

## Impresión 4D empleando polímeros y aleaciones con memoria de forma para una nueva generación de dispositivos médicos inteligentes

Jon Molina-Aldareguia<sup>1,2\*</sup>, Carlos Aguilar Vega<sup>1</sup>, Rodrigo Zapata Martínez<sup>1</sup>, Muzi Li<sup>2</sup>, Óscar Contreras<sup>2</sup>, Daniel Peña Juan<sup>1</sup>, William Solórzano Requejo<sup>1</sup>, Adrián Martínez Cendrero<sup>1</sup>, Andrés Díaz Lantada<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería Mecánica, ETSI Industriales, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España. \*Email: jon.molina@imdea.org ; \*\*Email: andres.diaz@upm.es

<sup>2</sup> IMDEA Materials Institute, Tecnogetafe, Getafe, España.

### Resumen

Las tecnologías de fabricación aditiva, comúnmente denominadas de “impresión 3D”, están revolucionando la práctica médica promoviendo la obtención de dispositivos médicos con diseños personalizados y que presentan características biomiméticas para una mejor interacción con el organismo humano. Sin embargo, muchas de estas propuestas de aplicación de las tecnologías aditivas o de impresión 3D a la salud, especialmente en el caso del desarrollo de implantes, son estáticas y no permiten una interacción dinámica con los tejidos de los pacientes, que posibilite cirugías mínimamente invasivas o permitan una adaptación geométrica conforme a sus procesos de curación o crecimiento. El emergente ámbito de la “impresión 4D”, que aplica tecnologías aditivas a la obtención de dispositivos capaces de modificar su geometría de forma controlada, presenta un gran potencial para el desarrollo de dispositivos médicos “inteligentes”, que interactúen de forma dinámica con el organismo. Este estudio presenta diferentes estrategias para progresar hacia los citados biodispositivos inteligentes y que se basan en la fabricación aditiva de dos de las familias más notables de materiales multifuncionales: los polímeros con memoria de forma y las aleaciones con memoria de forma. Se analizan los principios básicos de diseño para impresión 4D, se explican diferentes opciones para potenciar los cambios de forma, se detalla la impresión 4D de polímeros y aleaciones con memoria de forma y se revisan los principales ámbitos de aplicación médica, así como las principales tendencias de investigación.

**Palabras clave:** impresión 3D y 4D; polímeros y aleaciones con memoria de forma; materiales inteligentes; dispositivos médicos.

### Abstract

Additive manufacturing technologies, also known in general as “3D printing”, are helping to transform medical practice through biomedical devices with personalized designs and biomimetic features for improved interactions with the human body. However, most of these devices are static, counting with fixed geometries, and cannot provide dynamic interactions with our organism, organs and tissues. This fact prevents minimally invasive procedures or geometrical adaptations according to healing and growth processes. The emergent research field of “4D printing”, dedicated to developing and applying additive technologies to the creation of devices capable of modifying their geometry in a controlled way, presents a huge potential for the creation of “intelligent” medical devices capable of dynamically interacting with the human body. This study presents different strategies for progressing toward the desired intelligent biodevices, mainly focusing on the additive manufacturing of smart shape-memory polymers and alloys. Basic design principles for 3D printing and different options for promoting geometrical changes are explained, the 4D printing of smart materials is detailed and the more relevant biomedical applications, together with current research trends, are revised.

**Keywords:** 3D and 4D printing; additive manufacturing; shape memory polymers and alloys; smart materials; medical devices.

## 1. Introducción

Las tecnologías de fabricación aditiva, ahora popularmente conocidas bajo la denominación de “impresión 3D”, han reinventado muchos ámbitos del desarrollo de productos y de la ingeniería del diseño en las últimas décadas. Aspectos como la obtención de geometrías complejas y la consiguiente libertad a la hora de diseñar, que posibilita la creación de objetos con características especiales; la eliminación de costosas herramientas productivas, con lo que se promueven los enfoques personalizados; o la integración de funcionalidades que permiten reducir el número de componentes y operaciones implicados en la materialización de todo tipo de sistemas de ingeniería, son ahora realidades gracias al empleo de la fabricación aditiva [1].

En el ámbito médico, las tecnologías de fabricación aditiva han permitido también mejorar numerosas actuaciones sobre los pacientes y promover la personalización en los tratamientos: la fabricación -en base a imágenes médicas de los pacientes- de modelos para entrenamiento y planificación quirúrgica, de guías de apoyo a la cirugía e incluso de implantes para reconstrucciones óseas, son ahora tendencia en la práctica médica, si bien su empleo no es aún generalizado [2]. Progresivamente las mejoras en las propiedades médicas de los materiales utilizados en impresión 3D y en la precisión de las tecnologías han llevado a implantes personalizados para reparación o sustitución de todo tipo de tejidos rígidos y blandos, empleando una gran variedad de materiales, que incluyen: aleaciones, cerámicos, polímeros, materiales compuestos y numerosos biomateriales. Por otro lado, la impresión 3D ha sido también un conjunto de tecnologías determinantes para el nacimiento de ámbitos tan relevantes como la ingeniería de tejidos y la biofabricación, gracias a la posibilidad de imprimir materiales sintéticos, que ejercen como matrices extracelulares, junto a células vivas [2-3].

Sin embargo, muchas de estas propuestas de aplicación de las tecnologías aditivas o de impresión 3D a la salud, especialmente en el caso del desarrollo de implantes, son estáticas y no permiten una interacción dinámica con los tejidos de los pacientes, que posibilite cirugías mínimamente invasivas o permitan una adaptación geométrica conforme a sus procesos de curación o crecimiento. Todavía, el empleo de dispositivos médicos “inteligentes” o activos, obtenidos mediante la emergente “impresión 4D”, capaces de sufrir progresivas metamorfosis conforme a los procesos quirúrgicos, de integración biológica, de curación y de crecimiento, y que además se diseñen de forma personalizada y se fabriquen de forma aditiva, aprovechando todo el potencial de estas tecnologías, es aún un sueño, a pesar de numerosos avances científico-tecnológicos recientes [4]. Nuestro equipo desarrolla actualmente diversos proyectos en dicho ámbito.

Este estudio presenta diferentes estrategias para progresar hacia los citados biodispositivos inteligentes y que se basan en la fabricación aditiva de dos de las familias más notables de materiales multifuncionales: los polímeros con memoria de forma y las aleaciones con memoria de forma, en concreto la familia del nitinol. Se analizan tecnologías capaces de procesar estos materiales y las condiciones óptimas para obtener complejidad y precisión geométrica, se detallan tendencias de diseño de metamateriales y de otras morfologías, así como configuraciones innovadoras para potenciar las capacidades metamórficas, y se presentan diversos casos de estudio conceptuales que se espera deriven en actuaciones sin precedentes sobre los pacientes. Entre ellos cabe citar diversos implantes cardiovasculares como stents y estructuras para válvulas cardíacas, actuadores quirúrgicos para cirugía mínimamente invasiva, órtesis y prótesis articulares personalizadas y andamios para ingeniería de tejidos.

Finalmente, se comparan las ventajas y desventajas de estos polímeros y aleaciones inteligentes, se debaten posibles sinergias entre ambas familias y las tecnologías asociadas y se discuten los principales retos pendientes con respecto a la impresión 4D de dispositivos médicos, explicando posibles rutas de transferencia tecnológica para una aproximación más directa y segura hacia los pacientes. A tal efecto, una combinación de herramientas de diseño y simulación, prototipos rápidos y caracterizaciones exhaustivas resulta fundamental, así como el seguimiento del reglamento EU 2017/745 y el empleo de normas internacionalmente aceptadas como la ISO 13485 sobre calidad en dispositivos médicos o la ISO 10993 sobre biocompatibilidad.

## 2. Diseño para impresión 4D: principios básicos

Numerosos equipos de investigación habían ya explorado la impresión de materiales y estructuras con capacidades de cambio geométrico en respuesta a múltiples estímulos prácticamente desde los albores de la fabricación aditiva en las últimas dos décadas del siglo XX. Esa fabricación aditiva de materiales y estructuras “inteligentes” [5] ha pasado a denominarse impresión 4D más recientemente [6].

Superando aspectos semánticos y aglutinando puntos de vista, podemos considerar impresión 4D, en su concepción más global, como: la utilización de los materiales y técnicas habituales de la impresión 3D, en ocasiones con ciertas modificaciones o adaptaciones, para crear componentes y dispositivos que desarrollen cambios geométricos controlados en el tiempo (la cuarta dimensión). Diversos principios básicos o, diferentes estrategias de diseño y fabricación posibilitan esa impresión 4D de dispositivos inteligentes. Entre las más relevantes, sobre todo, es importante destacar las ilustradas esquemáticamente en la figura 1 y que se detallan a continuación:

**Diseños y materiales que promocionan la anisotropía o que aprovechan tensiones residuales.**- Inicialmente un defecto, las deformaciones que sufrían ciertas piezas al retirarse de la plataforma de construcción y liberarse las tensiones residuales, se pueden también potenciar por diseño y aprovechar como promotoras de cambios geométricos deseados en impresión 4D [7]. Para ello, cambios de espesor, modificaciones en los parámetros de impresión a lo largo de la construcción o variaciones en el relleno (“infill”) empleado en la impresión, se pueden emplear y combinar para optimizar resultados.

**Diseños y materiales orientados a la obtención de estructuras blandas con gradientes geométricos.**- Una alternativa importante, en especial para ámbitos como la robótica blanda y los actuadores quirúrgicos, consiste en el diseño e impresión de estructuras huecas con gradientes geométricos actuables hidráulica o neumáticamente [8-9]. A tal efecto, el uso de elastómeros procesables por fotopolimerización resulta muy interesante.

**Diseños de geometrías o estructuras que potencian el autoensamblaje y la transformación.**- El proceso de transformación geométrica se puede conseguir, e incluso automatizar, diseñando celdillas unitarias, bloques constructivos o partículas impresas en 3D con detalles de diseño (pestañas, anzuelos, uniones de forma) que facilitan el autoensamblaje y la obtención de complejidad adaptada a las condiciones de contorno existentes. Se puede pensar en obtener así andamios de ingeniería de tejidos, para reconstrucciones óseas complejas, en los que la estructura de relleno se autoensambla a partir de pequeñas unidades implantadas de forma mínimamente invasiva [10].

**Diseños y tecnologías que generan de gradientes en los materiales y estructuras multimaterial.**- Mediante diseños y procesos de fabricación aditiva que permiten la creación de gradientes de propiedades en los materiales procesados y la obtención de estructuras multimaterial se puede acentuar y controlar mejor la anisotropía generadora de cambios [11].

**Diseños y tecnologías que imprimen empleando materiales activos, inteligentes o multifuncionales.**- Los materiales “inteligentes”, multifuncionales o activos responden de forma controlada ante estímulos externos, en muchos casos con respuestas mecánicas (y cambios geométricos asociados) ante estímulos térmicos, eléctricos, hídricos u ópticos. Su procesado aditivo es esencial en impresión 4D [12].

**Diseños y tecnologías que permiten combinar materiales activos para actuaciones múltiples.**- Un nivel aún mayor de complejidad, versatilidad y capacidad de respuesta ante diversos estímulos se puede alcanzar combinando diversos tipos o familias de materiales inteligentes, bien empleando tecnologías aditivas multimaterial o acoplado estructuras impresas en 3D mediante distintas tecnologías y materiales activos [13-14]. Así, los más habituales estímulos termo-mecánicos o electro-mecánicos, que activan dispositivos impresos en 4D, pueden terminar siendo opto-termo-electro-mecánicos, entre otras múltiples posibilidades.

Es precisamente en estos dos últimos principios, asociados al empleo de materiales inteligentes, en los que se profundiza en las secciones 4 y 5, después de analizar las estrategias para potenciar los cambios de forma alcanzables en la sección 3.

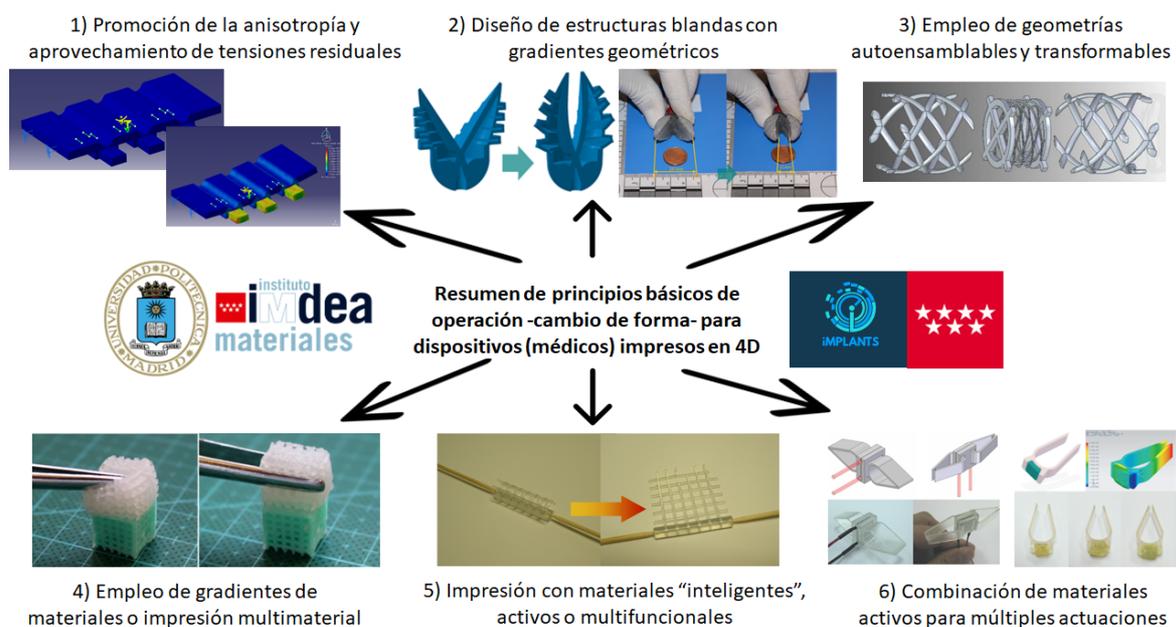


Figura 1. Resumen de principios básicos de diseño para impresión 4D ilustrados a través de prototipos rápidos.

### 3. Promoción de las capacidades metamórficas

Diversas estrategias de diseño orientado a la fabricación 4D permiten potenciar las capacidades metamórficas de estos materiales, estructuras y dispositivos. Las estrategias más destacadas son las resumidas en la figura 2 y detalladas a continuación:

**Diseños que incorporan metamateriales.**- El área de los metamateriales mecánicos ha emergido gracias a los avances recientes en tecnologías aditivas de alta precisión [15]. Estos metamateriales presentan características mecánicas especiales o únicas, a veces antintuitivas, que derivan del diseño *ad hoc* de su microestructura. Su incorporación a dispositivos impresos puede facilitar transformaciones muy especiales, por ejemplo, al emplear metamateriales con módulos de elasticidad o de Poisson negativos [16].

**Diseños plegables inspirados en origami, kusudama y kirigami.**- En ocasiones, la activación del cambio de forma puede ocurrir por degradación progresiva de partes del dispositivo que liberen ciertos movimientos relativos entre componentes o por una eliminación de restricciones que permita el despliegue de zonas latentes. Para promocionar los cambios geométricos radicales, resulta conveniente en esos casos recurrir a diseños inspirados en las artes orientales del origami, kusudama y kirigami [17].

**Diseños de estructuras con juntas ultraflexibles.**- En otros casos, los pliegues típicos del origami pueden sustituirse por juntas ultraflexibles que conectan zonas estructurales de los dispositivos, consiguiendo así o estructuras y mecanismos flexibles [18].

Su empleo combinado con materiales activos con memoria de forma puede promover múltiples actuaciones, unas basadas en deformación elástica y otras en la memoria de forma.

**Diseños de estructuras biestables o multiestables.**- Un paso adelante, determinados diseños de estructuras y mecanismos flexibles facilitan la transformación (con o sin retorno) entre dos configuraciones permitidas, en el caso de estructuras biestables, o entre varias formas admisibles, en el caso de las multiestables. Resultan de interés para casos en los que el cambio de forma deba ser rápido [19], por ejemplo, en casos de implantes introducidos de forma mínimamente invasiva.

**Diseños de mecanismos imprimibles con múltiples grados de libertad.**- Resulta también factible imprimir mecanismos ensamblados durante el propio proceso aditivo. Presentan especial interés de cara al desarrollo de biobots para exploración intracorpórea y para la obtención de actuadores quirúrgicos con una mayor versatilidad, movilidad o sensibilidad [20].

**Diseños especiales para textiles impresos.**- Un caso particular de mecanismos serían los textiles impresos [21], basados en la repetición de eslabones. Puesto que múltiples dispositivos médicos están basados en tejidos y mallas, los textiles impresos pueden dar lugar a aplicaciones variadas relacionadas con mallas para extracción de trombos y para cierre de heridas, con tejidos que sirvan de filtros sanguíneos y con tejidos para soporte de tejidos blandos, incluidas mallas pericárdicas, y tratamientos de hernias, entre otras.



Figura 2. Estrategias para la promoción de las capacidades metamórficas de dispositivos impresos en 4D.

#### 4. Impresión 4D de polímeros con memoria de forma: materiales, métodos y resultados

Múltiples polímeros, tanto termoplásticos, como termoestables, presentan propiedades de memoria de forma y muchos de ellos son procesables empleando tecnologías aditivas. En general, la memoria de forma en polímeros actúa según el siguiente esquema: en un primer lugar se fabrica el dispositivo, en el caso que nos ocupa empleando una tecnología de fabricación aditiva como estereolitografía láser, procesamiento digital de luz o “*digital light processing*”, deposición de filamento fundido u otras. Esa geometría fabricada se denomina “forma permanente”. Posteriormente, se procede al proceso de entrenamiento, calentando el dispositivo polimérico o ciertas partes del mismo por encima de la temperatura de activación ( $T_{act}$ ), en general una temperatura de transición vítrea. Más allá de dicha temperatura el polímero se encuentra en un estado reblandecido, que permite deformarlo incluso alcanzando elongaciones elásticas superiores al 200%. Manteniendo la deformación impuesta y enfriando el polímero se llega a la forma temporal, que permanece latente esperando un estímulo adecuado, completando así el entrenamiento. La activación de la memoria de forma y el regreso a la forma permanente se consigue habitualmente mediante un calentamiento posterior controlado por encima de la  $T_{act}$  [12].

En otras ocasiones se puede aprovechar también la superelasticidad de ciertos polímeros, en especial biofotoelastómeros, para la obtención de actuadores capaces de sufrir importantes deformaciones y retornar automáticamente a su geometría original, una vez cesa el estímulo que promueve dichas deformaciones. Se trata también de una cierta memoria de forma. Estas propiedades superelásticas se encuentran asimismo en determinadas aleaciones inteligentes, según se detalla en la siguiente sección. Así pues, en ciertos casos se recurre a la memoria de forma convencional y en otros a la superelasticidad, como principales mecanismos de cambio geométrico en polímeros inteligentes impresos que dan lugar a dispositivos médicos activos.

Polímeros con características de memoria y que han dado lugar a múltiples aplicaciones médicas, como el poliácido láctico (PLA) y el polivinil alcohol (PVA), se pueden imprimir mediante deposición de filamento fundido [22]. Se han aplicado al desarrollo de andamios de ingeniería de tejidos y, en ocasiones, al de implantes biodegradables para suministro de fármacos. Ciertas resinas epoxi y acrílicas, fotopolimerizables por estereolitografía láser o “*digital light processing*”, se suelen emplear para prototipos conceptuales (fig. 3) por su baja biocompatibilidad, si bien existen también biofotoelastómeros procesables de forma aditiva [23].

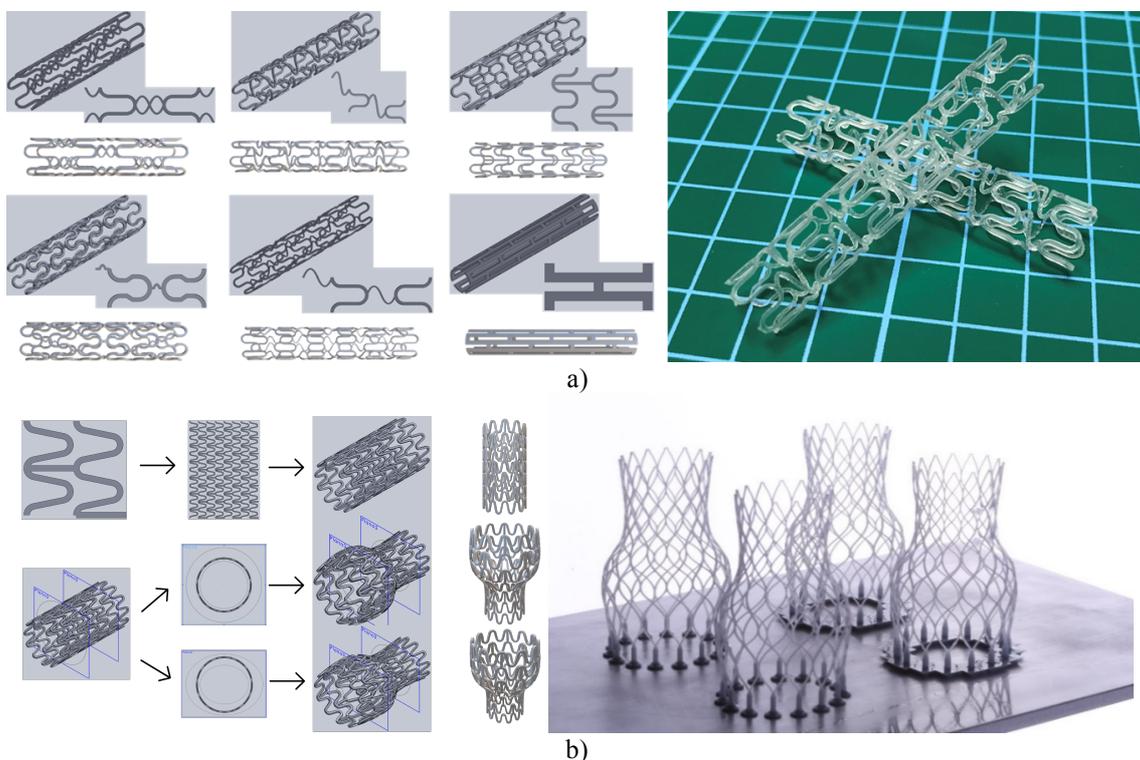


Figura 3. a) Colección de diseños y prototipos rápidos de estructuras para válvulas artificiales obtenidas por estereolitografía láser empleando polímeros con memoria de forma. b) Colección de diseños y prototipos rápidos de obtenidos por “*digital light processing*” empleando polímeros con memoria de forma. Las geometrías de los entramados se han diseñado para la promoción de las capacidades de cambio de forma y para posibilitar cirugías mínimamente invasivas. Se trata de prototipos conceptuales en polímeros no aptos para su implantación.

### 5. Impresión 4D de aleaciones con memoria de forma: materiales, métodos y resultados

Las aleaciones metálicas con memoria de forma, SMA (del inglés, *Shape Memory Alloys*), constituyen otra familia de materiales inteligentes, susceptibles de ser fabricados por “Impresión 3D”, y que pueden permitir nuevas posibilidades en el campo de la fabricación 4D, sobre todo, en aquellos casos en los que los dispositivos estén sometidos a importantes solicitaciones mecánicas.

El efecto de memoria de forma en estas aleaciones se basa en transformaciones termoelásticas martensíticas. En el caso de deformaciones aplicadas en la fase de alta temperatura (austenita), estas aleaciones pueden recuperar una parte sustancial de la deformación al descargarlas mecánicamente, mostrando lo que se ha venido a llamar propiedades de superelasticidad. En el caso de la fase de baja temperatura (martensita), el material puede recuperar su forma original al ser calentado por encima de la temperatura de transformación, mostrando por tanto propiedades de memoria de forma. Ejemplos de este tipo de aleaciones incluyen aleaciones como FeMnSi, CuZnAl, CuAlNi, pero sobre todo, NiTi, más popularmente conocido como nitinol. Las aleaciones de nitinol son biocompatibles gracias a la capa protectora de óxido de titanio que se forma en su superficie [24], y puede encontrarse en varios dispositivos, sobre todo en aplicaciones cardiovasculares, pero también en ortopedia y ortodoncia [25].

La principal técnica de fabricación aditiva empleada para aleaciones de nitinol es la fusión selectiva por láser en cama de polvo, PBLF (del inglés, *powder bed laser fusion*), y en menor medida, procesos de deposición directa de energía, DED (del inglés, *direct energy deposition*) [26]. Los principales retos de fabricación de este tipo de aleaciones residen, en primer lugar, en el control de los altos gradientes térmicos generados por el haz de láser, que además de afectar al desarrollo microestructural, pueden inducir la evaporación preferente del Ni, y la contaminación por impurezas de C, N u O [27]. Ambos factores pueden afectar de forma notable a las temperaturas de

transformación, y por lo tanto, a las propiedades superelásticas y/o de memoria de forma, que son especialmente sensibles a la composición química de la aleación. En segundo lugar, el acabado superficial alcanzable en procesos de PBLF, caracterizado por superficies rugosas que incluyen la presencia de partículas no fundidas y óxidos no pasivos que pueden afectar a la biocompatibilidad, dista mucho del acabado requerido por la mayoría de las aplicaciones biomédicas, por lo que es necesario optimizar los procesos de acabado superficial, basados en ataques químicos y/o electropulido, para piezas fabricadas por esta tecnología [28].

En cualquier caso, recientemente nuestro equipo ha llevado a cabo un proceso de optimización de los parámetros de proceso (potencia de láser, velocidad de escaneo, distancia entre líneas y espesor de capa) y ha conseguido de forma exitosa fabricar componentes con porosidad despreciable y controlar la composición final para obtener tanto componentes con memoria de forma como con superelasticidad a temperatura ambiente. Se han obtenido estructuras con dimensiones reducidas, por debajo de los 250  $\mu\text{m}$ , lo que abre la posibilidad de fabricar de forma aditiva en nitinol estructuras como muelles, o geometrías similares a las mostradas anteriormente en stents coronarios y válvulas artificiales, como se puede observar en la figura 4.

Si bien el efecto memoria de forma permite cambios geométricos radicales, las aleaciones con memoria de forma presentan ventajas en cuanto a resistencia mecánica y han dado lugar a múltiples aplicaciones médicas ya transferidas a la práctica médica. Además, la opción de recurrir a aleaciones superelásticas y la aplicación de los principios revisados en la sección 3 facilita la obtención de importantes transformaciones geométricas en el caso de recurrir a aleaciones inteligentes. Los principales ámbitos de aplicación médica, tanto para polímeros como para aleaciones con memoria de forma fabricados de forma aditiva, se revisan en la próxima sección.

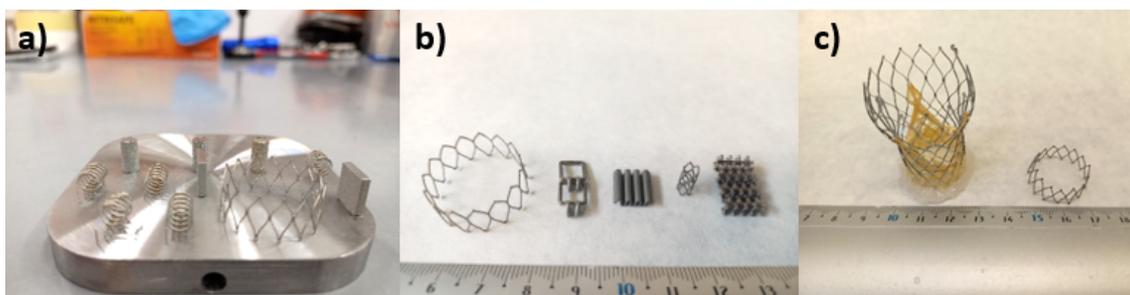


Figure 4. a) Fabricación por PBLF de estructuras de nitinol sobre una plataforma de titanio. b) Diferentes estructuras impresas mediante fabricación aditiva. c) Comparación entre una válvula cardiaca comercial de nitinol y una sección de válvula impresa por fabricación aditiva.

## 6. Propuestas de aplicación médica de polímeros y aleaciones con memoria impresos en 4D

Entre las áreas de aplicación directamente relacionadas con la ingeniería mecánica (en su concepción más multidisciplinaria que también entronca con la ingeniería biomédica), para estos polímeros y aleaciones con memoria de forma imprimibles en 4D, cabe citar:

**Cirugía de mínima invasión.**- Según se ha avanzado en secciones anteriores, la cirugía de mínima invasión es uno de los ámbitos médicos que más pueden beneficiarse de las posibilidades que proporciona la impresión 4D de dispositivos inteligentes. En efecto, diferentes principios de diseño expuestos pueden combinarse para conseguir microactuadores más versátiles que permitan, no solo realizar intervenciones sucesivas, sino también combinar operaciones muy específicas (corte, toma de biopsia, sutura) en un mismo dispositivo integrado. Se evitaría así tener que recurrir a cambios de herramienta en procesos endoscópicos y laparoscópicos. Por otro lado, diversos implantes, muchos de ellos vasculares, pueden beneficiarse de su introducción en el organismo en una geometría latente que se despliega en el órgano de interés para asumir su función final. Así ocurre con las válvulas implantadas por vía percutánea y con los stents vasculares, colocados en posición por la acción de un balón que se expande en su interior y los deforma plásticamente, o liberados de un catéter y posicionados automáticamente gracias al empleo de aleaciones superelásticas. Recurrir a la impresión 4D empleando aleaciones o polímeros activos (figs. 3 y 5) permitiría una mayor personalización de estos tratamientos, pues se podrían diseñar los dispositivos a medida.

**Órtesis y ayudas ergonómicas.**- Resultan ya comunes ciertas órtesis impresas en 3D para la inmovilización de articulaciones como alternativa más ergonómica y estética a las escayolas tradicionales. La aplicación aquí de los principios de diseño para impresión 4D redundaría en una mayor productividad y en una mejor adaptabilidad, pudiendo diseñarse y fabricarse una lámina polimérica que permita su deformación sobre el paciente de forma sencilla y cómoda (ver figura 5).

**Implantes activos o evolutivos.**- La forma fija de los implantes tradicionales puede implicar intervenciones quirúrgicas posteriores para sustituirlos por otros nuevos, en especial cuando se realizan implantes en niños. Diseñar implantes (p.ej. válvulas cardíacas) para su impresión 4D, que puedan acompañar a los pacientes en su crecimiento es una de las principales propuestas de aplicación, si bien entraña importantes desafíos. La reconstrucción de grandes defectos óseos implica también implantes activos, que cambien de forma durante el proceso de curación, si se desea evitar recurrir a múltiples intervenciones quirúrgicas o al empleo de fijadores externos.

**Ingeniería de tejidos y biofabricación.**- La impresión 4D podría estar llamada a reinventar estos ámbitos. En cierto modo, el andamio de ingeniería de tejidos o "scaffold" ideal es un dispositivo impreso en 4D, pues debe evolucionar geoméricamente en el organismo del paciente conforme a su proceso de curación, en ocasiones cambiando de forma, pero también liberando fármacos, factores de crecimiento y diversos estímulos químicos y epigenéticos que guíen al propio organismo en el proceso regenerativo.

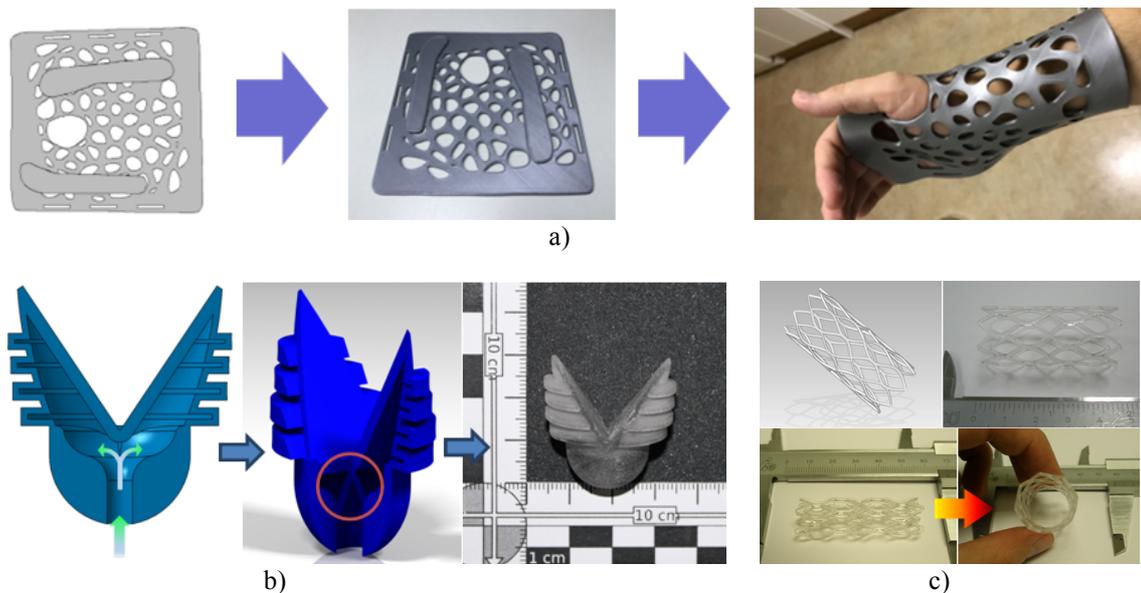


Figura 5. Ejemplos adicionales de dispositivos médicos basados en la impresión 4D de materiales y estructuras inteligentes. a) Férulas para inmovilización de muñeca impresas en 4D desarrolladas a través de la plataforma UBORA [29]. b) Actuador superelástico impreso en 4D [30]. c) Diseño y prototipo de stent con memoria [31].

## 7. Futuras líneas de investigación

Los principales retos de mayor actualidad para conseguir dispositivos médicos inteligentes basados en los materiales y tecnologías presentados incluyen:

En primer lugar, es importante una mayor integración de los conocimientos y experiencias sobre síntesis, modelado, procesamiento, fabricación, caracterización y ensayo de materiales activos y de dispositivos impresos en 4D, que den lugar a metodologías sistemáticas para el desarrollo de dispositivos médicos personalizados e inteligentes. En segundo lugar, es necesario profundizar en el desarrollo de polímeros con memoria de forma de grado médico y en la mejora de la calidad en el procesamiento aditivo de aleaciones inteligentes, para conseguir dispositivos plenamente biocompatibles que puedan llegar a los pacientes. En tercer lugar, nuevas tecnologías precisan de un análisis exhaustivo de las posibles rutas de transferencia tecnológica, de su ciclo de vida y, en general, de sus posibles impactos éticos, legales, sociales y ambientales. Para la validación de estos materiales, tecnologías y dispositivos, el empleo de normas relevantes, como la ISO 13485 sobre calidad en dispositivos médicos o la ISO 10993 sobre su biocompatibilidad, y el seguimiento de lo expuesto en el reglamento EU 2017/745 resultan fundamentales.

De cara al futuro, la exploración de sinergias entre las posibilidades aportadas por la impresión 3D y 4D y las proporcionadas por el nuevo ámbito de los “*materiales vivientes*” resulta otra línea de investigación muy destacable. Estos materiales vivientes constituyen una de las principales revoluciones cotidianas de la ciencia e ingeniería de los materiales. Dichos materiales vivientes o “biohíbridos” suelen combinar una matriz extracelular sintética, como elemento estructural, y diferentes tipos de microorganismos (p.ej. células eucarióticas, bacterias, arqueas), que les proporcionan esa componente vital y capacidades de respuesta especiales ante diversos estímulos. El emergente ámbito de los materiales vivientes es uno de los más prometedores en el camino hacia una producción a gran escala de materiales y dispositivos innovadores con dichas funcionalidades inteligentes [32-33]. Se trata de un nuevo ámbito en proceso de clasificación, si bien los primeros estudios han desarrollado propuestas radicalmente creativas para el desarrollo de sensores, actuadores, dispositivos para producción de energía y microfábricas de materiales, entre otros [34]. La fabricación aditiva de estos materiales puede constituir una nueva estrategia para potenciar las capacidades metamórficas, complementaria a las expuestas en la tercera sección del estudio, y llegar así a dispositivos impresos en 4D con unos materiales vivientes, aún más inteligentes que los materiales activos clásicos. Se podrán conseguir así ciertas interacciones autónomas con el entorno sin precedentes.

## 8. Conclusiones

Este estudio ha presentado y analizado los principios básicos de diseño para la fabricación aditiva de objetos capaces de sufrir cambios de forma o metamorfosis posteriores a su fabricación, como consecuencia de estímulos y parámetros controlables que permiten respuestas predecibles. Estos materiales, estructuras y dispositivos impresos en 4D abren un nuevo abanico de posibilidades para el desarrollo de sistemas inteligentes en múltiples sectores industriales, entre los que destaca el desarrollo de dispositivos médicos.

Tras examinar también las principales estrategias de diseño para potenciar las capacidades metamórficas de dispositivos impresos en 4D, se han profundizado en la fabricación aditiva de polímeros y aleaciones con memoria de forma para la obtención de dispositivos inteligentes y se han revisado sus diversas aplicaciones relacionadas con la salud que podrían derivar en procesos diagnósticos, quirúrgicos y terapéuticos mejorados y más personalizados. Las posibilidades de transformación geométrica presentan un gran potencial para el desarrollo de múltiples actuadores quirúrgicos, para la promoción de cirugías mínimamente invasivas y para la obtención de implantes capaces de cambiar, evolucionando geoméricamente con los pacientes, conforme a sus procesos de curación y crecimiento.

Se han examinado además los principales desafíos científicos y tecnológicos para conseguir que estos dispositivos impresos en 4D terminen teniendo un impacto real sobre la salud humana y se han expuesto líneas de investigación futura asociadas a la búsqueda de la mejor ruta de transferencia tecnológica posible y a áreas emergentes en el ámbito de los materiales vivientes, entre otras. Para desplegar todo el potencial de este fascinante ámbito, será fundamental promover la colaboración entre investigadores de múltiples ámbitos y la incorporación de estas temáticas a los programas formativos de ingeniería.

## Agradecimientos

Las investigaciones presentadas han contado con el apoyo del proyecto: “**iIMPLANTS-CM**: impresión de metamateriales empleando aleaciones con memoria de forma y gradientes funcionales para una nueva generación de implantes inteligentes”, financiado por la “Convocatoria 2020 de ayudas para la realización de proyectos sinérgicos de I+D en nuevas y emergentes áreas científicas en la frontera de la ciencia y de naturaleza interdisciplinar” financiada por la Comunidad Autónoma de Madrid (ref. del proyecto: Y2020/BIO-6756).



Además, los coautores agradecen el esfuerzo realizado por la Universidad Politécnica de Madrid y por el Instituto IMDEA Materiales para la promoción de entornos laborales seguros durante toda la emergencia sanitaria causada por el SARS-CoV-2 y la derivada pandemia COVID-19.

## Referencias

1. Ngo, T.D.; Kashani, A.; Imbalzano, G.; Nguyen, K.T.Q.; Hui, D. Additive Manufacturing (3D Printing): A Review of Materials, Methods, Applications and Challenges. *Composites Part B: Engineering* 2018, 143, 172–196.
2. Díaz Lantada, A.; Lafont Morgado, P. Rapid Prototyping for Biomedical Engineering: Current Capabilities and Challenges. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2012, 14, 73-96.
3. Hutmacher, D.W.; Sittinger, M.; Risbud, M.V. Scaffold-Based Tissue Engineering: Rationale for Computer-Aided Design and Solid Free-Form Fabrication Systems. *Trends in Biotechnology* 2004, 22, 354–362.
4. Javaid, M.; Haleem, A. 4D Printing Applications in Medical Field: A Brief Review. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2019, 7, 317-321.
5. Tibbits, S. 4D Printing: Multi-Material Shape Change. *Architectural Design* 2014, 84, 116–121.
6. Gardan, J. Smart Materials in Additive Manufacturing: State of the Art and Trends. *Virtual and Physical Prototyping* 2019, 14, 1–18.
7. Sydney Gladman, A.; Matsumoto, E.A.; Nuzzo, R.G.; Mahadevan, L.; Lewis, J.A. Biomimetic 4D Printing. *Nature Mater* 2016, 15, 413–418.
8. Wallin, T.J.; Pikul, J.; Shepherd, R.F. 3D Printing of Soft Robotic Systems. *Nat Rev Mater* 2018, 3, 84–100.
9. Zolfagharian, A.; Kaynak, A.; Kouzani, A. Closed-Loop 4D-Printed Soft Robots. *Materials & Design* 2020, 188, 108411.
10. Rezende, R.A.; Pereira, F.D.A.S.; Kasyanov, V.; Ovsianikov, A.; Torgensen, J.; Gruber, P.; Stampfl, J.; Brakke, K.; Nogueira, J.A.; Mironov, V.; et al. Design, Physical Prototyping and Initial Characterisation of ‘Lockyballs.’ *Virtual and Physical Prototyping* 2012, 7, 287–301.
11. Ge, Q.; Sakhaei, A.H.; Lee, H.; Dunn, C.K.; Fang, N.X.; Dunn, M.L. Multimaterial 4D Printing with Tailorable Shape Memory Polymers. *Sci Rep* 2016, 6, 31110.
12. Díaz Lantada, A. Systematic Development Strategy for Smart Devices Based on Shape-Memory Polymers. *Polymers* 2017, 9, 496.
13. Díaz Lantada, A.; Lafont Morgado, P.; Muñoz-Guijosa, J.M.; Muñoz Sanz, J.L.; Echavarrí Otero, J.; Chacón Tanarro, E.; De la Guerra Ochoa, E. Combining Smart Materials for Enhancing Intelligent Systems: Initial Studies, Success Cases and Research Trends. *Smart Structures and Systems* 2014, 14, 517–539.
14. Micalizzi, S.; Lantada, A.D.; Maria, C.D. Shape-Memory Actuators Manufactured by Dual Extrusion Multimaterial 3d Printing of Conductive and Non-Conductive Filaments. *Smart Mater. Struct.* 2019, 28, 105025.
15. Kadic, M.; Milton, G.W.; van Hecke, M. et al. 3D metamaterials. *Nat Rev Phys* 2019, 1, 198–210.
16. Bückmann, T.; Stenger, N.; Kadic, M.; Kaschke, J.; Frölich, A.; Kennerknecht, T.; Eberl, C.; Thiel, M.; Wegener, M. Tailored 3D Mechanical Metamaterials Made by Dip-in Direct-Laser-Writing Optical Lithography. *Advanced Materials* 2012, 24, 2710–2714.
17. Ge, Q.; Dunn, C.K.; Qi, H.J.; Dunn, M.L. Active Origami by 4D Printing. *Smart Mater. Struct.* 2014, 23, 094007.
18. Mutlu, R.; Alici, G.; in het Panhuis, M.; Spinks, G. Effect of Flexure Hinge Type on a 3D Printed Fully Compliant Prosthetic Finger. *Proceedings of the 2015 IEEE International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM)*. 2015, 790-795.
19. Jeong, H.Y.; An, S.-C.; Lim, Y.; Jeong, M.J.; Kim, N.; Jun, Y.C. 3D and 4D Printing of Multistable Structures. *Appl. Sci.* 2020, 10, 7254.
20. Ma, R.R.; Odhner, L.U.; Dollar, A.M. A Modular, Open-Source 3D Printed Underactuated Hand. *Proceedings of the 2013 IEEE International Conference on Robotics and Automation; IEEE: Karlsruhe, Germany, May 2013; pp. 2737–2743.*
21. Leist, S.K.; Gao, D.; Chiou, R.; Zhou, J. Investigating the Shape Memory Properties of 4D Printed Polylactic Acid (PLA) and the Concept of 4D Printing onto Nylon Fabrics for the Creation of Smart Textiles. *Virtual and Physical Prototyping* 2017, 12, 290–300.
22. Prasad, L.K.; Smyth, H. 3D Printing Technologies for Drug Delivery: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016, 42, 1019–1031.

23. Stampfl, J.; Heller, C.; Schwentenwein, M.; Russmüller, G.; Varga, F.; Liska, R. Biophotopolymers for Stereolithography and Two-Photon Lithography. *Future Medicine*, 2009, 58–59.
24. Elsisy, M.; et al. Assessment of Mechanical and Biocompatible Performance of Ultra-Large Nitinol Endovascular Devices Fabricated Via a Low-Energy Laser Joining Process. *J. Biomater. Appl.*, 2021, 36(2) 332-345.
25. Auricchio, F.; et al. Chapter 19 - SMA Biomedical Applications. *Shape Memory Alloy Engineering*, A. Concilio, et al. Butterworth-Heinemann, Boston, 2021, 627-658.
26. Van Humbeeck, J. Additive Manufacturing of Shape Memory Alloys, *Shape Memory and Superelasticity* 2018, 4, 309-31.
27. Hamilton, R.F.; Bimber, B.A.; Palmer, T.A. Correlating Microstructure and Superelasticity of Directed Energy Deposition Additive Manufactured Ni-Rich NiTi Alloys. *J. Alloys Compd.* 2018, 739, 712–722.
28. Mani, G-, Porter, D., Grove, K., Collins, S., Ornberg, A., Shulfer, R. Surface Finishing of Nitinol for Implantable Medical Devices: A Review. *J Biomed Mater Res.* 2022, 1-16.
29. Zapata Martínez, R. Universal 4D Printed Personalized Splints for Articular Pathologies. UBORA. <https://platform.ubora-biomedical.org/>
30. De Blas, A. Design Methodology for Additive Manufacturing Using Vat Photopolymerization Systems, Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Madrid, 2018.
31. Díaz Lantada, A. Metodología para el Desarrollo de Dispositivos Médicos Basados en Polímeros Activos como Sensores y Actuadores. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Madrid, 2009.
32. Nguyen, P.Q.; Courchesne, N.-M.D.; Duraj-Thatte, A.; Praveschotinunt, P.; Joshi, N.S. Engineered Living Materials: Prospects and Challenges for Using Biological Systems to Direct the Assembly of Smart Materials. *Advanced Materials* 2018, 30(19), 1704847.
33. Srubar III, W.V. Engineered Living Materials: Taxonomies and Emerging Trends. *Trends in Biotechnology*, 2021, 39(6), 574.
34. Díaz Lantada, A.; Korvink, J.G.; Islam, M. Taxonomy for Engineered Living Materials. *Cell Reports Physical Science*, 2022, 3(4), 100807.