

dx.doi.org/10.17488/RMIB.41.1.3

Progreso de la Impresión 3D de Dispositivos Médicos

Progress of the 3D Printing of Medical Devices

K. S. Valenzuela-Villela, P. E. García-Casillas, C. Chapa-González

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

RESUMEN

El trasplante de órganos y tejidos para dar solución a lesiones y defectos es un problema que con urgencia se debe tratar, pues aún existen dificultades en el proceso, como la escasez de donantes y el riesgo que ocasiona el rechazo inmunológico. La implantación de órganos y tejidos artificiales sugiere una mejor calidad de vida en los pacientes, sin embargo, se requiere de una técnica de manufactura que permita el desarrollo de estructuras complejas. La técnica de impresión 3D ofrece resolver las limitaciones actuales en el desarrollo de órganos y tejidos, ya que permite incorporar células en los biomateriales para la regeneración de diversas estructuras biológicas. Esta revisión resume los estudios más relevantes y el progreso en el desarrollo de implantes, prótesis e ingeniería de tejidos mediante impresión 3D, se introduce a los distintos biomateriales empleados en la manufactura aditiva, así como las diversas técnicas de impresión utilizadas en aplicaciones biomédicas.

PALABRAS CLAVE: impresión 3D; dispositivos médicos; biomateriales

ABSTRACT

Transplant of organs and tissues to solve injuries and defects is a problem that must be resolved urgently, because there are difficulties in the process, such as the shortage of donors and the risk caused by immunological rejection. The implantation of artificial organs and tissues suggests a better quality of life in patients, however, it requires a manufacturing technique that allows the development of complex structures. The 3D printing technique offers to solve the current limitations in the development of organs and tissues, allows the incorporation of cells in biomaterials for the regeneration of biological structures. This review summarizes the most relevant studies and progress in the development of implants, prosthesis and tissue engineering using 3D printing, introducing to the different biomaterials used in additive manufacturing, as well as printing techniques used in biomedical applications.

KEYWORDS: 3D printing; medical devices; biomaterials

Correspondencia

DESTINATARIO: Christian Chapa González
INSTITUCIÓN: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez
DIRECCIÓN: Av. Plutarco Elías Calles #1210,
Col. Fovissste Chamizal, C. P. 32310, Ciudad Juárez,
Chihuahua, México
CORREO ELECTRÓNICO: christian.chapa@uacj.mx

Fecha de recepción:

5 de julio de 2019

Fecha de aceptación:

12 de septiembre de 2019

INTRODUCCIÓN

Las tecnologías de salud son fundamentales para un sistema de salud en correcto funcionamiento. Particularmente, los dispositivos médicos son cruciales en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como en la rehabilitación de pacientes. La demanda mundial de dispositivos médicos experimenta un crecimiento constante en los últimos años impulsada por el envejecimiento de la población y el avance tecnológico. Esta tendencia está significando avances importantes en el desarrollo de las biotintas y en la mejora de las técnicas de deposición de estas.

Las biotintas se elaboran con una amplia gama de materiales. Los dispositivos médicos pueden agruparse en dos grandes grupos: a) aquellos en que para su elaboración prescinden de células, por ejemplo, las prótesis o órtesis y b) aquellos cuya elaboración requiere que se añadan células. En general, para la elaboración de un dispositivo médico, las biotintas deben presentar ciertas propiedades como la capacidad de procesarse a temperatura ambiente, que se pueda imprimir rebordes y tener un cierto grado del control de la microestructura. En la literatura se encuentran revisiones acerca del estado de la técnica de elaboración y procesamiento de biotintas en los que predomina la información relacionada con la ingeniería de tejidos y medicina regenerativa (Figura 1).

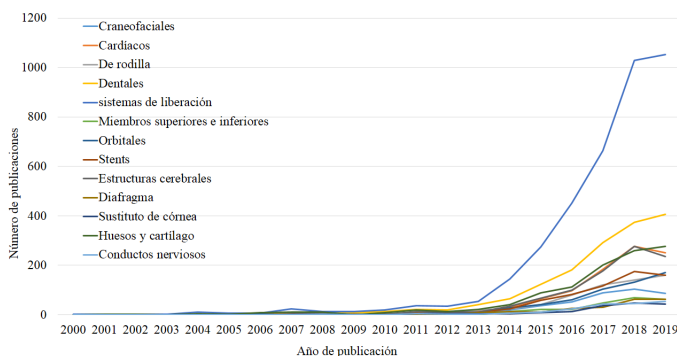


FIGURA 1. Gráfico de tendencia de investigaciones relacionadas con la impresión 3D en ingeniería de tejidos, implantes y prótesis.

Generalmente, las biotintas están basadas en materiales poliméricos naturales y sintéticos ^{[1] [2] [3]}; sin embargo, Poologasundarampillai y Nommeots-Nomm en 2017 presentaron una discusión de los materiales impresos en 3D con los que se elaboran implantes para reparación y regeneración de tejidos en los que se incluían metales y cerámicos, además de los polímeros ^[4]. Por un lado, los materiales cerámicos, como el fosfato de calcio, se imprimen a través del procesamiento de polvos, incluida la impresión por Fusión Selectiva por Láser (*selective laser melting*, SLM) presentan complicaciones derivadas de la química del aglutinante. Por otro lado, los metales y sus aleaciones, que tradicionalmente son usados para la elaboración de los dispositivos médicos como las Ti_6Al_4V , acero inoxidable 316L, aleación CoCr, ven limitado su uso para impresión por 3D, debido a que las técnicas de procesamiento incluyen fusión de haz de electrones (*electron beam melting*, EBM) además de SLM, las cuales emplean equipos sofisticados y costosos. Los autores indicaron que los materiales derivados de magnesio y hierro son candidatos potenciales para elaborar dispositivos médicos implantables a partir de metales, ya que estos materiales están diseñados para controlar la velocidad de su degradación; sin embargo, la bioacumulación y la consiguiente toxicidad de los productos de la degradación y la nueva interfaz formada después de la degradación aún deben investigarse a fondo. Por lo anterior, el presente trabajo de revisión está enfocado en los dispositivos médicos basados en materiales poliméricos.

De este modo, Gopinathan y Noh analizaron los reportes de biotintas basadas en polímeros utilizadas en la impresión 3D para aplicaciones en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa ^[3]. Los autores enlistaron varios trabajos recientes en los que se emplean biotintas elaboradas a partir de materiales poliméricos naturales (agarosa, alginato, colágeno, ácido hialurónico, fibrina, celulosa, seda, matriz extracelular) y polímeros sintéticos y establecieron que la ingeniería de tejidos y

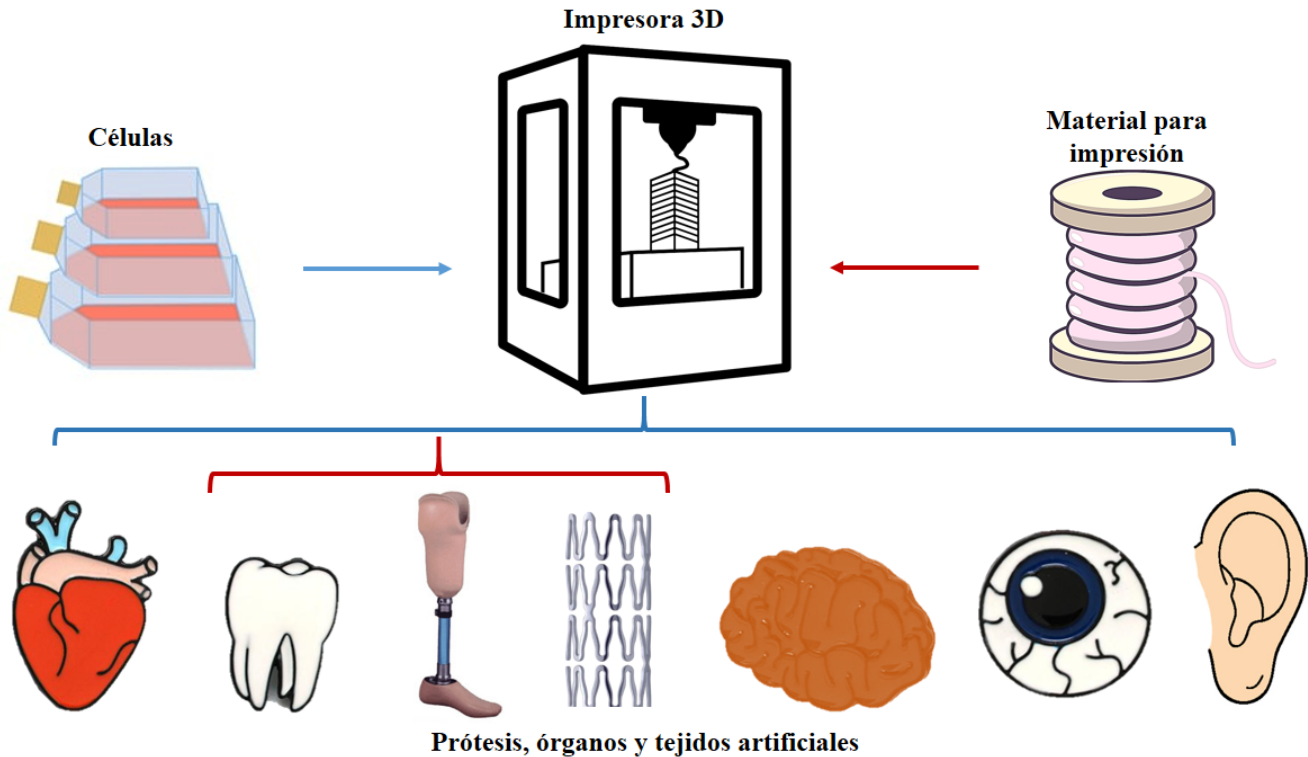


FIGURA 2. Esquema general de bioimpresión 3D, (-) aplicaciones que pueden o no llevar células.

medicina regenerativa, en particular, necesitan un gran número de células específicas, lo que limita su uso en diferentes tejidos y órganos. Mientras que el estado del arte de las propiedades de los biomateriales poliméricos empleados como biotintas analizado por Mukherjee y col. (2019) los llevó a deducir que la semejanza de los polímeros naturales con la matriz extracelular es alta, por lo que producen una adecuada bioactividad; mientras que los polímeros sintéticos aumentan la integridad mecánica en la bioimpresión y eliminan las limitaciones de fabricación. Por otro lado, la revisión de Ashammakhi y col. (2019) destaca avances importantes la elaboración de biotintas heterogéneas para fabricar construcciones de tejido biomimético [5]. Estos autores han determinado que es importante desarrollar biotintas con la propiedad de reducción de la viscosidad aparente con una tasa de cizallamiento creciente y que además posea características biológicas deseadas para diferentes aplicaciones de ingeniería de tejidos. Ya que, desafortunadamente, la mayoría de los

hidrogeles que se han utilizado para la bioimpresión 3D se degradan en 3 semanas. Según Martins y col., el abordaje de este problema incluye el uso de fibras de refuerzo o nanopartículas [6] ya que aseguran que los andamios 3D nanoestructurados imitan los entornos biológicos, con propiedades fisicoquímicas mejoradas. Además, que son capaces de funcionalizarse para una mejor respuesta celular.

Los avances en imagenología médica y software de diseño 3D han proporcionado una oportunidad sin precedentes para la atención al paciente mediante la impresión de dispositivos médicos. La impresión 3D se basa en el principio de la fabricación en capas, es decir, los materiales se superponen capa por capa hasta formar el modelo deseado. Mediante esta tecnología se puede fabricar cualquier estructura compleja con ayuda de un diseño asistido por computadora (CAD) o tomografía computarizada (TC) [7]. Los métodos convencionales de trabajo con máquinas y de fundición

difícilmente crean una estructura tridimensional con forma compleja, con porosidad controlada, distribución controlada de tamaño de poros y de estructura inclinada; lo que sí es posible obtener mediante impresión 3D. Además de la precisión de impresión, la tecnología 3D ofrece velocidad y costos de fabricación reducidos, lo cual permite grandes avances en una gran variedad de dispositivos médicos (Figura 2).

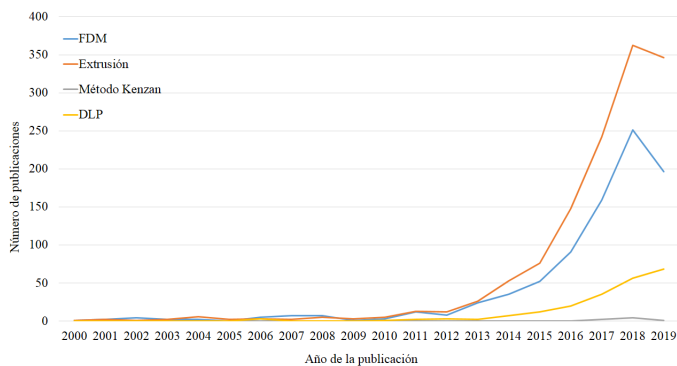


FIGURA 3. Gráfico de tendencia de diversas técnicas de impresión 3D empleadas con frecuencia en aplicaciones biomédicas.

Por ello, este proceso representa la manera más novedosa de fabricación de dispositivos médicos. En la literatura se encuentran varios trabajos de revisión acerca de las técnicas de impresión 3D (Figura 3), también conocida como manufactura aditiva [8] [9] [10], para desarrollar dispositivos biomédicos en las que predomina el enfoque hacia la ingeniería de tejidos. La impresión 3D o fabricación aditiva de dispositivos médicos es cada vez más común y la tecnología está transitando del laboratorio al mercado, según lo presentado por Di Prima y col. [11] en la revisión de la perspectiva de las entidades regulatorias acerca del avance de esta tecnología médica que no está exenta de las regulaciones y consideraciones técnicas aplicables [12].

Las técnicas de deposición de los biomateriales, para lograr la impresión 3D, son variadas y se clasifican de acuerdo con el procesamiento que recibe el material depositado en la estructura final. En 2016, Patra y

Young analizaron las ventajas y desventajas de técnicas de impresión 3D, y establecieron unos parámetros de operación para la fabricación de tejidos. En primer lugar, que las máquinas de bioimpresión requieren medidas de esterilización extrema para eliminar la contaminación injustificada con materiales previamente utilizados o materias extrañas del medio ambiente. En segundo lugar, las condiciones para la impresión de tejido deben ser ideales, por lo que factores como la humedad y la temperatura deben controlarse estrictamente y, en tercer lugar, el tamaño de la boquilla y los métodos de deposición afectan la viabilidad de los materiales que se imprimen; por lo tanto, se deben establecer condiciones ideales para los métodos de deposición en relación con los diversos materiales de impresión. Ciertamente, estas medidas son solo aplicables para el desarrollo de dispositivos médicos que requieren células para su obtención; aquellos desarrollos que no requieran el uso de cultivos celulares deberán cumplir otros criterios. Una revisión de los avances recientes de varias técnicas de impresión 3D de biomateriales como modelado por deposición fundida, estereolitografía, sinterizado/fundido por láser selectivo, bioprinting de escritura directa/trazado 3D, puede encontrarse en [13]. Los investigadores concuerdan en que los retos de las técnicas de impresión 3D radican en aumentar la resolución sin sacrificar la forma, la resistencia y la facilidad de manejo de los andamios.

Existe una gran cantidad de información dispersa referente a los dispositivos médicos que se pueden desarrollar mediante impresión 3D. En la literatura se encuentran revisiones del estado del arte de la impresión 3D para ingeniería de tejidos, por ejemplo para reparación del hueso craneofacial [14], del tejido nervioso [15], para aplicaciones dentales [16], en ortopedia [17] [18] [19], en cardiovascular [20] [21], etc. Sin embargo, son pocas las publicaciones que brindan un panorama general más amplio del estado del arte de los diversos dispositivos médicos. En este artículo presentamos

una revisión de los avances de los últimos años en la elaboración de dispositivos médicos desarrollados a partir de diversos materiales depositados por las técnicas de impresión 3D, los cuales se categorizaron de acuerdo con la aplicación a la cual va dirigido el dispositivo. Este reporte proporciona un panorama amplio de las tendencias en el desarrollo de tales dispositivos médicos resaltando las aportaciones que los investigadores han realizado para avanzar hacia una tecnología traslacional.

IMPLANTES

Si bien la función de un implante es restablecer el funcionamiento de alguna estructura biológica, actualmente también permite mejorar la estética gracias a la técnica de impresión 3D. Puesto que dicha técnica no sólo permite adaptar el implante a las necesidades del paciente, sino que lo vuelve único al desarrollarlo según las condiciones anatómicas de quien lo requiere. Lo anterior se torna sumamente importante en los implantes donde los resultados estéticos son notables, tal es el caso de los implantes craneofaciales.

Implantes craneofaciales

Los implantes craneofaciales han evolucionado de manera acelerada en los últimos años, pues a través la impresión 3D se han desarrollado implantes hechos a la medida, permitiendo el tratamiento de secuelas de la extirpación tumoral y la pérdida de tejido óseo. En el año 2017, Abdullah y col. evaluaron las propiedades físicas y mecánicas de la poliamida 12 con zirconia y β -Fosfato tricálcico (β -TCP), para su aplicación en reconstrucción craneofacial mediante impresión 3D. La poliamida 12 presenta gran tenacidad, mientras que el β -TCP mejora la adhesión celular y la proliferación debido a su similitud con el hueso humano. El implante craneofacial depende de la condición anatómica del paciente, además debe contar con características mecánicas adecuadas y una superficie que permita la adhesión celular, la manufactura aditiva permite obtener dichas condiciones en el implante [22].

Implantes cardíacos

En la actualidad, los defectos cardíacos sean congénitos o no, representan un grave problema para la sociedad. Puesto que el mal funcionamiento de las válvulas cardíacas, las paredes del corazón o las venas y arterias que irrigan a dicho órgano, puede provocar la interrupción total del flujo sanguíneo. Por tal motivo, en el año 2018, Faletti y col., obtienen un anillo aórtico mediante impresión 3D a partir de imágenes de tomografía computarizada cardiovascular para el remplazo valvular aórtico. Los anillos aórticos se fabricaron mediante la técnica de deposición fundida de filamentos de poliuretano (PU). El diámetro del anillo aórtico medido en los modelos 3D mostró una concordancia adecuada con la medición de los anillos de la tomografía computarizada cardiovascular. La impresión 3D de anillos aórticos mediante tomografía computarizada cardiovascular, ofrece información confiable y específica para cada caso clínico [23]. Un año más tarde, Sun y col., fabrican un ocluser biodegradable para defectos cardíacos mediante la técnica de impresión tridimensional, con la finalidad de evaluar su bioseguridad en un modelo animal. Se empleó como biomaterial el copolímero PLLA-TMC-GA, permitiendo una adecuada impresión de ocluseres biodegradables para defectos cardíacos con una biocompatibilidad adecuada [24].

Implantes de rodilla

Puesto que la rodilla es la articulación más vulnerable del cuerpo humano, es necesario el desarrollo de implantes que permitan restaurar su adecuado funcionamiento, es decir, su movilidad sin padecer dolor. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes en el desarrollo de implantes de rodilla es la susceptibilidad del material al desgaste. Por tal motivo, con frecuencia son usados diversos compuestos poliméricos para la fabricación de implantes de rodilla mediante manufactura aditiva. En el año 2018, Borges y col. emplean una mezcla polimérica de policarbonato de uretano poroso (PCU) y polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE) para la fabricación de menisco artificial de

rodilla. Se encontró que es factible fabricar meniscos artificiales basados en PCU/UHMWPE mediante impresión 3D [25].

Implantes dentales

La técnica de impresión 3D también es empleada en el desarrollo de implantes dentales, tal es el caso de Yan y col., que en el año 2019 desarrollan nuevos rellenos dentales personalizados con acción terapéutica prolongada utilizando la impresión 3D, esto debido a la alta incidencia de la caries dental. Se obtuvieron moldes molares de PLA o ABS mediante escaneo 3D, los rellenos dentales de Tinidazol (TNZ) fueron fabricados por prensado térmico utilizando los moldes personalizados impresos en 3D. Los rellenos dentales desarrollados fueron capaces de liberar Tinidazol durante una semana. La manufactura aditiva se puede emplear para fabricar rellenos dentales con alta resistencia mecánica y liberación de fármacos personalizada. Además de contar con un bajo costo y con una gran variedad de materiales para la impresión 3D [26].

PRÓTESIS

La impresión 3D promete transformar la forma convencional en que las prótesis son desarrolladas, ya que posee un gran potencial de personalización, bajo costo y una rápida fabricación. Esta técnica de manufactura permite el desarrollo de prótesis de miembros superiores e inferiores con una adaptación adecuada a la anatomía de cada paciente, prótesis con capacidad de liberar fármacos e incluso prótesis con una estructura compleja como son las endoprótesis tubulares, es decir, los stents.

Prótesis de miembros superiores e inferiores

El objetivo de una prótesis es suplir la forma anatómica del miembro superior o inferior, así como facilitar la movilidad del paciente. Dicho objetivo es fácil de lograr con la técnica de impresión 3D, pues permite que la prótesis se adapte a cada caso clínico. En el año

2018, Alvial y col., evalúan el rendimiento de dos prótesis de silicona impresas mediante la tecnología de impresión 3D de un paciente con amputación parcial de la mano no dominante. Se tomaron moldes de alginato y tomografías computarizadas de la mano del paciente, luego, cada prótesis candidata se modeló y posteriormente se fabricó utilizando una combinación de piezas de silicona impresas en 3D. Se demostró que la fabricación de prótesis impresas en 3D es una buena técnica para mejorar el tratamiento clínico de pacientes con amputaciones parciales de la mano [27]. Colombo y col. reportaron la aplicación de un entorno asistido por computadora, llamado Socket Modelling Assistant 2 (SMA2), en un paciente transfemoral [28], el cual consiste en la implementación de un conjunto de reglas de diseño extrapoladas del proceso de desarrollo tradicional de prótesis. Esto hace que el proceso de diseño sea más confiable y repetible y, al mismo tiempo, lo suficientemente parecido al proceso tradicional para ser aceptado por los protésicos.

Prótesis orbitales

Si bien, el desarrollo de prótesis de miembros inferiores y superiores mediante la tecnología de impresión 3D ha experimentado un gran auge en los últimos años, Kim y col. en el año 2019 apuestan por las prótesis orbitales personalizadas a través de la impresión tridimensional. La extirpación quirúrgica del contenido ocular y orbital es inevitable en casos como tumores orbitales malignos u oftalmía simpática, este último caso se trata de la inflamación del conducto uveal que se produce en un ojo después de una lesión o cirugía en el otro ojo. Por tal motivo, se utiliza una prótesis orbital para reconstruir las características faciales de los pacientes cuya órbita se ha eliminado parcial o totalmente. En dicho estudio se desarrolló un proceso personalizado para la fabricación de prótesis orbitales mediante diseño asistido por computadora (CAD) y la tecnología de impresión 3D. Se diseñó un molde para ser impreso en 3D con una resina biocompatible, la prótesis orbital se fabricó inyectando material de silicona

también biocompatible en la cavidad del molde, cabe mencionar, que los datos del rostro del paciente fueron escaneados mediante un escáner portátil. Este método reemplaza la mayoría de los pasos del proceso convencional por un proceso rápido, preciso y además no daña el tejido del paciente, ya que los métodos de fabricación tradicionales emplean alginato para crear la impresión, causando molestias en el paciente ^[29].

Stents

El tratamiento adecuado a la oclusión arterial es un problema contemporáneo. Puesto que los stents establecidos incluyen stents metálicos y stents liberadores de fármacos, sin embargo, las endoprótesis tubulares cargadas directamente con el fármaco pueden causar una liberación no controlada del mismo, además, de provocar reestenosis debido al andamio metálico del stent. Por tal razón, un stent ideal tendría la capacidad de reducir la reestenosis, degradarse completamente con el tiempo, ser un fuerte soporte vascular y mantener la liberación de un medicamento durante el proceso de curación vascular. Debido a las necesidades en la fabricación de stents anteriormente mencionas, en el año 2015 Park y col. desarrollan un stent capaz de liberar fármacos de forma controlada, basado en materiales biocompatibles y biodegradables utilizando un sistema de impresión 3D. El andamio del stent fue de policaprolactona (PCL) y fue recubierto con el fármaco sirolimus mezclado con poli-lactida-co-glicolido (PLGA) y polietilenglicol (PEG). El stent biodegradable y liberador de fármacos fue analizado y probado in vivo, y demostró ser efectivo en experimentos con animales. Los resultados indicaron que la cinética de liberación del fármaco sirolimus con el que fue recubierto el stent, mostró un perfil de liberación sostenida. Además, los resultados sugieren que el stent desarrollado es útil para tratar la trombosis y puede ser un andamio prometedor. De igual manera, se demostró que la técnica de impresión 3D produce con éxito stents de estructura compleja y podría utilizarse para la fabricación de stents liberadores de fármaco ^[30].

El interés por el desarrollo de stents poliméricos ha experimentado un crecimiento exponencial, pues cada vez más personas con obstrucción de arterias requieren stents en sus vasos sanguíneos. Los stents comerciales presentan diversos inconvenientes, por ejemplo, el stent de andamio metálico insertado en el organismo humano no se puede extraer, lo cual provoca reestenosis, además, causa dificultades en algunas inspecciones médicas, como en la obtención de imágenes por resonancia magnética. Por tal motivo, se busca utilizar diversos materiales poliméricos biodegradables en el desarrollo de stents para superar las limitaciones que los stents con andamio metálico provocan. En el año 2019, Park y col. desarrollan un stent polimérico biodegradable impreso mediante tecnología 3D, con un sensor de presión inalámbrico integrado, diseñado para aplicaciones avanzadas de monitoreo de la salud. En dicho estudio se fabricó un stent basado en policaprolactona (PCL), con un recubrimiento de fármaco similar al de los stents liberadores de fármacos, y un sensor de presión inalámbrico de poli D-lactida (PDLA) que permite la medición en tiempo real de la presión dentro del vaso sanguíneo. Sus resultados muestran que el sensor inalámbrico fabricado se une estrechamente a las paredes internas del stent debido a su alta flexibilidad, además, se absorbe completamente en el cuerpo a lo largo del tiempo. La tecnología de impresión 3D permite la fabricación de stents con una estructura de malla compleja, a diferencia de los procesos tradicionales ^[31].

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

El uso de tratamientos convencionales para el cáncer, como la quimioterapia o la resección quirúrgica, con frecuencia ocasionan efectos secundarios no deseados en el paciente. Por tal motivo, la búsqueda de nuevos tratamientos con acción localizada ha generado gran interés entre los investigadores. Los científicos han analizado muchos métodos para mejorar el encapsulamiento y transporte de medicamentos con el fin de mejorar el perfil de liberación.

Recientemente, se ha prestado gran atención al control de la estructura tridimensional (3D) y al diseño de diferentes formas en 3D en las dimensiones a nano y microescala de los acarreadores de fármaco. Los investigadores buscan que el control de la forma y tamaño de las partículas acarreadoras aumente la eficacia de los fármacos, especialmente los diseñados para combatir el cáncer.

En un estudio realizado en el año 2018 por Yang y col., se fabricó un implante hueco en forma de bala con una superficie porosa mediante impresión 3D. El dispositivo fue cargado con el agente quimioterapéutico citoxano (CTX), como matriz alcohol tetradecílico o lecitina y fue recubierto con ácido poliláctico (PLA). Posee un tiempo de liberación de fármaco de 4 horas a más de un mes, la liberación de fármaco del implante se puede controlar fácilmente cambiando el tamaño de los poros, el tipo de matriz y el espesor del recubrimiento. En dicho estudio se combinó de manera exitosa la técnica de impresión 3D y el recubrimiento para fabricar implantes intratumorales [32].

INGENIERÍA DE TEJIDOS

En la actualidad, existe un desafío importante para la medicina a nivel mundial: la escasez de donantes para trasplantes de órganos y tejidos. Los científicos han encontrado en la impresión 3D, o manufactura aditiva, la tecnología para afrontar dicho desafío, puesto que permite personalizar tejidos y órganos, además se pueden colocar arreglos celulares para promover el crecimiento celular, disminuyendo así la posibilidad de rechazo al órgano o tejido trasplantado. La combinación de la ingeniería de tejidos y la técnica de impresión 3D ha significado un gran avance para la medicina actual. Puesto que se ha buscado corregir defectos en huesos, cartílagos y diafragma, desarrollar sustitutos de córnea y fabricar estructuras cerebrales, ya que la bioimpresión es una técnica que permite la impresión de materiales biodegradables con células en tejido 3D.

Un prerrequisito básico, y quizá el mayor desafío actual, para la supervivencia y la función de construcciones de tejidos u órganos por impresión 3D es el establecimiento de vasos sanguíneos. La bioimpresión en 3D con redes vasculares que se asemejen a estructuras in vivo permitirá la circulación sanguínea dentro de las construcciones de tejido. Miri y col. en el 2019 han presentado una interesante revisión acerca de las combinaciones de técnicas de bioimpresión en 3D y el modelado de factores proangiogénicos [33], en donde los autores discuten que, para mantener la formación a largo plazo de nuevos capilares, se debe tener controlados los estímulos con factores proangiogénicos.

Estructuras cerebrales

El cerebro es un órgano enormemente complejo estructurado en varias capas de tejido, encargado de controlar y regular la mayoría de las funciones del cuerpo. Por tal motivo, desde el año 2015, Lozano y col., han buscado desarrollar un modelo in vitro del cerebro para la comprensión de su funcionamiento a nivel de órgano y tejido. En dicho estudio, se demostró un nuevo método para realizar una bioimpresión de estructuras 3D tipo cerebro que consisten en capas de células neurales primarias encapsuladas en hidrogeles. Las estructuras se construyeron en una tinta biológica basada en un biopolímero modificado; goma gellan y RGD (RGD-GG). Se encontró que la modificación peptídica del hidrogel de goma gellan tiene un profundo efecto positivo sobre la proliferación de las células primarias neuronales, así como en la formación de redes. Estas estructuras similares al cerebro brindan la oportunidad de reproducir microestructuras 3D más precisas, con diversas aplicaciones que van desde estudios de comportamiento celular hasta la comprensión de las lesiones cerebrales y diversas enfermedades neurodegenerativas [34].

Tres años más tarde, en el año 2018, Ho y col. buscan también el desarrollo de estructuras cerebrales. En dicho estudio, se sintetizó un gel de poliuretano (PU)

biodegradable y se coextruyó con los plásmidos FoxD3 y fibroblastos humanos. Forkhead box D3 (FoxD3) es un factor de transcripción y un marcador de la cresta neural, que reprograma los fibroblastos humanos en células similares a la cresta neural. Los resultados mostraron que los fibroblastos humanos podían reprogramarse en células similares a tallos de la cresta neural. La construcción de tejido similar al tejido neural por bioimpresión 3D de fibroblastos humanos, puede aplicarse a la detección de fármacos así como a la neuroregeneración ^[35].

Diafragma

Las hernias diafragmáticas son una gran preocupación, ya que se trata de un defecto que permite que los órganos del abdomen se desplacen a la cavidad torácica poniendo en riesgo la vida del paciente. Por tal razón, en el año 2018, Xiu y col. buscan dar solución a las hernias diafragmáticas de neonatos que a menudo requieren el cierre del defecto quirúrgico con un parche. La eficacia clínica de los parches existentes está limitada por el material extraño y por la recurrencia de la hernia. Por tal motivo, en el estudio de Xiu y col., utilizan un nuevo método de bioimpresión 3D para generar parches de tejido sin andamios, compuestos de células humanas. Los parches celulares basados en fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF, CC-2509) y células endoteliales de la vena umbilical (HUVEC, C2517A) en una solución de gelatina, se trasplantaron en ratas con defectos diafragmáticos creados quirúrgicamente. Las ratas pudieron sobrevivir durante más de 710 días después de la implantación del parche. Los resultados demuestran que los parches celulares creados mediante impresión 3D con seguros y efectivos para la reparación de los defectos diafragmáticos ^[36].

Córnea

La córnea es una parte esencial para la visión y, la ceguera corneal provocada por traumas o enfermedades afecta a millones de personas alrededor del mundo. En el año 2018, Sorkio y col., buscan fabricar un susti-

tuto de córnea mediante impresión 3D, produciendo tejidos que simulan la córnea utilizando células madre humanas y la técnica de bioimpresión asistida por láser. Se emplearon células madre epiteliales (hESC-LESC) como fuente celular para imprimir estructuras que imitan al epitelio, mientras que para construir estructuras que imiten el estroma se utilizaron células madre derivadas del tejido adiposo (hASCs). Luego de 7 días en cultivos de órganos porcinos, las estructuras se unieron al tejido del huésped. Este estudio demuestra la viabilidad de la impresión 3D para aplicaciones corneales utilizando células madre humanas ^[37]. Por otro lado, en el año 2018 Dehghani y col., desarrollan una membrana mediante impresión 3D como alternativa a la membrana amniótica, para la reconstrucción de la superficie ocular. La membrana amniótica se emplea en el área de la oftalmología para reconstruir y trata las lesiones de la superficie ocular, ya sea en la córnea o conjuntiva, es decir, la membrana que cubre la cámara anterior del globo ocular. El trasplante de membrana amniótica en una lesión de la superficie ocular disminuye la gravedad de la lesión y evita el trasplante de córnea. En dicho estudio, se obtuvo una membrana impresa en 3D basada en una mezcla de gelatina, hialuronato de sodio y elastina, para la reconstrucción de la conjuntiva y realizar una comparación con la membrana amniótica, que como ya mencionó, se emplea normalmente para el tratamiento de lesiones. Se evaluaron las propiedades físicas y mecánicas de las membranas impresas, así como la proliferación y adhesión in vitro de las células. De igual manera, se realizó una evaluación in vivo mediante la implantación de las membranas en defectos inducidos en conejos. Se encontró que las membranas impresas tenían características ópticas favorables, además, los niveles de inflamación fueron bajos. La membrana a base de gelatina, hialuronato de sodio y elastina, ofrece características físicas y mecánicas necesarias para la construcción exitosa de la superficie ocular y puede considerarse una alternativa prometedora para el tratamiento de lesiones en la superficie ocular ^[38].

Huesos y cartílagos

La ingeniería de tejidos y la impresión 3D también buscan dar solución a los defectos de huesos y cartílagos, puesto que dichos defectos causan con frecuencia un movimiento limitado y una función deteriorada. Por ello, Liu y col. en el año 2019, desarrollan un andamio de tres capas utilizando la impresión 3D de múltiples boquillas basada en extrusión. El andamio fue basado en un hidrogel de gelatina metacrilada (GelMA) con nanopartículas de hidroxiapatita (nHA), (GelMA/nHA) y, fue colocado en conejos. Se evaluaron las propiedades físicas, mecánicas y biológicas del andamio y, se encontró que los andamios eran apropiados para reparar los defectos del cartílago y los tejidos óseos subcondrales. La reparación in vivo de los defectos osteocondrales dio como resultado la regeneración de los tejidos en los defectos, buena integridad con el tejido circundante, matriz extracelular del cartílago altamente depositada y abundante colágeno tipo II [39]. En el mismo año Lai y col., buscan desarrollar una posible solución a un trastorno ortopédico llamado osteonecrosis, se trata de una enfermedad de los huesos que puede causar dolor o limitar la actividad física provocada por la pérdida del suministro de sangre a los huesos. Por tal motivo, en dicho estudio formulan un andamio poroso de magnesio (Mg), polilactida-co-glicolida (PLGA) y fosfato β -tricalcico (β -TCP) mediante impresión 3D con la técnica de deposición capa por capa. La liberación de iones magnesio se analizó de forma in vitro, mientras que la bioseguridad luego de la implantación, las propiedades osteogénicas y angiogénicas, se evaluaron en un conejo. Los resultados mostraron que el andamio de Mg/PLGA/ β -TCP poseía una buena estructura física y propiedades mecánicas adecuadas, de igual manera el andamio promovió el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a las 4 semanas después de la implantación, mientras que a las 12 semanas mostró que podría mejorar significativamente la formación del hueso y fortalecer las propiedades mecánicas óseas recién formadas. El andamio desarrollado por Lai y col. promete ser un

biomaterial competente en la reparación de defectos óseos [40]. Chen y col. en el año 2019, buscan también lograr la regeneración de los defectos osteocondrales causados por enfermedades degenerativas. En este estudio se desarrolla con éxito un biocerámico de silicato de calcio y litio ($\text{Li}_2\text{Ca}_4\text{Si}_4\text{O}_{13}$, L2C4S4) mediante un método de impresión 3D. El soporte biológico L2C4S4 mostró una biodegradabilidad controlada y una buena capacidad de mineralización de apatita, a cierta concentración los productos iónicos del andamio L2C4S4 estimularon la proliferación y maduración de los condrocitos. Así mismo, se promovió la regeneración de cartílago y hueso subcondral. Estos resultados sugieren que el andamio desarrollado por Chen y col. representa un prometedor biomaterial para la reconstrucción de la interfaz osteocondral [41].

Conductos nerviosos

Si bien se han descrito diversos estudios donde se ha desarrollado una diversidad de tejidos, órganos, prótesis e implantes mediante la tecnología de impresión 3D, la fabricación de conductos nerviosos aún parece algo lejano de lograr. Sin embargo, para Xu y col. esto fue posible, pues en el año 2019 desarrollan un conducto nervioso impreso en 3D con liberación de fármaco para promover la regeneración nerviosa. El desarrollo de conductos nerviosos promete superar los defectos de los nervios periféricos que causan discapacidad.

Se fabricó un conducto nervioso basado en gelatina metacrilada (GelMA) con nanopartículas cargadas con RGFP966 (R-NP) para promover la remielinización de las células de Schwann mediante la activación de PI3K-AKT-ERK. Este conducto nervioso presentaba una superficie interna alineada direccionalmente con fibras, personalizada con un procesamiento de luz digital (DLP) basado en impresión 3D. Este estudio demuestra la factibilidad y eficacia de las R-NP para regenerar los conductos nerviosos dañados, así como las ventajas de personalización que ofrece la tecnología de impresión 3D [42].

TABLA 1. Clasificación de dispositivos médicos desarrollados mediante impresión 3D.

CATEGORÍA	APLICACIÓN	MATERIAL	TÉCNICA DE IMPRESIÓN	REF.	
Implantes	Craneales	Biomaterial para reconstrucción craneofacial	Poliamida 12-Zirconia- β -TCP	Modelado por deposición fundida (c, FDM por sus siglas en inglés)	[22]
	Cardiacos	Anillo aórtico basado en mediciones de tomografía computarizada cardiovascular	Poliuretano (PU)	Modelado por deposición fundida (Fused deposition modelling, FDM por sus siglas en inglés)	[23]
		Ocluser biodegradable para defectos cardíacos	PLLA-TMC-GA (PLTG)	-	[24]
	De rodilla	Mezcla polimérica para menisco artificial de rodilla	Policarbonato de uretano (PCU) Poliétileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE)	Modelado por deposición fundida (Fused deposition modelling, FDM por sus siglas en inglés)	[25]
	Dentales	Moldes personalizados para rellenos dentales	Ácido poliláctico (PLA)	Modelado por deposición fundida (Fused deposition modelling, FDM por sus siglas en inglés)	[26]
Sistemas de liberación de fármacos	Para liberación controlada de fármaco	Implante en forma de bala hueca con superficie porosa cargado de un agente quimioterapéutico	Citoxano (CTX) Alcohol tetradecílico Ácido poliláctico	-	[32]
Prótesis	Miembros superiores e inferiores	Prótesis de silicona impresas mediante la tecnología de impresión 3D de un paciente con amputación parcial de la mano	Alginato y silicona	-	[27]
	Dentales	Prótesis dental liberadora de fármaco	Polimetilmetacrilato (PMMA), microesferas de policaprolactona (PCL) y anfotericina-B (Am-B)	-	[43]
	Orbitales	Prótesis orbital personalizada	Silicona	Procesamiento de luz digital (DLP) basado en impresión 3D	[29]
	Endoprótesis tubulares	Stent biodegradable liberador de fármaco	Policaprolactona (PCL), fármaco sirolimus mezclado con poli-láctida-co-glicolida (PLGA) y polietilenglicol (PEG)	-	[30]
		Stent polimérico biodegradable con sensor de presión	Policaprolactona (PCL) y poli-D-láctida (PDLA)	-	[44]

CATEGORÍA		APLICACIÓN	MATERIAL	TÉCNICA DE IMPRESIÓN	REF.
Ingeniería de tejidos	Estructuras cerebrales	Estructura en forma de cerebro a partir de células neuronales primarias encapsuladas en hidrogeles	Solución RGD-GG combinada con neurona cortical primaria	Proceso de impresión simple y manual utilizando dos reticuladores iónicos	[34]
		Hidrogel para fabricación de estructuras tipo neural a partir de fibroblastos humanos	Poliuretano (PU1500) Fibroblastos humanos	Extrusión	[35]
	Diafragma	Parche para regeneración de diafragma	Fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF, CC-2509), células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, C2517A), cultivados y recubiertos en solución de gelatina	Método Kenzan	[36]
	Sustituto de córnea	Tejido que simula córnea	Células madre (hESC-LESC), (hASCs)	Laser-assisted bioprinting (LaBP) Laser induced forward transfer (LIFT)	[37]
		Membrana impresa en 3D como alternativa para el tratamiento de lesiones en la superficie ocular	Gelatina, hialuronato de sodio y elastina	-	[38]
	Huesos y cartilago	Andamio de múltiples capas para la reparación de defectos osteocondrales	Hidrogel de gelatina metacrilada (GelMA) y nanohidroxiapatita (nHA), GelMA/nHA	Extrusión	[39]
		Andamio poroso para la reparación de defectos óseos	Magnesio (Mg), polilactida-co-glicolida (PLGA) y fosfato β -tricalcico (β -TCP)	Deposición capa por capa	[40]
		Andamio para la reconstrucción osteocondral	Silicato de calcio y litio ($\text{Li}_2\text{Ca}_4\text{Si}_4\text{O}_{13}$)	-	[41]
	Conductos nerviosos	Conducto nervioso impreso en 3D con liberación de fármaco para promover la regeneración nerviosa	Gelatina metacrilada (GelMA) con nanopartículas cargadas con RGFP966 (R-NP)	Procesamiento de luz digital (DLP) basado en impresión 3D	[42]

Nota: (-) Técnica de impresión no especificada.

En la tabla 1, se presenta un resumen de las aplicaciones de dispositivos médicos desarrollados mediante la técnica de impresión 3D o manufactura aditiva, se menciona también el biomaterial empleado para la impresión de implantes, prótesis y tejidos, así como la técnica de impresión utilizada.

CONCLUSIONES

El desarrollo de dispositivos médicos mediante el método de impresión 3D ha logrado un progreso significativo, pues se han fabricado diversos modelos de prótesis, implantes y tejidos combinando el uso de diferentes técnicas de manufactura aditiva con la incorporación de arreglos celulares, promoviendo la regeneración de estructuras biológicas. Se han empleado técnicas médicas ya establecidas, como la tomografía computarizada en la impresión 3D, obte-

niendo una concordancia idónea en el modelo tridimensional y la anatomía del paciente. Los biomateriales empleados en la impresión 3D, consisten en compuestos poliméricos y cerámicas biodegradables, logrando propiedades físicas y mecánicas idóneas. Un desafío importante en el desarrollo de dispositivos médicos mediante impresión 3D, es la incorporación de equipos de manufactura aditiva en hospitales, por esta razón, es previsible que la investigación básica y aplicada se intensifiquen en los próximos años y haya más estudios clínicos para tener productos disponibles comercialmente.

CONFLICTO DE INTERESES

CCG pertenece al Comité Editorial de la RMIB; sin embargo, en ningún momento estuvo involucrado en el proceso de revisión y aceptación del manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Carrow JK, Keratitayanan P, Jaiswal MK, Lokhande G, Gaharwar AK. Polymers for Bioprinting. Essentials 3D Biofabrication Transl [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Jul 4];229-48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012800972700013X>
- [2] Liu J, Sun L, Xu W, Wang Q, Yu S, Sun J. Current advances and future perspectives of 3D printing natural-derived biopolymers. Carbohydr Polym [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Jul 4];207:297-316. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861718314103>
- [3] Gopinathan J, Noh I. Recent trends in bioinks for 3D printing. Biomater Res [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2019 Jul 4];22(1):11. Available from: <https://biomaterials-res.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-018-0122-1>
- [4] Poologasundarampillai G, Nommeots-Nomm A. Materials for 3D printing in medicine: Metals, polymers, ceramics, hydrogels. 3D Print Med [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Jul 4];43-71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081007174000028>
- [5] Ashammakhi N, Ahadian S, Xu C, Montazerian H, Ko H, Nasiri R, et al. Bioinks and bioprinting technologies to make heterogeneous and biomimetic tissue constructs. Mater Today Bio [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Jul 4];1:100008. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590006419300146>
- [6] Martins JP, Ferreira MPA, Ezazi NZ, Hirvonen JT, Santos HA, Thirivikraman G, et al. 3D printing: prospects and challenges. Nanotechnologies Prev Regen Med [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Jul 4];299-379. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323480635000046>
- [7] Mikolajczyk T, Malinowski T, Moldovan L, Fuwen H, Paczkowski T, Ciobanu I. CAD CAM System for Manufacturing Innovative Hybrid Design Using 3D Printing. Procedia Manuf [Internet]. 2019;32:22-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2019.02.178>
- [8] Gibson I, Rosen DW, Stucker B. Medical Applications for Additive Manufacturing. In: Additive Manufacturing Technologies [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2010 [cited 2019 Jul 5]. p. 400-14. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1120-9_15
- [9] Lantada AD, Morgado PL, Stampfl J. Additive Manufacturing Technologies for Enhancing the Development Process of Biodevices. In: Handbook on Advanced Design and Manufacturing Technologies for Biomedical Devices [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2013 [cited 2019 Jul 5]. p. 181-205. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6789-2_10
- [10] Almeida HA, Costa AF, Ramos C, Torres C, Minondo M, Bártolo PJ, et al. Additive Manufacturing Systems for Medical Applications: Case Studies. In: Additive Manufacturing - Developments in Training and Education [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2019 Jul 5]. p. 187-209. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76084-1_13
- [11] Di Prima M, Coburn J, Hwang D, Kelly J, Khairuzzaman A, Ricles L. Additively manufactured medical products - the FDA perspective. 3D Print Med [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Jul 5];2(1):1. Available from: <https://threedmedprint.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41205-016-0005-9>
- [12] Coburn JC, Grant GT. FDA Regulatory Pathways and Technical Considerations for the 3D Printing of Medical Models and Devices. In: 3D Printing in Medicine [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Jul 5]. p. 97-111. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-61924-8_10
- [13] Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. J Biol Eng [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Jul 4];9(1):4. Available from: <http://www.jbioleng.org/content/9/1/4>
- [14] Maroulakos M, Kamperos G, Tayebi L, Halazonetis D, Ren Y. Applications of 3D printing on craniofacial bone repair: A systematic review. J Dent [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Jul 5];80:1-14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571218306407>
- [15] Lee S-J, Zhu W, Castro N, Zhang LG. Biomaterials and 3D Printing Techniques for Neural Tissue Regeneration. In: Neural Engineering [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2019 Jul 5]. p. 1-24. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31433-4_1
- [16] Galante R, Figueiredo-Pina CG, Serro AP. Additive manufacturing of ceramics for dental applications: A review. Dent Mater [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2019 Jul 5];35(6):825-46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564118304263>
- [17] Javaid M, Haleem A. Additive manufacturing applications in orthopaedics: A review. J Clin Orthop Trauma [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Jul 5];9(3):202-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S097656621830122X>
- [18] Lal H, Patralekh MK. 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: A technological marvel. J Clin Orthop Trauma [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Jul 5];9(3):260-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0976566218303850>
- [19] Vaishya R, Patralekh MK, Vaish A, Agarwal AK, Vijay V. Publication trends and knowledge mapping in 3D printing in orthopaedics. J Clin Orthop Trauma [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Jul 5];9(3):194-201. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0976566218302790>
- [20] Tam CHA, Chan YC, Law Y, Cheng SWK. The Role of Three-Dimensional Printing in Contemporary Vascular and Endovascular Surgery: A Systematic Review. Ann Vasc Surg [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Jul 5];53:243-54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089050961830503X>
- [21] Farooqi KM, Cooper C, Chelliah A, Saeed O, Chai PJ, Jambawalikar SR, et al. 3D Printing and Heart Failure: The Present and the Future. JACC Hear Fail [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Jul 5];7(2):132-42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177918307169>
- [22] Abdullah AM, Tuan Rahim TNA, Mohamad D, Akil HM, Rajion ZA. Mechanical and physical properties of highly ZrO₂/β-TCP filled polyamide 12 prepared via fused deposition modelling (FDM) 3D printer for potential craniofacial reconstruction application. Mater Lett [Internet]. 2017;189:307-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2016.11.052>

- [23] Faletti R, Gatti M, Cosentino A, Bergamasco L, Cura Stura E, Garabello D, et al. 3D printing of the aortic annulus based on cardiovascular computed tomography: Preliminary experience in pre-procedural planning for aortic valve sizing. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2018;12(5):391-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.05.016>
- [24] Sun Y, Zhang X, Li W, Di Y, Xing Q, Cao Q. 3D printing and biocompatibility study of a new biodegradable occluder for cardiac defect. *J Cardiol* [Internet]. 2019;74(2):182-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.02.002>
- [25] Araujo Borges R, Choudhury D, Zou M. 3D printed PCU/UHMWPE polymeric blend for artificial knee meniscus. *Tribol Int* [Internet]. 2018;122(January):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.triboint.2018.01.065>
- [26] Yang Y, Li H, Xu Y, Dong Y, Shan W, Shen J. Fabrication and evaluation of dental fillers using customized molds via 3D printing technology. *Int J Pharm* [Internet]. 2019;562(December 2018):66-75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.024>
- [27] Alvia P, Bravo G, Bustos MP, Moreno G, Alfaro R, Cancino R, et al. Quantitative functional evaluation of a 3D-printed silicone-embedded prosthesis for partial hand amputation: A case report. *J Hand Ther* [Internet]. 2018;31(1):129-36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jht.2017.10.001>
- [28] Colombo G, Rizzi C, Regazzoni D, Vitali A. 3D interactive environment for the design of medical devices. *Int J Interact Des Manuf* [Internet]. 2018 May 29 [cited 2019 Jul 4];12(2):699-715. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12008-018-0458-8>
- [29] Kim SH, Shin WB, Baek SW, Yoon JS. Semiautomated fabrication of a custom orbital prosthesis with 3-dimensional printing technology. *J Prosthet Dent* [Internet]. 2019;1-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.03.021>
- [30] Park SA, Lee SJ, Lim KS, Bae IH, Lee JH, Kim WD, et al. In vivo evaluation and characterization of a bio-absorbable drug-coated stent fabricated using a 3D-printing system. *Mater Lett* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Jun 25];141:355-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167577X14021223>
- [31] Park J, Kim JK, Park SA, Lee DW. Biodegradable polymer material based smart stent: Wireless pressure sensor and 3D printed stent. *Microelectron Eng* [Internet]. 2019;206(October 2018):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mee.2018.12.007>
- [32] Yang N, Chen H, Han H, Shen Y, Gu S, He Y, et al. 3D printing and coating to fabricate a hollow bullet-shaped implant with porous surface for controlled cytoxin release. *Int J Pharm* [Internet]. 2018;552(1-2):91-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.042>
- [33] Miri AK, Khalilpour A, Cecen B, Maharjan S, Shin SR, Khademhosseini A. Multiscale bioprinting of vascularized models. *Biomaterials* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];198:204-16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296121830560X>
- [34] Lozano R, Stevens L, Thompson BC, Gilmore KJ, Gorkin R, Stewart EM, et al. 3D printing of layered brain-like structures using peptide modified gellan gum substrates. *Biomaterials* [Internet]. 2015;67:264-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.07.022>
- [35] Ho L, Hsu S hui. Cell reprogramming by 3D bioprinting of human fibroblasts in polyurethane hydrogel for fabrication of neural-like constructs. *Acta Biomater* [Internet]. 2018;70:57-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.01.044>
- [36] Zhang XY, Yanagi Y, Sheng Z, Nagata K, Nakayama K, Taguchi T. Regeneration of diaphragm with bio-3D cellular patch. *Biomaterials* [Internet]. 2018;167:1-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.03.012>
- [37] Sorkio A, Koch L, Koivusalo L, Deiwick A, Miettinen S, Chichkov B, et al. Human stem cell based corneal tissue mimicking structures using laser-assisted 3D bioprinting and functional bioinks. *Biomaterials* [Internet]. 2018;171:57-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.034>
- [38] Dehghani S, Rasoulianboroujeni M, Ghasemi H. Biomaterials 3D-Printed membrane as an alternative to amniotic membrane for ocular surface / conjunctival defect reconstruction : An in vitro & in vivo study. 2018;174.
- [39] Liu J, Li L, Suo H, Yan M, Yin J, Fu J. 3D printing of biomimetic multi-layered GelMA/nHA scaffold for osteochondral defect repair. *Mater Des* [Internet]. 2019;171:107708. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.107708>
- [40] Lai Y, Li Y, Cao H, Long J, Wang X, Li L, et al. Osteogenic magnesium incorporated into PLGA/TCP porous scaffold by 3D printing for repairing challenging bone defect. *Biomaterials*. 2019;197(September 2018):207-19.
- [41] Chen L, Deng C, Li J, Yao Q, Chang J, Wang L, et al. 3D printing of a lithium-calcium-silicate crystal bioscaffold with dual bioactivities for osteochondral interface reconstruction. *Biomaterials* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Jun 27];196:138-50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961218302448>
- [42] Xu X, Tao J, Wang S, Yang L, Zhang J, Zhang J, et al. 3D printing of nerve conduits with nanoparticle-encapsulated RGFP966. *Appl Mater Today* [Internet]. 2019;16:247-56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235294071930112X>
- [43] Nagrath M, Sikora A, Graca J, Chinnici JL, Rahman SU, Reddy SG, et al. Functionalized prosthetic interfaces using 3D printing: Generating infection-neutralizing prosthesis in dentistry. *Mater Today Commun* [Internet]. 2018;15(January):114-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2018.02.016>
- [44] Park J, Kim JK, Park SA, Lee DW. Biodegradable polymer material based smart stent: Wireless pressure sensor and 3D printed stent. *Microelectron Eng*. 2019;206(October 2018):1-5.