

Bioimpresión de órganos y tejidos en tercera dimensión: técnicas, aplicaciones y limitaciones

Third-dimensional organ and tissue printing: techniques, applications, and limitations

Iria Yang-Lee¹, Francisco Salas-Sánchez², Geget Pomares-Wauters³,
María Fernanda Ramos-Gamboa⁴, Melody Godfrey-Lewis⁵,
Juan José Mora-Román⁶

Fecha de recepción: 16 de agosto de 2017
Fecha de aprobación: 3 de noviembre de 2018

Yang-Lee, I; Salas-Sánchez, F; Pomares-Wauters, G; Ramos-Gamboa, M; Godfrey-Lewis, M; Mora-Román, JJ. Bioimpresión de órganos y tejidos en tercera dimensión: técnicas, aplicaciones y limitaciones. *Tecnología en Marcha*. Vol. 31-3. Julio-Setiembre 2018. Pág 41-51.

DOI: 10.18845/tm.v31i3.3900



- 1 Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica. Correo: iria.yang@ucr.ac.cr.
- 2 Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica. Correo: francisco.salassanchez@ucr.ac.cr.
- 3 Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica. Correo: geget.pomares@ucr.ac.cr.
- 4 Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica. Correo: maria.ramosgamboa@ucr.ac.cr.
- 2 Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica. Correo: melody.godfrey@ucr.ac.cr.
- 6 Máster en Bioquímica. Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica. Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr.



Palabras clave

Bioimpresión; andamio; biotinta; bioética.

Resumen

La impresión en tercera dimensión (3D) es el proceso de manufactura controlado por un programa informático de un objeto tridimensional con materiales que se disponen por capas. Sus tres grandes etapas son preprocesamiento, procesamiento y postprocesamiento. En lo que respecta al procesamiento, las distintas técnicas aplicadas abarcan la bioimpresión asistida por láser, la impresión térmica por medio de cartuchos y biotinta, la bioimpresión de escritura directa y la bioimpresión por medio de esferoides. Algunas de las aplicaciones generales de los métodos mencionados son la fabricación de tejido hepático y cardíaco, y la diferenciación de miocitos, ambas útiles para el avance en medicina y en el desarrollo de fármacos. Aun así, existen retos y limitaciones en relación con estos, entre los cuales destacan el desarrollo adecuado de la vasculatura de los órganos y tejidos creados, y el logro del trasplante al paciente de un órgano obtenido por bioimpresión, además de los cuidados de postcirugía, como parte de la inmunovigilancia. Como complemento, se deben considerar una serie de implicaciones bioéticas, de las cuales la implementación del consentimiento informado es relevante en todo paso de la terapia a la que se someta el paciente. Esto implica la creación de leyes y guías que permitan regular el proceso.

Keywords

Bioprinting; scaffold; bioink; bioethics.

Abstract

Third-dimensional (3D) printing is the additive manufacturing process of a three-dimensional object, controlled by a computer program. Its three major stages are preprocessing, processing and postprocessing. In addition, with regard to processing, the different techniques for obtaining it include laser-assisted bioprinting, thermal printing using cartridges and bioink, direct-write bioprinting, and bioprinting using spheroids. Some of the general applications of the mentioned methods are hepatic and cardiac tissue manufacture, and myocytes differentiation, which are useful for advance in medicine and in the development of drugs. Even so, there are challenges to overcome and limitations related to them, including the adequate development of organs and tissues vasculature, and the fact of transplanting an organ obtained by bioprinting to a patient; besides, postsurgery care, considered as part of the immunovigilance. As a complement, a series of bioethical implications should be undertaken; among them, the implementation of informed consent is relevant in every step of the therapy to which the patient submits. This implies the creation of laws and guides to regulate the process.

Introducción

La impresión en tercera dimensión es el proceso de manufactura controlado por un programa informático de un objeto tridimensional, con materiales que se disponen por capas [1]. Se trata de un tema relativamente nuevo. En 1988, se realizó el microposicionamiento altamente organizado de células viables en dos dimensiones, y en ese momento, solo se mencionaron descripciones de planes para la formulación en 3D. Más adelante, en 2004, se desarrolló tejido en 3D con solo células, sin andamios [2]. Los andamios son biomateriales de origen natural o sintético que cuando se cultivan e implantan en combinación con células proporcionan

una plantilla que permite formar nuevos tejidos blandos o duros; el armazón se degrada gradualmente y finalmente se metaboliza [3]. Posteriormente, en 2006 se fabricó una aorta bovina usando la impresión con células en 3D [2].

Recientemente, las aplicaciones biomédicas más relevantes han sido la creación de implantes a la medida, los modelos anatómicos, los moldes para prótesis y las guías quirúrgicas [4] [5]. Gracias a los procedimientos quirúrgicos avanzados y las terapias inmunosupresoras, los trasplantes se han convertido en el modo de accionar ante una disfunción de un órgano en su fase final. Sin embargo, debido a las grandes listas de espera de pacientes por un donador compatible, surgió la necesidad de crear estas alternativas para la obtención de tejidos y órganos viables [4]. Por ende, el objetivo de la bioimpresión 3D de órganos y tejidos es emular la fisiología relevante de estos complejos arreglos celulares [6].

Con el fin de alcanzar este objetivo, las investigaciones se dirigen hacia la creación de técnicas efectivas, eficientes y que puedan ser llevadas a gran escala, para obtener un producto que posea una gran cantidad de características de los órganos y tejidos humanos. Paralelamente, se investiga sobre los principales biomateriales y su uso adecuado según cada técnica. En la presente revisión se explican el proceso general de bioimpresión y los principales métodos de aplicación: impresión térmica por medio de cartuchos y biotinta, bioimpresión de escritura directa o en línea, bioimpresión utilizando esferoides y bioimpresión asistida por láser [7]. Por otro lado, se mencionan los principales retos y limitaciones, así como las implicaciones bioéticas que tiene el desarrollo de esta tecnología.

Proceso general de bioimpresión

La bioimpresión se ha dividido en tres etapas principales: el preprocesamiento, el procesamiento y el postprocesamiento. El preprocesamiento es la fusión de una bioimagen o imagen de la estructura anatómica y el diseño asistido por computadora (CAD, por sus siglas en inglés) para obtener un dibujo técnico conocido como plano cianotipo [1] [2] [8].

Esta etapa requiere un buen sistema de *software*, pues el diseño completo, preciso y detallado en el ordenador produce un buen resultado en el proceso. Todo esto implica tener la información espacial precisa y compatible con la computadora de la localización de células en el órgano 3D o la dirección de cada componente celular o extracelular del tejido u órgano que se desea construir. Además, requiere un diseño específico para un determinado paciente, en lo cual se emplean el ultrasonido y la bioimagen clínica del órgano, ya que es imposible remover la estructura funcional o el órgano mismo. Sin embargo, las imágenes biomédicas no han alcanzado un nivel histológico y celular óptimo, lo que es una gran limitación para el diseño de impresión de órganos en hospitales [1] [2] [8].

En cuanto al procesamiento, se refiere a la utilización de dos componentes: los diferentes tipos de células como materia prima a la que se conoce en conjunto como biotinta y los materiales para fusionar las células y que la bioimpresión no aparezca en forma de esférulas (biopapel). Al combinar esos materiales en la impresora se puede formar el producto u órgano deseado [1] [2] [8]. Más adelante se describirán las técnicas existentes.

En esta segunda etapa, debe tenerse un buen *hardware* (biotinta y bioimpresora), el cual varía dependiendo de la técnica. Algunas características importantes de una biotinta ideal son: bioimprimible, con una alta integridad mecánica y estabilidad, insoluble en el medio de cultivo celular, biodegradable a una velocidad apropiada para el tejido regenerador, no tóxica, no inmunogénica y capaz de promover la adhesión celular [2] [8]. A su vez, se requiere viabilidad de células durante el cultivo a corto y largo plazo, y materiales biocompatibles. En este último punto, aunque se ha desarrollado una amplia gama de biomateriales para la ingeniería de

tejidos y la medicina regenerativa, la gran mayoría no son compatibles con las tecnologías de bioimpresión existentes [9].

En el postprocesamiento se necesita una maduración acelerada de los tejidos llamados maturogenes, por medio de un biorreactor y un biomonitoreo constante del proceso. En este punto, deben asegurarse la viabilidad y la supervivencia de la construcción de órganos bioimpresos en 3D, y su maduración acelerada [1] [8].

Como se dijo en relación con la segunda etapa, se presentan enseguida las distintas técnicas utilizadas para el procesamiento de la bioimpresión 3D de órganos.

Bioimpresión asistida por láser

Esta técnica comprende tres modalidades de adición de materiales de bioimpresión: por extrusión, por gota y por láser [2].

Las bioimpresoras basadas en transferencia directa inducida por láser (LIFT, por sus siglas en inglés) o las bioimpresoras asistidas por láser (LAB, por sus siglas en inglés) están constituidas por tres componentes: una fuente láser pulsada, un blanco o cinta (de la que se imprime un material biológico) y un sustrato que recoge el material impreso. La cinta está hecha de una fina capa absorbente de metal (tal como oro o titanio) sobre un soporte láser transparente (vidrio). El material orgánico (moléculas o células) se prepara en una solución líquida (un medio de cultivo) y se deposita en la superficie de la película metálica. El impulso láser induce la vaporización de la película metálica y da como resultado la producción de un chorro de solución líquida que se deposita en esférulas (gotas) sobre una capa de revestimiento húmedo, por la disminución de las células [10].

La bioimpresión asistida por láser puede implicar otras técnicas como, por ejemplo, la estereolitografía (SLA, por sus siglas en inglés). En ella, la luz ultravioleta (UV) escanea selectivamente un material fotocurable en un recipiente que permite la solidificación selectiva del material capa por capa para crear estructuras en 3D [11].

Impresión térmica por medio de cartuchos y biotinta

Esta técnica está basada en la forma de impresión de las impresoras convencionales de escritorio, por inyección de tinta. Consiste en depositar pequeñas gotas de un volumen de un picolitro de biotinta en un sustrato de hidrógeno o en un plato de cultivo controlado por computadora [12].

Con respecto a la tinta que se utiliza para este proceso, el material se puede clasificar en dos grupos: materiales basados en andamios y materiales libres de andamios. En cuanto al primer grupo, las células se imprimen en un hidrogel o un material similar, el cual permite la proliferación celular y facilita la formación de los tejidos [9]. En cuanto al segundo grupo, este carece de este material donde se imprimen las células. Además, imita el desarrollo embrionario, formando primero un neotejido, se acopla a un patrón específico donde madura para formar tejidos funcionales a mayor escala y a continuación, se utiliza para la bioimpresión [9].

Utilizando la impresión térmica, las gotas de tinta son producidas por una burbuja que fuerza la gota a salir hacia el sustrato. Se puede alcanzar una temperatura de cientos de grados en solo microsegundos para generar presión [12].

Esta técnica presenta ciertas ventajas como son un costo relativamente bajo, una alta resolución y un tiempo de impresión corto. Además, se pueden incluir gradientes de concentración en la impresión 3D. En contraposición, entre sus desventajas se encuentran las siguientes: daño a las células por la temperatura alcanzada, solo se puede trabajar con biotinta líquida, y las gotas

producidas suelen ser de tamaños desiguales y estar mezcladas, por lo que una impresión lisa suele ser muy difícil debido a que se presentan bloqueos de las boquillas [12].

Bioimpresión de escritura directa o en línea

La bioimpresión de escritura directa utiliza los mismos mecanismos que la impresión térmica, pero en conjunto con mecanismos controlados por computadora. Dicha computadora dispensa, mediante una potencia mecánica, neumática o ambas características, líneas de material sobre una superficie con ayuda de jeringas y agujas. Los movimientos que ejerce la computadora se dan en los ejes “x” y “y”. Esto permite la deposición de los materiales capa a capa [13]. Dicha deposición se da de forma precisa, formando las estructuras 3D deseadas. El hecho que sea continua proporciona una mejor integración estructural durante la fabricación [14].

Todos los sistemas de escritura directa están diseñados para dispensar un material sobre una superficie. Entre algunas características típicas, que permiten combinaciones únicas de materiales y composiciones variadas se pueden mencionar estas [13]:

- La dispensación se hace desde una jeringa o depósito.
- Algunos sistemas permiten una distribución precisa de varios elementos.
- Varias unidades de impresión están integradas en el *hardware* y el *software* de la bioimpresora.
- Cada unidad de impresión se controla independientemente y puede cargarse con materiales similares o no similares.

Este tipo de bioimpresión también es capaz de administrar materiales controlados dentro de un volumen. Lo anterior permite la deposición de materiales desde cualquier ángulo, posición o plano. Las unidades controladas por computadora además permiten modificaciones de diseño en marcha, lo que significa un tiempo de elaboración más corto de los productos impresos respecto de otros [13]. No obstante, resulta ser complicada, ya que incorpora múltiples variables que podrían verse afectadas por las propiedades del material y el dispositivo de impresión. El tamaño del material impreso se determina por la interacción de factores como la dimensión del orificio de dispensación, el disolvente, la viscosidad del fluido, la tensión superficial, las interacciones fluido-superficie, la concentración del polímero, la humedad y la temperatura [13].

Bioimpresión utilizando esferoides

Los esferoides de tejido se consideran bloques de construcción, debido a que cuentan con características como un tamaño pequeño, una forma geométrica ideal y una capacidad intrínseca para la fusión de tejidos, adecuada para la bioimpresión. Además, pueden tener una composición compleja y prevascularizarse. La formación de estos se da por agregación celular y presentan la máxima densidad celular inicial posible [14].

Existen tres tecnologías escalables de biofabricación con esferoides [15]:

- El método clásico modificado de la gota colgante.
- La biofabricación de esferoides tisulares usando hidrogel no adhesivo.
- Las tecnologías de fabricación de tejidos basadas en microfluidos.

La primera consiste en la agregación celular basada en la gravedad. La segunda, al igual que la anterior, se basa en la gravedad y consiste en la colocación de una suspensión de células en microrrecesiones (microagujeros). Estas se realizan con un molde en pocillos rellenos de hidrogel de agarosa no adhesivo, con el fin de fabricar esferoides de tejido de tamaño uniforme en grandes cantidades [16]. La tercera, corresponde a una técnica que teóricamente puede producir hasta 10 000 esferoides por segundo. Con ella se crean microgeles cargados de

células en forma de microesferas, empleando polímeros, para construir complejas estructuras de tejido 3D. Al controlar el flujo del fluido, se puede controlar el tamaño y la forma de las estructuras fabricadas [17].

Por otro lado, la bioimpresión usando esferoides permite la fabricación de tejidos en forma acelerada y automatizada. Es una técnica que imita la autorganización y el autoensamblaje de las células de los seres vivos para formar tejidos, al irse acoplando los esferoides uno a uno [7].

Aplicaciones biomédicas de la impresión en 3D

Las técnicas de impresión en 3D pueden ser aplicadas en distintos campos de las ciencias e investigación médica. En cuanto a la bioimpresión utilizando esferoides, se puede emplear en la investigación contra el cáncer. Los modelos en 3D permiten observar interacciones intercelulares, además de cambios fisiológicos provocados por el tumor. Esto promete reducir la brecha entre los estudios *in vitro* en 2D y los *in vivo* utilizando modelos animales. Los modelos empleados en estos estudios (esferoides de tumores multicelulares o ETM) representan acertadamente las características celulares del tumor, como la cinética del crecimiento, la heterogeneidad celular, la actividad de la vía de señalización y la expresión génica. Entre los tipos de cáncer que han sido cultivados empleando esta técnica se hallan el cáncer de mama, el de pulmón, el de próstata, el colorrectal y el ovárico [18]. Otra aplicación de los esferoides es la fabricación de tejido hepático. El objetivo de un estudio realizado fue lograr formar *in vitro* dicho tejido con una alta densidad celular y alta funcionalidad para poder ser trasplantado (en el futuro) en pacientes con falla hepática severa. Para ello, se evaluaron la supervivencia celular (suministro de oxígeno y nutrientes) y las funciones específicas del hígado en las estructuras celulares de los tejidos hepáticos formados (tasa de eliminación de amoníaco y secreción de albúmina). Se concluyó que los tejidos construidos mostraron alta eficacia en las funciones hepáticas y alta viabilidad celular, en comparación con los obtenidos mediante otras técnicas. Sin embargo, no pudo confirmarse si se configuró una red vascular. Esto último es importante, pues influye en el suministro de oxígeno y nutrientes [19].

En otra investigación, se propuso la idea de probar fármacos en tejido hepático diseñado para mantener funciones metabólicas por largo tiempo (dos semanas). Se creó un nuevo modelo *in vitro* de tejido hepático mediante la bioimpresión en 3D (sin usar andamios), con el objetivo de lograr metabolizar medicamentos, glucosa, lípidos y ácidos biliares. Se observó una expresión relativamente alta de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. También se observó la secreción de ácido biliar a partir del tejido hepático impreso y su acumulación en el medio de cultivo con el tiempo. Además, se observaron estructuras del conducto biliar y de tipo sinusoidal en el tejido hepático bioimpreso, lo que sugirió que la secreción de ácido biliar ocurrió a través de un conducto sinusoidal-hepático-biliar [20]. Asimismo, para evaluar si la desintoxicación en el tejido creado se mantenía, se investigó la expresión del gen de CYP3A4 y su actividad (enzima oxidasa importante en el metabolismo de fármacos). Los resultados mostraron un aumento gradual de ambos aspectos, lo que sugiere que la función hepática se mantendría con este modelo [20].

Otra aplicación desarrollada en 2012 fue la construcción impresa de tejido vascular, específicamente, la aorta y los fibroblastos dérmicos humanos [21]. Utilizando la tecnología de bioimpresión, se propuso un método de fabricación de una forma de corazón en 3D, utilizando alginato cargado de cardiomiocitos felinos [22].

Por otra parte, se publicó un estudio en el que los miocitos, los tenocitos y los osteoblastos pudieron ser diferenciados mediante bioimpresión. Las impresiones estaban compuestas del factor 2 de crecimiento de fibroblastos, promotor de tendones (FGF-2, por sus siglas en inglés) y promotor de hueso (BMP-2, por sus siglas en inglés) en las fibras producidas. Una vez que

se desarrollaron miocitos, tenocitos y osteoblastos sobre estas fibras impresas, se observaron múltiples diferencias en los sitios de bioimpresión que contenían los factores de crecimiento específicos [23].

Por otro lado, en ese mismo año una investigación se centró en construcciones de tejidos más aplicables clínicamente, utilizando avanzadas técnicas de diseño asistido por computadora/fabricación asistida por computadora (DAC/FAC). Se evaluó la viabilidad de emplear el escaneo láser con técnicas DAC/FAC para ayudar en la reconstrucción mamaria. Una fotografía con escaneo láser resultó ser un método económico y ampliamente disponible para obtener una representación digital precisa de los senos y los tejidos circundantes [24].

En cuanto al ámbito farmacéutico, las técnicas de bioimpresión se han empleado en estudios preclínicos para pruebas de toxicidad sobre tejidos y secciones de órganos impresos [25], con la visión de crear parches de tejidos que sean capaces de enmendar daños en órganos humanos [26].

Retos para la aplicación de las técnicas de impresión en 3D

La impresión en 3D de tejidos y órganos es un área de desarrollo acelerado que integra distintas disciplinas (ingenierías, medicina, computación, matemática). Posee el potencial de aplicaciones futuras en investigación de medicamentos, mediante modelos farmacológicos y toxicológicos realistas, los cuales permitirían identificar rápidamente el accionar de sustancias aisladas sobre tejidos u órganos bioimpresos que presentarían características similares a los naturales. También, se podría llevar a cabo el estudio de enfermedades e interacciones celulares, así como efectuar trasplantes que otorguen al producto actividad biológica y multifuncionalidad nativa [6] [27]. Sin embargo, para alcanzar estos objetivos se debe estandarizar y validar el proceso de impresión para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) [6] [28]. Además, se deben satisfacer los requisitos mecánicos y de densidad celular tanto en el proceso de fabricación como en la postimpresión, para garantizar la utilidad del producto impreso y la fidelidad con el tejido u órgano natural. De ese modo, se lograría reproducir eficientemente las estructuras [5] [29].

Por otro lado, surgen retos tecnológicos propios de las técnicas de impresión respecto a aumentar la resolución de los modelos computacionales y del producto bioimpreso, mejorar la velocidad de impresión (se relaciona con la viabilidad de la reproducción y funcionalidad del tejido u órgano, ya que en muchas ocasiones se trabaja con células que requieren un medio especializado, tanto en el cartucho de impresión como en el proceso, pues su encapsulamiento y los biomateriales comprometen su bioactividad) [30], contar con biotintas especializadas y adecuadamente formuladas [28], aumentar la flexibilidad y la complejidad de la composición celular, y de esta manera, complementar la fisiología y la anatomía de los productos [29] [31].

Otra limitación que considerar es la vascularización de los tejidos u órganos. Para alcanzar completa funcionalidad, la vascularización es imperativa, pues sin ella la perfusión y la nutrición de tejidos adyacentes se reduce a la difusión. Por ello, se propone como la mejor forma de obtener un órgano impreso en 3D con su vasculatura la fabricación de ambos sistemas simultáneamente [7] [28].

Aunado a esto, la compleja combinación y la organización celular de los tejidos nativos exige el desarrollo de técnicas de impresión aún más especializadas, con tintas inteligentes que permitan imitarlos en una dimensión multicelular, para así otorgarles una aplicación médica *in vivo*. No obstante, los estudios rigurosos en biomateriales especializados y la fisiología completa del producto provocan que los costos aumenten desproporcionadamente [7] [30] [31].

Por otro lado, para el trasplante de los órganos bioimpresos terminados se deben considerar los mismos factores que en los trasplantes alogénicos. Se pueden mencionar el origen de la impresión (sitio donde se imprime), el transporte hasta el lugar donde se realizaría el trasplante y la susceptibilidad a isquemia, debido a que son órganos que estructuralmente cuentan con tejido vivo. Por ello, los mismos protocolos de transporte y manipulación de órganos humanos se deben mantener. Asimismo, una vez en la sala de operaciones, la inervación y la vascularización proponen un reto más que debe ser superado para garantizar la plena aceptación del trasplante y la funcionalidad del órgano o tejido [4] [32] [33].

Además, la constante inmunovigilancia formaría parte de los cuidados postoperatorios. Si bien es cierto que los órganos pueden ser impresos con células propias o células madre [6] y así evitar una respuesta inmune negativa, los biomateriales pueden adquirir una capa de proteínas que modulan la inflamación, así como una biopelícula que ocasione infección [4] [32] [34] [35] [36].

Finalmente, la seguridad y los asuntos regulatorios son temas relevantes que condicionan la puesta en práctica, la aplicación y la implantación en humanos de los órganos y tejidos bioimpresos en 3D. Su uso conlleva grandes riesgos para la salud, que son aún más complejos que las técnicas de producción como tales y que pueden ser previstos, pero no del todo dilucidados hasta observar los primeros resultados [37] [38] [39].

Implicaciones éticas

El desarrollo de la impresión de órganos en 3D se propone minimizar las listas de espera de pacientes que requieren un trasplante y como alternativa terapéutica para regeneración o sustitución de tejidos enfermos. Desde esta perspectiva, no se deben olvidar los principios bioéticos que rigen el acto médico (visto desde un concepto amplio que involucra cualquier interacción de los profesionales de salud con un paciente o su intervención en él): autonomía, beneficencia, no maleficencia, y justicia. En este sentido, se debe hacer énfasis en estos principios desde los estudios clínicos (consentimiento informado a los participantes), incluso cuando se considere como una alternativa terapéutica bien definida y establecida (garantizar pleno entendimiento por parte de los pacientes de los objetivos de la terapia, naturaleza de los procedimientos, riesgos, beneficios y prevención de complicaciones que otras terapias traen) [40] [41] [42].

Un ejemplo de ello es el hecho de que esta tecnología comienza con escaneos digitales para obtener información del paciente en cada caso médico específico. Debido a que estos datos deben ser compartidos con un grupo interdisciplinario de trabajo, los datos digitales propios de un paciente pueden ser utilizados sin autorización como plantilla para otros que no estén relacionados con él o ella, violando así el principio de autonomía y con ello, el de confidencialidad [4] [41] [43] [44].

Por otro lado, es posible que con el establecimiento de esta tecnología aparezca la venta de órganos bioimpresos en el mercado negro. La disyuntiva en este punto es si los órganos bioimpresos son “órganos humanos” o un producto que puede ser comercializado. Si bien es cierto que por existir la posibilidad de que funcionen como órganos para determinados individuos, deberían ser tratados como tales, también es cierto que cualquier persona con acceso a una impresora en 3D, entrenamiento apropiado y células adecuadas puede empezar su propio mercado de venta de órganos [40] [41] [43] [44].

Por ende, sería necesario crear leyes que permitan la venta de órganos manufacturados por bioimpresión bajo circunstancias controlada; de esta forma, se podrían eliminar los problemas éticos mencionados anteriormente. Esto terminaría potencialmente con la confusión entre

la donación de órganos y la impresión de órganos, erradicando preocupaciones sobre su procedencia [40] [41] [43] [44].

Finalmente, ante el eventual establecimiento de esta tecnología, se deben plantear protocolos que señalen las pautas para decidir ante la necesidad de un trasplante si un órgano o tejido bioimpreso es la primera línea de tratamiento o debe reservarse como una alternativa. Esta decisión debe responder a la recomendación médica así como a la beneficencia, no maleficencia y la justicia en cada opción de tratamiento [4] [43] [44]. Tomarla es facultad propia del paciente.

Conclusiones

Aunque en los últimos años se ha avanzado en gran medida sobre las técnicas del proceso de bioimpresión en 3D, en cada etapa de este se cuenta con limitaciones. En el preprocesamiento, se está intentando mejorar las imágenes biomédicas; en el procesamiento, aumentar la viabilidad de las células, probar nuevos materiales de biotinta y biopapel para su desarrollo y mejorar las técnicas explicadas anteriormente; en el postprocesamiento, incrementar la maduración rápida de los órganos, el mantenimiento del órgano y la adecuada adaptación al paciente.

La tecnología de impresión en 3D de órganos y tejidos se ha aplicado en las ciencias médicas en el estudio oncológico de tumores multicelulares, en la fabricación de tejido hepático y de tejidos vasculares (aorta y fibroblastos dérmicos), en la reconstrucción mamaria y en el estudio de diferenciación de células como miocitos, tenocitos y osteoblastos.

Por lo anterior, su desarrollo promete minimizar las listas de espera de pacientes para trasplante y ser una alternativa terapéutica para la regeneración o la sustitución de tejidos enfermos. Sin embargo, existen retos y limitaciones asociados con las BPM en cuanto a la estandarización y la validación de las metodologías de bioimpresión, los materiales utilizados, las características anatomofisiológicas vinculadas con la vascularización y la inervación, las consideraciones quirúrgicas preoperatorias (diseño adecuado y bioimpresión) y postoperatorias, el transporte del órgano o tejido bioimpreso, y la inmunovigilancia. Todos estos factores representan riesgos a la salud, que condicionan la puesta en práctica de la bioimpresión en aplicaciones concretas.

El posible impacto social de esta tecnología debe analizarse desde una perspectiva ética, puesto que compromete el cumplimiento de los principios bioéticos, que rigen la presentación de un consentimiento informado y garantizan la confidencialidad de los datos de cada paciente. Además, es necesario fomentar la creación de leyes que permitan la comercialización de órganos manufacturados por bioimpresión y vigilen su procedencia. Asimismo, se requieren protocolos estrictos para facilitar la identificación de casos en los que el uso de un órgano o un tejido bioimpreso sea la primera línea de tratamiento o una alternativa terapéutica.

Referencias

- [1] R. A. Rezende, V. Kasyanov, V. Mironov y J. V. Lopes da Silva, "Organ printing as an information technology," *Procedia Eng.*, vol. 110, pp. 151-158, 2015.
- [2] I. Ozbolat, *3D bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications*. Amsterdam: Academic Press, 2017, pp. 13-39, 41-92, 165-197, 271-312.
- [3] "Biomaterials/Regenerative Medicine," Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering of the National University of Singapore, June 25, 2016. Available: <http://www.bioeng.nus.edu.sg/research/Keyresearch/keysrh1.html>
- [4] D. J. Ravníc, A. N. Leberfínger, S. V. Koduru, M. Hospodiuk, K. K. Moncal, P. Datta *et al.*, "Transplantation of bioprinted tissues and organs: Technical and clinical challenges and future perspectives," *Ann. Surg.*, vol. 266, no. 1, pp. 48-58, 2017.



- [5] A. V. Borovjagin, B. M. Ogle, J. L. Berry, and J. Zhang, "From microscale devices to 3D printing: Advances in fabrication of 3D cardiovascular tissues," *Circ. Res.*, vol. 120, no. 1, pp. 150-165, 2017.
- [6] F. Pati, J. Gantelius, and H. A. Svahn, "3D bioprinting of tissue/organ models," *Angew. Chem.*, vol. 55, no. 15, pp. 4650-4665, 2016.
- [7] S. Patra and V. Young, "A review of 3D printing techniques and the future in biofabrication of bio-printed tissue," *Cell Biochem. Biophys.*, vol. 74, no. 2, pp. 93-98, 2016.
- [8] V. Mironov, V. Kasyanov, and R. R. Markwald, "Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line," *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 22, no. 5, pp. 667-673, 2011.
- [9] M. Hospodiuk, M. Dey, D. Sosnoski, and I. T. Ozbolat, "The bioink: A comprehensive review on bio-printable materials," *Biotechnol. Adv.*, vol. 35, no. 2, pp. 217-239, 2017.
- [10] B. Guillotin, A. Souquet, S. Catros, M. Duocastella, B. Pippenger, S. Bellance *et al*, "Laser assisted bioprinting of engineered tissue with high cell density and microscale organization," *Biomaterials*, vol. 31, no. 28, pp. 7250-7256, 2010.
- [11] N. S. Landínez Parra, D. A. Garzón Alvarado y C. A. Cardozo de Martínez, "Aproximación al cultivo de condrocitos en la Universidad Nacional de Colombia. Reporte técnico," *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, vol. 29, no. 1, pp. 105-125, 2010.
- [12] . Li, M. Chen, X. Fan, and H. Zhou, "Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects," *J. Transl. Med.*, vol. 14, no. 271, 2016.
- [13] C. C. Chang, E. D. Boland, S. K. Williams, and J. B. Hoying, "Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies," *J. Biomed. Mater. Res., Part B*, vol. 98B, no. 1, pp. 160-170, 2011.
- [14] R. A. Rezende, F. D. A. S. Pereira, V. Kasyanov, D. T. Kemmoku, I. Maia, J. V. L. da Silva *et al*, "Scalable biofabrication of tissue spheroids for organ printing," *Procedia CIRP*, vol. 5, pp. 276-281, 2013.
- [15] E. Boillat, D. Fivat, J. Jhabvala, M. Matthey, and R. Glardon, "A review of different techniques to characterize the mechanical properties of SLS parts-focus on resistivity measurements," in *Innovative developments in virtual and physical prototyping*, P. J. Bártolo *et al*, Eds. Leiden: CRC Press, 2011, pp. 281-286.
- [16] A. N. Mehesz, J. Brown, Z. Hajdu, W. Beaver, J. V. L. da Silva, R. P. Visconti *et al*, "Scalable robotic biofabrication of tissue spheroids," *Biofabrication*, vol. 3, no. 2, 2011.
- [17] F. Yanagawa, S. Sugiura, and T. Kanamori, "Hydrogel microfabrication technology toward three dimensional tissue engineering," *Regenerative Therapy*, vol. 3, pp 45-57, 2016.
- [18] S. Nath and G. R. Devi, "Three-dimensional culture systems in cancer research: Focus on tumor spheroid model," *Pharmacol. Ther.*, vol. 163, pp. 94-108, 2016.
- [19] T. Okudaira, N. Amimoto, H. Mizumoto, and T. Kajiwara, "Formation of three-dimensional hepatic tissue by the bottom-up method using spheroids," *J. Biosc. Bioeng.*, vol. 122, no. 2, pp. 213-218, 2016.
- [20] H. Kizawa, E. Nagao, M. Shimamura, G. Zhang, and H. Torii, "Scaffold-free 3D bio-printed human liver tissue stably maintains metabolic functions useful for drug discovery," *Biochemistry and Biophysics Reports*, vol. 10, pp. 186-191, 2017.
- [21] F. Marga, K. Jakab, C. Khatiwala, B. Shepherd, S. Dorfman, B. Hubbard *et al*, "Toward engineering functional organ modules by additive manufacturing," *Biofabrication*, vol. 4, no. 2, 2012.
- [22] T. Xu, C. Baicu, M. Aho, M. Zile, and T. Boland, "Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues," *Biofabrication*, vol. 1, no. 3, 2009.
- [23] E. D. F. Ker, A. S. Nain, L. E. Weiss, J. Wang, J. Suhan, C. H. Amon *et al*, "Bioprinting of growth factors onto aligned sub-micron fibrous scaffolds for simultaneous control of cell differentiation and alignment," *Biomaterials*, vol. 32, no. 32, pp. 8097-8107, 2011.
- [24] F. Melchels, P. S. Wiggemhauser, D. Warne, M. Barry, F. R. Ong, W. S. Chong *et al*, "CAD/CAM-assisted breast reconstruction," *Biofabrication*, vol. 3, no.3, 2011.
- [25] B. M. Kuehn, "Clinicians embrace 3D printers to solve unique clinical challenges," *JAMA*, vol. 315, no. 4, pp. 333-3335, 2016.
- [26] H. Ledford, "Printed body parts come alive: Conference on 3D printing features made-to-order bones and organs built using cells as 'ink'," *Nature*, vol. 520, pp. 273, 2015.
- [27] N. E. Fedorovich, L. Moroni, J. Malda, J. Ablas, C. A. van Blitterswijk, and W. J. A. Dhert, "3D-fiber deposition for tissue engineering and organ printing applications," in *Cell and Organ Printing*, B. R. Ringeisen, B. J. Spargo y P. K. Wu, Eds. Springer, 2010, pp. 225-239.

- [28] H. Cui, M. Nowicki, J. P. Fisher, and L. G. Zhang, "3D bioprinting for organ regeneration," *Adv. Healthcare Mater.*, vol. 6, 2016.
- [29] J. P. Jung, D. B. Bhuiyan, and B. M. Ogle, "Solid organ fabrication: comparison of decellularization to 3D bioprinting," *Biomater. Res.*, vol. 20, no. 1, 2016.
- [30] N. Hong, G. Yang, J. Lee, and G. Kim, "3D bioprinting and its *in vivo* applications," *J. Biomed. Mater. Res., Part B*. 2017.
- [31] J. H. Park, J. Jang, J. Lee, and D. Cho, "Three-dimensional printing of tissue/organ analogues containing living cells," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 45, no. 1, pp. 180-194, 2016.
- [32] I. T. Ozbolat, "Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation," *Trends Biotechnol.*, vol. 33, no. 7, pp. 395-400, 2015.
- [33] F. Ali, A. Dua, and D. C. Cronin, "Changing paradigms in organ preservation and resuscitation," *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 20, no. 2, pp. 152-158, 2015.
- [34] S. Franz, S. Rammelt, D. Scharnweber, and J. C. Simon, "Immune responses to implants – A review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials," *Biomaterials*, vol. 32., no. 28, pp. 6692-6709, 2011.
- [35] K. G. Battiston, R. S. Labow, C. A. Simmons, and J. P. Santerre, "Immunomodulatory polymeric scaffold enhances extracellular matrix production in cell co-cultures under dynamic mechanical stimulation," *Acta Biomater.*, vol. 24, pp. 74-86, 2015.
- [36] K. G. Battiston, B. Ouyang, E. Honarparvar, J. Qian, R. S. Labow, C. A Simmons *et al*, "Interaction of a block-co-polymeric biomaterial with immunoglobulin G modulates human monocytes towards a non-inflammatory phenotype," *Acta Biomater.*, vol. 24, pp. 35-43, 2015.
- [37] L. Chen, C. Wang, and T. Xi, "Regulation challenge of tissue engineering and regenerative medicine in China," *Burns & Trauma*, vol. 1, no. 2, pp. 56-62, 2013.
- [38] M. H. Michalski and J. S. Ross, "The shape of things to come: 3D printing in medicine," *JAMA*, vol. 312, no. 21, pp. 2213-2214, 2014.
- [39] C. L. Ventola, "Medical applications for 3D printing: Current and projected uses," *Pharmacy and Therapeutics*, vol. 39, no. 10, pp. 704-711, 2014.
- [40] K. A. Smith, "Transplanting organ donors with printers: The legal and ethical implications of manufacturing organs," *Akron Law Review*, vol. 49, no. 3, pp. 739-769, 2015.
- [41] T. McCaughey, C. Y. Chen, E. De Smit, G. Rees, E. Fenwick, L. S. Kearns *et al*, "Participant understanding and recall of informed consent for induced pluripotent stem cell biobanking," *Cell Tissue Banking*, vol. 17, no. 3, pp. 449-456, 2016.
- [42] E. Thomas, *Black Market for Organs Is Alive and Well on Facebook. March 10, 2014* [On line]. Disponible en: http://www.huffingtonpost.com/2014/03/10/kidneys-sold-online-facebook-organ-donors_n_4936216.html
- [43] J. T. Harbaugh, "Do you own your 3D bioprinted body? Analyzing property issues at the intersection of digital information and biology," *American Journal of Law & Medicine*, vol. 41, no. 1, pp 167-189, 2015.
- [44] D. Wilson, "A troubled past? Reassessing ethics in the history of tissue culture," *Health Care Anal.*, vol. 24, no. 3, pp. 246-259, 2015.