

Aplicaciones de las impresoras 3D en medicina

Jorge Luis Arráez Álvarez. M^a Elena Arráez Álvarez.

E.T.S.I. Industriales UPM, E.T.S.I. Telecomunicación UPM
jarraez@gmail.com

Andrés Díaz Lantada

E.T.S.I. Industriales Universidad Politécnica de Madrid
https://www.researchgate.net/profile/Andres_Diaz_Lantada

Resumen: En este trabajo se investigará el estado del arte de las impresoras 3D y sus aplicaciones en el campo de la biomedicina.

Palabras clave: impresión 3D. Auto-ensamblaje. Ingeniería de tejidos. Biomateriales.

INTRODUCCIÓN

La impresión 3D es un proceso que permite crear objetos tridimensionales sólidos a partir de un modelo digital utilizando procesos aditivos con aporte de material de modo que el objeto va creándose mediante capas sucesivas de dicho material. Las primeras patentes de técnicas de impresión en 3D surgieron en 1993⁽¹⁻⁴⁾ a raíz de las investigaciones del equipo de ingenieros Michael Cima, Emanuel Sachs y Daniel Fort Flowers. Pocos años después surgieron diferentes máquinas que empleaban una impresora de inyección de tinta para la extrusión de una solución vinculante sobre un lecho de polvo, en lugar de tinta sobre el papel. Surgieron entonces numerosas patentes en cuanto a técnicas y maquinaria que fueron el comienzo de la tecnología de impresión 3D. En los últimos años la disminución de costes de producción de estas impresoras, y la posibilidad de usar código abierto para el software que emplean estas máquinas está acelerando su expansión y ha despertado en enorme interés en numerosos campos de la ciencia. Las limitaciones en la técnica de impresión 3D vienen dadas por los ingredientes que de momento se pueden utilizar y la velocidad de impresión de la que disponen las impresoras. Por todo ello, existen equipos numerosos equipos multidisciplinares de científicos e ingenieros trabajando conjuntamente para mejorar la técnica actual^(5,6).

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos una búsqueda bibliográfica en el metabuscador INGENIO de la Universidad Politécnica de Madrid, utilizando las palabras clave: 3D printing; 3D printing medical y 3D printing medicine; 3D bioprinting y 3D bioprinting medical. Las referencias proporcionadas incorporan también los términos temáticos asociados: applied sciences, biocompatible materials, biological products, biomaterials, , collagen, dentistry - oral surgery & medicine, hydrogels, hydroxyapatite scaffolds, imaging, in-vitro, innovations, materials science/biomaterials, materials science/multidisciplinary, mechanical-properties, medicine, nanostructure, nanotechnology, polymers, porosity, prototypes, research & development, sintering, skull, stem cells – , tissue engineering, transplants & implants, university and colleges.

RESULTADOS

Encontramos 10.047 citas bibliográficas de las cuales hemos seleccionado 18 para la realización de nuestro trabajo (Tabla 1).

Tipo de contenido	3D printing	3D printing medical	3D printing medicine	3D bioprinting	3D bioprinting medical
Actas de congresos	305	-	5	1	-
Archivo informático	5	-	-	-	-
Artículo de publicación especializada	23	2	-	-	-
Artículo de prensa	2.140	344	79	31	17
Artículo de revista	5.677	492	325	80	18
Boletín informativo	160	17	5	4	1
Capítulo de libro	136	9	1	-	-
Data Set	12	-	-	-	-
Expediente	2	-	-	-	-
Informe	57	9	3	-	-
Libro electrónico	759	23	8	-	-
Publicación	1	-	-	-	-
Recursos web	89	5	-	-	-
Referencia	2	-	-	-	-
Reseña de libro	169	4	2	-	-
Revista/eJournal	1	-	-	-	-
Technical Report	3	1	1	1	-
Tesis	506	40	14	12	1

Tabla 1. Cantidad de tipos de contenidos obtenidos para distintas búsquedas a través de INGENIO.

DISCUSIÓN

En la actualidad las aplicaciones biomédicas de las impresoras 3D se pueden agrupar en tres grandes apartados:

- **Ingeniería de tejidos**

Organova es la empresa líder en este sector y lleva más de seis años estudiando distintos métodos para la impresión de tejidos y órganos. Del trabajo continuo de esta empresa con la compañía Invetech surgió en 2008 la primera bioimpresora 3D comercial. Esta impresora cuenta con dos cabezales robotizados de gran precisión⁽²⁾. Mientras uno de ellos deposita las células humanas que conformaran el tejido, las otras depositan un hidrogel o matriz de soporte⁽¹⁾. Las células se encuentran concentradas en pequeños esferoides cada uno de ellos formados por agregados de miles de células⁽³⁾. Primeramente se deposita una capa de hidrogel y posteriormente se van añadiendo sucesivamente capa a capa las células y más capas de este hidrogel. Posteriormente son las células las que se van fusionando para formar la forma deseada, sin ser necesario imprimir exactamente la forma deseada. En Diciembre de 2010, Organovo creó los primeros vasos sanguíneos empleando este método usando células extraídas de un ser humano (células endoteliales, músculo liso y células fibroblásticas). Una vez colocadas en su posición y sin ninguna intervención, las células endoteliales migraron al interior del vaso sanguíneo, el músculo liso al medio y las células fibroblásticas a la periferia. Este proceso se ha conseguido replicar en formas más complejas.

Los avances en impresión de tejidos van encaminados a poder disponer en un futuro cercano de órganos que se puedan implantar y que sean compatibles en los pacientes que necesiten un trasplante urgente. Anthony Atala en marzo de 2011 sorprendió a un auditorio entero durante una conferencia en California al imprimir un riñón en vivo y en directo⁽¹⁾. El riñón no era funcional, pero estaba hecho de tejido humano. El reto es encontrar el material adecuado, o biotinta que permita completar la creación o impresión de órganos artificiales biocompatibles. El uso de agregados de células supondrá un ahorro considerable de tiempo. Varios estudios demuestran que hacer una impresión 3D de un órgano como un riñón puede suponer unas dos horas, usando estos agregados la impresión podría ser hasta 10 veces más rápido. Además el estrés al que se somete a las células al pasar por los conductos de los cabezales es menor al imprimir agregados, lo que supone mayor supervivencia de las células. Este proceso de auto ensamblaje entre los agregados de células es posible gracias a la fluidez de este agregado. Por otro lado, si el agregado está muy cohesionado las células no podrán migrar. En caso contrario las células se dispersarán en el gel. En ningún caso se producirá la fusión de las células. Por

tanto, el hidrogel empleado es muy importante pues además de su no toxicidad hay que controlar la adherencia del material con las células.

Por otro lado, dentro del campo de la impresión de tejidos uno de los problemas a tener en cuenta es proveer de un sistema vascular a las células. Dado que la difusión molecular solo puede asegurar el intercambio de oxígeno y nutrientes a una 100μ . Una posible solución ha sido la implantación de múltiples capas de tejido. De esta forma dado que el grosor de cada una de estas capas 80μ el oxígeno se puede difundir. De esta forma se logró implantar tejido de miocardio, consiguiendo que el sistema vascular del paciente vascularice para posteriormente volver a implantar sucesivas capas. Sin embargo estas sucesivas operaciones quirúrgicas resultan peligrosas y es necesario mejorar la técnica. También se ha comprobado la eficacia de este método de autoensamblaje en casos prácticos como la construcción de orejas. En Febrero de 2013 investigadores de la Universidad de Cornell han hecho público un proceso que permite a partir de una imagen de la oreja replicarla creando un molde de colágeno y posteriormente rellenarlo con célula⁽²⁾. Se han logrado implantar con éxito en animales.

- **Elementos óseos**

Otra posible aplicación de las impresoras 3D será la creación de prótesis dentales y otros huesos. En este ámbito muchas Universidades han dado grandes pasos en este sector. Uno de los logros más importantes fue en la Universidad de Washington donde un grupo de investigadores consiguió crear en Noviembre de 2011 un hueso artificial⁽⁸⁾.

La técnica empleada consiste en crear una base de un material que posteriormente permite a las células que generan los huesos crecer y formar un hueso nuevo. Posteriormente el material se disuelve sin efectos nocivos. Este material puede ser fosfato calcio con inclusiones de Zinc y Silicio para aumentar su resistencia. Se ha experimentado con éxito en ratones y conejos. También se pueden encontrar posteriores casos realizados en humanos. Así en Junio de 2011 tuvo lugar el primer trasplante de mandíbula a una señora de 83 años. La pieza fue construida a partir de polvo de titanio mediante una impresora 3D. Además el implante fue un éxito y al día siguiente de despertar la paciente podía hablar y tragar con normalidad. El diseño fue pensado para posteriormente poder incorporar los músculos sin problema.

También en este campo se ha realizado con éxito una operación en la que se sustituyó el 75% del cráneo de una paciente por implantes desarrollados mediante impresión 3D gracias a unas prótesis impresas desarrolladas por la empresa Oxford Performance Materials. Los escáneres en 3D permiten fabricar prótesis a medida que se pueden usar en caso de traumatismos o fracturas que requieren un injerto óseo. Las prótesis utilizadas están fabricadas en plástico pero la superficie está recubierta con un polímero denominado PEKK

(Polyetherketoneketone) que es capaz de estimular el crecimiento de células y de hueso a su alrededor. De esta forma se añade una prótesis impresa a medida gracias a la impresora 3D que forma una estructura sobre la cual puede crecer tejido vivo y regenerar la zona en la que se realiza el implante⁽²⁾.

- **Fármacos**

Las impresoras 3D prometen revolucionar también la creación de fármacos y quizás hacerlos más accesibles en todos los lugares del mundo. Se ha señalado que gracias a las impresoras 3D es posible que en un periodo de 20 años se puedan imprimir medicinas a la carta⁽⁷⁾. El proceso normal de creación de fármacos implica poner elementos químicos en una cubeta para generar una reacción. El proceso de imprimir en 3D puede aplicarse con buenas expectativas para crear fármacos ya que involucra el uso de jeringuillas controladas robóticamente, de modo que se pueden construir fármacos empleando una biotinta con una textura de gel, donde los químicos y catalizadores se mezclan. El proceso consiste en imprimir el agente reactivo primero y luego disponer el resto de capas de químicos por encima, añadiendo al final gel.

Hasta ahora los investigadores han usado sellantes para el baño como reactivo, y las sustancias producidas todavía no son aptas para el consumo humano. Pero los científicos afirman que el próximo paso será utilizar los ingredientes orgánicos e inorgánicos que permitan replicar las medicinas ya disponibles en las farmacias. De momentos las posibilidades de impresión y producción de fármacos con impresoras 3D son a pequeña escala, ya que además de las dificultades en cuanto a ingredientes, también hay limitaciones en cuanto a la velocidad de impresión que permiten las impresoras actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Derby B. Printing and Prototyping of Tissues and Scaffolds. Science. 2012; 338(6109):921-926
2. Faulkner-Jones A, Greenhough S, King J A, Gardner J, Courtney A, Shu W. Development of a valve-based cell printer for the formation of human embryonic stem cell spheroid aggregates. Biofabrication. 2013;5(1):015013.
3. Jakab K, Norotte C, Marga F, Murphy K, Vunjak-Novakovic G, Forgacs G. (2010). Tissue engineering by self-assembly and bio-printing of living cells. Biofabrication. 2010;2(2):022001.
4. Mironov V, Markwald RR, Forgacs G. ORGAN PRINTING: SELF-ASSEMBLING CELL AGGREGATES AS" BIOINK". Science and Medicine. 2003; 9(2): 69-71.

5. Mironov V. Toward human organ printing: Charleston Bioprinting Symposium. ASAIO Journal. 2006; 52(6):e27-e30.
6. Mironov V, Reis N, Derby B. Review: bioprinting: a beginning. Tissue engineering. 2006;12(4):631-634.
7. Symes MD, Kitson PJ, Yan J, Richmond CJ, Cooper GJ, Bowman RW, ..., Cronin L. Integrated 3D-printed reactionware for chemical synthesis and analysis. Nature Chemistry. 2012;4(5):349-354.
8. Kroonenburgh I, Beerens M, Engel C, Mercelis I P, Lambrichts I, Poukens J. Doctor and engineer creating the future for 3D printed custom made implants. Digital Dental News. 2012;6:60-65.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

Metabuscador INGENIO

<http://upm.summon.serialssolutions.com/>

TEDx: Anthony Atala, Imprimiendo un riñón humano. Marzo 2011

http://www.ted.com/talks/lang/es/anthony_atala_printing_a_human_kidney.html

Three-dimensional printing techniques. EP

<http://www.google.com/patents/EP1099534A3?cl=en&dq=michael+cima&hl=en&sa=X&ei=X0I7UZGmBaKK7AaG14GwCQ&ved=0CDYQ6AEwAA>

Recibido: 7 noviembre 2013.

Aceptado: 24 febrero 2014.