico diario de pacientes, si bien dicho papel se está viendo acrecentado durante los últimos años. Los constructos más empleados actualmente están constituidos por una estructura no muy compleja o que no precisen de un sistema de microvascularización o inervación completo o desarrollado. Como ejemplos, se han llegado a implantar tráqueas completas ⁷⁰, vejigas suplementarias ⁷¹,

injertos de piel ⁵⁵ o cartílago ⁷² en pacientes. Sin embargo, estos procedimientos se están realizando aún todavía a nivel experimental y suponen un alto coste económico para realizarlos, sin olvidar ni menospreciar todas las infraestructuras precisadas, como los laboratorios y salas blancas donde se elaboran estos constructos, además de la laboriosa y compleja legislación y burocracia a las que se ven sometidos estos productos ⁵⁸.

Por todo lo descrito previamente, se puede considerar a la ingeniería tisular como un campo de estudio multidisciplinar que se encuentra consolidado a nivel de laboratorio dentro de la comunidad científica. Sin embargo, los resultados y productos obtenidos de estos trabajos de investigación en laboratorio aún no tienen un impacto o una utilidad práctica significativa en la terapéutica del paciente en la vida real. Casi todas las aplicaciones descritas se encuentran actualmente en un nivel experimental *in vitro* o *ex vivo*, siendo muy pocos los casos en los que estudian las aplicaciones de productos de ingeniería tisular en humanos mediante ensayos clínicos, si bien, se espera que dicha experimentación clínica aumente en un futuro próximo, como signo claro de una traslación biomédica hacia la clínica, lo cual es el fin último de la ingeniería de tejidos.

No obstante, para afirmar esta hipótesis es necesario contrastarla y aportar datos. En este sentido, se pueden utilizar diferentes herramientas y metodologías que permitan realizar una evaluación del grado de traslación biomédica de la ingeniería tisular en una especialidad médica con el objetivo de conocer el estado de traslación de esta disciplina en un área médica concreta y establecer un método adecuado para futuras evaluaciones en otras especialidades médicas clínicas.

La evaluación de esta hipótesis, que constituye el objetivo principal que subyace en la presente Tesis Doctoral, conlleva una serie de dificultades a priori. Una de las principales dificultades es de tipo conceptual. Evaluar la traslación médica implica, de forma previa, conocer con la mayor exactitud y objetividad en qué consiste dicha traslación. Para ello, a continuación, se desarrollará de forma breve el concepto de traslación médica, así como la utilidad de su evaluación en una comunidad científica.

3.2 Traslación biomédica

3.2.1 Definición y concepto de traslación biomédica

La traslación biomédica es, como se ha mencionado anteriormente, uno de los objetivos principales de la ingeniería de tejidos. Sin embargo, este concepto de nacimiento relativamente reciente resulta difícil de definir y, por tanto, de evaluar. La traslación biomédica es el objeto de estudio de la medicina traslacional.

La medicina traslacional es un área importante de la biomedicina, que ha facilitado el desarrollo de la investigación biomédica de forma significativa ⁷³. El *National Center for Advancing Translational Science* (NCATS) considera que la **traslación**, al hablar de biomedicina, es “*el proceso de convertir las observaciones en el laboratorio, la clínica y la comunidad en intervenciones que mejoren la salud de las personas y de la población, desde el diagnóstico y la terapéutica hasta los procedimientos médicos y los cambios de comportamiento*”. También define la **ciencia traslacional** como “*el campo de investigación centrado en la comprensión de los principios científicos y operativos que subyacen a cada paso del proceso traslacional*” ⁷⁴.

Sin embargo, no existe una definición consensuada para **investigación traslacional**. De hecho, varias instituciones, como los *National Institutes of Health* (NIH), el grupo de trabajo de investigación traslacional del *National Cancer Institute* (NCI), o la *National Academy of Medicine* (NAM), todas ellas norteamericanas, han aportado su visión sobre esta cuestión ^{75,76}. A pesar de que estas instituciones aportan muchas definiciones, todas coinciden en que su principal objetivo es reducir el tiempo y aumentar la eficacia de la transferencia de la investigación científica básica a la investigación clínica, salvando la distancia entre la mesa de laboratorio y la cama del paciente (“*from the bench and the bedside*”) ^{77,78}.

La NAM de Estados Unidos definió por primera vez la investigación traslacional en una mesa redonda sobre investigación clínica en el año 2000 como un proceso de dos fases o “bloques traslacionales” a lo largo del continuo de la investigación clínica que pasa de la ciencia básica a la investigación clínica (T1), y luego de la investigación clínica al impacto en la salud pública (T2) ⁷⁶. Estas mesas redondas y talleres proporcionaron el marco conceptual para las diferentes definiciones y clasificaciones posteriores de la investigación traslacional, y también para la creación de programas para promover la ciencia traslacional, como el programa *Clinical and Translational Science Award* (CTSA) en 2006 ⁷⁹.

Esos dos “bloques traslacionales” originalmente descritos por Sung *et al.* Han ido evolucionado a medida que varios autores modificaban y elaboraban sus definiciones de investigación traslacional ⁷⁶. Ya en 1976, Narin *et al.* Sentaron las bases de estas modificaciones. Estos autores presentaron una forma de clasificar la literatura biomédica en función de su nivel de investigación, lo cual permite evaluar la actividad investigadora, agrupándola en cuatro niveles de investigación, de mayor a menor grado de traslación: nivel 1 (observación clínica), nivel 2 (práctica clínica), nivel 3 (investigación clínica) y nivel 4 (investigación básica) ⁸⁰.

Este método de categorizar la literatura biomédica ha inspirado posteriormente diferentes formas de clasificar la investigación traslacional. Por un lado, Khoury *et al.* (2007) establecieron el tradicional modelo cualitativo de cuatro fases de la investigación traslacional en genómica (T1-T4), donde T1 corresponde a una fase que busca una aplicación clínica sanitaria a partir de

un descubrimiento basado en el genoma, suponiendo este el grado de menor traslación, el cual va gradualmente a un mayor grado de traslación, que alcanza su máximo en la fase T4, que evalúa el impacto en la salud pública de esta aplicación en la práctica clínica ⁸¹. Este espectro de cuatro fases es el que utiliza actualmente el NCATS: en el que se diferencia la investigación preclínica (T1), la investigación clínica (T2), la aplicación clínica (T3) y, por último, el impacto en salud pública (T4) ⁷⁴. Por otro lado, otros autores, como Westfall, Mold & Fagnan (2007), Dougherty & Conway (2008) o Rubio *et al.* (2010) utilizaron un marco de tres niveles (T1-T3) con una especial consideración, ya que estos modelos tienen un flujo bidireccional entre la investigación y la práctica ^{78,82,83}. Finalmente, en 2016, Surkis *et al.* Introdujeron un nuevo nivel, el nivel T0, resultando finalmente en un espectro de la investigación traslacional consistente en cinco fases consecutivas (**Figura 12**) ⁸⁴. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, este no es el único esquema válido para evaluar la investigación traslacional. Se han postulado otros esquemas de clasificación de la investigación traslacional, si bien la mayoría de ellos derivados del modelo original T1-T2.

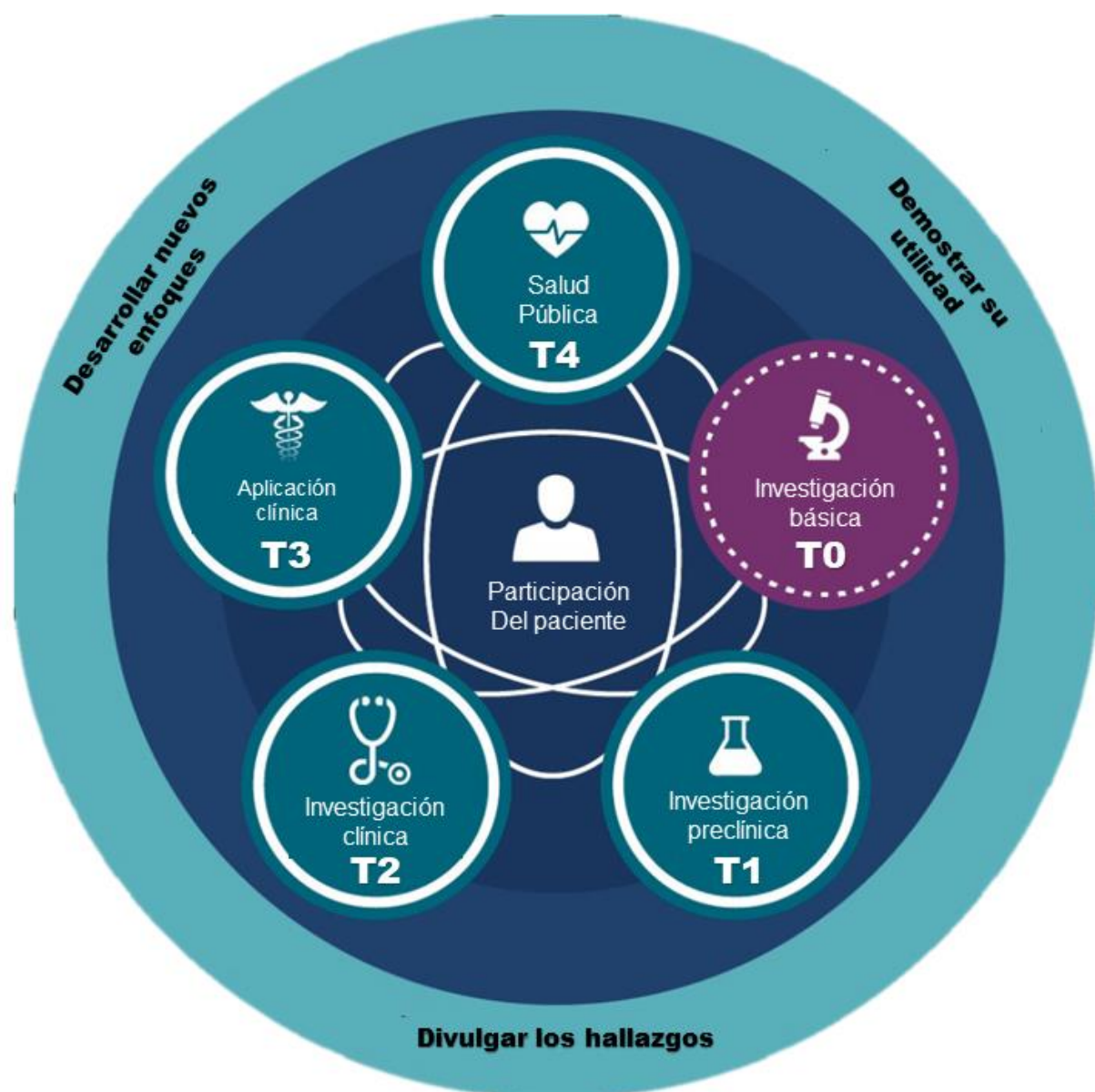


Figura 12. El espectro de la ciencia traslacional ilustra el proceso no lineal y multidireccional de la investigación científica desde el conocimiento de las bases biológicas de la salud y la enfermedad hasta la realización de intervenciones que mejoran la salud de las personas y la salud pública. Imagen adaptada de ⁷⁴.

Una revisión de la literatura científica permite encontrar varios estudios que informan de la síntesis de los diferentes conceptos y modelos de traslación que han sido descritos hasta la fecha ⁸⁵. De esta revisión se pueden extraer algunas conclusiones acerca del estado actual de la investigación traslacional. De un lado, Fort *et al.* realizaron una revisión sistemática para mapear los conceptos evolutivos de la investigación traslacional, donde evidenciaron que la definición y las fases de la investigación traslacional han tenido una importante evolución en poco tiempo, no existiendo un consenso claro y generalizado entre la comunidad científica ⁸⁶. De otro lado, Feeney *et al.*, en su estudio sobre los métodos para identificar a los investigadores

traslacionales, llegaron a algunas conclusiones colaterales similares, como son que la confusión inherente al concepto actual de investigación traslacional hace necesarias nuevas estrategias que sean más adecuadas para una correcta evaluación de este campo. De hecho, este estudio puso de manifiesto la clara necesidad de proporcionar una orientación conceptual adecuada sobre lo que significa la investigación traslacional ⁸⁷, ya que esta problemática supone una dificultad añadida para lo que ya de por sí constituye un reto, que es la evaluación de dicha investigación traslacional.⁸⁸

Una vez conocido el panorama actual, se hace necesario unificar los diferentes conceptos de investigación traslacional y alcanzar un consenso para su correcta identificación, clasificación y evaluación, así como para una mejor comprensión de las vías traslacionales de desarrollo de fármacos y productos de terapias avanzadas. La falta de una definición consensuada de traslación biomédica y la heterogeneidad de criterios para identificarla, junto con la enorme y rápida producción científica dificulta la transferencia de conocimientos desde los descubrimientos en ciencia básica a la investigación clínica. A pesar de ello, la detección de la investigación traslacional, que pretende dicha traslación médica, sigue siendo un aspecto fundamental, para el cual hay dedicadas algunas instituciones y sistemas de financiación de forma específica que a continuación se detallan.

3.2.2 Instituciones y sistemas de financiación de la investigación traslacional

En décadas pasadas, era común criticar que los avances en las ciencias biomédicas no se correlacionaban con una mayor y mejor producción de fármacos que trajeran consigo mejoras en el sistema de salud, o que, en caso de ocurrir, se consumían demasiados recursos económicos y de tiempo ⁸⁹. Por esta razón, la optimización del proceso de generación de ciencia aplicable al ámbito clínico (traslación médica) está ganando popularidad y generando interés en la comunidad científica con la aparición de la investigación traslacional ⁸⁹. Con el objetivo de promover y optimizar la investigación traslacional han surgido a lo largo de los últimos años diferentes instituciones las cuales han creado redes de colaboración que sirven de unión entre la ciencia básica y la clínica, facilitando la difusión del conocimiento entre los diversos grupos de investigación y acortando el intervalo para conseguir nuevos tratamientos, ahorrando costes durante el proceso

Los NIH han prestado especial interés a la investigación traslacional, considerándola un área clave de atención y dedicación, como demuestra la importante inversión en el programa CTSA, mencionado anteriormente. En un esfuerzo por salvar la creciente brecha entre la investigación básica y la clínica, el anterior director de los NIH, Elias Zerhouni, puso en marcha la “hoja de ruta” de los NIH en 2003 ⁹⁰. Esta hoja de ruta (ahora denominada *Common Fund*) identificó 28

iniciativas transinstitucionales a gran escala en el marco de tres temas generales que la agencia había priorizado para la investigación a largo plazo. Uno de los temas era la Reingeniería de la Empresa de Investigación Clínica, cuyo objetivo principal era facilitar la traslación de la investigación básica a la investigación clínica ⁹¹. Como parte de este esfuerzo, el NCATS se estableció formalmente en 2012 como uno de los Institutos y Centros oficiales de los NIH con el objetivo de transformar el proceso de ciencia traslacional. Además, el programa CTSA se estableció para “*acelerar la traslación de los descubrimientos de la investigación de la mesa de laboratorio a la cabecera de la cama del paciente, formar a una nueva generación de investigadores clínicos y traslacionales, e involucrar a las comunidades en los esfuerzos de la investigación clínica*” ⁹¹.

El programa CTSA es una de las iniciativas más importantes en la financiación médica traslacional hasta la fecha. Se trata de una red nacional que en la actualidad está formada por 57 instituciones de investigación médica que trabajan conjuntamente para mejorar y optimizar la conexión entre la investigación básica y la clínica ⁷⁴. Las contribuciones del programa CTSA fueron reafirmadas en una revisión realizada por el Instituto de Medicina en 2013 ⁹². En la actualidad, la investigación traslacional sigue siendo una prioridad para los NIH como se pudo comprobar en 2016 cuando asignaron más de 550 millones de dólares al programa CTSA ⁹³.

La investigación traslacional no solamente es un tema de creciente interés en las instituciones públicas estadounidenses. En 2010, el Reino Unido aumentó el presupuesto del *Medical Research Council* (MRC), con la intención de incrementar el apoyo a la investigación traslacional ⁹⁴. Esto formaba parte de la “Estrategia de Investigación Traslacional” del MRC que se anunció ese mismo año. Del mismo modo, el *Scottish Universities Life Sciences Alliance Assay Development Fund* (SULSA), dotado con 27 millones de libras esterlinas y creado por el *Scottish Funding Council*, tiene como objetivo promover el potencial traslacional de la biología para satisfacer las necesidades de la industria ⁹⁵. En 2013, la Unión Europea creó la *European Infrastructure for Translational Medicine* (EATRIS), una red de centros europeos de traslación biomédica que incorpora más de ochenta centros de investigación en la actualidad ^{96,97}.

En los países asiáticos también se han conformado instituciones e iniciativas que pretenden optimizar el proceso de la traslación biomédica. En 2002, Japón creó el Centro de Informática para la Investigación Traslacional, que posteriormente pasó a llamarse Centro de Investigación Traslacional para la Innovación Médica, con el fin de facilitar la traslación de los resultados de la investigación médica básica a la práctica clínica ⁹⁸. El Centro Nacional de Medicina Traslacional de China y varias otras instituciones ofrecen instalaciones y oportunidades de financiación específicas para la investigación traslacional ⁹⁹.

Con respecto a la utilidad de estos programas, varios estudios han reportado que todos estos programas de investigación traslacional específicos son eficaces a la hora de promover y transferir los resultados de la ciencia básica a la investigación clínica, consiguiendo un importante impacto en la atención sanitaria pública ^{77,100}. Desde el inicio del programa CTSA, los NIH han hecho hincapié en la necesidad de evaluar sistemáticamente el grado en que estos esfuerzos se traducen en beneficios cuantificables para las personas y las comunidades. De hecho, los NIH exigen que todos los programas CTSA establezcan un proceso para medir los resultados del programa y documentar los logros obtenidos ¹⁰¹. Para ello, se hace necesario el desarrollo de métodos que permitan evaluar los resultados de investigación y así estimar el grado de traslación biomédica.

3.2.3 Métodos de evaluación de la traslación biomédica

Dada la gran cantidad de instituciones y sistemas que tratan de evaluar la traslación biomédica, es necesario evaluar si los programas de investigación traslacional logran realmente su objetivo. Cada institución debería evaluar su progreso y el impacto que produce, identificando los diferentes productos científicos generados por la investigación traslacional. Esta evaluación no debe hacerse únicamente desde un punto de vista de producción científica, sino también mediante un análisis de coste-producción que indique el grado de rentabilidad de las inversiones económicas.

Por todo ello, la evaluación cuantitativa de la producción y la eficiencia de estos programas ocupa, tal y como se ha descrito anteriormente, un aspecto relevante a la hora de tomar decisiones sobre la financiación de la investigación biomédica traslacional ¹⁰⁰, tratándose de un aspecto fundamental a la hora de evaluar el grado de desarrollo de la ingeniería de tejidos. Para este objetivo, durante los últimos años varios autores han proporcionado métodos para evaluar el progreso traslacional y sus resultados, pudiéndose diferenciar dos tipos de métodos que pretenden evaluar de forma objetiva la traslación biomédica. En primer lugar, se encuentran aquellos métodos clásicos que pretenden una evaluación cualitativa y, en segundo lugar, también se han descrito nuevos métodos que tratan de evaluar dicha traslación de forma cuantitativa.

3.2.3.1 Métodos clásicos de evaluación de la traslación biomédica

Uno de los primeros intentos de medir la traslación es la *Translational Research Impact Scale* (TRIS) descrita por Dembe *et al.* ¹⁰¹. La TRIS es una herramienta de medición estandarizada que proporciona una evaluación práctica y objetiva del eventual impacto de la investigación traslacional. La escala TRIS aporta un enfoque sistemático para evaluar los niveles de impacto utilizando un conjunto de 72 indicadores organizados en tres amplios dominios de impacto de la

investigación y nueve subdominios. El desarrollo de la TRIS podría ser el primer intento de conseguir un criterio uniforme que permita potencialmente comparar los resultados o impactos de la investigación traslacional entre instituciones. Este tipo de herramientas podría resolver algunos de los problemas relacionados con la gran heterogeneidad a la que nos enfrentamos en el campo de la ciencia traslacional. Kane *et al.* Dieron ejemplos de diferentes metodologías para evaluar la investigación traslacional, incluyendo el análisis de procesos, el análisis de costes o el análisis de publicaciones de investigación entre otros métodos ¹⁰².

Existen igualmente otros métodos de evaluación que están basados específicamente en la bibliografía. En este ámbito, Grant *et al.* Utilizaron el análisis de la bibliografía de las guías clínicas con un enfoque bibliométrico para evaluar el impacto de la investigación de laboratorio en la práctica clínica ¹⁰³. Asimismo, Williams *et al.* Propusieron la minería de datos y el análisis de redes para identificar y vincular los descubrimientos científicos con los avances en la medicina clínica ¹⁰⁴.

Otro de los enfoques descritos clásicamente para evaluar la traslación biomédica es el *Translational Science Benefits Model* (TSBM), un nuevo modelo que puede medir impactos más amplios de la investigación traslacional más allá de las medidas bibliométricas y los resultados académicos, como vidas salvadas, ahorro de costes o mejoras en la salud ¹⁰⁵. En esta misma línea, También existe un protocolo para realizar estudios de casos con el fin de estudiar los procesos de investigación traslacional que subyacen al desarrollo de intervenciones sanitarias exitosas ¹⁰⁶. Por último, Rollins *et al.* Utilizaron un marco de amortización en cinco categorías: conocimientos, orientación de la investigación, creación de capacidades y absorción, desarrollo de políticas y productos y beneficios económicos más amplios, así como un modelo de estudio de casos con múltiples medidas bibliométricas complementarias para medir y seguir los diversos resultados a largo plazo de los proyectos piloto de CTSA ¹⁰⁷.

El desarrollo de estos métodos de evaluación debe, además de estimar el grado de traslación biomédica, reducir la posibilidad de falsificación y corrupción de los datos tanto como sea posible, ya que los resultados obtenidos de estas evaluaciones influyen en la toma de decisiones sobre la financiación y las subvenciones de la investigación ¹⁰⁸. Precisamente por este motivo, los evaluadores que empleen estas herramientas deberían considerar múltiples métodos para identificar los resultados traslacionales, así como realizar una evaluación continua de toda la metodología disponible y métricas empleadas a lo largo del tiempo ⁸⁷.

A pesar del intenso esfuerzo por desarrollar una metodología que evalúe la traslación científica por las diversas instituciones implicadas, los estudios descritos previamente han sido criticados al no evaluar adecuadamente el componente traslacional de la investigación, ciñéndose a otros aspectos como la producción científica o los costes económicos. En la actualidad sigue

existiendo una falta de métodos fiables para cuantificar o caracterizar las características de una traslación exitosa de una forma objetiva y reproducible. Precisamente, con el objetivo de conseguir una identificación más fiable del hito de la traslación biomédica, han surgido recientemente otra serie de métodos cuantitativos que pretenden evaluar dicha traslación biomédica.

3.2.3.2 Métodos cuantitativos para la evaluación de la traslación biomédica

La identificación de los puntos clave para la difusión y aplicación de la investigación biomédica desempeña un papel importante en la monitorización del proceso traslacional, permitiéndonos también evaluar el impacto en la salud pública y la eficacia de los programas de subvención. Aunque es posible evaluar el progreso traslacional de un trabajo individual, no existe un método estándar para evaluar si las áreas de investigación, las especialidades médicas, las instituciones o incluso las naciones están progresando en los objetivos traslacionales ¹⁰⁹. Por esta razón, no solamente se precisa de una valoración cualitativa de la investigación traslacional sino también de una evaluación cuantitativa de este proceso, siendo necesario centrar un esfuerzo de investigación especial en este propósito ^{77,110}.

Se han reportado algunas metodologías y enfoques teóricos centrados en la categorización y clasificación de las revistas de artículos y, en consecuencia, de las áreas de investigación, a lo largo del espectro de la investigación traslacional. Un campo de estudio, como es el caso de la ingeniería de tejidos, puede ser definida como un conjunto de documentos u otras unidades bibliométricas que definen un tema de investigación y un grupo asociado de investigadores que comparten interés en el tema ¹¹¹. En este sentido, estos intentos de categorizar las revistas de artículos en función de sus características traslacionales podrían aplicarse también a un corpus de documentos de una misma área de investigación y, por lo tanto, evaluar su perfil traslacional. Esto nos permitiría valorar el grado de aplicación clínica de las investigaciones y resultados de carácter más básico, como ocurre con el desarrollo de constructos tisulares mediante ingeniería de tejidos.

Una forma tradicional de medir el progreso traslacional consiste en analizar cómo los artículos que se consideran de índole clínica citan los descubrimientos de las ciencias básicas. La asunción que subyace en este caso es que, si el descubrimiento científico tiene un impacto significativo en la salud humana, los artículos básicos que contienen esos resultados tienden a ser citados por los artículos clínicos. Sin embargo, existe una compleja relación entre los primeros resultados científicos y los tratamientos posteriores a los que finalmente conducen ^{104,112}, y esta forma de medir podría infravalorar el subconjunto de la investigación biomédica básica que carece de un vínculo directo con la medicina clínica ¹⁰⁸.

Las patentes también se han utilizado como posible unidad de análisis para medir la traslación biomédica. Sin embargo, el uso de estas también presenta algunos inconvenientes importantes, como el largo periodo de tiempo necesario para conocer si el producto se empleará comercialmente y la consiguiente incertidumbre que esto genera ⁸⁹. En cambio, los artículos científicos necesitan menos tiempo para publicar los resultados obtenidos de un estudio de investigación ¹¹⁰. Por este motivo, aunque ha habido trabajos que han relacionado la financiación de la investigación con sus resultados relacionados con las patentes ¹¹³, los artículos constituyen un resultado de investigación que permite analizar antes el impacto de la inversión en investigación traslacional en comparación a las patentes. Además, el análisis bibliométrico y de citas permite conocer cómo se relaciona y dispersa el conocimiento generado entre autores, instituciones e incluso disciplinas ¹¹⁴, aportando nuevas ventajas con relación al estudio de patentes.

Es por este motivo que varios autores han desarrollado métodos para medir la traslación de las publicaciones utilizando un enfoque basado en el análisis cuantitativo de la bibliografía, lo que se denomina bibliometría. La bibliometría es la disciplina que se encarga de analizar, cuantificar y describir el comportamiento de la producción científica en una determinada área de conocimiento, así como las relaciones que se establecen entre los componentes e integrantes de esta misma ¹¹⁵. El comportamiento de esta información científica se rige por una serie de leyes pertenecientes a la bibliometría, como la Ley de Bradford ¹¹⁶ o la Ley de Lotka ¹¹⁷, entre algunas otras. La bibliometría dispone además de una serie de indicadores que permiten cuantificar esta información disponible en los documentos. El indicador bibliométrico es un valor numérico que aporta información del resultado de una variable bibliométrica (número de palabras, número de referencias bibliográficas, tipo documental, colaboración entre autores...) y permite medir y establecer comparaciones entre los resultados obtenidos. Son numerosos los diversos indicadores existentes, pudiendo dividirse en Indicadores de Actividad y Producción e Indicadores de Colaboración ¹¹⁸.

Algunos de estos indicadores bibliométricos están centrados en el análisis de palabras comunes que pueden actuar como descriptores de contenido, como pueden ser típicamente las palabras clave ¹¹⁸. El análisis de la coocurrencia de palabras clave en diferentes documentos es una medida del contenido de estos, lo que nos permite establecer el grado de similitud entre los diversos temas y el marco cognitivo establecido en estos documentos. Los indicadores bibliométricos centrados en palabras clave son, por tanto, especialmente relevantes para la estimación de la traslación biomédica.

Una de las utilidades del análisis de palabras clave es la construcción de mapas de la ciencia ¹¹¹. Estos mapas de la ciencia se consideran la representación espacial de cómo se relacionan entre sí las disciplinas, los campos de investigación, las especialidades y los artículos o autores

individuales ¹¹¹. Esta metodología permite al usuario explorar las relaciones subyacentes entre una literatura científica aparentemente diferente. Además, el desarrollo de diferentes herramientas informática que facilitan la generación de mapas de la ciencia ^{119,120}, ha permitido avanzar en el desarrollo y la mejora de los estudios en este campo.

El análisis bibliométrico y la generación de mapas de la ciencia obtenidos a partir del estudio de palabras clave nos permite establecer y comprender el marco cognitivo en que se encuadra una disciplina o el conjunto de diferentes disciplinas con áreas en común. En el contexto de desarrollo de la actual Tesis Doctoral, establecer el marco cognitivo mediante estas diversas técnicas de análisis bibliométrico nos ayuda a comprender el contexto en el que se encuentra la ingeniería tisular en la otorrinolaringología, que líneas de investigación están más avanzadas, que autores o instituciones son más prolíficos, o que conceptos son los más predominantes en el área de investigación convergente de ambas disciplinas. Todo ello permitiría obtener información objetiva sobre el grado de traslación biomédica desde un área de generación de conocimiento, como es la ingeniería tisular, hasta un área de aplicación de dicho conocimiento, como es la otorrinolaringología, lo cual constituye la hipótesis de la presente Tesis Doctoral.

Por este motivo, se ha realizado una revisión sistemática para identificar y reunir todas las publicaciones que describen nuevos métodos cuantitativos de evaluación traslacional, exponiendo las características de cada uno, sus ventajas y limitaciones. Esta revisión sistemática ha sido recientemente publicada en una revista dedicada a la investigación traslacional, lo cual sugiere el interés de la comunidad científica por obtener un consenso en la obtención de un método que evalúe de forma objetiva, cuantitativa y reproducible la traslación biomédica ¹²¹. De hecho, en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, esta revisión sistemática se realizó con el fin de inferir cuál o cuáles son las metodologías más apropiadas para medir el grado de desarrollo de la ingeniería de tejidos en su objetivo de establecer nuevas opciones terapéuticas que sean útiles en la práctica clínica diaria. Para realizar esta revisión sistemática se siguieron las directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) ¹²². La búsqueda bibliográfica se realizó en diciembre de 2020 en las siguientes bases de datos electrónicas: Web of Science (WoS), Scopus y Medline (utilizando la interfaz de WoS). Las consultas empleadas en cada base de datos se detallan en la **Tabla 2**.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
WoS	TI=(“translational research” OR “translational science” OR “translational progress”) AND TS=(bibliomet* OR scientomet* OR “big data” OR “big-data” OR “machine learning” OR “machine-learning” OR “science of science”)	38
Scopus	TITLE(“translational research” OR “translational science” OR “translational progress”) AND TITLE-ABS-KEY(bibliomet* OR scientomet* OR “big data” OR “big-data” OR “machine learning” OR “machine-learning” OR “science of science”)	45
Medline	(“translational research”[Title] OR “translational science”[Title] OR “translational progress”[Title]) AND (bibliomet* OR scientomet* OR “big data” OR “big-data” OR “machine learning” OR “machine-learning” OR “science of science”)	43

Tabla 2. Consultas realizadas como estrategia de búsqueda y número de resultados obtenidos en cada base de datos.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión para definir qué documentos y temas eran de interés para nuestra revisión sistemática: (i) artículos que describen una metodología de evaluación de la investigación traslacional; y (ii) aquellas metodologías basadas en metadatos bibliográficos. Además, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión cuando se revisaron los textos completos de los 34 títulos: (i) la aplicación de una metodología, previamente descrita, a un campo de investigación concreto; (ii) los que presentaban plataformas web que aplicaban las metodologías descritas en otros artículos; y (iii) la investigación traslacional aparece como un aspecto del tema tratado por el artículo, pero no se midió. Tras aplicar los criterios indicados y eliminar duplicados, siete estudios fueron elegibles para la revisión crítica y la síntesis cualitativa (**Figura 13**).

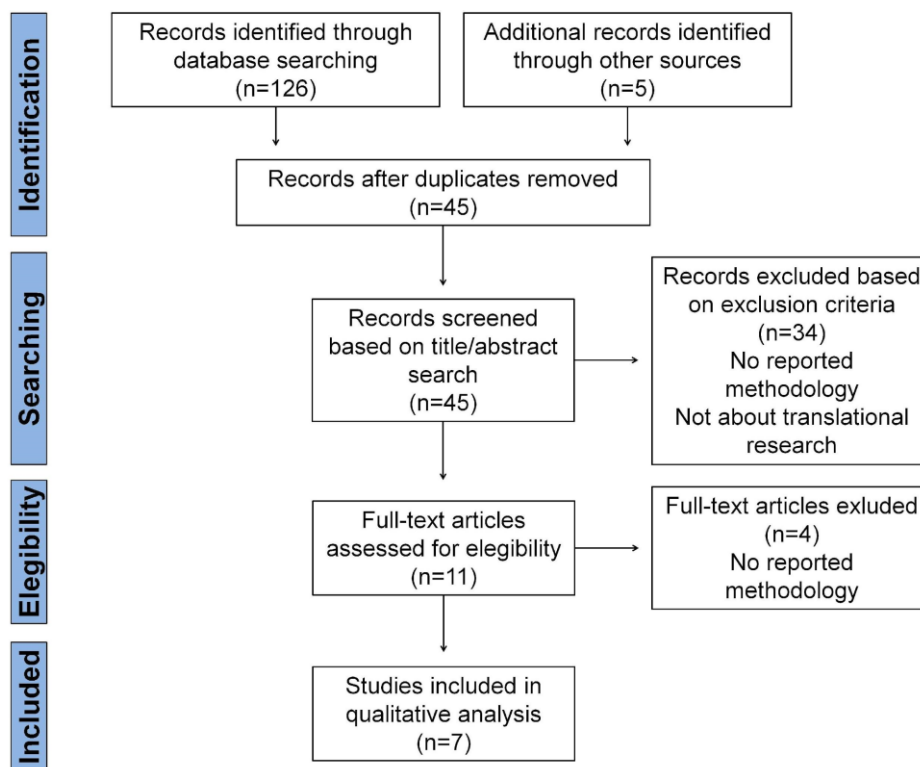


Figura 13. Diagrama de flujo de selección de estudios para la presente revisión sistemática. La búsqueda bibliográfica en las bases de datos Web of Science, Scopus y Medline se realizó en diciembre de 2020 según las directrices PRISMA.

El análisis y la extracción de información sobre estos siete estudios permitió establecer que los métodos cuantitativos de evaluación de la traslación biomédica se pueden clasificar en dos grandes categorías. De un lado, aquellos métodos basados en el uso de descriptores y, por otro lado, aquellos métodos basados en el uso de citas, para evaluar las características traslacionales de la unidad de análisis (**Tabla 3**). Asimismo, los métodos basados en descriptores se subdividen en los que utilizan descriptores controlados (por ejemplo, términos MeSH) y no controlados (por ejemplo, palabras extraídas del título o resumen). Debido a estos resultados, cuatro de los siete métodos revisados realizan una identificación traslacional basada en el análisis de los términos de los descriptores, dos de ellos empleando términos MeSH (términos controlados) y los otros dos utilizando otros descriptores no controlados. Además, se han reportado tres métodos que intentan evaluar las características traslacionales de la investigación utilizando métricas de citación.

Los métodos incluidos en la mencionada revisión sistemática conforman este conjunto de metodologías que intentan identificar y clasificar la traslación de los diferentes niveles de la literatura biomédica ¹²¹. Lamentablemente, no hay consenso sobre cuál ofrece los mejores resultados ^{84,97}. La elección de un método debe ser prudente y puede depender de diferentes

factores y variables, como los datos y la información disponibles o el objetivo final de la medición. Se recomienda el uso combinado de varios métodos o indicadores para obtener resultados más sólidos ^{89,123}, ya que cada método presenta algunos puntos fuertes y algunas limitaciones. A continuación, se detallan las principales características de cada uno de los métodos revisados en la literatura.

3.2.3.2.1 Métodos de clasificación basados en descriptores controlados

Uno de los métodos más citados y relevantes, y el primero en ser reportado, es el Triángulo de la Biomedicina (**Figura 14**) ¹²⁴, que es un método de clasificación gráfica basado en un triángulo equilátero con tres áreas temáticas, cada una en uno de los vértices del triángulo: Animales y otros organismos complejos (A), Células y moléculas (C) y Humanos (H). Los términos MeSH (descriptores controlados) de cada artículo se utilizan para situar cada publicación en este espacio trilineal. Este enfoque gráfico permite agrupar las publicaciones y situarlas en su conjunto, por ejemplo, como área de investigación, así como evaluar las tendencias de los grupos de publicaciones a lo largo del tiempo. En este sentido, si un área de investigación se desplaza hacia el vértice H a lo largo del tiempo, su nivel de traslación puede considerarse más alto.

Una de las características más importantes de este método es la representación gráfica que nos da información relevante de una manera clara y fácil de interpretar, y que constituye una clara ventaja sobre otros enfoques puramente cuantitativos como son el *Translational Score* o el índice *APT*, que se comentarán a continuación. De forma concreta, el Triángulo de la Biomedicina nos dan información visual sobre la posición media de las publicaciones en una disciplina mediante la posición, el tamaño y el color de cada círculo (**Figura 14a**), además del número proporcional de publicaciones en esa disciplina y la distancia traslacional, definida como el número medio de generaciones de citas necesarias para llegar a un artículo categorizado como H, respectivamente.

El Triángulo de la Biomedicina también resulta valioso para captar gráficamente y seguir los cambios en el tiempo de un tema o área de investigación (**Figura 14b**), permitiendo evaluaciones prospectivas que permitan evaluar si el grado de traslación es creciente o decreciente en el tiempo. Para ello, Weber *et al.* Introdujeron el concepto de “generaciones” en la traslación: un artículo categorizado como A o C que recibe una cita directa de una publicación H se considera la “primera generación”; si fue citado por otro artículo A o C que fue citado por una publicación H, sería la “segunda generación” y así consecutivamente ¹²⁴. De esta manera, la distancia traslacional, se define como el número medio de generaciones de citas necesarias para llegar a un artículo categorizado como H.

Este enfoque trilineal ha sido tan relevante en la literatura, que ya ha sido utilizado por algunos autores para medir la traslación ¹²⁵ e incluso ha servido de base de otros métodos que han intentado mejorar su viabilidad ¹⁰⁸. De hecho, Ke desarrolló un método cuantitativo que permite identificar la investigación traslacional midiendo la “basicidad” (componente de investigación básica de un trabajo) de un artículo, una revista, una disciplina o incluso toda la literatura biomédica mediante el aprendizaje de incrustaciones de vocabulario controlado ¹²³. Ke propuso un enfoque ascendente: la posición de un artículo en el espectro de la investigación básica-aplicada se basa en las posiciones medias de sus términos MeSH. Como podemos intuir, este trabajo se ha inspirado en la idea de Weber de que las palabras clave controladas (MeSH) pueden determinar a qué nivel de investigación pertenece el artículo ¹²⁴. Mediante complejos cálculos, se obtiene el *Level Score* (LS), una variable continua que va de -1 (artículo más orientado a la investigación básica) a 1 (investigación más aplicada). La medición de la traslación a través del LS ha demostrado coherencia con otros métodos previamente descritos ¹²³.

El Triángulo de la Biomedicina, a pesar de ser una de las metodologías más relevantes ¹²⁴, posee ciertas limitaciones. El uso de PubMed Central (PMC) y del *Relative Citation Rate* (RCR) como medida de la citación, aunque pueden proporcionar una valiosa información adicional ¹²⁶, puede implicar una subestimación en comparación con otras bases de datos, como Web of Science o Scopus ¹²⁴. Otras limitaciones de este método son las inherentes al uso de los términos MeSH. Estos términos asignados por expertos no están disponibles de forma inmediata, ya que tardan en ser asignados a cada artículo y pueden cambiar con el tiempo, ya que los nodos y subramas también cambian, dividiéndose, fusionándose o introduciendo nuevos descriptores. Esto puede provocar que haya un porcentaje de documentos que no se puedan clasificar, como reportaron los propios autores ¹²⁴. De hecho, varios autores han intentado resolver algunos de los principales inconvenientes de esta técnica, asumiendo la especial relevancia de esta metodología en la tarea de la clasificación traslacional ^{89,123}.

3.2.3.2.2 Métodos de clasificación basados en descriptores no controlados

Como alternativa a los descriptores controlados también pueden utilizarse descriptores no controlados. Aunque son heterogéneas, estas unidades de análisis pueden proporcionar una información más completa e inmediata sobre el contenido de la investigación, a diferencia de los descriptores controlados. En el pasado, los expertos en un campo específico debían realizar una curación manual de la literatura biomédica posterior para seguir el flujo de conocimientos desde el laboratorio a la clínica. Este tipo de análisis suponían un enorme coste de tiempo y esfuerzo, sobre todo cuando se trataba de grandes bases de datos. Con el reciente desarrollo de nuevos algoritmos y los avances en el procesamiento y la disponibilidad de los datos, este costoso reto tiende a la desaparición, dando la oportunidad de medir y analizar el progreso de la investigación biomédica a gran escala ^{108,123,127}. Sin embargo, esto debe abordarse con precaución, ya que los expertos podrían identificar avances traslacionales que no se reflejan en las características con las que trabajan los sistemas de *machine learning* ¹⁰⁸. Aunque las métricas por sí solas no deberían sustituir a la supervisión humana, este método automatizado de evaluación de la traslación puede ser una forma aceptable de optimizar el proceso de evaluación de la traslación biomédica ¹⁰⁸.

Actualmente, se han propuesto varios métodos que pertenecen a este grupo de métodos basados en el aprendizaje automático mediante algoritmos de *machine learning* ^{84,108,128}. Otros trabajos demostraron la utilidad de este tipo de enfoque utilizando *embeddings words* (conocido en español como incrustación o incrustaciones de palabras, técnica que consiste en representar palabras con vectores numéricos) y cómo el uso de estas palabras personalizadas aumenta el rendimiento de este método ¹²⁹. Se han recuperado en la revisión de la literatura dos métodos de clasificación basados en descriptores no controlados, principalmente términos procedentes de las palabras clave indicadas por el autor, título o el resumen del artículo, que pueden ser procesados y ponderados por métodos de aprendizaje automático (*machine learning*) para estimar sus características traslacionales.

Uno de estos métodos, desarrollado por Surkis *et al.*, consiste en la caracterización de cada etapa del espectro traslacional (T0-T4) a través de una lista de control de definiciones para cada una de ellas. Los artículos pueden ser categorizados en diferentes etapas traslacionales mediante la aplicación de clasificadores de texto basados en *machine learning*. El algoritmo utilizado es una regresión logística bayesiana que procesa los textos de diferentes secciones de los artículos, como el título, el resumen y los términos MeSH, para clasificar estos documentos a lo largo del espectro de la investigación traslacional, entre las fases T0 a T4 ⁸⁴, definidas por el NCTSA, tal y como se describió anteriormente.

Del mismo modo, se han utilizado redes neuronales convolucionales (un tipo de red neuronal aplicada en inteligencia artificial) para identificar posibles investigaciones traslacionales en el ámbito de la investigación genómica, clasificando y priorizando estos artículos para ayudar a los evaluadores a extraer y etiquetar con éxito las posteriores aplicaciones traslacionales de la genómica ¹²⁸. Estos métodos mostraron una alta precisión en la predicción del perfil traslacional de una investigación. Sin embargo, estos métodos basados en sistemas de *machine learning* empleaban el aprendizaje supervisado, que requiere un conjunto de entrenamientos previos con documentos ya identificados como traslacionales. Por lo tanto, la precisión de la predicción depende en gran medida del número y la variedad de documentos incluidos en este conjunto de entrenamiento, y el conjunto de documentos que tienen un alto perfil traslacional en la ingeniería de tejidos sigue siendo escaso en la actualidad.

Los algoritmos de aprendizaje automático tienen la ventaja de que pueden identificar el estado traslacional de los artículos con un alto nivel de discriminación y una gran precisión ¹²⁸. Sin embargo, requiere una actualización periódica de los mismo ya que pueden quedar obsoletos debido al cambio de la clasificación a lo largo del tiempo ^{84,124,130}. Además, es importante tener en cuenta que el conjunto de palabras que aprovechan los métodos de *machine learning* no captura completamente la información semántica o sintáctica.

Además, tal y como se ha descrito anteriormente, los algoritmos de aprendizaje supervisado dependen en gran medida de un conjunto de entrenamiento adecuadamente caracterizado. La falta de un corpus bien documentado de cada etapa del espectro traslacional puede causar dificultades para distinguir entre los distintos niveles de traslación ¹²⁸. En este sentido, cabe suponer que estas dificultades podrán resolverse en un futuro próximo.

3.2.3.2.3 Métodos de clasificación basados en la citación

Más allá de los descriptores controlados o no controlados, también se han utilizado parámetros de citación para la tarea de clasificación traslacional. Han *et al.* Introdujeron un método sencillo, exhaustivo y reproducible para comprobar si una publicación debe considerarse investigación traslacional o no traslacional mediante la evaluación de las diferencias bibliométricas entre ambas ⁷⁷. Este estudio sigue y amplía el enfoque bibliométrico de líneas de trabajo anteriores realizadas por autores como Rosas *et al.* ¹³¹ o Schneider *et al.* ¹³², centrándose en la investigación en ciencias sociales y del comportamiento. El tipo de publicación se utiliza como elemento intermediario para la categorización de los estudios y se pueden definir dos tipos: investigación traslacional primaria o investigación traslacional secundaria. Por un lado, una publicación puede considerarse investigación traslacional primaria si se clasifica como un ensayo clínico original o como una guía clínica (tal y como se define en la lista de MeSH *Pubtypes*) ⁷⁷. Por otro lado, los artículos que no cumplen los requisitos descritos anteriormente, pero que son citados por investigaciones traslacionales primarias, se clasifican como

investigaciones traslacionales secundarias. Aunque estos estudios no son traslacionales en sí mismos, pueden contribuir a la futura investigación traslacional. Este método basado en el uso de los tipos de publicación y las citas para las tareas de categorización puede resolver la sobreestimación que suele producirse cuando se aplican los métodos basados en descriptores, vistos anteriormente ⁷⁷, aunque el uso del tipo de publicación puede no ser del todo preciso y no reflejar la verdadera naturaleza de la investigación real realizada ⁷⁷.

En esta línea de enfoques bibliométricos basados en la citación, se han desarrollado nuevos indicadores bibliométricos para evaluar el perfil traslacional de la investigación no clínica utilizando citas y tipos de revistas, como es el *Translational Science Score* (TS *score*) ⁸⁹. Las revistas se clasifican en cuatro categorías de campos científicos: Ciencia clínica (*Clinical*), Ciencia no clínica (*Non-Clinical*), Multidisciplinar (*Multi*) y No ciencia ni ingeniería (*Non-S&E*). La puntuación del TS *score* se calcula utilizando la proporción de citas directas clínicas entre todas las citas directas que ha recibido una publicación no clínica. La puntuación TS *score* es fácil de reproducir, relativamente sencilla de calcular, ofrece buenas propiedades de fiabilidad y validez, además de que podría aplicarse a gran escala. Capta el uso a corto plazo de la investigación básica en la investigación clínica posterior, en relación con su uso en otra investigación básica. Este enfoque también ha demostrado coherencia con el modelo de marcadores de proceso establecido por Trochim *et al.* ⁸⁸.

Otras ventajas de los métodos basados en citas, como el TS *Score*, además de las mencionadas anteriormente, son que pueden aplicarse a otros campos de investigación, pueden complementar otras métricas utilizadas para evaluar el impacto traslacional y tienen una interpretación sencilla ⁸⁹. Incluso presentan una sensibilidad aceptable, ya que pueden obtener una buena fiabilidad en documentos con al menos cinco citas. Sin embargo, la puntuación del TS depende de las citas recibidas prospectivamente, una limitación que comparte con otras medidas basadas en el mismo modelo, como APT ¹⁰⁸ o la medida de investigación traslacional secundaria de Han *et al.* ⁷⁷, lo que podría provocar un retraso en la adecuada estimación de la medida ⁸⁹.

Estos métodos de categorización de predicción traslacional basados en la citación también han sido mejorados mediante algoritmos de *machine learning* supervisado. La reacción temprana de la comunidad científica ante un artículo, basada en la dinámica de las citas, proporciona suficiente información para que un sistema de *machine learning* lo analice y prediga su progreso de traslación en la investigación biomédica ¹⁰⁸. En un estudio, se utilizaron los términos MeSH para clasificar los artículos como documentos traslacionales, al igual que el método de Weber *et al.* ¹²⁴. Sin embargo, la citación se utiliza para seguir el flujo de conocimiento de la investigación traslacional. Se utilizó el algoritmo *random forest* (*machine learning*), para calcular la probabilidad de que un artículo acabe siendo citado por una publicación clínica ¹⁰⁸. De esta probabilidad se obtiene el *Approximate Potential to Translate* (APT), cuyas

puntuaciones más altas representan documentos que mostraron una mayor probabilidad de ser citados por una publicación clínica. En este entorno, los documentos con altas puntuaciones APT podrían considerarse como documentos más cercanos a la aplicación clínica y, por tanto, más traslacionales ¹⁰⁸. La puntuación APT y otros indicadores relacionados de todas las publicaciones disponibles en PubMed se pueden calcular a través del enlace <https://icite.od.nih.gov/analysis> ¹⁰⁸ (**Figura 15**).

En general, los métodos comentados anteriormente tratan de clasificar las publicaciones en categorías predefinidas, realizando un análisis cualitativo. Sin embargo, también se describieron enfoques cuantitativos. En este sentido, se propuso el *Level Score* para evaluar cuantitativamente los artículos y situarlos en el espectro continuo de la investigación traslacional, siendo actualmente el único método que proporciona esta característica ¹²³. Las limitaciones de este método son las propias de los términos MeSH, anteriormente mencionadas. Además, al realizar el análisis de citas, tuvo una pérdida significativa de artículos, debido a que utiliza una base de datos para obtener las publicaciones (PubMed) y otra para las citas (WoS) ¹²³.

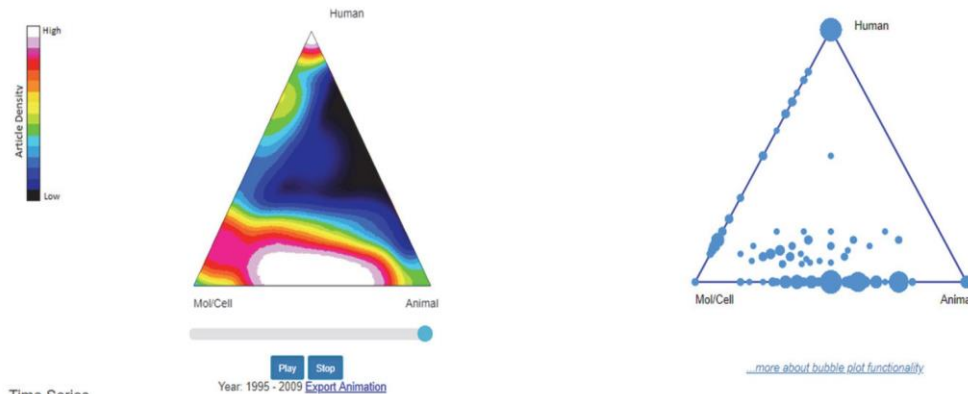
De forma global, se puede inferir que existen pocos métodos destinados a medir de forma consistente la traslación biomédica. No obstante, en nuestra revisión encontramos dos grupos claramente definidos, según se basen en descriptores o en citas. Todos ellos presentan limitaciones que hay que tener en cuenta. Algunas de estas limitaciones están relacionadas con las bases de datos bibliográficas u otras características dependientes del tiempo (por ejemplo, cambios en los términos del MeSH o en los datos de las citas). En este sentido, sigue faltando un método *gold-standard* para este fin. El desarrollo de métodos que utilicen la información perteneciente a los metadatos básicos de los documentos, en lugar de la información específica proporcionada por bases de datos externas, sería más coherente, ya que los metadatos básicos están inmediatamente disponibles y permanecen constantes. Sin duda, un método que refleje con precisión la vía de traslación de las diferentes áreas de investigación será crucial para que los responsables políticos y los administradores de las instituciones promuevan los avances de la ciencia para su aplicación en la práctica clínica diaria.

La revisión crítica de todas estas metodologías disponibles en la literatura nos permite entender que métodos hay disponibles y cuáles son los mejores métodos para realizar un estudio de del grado de traslación de un campo de estudio en una especialidad médica concreta. En el caso concreto de la presente Tesis Doctoral, se utilizará para evaluar el grado de traslación de una ciencia como la ingeniería tisular en una especialidad médica-quirúrgica concreta, siendo en este caso la otorrinolaringología.

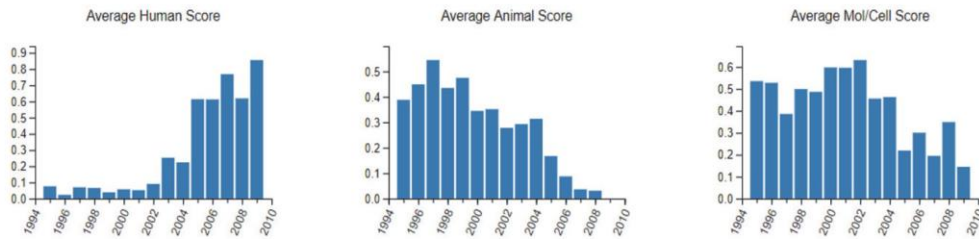
Results

[Citing Papers](#) [Referenced Papers](#)

Influence	Translation	Open Cites					
Total Pubs	Pubs/Year	Avg. Human	Avg. Animal	Avg. Mol/Cell	Median RCR	Avg. APT	Cited by Clin.
208	13.87	0.17	0.35	0.47	1.44	0.35	114



Time Series



Customization

As you make changes below, the summary information and charts above are updated.

Total Pubs: 208

From 1995 To 2009

Only research articles Only papers cited by clinical articles Only clinical articles

[Clear Filters](#) [Export](#)

PMID	Year	Title	Authors	Journal	APT	Clinical
<input checked="" type="checkbox"/> 10092086	1999	CTLA4 ligation attenuates AP-1, NFAT and NF-kappaB activity in activated T cells.	J H Fraser, M Rincón, K D McCr	Eur. J. Immunol.	25%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10190907	1999	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) can regulate dendritic cell-induced activa	K D McCoy, I F Hermans, J H Fi	J. Exp. Med.	25%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10229811	1999	Lymphoproliferative disorder in CTLA-4 knockout mice is characterized by CD28-regulated activ	R Khattri, J A Auger, M D Griffin	J. Immunol.	50%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10229815	1999	CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation.	M C Brunner, C A Chambers, F	J. Immunol.	75%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10318864	1999	CTLA-4 ligation suppresses CD28-induced NF-kappaB and AP-1 activity in mouse T cell blasts.	C Olsson, K Riesbeck, M Dohlst	J. Biol. Chem.	5%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10330272	1999	Phenotypic analysis of CTLA-4 and CD28 expression during transient peptide-induced T cell acti	B Metzler, C Burkhardt, D C Wra	Int. Immunol.	25%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10411922	1999	Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) regulates primary and secondary peptide-specific Cl	C A Chambers, M S Kuhns, J P	Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	50%	No
<input checked="" type="checkbox"/> 10415006	1999	Cutting edge: lymphoproliferative disease in the absence of CTLA-4 is not T cell autonomous.	M F Bachmann, G Köhler, B Eci	J. Immunol.	25%	No

Figura 15. Captura de pantalla del módulo de traslación de iCite. Tras las búsquedas estándar tipo PubMed para identificar las publicaciones de interés, esta nueva herramienta muestra estadísticas resumidas (arriba) que incluyen las puntuaciones APT y la fracción media de términos MeSH HAMC, gráficos trilineales interactivos (centro) que incluyen un mapa de calor de la distribución de esas publicaciones dentro del triángulo de la biomedicina, y una tabla interactiva (abajo) que muestra las características de cada artículo.

Autor	Método de clasificación	Fuente	Unidad de análisis	Nivel de análisis	Categorización	Base metodológica	Identificación de la traslación	Principales hallazgos
Weber (2013)	Descriptores controlados	PubMed	Términos MeSH	Artículo	<ul style="list-style-type: none"> ● Humanos (H): subramas B01.050.150.900.649.801.400.112.400.400 (Humano) y M01 (Persona). ● Animales y otros organismos complejos (A): subrama B01 (Eukaryota), excepto el código para Humanos. ● Células y moléculas ©: subrama A11 (Células), B02 (Archaea), B03 (Bacterias), B04 (Virus), G02.111.570 (Estructuras moleculares) y G02.149 (Procesos químicos). 	Un sistema cartesiano en el que cada vértice (A, C y H) está a una distancia de 1 del origen. El eje de traslación (<i>Translational axis</i> , TA) es una línea que va desde el punto AC, pasando por el origen, hasta el vértice H. La posición de un punto proyectado sobre el TA es su índice de traslación (IT).	Documentos con términos MeSH incluidos en la categoría H.	<p>Alrededor del 19% de los artículos no pudieron clasificarse con este método.</p> <p>Buena correlación con los esquemas de clasificación de Narin*.</p>
Surkis <i>et al.</i> (2016)	Descriptores no controlados	PubMed	Texto del título, resumen y términos MeSH completos asociados a una publicación	Artículo	<ul style="list-style-type: none"> ● T0 (investigación biomédica básica). ● T1 (traslación a los seres humanos). ● T2 (traslación a los pacientes). ● T3 (traducción a la práctica). ● T4 (traslación a las comunidades). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrenamiento manual: 200 documentos subvencionados por la CTSA codificados por expertos de diferentes instituciones de la CTSA. 2. Preprocesamiento: clasificación del texto ponderando las palabras en términos de frecuencia y localización. 3. Algoritmos de aprendizaje automático: <ol style="list-style-type: none"> a. <i>Naive Bayes</i> (NB). b. Regresión logística bayesiana (RLB). c. <i>Random forests</i> (RF). d. <i>Support vector machines</i> (SVM). 	Documentos dirigidos a la práctica de la salud a la población, proporcionando a las comunidades la intervención óptima.	<p>Los algoritmos utilizados mostraron una utilidad variable para la clasificación en cada categoría:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RF y SVM mostraron la mejor precisión para T0. ● RF, RLB y SVM mostraron la mejor precisión para T1/T2. ● RLB y SVM mostraron la mejor precisión para T3/T4.

Han <i>et al.</i> (2018)	Citación	PubMed Scopus	Tipo de publicación y citas.	Artículo	<ul style="list-style-type: none"> Investigación traslacional primaria. Investigación traslacional secundaria. 	<ol style="list-style-type: none"> Recogida de datos: los tipos de publicación MeSH y los metadatos de las citas se recuperaron de PubMed Clasificación: <ol style="list-style-type: none"> <u>Investigación traslacional primaria.</u> Documentos con tipo de publicación MeSH correspondientes a un estudio clínico (intervencionista u observacional). <u>Investigación traslacional secundaria.</u> Documentos citados por la investigación traslacional primaria. 	Documentos con tipos de publicación MeSH correspondientes a estudios clínicos.	Este enfoque corrige la sobreestimación de la categorización H que a veces se produce con el Triángulo de la Biomedicina.
Hutchins <i>et al.</i> (2019)	Citación	PubMed iCite (datos de citación)	Términos MeSH <i>Relative Citation Rate</i> (RCR)	Artículo	<ul style="list-style-type: none"> H, C y A (según la definición de Weber <i>et al.</i>, 2013). Enfermedad (D). Binario: Rama C del árbol del MeSH, excepto C22 (enfermedades de los animales). Enfoques terapéuticos/diagnósticos €. Binario: Rama E del árbol MeSH, excepto E07 (Equipos y Suministros) Producto químico/fármaco (CD) Binario: Rama D del árbol del MeSH. 	<ol style="list-style-type: none"> Entrenamiento: Estadísticas de artículos/citas, RCR y citas por documentos clínicos en 100.000 documentos. Algoritmo de aprendizaje automático: <i>Random forest.</i> Approximate potential to translate (APT score): predicción de que un documento será citado por los ensayos clínicos o las guías, dividida en 5 grupos: >95%, 75%, 50%, 25% y <5%. 	Un documento traslacional es un documento citado por un ensayo clínico o una guía clínica. Hay un aumento en el potencial de traslación de un artículo cuando pasa de una casilla de puntuación APT a otra más alta en el año siguiente.	El modelo predice con exactitud si un trabajo de investigación acabará siendo citado por un artículo clínico después de 2 años de su publicación. Los términos MeSH y el RCR no son elegibles por los autores (dificultad para falsear).
Hsu <i>et al.</i> (2019)	Descriptores no controlados	Office of Public Health Genomics (OPHG).	Características de las palabras de los artículos (título y resumen)	Artículo	<ul style="list-style-type: none"> Fases iniciales del <i>bench-to-bedside</i> (T1). Fases posteriores al <i>bench-to-bedside</i> (T2-T4). 	<ol style="list-style-type: none"> Entrenamiento manual: 2286 artículos anotados por los curadores de los CDC, según Clyne <i>et al.</i>, 2014**. Algoritmo de aprendizaje automático supervisado: <ol style="list-style-type: none"> <i>Convolutional neural networks</i> (CNNs) <i>Support vector machine</i> (SVM) 	Documentos dirigidos a la evaluación, utilidad e implementación de aplicaciones basadas en la evidencia en la práctica clínica y a la evaluación del impacto que estas aplicaciones tienen en la salud de la población.	Alta precisión de clasificación. Las CNNs predicen mejor el perfil de traslación de un artículo que la SVM. Dificultad para distinguir entre los niveles T2, T3 y T4: poca cantidad de documentos para el entrenamiento.

Ke (2019)	Descriptores controlados	PubMed WoS (datos de citación)	Términos MeSH	Artículo	<p>Modificación de la clasificación propuesta por Weber <i>et al.</i> ¹²⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Básica: Términos de los nodos celular © y animal (A). ● Aplicado: Nodos humanos (H). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular las matrices de co-ocurrencia en evolución entre los términos MeSH y las matrices de incrustación en un espacio vectorial d-dimensional. 2. Obtención del eje de traslación (TA), el vector de los términos básicos a los aplicados. 3. <i>Level Score</i> (LS): es la similitud del coseno entre el vector de cada término y el vector TA. El LS de un documento es el LS medio de sus términos MeSH en el momento t. 	<p>LS = +1 (valor máximo)</p> <p>Un artículo es más o menos traslacional según la similitud de los términos MeSH asignados a este registro en comparación con el MeSH básico o aplicado.</p>	<p>Buena correlación con la categorización de 4 niveles de revistas de Narin* y con el análisis de Weber.</p> <p>Distribución bimodal (básica/aplicada) de la investigación bibliográfica de Medline (Umbral: LS = 0,16).</p> <p>Las citas directas rara vez se produjeron entre la investigación básica y la aplicada.</p>
Kim <i>et al.</i> (2020)	Citación	WoS	Campo de conocimiento de la revista Citas	Revista	<p>Coincidencia de las categorías de la <i>Web of Science</i> (WoS) y la clasificación de campos de estudio de la <i>National Science Foundation</i> (NSF).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Investigación clínica: <ul style="list-style-type: none"> o Ciencia clínica (Clinical). ● Investigación no clínica: <ul style="list-style-type: none"> o Ciencia no clínica (Non-Clinical). o Multidisciplinar (Multi). o Ciencia e ingeniería no clínica (Non-S&E). 	$TS\ score = \frac{Clinical\ citations}{Total\ citations}$ <p><i>Clinical citations</i>: citas de documentos publicados en revistas de investigación clínica</p>	<p>Las características traslacionales de la investigación no clínica están determinadas por la proporción de citas de publicaciones en una revista de investigación clínica.</p>	<p>El <i>TS score</i> cambia con el tiempo. Posibilidad de seguir el impacto a corto/largo plazo.</p> <p>Alta sensibilidad: medición fiable con 5 o más citas.</p> <p>Tiempo de espera para una medición fiable (depende de las citas).</p>

* Referred to "Narin F, Pinski G and Gee HH. Structure of the Biomedical Literature. J Am Soc Inf Sci 1976; 27: 25–45".

** Referred to "Clyne M, Schully SD, Dotson WD, Douglas MP, Gwinn M, Kolor K, Wulf A, Bowen MS and Khoury MJ. Horizon scanning for translational genomic research beyond bench to bedside. Genet Med 2014; 16: 535–538"

Tabla 3. Principales características de las metodologías para evaluar el grado de traslación identificadas en la revisión sistemática.

3.3 Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello

La otorrinolaringología, cuyo nombre oficial es “Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello”, es la especialidad médico-quirúrgica que se encarga del estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del oído, tanto en su componente audiológico como vestibular, y de las vías respiratorias superiores (fosas nasales, senos paranasales, faringe) y parte de las inferiores (laringe y tráquea) ¹³³. Esta también se encarga de la cirugía relacionada con la glándula tiroides, con las glándulas salivares (parótidas, submaxilares y sublinguales) y cualquier masa de localización cervical, ya sea benigna o maligna. La cirugía traumatológica, oncológica, plástica, estética y reparadora de la cara y el cuello también se incluyen en el ámbito de esta especialidad médico-quirúrgica.

La otorrinolaringología fue una de las últimas de las grandes especialidades clínicas quirúrgicas que surgieron ¹³⁴. Previa a la era de la medicina hipocrática ya existían evidencias del estudio de enfermedades del área otorrinolaringológica. Sin embargo, no fue hasta entrado el siglo XIX que existieron médicos que se encargaran de estudiar esta parte de la medicina de manera específica ¹³⁵. Una especialidad médica se establece cuando existe una dedicación exclusiva y centrada en ella, precisando de instrumental específico y especial, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de las enfermedades de su ámbito de atención.

Para comprender como se constituyó la otorrinolaringología es imprescindible separar a las tres ramas de la especialidad ya que cada una tuvo un origen diferente ¹³⁶. La primera en independizarse fue la otología, o más bien la cirugía del oído. La otología estuvo muy ligada en sus inicios con la oftalmología, de hecho, varios de los primeros otólogos fueron también oftalmólogos ¹³⁶. Cabe mencionar al anatomista italiano Alfonso Corti (1822-1876), cuyos estudios histológicos del oído fundamentaron la otología con argumentos científicos suficientes para convertirse en una especialidad con entidad propia ¹³⁷. Corti describió en profundidad y con todo detalle la cóclea, en especial el órgano que lleva su nombre y que será el elemento diana del receptor periférico sensorial. Por otra parte, la laringología, la segunda gran rama de la otorrinolaringología, nace en el seno de la medicina, alejada de la cirugía, aunque siempre muy próxima a la rinología, contemplada también como aneja a la otología y que, aunque había sido motivo de estudio desde la antigüedad, no había merecido por sí sola una consideración independiente ¹³⁶. Por último, la rinología es quizás la parte de la especialidad que más tardíamente hace su aparición, si bien no faltan referencias a las enfermedades de la nariz a lo largo de la historia, de entre ellas las más repetidas son los pólipos y las hemorragias ¹³³.

Muchas de las especialidades quirúrgicas se entrecruzan con la otorrinolaringología durante su evolución, siendo difícil establecer los límites de forma clara y precisa para definir las competencias y los campos de actuación de cada una. No existe ninguna especialidad que haya tenido una génesis propia e independiente de la influencia de otras especialidades. Todas las

especialidades quirúrgicas, sobre todas aquellas que tienen como área de trabajo la cabeza y el cuello, están hermanadas por su evolución y sus campos de interés se solapan. Por ejemplo, la Cirugía Plástica y Reconstructiva se ha enriquecido de muchas otras especialidades quirúrgicas, sin embargo, parece ser que la otorrinolaringología, por medio de incontables trabajos trascendentales ha sido encumbrada como la especialidad que más ha participado en su evolución, a tal nivel, que se reconoce en el mundo a Sir. Harold Delf Gillies, Otorrinaringólogo, como el padre de la Cirugía Plástica Moderna ¹³⁸.

La otorrinolaringología, además, es una especialidad con competencias variables según el continente, país, región o incluso hospital donde nos encontremos. Comparte campo de trabajo con otras especialidades, como la Cirugía Oral y Maxilofacial, la Cirugía Plástica y Reparadora, la Cirugía Plástica o la Cirugía Endocrina. El otorrinaringólogo y cirujano de cabeza y cuello puede manejar todos los conceptos y técnicas quirúrgicas para el abordaje de las diferentes patologías que asientan en esta área, además de disponer y manejar todo el instrumental necesario para esto, como el microscopio para microcirugía de oído o laringe, endoscopia para abordaje de fosas nasales o cirugía transoral, etc. El otorrinaringólogo puede disponer en su arsenal terapéutico desde técnicas convencionales de cirugía hasta los más avanzados procesos de reconstrucción, como los colgajos microvascularizados en defectos de cirugía oncológica, el diseño y elaboración de colgajos de mucosa nasal para el cierre de fistulas de líquido cefalorraquídeo o perforaciones septales, obtención de injertos para reparación de perforaciones timpánicas, microcirugía endolaríngea o cirugía láser transoral, cirugía robótica, entre multitud de otras técnicas o abordajes quirúrgicos.

En la era actual, el paradigma de la medicina cambia constantemente, ya que surgen nuevos conceptos y métodos de tratamiento y control de enfermedades. En este contexto de paradigma emergente, la ingeniería de tejidos se está convirtiendo en una de las armas más prometedoras de la práctica médica. Basándose en procedimientos tecnológicos muy avanzados, la reconstrucción de tejidos y órganos puede convertirse, en poco tiempo, en el tratamiento de referencia para un número creciente de enfermedades en las que las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas clásicas tienen una eficacia limitada, y la otorrinolaringología no es una excepción a este respecto ¹³⁹.

La evolución de las técnicas reconstructivas ha permitido mejorar resultados funcionales y estéticos en la cirugía de cabeza y cuello. Los avances en los colgajos locales y la transferencia de tejido libre demuestran la versatilidad de los tejidos autólogos. Asimismo, los trasplantes faciales han demostrado la viabilidad de los tejidos de donantes para la reconstrucción de la cabeza y el cuello ¹³⁹. Sin embargo, este tipo de maniobras terapéuticas no están exentas de limitaciones como la falta de tejido donante, la escasa compatibilidad de los tejidos y el rechazo del trasplante. Ante estas limitaciones, la ingeniería tisular emerge con el potencial de generar

tejido sano idéntico al del huésped. La construcción ideal de ingeniería tisular actuaría como sustituto autólogo de estructuras enfermas o resecaadas quirúrgicamente y con capacidad de renovación, regeneración y reparación *in vivo*.

La otorrinolaringología, como especialidad médica clínica con una amplia gama de intervenciones médicas y quirúrgicas, asume naturalmente una posición de liderazgo en la aplicación de técnicas de ingeniería tisular ¹³⁹. Por este motivo, la otorrinolaringología puede constituir una especialidad médico-quirúrgica apropiada en la que sustentar un modelo de análisis bibliométrico de la evaluación de la traslación clínica de la ingeniería tisular. A continuación, se detallan algunas de las potenciales aplicaciones que la ingeniería tisular puede tener sobre la práctica de la otorrinolaringología.

3.3.1 Aplicaciones de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología

Como se ha indicado previamente, la otorrinolaringología tiene un amplio campo de trabajo, con diferentes áreas quirúrgicas en las que se ven afectados diversos órganos y tejidos, como el cartílago, hueso o el tejido conjuntivo de la membrana timpánica. A continuación, se explican algunas de las potenciales aplicaciones de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología.

3.3.1.1 Tráquea

Los principios quirúrgicos tradicionales de la reconstrucción de las vías respiratorias han sido establecidos y desarrollados desde la década de 1890 ^{140,141}. El tratamiento actual de la estenosis traqueal consiste en abordajes endoscópicos, como las dilataciones secuenciales, o en procedimientos abiertos, como la división anterior y posterior del cricoides con o sin injerto de interposición de cartílago ^{142,143}. Otra opción de tratamiento son la resección segmentaria, la movilización traqueal y la anastomosis termino-terminal ¹⁴⁴.

La evolución de la ingeniería tisular ofrece un potencial enfoque alternativo, como así lo demostraron Macchiarini *et al.* ¹⁴⁵, quienes obtuvieron un cartílago traqueal de 7 cm de longitud de un fallecido donante de órganos. Este cartílago se descelularizó y se realizaron técnicas inmunohistoquímicas para confirmar la ausencia total de células positivas al complejo mayor de histocompatibilidad. A continuación, el equipo empleó la tráquea descelularizada del donante como matriz sobre la cual cultivaron células epiteliales y condrocitos derivados de células madre mesenquimales aisladas del receptor. Posteriormente, esta matriz recelularizada fue incubada en un biorreactor, que le hacía rotar a intervalos regulares, inmersa en medio de cultivo durante un total de 96 horas (**Figura 16**). Tras la implantación quirúrgica, se comprobó que el receptor tenía unas vías respiratorias funcionales, sin rechazo del injerto.

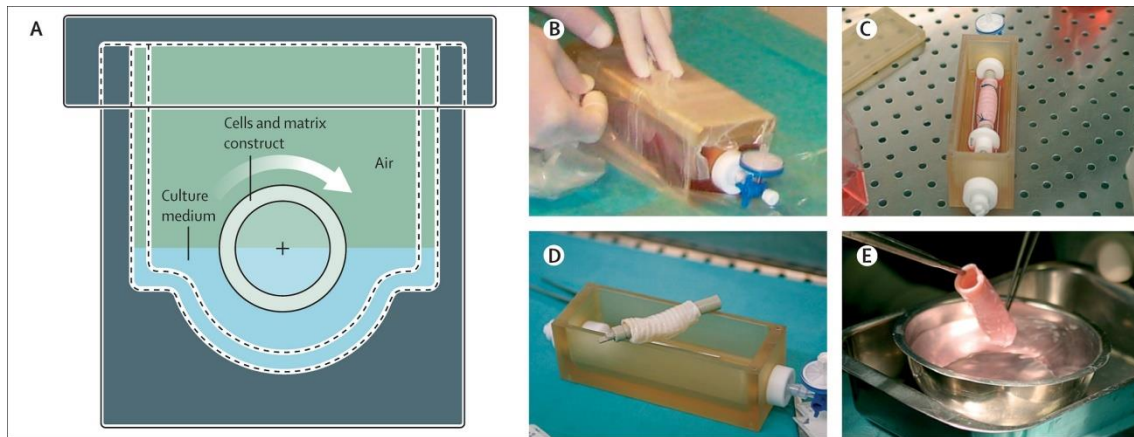


Figura 16. Biorreactor desarrollado para la ingeniería tisular de las vías respiratorias. A) Vista lateral esquemática, en la que se destaca la rotación de la matriz alrededor de su eje longitudinal. El diseño tiene compartimentos separados para el lumen y la superficie exterior, y se hace girar regularmente mediante un motor para aplicar la tensión necesaria para el crecimiento, distribuir nutrientes y residuos, y garantizar una exposición uniforme a las células aplicadas; B) Dispositivo sellado; C) Biorreactor con el injerto in situ; D) Biorreactor después de retirar el injerto; E) El injerto final inmediatamente antes de la implantación quirúrgica. Imagen tomada de ¹⁴⁵.

Wiedenbacher *et al.* Adoptaron un enfoque diferente, sin matrices, para crear una neotráquea en un modelo animal ¹⁴⁶. En este experimento, se empleó el cartílago auricular de los conejos como fuente de condrocitos, que se cultivaron para producir láminas celulares confluentes. A continuación, un injerto de piel de conejo se envolvió en un tubo de silicona, que a su vez se envolvió en las láminas de cartílago diseñadas. Después se implantó todo el constructo en la pared abdominal anterior de los conejos, utilizando el vientre muscular del oblicuo externo como fuente de vascularización. Al cabo de 19 semanas, se recogió la neotráquea y se comprobó que era comparable a la tráquea nativa del conejo. En este ejemplo, el propio animal se utilizó como biorreactor.

3.3.1.2 Cartílago nasal y auricular

La cirugía reconstructiva de la nariz y el pabellón auricular suele requerir de injertos de cartílago autólogo ¹⁴⁷. Este cartílago se extrae del septum nasal, del pabellón auricular o de las costillas ^{148,149}. Sin embargo, existen importantes riesgos asociados a la morbilidad de la zona donante ¹⁵⁰. Se han dedicado importantes esfuerzos de investigación a la ingeniería tisular del tejido cartilaginoso.

El trabajo pionero y mundialmente publicitado de Cao *et al.* ¹⁵¹ dio lugar a la producción de un tejido artificial utilizando una matriz de ácido poliglicólico, la cual se cultivó con condrocitos y se implantó en ratones atímicos (**Figura 17**). Yanaga *et al.* Desarrollaron una técnica de implantación en dos fases para la reconstrucción de la microtia congénita ¹⁵². En esta técnica, aislaron y expandieron condrocitos del cartílago auricular, permitiendo que los condrocitos cultivados formaran una matriz extracelular de cartílago inmaduro. Ésta se empleó como matriz

al cual se le añadió el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). A continuación, la matriz se implantó por inyección en un bolsillo subcutáneo de la fascia de la pared abdominal anterior de los ratones. El implante se dejó madurar durante seis meses, produciendo una construcción de cartílago maduro, antes de retirarlo. Posteriormente, se esculpió el cartílago con la forma deseada y se implanto en la zona temporal del paciente para la reconstrucción del pabellón auricular. Este procedimiento se llevó a cabo en cuatro pacientes, en ninguno de los cuales se observó reabsorción del cartílago, y todas ellas soportaron posteriores injertos de piel.

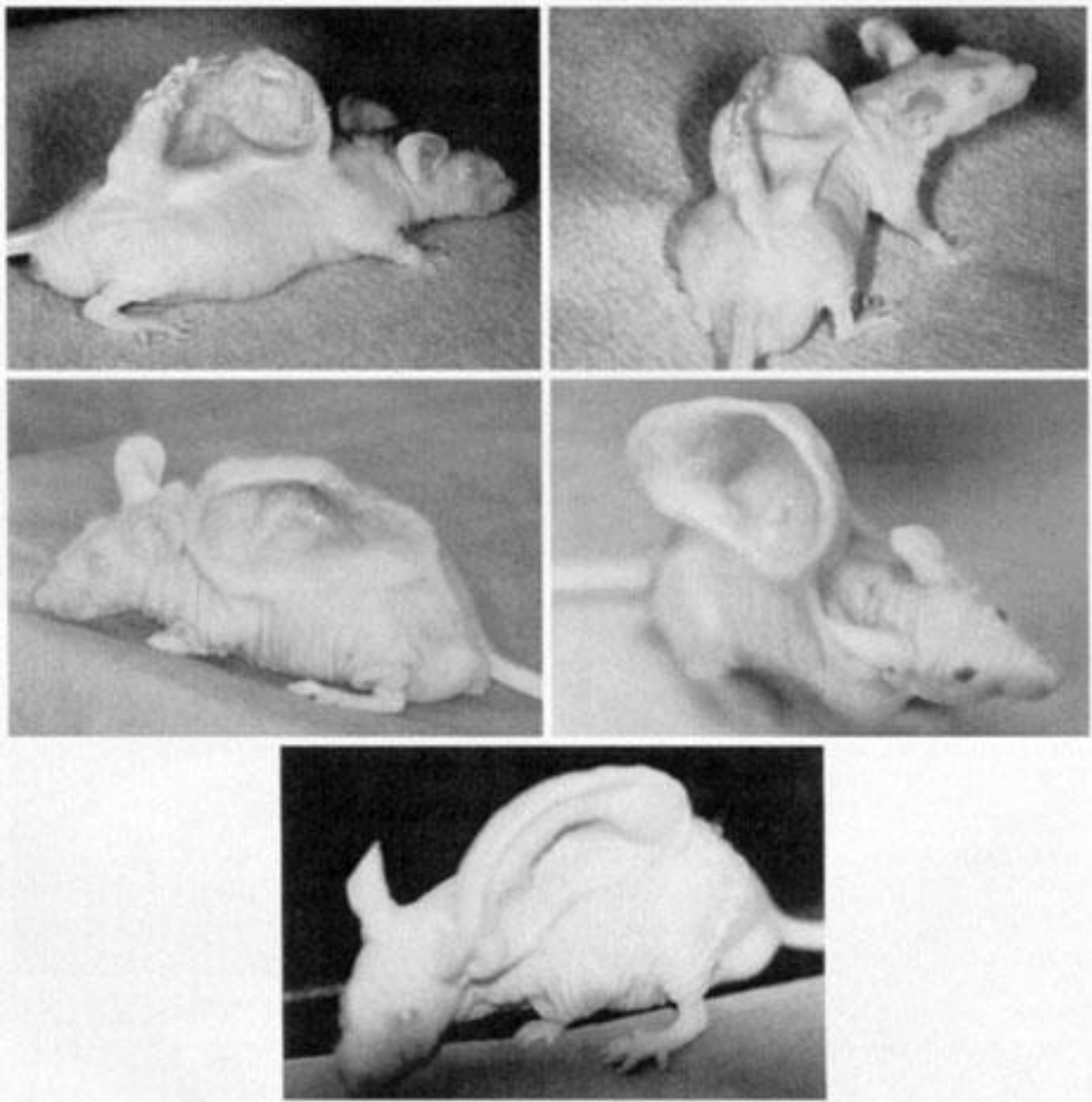


Figura 17. Fotografías de un ratón atímico con un implante en su lomo de una matriz de ácido poliglicólico sembrado con condrocitos. Imagen obtenida de ¹⁵¹.

La cirugía reconstructiva nasal y la rinoplastia de aumento utilizan una amplia gama de materiales. Entre ellos se encuentran sustancias sintéticas como la silicona ¹⁵³, el

politetrafluoroetileno ¹⁵⁴ y el polietileno poroso de alta densidad (Medpor®) ¹⁵⁵. Aunque su uso está muy extendido, se ha demostrado que estos materiales artificiales presentan un mayor riesgo infección y extrusión del injerto en comparación el cartílago autólogo. Además de la morbilidad del lugar donante, existe el inconveniente adicional de la limitada disponibilidad de material de injerto, especialmente en la cirugía de revisión.

Como terapia que potencialmente puede salvar estos inconvenientes, se ha utilizado una adaptación del método previamente descrito de Yanaga *et al.*, utilizando condrocitos autólogos del cartílago auricular para cultivar una matriz de cartílago inmaduro que posteriormente se inyecta en un bolsillo subcutáneo del dorso nasal del paciente ¹⁵⁶. Este constructo se desarrolló al cabo de tres semanas y se talló estéticamente, antes de utilizarlo para la cirugía de rinoplastia de aumento.

3.3.1.3 Glándulas salivares

La xerostomía, o sensación de boca seca, tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que la sufren, predisponiéndoles a infecciones dentales recurrentes, disfagia e infecciones de la mucosa oral. La pérdida de la función de las glándulas salivares puede ser el resultado de una resección quirúrgica, radioterapia ¹⁵⁷ o de enfermedades autoinmunes ¹⁵⁸. También puede ser un efecto secundario de un tratamiento farmacológico. Las estrategias de tratamiento actuales se basan en el alivio sintomático de la sequedad mediante tratamientos tópicos o suplementos.

Las glándulas salivares son glándulas exocrinas y, como tales, presentan un conjunto único de desafíos para la ingeniería de tejidos. La capacidad de estas glándulas para secretar saliva, modificar su contenido y propulsarlo de forma unidireccional es lo que aumenta el nivel de complejidad más allá de la producción de construcciones análogas a estos tejidos. Dicha complejidad afecta tanto a la elección de una fuente celular, como del biomaterial más apropiado. De las fuentes celulares investigadas hasta el momento, se pensó inicialmente que las células de las glándulas salivares ductales humanas era las más prometedoras. Se comprobó que crecían en monocapas sobre una matriz de ácido poli-L-láctico ¹⁵⁹ y que eran capaces de generar el gradiente osmótico necesario para la producción de saliva ¹⁶⁰. Sin embargo, esta línea celular es incapaz de producir un flujo de líquido unidireccional ¹⁶¹. Mas recientemente se han utilizado subconjuntos de poblaciones de células madre autólogas, que han demostrado prometedores resultados ¹⁶².

Los enfoques que implican el uso de matrices se centran en la construcción de un material permeable y bioabsorbible en una conformación similar a la de un tubo ciego con conductos laterales ramificados ¹⁶³. Entre los materiales investigados para estos andamios se encuentran el

ácido poliglicólico recubierto de ácido poli-L-láctico ¹⁵⁹, chitosan ¹⁶⁴ y colágeno con Matrigel ¹⁶⁵.

Existen estudios donde se han empleado células primarias de glándulas salivares humanas obtenidas de las glándulas parótida y submaxilar, sembradas en una matriz de ácido poliglicólico ¹⁶⁵. A continuación, este constructo se implantó por vía subcutánea en ratones atímicos, demostrándose que las muestras recuperadas contenían alfa-amilasa humana, constatándose así la producción de saliva (**Figura 18**).

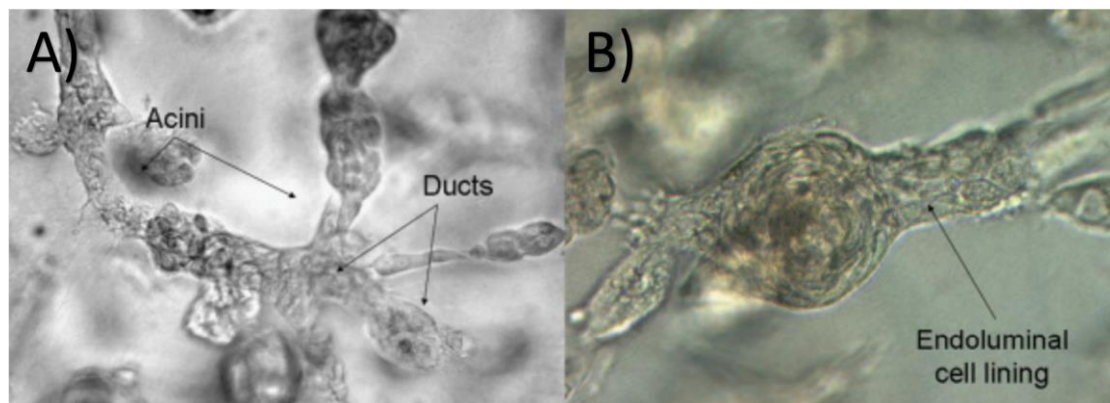


Figura 18. Desarrollo de unidades salivales. A) La reconstitución de unidades salivales, formadas por acinos y conductos, se demostró a los 7 días en un sistema de cultivo. Se observaron agregados de estructuras ductales conectadas físicamente a los acinos. B) Las estructuras ductales mostraban un lumen celular endoluminal distinto. Imagen obtenida y adaptada de ¹⁶⁵.

3.3.1.4 Hueso mandibular

Los defectos mandibulares pueden surgir como consecuencia de un traumatismo, una osteonecrosis o una enfermedad tumoral benigna o maligna. La reconstrucción de los defectos mandibulares representa un problema difícil para los cirujanos de cabeza y cuello. Las estrategias actuales de tratamiento se han centrado en colgajos libres con reanastomosis microvascular. Las fuentes de estos colgajos suelen ser el peroné o el radio ¹⁶⁶.

Además de las características habituales de un constructo tisular, el sustituto mandibular ideal debe ser capaz de sobrevivir en un entorno con un lecho vascular comprometida, como los que se encuentran en localizaciones expuestas a radioterapia adyuvante o que han sufrido una infección previa.

Una alternativa al cultivo *in vitro* de constructos para defectos mandibulares ha sido utilizar factores de señalización celular para estimular el crecimiento de hueso nuevo *de novo*. Esta técnica ha sido demostrada con éxito por investigaciones que utilizan la proteína morfogenética ósea 2 ¹⁶⁷. Otro estudio empleó células madre en un modelo animal para mostrar el crecimiento de estructuras similares a los dientes en matrices sembradas con células madre de pulpa dentales

¹⁶⁸. Este estudio reveló perspectivas prometedoras para el desarrollo de compuestos tisulares funcionalmente especiales, como el que se requiere en la ingeniería tisular del tejido mandibular.

De forma similar, un estudio reciente, desarrollado por el grupo de investigación de ingeniería tisular de la Universidad de Granada, también ha tratado un nuevo abordaje de la reconstrucción de defectos mandibulares críticos en un modelo animal, usando hueso artificial obtenido mediante la diferenciación de células mesenquimales diferenciadas a células osteogénicas en una matriz de fibrina y agarosa. En este estudio se ha demostrado que, si bien la reconstrucción del tejido óseo es limitada y, por tanto, incompleta en defectos especialmente grandes, sí se ha conseguido una regeneración cartilaginosa que, siguiendo un proceso natural, podrá osificarse, regenerándose así el tejido óseo perdido (**Figura 19**) ¹⁶⁹.

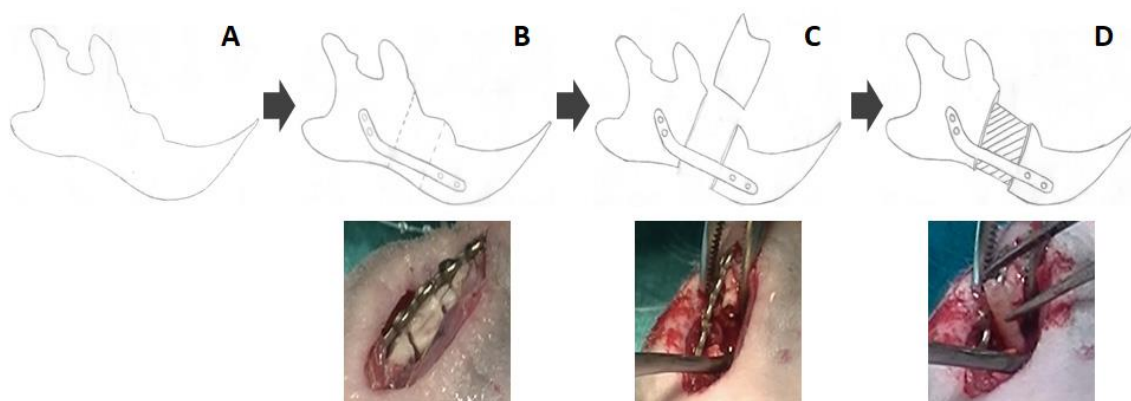


Figura 19. Generación de un defecto óseo de tamaño crítico grave en ratas: (A) Se expuso quirúrgicamente el cuerpo mandibular. (B) Se fijó una microplaca de titanio y se seccionó un segmento óseo de 1 cm de longitud. (C) Se seccionó el segmento óseo. (D): Se implantó un sustituto óseo de ingeniería tisular en el lugar del defecto. Imagen obtenida de ¹⁶⁹.

Las diferentes aplicaciones que se han resumido anteriormente reflejan que la otorrinolaringología es una especialidad médica en la que existen aplicaciones susceptibles de ser optimizadas mediante protocolos de ingeniería tisular, algunas de las cuales ya están en un estadio de desarrollo incipiente. Por este motivo, la otorrinolaringología es una especialidad candidata sobre la que evaluar el grado de traslación biomédica procedente de la investigación en ingeniería de tejidos, lo cual constituye la hipótesis y principales objetivos que se pretenden en la presente Tesis Doctoral, los cuales se especifican a continuación.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar el grado de traslación clínica de la ingeniería tisular en una especialidad médico-quirúrgica mediante la identificación y el análisis bibliométrico, desde un punto de vista conceptual y social, del corpus de documentos sobre ingeniería tisular en la otorrinolaringología.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar el corpus de documentos que son comunes a las áreas de conocimiento de la otorrinolaringología y la ingeniería tisular mediante técnicas de bibliometría utilizando para ello la base de datos Web of Science.
- Evaluación a lo largo del tiempo de la proporción de documentos pertenecientes a otorrinolaringología que abordan o incluyen conceptos sobre ingeniería tisular.
- Analizar mediante el uso de mapas científicos aquellos temas que son más relevantes en el conjunto de documentos de otorrinolaringología que incluyen conceptos sobre ingeniería tisular.
- Identificar en que campos de la otorrinolaringología (otología, laringología, rinología...) se ha avanzado más en los relacionado a la ingeniería tisular.
- Realizar un análisis del impacto social de la ingeniería tisular en grupos de trabajo en otorrinolaringología.
- Establecer un método de evaluación de la traslación clínica de la ingeniería tisular a las otras especialidades médico-quirúrgicas.

5. Material y métodos

5.1 Obtención del corpus documental

La creación del *corpus* documental se realizó obteniendo los documentos de la Colección Principal de la base de datos Web of Science (WoS) de Clarivate Analytics (Londres, Reino Unido), la cual se emplea como criterio principal en decisiones académicas, por lo que su método de categorización supone un referente ^{170,171}. Para recuperar todos los documentos sobre Ingeniería tisular se empleó una búsqueda de temas que incluye los términos TS = ("tissue engineer*" OR "tissue-engineer*") ^{3,7} en el periodo comprendido entre los años 1900-2020. Posteriormente, se realizó un análisis de la distribución en las distintas áreas de conocimiento biomédico (categorías WoS). Los subsecuentes análisis se centraron en el subconjunto de documentos que pertenecían al área de otorrinolaringología según la categorización de WoS. Los resultados que se obtienen tras la aplicación de esta metodología son equivalentes a los que se recuperan tras ejecutar la búsqueda TS = ("tissue engineer*" OR "tissue-engineer*") AND WC= Otorhinolaryngology para el mismo periodo de tiempo.

Sobre este conjunto de documentos se realizaron una serie de análisis bibliométricos. En primer lugar, un análisis destinado a la caracterización de la producción científica reportada. En segundo lugar, un análisis centrado en la co-ocurrencia de palabras clave que será útil para caracterizar la dimensión cognitiva de la ingeniería tisular en otorrinolaringología. Por último, el conjunto de documentos aislado será analizado para evaluar el grado de traslación existente desde la ingeniería tisular hacia la otorrinolaringología, como especialidad médico-quirúrgica receptora.

5.2 Caracterización de la producción en ingeniería tisular en otorrinolaringología

La caracterización de la producción científica se realiza a través de 4 análisis diferentes. En primer lugar, se llevó a cabo una evaluación de tendencias globales que pretende identificar cuáles son los principales centros de producción. En segundo lugar, se realizó un análisis para evaluar la prioridad relativa de cada país en el área de investigación estudiada para detallar el interés de cada país en la ingeniería tisular otorrinolaringológica. En tercer lugar, se llevó a cabo un estudio de la estructura social mediante técnicas de mapeo científico para determinar las relaciones más importantes entre los países y regiones más implicadas en el desarrollo de dicho campo de investigación. Por último, se evaluó el impacto científico que tiene la producción científica en comparación con el conjunto de documentos financiados por los NIH.

5.2.1 Análisis de las tendencias globales

El cuerpo de documentos de la intersección entre ingeniería tisular y otorrinolaringología fue en primer lugar analizado desde un punto de vista descriptivo. Empleando la información de cada artículo obtenida de WoS se realizó una clasificación de estos según tipo documental, país de

publicación, lenguaje de publicación, fuente o revista donde fueron publicados, autoría de los artículos, institución relacionada con la autoría y, por último, citas. Se analizó la distribución en el tiempo de la producción y citación de documentos. Asimismo, se utilizó el modelo polinómico: $y = ax^2 + bx + c$ para predecir la tendencia futura de los trabajos en este campo, a partir del número acumulado de publicaciones. Para estos análisis se utilizó Microsoft Excel 365.

Respecto a la autoría de los documentos se calculó el índice h, definido como el número de artículos con un número de citas $>h$, como un índice útil para caracterizar la producción científica y el impacto de un investigador ¹⁷². En el documento donde se describió este índice también se introdujo el índice m, que refleja el periodo transcurrido desde la primera publicación de un individuo dividiendo el índice h por el número de años de actividad científica ¹⁷².

La citación total y la puntuación media de citación (“Mean citation score”, MCS) se consideraron un índice del impacto global del artículo. La MCS es el número medio de citas que reciben los artículos de un investigador, país o institución ¹⁷³. Se puede calcular de la siguiente manera:

$$\text{MCS} = (\Sigma \text{ citas recibidas por los artículos de un país/institución/investigador}) / (\text{número total de artículos}).$$

Donde Σ representa la suma de las citas recibidas por los artículos de un país/institución/investigador, y el número total de artículos es el número de artículos publicados por estos mismos.

5.2.2 Análisis del Índice de Especialización Relativa

La producción científica relativa de los distintos países se evaluó mediante el Índice de Especialización Relativa (IER) ¹⁷⁴. El IER evalúa si la cuota de un país en la publicación mundial en un campo específico es mayor o menor que la cuota global de publicación mundial. El cálculo se basa en el Índice de Especialización Temática (IET), el cual se define de la siguiente manera:

$\text{IET} = (a / b) / (c / d)$ donde a = número de publicaciones del país X en el campo Y; b = número de publicaciones del país X en todos los campos; c = número de publicaciones de todos los países en el campo Y; d = número de publicaciones de todos los países en todos los campos. Luego,

$$\text{IER} = (\text{IET}-1/\text{IET}+1)$$

El IER puede oscilar entre -1 y 1, con un valor de 0 que representa la media del mundo. Un IER inferior a 0 significa que el país tiene una tasa de producción inferior a la media, mientras que un IER superior a 0 indica una actividad superior a la media.

Para realizar un análisis más contextualizado también se utilizó el *Adjusted Index* (AI) ¹⁷⁵, el cual se calcula en base al Producto Interior Bruto (PIB) ¹⁷⁶ per cápita de cada país ¹⁷⁷. Este índice se obtiene dividiendo el número total de documentos de un país entre su PIB per cápita, multiplicado por 100.

5.2.3 Análisis de la estructura social de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología

La estructura social de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología se evaluó utilizando VOSviewer, un software bibliométrico desarrollado para la construcción y visualización de mapas científicos ¹⁷⁸. La construcción de estos mapas se basa en la noción de co-ocurrencia, es decir, la aparición conjunta en un grupo de documentos de un determinado ítem. Para este análisis, se ha evaluado la co-ocurrencia de países e instituciones a modo de caracterizar la estructura social de este campo de estudio. En el caso de los países, se ha calculado y mostrado en el mapa de redes la ratio “*multiple country publication*” (MCP) ¹⁷⁹, que indica la relación entre la colaboración interna (dentro del propio país) y externa (entre otros países).

VOSviewer es un software de análisis bibliométrico desarrollado para la elaboración y la visualización de mapas de la ciencia con especial enfoque en la representación gráfica ¹⁷⁸. La construcción de estos mapas se basa en la co-ocurrencia de diferentes ítems (autores, instituciones o países) en un conjunto de documentos, definiéndose la co-ocurrencia como la aparición simultánea de dos de estos ítems (países o instituciones) en un mismo documento. El flujo de trabajo de VOSviewer se puede agrupar en tres fases:

1. **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 con 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 ¹⁸⁰.
2. **Aplicación de la técnica de mapeo de VOSviewer.** Los mapas de VOSviewer 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*) y el mapa de etiquetas (*label view*) dado que permiten representar las relaciones entre los diferentes productores y la relevancia de éstos en el global de la producción. El mapa de densidad se construye de modo que cada punto tiene un color que oscila entre azul y amarillo según el número de ítems en la vecindad del punto y los pesos de dichos ítems vecinos. El índice de proximidad de un ítem condiciona su peso. Así, a mayor número de ítems en su vecindad y mayor peso de los mismos, el color del punto estará más cercano al amarillo. 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 ¹⁸¹. Esta aproximación permite una comprensión más detallada de la estructura social de la ingeniería tisular.

3. **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 traslación, rotación y reflexión de los mapas para obtener resultados consistentes. El resultado final es un mapa donde se localizan de manera central aquellos ítems que presentan un mayor número de conexiones y en la periferia aquellos que presentan un menor número de conexiones.

5.2.4 Análisis del impacto científico en ingeniería tisular en otorrinolaringología

Para el análisis del impacto científico de los documentos evaluados se empleó el módulo de influencia de la aplicación web iCite ¹⁸². iCite es una herramienta que permite acceder a un panel de datos bibliométricos de los artículos asociados a un portfolio. Para realizar los diferentes análisis, iCite tiene disponibles tres módulos: influencia, traslación y citación. Para la realización del análisis de impacto científico se ha utilizado el módulo de influencia.

El módulo de influencia de iCite proporciona valores de Ratio de Citación Relativa (RCR), que miden la influencia científica de cada artículo ajustando el campo y el tiempo de las citas que ha recibido, y comparándolo con la mediana de las publicaciones de los NIH, un corpus de documentos que se utiliza como referencia y cuyo valor de RCR se establece en 1,0 ¹²⁶. Un RCR de 1,0 nos indica que ese artículo ha recibido el mismo número de citas por año que la mediana de los artículos financiados por la NIH en ese campo, mientras que un artículo con un RCR de

2,0 ha recibido el doble de citas por año que la mediana de los artículos financiados por la NIH en ese campo. También se obtiene el RCR ponderado, el cual es la suma de los RCR de los artículos de un determinado grupo. Este indicador, por tanto, permite ponderar el conjunto de artículos por su influencia relativa a los documentos financiados por el NIH: un grupo de documentos con alta influencia tendrá un mayor RCR ponderado que número total de publicaciones, mientras que un conjunto de documentos con un menor nivel de influencia tendrá un RCR ponderado inferior a su número total de publicaciones.

5.3 Caracterización cognitiva de la ingeniería tisular en otorrinolaringología

El mapeo científico, área destacada en el campo de la bibliometría ¹¹¹, nos permite valorar de forma visual las relaciones que se establecen entre las distintas disciplinas, áreas del conocimiento, autores o documentos gracias a la representación espacial que establece entre los diferentes nodos ¹⁸³. SciMAT (Science Mapping Analysis Tool) es un software bibliométrico de libre acceso que permite llevar a cabo la construcción de mapas científicos, gracias a que incorpora una serie de módulos necesarios para realizar el análisis del mapeo científico ¹¹⁹, además de implementar un número suficiente de herramientas de procesamiento. Estas características permiten construir la mayoría de las redes bibliométricas mediante el empleo de diversas medidas de similitud en el proceso de normalización de la red para, posteriormente, aplicar los algoritmos de *clustering* requeridos para la construcción del mapa. Este software también permite la elaboración de mapas científicos empleando para ello indicadores bibliométricos basados en citas.

El *corpus* documental obtenido de WoS se cargó en SciMAT. Se creó un único periodo de tiempo (1994-2020). El flujo de trabajo se puede dividir en cuatro grandes bloques ⁷:

- 1) **Normalización de autores y palabras por singulares, plurales y distancias de Levenshtein.** El proceso de normalización consistió en un análisis de palabras generales, eliminando duplicados o palabras con mismo significado pero expresadas mediante terminología diferente, normalizando por singulares, plurales y depurando con una distancia máxima de Levenshtein de 1 y 2. También se realizó un análisis de palabras vacías (*stop words*), que son aquellos términos cuya generalidad no aporta relevancia en el análisis de este cuerpo de términos, por lo que fueron descartadas (por ejemplo, Human o Tissue-Engineering) ¹⁸⁴.
- 2) **Construcción de una red basada en las unidades de análisis.** SciMAT emplea el método bibliométrico basado en el análisis de la co-ocurrencia de términos, es decir, la aparición conjunta de éstos en un mismo documento, para llevar a cabo la elaboración de redes temáticas mediante el análisis de co-palabras ^{185,186}. Este software aplica un algoritmo de “clustering” a esta matriz de co-ocurrencia de términos ¹⁸⁷. Cuando se utiliza el análisis de co-palabras para la elaboración de mapas científicos, se obtienen grupos de palabras clave y

las interconexiones que se establecen entre ellos. Estos grupos se consideran temas ¹⁸⁸. Cada uno de estos temas está íntimamente relacionado con un conjunto de términos a los que se asocia, conformando una red temática o “clúster”, el cual representará un conjunto de palabras clave fuertemente relacionadas entre sí. En un tema, las palabras clave y sus interconexiones dibujan un gráfico de red, denominado red temática. Cada red temática se etiqueta con el nombre de la palabra clave más significativa del tema asociado (normalmente identificada por la palabra clave más central del tema). Para la representación espacial de estos nodos temáticos, SciMAT elabora un diagrama estratégico sobre un eje de coordenadas, donde el volumen o tamaño de las esferas o nodos supone el número de documentos que contienen esos términos clave y donde el valor indicado entre paréntesis supone el número total de citas recibidas para ese grupo de documentos.

3) **Disposición espacial en el plano de los temas de investigación.** Una vez identificados los temas, se generó un diagrama estratégico bidimensional basado en la centralidad de Callon y la densidad de Callon ^{185,186}. Cada tema de una red puede caracterizarse de dos maneras diferentes. En primer lugar, la centralidad de Callon mide, para un tema determinado, la intensidad de sus vínculos con otros temas de la red. Cuanto más numerosos y fuertes sean estos vínculos, más probable es que el tema designe un conjunto de problemas de investigación considerados cruciales por la comunidad científica ¹⁸⁶. Por otro lado, la densidad de Callon mide la fuerza de los vínculos que conectan todas las palabras que componen un tema determinado. Cuanto más fuertes sean estos vínculos, más probable es que los problemas de investigación correspondientes al tema constituyan un conjunto coherente e integrado. Estos indicadores permiten comprender un área de investigación como un conjunto de temas de investigación. A continuación, se utilizó SciMAT para distribuir estos temas en cuatro cuadrantes ¹¹⁹:

- a) Temas motores: presentan una fuerte densidad y alta centralidad, e indican los temas más intensamente desarrollados en el área de investigación de interés (cuadrante superior derecho).
- b) Temas básicos y transversales: representan temas compartidos por varias disciplinas, por lo que sus fundamentos están bien definidos (cuadrante inferior derecho).
- c) Temas emergentes o en declive: tienen una densidad débil y una centralidad baja, por lo que significan áreas de conocimiento marginales (cuadrante inferior izquierdo). La diferenciación entre temas emergentes y en declive requiere una evaluación prospectiva de su centralidad.
- d) Temas altamente desarrollados o aislados: muestran una alta densidad que indica un desarrollo interno importante. Sin embargo, están menos conectados con otros temas del campo de investigación debido a sus bajos valores de centralidad (cuadrante superior izquierdo).

4) **Análisis e interpretación.** Para realizar un análisis de las áreas temáticas, se utilizaron como indicadores bibliométricos el número de documentos y las citas recibidas.

5.4 Análisis de la traslación biomédica en la ingeniería tisular en otorrinolaringología

Para la realización del análisis de la traslación biomédica se utilizó el módulo de traslación de iCite. Dicho modulo asigna a cada artículo una puntuación en tres categorías: Humano, Animal y Biología Molecular/Celular, en función del número de términos del MeSH que tienen y que corresponden a cada una de estas categorías. Estas puntuaciones representan el enfoque del contenido del artículo en cada una de estas dimensiones. Por ejemplo, los artículos más centrados en el ser humano tienen puntuaciones más altas en Human, mientras que los artículos centrados en la biología celular tendrán puntuaciones más altas en Molecular/Celular. Los artículos se representan en el "espacio traslacional" del Triángulo de la Biomedicina. Los artículos con puntuaciones altas en "Human" aparecerán más cerca del vértice de Humano, mientras que aquellos con puntuaciones altas en "Animal" y "Molecular/Celular Biology" aparecerán cerca de esos vértices respectivos. Este módulo, además, utiliza esta información para seguir y predecir citaciones por artículos clínicos calculando el *Approximate Potential to Translate* (APT). Esta es una estimación obtenida mediante un algoritmo de machine-learning, con un valor de 0, 25, 50, 75, 95 o 100%, que nos indica la probabilidad de que un documento sea citado por un artículo clínico ¹⁰⁸.

Además, a partir de los temas detectados en mapeo científico, se obtuvo un gráfico ternario, siguiendo los principios del Triángulo de la Biomedicina. Se calcularon los valores de cada categoría ("Human", "Animal" y "Molecular/Cell"), para cada uno de los temas detectados. A continuación, mediante programación en Python, estos valores se representaron mediante esferas en un gráfico ternario. El volumen de las esferas se basa en el número de documentos que componen el tema y este valor también se muestra.

6. Resultados

6.1 Obtención del corpus documental

Para la obtención del cuerpo de documentos a evaluar, en primer lugar, se recuperaron aquellos documentos que pertenecen o están relacionados con la ingeniería tisular. El resultado de la búsqueda de artículos sobre ingeniería tisular fue 70.943 documentos. “Engineering Biomedical” (21.563 documentos, 30,395% del total), “Materials Science Biomaterials” (20.248 documentos, 28,541% del total) y “Cell Tissue Engineering” (9.673 documentos, el 13,635%) fueron las categorías que más documentos han producido, sumando entre ellas más del 70% de la producción total en ingeniería tisular. Las 25 categorías con más documentos que tenían un perfil médico-clínico aparecen en la **Figura 20**. La categoría médico-clínica que más documentos ha reportado sobre ingeniería tisular es “Surgery” con 2.794 documentos (3,938% del total) seguida de “Orthopedics” con 1.745 documentos (2,460% del total). La otorrinolaringología, marcada en naranja en la figura, tiene un corpus documental en común con la ingeniería tisular que se compone de 343 documentos (0,484% del total) para este periodo de tiempo, números en consonancia con otras especialidades médicas, como “Pediatrics” o “Rheumatology”. Son estos 343 documentos los que conforman el corpus documental que será evaluado mediante los diferentes análisis expuestos en el apartado de Material y Métodos de la presente Tesis Doctoral.

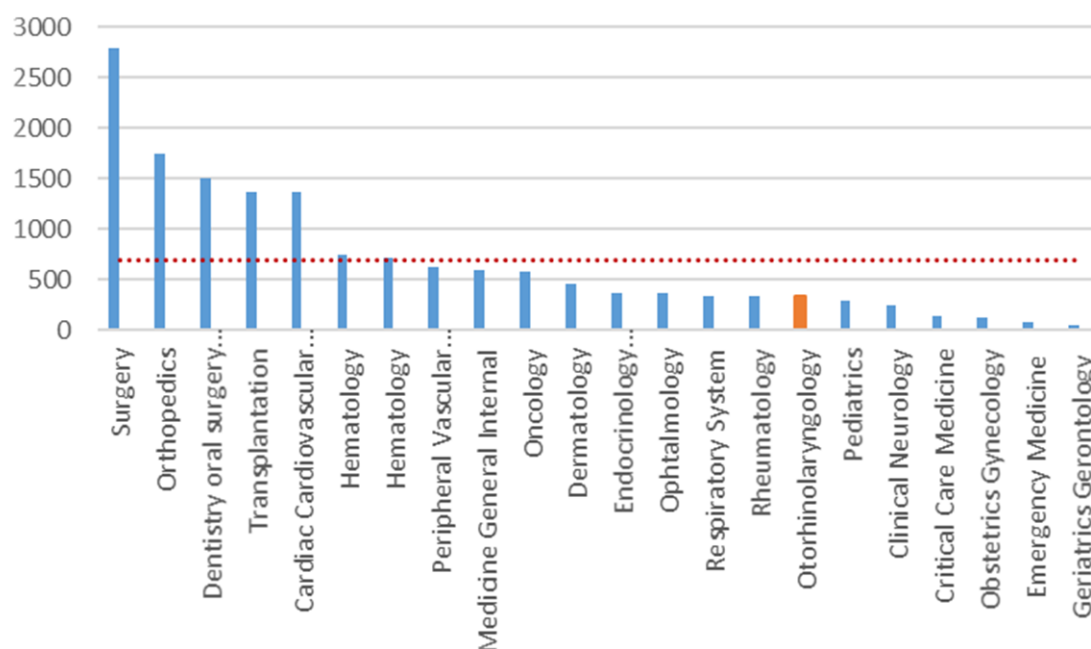


Figura 20. Documentos sobre ingeniería tisular en distintas áreas de investigación de perfil médico-clínico. Los nombres de las especialidades se conservan literalmente del análisis en WoS, apareciendo, por tanto, en inglés.

6.2 Caracterización de la producción en ingeniería tisular en otorrinolaringología

6.2.1 Análisis de las tendencias globales

En primer lugar, se analizó el crecimiento temporal del cuerpo de documentos aislado. El número acumulado de publicaciones y el año de publicación se muestra en la **Figura 21**. La curva de crecimiento se ajustó a un modelo polinómico de tercer grado ($y = 0,314x^2 + 2,667x - 19,47$) indicando una correlación significativa con dicho modelo ($R^2 = 0,993$). Utilizando el número acumulado de publicaciones para el periodo comprendido entre 1994 y 2020, se estimó que el número de publicaciones prácticamente se duplicaría en los próximos 10 años, alcanzando las 620 publicaciones en el año 2030. Todo el corpus recibió un total de 7089 citas (6349 excluyendo las autocitas), mostrando una tendencia creciente a lo largo de los años. El número medio de citas fue de 20,67 artículos por publicación y el índice h fue equivalente a 42.

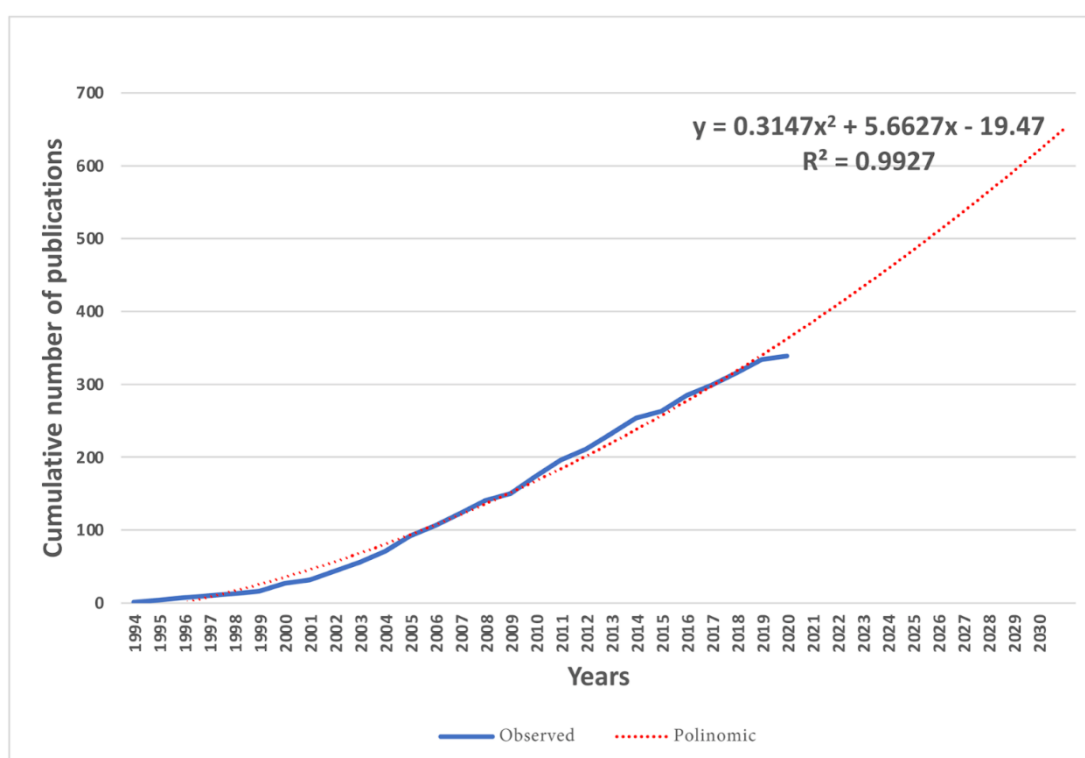


Figura 21. Número acumulado de publicaciones sobre ingeniería de tejidos y otorrinolaringología por año.

En relación con la tipología documental, el tipo de documento más frecuente es el artículo original con 287 documentos (83,67% del total), seguido del artículo de revisión con 45 (13,12%). También encontramos tipos documentales minoritarios como capítulos de libro (1,45%), proceeding papers (1,16%) y editoriales (0,58%) (**Figura 22**). Respecto al idioma de

publicación, el inglés constituye el lenguaje predominante en la mayoría de estos documentos (89,79%), seguido del alemán (9,62%).

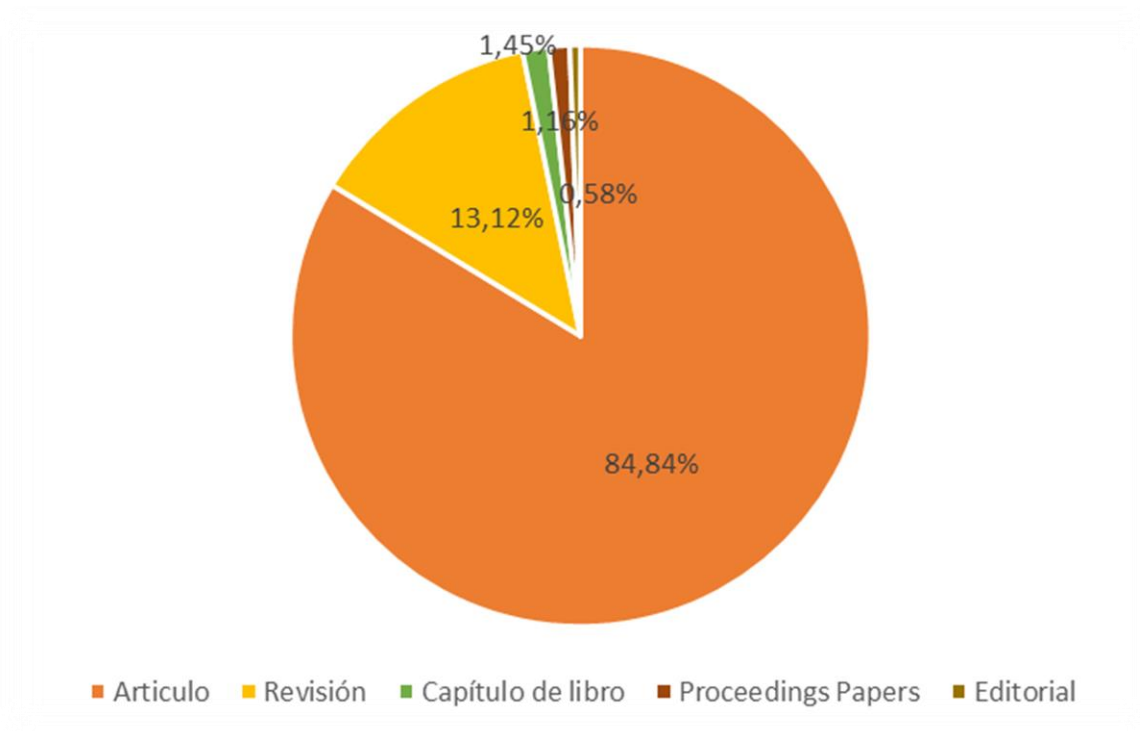


Figura 22. Distribución de las diferentes tipologías documentales entre los documentos de ingeniería tisular y otorrinolaringología.

Un total de 39 revistas han contribuido con al menos una publicación, de las que solamente 15 revistas (38,46%) poseen 5 o más publicaciones (**Tabla 4**), constituyendo el 86,29% de la producción total. La principal revista es “LARYNGOSCOPE” con 82 documentos, constituyendo casi el 25% de toda la producción, por lo que se puede considerar que el núcleo de Bradford 25 está constituido solamente por esta revista ¹¹⁶. A continuación, se destaca la revista “OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY”, con 30 documentos, y “ANNALS OF OTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY” con 28, sumando entre las 3 el 40,81% de la producción total.

REVISTA	Docs.
LARYNGOSCOPE	82
OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY	30
ANNALS OF OTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY	28
CURRENT OPINION IN OTOLARYNGOLOGY & HEAD AND NECK SURGERY	27
INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY	19
HNO	19
ARCHIVES OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD & NECK SURGERY	17
EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY	15
LARYNGO-RHINO-OTOLOGIE	14
ACTA OTO-LARYNGOLOGICA	12
OTOLOGY & NEUROTOLOGY	10
AMERICAN JOURNAL OF RHINOLOGY	7
OTOLARYNGOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	6
JOURNAL OF VOICE	5
HEAD AND NECK-JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	5

Tabla 4. Análisis de las principales fuentes de producción sobre ingeniería tisular en otorrinolaringología. Se muestra en negrita la única revista que constituye el núcleo Bradford para el 25% de la producción global.

En relación con las tendencias globales de las autorías de los documentos, un total de 1183 autores han contribuido a la producción de este cuerpo de documentos en común entre la ingeniería tisular y la otorrinolaringología. Los 10 principales investigadores (0,84% del total) están involucrados en más del 50% de la producción, lo que está en concordancia con la Ley De Dispersión Bibliográfica De Los Autores de Lotka ¹¹⁷. Los 5 investigadores más destacados son Nakamura T. (Universidad de Kyoto), Omori K. (Universidad Medica de Fukushima), Sah RL. (Universidad de California), Watson D. (Universidad de California) y Kanemaru S. (Universidad de Kyoto) (**Tabla 5**). En esta misma **Tabla 5** se muestran los índices h y m de los principales autores para ampliar la caracterización de la producción científica de estos investigadores.

NOMBRE DEL AUTOR	DOCUMENTOS	% TOTAL	ÍNDICE h	ÍNDICE m
NAKAMURA, T.	24	6,997	13	0,619
OMORI, K.	21	6,122	12	0,571
SAH, RL.	20	5,831	11	0,5
WATSON, D.	20	5,831	10	0,455
KANEMARU, S.	19	5,539	12	0,6
ITO, J.	17	4,956	10	0,476
HIRANO, S.	16	4,665	9	0,429
YAMASHITA, M.	15	4,373	9	0,45
ROTTER, N.	13	3,790	6	0,222
SCHUMACHER, BL.	13	3,790	10	0,455
SITTINGER, M.	13	3,790	10	0,345
VACANTI, CA.	12	3,499	12	0,4
EAVEY, RD.	11	3,207	10	0,4
MAGRUF OV, A.	11	3,207	8	0,381

Tabla 5. Análisis de la producción sobre ingeniería tisular en otorrinolaringología según la autoría.

6.2.2 Análisis de las tendencias globales y del índice de especialización relativa de países e instituciones

En cuanto a la contribución de cada país en este conjunto de documentos, Estados Unidos es el principal productor con un total de 166 documentos (48,39% del total). Otros productores principales son Alemania con 59 documentos (17,20%), Japón con 43 documentos (12,53%) y Corea del Sur con 18 (5,24%). Entre los países con más de 10 publicaciones también figuran Inglaterra (17 documentos, 4,95%) y Canadá (15 documentos, 4,37%).

El IER y el AI se evaluaron para los países que produjeron 5 o más documentos (**Tabla 6**). Esta tabla también incluye el MCS de cada país. Para facilitar la visualización, la **Figura 23** muestra una representación gráfica de la correlación entre el IER y el AI de estos 13 países, así como la **Figura 24** la correlación entre el IER y el MCS de los mismos. Los países con el IER más son Malasia (4,39), Alemania (2,97) y Austria (2,75). Otros países con un IER superior a 1 son Corea del Sur (2,61), Japón (2,25) y EE.UU. (1,46), valor que indica su mayor interés relativo que el resto de los países. Cuando se toma en consideración el PIB per cápita, los países con mayor AI son EE.UU. (0,26), Alemania (0,13) y Japón (0,11). Sin embargo, también destacan las posiciones de Malasia (0,07) y Corea del Sur (0,06), que ocupan el cuarto y quinto puesto, respectivamente.

PAÍS	DOCS	%	PRODUCCIÓN GLOBAL	IER	RANKING IER	PIB (US\$)	IA	RANKING IA	MCS
EEUU	166	48,397	22.930.732,00	1,47	#6	63.543,60	0,26	#1	22,27
ALEMANIA	59	17,201	4.018.609,00	2,98	#2	46.208,40	0,13	#2	10,15
JAPÓN	43	12,536	3.875.651,00	2,25	#5	39.538,90	0,11	#3	19,67
COREA DEL SUR	18	5,248	1.397.507,00	2,61	#4	31.489,10	0,06	#5	13,56
INGLATERRA	17	4,956	5.172.947,00	0,67	#10	40.284,60	0,04	#6	26,88
CANADÁ	15	4,373	3.044.941,00	1,00	#7	43.258,20	0,03	#7	12,20
AUSTRIA	8	2,332	589.805,00	2,75	#3	48.327,60	0,02	#8	14,25
ITALIA	8	2,332	2.558.488,00	0,63	#11	31.676,20	0,03	#7	11,13
MALASIA	7	2,041	323.292,00	4,39	#1	10.401,80	0,07	#4	25,71
FRANCIA	6	1,749	3.205.304,00	0,38	#12	39.020,40	0,02	#8	5,50
CHINA	6	1,749	6.589.676,00	0,18	#13	10.500,40	0,06	#5	25,50
HOLANDA	5	1,458	1.492.644,00	0,68	#8	52.397,10	0,01	#9	11,80
SUECIA	5	1,458	1.032.192,00	0,98	#9	52.259,30	0,01	#9	4,60

Tabla 6. Países con el número total de artículos publicados sobre ingeniería tisular en otorrinolaringología, producción científica global, con su índice de especialización relativa (IER) y su índice ajustado (AI) en función de su PIB per cápita (PIB). También se muestra el Mean citation score (MCS) de cada país.

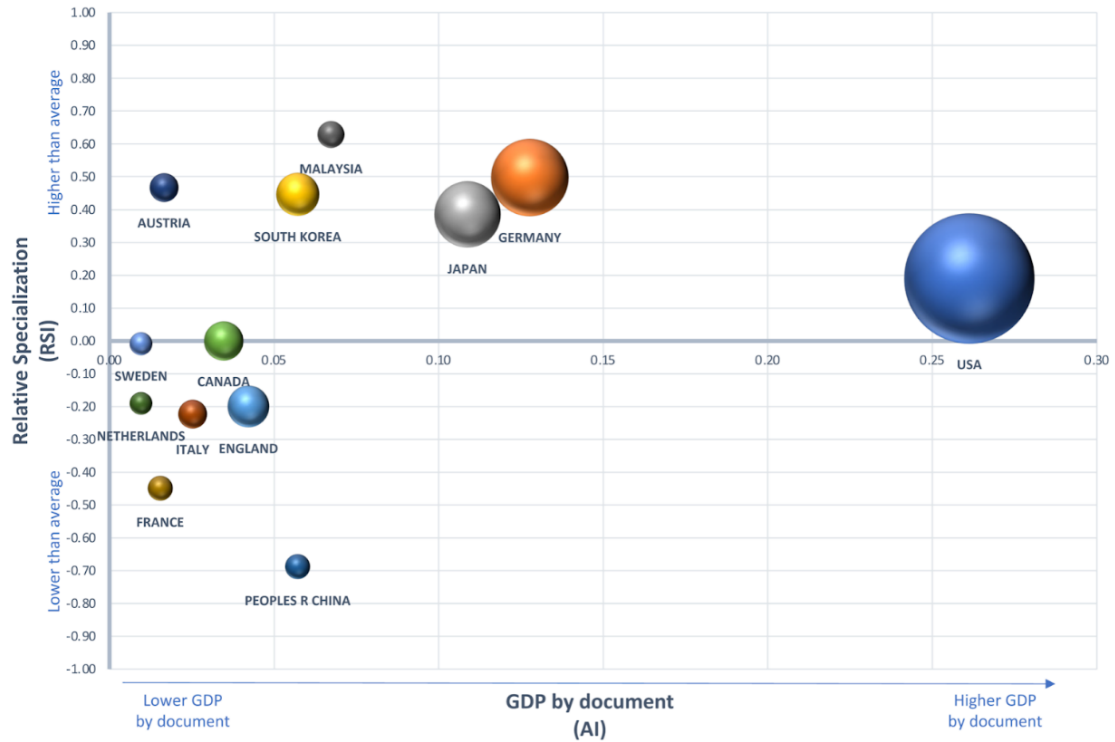


Figura 23. Correlación entre el Índice de Especialización Relativa (IER) de los 13 principales países productores y su AI.

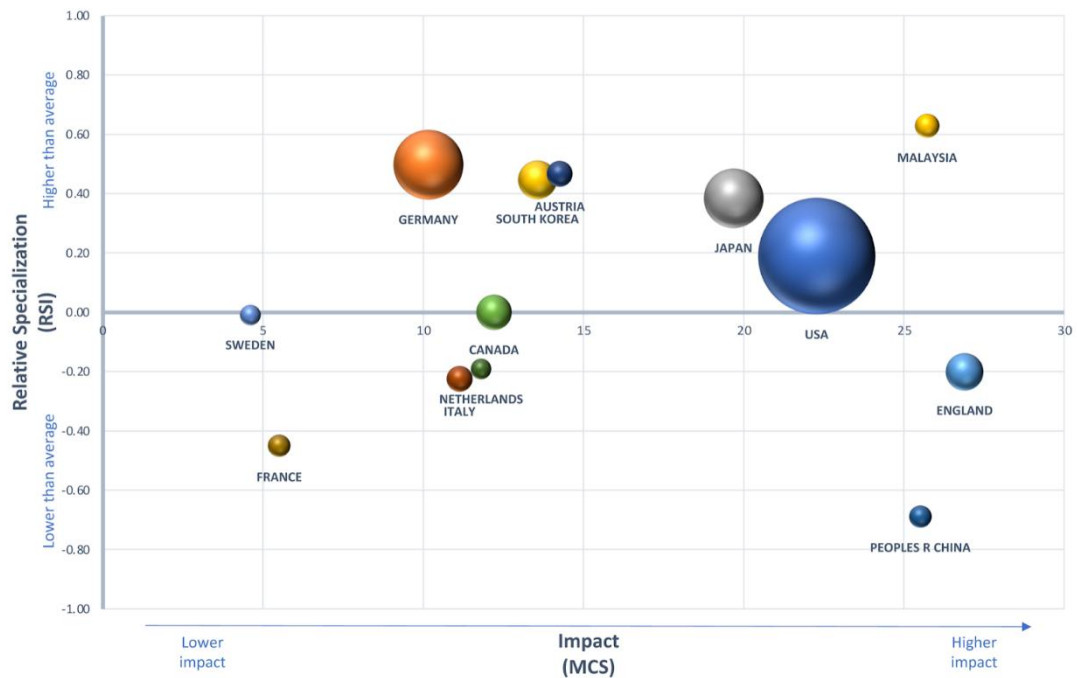


Figura 24. Correlación entre el Índice de Especialización Relativa (IER) de los 13 principales países productores y su Mean Citation Score (MCS).

En los respectivo a las instituciones, la Universidad de California (EE. UU.) (12,75%), la Universidad de Kyoto (Japón) (8,69%) y la Universidad de Harvard (EE. UU.) (6,37%) son las tres principales instituciones productoras de artículos. Destaca el papel de Berlín (Alemania), donde tres universidades, la Universidad Humboldt, la Universidad Médica Charité y la Universidad Pública de Berlín, suman el 12,45% de las afiliaciones (**Tabla 7**). El IER y el MCS de cada institución se incluyen para ofrecer más información sobre la dedicación a este campo de investigación por parte de las instituciones y el impacto que tienen (**Figura 25**).

INSTITUCIÓN	DOCS.	% TOTAL	IER	MCS
UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA	44	12,75	-0,49	20,34
UNIVERSIDAD DE KYOTO	30	8,69	0,26	28,23
UNIVERSIDAD DE HARVARD	22	6,37	-0,50	42,59
UNIVERSIDAD MÉDICA DE FUKUSHIMA	19	5,50	0,91	28,00
UNIVERSIDAD HUMBOLDT DE BERLIN	15	4,34	0,08	22,47
MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY	15	4,34	0,86	43,20
UNIVERSIDAD DE MICHIGAN	15	4,34	-0,32	23,87
UNIVERSIDAD MÉDICA CHARITE DE BERLÍN	14	4,05	0,25	20,21
UNIVERSIDAD PÚBLICA DE BERLIN	14	4,05	-0,02	20,21
UNIVERSIDAD DE WISCONSIN	12	3,47	-0,37	21,67
UNIVERSIDAD DE MUNICH	11	3,18	-0,15	20,36
UNIVERSIDAD DE VETERANOS EEUU	11	3,18	-0,34	11,91

Tabla 7. Análisis de la producción de ingeniería tisular en otorrinolaringología por institución de origen, su índice de especialización relativo y su impacto medido por su MCS.

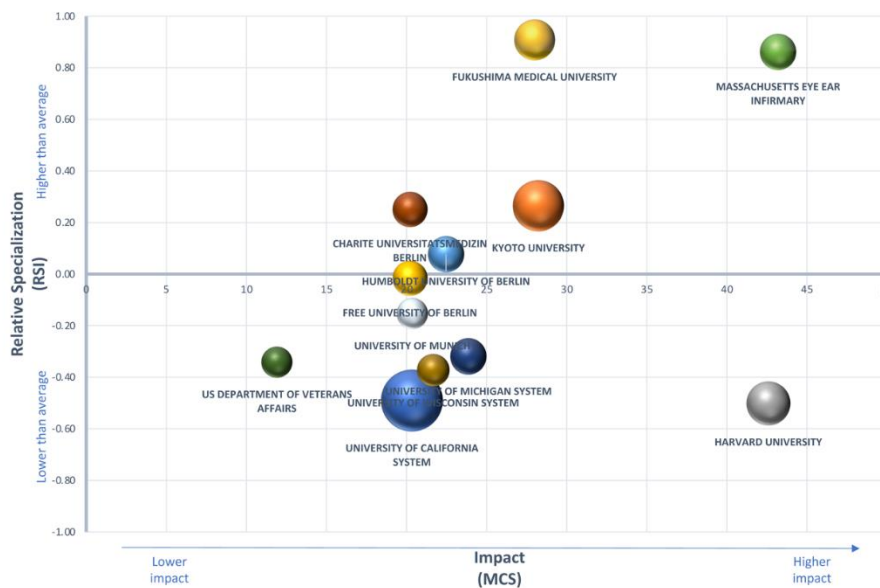


Figura 25. Correlación entre el Índice de especialización relativa (IER) de las principales instituciones productoras y su Mean citation score (MCS).

6.2.3 Análisis de la estructura social de la ingeniería tisular en la otorrinolaringología

Para completar el estudio de las tendencias globales de la ingeniería de tejidos en la otorrinolaringología, se realizó un análisis de la estructura social por país, institución y autores a partir de los mapas de redes de co-autoría generados con VOSviewer.

El mapa correspondiente al análisis por países en función de los trabajos publicados se muestra en la **Figura 26**. Destaca Estados Unidos como principal productor, ya que aparece en la parte central del mapa, junto a Japón. Los países europeos aparecen en la parte superior, centrados en Alemania. Países como China y Malasia aparecen aislados a la derecha del mapa. Este mapa también muestra las relaciones de coautoría de estos países, con los principales nodos de colaboración en EE.UU. y Alemania, este último rodeado y conectado con el resto de los países europeos. También llama la atención la ausencia de colaboración entre China y Malasia con el resto de los países.

El mapa correspondiente al análisis según institución y centro de referencia se muestra en la **Figura 27**. Las distintas instituciones se distribuyen siguiendo un patrón heterogéneo, en el que destacan dos instituciones: La Universidad de Harvard y la Universidad de Kyoto. Aunque estas dos universidades cuentan con el mayor número de colaboraciones, la mayoría de ellas se producen con otros centros del mismo país, siendo menos frecuentes con instituciones extranjeras. Se observan pequeñas agrupaciones de colaboración entre distintas instituciones, pero no existe ningún vínculo entre ellas.

Por último, el mapa derivado al análisis de autoría según el número de documentos publicados se muestra en la **Figura 28**. En la misma pueden identificarse un gran grupo de colaboración entre autores japoneses. Por otro lado, el resto de los autores se distribuyen la mayoría en parejas de colaboración sin tener relación entre ellos. Esta asociación constituye un hecho de interés dado que revela la intensa cooperación interna entre investigadores japoneses sobre ingeniería tisular en la otorrinolaringología. Los autores de este grupo constituyen el foco de producción fundamental para la ingeniería de tejidos en esta especialidad médica.

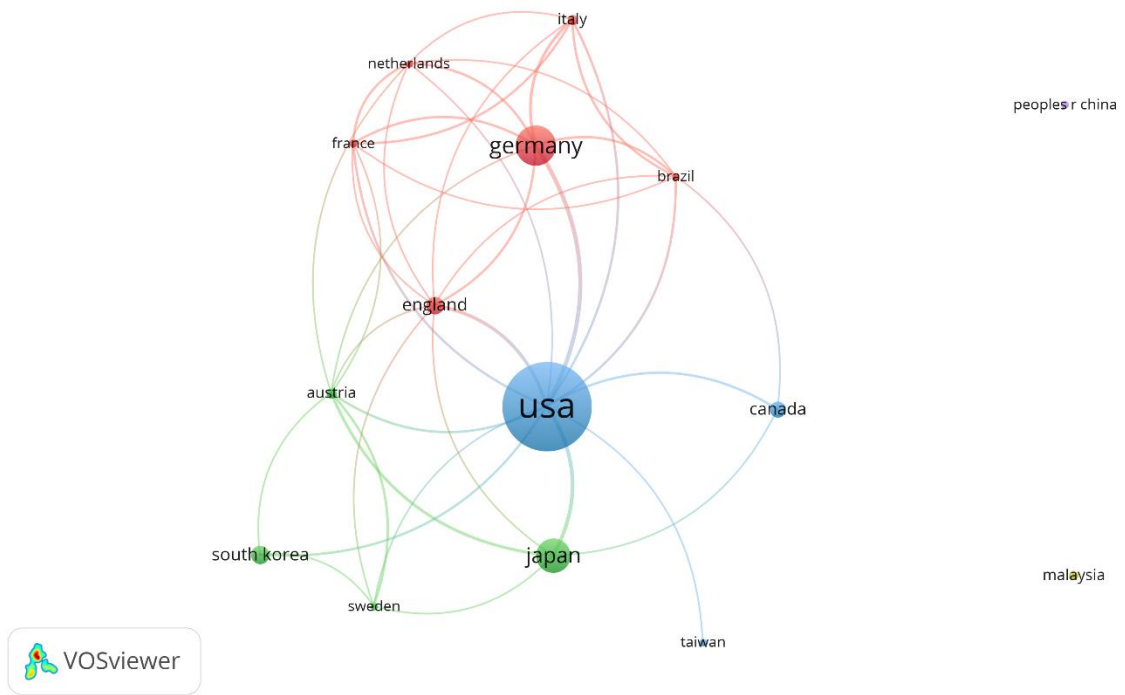


Figura 26. Red de co-autoría de países cuyos autores han publicado al menos 4 artículos relacionados con la ingeniería tisular y la otorrinolaringología.

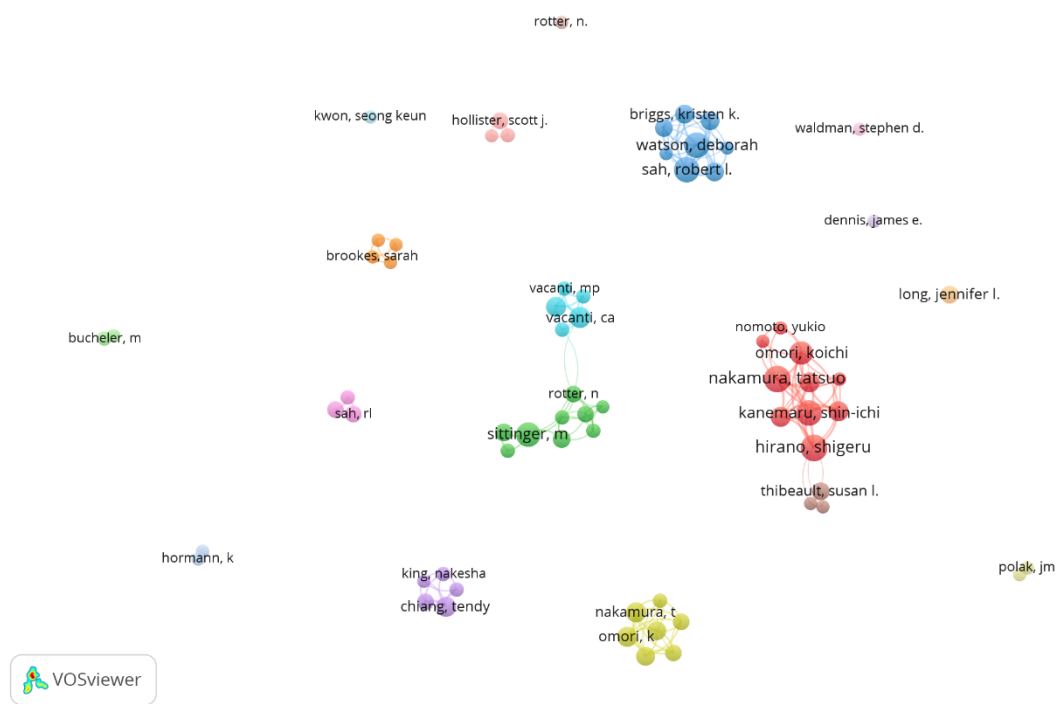


Figura 28. Red de co-autoría de autores que han publicado al menos 4 artículos relacionados con la ingeniería tisular y la otorrinolaringología.

6.2.4 Análisis del impacto científico en ingeniería tisular en otorrinolaringología

El análisis de impacto científico se realizó empleando información obtenida de PubMed, por lo que se obtuvieron los PMIDs de 331 documentos (hay una pérdida de 12 registros, lo que supone el 3,49% del total). La aplicación iCite, empleada para este análisis, categorizó solo a 9 documentos como artículos clínicos (2,72%), es decir, ensayos o guías clínicas.

En el módulo de influencia de iCite, se obtuvieron los diferentes valores de citación mediante el RCR para el conjunto total de documentos y para los artículos clínicos independientemente (**Tabla 8**). El RCR ponderado obtenido del conjunto de documentos es de 334,61, solo 3,61 puntos por encima del número total de publicaciones (331). El mayor RCR que hay es de 5,37¹⁸⁹, siendo la media 1,02 y la mediana 0,75. En el caso del grupo de artículos clínicos, el RCR ponderado es de 13,51, siendo el RCR máximo 3,3, la media 1,5 y la mediana 1,55.

	RCR			RCR PONDERADO
	MÁXIMO	MEDIA	MEDIANA	
TOTAL PUBLICACIONES	5,37	1,02	0,76	334,61
ARTÍCULOS CLÍNICOS	3,3	1,5	1,55	13,51

Tabla 8. Relative citation ratio (RCR) y RCR ponderado del total de publicaciones y de los artículos clínicos.

6.3 Caracterización cognitiva de la ingeniería tisular en otorrinolaringología

El análisis realizado a partir de la co-ocurrencia de las palabras clave permitió identificar los temas de interés sobre ingeniería tisular en el campo de la investigación en la otorrinolaringología (**Figura 29**). En primer lugar, se han descrito aquellos temas considerados básicos o transversales, seguido de los temas motores. En tercer lugar, se han analizado los temas altamente desarrollados y aislados y, por último, aquellos que fueron emergentes o en declive. En cada uno de estos cuatro casos, se han expuesto los conceptos que integran cada uno de los temas identificados (*cluster*). A este conjunto de conceptos que integran un tema se les denomina “redes temáticas”.

Dentro de los temas básicos o transversales encontramos aquellos temas que aglutinan el mayor número de documentos y citas recibidas, ocupando el primer lugar el término “matriz” (*scaffold*), seguido de “condrocitos” (*chondrocytes*) y “células madre” (*stem-cells*). Dentro de los temas motores, se identificaron 3 temas correspondientes a “perforación de membrana timpánica” (*tympanic-membrane-perforation*), “microtia” y “colgajo” (*flap*). La **Figura 30** muestra las redes temáticas de los temas básicos/transversales y motores.

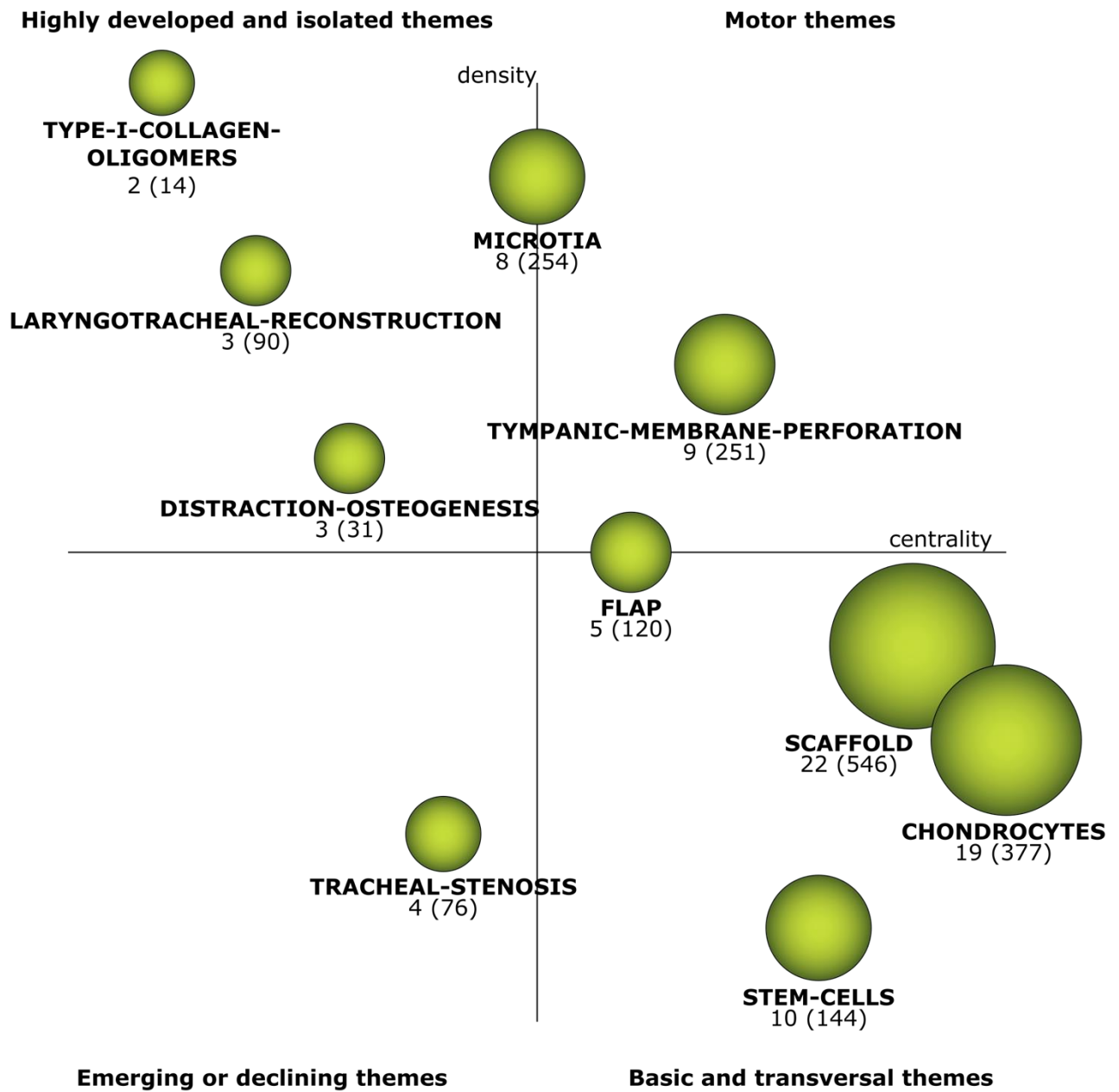


Figura 29. Diagrama estratégico del marco conceptual de la ingeniería tisular en otorrinolaringología.

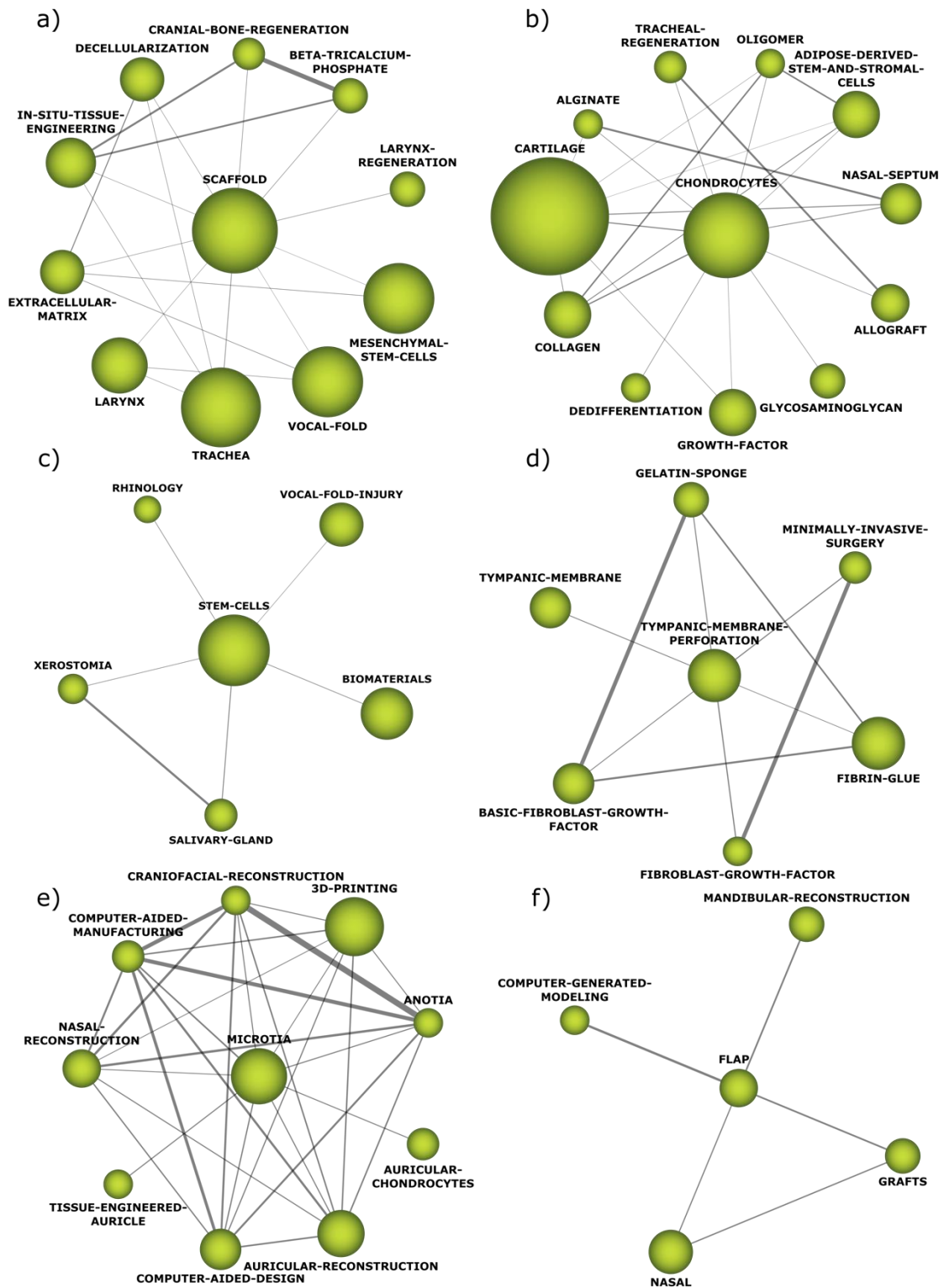


Figura 30. Redes temáticas de los temas básicos o transversales (a-c): a) Red temática de “scaffold”; b) red temática de “chondrocytes”; c) red temática de “stem-cells”. Redes temáticas de los temas motores (d-f): d) Red temática de “tympenic-membrane-perforation”; e) red temática de “microtia”; f) red temática de “flap”.

Tanto los temas altamente desarrollados y aislados como los temas emergentes o en declive se caracterizan por tener una baja centralidad (inferior a 0,5). Dentro del primer grupo se encontraron los temas “distracción osteogénica” (*distraction-osteogenesis*), “oligómeros de colágeno tipo I” (*type-I-collagen-oligomers*) y “reconstrucción laringotraqueal” (*laryngotracheal-reconstruction*), mientras que “estenosis traqueal” (*tracheal-stenosis*) fue el único tema considerado emergente o en declive. La **Figura 31** muestra ambas redes temáticas.

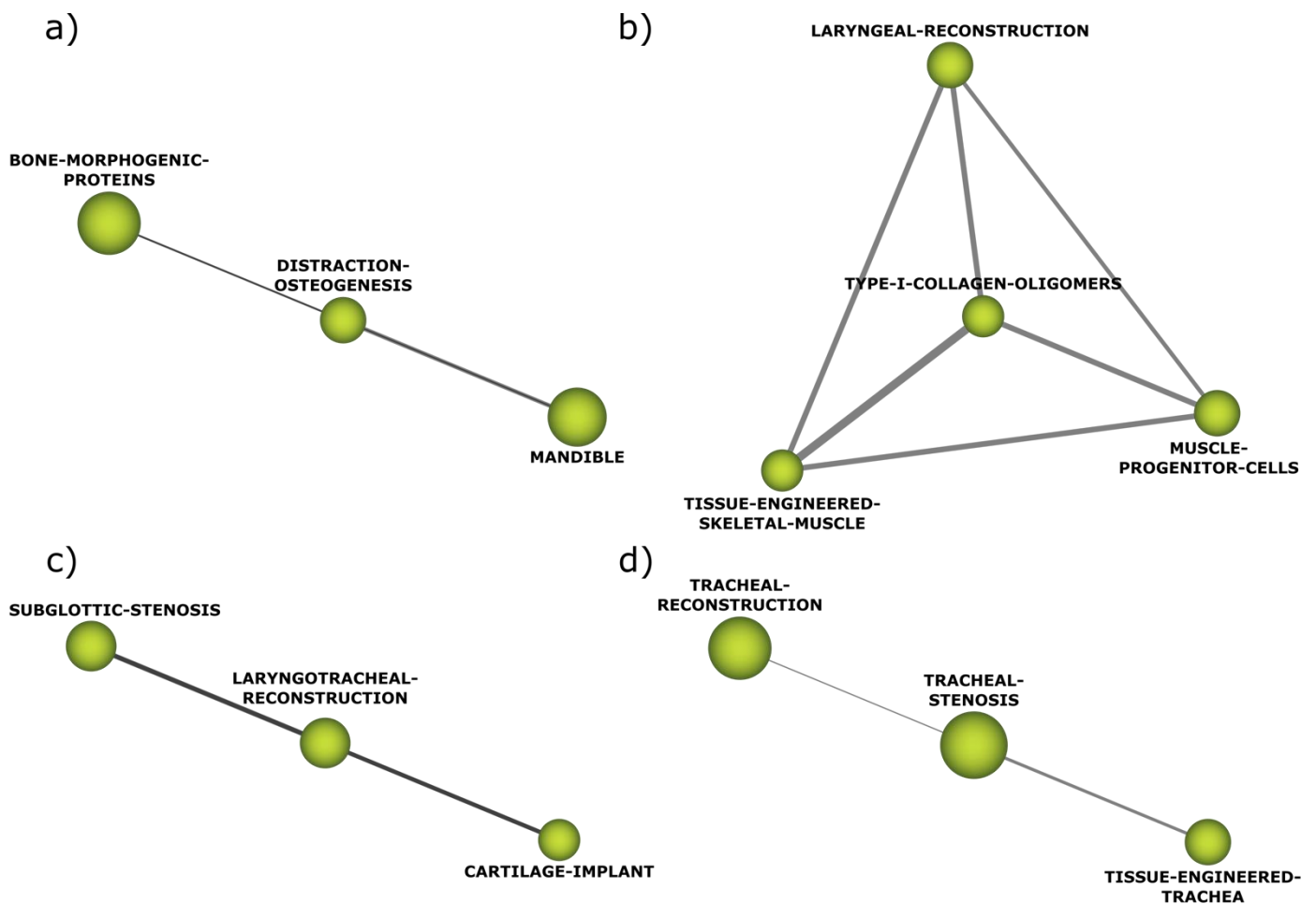


Figura 31. Red temática de los temas altamente desarrollados y aislados (a-c): a) Red temática de “distracción osteogénica”; b) red temática de “oligómeros de colágeno tipo I”; c) red temática de “reconstrucción laringotraqueal”. d) Red temática del tema emergente o en declive “estenosis traqueal”.

6.4 Análisis de la traslación biomédica en la ingeniería tisular en otorrinolaringología

El análisis de la traslación biomédica se realizó mediante los diferentes indicadores generados en el módulo de traslación de iCite, analizando el número total de documentos y los artículos clínicos por separado (**Tabla 9**). Del total de documentos, se observa que la puntuación media de "Human" es de 0,41, la de "Animal" de 0,35 y la de "Molecular/cell" de 0,23. La distribución de los artículos según estas puntuaciones se muestra en la **Figura 32**. La media de APT (probabilidad de ser citados por un documento clínico) de este conjunto de análisis es del 25,4%. De hecho, únicamente 79 trabajos (23,86%) han sido citados, en este momento, por artículos clínicos. Los dos trabajos que recibieron más citas de artículos clínicos fueron un artículo no clínico, con 13 citas ¹⁹⁰, y un artículo clínico que ha recibido un total de 12 citas ¹⁹¹, ambos centrados en el cierre de perforaciones timpánicas. La **Tabla 10** muestra los cinco artículos más citados por artículos clínicos, si se trata de un artículo clínico o no, su tema principal y el número de citas que ha recibido.

	MEDIA "HUMAN"	MEDIA "ANIMAL"	MEDIA "CELL/MOLECULAR"	MEDIA APT	CITADOS POR UN ARTÍCULO CLÍNICO
TOTAL PUBLICACIONES	0,41	0,35	0,23	25,4%	79
ARTÍCULOS CLÍNICOS	0,96	0	0,04	52,2%	5

Tabla 9. Media de los scores y el APT obtenidos del módulo de traslación de iCite para el total de publicaciones y para los artículos clínicos.

REFERENCIA	TIPO DE ARTÍCULO	TEMÁTICA	Nº CITACIONES POR ARTICULO CLÍNICO
HAKUBA ET AL. 2010 ¹⁹⁰	No clínico	Cierre perforación timpánica	13
KANEMARU ET AL. 2011 ¹⁹¹	Clínico	Cierre perforación timpánica	12
KELLEY ET AL. 2007 ¹⁹²	No clínico	Microtia	4
SILVEIRA ET AL. 2015 ¹⁹³	Clínico	Cierre perforación timpánica	4
KANEMARU ET AL. 2003 ¹⁹⁴	No clínico	Regeneración cuerda vocal	3

Tabla 10. Documentos referidos a la ingeniería tisular en la otorrinolaringología más citados.

Al realizar el análisis de la traslación según los diferentes temas identificados por SciMAT y distribuirlos en el Triángulo de la Biomedicina, es posible observar los que tienen una posición

más cercana al vértice “humano” y los temas que aún están en una fase intermedia o más cerca del vértice “animal”. Como se puede observar en la **Figura 33**, se pueden identificar tres grupos de temas según su ubicación dentro del Triángulo. En primer lugar, aquellos temas situados en una posición central, distribuidos de forma intermedia entre los tres vértices. Este sería el caso de los temas básicos o transversales *chondrocytes* y *scaffold*, junto con el tema motor *microtia* y el tema altamente desarrollado *laryngotracheal-reconstruction*. El conjunto formado por los temas *tracheal-stenosis*, *type-I-collagen-oligomers* y *distraction-osteogenesis*, estos dos últimos muy desarrollados y aislados, se encuentran en una posición más desplazada hacia el vértice animal. Estos dos grupos no presentan “*Human*” como el vértice más cercano, por lo que fueron considerados como investigación básica (naranja). Por último, los temas *flap*, *stem-cells* y el tema motor principal, *tympanic-membrane-perforation*, se encuentran en el segmento superior del triángulo, presentando el vértice “*human*” como vértice más cercano y siendo considerados como investigación clínica (azul).

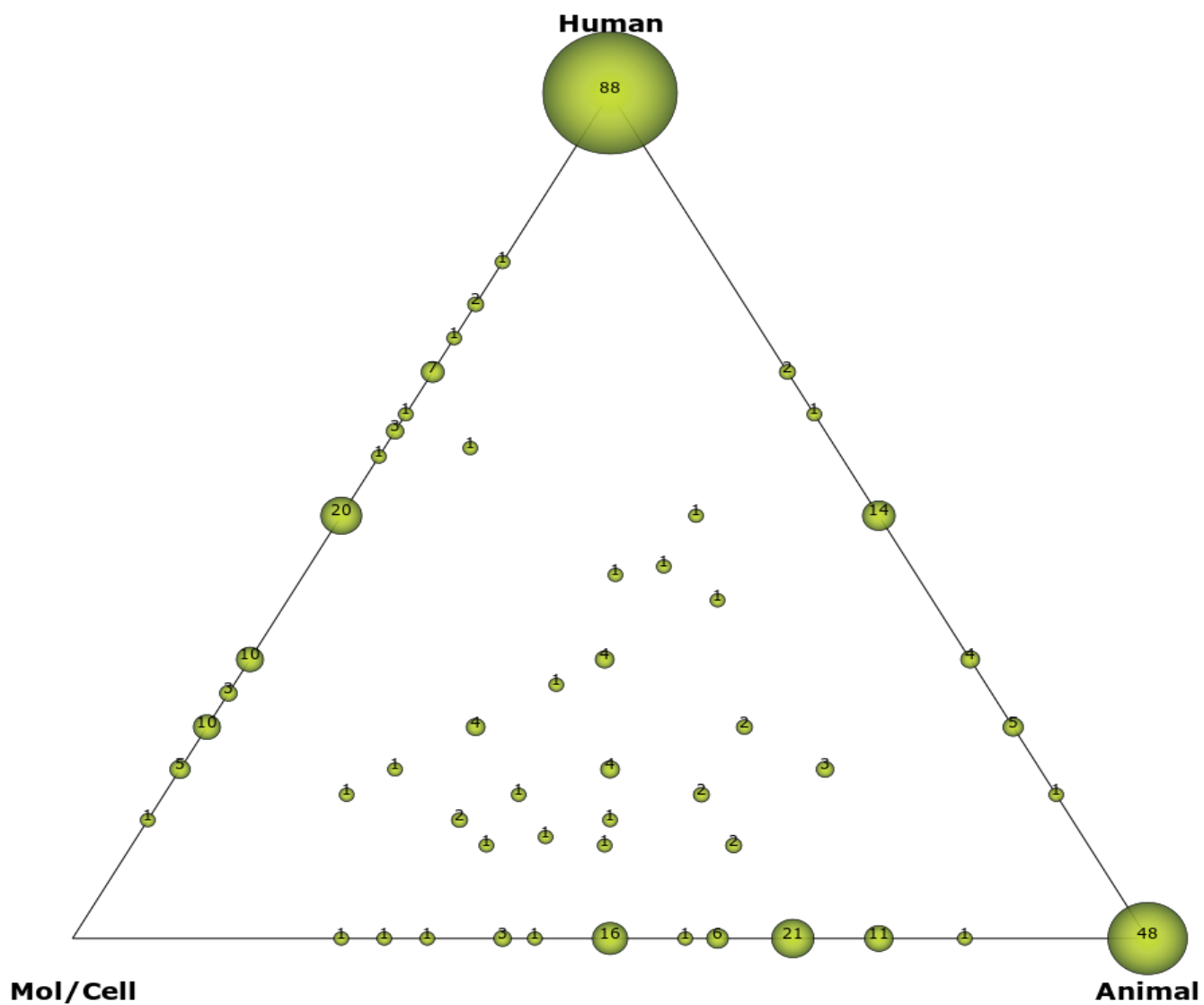


Figura 32. Gráfico de burbujas donde nos muestra la distribución del conjunto de documentos en el Triángulo de la Biomedicina.

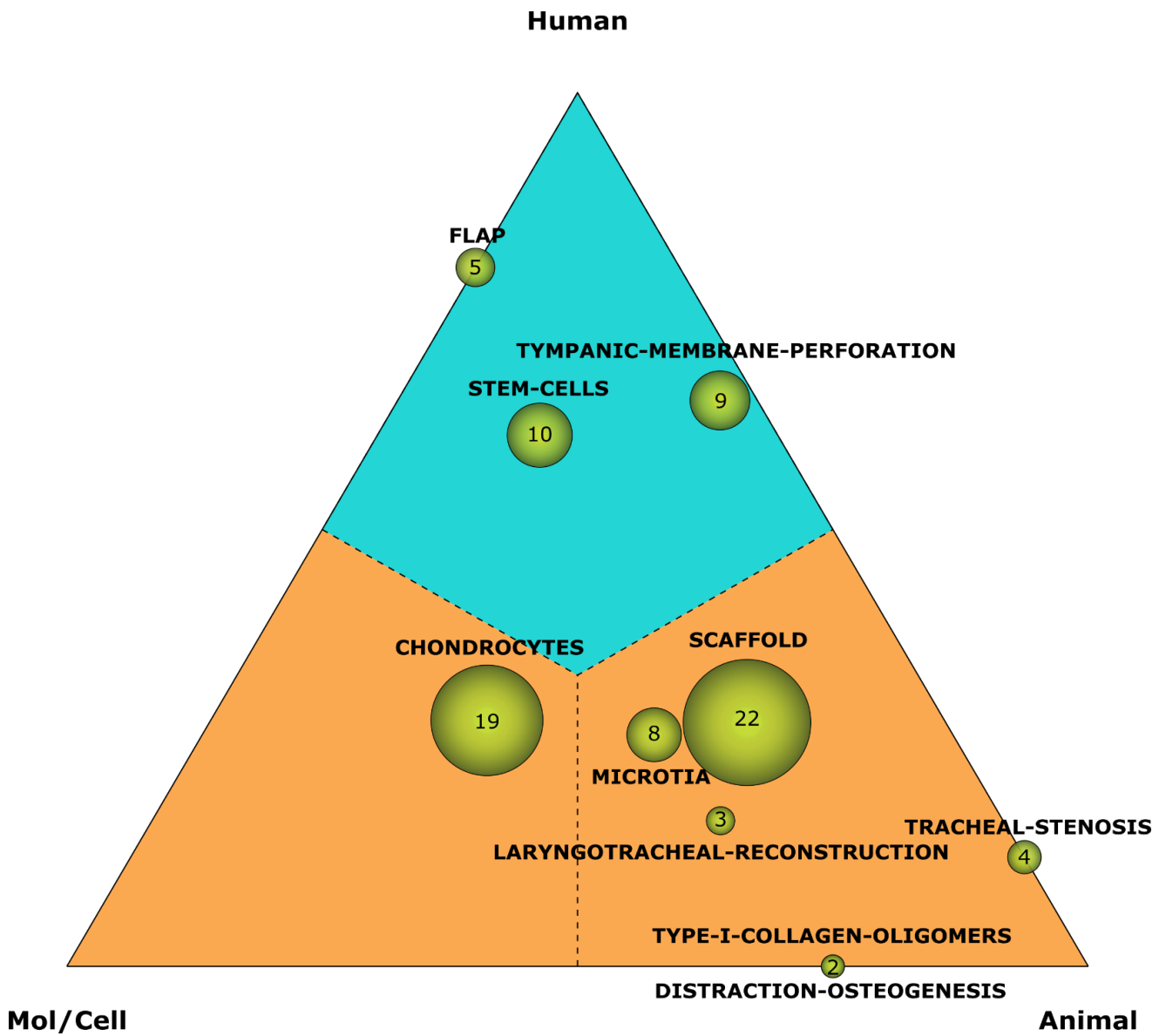


Figura 33. Triángulo de la Biomedicina con la distribución de los diferentes temas identificados con SciMAT. Este triángulo está segmentado en dos áreas según el vértice más cercano. El área de investigación básica (naranja) es el área cuyos vértices más cercanos son “Mol/Cell” o “Animal”. El área de investigación clínica (azul) es el área del triángulo cuyo vértice más cercano es “Human”.

7. Discusión

La ingeniería de tejidos es un área de investigación dirigida al desarrollo de tejidos y órganos artificiales que puedan restaurar, mantener o incluso mejorar la integridad anatómica y/o funcional de los tejidos lesionados ¹. Aunque se trata de un campo de estudio relativamente joven, estudios recientes han demostrado una tendencia a la consolidación de esta mediante el análisis bibliométrico de su producción científica ^{3,7,8}. Por lo tanto, nos encontramos ante un momento adecuado para evaluar si los avances conseguidos en esta área de investigación se aplican de forma efectiva en la práctica clínica. Por primera vez en la literatura biomédica se realiza el análisis del grado de traslación de una disciplina, como la ingeniería tisular, en una especialidad clínica, en este caso la otorrinolaringología. Los especialistas en otorrinolaringología participan en una cantidad significativa de estudios centrados en la ingeniería tisular, con sus trabajos publicados en un amplio rango de revistas, desde las de ciencia básica hasta las centradas en otorrinolaringología clínica ¹⁹⁵.

Para realizar esta evaluación se han empleado diferentes técnicas y análisis bibliométricos. En primer lugar, se hace necesario identificar el conjunto de documentos en común que comparten la ingeniería tisular y la otorrinolaringología. Para realizar esta identificación, se descartó el empleo del término “Regenerative medicine” en la búsqueda ya que, como ha sido discutido previamente en la literatura, semánticamente supone un concepto diferente al de ingeniería tisular, si bien existe un alto grado de solapamiento entre ambos conceptos ^{196,197}. Siguiendo el flujo de búsqueda se observa que la mayoría de los documentos sobre ingeniería tisular se aglutinan en categorías y áreas de investigación no clínicas, como la ingeniería biomédica, la ciencia de los materiales o la biología celular. Sin embargo, se hace patente en el desarrollo de la ingeniería de tejidos la participación cada vez mayor de categorías de conocimiento pertenecientes a las especialidades médicas, lo cual sugiere cierto grado de traslación ya existente desde el laboratorio hacia la práctica clínica. En este sentido, la primera categoría médico-clínica que más documentos incluía es Cirugía, ya que se trata de una categoría muy amplia, que abarca todas las especialidades quirúrgicas y médico-quirúrgicas. Sin embargo, la producción de documentos de categorías clínicas que tratan sobre ingeniería tisular supone aún un bajo porcentaje del total de este tipo de documentos, lo que nos indica que, si bien existe cierto grado de traslación, todavía no existe una literatura asentada al respecto. Este hallazgo se hace más notorio cuando se analizan de una manera pormenorizada otras especialidades médicas clínicas, como vemos en el caso de la otorrinolaringología, especialidad que aporta menos del 0,5% del total de documentos sobre ingeniería tisular. Estos resultados aportan una confirmación inicial acerca del estado de la traslación biomédica de la ingeniería tisular hacia las especialidades médico-quirúrgicas, receptoras de las nuevas terapias avanzadas. Dicho

estado de traslación es, en la actualidad, cuantificable y, por tanto, real. No obstante, dicha traslación se encuentra en un estadio incipiente, al menos en la otorrinolaringología.

Más allá de la cuantificación del número de documentos publicados para estimar el grado de traslación biomédica, en la presente Tesis Doctoral se realizaron diferentes análisis de naturaleza bibliométrica con el objeto de realizar una evaluación integral del grado de traslación e impacto en la práctica clínica, además de comprender el estado actual que presenta la ingeniería tisular en esta especialidad. El análisis bibliométrico se ha empleado de forma más amplia para, además, identificar la producción de distintas instituciones, correlacionarse con la economía de cada región y para identificar patrones y redes de colaboración entre estas diferentes comunidades científicas.

El tipo de documento dominante es el artículo original suponiendo cerca del 85% de los documentos, mientras que el porcentaje de revisiones está en torno a un 13%, lo que sugiere que esta área de investigación todavía se encuentra principalmente en una fase de producción y no de revisión. Este aspecto también se ve confirmado por el análisis de la evolución del número de publicaciones, en el que se detecta un aumento de la producción científica y se prevé que la bibliografía se duplique de aquí a 2030. Este aumento de la producción se correlacionó, además, con una tendencia creciente en el número de citas, hecho que nos indica un aumento del interés en este campo.

Además del creciente interés de la comunidad científica en este campo de trabajo sugerido por el creciente aumento en la producción de documentos y las citas que reciben, el comportamiento bibliométrico de estos documentos se asemeja al de otros conjuntos de documentos provenientes de diferentes disciplinas, previamente analizadas ^{3,8}. En este sentido, la distribución de las fuentes donde se han publicado los documentos se adecua con la ley de Bradford sobre la dispersión de la bibliografía científica. Dicha ley postula que un pequeño número de revistas producen la mayoría de los documentos en un área en concreto ¹¹⁶. En este sentido, el patrón de distribución de las revistas se ajusta a esta ley de dispersión en dos hechos principales. En primer lugar, LARYNGOSCOPE, la principal fuente de publicaciones aglutina el 25% del total de la producción. Por otro lado, casi el 70% de las revistas aportaron menos de cinco documentos. Estos resultados son plenamente concordantes con La ley de Bradford, que también ha servido para explicar los resultados de distribución de revistas en otras áreas de conocimiento ^{3,198,199}. Este resultado establece a LARYNGOSCOPE como referencia en esta área de investigación y debe tenerse en cuenta como la referencia a la hora de difundir los avances sobre ingeniería tisular en otorrinolaringología. El desarrollo de este campo de estudio conducirá, probablemente, a la aparición de nuevas revistas centradas en el área en un futuro próximo, aumentando el tamaño el núcleo de Bradford, lo cual será un indicador de la consolidación del tema de estudio y, de forma concreta, de una mayor traslación.

En lo relativo al análisis de producción por países e instituciones, las tres principales potencias son EE. UU., con la Universidad de California y la Universidad de Harvard; Alemania, con epicentro investigador en Berlín, donde se encuentran la Universidad Humboldt, la Universidad Médica Charité y la Universidad Pública de Berlín; y Japón, con la Universidad de Kyoto y la Universidad Médica de Fukushima. De entre los principales centros de producción destaca EE. UU., siendo la responsable de casi el 50% de la producción total. En conjunto, estos tres países suman el 78% de la producción global. Estudios previos han demostrado que estos países son los principales productores de la producción total de ingeniería tisular ³, y los principales productores en el campo de la otorrinolaringología ²⁰⁰. De forma similar, Alemania destacó con tres afiliaciones entre los centros más productivos. Sin embargo, Alemania no debería considerarse un componente importante dentro de la red de colaboración internacional, ya que los resultados del MCS y su estructura social reportan que, aunque producen una cantidad relevante de documentos, el grado de colaboración externa no era destacable. Es destacable el hecho de que China, que ocupa el segundo lugar en cuestión de producción global de documentos sobre ingeniería tisular ³, no es un actor destacable en este campo de estudio más específico. El hecho de que este país no figurara entre los primeros en nuestros resultados indica que el desarrollo de la ingeniería tisular aplicada en otorrinolaringología no es tan relevante como en otros países. Esta hipótesis podría confirmarse por el hecho de que China mostró un IER muy bajo, un resultado que indicaría que la cuota de publicaciones de este país en este campo específico es relativamente menor en comparación con su cuota de publicaciones globales. Sin embargo, cabe destacar que China, junto con Inglaterra y Malasia, tienen el mayor impacto (medido por el MCS), a pesar de ser países con menor producción.

No obstante, hay que tener en cuenta algunas consideraciones relativas a la producción de cada país. En primer lugar, aunque EE. UU. tiene un mayor número de documentos publicados, cuando realizó un análisis de interés relativo se observó que otros países realizan un mayor esfuerzo relativo en la investigación y producción en este campo. En este sentido, Malasia y Austria, a diferencia de Alemania, no se encuentran entre los cinco países más productivos en publicaciones científicas. Sin embargo, estos países producen un mayor número de documentos sobre ingeniería tisular en la otorrinolaringología con respecto a su producción científica total, lo que implica un mayor interés en la ingeniería tisular otorrinolaringológica. Si observamos nuestros resultados, esto podría deberse a la presencia de dos grupos de investigación en la Universidad Kebangsaan de Malasia y la Universidad Médica de Graz, que trabajan en el desarrollo del cartílago auricular o traqueal ²⁰¹ y la regeneración de las cuerdas vocales ^{202,203}, respectivamente. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que podrían ser consecuencia de la muestra relativamente pequeña analizada en este estudio. Al analizar un número reducido de documentos, la existencia de grupos de investigación especializados en el

tema analizado puede poner de relieve el papel de todo el país. Dado que la producción aumentará en los próximos años, estos países tendrán que hacer mayores esfuerzos para mantener este estatus. Por otra parte, cuando se tomó en consideración el PIB per cápita para evaluar el interés relativo, EE. UU., Alemania y Japón, lideran el ranking, lo que se correlaciona directamente con los principales productores de artículos. Este resultado aporta una prueba más a la correlación que existe entre la riqueza (PIB per cápita) de un país, y su producción científica, lo cual también ha sido confirmado en estudios previos ^{204,205}. De nuevo, Malasia y Corea del Sur destacaron como países con una gran investigación sobre ingeniería tisular en el campo de la otorrinolaringología, a pesar de tener un PIB per cápita inferior al del resto de países, lo que sugiere el especial interés de estos países por la traslación otorrinolaringológica de la ingeniería tisular, si bien estos países aún no han establecido una gran red de colaboración con otros países. Corea del sur solo tiene una red de coautoría con tres países: Austria, Suecia y EE. UU; Malasia ni siquiera ha llegado a colaborar con otras naciones. Esto nos indica que la producción científica de estos países se exporta con mayor dificultad, quedando las líneas de trabajo y los avances obtenidos atrapados en los mismos grupos investigadores, llegando a generar cierta endogamia científica. Las diferencias culturales y de idioma entre estos países orientales pueden ser algunas de las causas que expliquen este tipo de comportamiento social de la investigación internacional, mayoritariamente desarrollada por países occidentales.

En lo relativo a las instituciones, estudios recientes han señalado a la Universidad de Harvard, la University of California System y el Massachusetts Institute of Technology (MIT), todas ellas en Estados Unidos, como las instituciones que producen el mayor número de artículos basados en la ingeniería tisular ³. Sin embargo, en el campo específico de la ingeniería tisular en otorrinolaringología, la Universidad de Kioto se establece como una de las instituciones líderes. Esta universidad japonesa tiene líneas de investigación relevantes sobre el cierre de perforaciones timpánicas mediante productos de ingeniería tisular ¹⁹¹. A pesar de que la Universidad de California es la principal productora de documentos, la Facultad de Medicina de Harvard, y en particular su hospital afiliado el Massachusetts Eye and Ear Infirmary (MEEI), famoso por sus trabajos en oftalmología, otorrinolaringología y campos relacionados, ha mostrado el mayor impacto, ya que presenta el MCS más elevado. Esto sugiere que su trabajo es reconocido y citado por otros investigadores, lo que indica su importancia e influencia dentro de la comunidad académica. De hecho, los investigadores de la Facultad de Medicina de Harvard y sus hospitales afiliados han realizado notables contribuciones a este campo, en particular, avances en cartílago obtenido por ingeniería tisular ^{206,207}. En términos de especialización, el MEEI también resultó ser una de las instituciones con mayor IER, lo que la sitúa como la institución con mejor correlación entre especialización e impacto. La Universidad Médica de Fukushima, muchas de cuyas publicaciones más relevantes están relacionadas con la

regeneración laringotraqueal, también emergió como una institución con un alto grado de especialización ^{208,209}.

Al analizar la estructura social mediante el estudio de colaboraciones a través de los mapas de ciencia, se vuelve observa la hegemonía de estos tres países (EEUU, Alemania y Japón) en términos de producción y la relación que establecen entre sí y con otros países menos productivos. Esta descrito que, aunque el crecimiento de la colaboración internacional en investigación implica a todas las disciplinas científicas, el patrón de colaboración difiere según los campos científicos ²¹⁰, existiendo diferencias entre las ciencias básicas y las más aplicadas ²¹¹. Las ciencias aplicadas, reflejadas en la categoría *Human*, son menos elitistas en el desarrollo de la investigación colaborativa y tienden a ser sistemas más dinámicos y abiertos ²¹². En este sentido, Estados Unidos, como el principal productor, establece una red de colaboración con la mayoría de los países, mientras que Alemania se limita principalmente a otros países europeos. Llama la atención la situación de China y Malasia, que quedan fuera de cualquier conexión de coautoría con otro país, lo que indica que su producción es generada exclusivamente por investigadores de su propia nacionalidad, existiendo poco grado de colaboración externa ⁷. Respecto a la producción de cada institución en estos países, observamos una distribución radial sin que ninguna universidad o institución central establezca redes con el resto. Se pueden identificar pequeños clústeres de colaboración entre diferentes universidades, siendo la Universidad de Kioto y la Universidad de Harvard las que establecen mayores redes de colaboración con otras instituciones. De nuevo, se destaca el papel de estas instituciones norteamericanas y japonesas como los pivotes en torno a las cuales se realiza un mayor trabajo colaborativo para el desarrollo de esta área de estudio. Además, el análisis de mapas sociales es una herramienta potencial que podría ser útil para la identificación de los centros más colaborativos, propensos a ser considerados una referencia no sólo para la investigación, sino también para la educación y formación de nuevos investigadores. Destaca el hecho de que se ha reportado recientemente que los patrones de colaboración están asociados a un mayor impacto científico, así como a otros beneficios ²¹³. De hecho, los resultados de esta Tesis Doctoral confirman esta hipótesis, al coincidir aquellas instituciones que son más productivas y colaborativas, con los centros que reciben un mayor impacto por parte de la comunidad científica. En este sentido, es importante promover no solo a los centros más productivos, sino a los que son más colaboradores ²¹⁴.

El análisis de la producción global de artículos de otorrinolaringología sobre ingeniería tisular también mostró una distribución irregular respecto a la autoría de los artículos, al encontrarse que el 0,84% de los autores participaron responsables de más de la mitad de las publicaciones. Este hallazgo está en concordancia con la Ley de Lotka por la cual la mayor parte de artículos relevantes para una disciplina está producida por un pequeño conjunto de autores ¹¹⁷. Por otra

parte, esta misma ley afirma que la mayoría de los autores contribuyen de una manera minoritaria, como se puede comprobar en este caso, ya que el 77% de los autores han publicado un solo artículo. La distribución desequilibrada e irregular de autores y revistas son hallazgos propios y característicos de áreas de investigación que ya han superado un estadio inicial de asentamiento. De forma que, el análisis de tendencias globales aporta una idea clara de que, si bien el grado de traslación hacia la otorrinolaringología aún es incompleto, la ingeniería tisular aplicada es un campo de trabajo en claro estadio de desarrollo exponencial. Cuando se evaluaron las características de la producción científica de los principales investigadores, T. Nakamura fue el investigador de mayor relevancia al presentar un mayor índice h (13). El índice m , al igual que el índice h , pretende evaluar el impacto global de las investigaciones, pero teniendo en cuenta también el momento en que iniciaron sus carreras científicas. De hecho, los investigadores de la Universidad de Kioto, como T. Nakamura y S. Kanemaru, destacaron como investigadores con mayor índice m , lo que sugiere que han acumulado un impacto relativo en este campo de investigación desde el inicio de sus carreras científicas. Cuando analizamos la estructura social se comprueba que no existen grandes grupos de trabajo o redes de coautoría, salvo en el grupo de Japón, el cual constituye el mayor nicho de colaboración liderado por Nakamura, Omori y Kanemaru. El resto de las coautorías se establecen en tríos o parejas de autores sin que establezcan nexos de unión entre estos grupos, manteniéndose aislados entre ellos. Estos resultados señalan que las aplicaciones de la ingeniería tisular en otorrinolaringología constituyen un área de investigación en desarrollo y es de esperar que, en el futuro, estas redes de colaboración se hagan cada vez más grandes, mediante la publicación de ensayos clínicos multicéntricos y otras grandes colaboraciones.

Una vez discutido los principales resultados del análisis social, que permiten identificar cuáles han sido los países, instituciones y autores que más han invertido en la publicación de trabajos sobre ingeniería tisular en otorrinolaringología, el siguiente paso es la evaluación del impacto científico que han tenido dichos trabajos. El análisis del impacto de las publicaciones permitió observar que dicho conjunto de documentos mostró un RCR ponderado parecido al número total de publicaciones mientras que la media del RCR de todos los documentos fue prácticamente 1, lo que quiere decir que han recibido la misma cantidad de citas por año que un artículo sobre este campo de investigación financiado por la NIH. Estos hallazgos sugieren que la influencia científica y el impacto que pueden tener este conjunto de documentos es equiparable al de otras áreas de investigación financiadas por el NIH, algunas de las cuales son áreas de investigación plenamente consolidadas como puede ser la investigación oncológica o farmacéutica. No obstante, los resultados cambian cuando se analiza el grupo de trabajos categorizados como “artículos clínicos”. En este caso se observó un RCR ponderado y una media de RCR individuales superior, lo que nos indica que estos artículos sí tienen una mayor influencia

científica e impacto con respecto a otras áreas de investigación. Estos resultados confirman que son aquellos trabajos que tienen un perfil más clínico, y por tanto más próximos a la traslación biomédica, los que realmente generan una mayor citación y, por consiguiente, un mayor impacto en la comunidad científica.

Además de todos los análisis realizados con el fin de caracterizar el corpus de documentos aislados que constituyen los esfuerzos de investigación por trasladar nuevas terapias desde la ingeniería tisular hacia la otorrinolaringología, uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral es el de caracterizar dichos documentos desde un punto de vista cognitivo. Para el abordaje de este objetivo se recurrió al análisis de mapas de la ciencia basados en la co-ocurrencia de palabras clave, lo cual permite descubrir una serie de relaciones complejas entre los distintos conceptos (temas) en un área científica definida a partir de un conjunto de documentos. Este método no sólo hace emerger una serie de temas relevantes y clasificarlos en base a su centralidad y su densidad. El análisis de las redes de conceptos que componen cada tema permite comprender el origen de dichos temas y los términos que lo conforman, generando por tanto una plausibilidad y una interpretación lógica a los resultados obtenidos.

La aplicación del análisis cognitivo sobre los documentos de ingeniería tisular y otorrinolaringología destacó la presencia de 3 temas transversales en esta área, como son las matrices, los condrocitos y las células madre. Los temas transversales son, por definición, aquellos que tienen una mayor interrelación con el resto de los términos y, por tanto, los que tienen una mayor influencia en el desarrollo del campo de estudio. Cada uno de estos temas transversales aislados, así como el conjunto de conceptos y términos que componen dicho tema, será discutido a continuación.

El primero de estos temas transversales hace referencias a las matrices en las que las células deben realizar todas sus funciones. La búsqueda de una matriz con unas características biomecánicas adecuadas supone un área de interés en diferentes campos como, por ejemplo, en la reconstrucción de laringe, tráquea o para la reparación de defectos óseos craneales ^{208,215}. Todos estos conceptos aparecen ligados al término central de matriz, constituyendo en conjunto el tema *scaffold*. En el caso de la reparación de defectos óseos craneales se observa un vínculo significativo entre este tema, el uso de beta-fosfato tricálcico y la aplicación de ingeniería tisular *in situ*, es decir, la generación de tejido artificial en el mismo paciente. Esta relación deriva de la aplicación de matrices compuestas por beta-fosfato tricálcico, entre otros elementos como el colágeno, para la inducción de la formación *in situ* de nuevo hueso para el cierre y reparación de defectos óseos craneoencefálicos ^{216,217}. De hecho, se observó que este tema ocupa una posición central en el área de investigación básica del Triángulo de la Biomedicina, lo que demuestra su perfil como tema básico y transversal compartido por varias disciplinas.

El segundo de los temas destacados en la estructura cognitiva del corpus analizado fue el que hace referencia a los condrocitos. La obtención de condrocitos y la posterior generación de tejido cartilaginoso mediante ingeniería tisular es un tema básico de investigación. La ingeniería tisular del cartílago es un aspecto fundamental a la hora de desarrollar constructos para la reconstrucción de estructuras conformadas por un esqueleto cartilaginoso como son la tráquea o el septum nasal, ambos términos presentes en la red temática de los condrocitos ^{218,219}. Igualmente, esta red incluye alguno de los puntos más importantes desde la perspectiva de la ingeniería tisular en la generación de tejido cartilaginoso. En este sentido, aparecen las células más empleadas para diferenciar hacia condrocitos, que son las células madre del tejido adiposo ^{220,221}. También encontramos los dos principales biomateriales en el desarrollo de cartílago artificial que son el colágeno y, sobre todo, el alginato ^{222,223}. Este último es un biomaterial muy reportado en la literatura sobre ingeniería tisular del tejido cartilaginoso, ya que sus propiedades se asemejan bastante a la de la matriz cartilaginosa nativa ^{224,225}.

Por último, el conjunto que define la red temática de células madre (*stem-cells*) también resultó ser un tema transversal en este estudio, aunque con menos nodos que en los dos casos anteriores. Se observó un vínculo con los términos “rinología” (*rhinology*) y “lesión de cuerda vocal” (*vocal-fold-injury*), dado el potencial uso de las células madre en la regeneración de mucosa de la cavidad nasal ^{226,227} o de cuerdas vocales alteradas ²²⁸. También se observa relación con las glándulas salivares y la xerostomía, y el fuerte nexa a su vez entre estos dos temas, debido a que una de las principales aplicaciones que se están investigando es su uso para la xerostomía derivada de la alteración de las glándulas salivares, sobre todo en pacientes que han recibido radioterapia en el área de cabeza y cuello ^{229,230}. Curiosamente, su posición dentro del área clínica en el Triángulo de la Biomedicina sugiere que se han probado posibles aplicaciones clínicas del uso de células madre en torno a estas aplicaciones.

Además de los principales temas transversales, el análisis cognitivo realizado permitió destacar algunas otras redes de términos que son especialmente relevantes en la aplicación otorrinolaringológica de la ingeniería tisular. En este sentido, en la red temática de *flap* se establecen las relaciones entre este tema y otros como *nasal*, *grafts*, *mandibular-reconstruction* y *computer-generated-modeling*. Este tema, se encuentra en el límite entre los temas transversales y motores, ya que esta técnica quirúrgica supone, por un lado, un estándar en la cirugía reconstructiva de cabeza y cuello, lo que indica su transversalidad. Pero igualmente, la combinación de dicha técnica con injertos generados por ingeniería tisular (cartílago o hueso) supone una alternativa para desafíos quirúrgicos como la reconstrucción nasal o de la mandíbula, ayudándose para su diseño del modelado asistido por ordenador (CAD-CAM) ^{231,232}, lo cual puede actuar como motor en el desarrollo de futuras terapias de aplicación

otorrinolaringológica. Este se corresponde con la posición más cercana de las redes temáticas al vértice “human”, lo que indica su enorme potencial para su aplicación en la clínica diaria.

La perforación de la membrana timpánica surgió como un tema motor, esto es, que no sólo está dotado de un carácter transversal, sino que además es un tema con gran coherencia interna entre los términos que lo constituyen y, por tanto, con un desarrollo propio y específico elevado. La perforación de la membrana timpánica se trata de una patología prevalente, causada principalmente por traumatismos u otitis medias de repetición, la cual se asocia con pérdida de audición u otorreas constantes ²³³. Esta comorbilidad, aunque leve, afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes. El cierre quirúrgico de estas mediante una cirugía de timpanoplastia tiene una tasa de éxito variable e inconstante ²³⁴. En la red de este tema se encuentran elementos y matrices, como el pegamento de fibrina o esponja de gelatina, y factores de crecimiento derivados de fibroblastos. El empleo de estos compuestos obtenidos mediante técnicas de ingeniería tisular se postula como alternativas a la cirugía convencional para el cierre mínimamente invasivo de perforaciones timpánicas ^{235,236}. Se trata de uno de los temas que encontramos dentro del área de investigación humana en el Triángulo de la Biomedicina, demostrando su desarrollo traslacional con ensayos en humanos. Otro de los hallazgos que confirman el importante papel que tiene la investigación en perforación de la membrana timpánica en la ingeniería tisular otorrinolaringológica es el hecho de que, de los 9 trabajos que fueron identificados como trabajos clínicos según iCite, 5 trataban sobre este problema clínico ^{191,193,235-237}. Esto no sólo refleja el gran interés de este campo de estudio, sino además, el carácter motor para promover la traslación clínica.

En el desarrollo de la estructura cognitiva de la ingeniería tisular otorrinolaringológica también muestra un papel destacado la microtia, situándose en la frontera entre tema altamente desarrollado y tema motor, con un alto número de nodos en su red temática. De hecho, la creación de pabellones auriculares artificialmente para la reconstrucción de microtias o anotias es uno de los temas de investigación más populares y conocidos en la otorrinolaringología ^{238,239}, con el hito en 1997 de la generación de un pabellón auricular humano, mediante ingeniería tisular, en el lomo de una rata ¹⁵¹. Este tema se puede asociar con otro que hemos visto previamente, como es el de condrocitos, pero en este caso se investiga concretamente con condrocitos auriculares para la generación de cartílago similar al presente en un pabellón auricular ^{201,206}. También se puede extraer de la interpretación de la red temática que el diseño por ordenador y la impresión en 3D de estos productos de la ingeniería tisular juega un papel de importancia dentro de este tema de investigación ²⁴⁰. Sin embargo, a pesar de todos estos avances, se trata de un tema que ocupa una posición central en el triángulo de la biomedicina, lo que indica que aún no se ha aplicado su traslación al ser humano.

Dentro de los temas altamente desarrollados, pero con escaso carácter de transversalidad se encuentra la distracción osteogénica, lo que sugiere que son temas importantes pero específicos, esto es, que participan mucho en el desarrollo de esta área, relacionándose menos con el resto de los temas. La distracción osteogénica consiste en creación de tejido óseo *de novo* y se relaciona con cirugía de reconstrucción mandibular ²⁴¹. La reconstrucción laringotraqueal, otro tema de este grupo, se vincula con las estenosis subglóticas y su tratamiento con implantes de cartílago generado artificialmente, evitando así la comorbilidad de obtener injertos de otras localizaciones, como el cartílago costal ^{242,243}. Por último, los oligómeros de colágeno tipo I, que aparecen vinculados a este concepto, se relacionan con la reconstrucción laríngea y la generación de células y tejido muscular esquelético. Este tipo de oligómeros se han empleado en investigaciones para la reconstrucción laríngea mediante la generación de constructos musculares ²⁴⁴.

Finalmente, el único tema que hallamos dentro del cuadrante de temas emergentes o en desuso es el de estenosis traqueal, y dentro de su red temática la reconstrucción de esta mediante tráqueas generadas por ingeniería tisular ²⁴⁵. Para categorizar adecuadamente en tema emergente o en desaparición sería necesaria evaluación prospectiva de la trayectoria de su centralidad, análisis que no se ha podido realizar debido al carácter reciente de este tipo de investigación. La estenosis traqueal o la reconstrucción laringotraqueal se encuentran en una posición más desplazada al vértice animal, lo que indica que, una vez superada la fase de desarrollo *in vitro*, se encuentran en un estadio preclínico y, por tanto, es de esperar que en un futuro próximo empiece la fase de aplicación en humanos. A pesar de ello, su carácter de temas emergentes y muy desarrollados, respectivamente, puede ser un indicio de que las técnicas de reconstrucción laringotraqueal para patologías como la estenosis traqueal, mediante técnicas de ingeniería tisular, pueden ocupar en el futuro un lugar en el ámbito de la investigación clínica humana con posibles aplicaciones clínicas.

El último de los objetivos propuestos en la presente Tesis Doctoral era la evaluación del grado de traslación propiamente dicho del conjunto de documentos objeto de análisis. A este respecto, el módulo de traslación permite identificar y analizar el nivel de investigación en el que se encuentran estos documentos y su potencial traslacional. La media de puntuación en la categoría humano fue de 0,41, esto refleja que la cuarta parte de los documentos analizados se encuentran orientados a un enfoque humano. La media de la categoría “*Animal*” fue de 0.35 mientras que la media de la categoría “*Molecular/cell*” fue más baja muestran el camino natural de una ciencia traslacional en la cual se han conseguido avances. De ello, se puede inferir que la ingeniería tisular aplicada a la otorrinolaringología ha ido superando y dejando atrás la fase de investigación molecular y/o celular y teniendo una base progresiva de experimentos en animales y algunos ensayos clínicos en humanos en el momento presente. Además, se puede comprobar

la evolución prospectiva de la investigación y como la tendencia es desde una localización intermedia de categorías hacia el vértice “Animal”, para luego aumentar la densidad en el vértice “*Human*”. Esto se traduce en el proceso de experimentación clínica, en el cual se comienza a publicar resultados con experimentos en animales y, tras comprobar su efectividad, se comienza a probar en humanos. De los 343 documentos, solo 79 han sido citados por un artículo clínico, es decir, por un ensayo o guía clínica, de los cuales solo 2 tienen más de 5 citas. La media del APT para el resto de los documentos es 25%, lo que implica que la mayoría aún tienen una baja probabilidad de acabar siendo citado por un artículo clínico. Estos resultados reflejan que existen indicios claros de que existe en la actualidad cierto grado de traslación biomédica y que, empieza a ser una realidad la recepción de terapias avanzadas desarrolladas desde la ingeniería tisular hacia una especialidad médico-quirúrgica como la otorrinolaringología. Aunque el proceso de traslación aún se encuentra en una fase intermedia en la que aún existe un gran esfuerzo enfocado en la experimentación animal, siendo el impacto directo en la práctica clínica que tiene la otorrinolaringología aún no muy destacada. Sin embargo, el desarrollo de metodología objetiva, reproducible y cuantificable como la que se propone en la presente Tesis Doctoral resulta fundamental para evaluar dicho proceso de traslación biomédica y, por tanto, redirigir y enfocar los esfuerzos en aquellas aplicaciones y situaciones clínicas que están más próximas de ser mejoradas por el potencial regenerativo de las terapias avanzadas y, en concreto, de la ingeniería tisular.

8. Conclusiones

1. El uso de estrategias de búsqueda previamente empleadas para identificar la producción global sobre ingeniería tisular, combinado con el sistema de categorías que ofrece Web of Science, permitió identificar un cuerpo de documentos constituido por 343 documentos que se encuadran dentro de la otorrinolaringología y que son comunes al área de conocimiento de la ingeniería tisular. El análisis bibliométrico de estos documentos permitió conocer su evolución y establecer los patrones generales de desarrollo, tanto a nivel de tendencias globales como de su marco cognitivo o estructura social.
2. El análisis bibliométrico de los documentos pertenecientes a la intersección entre ingeniería tisular y otorrinolaringología mostró un aumento progresivo de la producción y de las citas recibidas en los últimos tiempos, lo que indica un creciente interés de la comunidad científica por este campo de investigación. La dominancia del artículo original como principal tipología documental junto con el aumento de la producción científica confirma que este campo de estudio se encuentra aún en una fase de producción de conocimiento.
3. El análisis bibliométrico del marco cognitivo de los documentos pertenecientes a la intersección entre ingeniería tisular y otorrinolaringología mediante el empleo de mapas de la ciencia permitió identificar los conceptos más relevantes en esta área de investigación, como son la microtia, la reconstrucción laringotraqueal, la generación de cartílago artificial o el cierre de perforaciones timpánicas. También destacaron otros conceptos transversales como son las matrices, las células madre o los condrocitos.
4. El análisis bibliométrico del marco cognitivo de los documentos pertenecientes a la intersección entre ingeniería tisular y otorrinolaringología mediante el empleo de mapas de la ciencia puso de relieve diferentes líneas de investigación consolidadas, como la generación de cartílago para su uso como injerto en cirugía reconstructiva, la reconstrucción de microtia o el cierre de perforaciones de la membrana timpánica. Esta última área de investigación ocupa la traslación clínica más relevante, situando a la otología como el campo con más avances en ingeniería tisular en otorrinolaringología.
5. El análisis bibliométrico de la estructura social de los documentos pertenecientes a la intersección entre ingeniería tisular y otorrinolaringología mediante el empleo de mapas de la ciencia puso de relieve una distribución irregular de la producción científica por países e instituciones, siendo las instituciones más productivas Universidad de California y la Universidad de Harvard en EEUU, y la Universidad de Kioto en Japón. El análisis de la estructura social mostró un patrón de producción basado en varios núcleos que operan de forma independiente, revelando la ausencia de grandes redes de

colaboración entre los diferentes grupos de trabajo, tanto a nivel nacional, institucional o individual, lo que confirma que se trata de un campo de estudio emergente y aún en desarrollo.

6. El análisis bibliométrico realizado, tanto a nivel de tendencias globales como de análisis de la estructura cognitiva y social, establece una metodología adecuada para establecer las bases de desarrollo de la ingeniería tisular en cualquier otra especialidad médico-quirúrgica y realizar un análisis del grado de traslación de esta disciplina en la práctica clínica.

9. Bibliografía

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993; 260:920-926.
2. Wolter JR, Meyer RF. Sessile macrophages forming clear endothelium-like membrane on inside of successful keratoprosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984; 82:187-202.
3. Santisteban-Espejo A, Campos F, Martin-Piedra Let al. Global Tissue Engineering Trends: A Scientometric and Evolutive Study. *Tissue Eng Pt A* 2018; 24:1504-1517.
4. Vacanti JP. Beyond transplantation. Third annual Samuel Jason Mixter lecture. *Arch Surg* 1988; 123:545-549.
5. Vacanti CA. The history of tissue engineering. *J Cell Mol Med* 2006; 10:569-576.
6. Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. *Nat Mater* 2009; 8:457-470.
7. Santisteban-Espejo A, Campos F, Chato-Astrain Jet al. Identification of Cognitive and Social Framework of Tissue Engineering by Science Mapping Analysis. *Tissue Eng Part C-Me* 2019; 25:37-48.
8. Martin-Piedra MA, Santisteban-Espejo A, Moral-Munoz JAet al. An Evolutive and Scientometric Research on Tissue Engineering Reviews. *Tissue Eng Pt A* 2020; 26:569-577.
9. Campos A. *Cuerpo, Histología y Medicina. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular.* Real Academia Nacional de Medicina, 2004.
10. Carrel A, Burrows MT. Cultivation of Tissues in Vitro and Its Technique. *J Exp Med* 1911; 13:387-396.
11. Shimojo AAM, Rodrigues ICP, Perez AGM, Souto EMB, Gabriel LP, Webster T. Scaffolds for Tissue Engineering: A State-of-the-Art Review Concerning Types, Properties, Materials, Processing, and Characterization *Racing for the Surface: Springer International Publishing*, 2020:647-676.
12. Cilento BG, Freeman MR, Schneck FX, Retik AB, Atala A. Phenotypic and cytogenetic characterization of human bladder urothelia expanded in vitro. *J Urol* 1994; 152:665-670.
13. Sun D, Huang Z, Xu Jet al. HaCaT-conditioned medium supplemented with the small molecule inhibitors SB431542 and CHIR99021 and the growth factor PDGF-AA prevents the dedifferentiation of dermal papilla cells in vitro. *Mol Med Rep* 2021; 23.
14. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100:157-168.
15. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SSet al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282:1145-1147.
16. McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997; 276:66-71.
17. Clark AT, Bodnar MS, Fox Met al. Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Hum Mol Genet* 2004; 13:727-739.
18. Xu RH, Chen X, Li DSet al. BMP4 initiates human embryonic stem cell differentiation to trophoblast. *Nat Biotechnol* 2002; 20:1261-1264.
19. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SCet al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-147.
20. Garzon I, Chato-Astrain J, Campos Fet al. Expanded Differentiation Capability of Human Wharton's Jelly Stem Cells Toward Pluripotency: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev* 2020; 26:301-312.
21. Pappa KI, Anagnou NP. Novel sources of fetal stem cells: where do they fit on the developmental continuum? *Regen Med* 2009; 4:423-433.
22. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 1970; 3:393-403.
23. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9:641-650.

24. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; 100:1249-1260.
25. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur Cet al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood* 2003; 102:1548-1549.
26. Miura M, Gronthos S, Zhao Met al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:5807-5812.
27. Pei M, He F, Vunjak-Novakovic G. Synovium-derived stem cell-based chondrogenesis. *Differentiation* 2008; 76:1044-1056.
28. Zhang S, Wang D, Estrov Z, Raj S, Willerson JT, Yeh ET. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes in vivo. *Circulation* 2004; 110:3803-3807.
29. Saltzman WM, Olbricht WL. Building drug delivery into tissue engineering. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1:177-186.
30. DiMuzio P, Tulenko T. Tissue engineering applications to vascular bypass graft development: the use of adipose-derived stem cells. *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl A:A99-103.
31. Rosier RN, O'Keefe RJ, Crabb ID, Puzas JE. Transforming growth factor beta: an autocrine regulator of chondrocytes. *Connect Tissue Res* 1989; 20:295-301.
32. Kitajima T, Sakuragi M, Hasuda H, Ozu T, Ito Y. A chimeric epidermal growth factor with fibrin affinity promotes repair of injured keratinocyte sheets. *Acta Biomater* 2009; 5:2623-2632.
33. Schneider RK, Puellen A, Kramann Ret al. The osteogenic differentiation of adult bone marrow and perinatal umbilical mesenchymal stem cells and matrix remodelling in three-dimensional collagen scaffolds. *Biomaterials* 2010; 31:467-480.
34. Lan Levengood SK, Polak SJ, Poellmann MJ et al. The effect of BMP-2 on micro- and macroscale osteointegration of biphasic calcium phosphate scaffolds with multiscale porosity. *Acta Biomater* 2010; 6:3283-3291.
35. Solorio L, Zwolinski C, Lund AW, Farrell MJ, Stegemann JP. Gelatin microspheres crosslinked with genipin for local delivery of growth factors. *J Tissue Eng Regen Med* 2010; 4:514-523.
36. Cruz DM, Ivirico JL, Gomes M Met al. Chitosan microparticles as injectable scaffolds for tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med* 2008; 2:378-380.
37. Kumari A, Yadav SK, Pakade YB, Singh B, Yadav SC. Development of biodegradable nanoparticles for delivery of quercetin. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 80:184-192.
38. Yang C, Zhang Z, Gan L, Zhang L, Yang L, Wu P. Application of Biomedical Microspheres in Wound Healing. *Int J Mol Sci* 2023; 24.
39. Xiao L, Gao D, Zhang Y, Liu C, Yin Z. Codelivery of TGF-beta1 and anti-miR-141 by PLGA microspheres inhibits progression of intervertebral disc degeneration. *J Orthop Surg Res* 2023; 18:17.
40. Lee H, Yeo M, Ahn Set al. Designed hybrid scaffolds consisting of polycaprolactone microstrands and electrospun collagen-nanofibers for bone tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011; 97:263-270.
41. Johnson PJ, Tatara A, McCreedy DA, Shiu A, Sakiyama-Elbert SE. Tissue-engineered fibrin scaffolds containing neural progenitors enhance functional recovery in a subacute model of SCI. *Soft Matter* 2010; 6:5127-5137.
42. PP BM, Pedro AJ, Peterbauer A, Gabriel C, Redl H, Reis RL. Chitosan particles agglomerated scaffolds for cartilage and osteochondral tissue engineering approaches with adipose tissue derived stem cells. *J Mater Sci Mater Med* 2005; 16:1077-1085.
43. Badami AS, Kreke MR, Thompson MS, Riffle JS, Goldstein AS. Effect of fiber diameter on spreading, proliferation, and differentiation of osteoblastic cells on electrospun poly(lactic acid) substrates. *Biomaterials* 2006; 27:596-606.

44. Boland ED, Telemeco TA, Simpson DG, Wnek GE, Bowlin GL. Utilizing acid pretreatment and electrospinning to improve biocompatibility of poly(glycolic acid) for tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004; 71:144-152.
45. Agrawal CM, Ray RB. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *J Biomed Mater Res* 2001; 55:141-150.
46. Uyar T, Havelund R, Hacaloglu J, Zhou X, Besenbacher F, Kingshott P. The formation and characterization of cyclodextrin functionalized polystyrene nanofibers produced by electrospinning. *Nanotechnology* 2009; 20:125605.
47. Vanderburgh J, Sterling JA, Guelcher SA. 3D Printing of Tissue Engineered Constructs for In Vitro Modeling of Disease Progression and Drug Screening. *Ann Biomed Eng* 2017; 45:164-179.
48. Vasiliadis AV, Katakalos K. The Role of Scaffolds in Tendon Tissue Engineering. *J Funct Biomater* 2020; 11.
49. Vega SL, Kwon MY, Burdick JA. Recent advances in hydrogels for cartilage tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2017; 33:59-75.
50. Stanovici J, Le Nail LR, Brennan MA et al. Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Curr Res Transl Med* 2016; 64:83-90.
51. Ren K, He C, Xiao C, Li G, Chen X. Injectable glycopolymer hydrogels as biomimetic scaffolds for cartilage tissue engineering. *Biomaterials* 2015; 51:238-249.
52. Lee AY, Mahler N, Best C, Lee YU, Breuer CK. Regenerative implants for cardiovascular tissue engineering. *Transl Res* 2014; 163:321-341.
53. 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:e284.
54. Cuende N, Izeta A. Clinical translation of stem cell therapies: a bridgeable gap. *Cell Stem Cell* 2010; 6:508-512.
55. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells* 2020; 9:1622.
56. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006; 367:1241-1246.
57. Rico-Sanchez L, Garzon I, Gonzalez-Andrades Met et al. Successful development and clinical translation of a novel anterior lamellar artificial cornea. *J Tissue Eng Regen Med* 2019; 13:2142-2154.
58. Egea-Guerrero JJ, Carmona G, Correa E et al. Transplant of Tissue-Engineered Artificial Autologous Human Skin in Andalusia: An Example of Coordination and Institutional Collaboration. *Transplant Proc* 2019; 51:3047-3050.
59. Martin-Piedra MA, Alaminos M, Fernandez-Valades-Gamez Ret et al. Development of a multilayered palate substitute in rabbits: a histochemical ex vivo and in vivo analysis. *Histochem Cell Biol* 2017; 147:377-388.
60. Blanco-Elices C, Chato-Astrain J, Oyonarte Set et al. Generation of a novel model of bioengineered human oral mucosa with increased vascularization potential. *J Periodontal Res* 2021; 56:1116-1131.
61. Soroush E, Mohammadpour Z, Kharaziha M, Bakhsheshi-Rad HR, Berto F. Polysaccharides-based nanofibrils: From tissue engineering to biosensor applications. *Carbohydr Polym* 2022; 291:119670.
62. Li YE, Lee IC. The Current Trends of Biosensors in Tissue Engineering. *Biosensors (Basel)* 2020; 10:88.
63. Benam KH, Dauth S, Hassell Bet et al. Engineered in vitro disease models. *Annu Rev Pathol* 2015; 10:195-262.

64. Su T, Liang L, Zhang Let al. Retinal organoids and microfluidic chip-based approaches to explore the retinitis pigmentosa with USH2A mutations. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10:939774.
65. Mousavi A, Stefanek E, Jafari Aet al. Tissue-engineered heart chambers as a platform technology for drug discovery and disease modeling. *Biomater Adv* 2022; 138:212916.
66. Ma X, Liu J, Zhu Wet al. 3D bioprinting of functional tissue models for personalized drug screening and in vitro disease modeling. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; 132:235-251.
67. Moharamzadeh K, Colley H, Murdoch Cet al. Tissue-engineered oral mucosa. *J Dent Res* 2012; 91:642-650.
68. Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet* 2018; 19:671-687.
69. Bartfeld S, Clevers H. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95:729-738.
70. Law JX, Liau LL, Aminuddin BS, Ruszymah BH. Tissue-engineered trachea: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 91:55-63.
71. Casarin M, Morlacco A, Dal Moro F. Tissue Engineering and Regenerative Medicine in Pediatric Urology: Urethral and Urinary Bladder Reconstruction. *Int J Mol Sci* 2022; 23:6360.
72. Kabir W, Di Bella C, Jo I, Gould D, Choong PFM. Human Stem Cell Based Tissue Engineering for In Vivo Cartilage Repair: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev* 2021; 27:74-93.
73. Wehling M. Translational medicine: Can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"? *European Journal of Clinical Pharmacology: Eur J Clin Pharmacol*, 2006:91-95.
74. National Institutes of H. National Center for Advancing Translational Sciences: About the CTSA program, 2016.
75. Translational Research Working Group of the National Cancer Advisory B, Health Nio. Transforming Translation—Harnessing Discovery for Patient and Public Benefit, 2007:1-11.
76. Sung NS, Crowley WF, Genel Met al. Central Challenges Facing the National Clinical Research Enterprise *Journal of the American Medical Association: JAMA*, 2003:1278-1287.
77. Han X, Williams SR, Zuckerman BL. A snapshot of translational research funded by the National Institutes of Health (NIH): A case study using behavioral and social science research awards and Clinical and Translational Science Awards funded publications. *PLoS One* 2018; 13:e0196545.
78. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LSet al. Defining translational research: implications for training. *Acad Med* 2010; 85:470-475.
79. Nih. Advancing Scientific Discoveries Nationwide to Improve Health 2006.
80. Narin F, Pinski G, Gee HH. Structure of the Biomedical Literature. *J Am Soc Inform Sci* 1976; 27:25-45.
81. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: How can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine*, 2007:665-674.
82. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research - "Blue highways" on the NIH roadmap *Journal of the American Medical Association: JAMA*, 2007:403-406.
83. Dougherty D, Conway PH. The "3T's" road map to transform US health care: The "how" of high-quality care *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2008:2319-2321.

84. Surkis A, Hogle JA, DiazGranados Det al. Classifying publications from the clinical and translational science award program along the translational research spectrum: a machine learning approach. *J Transl Med* 2016; 14:235.
85. Rajan A, Sullivan R, Bakker S, van Harten WH. Critical appraisal of translational research models for suitability in performance assessment of cancer centers. *Oncologist* 2012; 17:e48-57.
86. Fort DG, Herr TM, Shaw PL, Gutzman KE, Starren JB. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci* 2017; 1:60-66.
87. Feeney MK, Johnson T, Welch EW. Methods for identifying translational researchers. *Eval Health Prof* 2014; 37:3-18.
88. Trochim W, Kane C, Graham MJ, Pincus HA. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci* 2011; 4:153-162.
89. Kim YH, Levine AD, Nehl EJ, Walsh JP. A Bibliometric Measure of Translational Science. *Scientometrics* 2020; 125:2349-2382.
90. Butler D. Translational research: Crossing the valley of death *Nature*: Nature Publishing Group, 2008:840-842.
91. National Institutes of H. A Decade of Discovery. The NIH Roadmap and Common Fund. 2008.
92. Leshner AI, Terry SF, Schultz AM, Liverman CT. The CTSA program at NIH: Opportunities for advancing clinical and translational research. National Academies Press, 2013.
93. Center for Advancing Translational Sciences N. Funded activities under the NCATS Clinical and Translational Science Awards (CTSA) Program NCATS Clinical and Translational Science Awards Program 2014:2019-2019.
94. Medical Research C. Translational research - Funding - Medical Research Council, 2017.
95. McElroy SP, Jones PS, Barrault DV. The SULSA Assay Development Fund: accelerating translation of new biology from academia to pharma *Drug Discovery Today*, 2017:199-203.
96. About – EATRIS.
97. Blümel C. Translational research in the science policy debate: a comparative analysis of documents. *Science and Public Policy* 2018; 45:24-35.
98. McLellan AT, Kushner H, Metzger Det al. *Tri Advances*.
99. Williams S. Building a translational medicine powerhouse in China | *Science* | AAAS *Science*, 2016.
100. Zhang Y, Wang L, Diao T. The quantitative evaluation of the Clinical and Translational Science Awards (CTSA) program based on science mapping and scientometric analysis. *Clin Transl Sci* 2013; 6:452-457.
101. Dembe AE, Lynch MS, Gugiu PC, Jackson RD. The translational research impact scale: development, construct validity, and reliability testing. *Eval Health Prof* 2014; 37:50-70.
102. Kane C, Rubio D, Trochim W. Evaluating translational research. *Translational Medicine - What, Why and How: An International Perspective* 2012; 3:110-119.
103. Grant J, Cottrell R, Cluzeau F, Fawcett G. Evaluating "payback" on biomedical research from papers cited in clinical guidelines: applied bibliometric study. *BMJ* 2000; 320:1107-1111.
104. Williams RS, Lotia S, Holloway AK, Pico AR. From Scientific Discovery to Cures: Bright Stars within a Galaxy *Cell*: Cell Press, 2015:21-23.
105. Luke DA, Sarli CC, Suiter AMet al. The Translational Science Benefits Model: A New Framework for Assessing the Health and Societal Benefits of Clinical and Translational Sciences. *Clin Transl Sci* 2018; 11:77-84.
106. Dodson SE, Kukic I, Scholl L, Pelfrey CM, Trochim WM. A protocol for retrospective translational science case studies of health interventions. *J Clin Transl Sci* 2020; 5:e22.

107. Rollins L, Llewellyn N, Ngaiza M, Nehl E, Carter DR, Sands JM. Using the payback framework to evaluate the outcomes of pilot projects supported by the Georgia Clinical and Translational Science Alliance. *J Clin Transl Sci* 2020; 5:e48.
108. Hutchins BI, Davis MT, Meseroll RA, Santangelo GM. Predicting translational progress in biomedical research. *PLoS Biol* 2019; 17:e3000416.
109. Smith C, Baveja R, Grieb T, Mashour GA. Toward a science of translational science. *J Clin Transl Sci* 2017; 1:253-255.
110. Ihli MI. Acknowledgement Lag and Impact : Domain Differences in Published Research Supported by the National Science Foundation, 2016.
111. Small H, Rorvig ME, Lunin LF. Visualizing science by citation mapping. *J Am Soc Inform Sci* 1999; 50:799-813.
112. Urlings MJE, Duyx B, Swaen GMH, Bouter LM, Zeegers MP. Citation bias and other determinants of citation in biomedical research: findings from six citation networks. *J Clin Epidemiol* 2021; 132:71-78.
113. Li D, Azoulay P, Sampat BN. The applied value of public investments in biomedical research. *Science* 2017; 356:78-81.
114. Llewellyn N, Carter DR, DiazGranados D, Pelfrey C, Rollins L, Nehl EJ. Scope, Influence, and Interdisciplinary Collaboration: The Publication Portfolio of the NIH Clinical and Translational Science Awards (CTSA) Program From 2006 Through 2017. *Eval Health Prof* 2020; 43:169-179.
115. 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 *Departamento de Teoría e Historia de la Educación*: Universidad de Barcelona, 2000.
116. Brookes BC. Bradford's law and the bibliography of science. *Nature* 1969; 224:953-956.
117. Kawamura M, Thomas CD, Tsurumoto A, Sasahara H, Kawaguchi Y. Lotka's law and productivity index of authors in a scientific journal. *J Oral Sci* 2000; 42:75-78.
118. Sancho R. Indicadores bibliométricos utilizados en la evaluación de la ciencia y la tecnología. Revisión bibliográfica: Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España), 1990.
119. Cobo MJ, López-Herrera AG, Herrera-Viedma E, Herrera F. SciMAT: A new science mapping analysis software tool. *J Am Soc Inf Sci Tec* 2012; 63:1609-1630.
120. Moral-Munoz JA, Carballo-Costa L, Herrera-Viedma E, Cobo MJ. Production Trends, Collaboration, and Main Topics of the Integrative and Complementary Oncology Research Area: A Bibliometric Analysis. *Integr Cancer Ther* 2019; 18:1534735419846401.
121. Padilla-Cabello J, Santisteban-Espejo A, Heradio R, Cobo MJ, Martin-Piedra MA, Moral-Munoz JA. Methods for identifying biomedical translation: a systematic review. *Am J Transl Res* 2022; 14:2697-2708.
122. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement *PLoS Medicine*: Public Library of Science, 2009:e1000097-e1000097.
123. Ke Q. Identifying translational science through embeddings of controlled vocabularies. *J Am Med Inform Assoc* 2019; 26:516-523.
124. Weber GM. Identifying translational science within the triangle of biomedicine. *J Transl Med* 2013; 11:126.
125. Santangelo GM. Article-level assessment of influence and translation in biomedical research. *Mol Biol Cell* 2017; 28:1401-1408.
126. Hutchins BI, Yuan X, Anderson JM, Santangelo GM. Relative Citation Ratio (RCR): A New Metric That Uses Citation Rates to Measure Influence at the Article Level. *PLoS Biol* 2016; 14:e1002541.

127. Tatonetti NP. Translational medicine in the Age of Big Data. *Brief Bioinform* 2019; 20:457-462.
128. Hsu YY, Clyne M, Wei CH, Khoury MJ, Lu Z. Using deep learning to identify translational research in genomic medicine beyond bench to bedside. *Database (Oxford)* 2019; 2019:1-6.
129. Major V, Surkis A, Aphinyanaphongs Y. Utility of General and Specific Word Embeddings for Classifying Translational Stages of Research. *AMIA Annu Symp Proc* 2018; 2018:1405-1414.
130. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface* 2018; 15.
131. Rosas SR, Schouten JT, Cope MT, Kagan JM. Modeling the dissemination and uptake of clinical trials results. *Res Eval* 2013; 22:179-186.
132. Schneider M, Kane CM, Rainwater Jet al. Feasibility of common bibliometrics in evaluating translational science. *J Clin Transl Sci* 2017; 1:45-52.
133. Nogueira JF, Jr., Hermann DR, Americo Rdos R, Barauna Filho IS, Stamm AE, Pignatari SS. A brief history of otorhinolaryngology: otology, laryngology and rhinology. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73:693-703.
134. Álamo POD. Apuntes sobre la historia de la Otorrinolaringología *MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS*, 2018.
135. Mudry A, Pirsig W, Weir N. History of otorhinolaryngology (ORL) in different European countries between 1880 and 1920. *J Laryngol Otol Suppl* 2005:1-2.
136. Weir N. Otorhinolaryngology. *Postgrad Med J* 2000; 76:65-69.
137. Ullman EV. Life of Alfonso Corti. *AMA Arch Otolaryngol* 1951; 54:1-28.
138. Negus V. Sir Harold Gillies. *Arch Otolaryngol* 1966; 83:372-378.
139. Ribeiro L, Castro E, Ferreira Met al. The concepts and applications of tissue engineering in otorhinolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66:43-48.
140. Friedel G, Kyriss T, Leitenberger A, Toomes H. Long-term results after 110 tracheal resections. *Ger Med Sci* 2003; 1:Doc10.
141. Ferguson DJ, Wild JJ, Wangenstein OH. Experimental resection of the trachea. *Surgery* 1950; 28:597-619.
142. Rethi A. An operation for cicatricial stenosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1956; 70:283-293.
143. Hoetzenecker K, Schweiger T, Denk-Linnert DM, Klepetko W. Pediatric airway surgery. *J Thorac Dis* 2017; 9:1663-1671.
144. Elsayed H, Mostafa AM, Soliman S, Shoukry T, El-Nori AA, El-Bawab HY. First-line tracheal resection and primary anastomosis for postintubation tracheal stenosis. *Ann R Coll Surg Engl* 2016; 98:425-430.
145. Macchiarini P, Jungebluth P, Go Tet al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372:2023-2030.
146. Weidenbecher M, Tucker HM, Awadallah A, Dennis JE. Fabrication of a neotrachea using engineered cartilage. *Laryngoscope* 2008; 118:593-598.
147. Park SS. Reconstruction of nasal defects larger than 1.5 centimeters in diameter. *Laryngoscope* 2000; 110:1241-1250.
148. Nagata S. Modification of the stages in total reconstruction of the auricle: Part I. Grafting the three-dimensional costal cartilage framework for lobule-type microtia. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:221-230; discussion 267-228.
149. Staudenmaier R. [Optimized auricular reconstruction with autologous cartilage. Experience from 120 cases]. *HNO* 2006; 54:749-755.
150. Uppal RS, Sabbagh W, Chana J, Gault DT. Donor-site morbidity after autologous costal cartilage harvest in ear reconstruction and approaches to reducing donor-site contour deformity. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121:1949-1955.

151. Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100:297-302; discussion 303-294.
152. Yanaga H, Imai K, Fujimoto T, Yanaga K. Generating ears from cultured autologous auricular chondrocytes by using two-stage implantation in treatment of microtia. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:817-825.
153. Zeng Y, Wu W, Yu H, Yang J, Chen G. Silicone implant in augmentation rhinoplasty. *Ann Plast Surg* 2002; 49:495-499.
154. Ham J, Miller PJ. Expanded polytetrafluoroethylene implants in rhinoplasty: literature review, operative techniques, and outcome. *Facial Plast Surg* 2003; 19:331-339.
155. Skouras A, Skouras G, Karypidis D, Asimakopoulou FA. The use of Medpor(c) alloplastic material in rhinoplasty: experience and outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65:35-42.
156. Ishida LC, Ishida J, Henrique Ishida L, Passos AP, Vieira JC, Ferreira MC. Total reconstruction of the alar cartilages with a partially split septal cartilage graft. *Ann Plast Surg* 2000; 45:481-484.
157. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:938-946.
158. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjogren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:471-477.
159. Aframian DJ, Cukierman E, Nikolovski J, Mooney DJ, Yamada KM, Baum BJ. The growth and morphological behavior of salivary epithelial cells on matrix protein-coated biodegradable substrata. *Tissue Eng* 2000; 6:209-216.
160. Hoffman MP, Kibbey MC, Letterio JJ, Kleinman HK. Role of laminin-1 and TGF-beta 3 in acinar differentiation of a human submandibular gland cell line (HSG). *J Cell Sci* 1996; 109 (Pt 8):2013-2021.
161. Aframian DJ, Tran SD, Cukierman E, Yamada KM, Baum BJ. Absence of tight junction formation in an allogeneic graft cell line used for developing an engineered artificial salivary gland. *Tissue Eng* 2002; 8:871-878.
162. Sato A, Okumura K, Matsumoto Set al. Isolation, tissue localization, and cellular characterization of progenitors derived from adult human salivary glands. *Cloning Stem Cells* 2007; 9:191-205.
163. Aframian DJ, Palmon A. Current status of the development of an artificial salivary gland. *Tissue Eng Part B Rev* 2008; 14:187-198.
164. Yang TL, Young TH. Chitosan cooperates with mesenchyme-derived factors in regulating salivary gland epithelial morphogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 13:2853-2863.
165. Joraku A, Sullivan CA, Yoo J, Atala A. In-vitro reconstitution of three-dimensional human salivary gland tissue structures. *Differentiation* 2007; 75:318-324.
166. Emerick KS, Teknos TN. State-of-the-art mandible reconstruction using revascularized free-tissue transfer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7:1781-1788.
167. Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:616-624.
168. Duailibi MT, Duailibi SE, Young CS, Bartlett JD, Vacanti JP, Yelick PC. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *J Dent Res* 2004; 83:523-528.
169. Martin-Piedra MA, Girones-Camarasa B, Espana-Lopez Aet al. Usefulness of a Nanostructured Fibrin-Agarose Bone Substitute in a Model of Severely Critical Mandible Bone Defect. *Polymers (Basel)* 2021; 13.
170. Seipel MMO. Assessing Publication for Tenure. *J Soc Work Educ* 2014; 39:79-88.

171. Hodge DR, Lacasse JR. Ranking Disciplinary Journals with the Google Scholar H-Index: A New Tool for Constructing Cases for Tenure, Promotion, and Other Professional Decisions. *J Soc Work Educ* 2013; 47:579-596.
172. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:16569-16572.
173. Carballo-Costa L, Michaleff ZA, Costas R, Quintela-Del-Rio A, Vivas-Costa J, Moseley AM. Evolution of the thematic structure and main producers of physical therapy interventions research: A bibliometric analysis (1986 to 2017). *Braz J Phys Ther* 2022; 26:100429.
174. Zacca-González G, Chinchilla-Rodríguez Z, Vargas-Quesada B. Medical scientific output and specialization in Latin American countries. *Scientometrics* 2018; 115:1635-1650.
175. Moral-Munoz JA, Lucena-Anton D, Perez-Cabezas V, Carmona-Barrientos I, Gonzalez-Medina G, Ruiz-Molinero C. Highly cited papers in Microbiology: identification and conceptual analysis. *FEMS Microbiol Lett* 2018; 365.
176. Bank TW. GDP (current US\$). Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD>.
177. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM. Worldwide research productivity of paracetamol (acetaminophen) poisoning: a bibliometric analysis (2003-2012). *Hum Exp Toxicol* 2015; 34:12-23.
178. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* 2010; 84:523-538.
179. Sweileh WM, Al-Jabi SW, Sawalha AF, AbuTaha AS, Zyoud SH. Bibliometric analysis of medicine-related publications on poverty (2005-2015). *Springerplus* 2016; 5:1888.
180. Nees Jan van Eck FF, and Jan van den Berg. Visualizing Concept Associations Using Concept Density Maps. Faculty of Economics, Erasmus University Rotterdam 2006.
181. Borg I, Groenen PJF. *Modern Multidimensional Scaling: Theory and Applications*. Springer, 2005.
182. NIH. iCite. Available at: <https://icite.od.nih.gov/>. 2021.
183. 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; 22:409-418.
184. Li Y, Liu B. [Front cover]. *IEEE T Pattern Anal* 2007; 29:c1-c1.
185. 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; 22:155-205.
186. Callon M, Courtial J-P, Turner WA, Bauin S. From translations to problematic networks: An introduction to co-word analysis. *Soc Sci Inform* 2016; 22:191-235.
187. Coulter N, Monarch I, Konda S. Software engineering as seen through its research literature: A study in co-word analysis. *J Am Soc Inform Sci* 1998; 49:1206-1223.
188. Cobo MJ, López-Herrera AG, Herrera-Viedma E, Herrera F. An approach for detecting, quantifying, and visualizing the evolution of a research field: A practical application to the Fuzzy Sets Theory field. *J Informetr* 2011; 5:146-166.
189. Pflugst BE, Zhou N, Colesa DJ et al. Importance of cochlear health for implant function. *Hear Res* 2015; 322:77-88.
190. Hakuba N, Iwanaga M, Tanaka S et al. Basic fibroblast growth factor combined with atelocollagen for closing chronic tympanic membrane perforations in 87 patients. *Otol Neurotol* 2010; 31:118-121.
191. Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hirano S, Ito J. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol* 2011; 32:1218-1223.
192. Kelley PE, Scholes MA. Microtia and congenital aural atresia. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40:61-80, vi.

193. Silveira FC, Pinto FC, Caldas Neto Sda S, Leal Mde C, Cesario J, Aguiar JL. Treatment of tympanic membrane perforation using bacterial cellulose: a randomized controlled trial. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82:203-208.
194. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K et al. Regeneration of the vocal fold using autologous mesenchymal stem cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112:915-920.
195. Niermeyer WL, Rodman C, Li MM, Chiang T. Tissue engineering applications in otolaryngology-The state of translation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020; 5:630-648.
196. Salgado AJ, Oliveira JM, Martins A et al. Tissue engineering and regenerative medicine: past, present, and future. *Int Rev Neurobiol* 2013; 108:1-33.
197. Katari R, Peloso A, Orlando G. Tissue engineering and regenerative medicine: semantic considerations for an evolving paradigm. *Front Bioeng Biotechnol* 2014; 2:57.
198. Wang H, Yu Y, Wang K, Sun H. Bibliometric Insights in Advances of Anaplastic Thyroid Cancer: Research Landscapes, Turning Points, and Global Trends. *Front Oncol* 2021; 11:769807.
199. Venable GT, Shepherd BA, Loftis CM et al. Bradford's law: identification of the core journals for neurosurgery and its subspecialties. *J Neurosurg* 2016; 124:569-579.
200. Saunders TFC, Rymer BC, McNamara KJ. A global bibliometric analysis of otolaryngology: Head and neck surgery literature. *Clin Otolaryngol* 2017; 42:1338-1342.
201. Ishak MF, See GB, Hui CK et al. The formation of human auricular cartilage from microtic tissue: An in vivo study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79:1634-1639.
202. Fishman JM, Long J, Gugatschka M et al. Stem cell approaches for vocal fold regeneration. *Laryngoscope* 2016; 126:1865-1870.
203. Graupp M, Bachna-Rotter S, Gerstenberger C et al. The unsolved chapter of vocal fold scars and how tissue engineering could help us solve the problem. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273:2279-2284.
204. İnönü E. The influence of cultural factors on scientific production. *Scientometrics* 2003; 56:137-146.
205. Vinkler P. Correlation between the structure of scientific research, scientometric indicators and GDP in EU and non-EU countries. *Scientometrics* 2007; 74:237-254.
206. Kamil SH, Vacanti MP, Vacanti CA, Eavey RD. Microtia chondrocytes as a donor source for tissue-engineered cartilage. *Laryngoscope* 2004; 114:2187-2190.
207. Chang AA, Reuther MS, Briggs KK et al. In vivo implantation of tissue-engineered human nasal septal neocartilage constructs: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146:46-52.
208. Omori K, Nakamura T, Kanemaru S et al. Regenerative medicine of the trachea: the first human case. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:429-433.
209. Omori K, Tada Y, Suzuki T et al. Clinical application of in situ tissue engineering using a scaffolding technique for reconstruction of the larynx and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:673-678.
210. Bozeman BC, E. Scientists' collaboration strategies: implications for scientific and technical human capital. *Research Policy* 2004; 33:599-616.
211. Newman ME. Coauthorship networks and patterns of scientific collaboration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 Suppl 1:5200-5205.
212. Leydesdorff L, Wagner CS, Park H-W, Adams J. International collaboration in science: the global map and the network. *El Profesional de la Informacion* 2013; 22:87-95.
213. Research collaborations bring big rewards: the world needs more. *Nature* 2021; 594:301-302.
214. Maher B, Van Noorden R. How the COVID pandemic is changing global science collaborations. *Nature* 2021; 594:316-319.

215. Batioglu-Karaaltin A, Ovali E, Karaaltin MVet al. Decellularization of Trachea With Combined Techniques for Tissue-Engineered Trachea Transplantation. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2019; 12:86-94.
216. Kishimoto M, Kanemaru S, Yamashita Met al. Cranial bone regeneration using a composite scaffold of Beta-tricalcium phosphate, collagen, and autologous bone fragments. *Laryngoscope* 2006; 116:212-216.
217. Umeda H, Kanemaru S, Yamashita Met al. In situ tissue engineering of canine skull with guided bone regeneration. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:1509-1518.
218. Homicz MR, Chia SH, Schumacher BLet al. Human septal chondrocyte redifferentiation in alginate, polyglycolic acid scaffold, and monolayer culture. *Laryngoscope* 2003; 113:25-32.
219. Zhang H, Voytik-Harbin S, Brookes Set al. Use of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for creation of laryngeal cartilage. *Laryngoscope* 2018; 128:E123-E129.
220. Morrison RJ, Nasser HB, Kashlan KNet al. Co-culture of adipose-derived stem cells and chondrocytes on three-dimensionally printed bioscaffolds for craniofacial cartilage engineering. *Laryngoscope* 2018; 128:E251-E257.
221. Estes BT, Diekman BO, Gimble JM, Guilak F. Isolation of adipose-derived stem cells and their induction to a chondrogenic phenotype. *Nat Protoc* 2010; 5:1294-1311.
222. Raghav PK, Mann Z, Ahlawat S, Mohanty S. Mesenchymal stem cell-based nanoparticles and scaffolds in regenerative medicine. *Eur J Pharmacol* 2022; 918:174657.
223. Tarassoli SP, Jessop ZM, Jovic T, Hawkins K, Whitaker IS. Candidate Bioinks for Extrusion 3D Bioprinting-A Systematic Review of the Literature. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9:616753.
224. Sahoo DR, Biswal T. Alginate and its application to tissue engineering. *SN Applied Sciences* 2021; 3.
225. Yang X, Lu Z, Wu H, Li W, Zheng L, Zhao J. Collagen-alginate as bioink for three-dimensional (3D) cell printing based cartilage tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2018; 83:195-201.
226. Prokopakis E, Doulaptsi M, Karatzanis A, Kawauchi H. Clinical Applications for Tissue Engineering in Rhinology. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2019; 57:39-41.
227. Vats A, Birchall M. Stem cells and regenerative medicine: potentials and realities for rhinology. *Rhinology* 2010; 48:259-264.
228. Long JL. Tissue engineering for treatment of vocal fold scar. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18:521-525.
229. Rotter N, Schwarz S, Jakob M, Brandau S, Wollenberg B, Lang S. [Salivary gland stem cells : Can they restore radiation-induced salivary gland dysfunction?]. *HNO* 2010; 58:556-563.
230. Elsaadany B, Zakaria M, Mousa MR. Transplantation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Preserve the Salivary Glands Structure after Head and Neck Radiation in Rats. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7:1588-1592.
231. Pare A, Bossard A, Laure B, Weiss P, Gauthier O, Corre P. Reconstruction of segmental mandibular defects: Current procedures and perspectives. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019; 4:587-596.
232. Oseni A, Crowley C, Lowdell M, Birchall M, Butler PE, Seifalian AM. Advancing nasal reconstructive surgery: the application of tissue engineering technology. *J Tissue Eng Regen Med* 2012; 6:757-768.
233. Pannu KK, Chadha S, Kumar D, Preeti. Evaluation of hearing loss in tympanic membrane perforation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 63:208-213.
234. Brar S, Watters C, Winters R. Tympanoplasty *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2023.

235. Kanemaru SI, Kanai R, Yoshida M, Kitada Y, Omae K, Hirano S. Application of Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation With Cholesteatoma, Tumor, or Severe Calcification. *Otol Neurotol* 2018; 39:438-444.
236. Omae K, Kanemaru SI, Nakatani E et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44:664-671.
237. Roosli C, von Buren T, Gassmann NB, Huber AM. The impact of platelet-derived growth factor on closure of chronic tympanic membrane perforations: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2011; 32:1224-1229.
238. Bhamare N, Tardalkar K, Khadilkar A, Parulekar P, Joshi MG. Tissue engineering of human ear pinna. *Cell Tissue Bank* 2022; 23:441-457.
239. Wang W, Dong X, Qu J, Lin Y, Liu L. Bibliometric Analysis of Microtia-Related Publications From 2006 to 2020. *Ear Nose Throat J* 2021:1455613211037641.
240. Chang B, Cornett A, Nourmohammadi Z et al. Hybrid Three-Dimensional-Printed Ear Tissue Scaffold With Autologous Cartilage Mitigates Soft Tissue Complications. *Laryngoscope* 2021; 131:1008-1015.
241. Chanowski EJ, Sacco AG, Fung K, Prince ME, Moyer JS, Chepeha DB. Revascularized tissue transplant and internal transport disk distraction osteogenesis for the reconstruction of complex composite mandibular defects. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40:330-336.
242. Gilpin DA, Weidenbecher MS, Dennis JE. Scaffold-free tissue-engineered cartilage implants for laryngotracheal reconstruction. *Laryngoscope* 2010; 120:612-617.
243. Jagpal N, Shabbir N. Subglottic Stenosis *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2023.
244. Brookes S, Voytik-Harbin S, Zhang H, Halum S. Three-dimensional tissue-engineered skeletal muscle for laryngeal reconstruction. *Laryngoscope* 2018; 128:603-609.
245. Maughan E, Lesage F, Butler C et al. Airway tissue engineering for congenital laryngotracheal disease. *Semin Pediatr Surg* 2016; 25:186-190.