

Aplicaciones actuales de la impresión cardiaca en 3D

Andrés Ulate Retana¹, María Del Mar Sanabria Murillo², Paula Neily Younes³ & Valeria Mata Jinesta²

1. Médico Cardiólogo, Servicio de Cardiología del Hospital México CCSS.
2. Estudiante de cuarto año de medicina Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: andresulre77@gmail.com

Recibido 12 de febrero de 2020. Aceptado 06 de mayo de 2020.

RESUMEN

En esta revisión se abordan las diversas aplicaciones actuales de la impresión tridimensional en enfermedades cardiovasculares, sus limitaciones y dirección a futuro. Se enfatiza en el área de educación, en la cual ha tenido impacto significativo en la experiencia del paciente y del médico, además de beneficios éticos con respecto a la comparación con el uso de cadáveres o modelos animales; también, en el área de planificación quirúrgica donde se optimiza el proceso operatorio y se dan mejoras en los resultados; seguidamente, se explica el área de impresión cardiaca personalizada, que se ha implementado especialmente en casos de anomalías cardiacas congénitas debido a que son muy heterogéneas entre los pacientes y esto permite un estudio individualizado de las mismas con el fin de buscar tratamientos óptimos a mediano y largo plazo. Finalmente se profundiza sobre bioimpresión, la cual constituye el campo con mayor potencial y se ha desarrollado alrededor del reemplazo de estructuras cardiacas como válvulas, investigación de efectos terapéuticos de fármacos y colocación de células con funciones regenerativas. Se concluye lo promisorio que es la impresión cardiaca tridimensional y los múltiples beneficios que puede brindarle a la comunidad médica y a los pacientes.

Palabras clave: bioimpresión, educación, impresión cardiaca personalizada, impresión tridimensional, planificación quirúrgica.

ABSTRACT

For this review the current applications and uses of three-dimensional printing will be studied in cardiovascular diseases, as well as its limitations and future directions. Regarding the education field, it has had a significant impact on the experience of physicians as well as patients, furthermore considering the ethical benefits with regards to the comparison of the use of cadaveric or animal models. Advantages may also be contemplated when discussing surgical planning, where this technology optimizes the surgical process and provides better results. Moreover, patient specific three-dimensional cardiac printing has been applied in cases of congenital heart abnormalities due to its variability among patients, where these models allow for an individual study in search of optimal treatments in the medium and long term. Finally, bioprinting is studied, which constitutes the most promising field, and has developed around the replacement of cardiac structures, such as valves, investigation on therapeutic effects of drugs and cell placement with regenerative functions. In conclusion, the optimistic and favorable future of this technology can be presumed, alongside its multiple benefits that could contribute to the medical community and to the patients.

Key words: bioprinting, education, patient-specific models, three-dimensional printing, surgical planning.

INTRODUCCIÓN

El concepto de impresión tridimensional (3D) inició como estereolitografía al comienzo de la década de 1980, y la venta de las impresoras de 3D con fines comerciales se dio a partir de 1988^{1,2} La impresión tridimensional actualmente es una tecnología en auge que se está utilizando cada vez más en diferentes áreas médicas con el potencial de revolucionar

la medicina moderna, y recientemente se ha desarrollado en el campo de la cardiología.

La impresión de modelos cardiacos se ha utilizado para la enseñanza en anatomía, planificación y práctica de procedimientos. Así también como en la creación de modelos cardiacos específicos de ciertos pacientes, con el fin de una mejor comprensión de las características estructurales de los mismos y de esta forma mejorar el entendimiento de los

Aplicaciones actuales de la impresión cardiaca en 3D

Andrés Ulate Retana, María Del Mar Sanabria Murillo, Paula Neily Younes & Valeria Mata Jinesta²



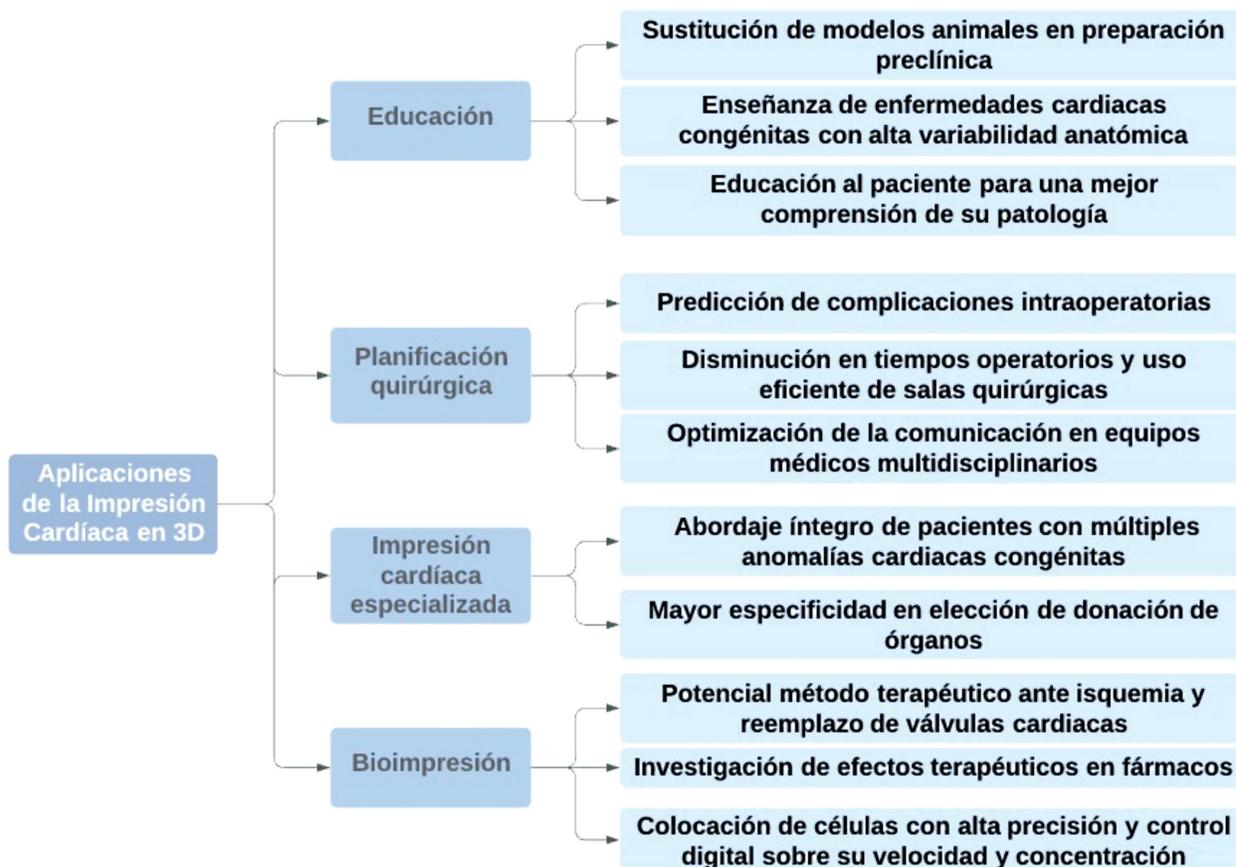


Figura 1. Aplicaciones de la impresión cardíaca en 3D.

pacientes sobre sus condiciones o procedimientos a realizar; en los años recientes esta tecnología inclusive ha logrado evolucionar en el desarrollo de la impresión tridimensional de tejido cardíaco.³

Es importante la revisión de este tema para los profesionales en salud, debido a que constituye una técnica promisoriosa y versátil, con múltiples aplicaciones actuales y otras nuevas que seguirán surgiendo con el paso del tiempo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda a través del sitio web Pubmed utilizando los términos "Cardiac 3D printing" en conjunto con "applications", "uses", "tissue engineering" y "cardiology". Dicha investigación estuvo sujeta a una limitación temporal, con énfasis en estudios recientes publicados después del 2014. La selección y delimitación de los estudios se fundamentó en el nivel de complejidad, notabilidad y relevancia que corresponden al enfoque que se le desea otorgar a esta investigación. Los estudios revisados fueron en idioma inglés. Los modelos cardíacos se buscaron en la biblioteca de The National Institute of Health, EEUU para su impresión en una impresora particular en Costa Rica.

Educación

Los procedimientos quirúrgicos requieren de un extenso conocimiento de la anatomía humana, junto con sus relaciones topográficas. Dicha comprensión del tema es generalmente adquirida gracias a la preparación académica con base en el manejo de cadáveres en los estudios pre-clínicos y seguidamente puestos en práctica durante los procedimientos quirúrgicos reales. Sin embargo, la educación médica se encuentra sujeta a limitaciones no solo económicas, sino también éticas, legales y culturales que restringen el uso de cadáveres.⁴ Los modelos en 3D al introducirse en el área de enseñanza médica han logrado remover las expensas, dificultades y riesgos que acompañan el manejo de estructuras cadavéricas basadas en formalina, asimismo estas ofrecen una mayor durabilidad en comparación a modelos plastinados.^{5,6}

La aplicación de los modelos cardíacos en 3D se torna especialmente relevante al tratarse de la enseñanza de enfermedades cardíacas congénitas, dado que expone a la población estudiantil a todo un espectro de malformaciones y de la gran variabilidad anatómica que acompaña a dicha condición. Con el manejo de dichos modelos se emplea el tacto y la visión de los estudiantes de forma mucho más interactiva,

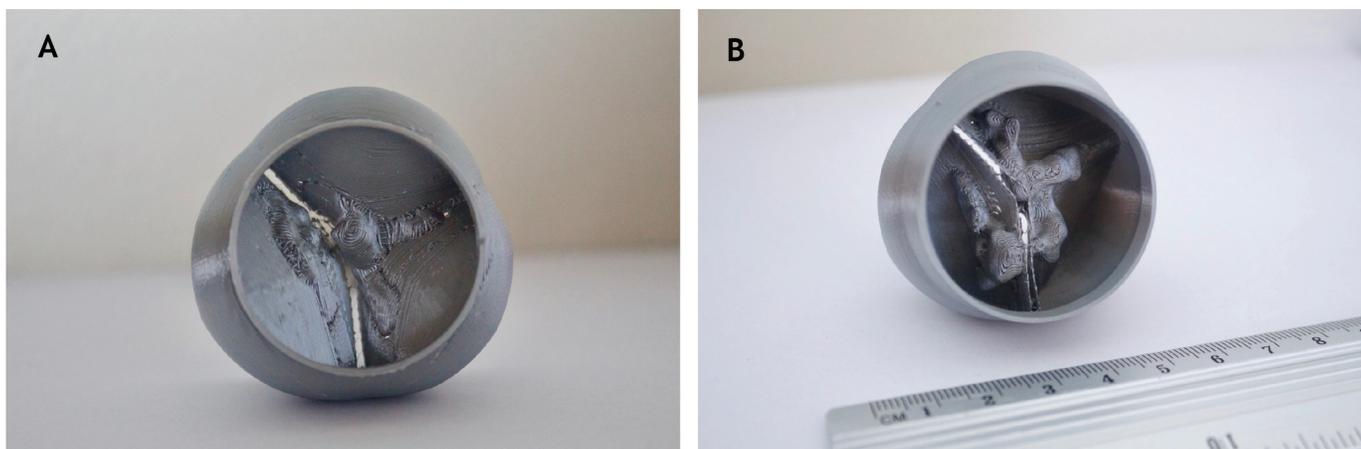


Figura 2. Impresión tridimensional de válvula aórtica bicúspide con fusión de comisura de valva coronaria izquierda con valva coronaria derecha y presencia de calcificaciones. (A.) Vista aórtica y (B.) vista ventricular.

para así lograr una rápida comprensión de los defectos cardíacos a tratar. Las clases que utilizaron estos métodos de aprendizaje fueron evaluadas de forma más positiva que aquellas con métodos más tradicionales, lo cual se vio reflejado en tasas de satisfacción estudiantiles mayores.^{4,7} Asimismo, se encontró una mejoría en la conceptualización estructural y la orientación espacial de los estudiantes médicos sujetos al uso de dicha tecnología.⁸

Otro pilar de la educación que facilitan los modelos cardíacos en 3D es aquel que permite la ilustración de patologías, procedimientos quirúrgicos y opciones terapéuticas para los pacientes, mejorando de dicha manera la interacción y relación médico-paciente, así como la obtención de consentimiento informado.^{5,9}

Planificación Quirúrgica

Estudios han llevado a cabo grandes investigaciones con el fin de desarrollar modelos artificiales que puedan sustituir a los modelos animales y cadavéricos como parte del entrenamiento quirúrgico que llevan los cirujanos, dado que dicha preparación se considera complicada por el consumo y sacrificio animal que se encuentra implicado. Estas dificultades se pueden ver resueltas con el uso de modelos impresos en 3D, los cuales al facilitar el estudio de las anomalías estructurales permiten la predicción de complicaciones intraoperatorias, la elección de las más óptimas y adecuadas técnicas quirúrgicas y el mejoramiento de las habilidades de los cirujanos en preparación.¹⁰ El entrenamiento con estos modelos permite de esta forma un aumento en la confianza de los cirujanos y una disminución en el riesgo de complicaciones quirúrgicas en las etapas tempranas de aprendizaje.^{5,7}

Dentro de los demás beneficios que implica el uso de la impresión en 3D para los procedimientos quirúrgicos cardíacos cabe destacar la reducción en los tiempos operatorios y el uso eficiente de las salas de operación. Así mismo, se facilita

la comunicación cuando se trata de un caso que requiere de un equipo multidisciplinario para su manejo.⁵

Impresión cardíaca personalizada

Recientemente se ha desarrollado un campo en la impresión cardíaca en 3D, que consiste en la creación de modelos específicos para cada paciente. Este nuevo abordaje está dejando de ser llevado a cabo en casos aislados, para convertirse en algo más estandarizado; lo cual trae importantes beneficios en las cirugías complejas, tanto para el médico, que puede practicar previo a la intervención, como para el paciente al que se le explica de forma óptima el proceso a llevar a cabo.^{9, 11, 12}

En la impresión cardíaca en 3D, inicialmente se toman estudios de imágenes (RMN, TAC y ecocardiograma), con los cuales se realiza la construcción de un modelo digital en tres dimensiones y finalmente se lleva a cabo la impresión del mismo.⁸ El modelo digital es de gran importancia no solo para el proceso, sino también para la colocación de datos específicos del paciente tales como el volumen sanguíneo que contienen las cámaras cardíacas o el retorno venoso, que en algunos casos son anómalos.¹¹

Esto ha tenido especial relevancia en el campo de las anomalías cardíacas congénitas, las cuales son caracterizadas por malformaciones en el corazón y los grandes vasos, además de que suelen ser muy heterogéneas entre aquellos que las poseen, por lo que constituyen una anatomía muy compleja^{3, 14}; lo anteriormente descrito puede conllevar importantes complicaciones en las cirugías, por lo que esta nueva tecnología minimizaría los errores y mejoraría los resultados de los pacientes mediante cinco áreas principales: planeación preoperatoria, simulación preoperatoria, orientación intraoperatoria, educación médica y comunicación en la práctica médica, las cuales se explican a lo largo del artículo.^{10, 11, 13}

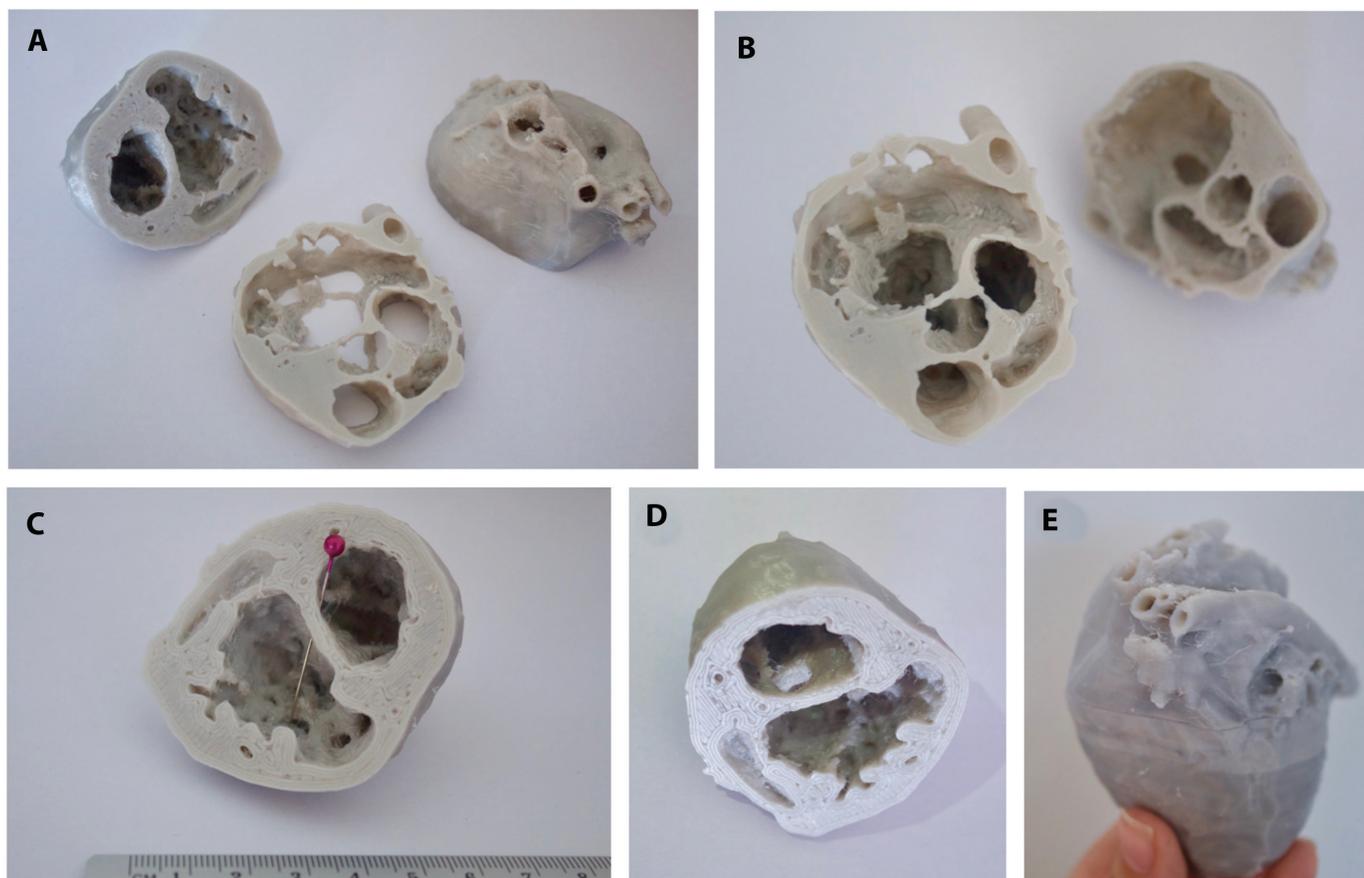


Figura 3. Modelo cardíaco de tres piezas impreso en 3D de una comunicación interventricular de tipo muscular. (A.) Piezas del corazón separadas. (B.) Dos tercios inferiores del corazón armado. (C.) Pieza inferior con la comunicación interventricular señalada con un alfiler. (D.) Pieza inferior con el defecto interventricular. (E.) Modelo cardíaco armado.

Por ejemplo, algunos de los casos donde se ha utilizado esta metodología, es en pacientes con múltiples anomalías cardíacas congénitas que se encuentran en lista de espera para trasplante cardíaco, y gracias al estudio de un modelo específico de la anatomía de cada paciente, los médicos pueden determinar cuál es el donador óptimo para las condiciones de este; otro caso constituye el de gemelos unidos torácopagos, donde gracias a la impresión tridimensional del modelo específico de los corazones de los gemelos, se logra mejorar el abordaje quirúrgico.¹¹

Bioimpresión

Una de las utilidades más prometedoras de la impresión en 3D es que en años recientes, además de la impresión de modelos cardíacos, junto a la ingeniería de tejidos se ha empezado a desarrollar la bioimpresión de tejido cardíaco como posible método terapéutico para distintas condiciones. Esta tecnología se desarrolla con el potencial de que en el futuro inclusive se pueda sustituir el trasplante de órganos por la bioimpresión de estos. Las enfermedades cardiovasculares y el fallo orgánico son problemas médicos críticos y muy comunes.¹⁵ No hay un proceso de auto-regeneración de cardiomiocitos una vez que estos se dañan por condiciones como

isquemia, más bien se forma una cicatriz de tejido fibroso que perjudica el funcionamiento del miocardio, lo que aumenta el riesgo de fallo cardíaco.¹⁶ Se ha demostrado que la inyección directa de células cardíacas al tejido puede ayudar a recuperar cierto grado de función, sin embargo, uno de los mayores retos es que muchas de estas células mueren, ya que no logran desarrollar la vasculatura y matriz extracelular necesaria para su supervivencia.¹⁷ En un estudio realizado por Jang et al, utilizando un parche de células madre pre vascularizado impreso en 3D, se demostró el potencial de esta tecnología al lograr una disminución de la hipertrofia y fibrosis, aumento de migración de tejido del parche al área de infarto, y neoformación muscular y de capilares, que llevan a una mejoría en la función cardíaca en modelos animales in vivo.^{7,17}

Los sistemas de bioimpresión en 3D pueden ser basados en láser, inyección de tinta, o extrusión y se dividen en dos categorías principales: impresión basada en andamios o impresión libre.^{16,17} En la impresión basada en andamios se puede imprimir el andamio de biomateriales y luego imprimir las células por capas sobre este, o se pueden imprimir el andamio y las células simultáneamente, sin embargo, los andamios presentan el problema de que se tienen que

Aplicaciones actuales de la impresión cardíaca en 3D

Andrés Ulate Retana, María Del Mar Sanabria Murillo, Paula Neily Younes & Valeria Mata Jinesta²



degradar y podrían producir una respuesta inmune contra ellos. En cambio, en la impresión libre la biotinta a utilizar consiste en células individuales o esferoides tisulares (masas de células organizadas) que se imprimen directamente sobre el sustrato. Esta técnica ya ha sido utilizada en modelos de ratas, demostrando crecimiento, desarrollo y sincronía con el tejido nativo.¹⁶ Para la ingeniería de tejidos se usan tres tipos de materiales: naturales como gelatina, colágeno y fibrina, y sintéticos como ácido glicólico, policaprolactona, ácido láctico, entre otros, o híbridos combinando materiales naturales, sintéticos y metálicos.¹⁶ Para esta aplicación se pueden usar distintos tipos de células, siendo las más frecuentes las células madre embrionarias y adultas, células madre pluripotenciales inducidas, o líneas celulares de tejidos específicos.^{10,16} Lo primero que se hace, al igual que en la impresión de modelos cardiacos, es crear un plano del órgano a imprimir con su arquitectura vascular usando imágenes médicas como TAC y Resonancia Magnética. Luego se debe crear un plan del proceso de bioimpresión, aislar y diferenciar las células madre a células del tejido específico, preparar la biotinta con las distintas células necesarias y medio de soporte y cargar la impresora. Finalmente se imprime el tejido deseado.¹⁵

Uno de los desafíos que hay que superar para que sea posible el reemplazo del trasplante de órganos por tejido impreso es la respuesta inmunológica del cuerpo, ya que cualquier implante se enfrenta a esta. En el caso de los andamios, la absorción de proteínas del cuerpo en estos activa la cascada de la coagulación y la respuesta inflamatoria contra el material, principalmente mediada por polimorfonucleares.¹⁶ Por esta razón se está intentando descifrar la manera de regular esta respuesta de cuerpo extraño en contra del material implantado para hacer el material más biocompatible. Projahn et al. desarrollaron hidrogeles que se degradan más rápidamente y liberan quimioquinas que inhiben la infiltración de neutrófilos, y otros que se degradan más lentamente pero liberan quimioquinas que estimulan la neovascularización.^{16,18}

El desarrollo de la bioimpresión cardiaca tiene múltiples funciones como potencial método terapéutico ante isquemia, reemplazo de válvulas cardiacas, e inclusive el uso de tejidos impresos para investigar y probar los efectos terapéuticos de fármacos, solucionando el problema actual de los ensayos con animales dado que la fisiología de estos nunca va a ser igual a la humana.^{10,14,16} En la última década más del 20% de los fármacos son retirados del mercado debido a citotoxicidad cardiaca, siendo algunos ejemplos antihistamínicos, benfluorex, sibutramine, agentes pro-quinéticos, espasmolíticos, antipsicóticos, entre otros.¹⁶ Actualmente los tratamientos para la insuficiencia cardiaca avanzada se limitan al trasplante cardiaco y la implantación de dispositivos mecánicos, por lo que es importante una estrategia terapéutica de regeneración de tejidos más efectiva.¹⁰ A pesar de ser una tecnología muy reciente, los beneficios de la bioimpresión cardiaca sobre las técnicas tradicionales de regeneración ya tienen un enorme potencial incluyendo la posibilidad de colocar las células con una alta precisión, el control digital de

velocidad, resolución, concentración de las células, al igual que el volumen y diámetro de las células impresas.¹⁰ Al imprimir el tejido 3D es posible crear un modelo más fiel al tejido cardiaco, considerando la posibilidad de imprimir células y tejido individualmente o en tándem, capa por capa, y tener control sobre la tensión mecánica que se quiera crear, dinámicas de calcio e impulso eléctrico.^{10,16}

A pesar de ser una tecnología nueva, y de los desafíos que aún hay que superar para crear tejido cardiaco completamente funcional que pueda reemplazar órganos trasplantados, la impresión de tejido cardiaco ha avanzado enormemente en los últimos años. Investigadores ya han logrado el uso de la impresión en 3D para crear meniscos, válvulas cardiacas, discos vertebrales, junto a otros tipos de hueso y cartílago artificiales, y los avances en esta tecnología son cada vez más.¹⁵ La demanda de órganos y de terapias para las enfermedades cardiovasculares va a seguir aumentando debido al incremento en la población mayor y enfermedades crónicas.¹⁵ En un futuro es posible que la bioimpresión avance hacia la ingeniería de tejidos personalizada, con el potencial de crear dispositivos, parches, vasos, válvulas, y prótesis a la medida.¹⁶

Limitaciones

A pesar de que la impresión cardiaca en 3D tiene diversas utilidades y ventajas, existen limitaciones con respecto al uso de esta tecnología. Las principales limitaciones consisten en la cantidad de tiempo que conlleva la impresión de un modelo cardiaco, el cual puede ser de hasta un día y es completamente operador-dependiente; otra limitación es el alto costo monetario que requieren los procesos de creación e impresión; además, solo la minoría de los materiales utilizados para impresión poseen propiedades elásticas que representen a las del tejido humano, las cuales son indispensables para la práctica realista de los procedimientos quirúrgicos; por otra parte, una limitación importante consiste en que en el modelo cardiaco impreso no se obtienen datos del flujo dinámico, por lo que solo pueden observarse cambios anatómicos y no así los cambios fisiológicos que ocurren durante el ciclo cardiaco. Actualmente es difícil la impresión de modelos que superen ciertas dimensiones, por lo que se tiene que imprimir por partes y después combinarlas. Por último, no existen actualmente guías o recomendaciones para el uso de la impresión cardiaca en 3D con respecto a cardiopatías congénitas, y solo se hace uso de la impresión en casos muy complejos, con base en evidencias de casos previos.^{19,20}

CONCLUSIONES

La impresión cardiaca tridimensional ha demostrado tener múltiples aplicaciones que van desde educación hasta planificación quirúrgica e inclusive la ingeniería de tejidos. Con respecto al abordaje educativo que ofrece el uso de esta tecnología, se puede concluir la importancia de dicho avance

para dejar de lado los métodos tradicionales que asocian el uso de modelos cadavéricos o animales para la preparación preclínica de los médicos, junto con las limitaciones éticas y culturales que se encuentran ligadas a estos. Adicionalmente, al considerar su aplicación al área quirúrgica, resulta en una disminución en los riesgos de mortalidad y dificultades operatorias. Así mismo, la impresión cardíaca en 3D de modelos personalizados ha mejorado de forma importante los resultados de cirugías complejas, la práctica preoperatoria y la orientación intraoperatoria principalmente en el caso de malformaciones congénitas. Finalmente, el campo de la bioimpresión es el más innovador y que podría llegar a alcanzar objetivos previamente inimaginables; este a pesar de estar apenas en sus etapas de prueba, ha mostrado un enorme potencial en el campo de la cardiología y la medicina en general.

AGRADECIMIENTO:

Agradecemos a Gabriel Rodríguez Murillo y a la compañía BIOMUR S.A. por su apoyo en la impresión de los modelos.

REFERENCIAS

- Martelli N, Serrano C, Van den Brink, H, et al. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: A systematic review. *Surgery* 2016; 159:6 1485–1500.
- Vukicevic M, Mosadegh B, Min J, et al. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017; 10:2 171–184.
- Hadeed K, Acar P, Dulac Y, et al. Cardiac 3D printing for better understanding of congenital heart disease. *Elsevier* 2017; 111:1 1-4.
- Valverde, I. Three-dimensional Printed Cardiac Models: Applications in the Field of Medical Education, Cardiovascular Surgery, and Structural Heart Interventions. *Elsevier* 2017; 70:4 282-291.
- Otton J, Birbara N, Hussain T, et al. 3D printing from cardiovascular CT: a practical guide and review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2016; 7:5 507-526.
- Lim KHA, Loo ZY, Goldie SJ, et al. Use of 3D printed models in medical education: A randomized control trial comparing 3D prints versus cadaveric materials for learning external cardiac anatomy. *Anatomical Sciences Education* 2015; 9:3 213–221.
- Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, et al. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nature Reviews Cardiology* 2016; 13:12 701–718.
- Luo H, Meyer-Szary J, Wang Z, et al. Three-dimensional printing in cardiology: Current applications and future challenges. *Cardiology Journal* 2017; 24:4 436–444.
- Sun, Z, Lee S-Y. A systematic review of 3-D printing in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *The Anatolian Journal of Cardiology* 2017; 17 423:435.
- Shi D, Liu K, Zhang X, et al. Applications of three-dimensional printing technology in the cardiovascular field. *Springer* 2015; 10:7 769-780.
- Bateman MG, Durfee WK, Iles TL, et al. Cardiac patient-specific three-dimensional models as surgical planning tools. *Surgery* 2019.
- Sun Z & Squelch A. 3D printed models of complex anatomy in cardiovascular disease. *Heart Res Open J* 2015; 2:3 103-108.
- Lau I, & Sun Z. Three-dimensional printing in congenital heart disease: A systematic review. *Journal of Medical Radiation Sciences* 2018.
- El Sabbagh A, Eleid MF, Al-Hijji M, et al. The Various Applications of 3D Printing in Cardiovascular Diseases. *Current Cardiology Reports* 2018; 20:6 1-9.
- Ventola, C. L. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P&T* 2014; 39:10 704–711.
- Qasim M, Haq F, Kang M, et al. 3D printing approaches for cardiac tissue engineering and role of immune modulation in tissue regeneration. *International Journal of Nanomedicine* 2019; 14 1311-1333.
- Jang J, Park HJ, Kim SW, et al. 3D printed complex tissue construct using stem cell-laden decellularized extracellular matrix bioinks for cardiac repair. *Biomaterials* 2017; 112 264–274.
- Projahn D, Simsekyilmaz S, Singh S, et al. Controlled intramyocardial release of engineered chemokines by biodegradable hydrogels as a treatment approach of myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2014;18(5):790–800.
- Sun Z, Lau I, Wong Y, et al. Personalized Three-Dimensional Printed Models in Congenital Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8:4 522.
- Abudayyeh I, Gordon B, Ansari MM, et al. A practical guide to cardiovascular 3D printing in clinical practice: Overview and examples. *Journal of Interventional Cardiology* 2017; 31:3 375–383. <https://3dprint.nih.gov/discover/3dpx-012831> <https://3dprint.nih.gov/discover/3dpx-007809>