

## Bitácor@ Divulga

### Impresión 3d en medicina

**Autores:** Carla E. Giacomelli (a), Cesar Gómez (b), Facundo Mattea (b), Ricardo Rojas (a), Marcelo R. Romero (b), Laura E. Valenti (a).

(a) Departamento de Físicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, INFIQC-CONICET. (b) Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, IPQA-CONICET.

**La tecnología innovadora y pionera que ha revolucionado la ingeniería, diseño y manufactura de productos impacta en el desarrollo de la medicina.**

La impresión 3D permite la rápida conversión de piezas de diseño digital en objetos físicos. A diferencia de las técnicas de manufactura convencional, donde el material se remueve desde un bloque sólido (como el escultor hace con un bloque de mármol), la impresión 3D abarca varios métodos de construcción de objetos capa por capa. Así, el concepto original se basó en la impresión de un adhesivo sobre una capa de polvo fino. Los desarrollos posteriores extendieron este concepto y permitieron plasmar la potencialidad de esta tecnología en la generación de novedosos productos con diversas aplicaciones. En todos los casos, el objeto a ser impreso se diseña digitalmente en computadora y se exportan los datos a una impresora que lo construye capa por capa. Esta tecnología permite la impresión de un solo material o la combinación de múltiples materiales de manera periódica, resultando en una estructura 3D que puede alcanzar elevada complejidad.

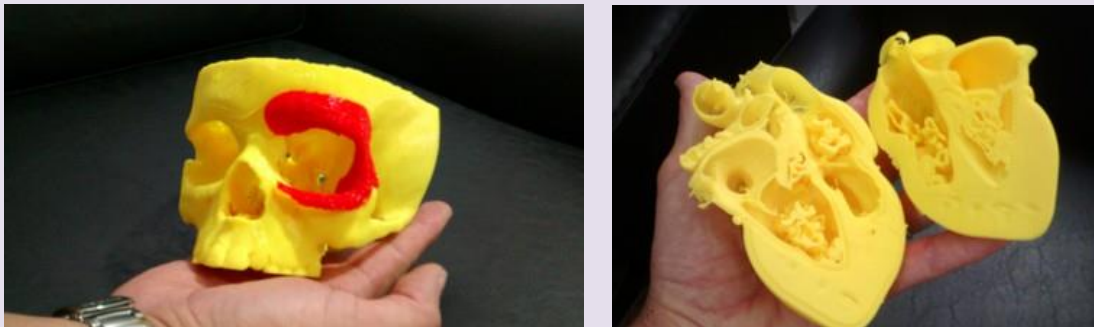
#### **Biomodelos e implantes mediante impresión 3D**

La impresión 3D en medicina tiene el propósito esencial de fabricar objetos que imiten a los órganos y tejidos, tanto en forma como en propiedades. Estos objetos pueden ser utilizados fuera del cuerpo de un paciente (biomodelos) con propósitos educativos, científicos o quirúrgicos, o ser implantados en el organismo para reparar o reemplazar un órgano o función (implantes). La diferencia fundamental entre ambos escenarios es el tipo de material que se utiliza en cada caso. De este modo, la toxicidad es irrelevante a la hora de decidir por un determinado material para construir un biomodelo por impresión 3D, mientras que esta propiedad es determinante para los implantes.

Para estas aplicaciones médicas, los métodos de impresión 3D estaban limitados originalmente a materiales metálicos y cerámicos, pero luego fue posible extender su aplicación a materiales poliméricos. La evolución de la impresión 3D apunta al desarrollo de biomodelos que imiten mejor la forma y la textura de los órganos y de nuevos implantes que mejoren la integración con los tejidos vivos y su funcionalidad. Esto puede lograrse mediante el uso de materiales compuestos que combinen diferentes componentes de origen biológico, orgánico o inorgánico, de forma similar a lo que ocurre en los seres vivos.

Esta tecnología se encuentra en constante desarrollo. Así, uno de los últimos avances incluye la incorporación de células vivas en el proceso de impresión, conocido como "bioimpresión", abriendo la posibilidad de generar tejidos artificiales o soportes para crecimiento celular. Otro es la inclusión de agentes terapéuticos que doten al implante con una determinada funcionalidad; por ejemplo, acción antimicrobiana, antiinflamatoria o

capacidad de integrarse con los tejidos. Por otra parte, dado que la impresión 3D da lugar a la obtención de piezas únicas, es posible aprovechar esta tecnología para implantes diseñados y fabricados para un único paciente y con la idea de cubrir un defecto específico. Sin embargo, las posibles proyecciones de la impresión 3D deben tomarse con cautela. En este sentido, en las próximas décadas no estará a nuestro alcance fabricar un órgano humano completo para ser implantado. No obstante, los biomodelos preparados con esta metodología serán muy útiles con propósitos de investigación, en los estudios de nuevos fármacos y nuevas técnicas quirúrgicas. Esto permitirá, por ejemplo, disminuir el número de ensayos a realizar con animales de laboratorio o minimizar los riesgos de una cirugía. En el ámbito local, se realizan grandes esfuerzos para aplicar esta tecnología en medicina y poder aprovechar todas las ventajas que implica su utilización. Un ejemplo de este trabajo es la Unidad de Investigación y Desarrollo de Biomodelos 3D en el Hospital de Niños de la provincia de Córdoba, inaugurada en el año 2015. Los biomodelos que desarrolla esta Unidad son modelos virtuales de piezas anatómicas que se imprimen como copias físicas en 3D capaces de reproducir exactamente la forma del órgano. Los biomodelos-3D así obtenidos contribuyen, por ejemplo, a la validación y mejora de diagnósticos, al desarrollo de prótesis o al ensayo de cirugías complejas. Con este enfoque la Unidad realizó la reproducción a escala real del corazón, vías respiratorias y caja torácica de una niña a partir de una tomografía computada. El biomodelo obtenido permitió planificar y ensayar la intervención quirúrgica de la paciente. En otra experiencia, la Unidad reprodujo el cráneo de un bebé para elaborar una prótesis de hueso con el objetivo de recuperar las facciones de su rostro (Figura 1).



**Figura 1.** Biomodelo de cráneo humano y prótesis correctiva (izquierda), modelo de corazón humano impreso en dos secciones (derecha).

Los biomodelos 3D se preparan con distintos materiales poliméricos que permiten replicar con fidelidad la forma del órgano, pero con propiedades mecánicas y biológicas muy diferentes a las de los tejidos reales. Además, estos materiales no son aptos para uso humano, ya que son de origen industrial y no poseen certificación del organismo de Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Es por eso que, recientemente, se ha iniciado un proyecto interdisciplinario que tiene como objetivo diseñar materiales con texturas y propiedades similares a las de los tejidos reales para fabricar biomodelos para entrenamiento profesional, así como de biomateriales para ser usados en la fabricación de implantes. En este proyecto participan docentes-investigadores de los Departamentos de Físicoquímica, Química Orgánica y

Química Biológica de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), la Unidad de Biomodelos 3D del Hospital de Niños y el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM).

### Diseño de nuevos materiales para biomodelos 3D e implantes

Uno de los aspectos más increíbles de los materiales que constituyen los tejidos vivos, es su capacidad para lograr un compromiso óptimo entre sus propiedades mecánicas y su funcionalidad. Por ejemplo, el tejido óseo es un material compuesto formado principalmente por proteínas (colágeno) y partículas minerales (hidroxiapatita), en donde el primer componente es responsable de la elasticidad del tejido y el segundo de incrementar su dureza (Figura 2a). La composición de estos materiales son el resultado de un diseño optimizado por la naturaleza durante miles de años mediante un estricto control de calidad basado en la supervivencia de los seres vivos que los contienen. Replicar las propiedades de estos materiales es uno de los desafíos más importantes que afronta el desarrollo de nuevos materiales para la impresión 3D de implantes y biomodelos. Con este propósito es necesario comprender la relación entre composición, estructura y funcionalidad en los tejidos para replicarlas en el laboratorio mediante la combinación de distintos componentes.

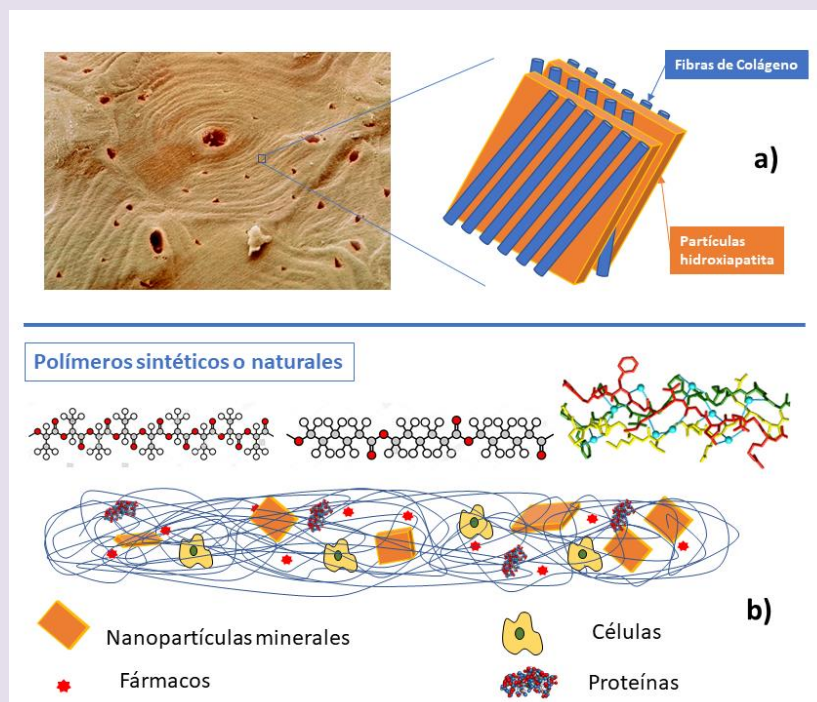


Figura 2. El tejido óseo presenta una alta funcionalidad junto a excelentes propiedades mecánicas resultante de la estructuración jerárquica de proteínas y minerales (a). A partir de este modelo se plantea la combinación de distintos elementos para lograr funcionalidades y propiedades mecánicas similares en biomodelos 3D e implantes.

Los polímeros tanto naturales como sintéticos son una parte esencial en el diseño de nuevos biomateriales para impresión 3D. Los polímeros naturales (proteínas, polisacáridos) ofrecen importantes ventajas en cuanto a biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad de reconocimiento por parte de las células. Estas

características los convierte en excelentes soportes para la adhesión celular, pero sus propiedades mecánicas no son apropiadas y son de difícil obtención. Por otra parte, el ácido poliláctico y la policaprolactona son polímeros sintéticos comúnmente empleados para impresión 3D. Una particularidad de estos polímeros es que son reabsorbibles, ya que se degradan generando moléculas pequeñas e inoñas. Este proceso de degradación produce la pérdida de la integridad mecánica del implante a medida que se regenera el tejido biológico. La modificación de estos polímeros sintéticos mediante la incorporación de partículas de minerales como hidroxiapatita, metales, o arcillas, permite modificar sus propiedades tales como velocidad de degradación, dureza, elasticidad, capacidad de adhesión y proliferación celular, etc. Asimismo, se pueden incorporar componentes que aumenten la funcionalidad del biomaterial, como fármacos, proteínas (factores de crecimiento, antígenos, etc.) o incluso células del paciente (Figura 2b).

Para lograr la óptima combinación de los componentes en estos biomateriales y obtener las propiedades buscadas, se debe trabajar en varios frentes. Así, es necesario desarrollar nuevos métodos de síntesis y modificación de biomateriales que permitan un riguroso control de su composición y propiedades. Posteriormente, es necesario optimizar su formulación como materiales de impresión 3D y, en el caso de los implantes, asegurar la ausencia de toxicidad. Otro aspecto importante a considerar es el escalado de su preparación para asegurar una producción suficiente para su uso como insumo de impresión 3D.

Sólo la colaboración interdisciplinar, mediante la participación de grupos con capacidades complementarias, permite cumplir estos objetivos de forma efectiva. Así, dentro del equipo de investigación formado para abordar la obtención de materiales de impresión 3D para aplicaciones médicas, podemos distinguir distintas contribuciones que actúan de forma sinérgica. La unidad de Biomodelos 3D aporta su experiencia y equipamiento en impresión 3D. Los docentes-investigadores de la FCQ, su experiencia en la síntesis, modificación y caracterización de biomateriales, en el estudio de sus propiedades mecánicas y en la determinación de la toxicidad de materiales. Finalmente, la participación de la FCM permite la realización de ensayos *in vivo*, imprescindibles para la validación de los materiales obtenidos.

A largo plazo, el desarrollo de esta colaboración permitirá obtener implantes y biomodelos que contribuyan al diseño de procedimientos quirúrgicos y tratamientos médicos de mayor eficacia. Sin dudas, el desarrollo de materiales novedosos y su implementación en la tecnología de impresión 3D es un desafío formidable. A cambio, las proyecciones de esta tecnología permiten avizorar un futuro con prácticas médicas innovadoras e implantes con mayor funcionalidad que mejoren tanto la calidad como la expectativa de vida de los pacientes.