

# LA CUARTA REVOLUCIÓN INDUSTRIAL LLEGA A LA MEDICINA



---

# La cuarta revolución industrial llega a la medicina

La impresión 3D o fabricación aditiva se utiliza actualmente para múltiples aplicaciones médicas, tales como la creación de prótesis personalizadas o la planificación de cirugías complejas. El futuro podría incluir la generación de órganos de gran tamaño tales como riñones, hígados o corazones, lo cual resolvería los problemas de la escasez de donantes y la enfermedad del injerto contra el huésped.

## ¿Qué es la impresión 3D?

El economista, sociólogo y ensayista Jeremy Rifkin planteó la llegada de una Tercera Revolución Industrial caracterizada por el desarrollo de las energías renovables, los vehículos eléctricos y la tecnología de redes de distribución eléctrica inteligentes, y la impresión tridimensional o fabricación aditiva. Para otros autores ésta última tecnología sería la base de la *Cuarta Revolución Industrial*, en la que se combinan tecnologías cibernéticas y físicas conectadas a través del internet de las cosas e integradas en plataformas comerciales B2B (plataformas que conectan a unos negocios con otros por internet). En este paradigma un robot podría recibir instrucciones para fabricar un componente a partir de un diseño enviado por internet que a su vez ha sido generado mediante tecnología de escaneado tridimensional de imágenes.

**La impresión 3D es un proceso de fabricación consistente en aplicar capas sucesivas y muy sutiles de un determinado material hasta obtener un objeto tridimensional.** La fabricación aditiva tiene numerosas ventajas al ser flexible, totalmente *just-in-time* y permitir alcanzar una calidad muy alta. Además, posibilita fabricar tiradas muy pequeñas, incluso individuales, y objetos personalizados.

La tecnología empezó a desarrollarse en los años 80, aunque se han producido avances considerables desde los primeros prototipos. La **tabla 1** describe algunas de las técnicas de impresión aditiva más utilizadas. Los equipos actuales trabajan con mayor rapidez, fabrican objetos de mayor tamaño y emplean una mayor diversidad de materiales. Los primeros desarrollos se realizaron sobre polímeros plásticos, pero actualmente es posible fabricar objetos cerámicos e incluso metálicos. Las tecnologías más básicas para trabajar sobre metales emplean resinas para fusionar partículas metálicas, mientras las más avanzadas utilizan la tecnología de sinterización<sup>1</sup> por láser directo. Los avances en tecnologías TIC, tales como las aplicaciones para diseño, las tecnologías de adquisición de imágenes tridimensionales y el desarrollo de internet, entre otras, permiten la transmisión de diseños y pedidos de forma casi instantánea. Las aplicaciones industriales incluyen la fabricación de prototipos, el prototipado funcional,<sup>2</sup> series pequeñas y componentes personalizados o adaptados a necesidades de un único cliente.

<sup>1</sup> La sinterización es un procedimiento de compactación de partículas para constituir una masa sólida aplicando presión y/o calor sin fundir las partículas, hasta llegar al punto de licuefacción.

<sup>2</sup> El prototipado funcional con termoplásticos de ingeniería o materiales digitales revela cual será el rendimiento del próximo producto mucho antes de proceder a la fabricación de las herramientas de

Según un informe publicado por Wohlers,<sup>3</sup> la industria de fabricación 3D alcanzó una facturación de 3.070 millones de dólares en 2013 y se prevé que alcance los 20 mil millones de dólares en 2020. Los principales usuarios de estas tecnologías son las industrias de electrónica y productos de consumo, de maquinaria industrial, automóvil y médica. Ésta representa actualmente el 10% de la cifra de negocio del sector.

**Tabla 1. Tecnologías de impresión 3D más extendidas**

**Estereolitografía:** Un proceso de fabricación por adición que añade resina capa a capa mediante un láser ultravioleta para construir los objetos capa (un proceso que se conoce como fotopolimerización). La pieza se imprime sobre una plataforma horizontal, sumergida en un líquido plástico monómero. Inicialmente, el rayo láser recorre la superficie de resina líquida en función del modelo 3D transmitido a la impresora. Una vez que una capa de material es solidificada, la plataforma desciende según el espesor de la capa siguiente y una nueva sección es tratada. Requiere un tratamiento posterior en un horno para terminar la polimerización y limpieza con un solvente.

**Fusión por haz de electrones:** un haz de electrones liberado por un filamento de tungsteno calentado al vacío es acelerado y dirigido por electro-imanes a alta velocidad sobre la superficie de la materia prima en polvo. Este material en polvo se calienta, se funde y se deposita en finas capas.

**Deposición de hilo fundido:** Estos sistemas calientan un hilo de termoplástico de diferentes materiales (ABS, PC, PCABS) y lo extruden a través de una boquilla situada en un cabezal. Este cabezal va imprimiendo por capas hasta completar los prototipos. Para sustentar las zonas en voladizo de la pieza, extruye un segundo material de soporte que se elimina fácilmente al ser soluble. De esta forma obtenemos prototipos funcionales realizados en materiales termoplásticos, excelentes para ensayos y montajes e incluso algunos materiales con una resistencia a altas temperaturas (200°C).

**Fabricación de objetos laminados:** Esta técnica consiste en recortar sobre láminas las secciones transversales del objeto a reproducir. Los perfiles son cortados en papel u otro material por medio de un láser o cuchillas de corte. El papel se desenrolla de una bobina, que primero se une a la capa anterior por medio de un rodillo calefaccionado que funde un adhesivo plástico. Los perfiles se trazan entonces con láser por medio de un sistema de ópticas que se mueve en el plano X-Y.

**Sinterización selectiva por láser:** permite imprimir objetos sin recurrir a un aglutinante intermediario o a una eventual etapa de ensamble. La impresión se realiza capa por capa, a partir de polvos fusionados, gracias a la temperatura generada por un láser CO2.

**Modelización por deposición capas fundidas:** en este proceso, un filamento de materia, del orden de 0.1 mm de diámetro, es extruido en una plataforma a través de una extrusora que se desplaza en los 3 ejes - x, y, z. La plataforma desciende de un nivel cada vez que una capa es aplicada, hasta finalizar la impresión del objeto.

producción. Racionalizar la producción y personalizar sobre la marcha. Los montajes personalizados y el mecanizado rápido de bajo volumen ofrecen a los fabricantes la flexibilidad necesaria para conseguir más oportunidades, actuar más rápido, reducir el coste y minimizar los riesgos asociados a la fabricación tradicional.

<sup>3</sup> Wohlers Associates (2014). 3D Printing and Additive Manufacturing Industry Expected to Quadruple in Size in Four Years <http://wohlersassociates.com/press65.html> .

## Prótesis a medida

En este artículo queremos centrarnos en las múltiples aplicaciones actuales y potenciales de la fabricación aditiva en el campo médico. El aspecto más prosaico de la impresión 3D sería la fabricación de dispositivos y material sanitario: la creación de prototipos, prototipos funcionales y moldes antes de iniciar su fabricación en serie. El desarrollo de internet permitiría soluciones logísticas interesantes como el suministro local de piezas. Podríamos imaginar una situación en la que se requiriera una prótesis o dispositivo sanitario —por ejemplo, para su utilización en una cirugía de urgencia— en un lugar remoto. Como alternativa a un envío que puede tardar días en llegar se podría plantear la impresión local de la pieza si existe una impresora 3D en el centro hospitalario.

---

### Varios grupos españoles están explorando las posibilidades que ofrece la bioimpresión.

**La posibilidad de escanear órganos empleando tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) para generar una imagen tridimensional de cualquier parte**

**del cuerpo humano —órganos, huesos, etc.— permitiría personalizar el diseño de prótesis.** En el sector dental, desde hace varios años, se utiliza la impresión 3D para fabricar prótesis e implantes dentales —por ejemplo, férulas de corrección o coronas perfectamente adaptadas a la boca del paciente—. Otro ejemplo son los audífonos intraauriculares donde cada vez es más común el empleo de la fabricación de la carcasa asistida por ordenador, de forma que ésta se adapta perfectamente a la forma del pabellón auditivo.

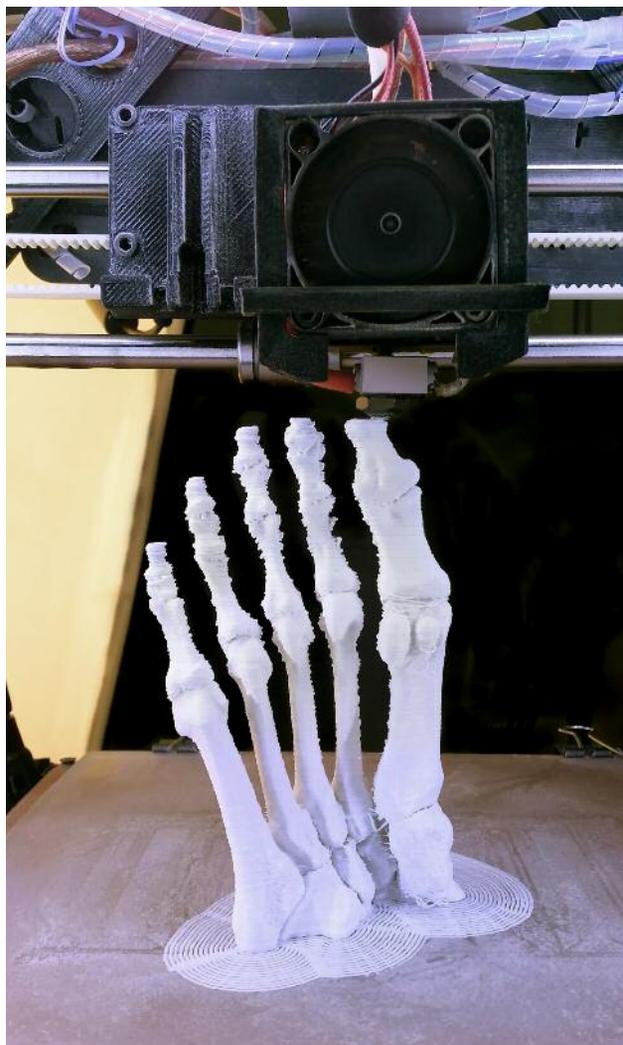
En traumatología se puede utilizar esta tecnología para diseñar moldes de implantes de titanio adaptados a la anatomía del paciente. **El grupo liderado por el Profesor José Becerra, catedrático de Biología Celular en la Universidad de Málaga y director científico del Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología (www.bionand.es) de Campanillas, Málaga, investiga las posibilidades de las máquinas que emplean un haz de electrones o un láser para fusionar polvo de titanio por capas dentro de un horno a altas temperaturas. La tecnología se aplica a la construcción de piezas de medidas exactas para sustitución de elementos óseos diseñados a medida a partir de imágenes obtenidas por TAC.** Esta técnica mejora la adaptación de la prótesis y se está empleando en fabricación de piezas pequeñas, por ejemplo para reconstrucciones faciales después de traumas causados por un accidente. También emplean titanio poroso del que se elimina entre un 50% y un 80% del volumen, sustituyéndose por huecos con una geometría determinada que permite la generación de nuevo tejido mediante la ayuda de un polímero al que se añaden moléculas osteoinductoras. De esta forma consiguen que la prótesis se integre mejor al dejar que el hueso colonice los espacios vacíos.

Otro ejemplo de las posibilidades de la impresión 3D es una colaboración entre el centro tecnológico LEITAT (www.leitat.org) de Terrassa (Barcelona) y la Escuela Universitaria de Barcelona de Diseño e Ingeniería, Elisava (www.elisava.net) que creó una prótesis activa de mano como solución para amputaciones a partir de imágenes escaneadas del brazo contrario. El Centro de Referencia Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (Ceapat) cuenta con una impresora 3D para impulsar la fabricación de objetos y prótesis para las personas dependientes, que es capaz de imprimir algunas piezas de pequeño tamaño.

Una utilidad interesante es la fabricación de piezas idénticas a las del paciente que se utilizan para planificar de forma precisa una cirugía, reduciendo los tiempos e incrementando la eficiencia. Recientemente la empresa Mizar ([www.mizaradditive.com](http://www.mizaradditive.com)), ubicada en el Parque Tecnológico de Álava, hacía públicos los resultados de una colaboración con la Unidad de Cirugía Artroscópica (UCA) de Vitoria, dirigida por el Doctor Mikel Sánchez, para resolver el caso de una «paciente que en el pasado había sufrido una rotura grave en el fémur. Pese a que fue operada en su momento, con el tiempo se le había formado (...) una deformación ósea que le provocaba una desviación del hueso de 40º, y por tanto, unos dolores permanentes en la rodilla y la cadera. Mediante tecnología aditiva, Mizar y UCA desarrollaron una reproducción sintética en 3D del hueso que ha permitido ver el nivel de la deformación con una precisión hasta ahora inédita y corregir así la lesión.» También se están imprimiendo “cadáveres” mediante fabricación aditiva para su empleo en formación médica.

### Bioimpresión de órganos

Las aplicaciones anteriormente descritas son relativamente sencillas con la tecnología actualmente disponible. Pero el futuro nos reserva otras de mayor complejidad y potencial, como la bioimpresión de tejidos y órganos donde confluyen las técnicas de impresión 3D, la biología molecular y las terapias celulares. Se están desarrollando máquinas que depositan células y nutrientes sobre andamios que actúan como soportes. Se pueden diseñar estructuras sencillas en archivos numéricos y emplear materiales biocompatibles que actúen como andamios o armazones para su colonización por células, generando una estructura que realiza las funciones fisiológicas del órgano. El andamio podría ser biodegradable para que pudiera ser sustituido por células gradualmente hasta desaparecer una vez cumplida su función de soporte. **En España el Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) ya ha invertido en una impresora 3D que se emplea para generar andamios que pueden ser colonizados por células y en una bioimpresora 3D para la fabricación de estructuras celulares tridimensionales utilizando biomateriales combinados con células.** Asimismo este grupo del IBEC ha conseguido imprimir órganos en un chip (organ-on-a-chip, en inglés), pequeños tejidos de hígado o bazo. Estos órganos artificiales pueden interesar a la industria farmacéutica para ensayar nuevos fármacos directamente sobre un hígado, un riñón o un bazo humano.



Se ha demostrado la viabilidad de cosechar células de una zona y utilizarlas para imprimir una nueva pieza para el paciente, por ejemplo en injertos de piel en

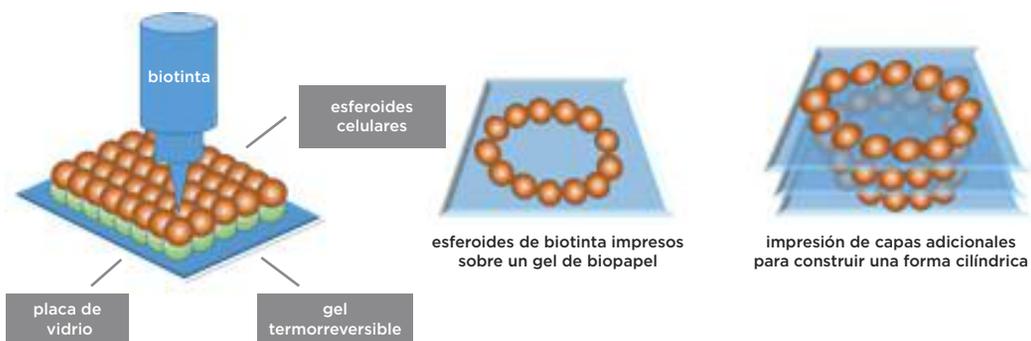
quemados. Ya se han registrado algunas experiencias exitosas de impresión de piel o cartílago tales como prótesis en forma de oreja mediante máquinas que permiten la bioimpresión. **La empresa Organovo** ([www.organovo.com](http://www.organovo.com)), de San Diego (California, EEUU), **utilizando una impresora 3D especial fabricada por NovoGen, consiguió estructuras impresas que regeneraban el tejido en el 90% de los casos, creando su propio sistema vascular.**

## La bioimpresión de órganos permitiría resolver la escasez de donaciones para trasplantes. Organovo ha fabricado mediante bioimpresoras tejidos humanos compuestos por células vivas.

La tecnología permitiría llevar la terapia regenerativa y reparadora a otro nivel. **La bioimpresión de órganos grandes como el riñón o el hígado podría resolver la escasez de órganos donados para trasplante** (la ilustración 1 muestra de forma esquemática

un proceso de bioimpresión). **Sin embargo, esta tecnología se enfrenta a varios retos.** Aunque es posible cosechar y cultivar células diferenciadas, el problema es que éstas tienen una capacidad limitada para dividirse y propagarse y, por tanto, para colonizar estructuras de gran tamaño. La solución consistiría en emplear células madre de pluripotencia inducida (iPS) y añadir factores de diferenciación para que maduren hacia el tipo de tejido deseado. El empleo de células iPS permitiría el trasplante autólogo evitando el problema de rechazo. El órgano debe además organizarse de forma estructurada en el espacio tridimensional. Quizás lo más complejo sea asegurar el suministro de nutrientes y oxígeno a cada una de las células y la eliminación de los residuos y el dióxido carbónico que generan. Para ello hay que desarrollar **vasos sanguíneos**, un desafío que aún no está resuelto satisfactoriamente. En la Universidad de Harvard un grupo dirigido por la profesora Jennifer A. Lewis ha conseguido integrar vasos sanguíneos en el diseño y fabricación de objetos mediante el empleo de biotintas. Una impresora con varios cabezales deposita una matriz intercelular y material vivo. Otro cabezal de 35 micras deposita un material impreso en forma de una retícula de filamentos interconectados que se derrite al enfriarse tras la impresión, dejando unos tubos vacíos para formar los vasos sanguíneos.

El grupo de nanobioingeniería liderado por el profesor Josep Samitier del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) explora el desarrollo de nuevos materiales a partir de cristales osteoconductivos biodegradables de fosfato cálcico (CaP) que



**Ilustración 1.** Proceso de bioimpresión de un tejido celular vivo (diseño realizado a partir del proceso descrito por Organovo).

tienen la capacidad de desencadenar la formación de vasos a través de la liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$  con un efecto angiogénico.<sup>4</sup> Con esta finalidad se diseñan cerámicas nanoestructuradas porosas inorgánicas constituidas por cristales de CaP.

## Materiales

El desarrollo de esta industria en el campo médico no sería posible sin la existencia de materiales biocompatibles. Las prótesis deben mantener un contacto prolongado con la piel o las mucosas. Por este motivo los materiales tienen que superar pruebas de citotoxicidad, genotoxicidad, hipersensibilidad retardada, irritación y plástico USP clase VI.<sup>5</sup> Otro campo de desarrollo son los biomateriales empleados para crear biotintas o biopapeles que actúan como soporte para las células. Los más empleados actualmente son el alginato, el colágeno y la fibrina. El grupo del Prof. Becerra está experimentando con polímeros de tipo orgánico como el colágeno y fibrolina, una proteína obtenida del gusano de seda. Becerra explica que un problema a resolver es el paso de la fase gelificada a la sólida.

La impresión tridimensional ofrece un campo inagotable de soluciones a problemas sanitarios y médicos no resueltos. Las más innovadoras, como la bioimpresión de órganos de gran tamaño tardarán en ser una realidad, pero se han producido avances espectaculares en el campo de los materiales biocompatibles, las células madre, su programación y diferenciación, las técnicas de cultivo y las máquinas de impresión. No obstante, es indudable que ya existe una industria de fabricación aditiva que explota aplicaciones comerciales que implica a múltiples agentes: fabricantes de máquinas, biomateriales, servicios de diseño y servicios de salud.

<sup>4</sup> Con capacidad de generar nuevos vasos sanguíneos.

<sup>5</sup> Los plásticos de la clase VI de la USP (farmacopea de los EEUU) VI son aquéllos que superan una serie de ensayos que evalúan la reactividad biológica de materiales plásticos in vivo.