



TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Papel del cirujano ortopédico y traumatólogo en la impresión 3D: aplicaciones actuales y aspectos legales para una medicina personalizada

P. Andrés-Cano^{a,*}, J.A. Calvo-Haro^{b,c}, F. Fillat-Gomà^d, I. Andrés-Cano^e y R. Perez-Mañanes^{b,c}

^a Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Unidad de Planificación Quirúrgica 3D, Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^e Departamento de Radiodiagnóstico Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 27 de abril de 2020; aceptado el 14 de junio de 2020

Disponibile en Internet el 6 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Fabricación de aditivos;
Guía quirúrgica específica para el paciente;
Implantes personalizados;
Bioimpresión;
Impresión médica en 3D

KEYWORDS

Additive manufacturing;
Patient-specific surgical guide;

Resumen La impresión 3D (I3D) es una tecnología de fabricación aditiva con un creciente interés en medicina y, sobre todo, en la especialidad de cirugía ortopédica y traumatología. Hay numerosas aplicaciones que aportan un valor añadido al tratamiento personalizado de los pacientes: planificación preoperatoria avanzada, cirugías con herramientas específicas para cada paciente, tratamientos ortésicos a medida, implantes o prótesis personalizadas y un desarrollo innovador en el campo de la ingeniería de tejidos óseos y cartilaginosos.

En el presente trabajo se realiza una actualización sobre el papel que el cirujano ortopédico y traumatólogo desempeña como usuario y como médico prescriptor de esta tecnología y se hace un repaso a las etapas necesarias para una correcta integración de la I3D en el flujo asistencial hospitalario, desde los recursos necesarios hasta las recomendaciones legales actuales.

© 2020 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Role of the orthopaedic surgeon in 3D printing: current applications and legal issues for a personalized medicine

Abstract 3D printing (I3D) is an additive manufacturing technology with a growing interest in medicine and especially in the specialty of orthopaedic surgery and traumatology. There are numerous applications that add value to the personalised treatment of patients: advanced

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pabloanca@gmail.com (P. Andrés-Cano).

Custom implants;
Bioprinting;
Medical 3D printing

preoperative planning, surgeries with specific tools for each patient, customised orthotic treatments, personalised implants or prostheses and innovative development in the field of bone and cartilage tissue engineering.

This paper provides an update on the role that the orthopaedic surgeon and traumatologist plays as a user and prescriber of this technology and a review of the stages required for the correct integration of I3D into the hospital care flow, from the necessary resources to the current legal recommendations.

© 2020 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción: la impresión 3D

La impresión 3D (I3D) agrupa una serie de tecnologías de fabricación que, aplicadas al sector médico, aportan numerosas ventajas y supone un cambio de paradigma en salud. Si bien la I3D no es una tecnología nueva (data de 1983), sí se ha popularizado en los últimos 10 años. Esto es debido, por un lado, a la liberación de patentes de las principales tecnologías de fabricación: estereolitografía (SLA) y modelado por deposición fundida (FDM) y, por otro, a la llegada de nuevos materiales y técnicas de I3D. Otros sectores en los que la I3D es una tecnología en auge y se utiliza en numerosas aplicaciones son el industrial, aeronáutico, en la automoción o en la arquitectura.

La I3D es un tipo de manufactura aditiva que permite transformar un modelo digital en un objeto tridimensional real y tangible. Los modelos tridimensionales se obtienen mediante procesado de los estudios radiológicos digitales de los pacientes, técnicas de escaneo tridimensional externo, diseño asistido por computadora (CAD) o técnicas de ingeniería inversa. Una vez obtenido el modelo virtual, este se puede imprimir. Los objetos se construyen capa a capa, empleando diferentes tecnologías y materiales según la aplicación final a la que vaya destinado. Esta adición de material capa a capa es lo que diferencia la I3D de otras tecnologías clásicas de manufacturado como el mecanizado, la fundición, el moldeado o el conformado.

Gracias a que la I3D permite fabricar añadiendo sucesivamente el material del objeto, se crean estructuras complejas que no podrían ser obtenidas con otras tecnologías. Esta característica es precisamente la que, unida al concepto de medicina personalizada, ha supuesto el éxito de la I3D en medicina¹. La posibilidad de obtener series cortas en un tiempo y con un coste menores a los de otras técnicas de fabricación industrial y evitar la generación de residuos son otras de las ventajas.

Por el contrario, existen varias desventajas de la tecnología como son: 1) la necesidad de utilizar material extra a modo de soporte para evitar la caída de determinadas capas, 2) la baja resistencia mecánica en tracción de la pieza en el sentido de las capas superpuestas (eje Z) y 3) el tiempo necesario para imprimir con determinadas tecnologías².

Existen numerosas tecnologías de I3D y, por ello, en 2015, la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (ASTM por sus siglas en inglés) desarrolló la normativa del estándar internacional ISO/ASTM 52900-2015 que las clasifica en 7 procesos que han dado lugar a 11 tecnologías diferentes³. Cada tecnología tiene sus ventajas, inconvenientes y

potenciales aplicaciones, por lo que en medicina se van a utilizar diversas técnicas en función de la utilidad prevista⁴.

En todo caso, como cualquier tecnología de reciente introducción en el sector médico, es fundamental la cautela, ya que ni la normativa ni la regulación legal del uso médico de la I3D están totalmente desarrolladas y aún existen numerosos desafíos legales que obligan a continuar investigando y desarrollando normativa médica específica.

En este artículo se revisa el estado actual de la I3D en medicina, sus diferentes utilidades prácticas en la especialidad de cirugía ortopédica y traumatología (COT), el proceso de trabajo desde la adquisición de la imagen hasta la fabricación mediante I3D y, finalmente, los detalles más relevantes, técnicos y legales, para una exitosa implementación en un departamento de COT hospitalario.

Impresión 3D en medicina

En los últimos años ha crecido exponencialmente la investigación sobre las utilidades de la I3D médica (fig. 1) y, aunque son numerosas, podemos agruparlas en la fabricación: 1) de biomodelos o biorréplicas, 2) de herramientas a medida, 3) de implantes personalizados *custom-made*, 4) de fármacos y 5) de tejidos biocompatibles, también conocida como bioimpresión.

Las numerosas utilidades de la I3D se encuentran en la actualidad en diferentes estados de madurez. El *hype cycle* de tecnologías emergentes de la empresa global de consultoría Gartner es una representación gráfica de la madurez, adopción y aplicación comercial de tecnologías específicas. Se publica anualmente y establece las fases clave del ciclo de vida de una tecnología, que son 1) el lanzamiento, 2) el pico de expectativas sobredimensionadas, 3) el abismo de desilusión, 4) la rampa de consolidación y, por último, 5) la meseta de productividad⁵.

El análisis del estado de madurez de cada aplicación es necesario para utilizar de forma eficiente la I3D médica. A modo de ejemplo, el *hype cycle* de tecnologías emergentes de Gartner de 2018 destaca que las herramientas 3D (donde se engloban las guías quirúrgicas paciente-específicas) se encuentran en la rampa de consolidación mientras que los modelos anatómicos 3D están a punto de comenzarla. En cambio, los implantes personalizados y el tejido humano obtenido por bioimpresión están en pleno abismo de desilusión, por lo que aconsejan invertir en su investigación para establecer la utilidad real y comenzar su consolidación en el mercado.

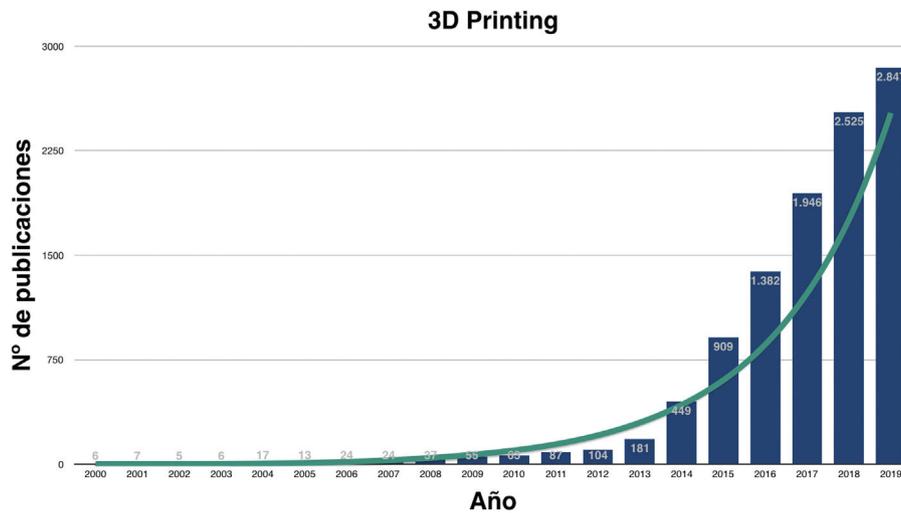


Figura 1 Número de publicaciones por año sobre impresión 3D en medicina (Fuente: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

El uso de esta tecnología en el sector médico presenta todavía algunas desventajas que es necesario conocer. En función de la utilidad, hay que tener en cuenta el tiempo adicional necesario para la fabricación, el sobrecoste que conlleva, la necesidad de personal técnico, las propiedades mecánicas o la precisión de algunas tecnologías².

Biomodelos 3D

Los biomodelos o biorréplicas 3D son reproducciones físicas de un órgano o región anatómica concreta del paciente. Por medio de la I3D se puede fabricar cualquier región anatómica visualizada en una prueba de imagen médica, a escala real, en diversos materiales, y con una exactitud milimétrica en función de la calidad de la imagen y la tecnología elegida. Si bien es posible obtener los datos de cualquier prueba de imagen convencional, las más usadas son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética e incluso la ecografía⁶.

Gracias a los biomodelos 3D, es posible la planificación avanzada de determinados procedimientos médicos, como las intervenciones quirúrgicas⁷. Esto permite al cirujano tomar decisiones o simular la cirugía con anterioridad al acto quirúrgico, además, facilita la comunicación con los pacientes y la docencia entre profesionales⁸.

El uso de biomodelos 3D permite innovar y mejorar la educación médica. Además de la fabricación de modelos anatómicos de gran detalle y realismo, es posible fabricar, a un coste muy reducido, simuladores de técnicas médicas como intubaciones orotraqueales⁹, suturas¹⁰, endoscopias¹¹, intervenciones endovasculares¹² o quirúrgicas, entre otras¹³⁻¹⁵. Además, es una alternativa al uso de cadáveres para la enseñanza universitaria de asignaturas médicas, como anatomía¹⁶⁻¹⁸.

Herramientas a medida

Unas de las principales ventajas de la I3D es la creación de productos a medida y en pequeñas cantidades, lo que facilita la aplicación de la medicina personalizada, esto es, la

adaptación del tratamiento a las características individuales de cada paciente.

Las guías paciente-específicas son unas de las herramientas fabricadas mediante I3D más utilizadas en la actualidad. Al adaptarse de forma exacta a la localización concreta del paciente, se puede aplicar a un determinado tratamiento médico o quirúrgico como una osteotomía, para colocar un implante, obtener injertos, administrar fármacos o utilizar dispositivos de radioterapia con control exacto de dosis¹⁹. Estas guías se fabrican con material biocompatible en el propio hospital, por lo que el proceso completo tiene una supervisión permanente del cirujano o médico prescriptor.

El instrumental quirúrgico fabricado mediante I3D se adapta no solo al tamaño del paciente, sino también al cirujano y a una técnica quirúrgica concreta²⁰. La mayoría del instrumental quirúrgico que se utiliza hoy en día en las intervenciones ha permanecido inalterado desde hace muchos años, y posee unas características estructurales que no están adaptadas de manera óptima a los nuevos materiales y técnicas de fabricación. La I3D permite el prototipado rápido avanzado, reduce los tiempos de verificación y validación, mejorando la forma, peso y resistencia del instrumental médico, y lo dota de propiedades únicas, como la radiotransparencia²¹.

Implantes personalizados

La I3D como técnica de fabricación de dispositivos médicos presenta numerosas ventajas respecto a otras técnicas de fabricación tradicionales. Permite la creación de implantes personalizados utilizando la imagen médica del propio paciente. Estos implantes se fabrican con geometrías externas e internas que seguramente no serían posibles con métodos tradicionales²².

Además, con la I3D es posible fabricar implantes personalizados a un coste significativamente menor que con otras técnicas tradicionales²³. Las tecnologías de fabricación mediante sinterizado selectivo láser facilitan la creación de implantes metálicos de manera segura y muy costoefectiva²⁴. Esto ha supuesto la utilización de estos implantes

personalizados en cada vez más hospitales y se ha ampliado su uso a más técnicas quirúrgicas²⁵.

Los dispositivos médicos no implantables, como férulas o corsés, también se fabrican mediante I3D, lo que proporciona numerosas ventajas terapéuticas ya que, en función de la región anatómica, es posible fabricarlos con características y propiedades mejoradas respecto a los materiales y técnicas tradicionales.

Fármacos

Por medio de la I3D es posible fabricar fármacos personalizados, de elevada complejidad y con propiedades farmacéuticas optimizadas. Existen en la actualidad diversos fármacos comercializados aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y producidos mediante técnicas de fabricación aditiva farmacéutica²⁶. La propia FDA destaca el gran potencial de la I3D para crear nuevas terapias y mejorar la adherencia, seguridad y eficacia de las existentes. Por ello, la I3D de fármacos es una utilidad que la industria farmacéutica seguirá desarrollando en los próximos años^{27,28}.

Bioimpresión

La bioimpresión es la fabricación de tejidos biológicos mediante la impresión capa a capa de estructuras o *scaffolds* fabricados de un material biocompatible y recubierto de células vivas del propio paciente obtenidas mediante técnicas de ingeniería tisular^{29,30}. El recubrimiento celular se hace *a posteriori*, con el uso de un biorreactor, o de forma simultánea a la fabricación del andamiaje, con el uso de tintas celulares³¹.

Las posibilidades de esta tecnología han abierto un amplio abanico de investigación con innumerables potenciales aplicaciones. La fabricación de tejidos humanos, utilizando células vivas del propio paciente y que puedan sustituir otros dañados, es una utilidad que se encuentra

todavía en fases iniciales de investigación, pero con un rápido avance.

Impresión 3D en cirugía ortopédica y traumatología

La COT es, posiblemente, la especialidad médica que más puede beneficiarse de las ventajas de la I3D^{32,33}. Casi todas las utilidades de la I3D son aplicables a los diversos aspectos de la especialidad, desde la planificación preoperatoria de intervenciones ortopédicas utilizando biomodelos 3D al desarrollo de instrumental, guías quirúrgicas paciente-específicas o implantes ortopédicos personalizados, entre otras³⁴.

Planificación preoperatoria en cirugía ortopédica y traumatología con biomodelos 3D

El uso de biomodelos 3D para planificación preoperatoria en COT es una de las utilidades que más interés ha despertado en los últimos años, ya que todas las subespecialidades van a poder utilizarlo (fig. 2)³⁵. El grupo de trabajo sobre I3D en Medicina de la Sociedad Americana de Radiología (*3D Special Interest Group RSNA*) ha revisado y clasificado los casos clínicos en los cuales es más eficiente utilizar biomodelos 3D en COT y ha llegado a la conclusión de que en fracturas simples, el papel de la I3D no es tan útil (1/10) como en fracturas complejas, displasias de cadera o en tumores óseos con afectación articular (8/10)³⁶.

Recientemente se ha demostrado cómo el uso de biomodelos 3D disminuye el tiempo quirúrgico en determinadas intervenciones, con un ahorro de los costes de la intervención de más de 3.700 \$³⁷. También se ha demostrado que puede ser menor, tanto la dosis intraoperatoria de radiación utilizando biomodelos 3D como apoyo durante la cirugía³⁸, como las complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica³⁹.

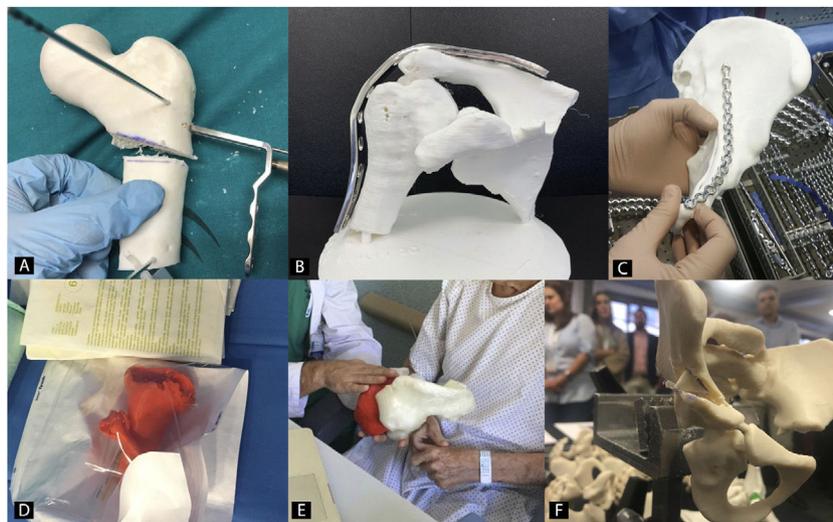


Figura 2 Biomodelos 3D en COT. A) Planificación preoperatoria. B) Premoldeado de placas. C) Ayuda intraoperatoria. D) Esterilizado para uso quirúrgico. E) Comunicación médico-paciente. F) Formación médica.

La comunicación con los pacientes es otra de las ventajas que se han estudiado y cuya mejoría gracias al uso de biomodelos 3D se ha cuantificado. Diferentes trabajos han establecido que los pacientes tienen una mejor comprensión de su lesión y la operación planeada cuando el cirujano les informa utilizando biomodelos 3D^{40,41}.

Guías quirúrgicas paciente-específicas en ortopedia y traumatología

Con el uso de guías quirúrgicas paciente-específicas fabricadas mediante I3D es posible hacer, con una precisión mayor que mediante instrumental genérico, osteotomías de pelvis⁴², cadera^{43,44} o rodilla⁴⁵, resección de tumores⁴⁶, corrección de deformidades⁴⁷, inserción de tornillos pediculares⁴⁸, cirugía traumatológica percutánea⁴⁹ o colocación de artroplastias⁵⁰ (fig. 3).

Numerosos trabajos destacan que gracias al uso de guías quirúrgicas paciente-específicas se reduce la radiación y el tiempo quirúrgico e incluso algunos estudios establecen un ahorro de los costes globales de la intervención en 3.500 \$³⁷.

La fabricación de instrumental quirúrgico personalizado para intervenciones en COT facilita la hibridación con otras tecnologías como la navegación quirúrgica o la realidad aumentada^{51,52}.

Órtesis y férulas fabricadas mediante impresión 3D

Con la tecnología de escaneo 3D se fabrican órtesis y férulas utilizando la I3D (fig. 4)⁵³. La principal ventaja es la mejoría en la adaptación a la anatomía del paciente⁵⁴. Esto unido al uso de las diferentes tecnologías de I3D y a los nuevos materiales ha facilitado el diseño y validación de órtesis y férulas para tratamiento de enfermedades de miembro

inferior^{55,56}, miembro superior^{57,58} e incluso de deformidades de columna, como escoliosis⁵⁹.

Las órtesis fabricadas mediante tecnología 3D son una alternativa válida a las tradicionales fabricadas mediante conformación de materiales termoplásticos. Aunque su uso no está todavía muy generalizado, aporta numerosas ventajas, como una reducción en los tiempos de fabricación, a menor coste y con una mayor satisfacción de los pacientes⁵⁶. Trabajos recientes han validado su comportamiento biomecánico y han establecido que son comparables a las órtesis tradicionales⁶⁰.

Implantes personalizados en cirugía ortopédica y traumatología

Los implantes personalizados fabricados mediante I3D permiten la reconstrucción de defectos óseos tras intervenciones de resección tumoral⁶¹⁻⁶⁶ o cirugías complejas de revisión protésica (especialmente cuando no es posible utilizar implantes modulares)^{67,68}. La fijación y estabilidad de los implantes personalizados es excelente, por lo que los resultados clínicos, todavía a corto plazo, son muy favorables⁶⁹.

Pese a las numerosas ventajas de los implantes personalizados, la mayoría de los trabajos publicados hacen referencia a casos clínicos aislados o series de casos, sin la posibilidad de un análisis comparativo con los implantes tradicionales⁷⁰.

La mayoría de las empresas del sector médico utilizan tecnología de sinterización directa por láser de metal (DMLS) para la fabricación de implantes ortopédicos personalizados. Esto unido a que su diseño conlleva un proceso más complejo que el de los biomodelos 3D y guías quirúrgicas, hace que esta utilidad no esté muy extendida todavía en el ámbito hospitalario y que sea fundamental la participación de la industria médica.

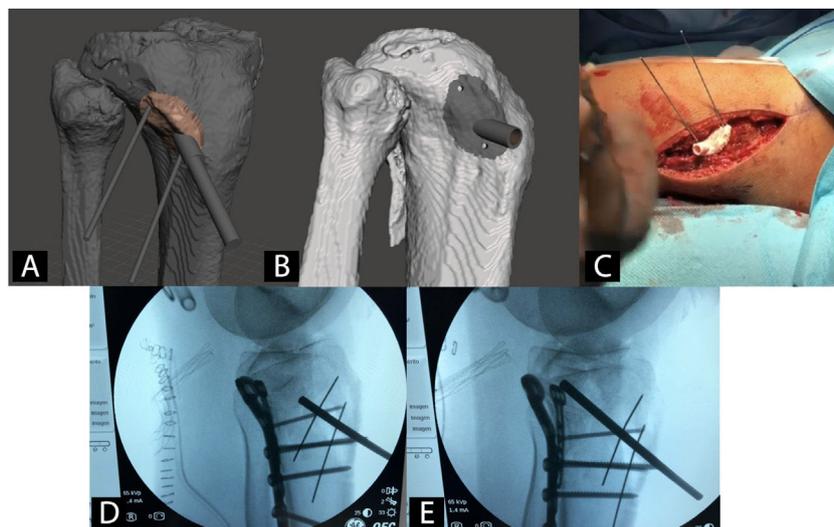


Figura 3 Ejemplo de guía quirúrgica paciente-específica para la elevación de fragmento articular hundido en fractura de meseta tibial. A) Modelo CAD y planificación virtual de la guía. B) Modelo CAD de la guía quirúrgica. C) Intervención con guía quirúrgica paciente-específica. D) Radioescopia previa a elevación de fragmento articular. E) Radioescopia durante elevación de fragmento articular.

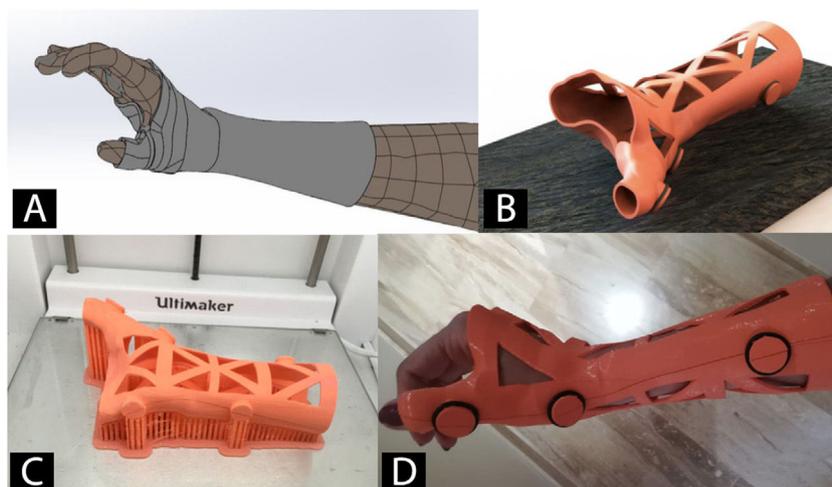


Figura 4 Ejemplo de órtesis de muñeca fabricada mediante impresión 3D. A) *Renderizado* virtual tras escaneo de superficie. B) Modelo CAD de órtesis personalizada C) Impresión 3D mediante tecnología FDM en material PLA. D) Correcta aplicación de la órtesis.

Impresión 3D e ingeniería tisular en cartílago y hueso

La bioimpresión en COT ha supuesto una revolución en el campo de la ingeniería tisular cartilaginosa y ósea⁷¹. Respecto al cartílago, se ha hecho *in vivo* la bioimpresión de células madre mesenquimales en varias capas junto a una matriz extracelular formada por un hidrogel de atelocógeno y ácido hialurónico. La posterior diferenciación celular a condrocitos maduros permite la creación de autoinjertos cartilaginosos personalizados para la reconstrucción de defectos condrales⁷².

Respecto a la fabricación aditiva de tejido óseo, gracias a la bioimpresión se han desarrollado prototipos funcionales de tejido óseo con relevancia clínica, mecánicamente resistentes y con una médula ósea funcional⁷³. En el ámbito experimental, se han empleado con éxito hidrogeles de polímeros sintéticos para la creación de una matriz extracelular a la que añadir las células madre mesenquimales. Estas se diferencian a tejido óseo maduro cuando son estimuladas por cerámicas, como la hidroxiapatita o cristales bioactivos⁷¹. El principal desafío actual es la vascularización de los tejidos óseos bioimpresos⁷⁴.

La unión e integración de las pruebas de imagen junto con la bioimpresión de tejidos cartilaginosos y óseos hará que en un futuro sea posible la bioimpresión de autoinjertos paciente-específicos para el tratamiento de defectos condrales y óseos. Gracias a estos autoinjertos bioimpresos, se evitarán tanto los problemas de los autoinjertos (disponibilidad y morbilidad) como los de los aloinjertos (compatibilidad y capacidad osteogénica)⁷⁵.

Proceso de impresión 3D médica

Hay 4 fases bien diferenciadas en el proceso de I3D médica: 1) adquisición, 2) segmentación, 3) procesado y 4) fabricación por I3D (fig. 5)⁷⁶.

Adquisición

El proceso de la I3D médica comienza antes del tratamiento de la imagen médica. Es fundamental una correcta adquisición y optimización de los estudios de imagen para la creación del objeto CAD que luego va a imprimirse. Es posible utilizar los estudios de TC o resonancia magnética de la práctica clínica habitual, pero hay que tener en cuenta que quizá no se hayan realizado con protocolos optimizados para la segmentación ósea (fig. 6).

El mejor estudio para la I3D de estructuras óseas es una TC⁷⁷. Existen determinadas características técnicas modificables en el momento del estudio que facilitarán la segmentación de fracturas o deformidades ortopédicas: 1) cortes: espesor de 1 mm (o incluso menos) con incrementos de 0,625-0,75 mm (menores a 1 mm); 2) filtro Kernel: partes blandas o moderado y 3) colimación: 1,25-1,50 mm⁷⁸.

Si la región anatómica presenta elementos metálicos, son necesarios los protocolos de reducción de artefactos metálicos. Los nuevos tomógrafos de energía dual facilitan, a igual dosis, la reducción de los brillos que se producen alrededor del hueso y que impiden la correcta segmentación de las estructuras anatómicas⁷⁹.

La imagen médica se almacena en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication On Medicine*) para su posterior procesado.

Segmentación

La siguiente etapa es el procesado de la imagen médica mediante la selección de aquellas regiones o zonas de la anatomía que van a reconstruirse en el modelo CAD, proceso conocido como segmentación.

Gracias al desarrollo de herramientas informáticas comerciales como *Mimics* (Materialise NV, Leuven, Bélgica) y de libre disposición como *Horos* (Horos Project, Annapolis, MD, EE. UU.). *Invesalious* (Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer, Campinas, SP, Brasil) o *3D-Slicer*

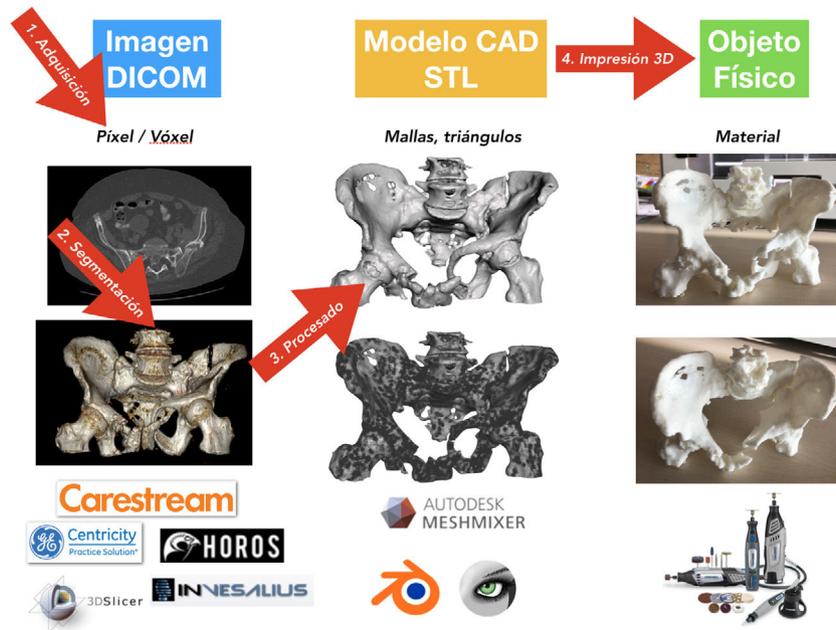


Figura 5 Fases del proceso de impresión 3D médica.

(BWH, Cambridge, MA, EE. UU.), el proceso de segmentación se ha simplificado y, en determinadas situaciones, incluso se ha automatizado.

La segmentación puede hacerse mediante 3 métodos:

1. Manual: seleccionando o pintando píxel a píxel las regiones de interés (ROI) en cada capa del estudio de imagen.
2. Automática: utilizando herramientas con algoritmos de selección de las regiones de interés de características similares para la segmentación automática en todas las capas del estudio.
3. Semiautomática: combinación de herramientas manuales y automáticas. Una de las más utilizadas es la combinación de la herramienta automática de segmentación por umbral de intensidades de grises de la escala *Hounsfield* junto con la herramienta de edición manual.

Esta escala abarca los diferentes grises (desde el blanco hasta el negro) que se encuentran en cada píxel de una imagen de TC y que van desde -1.000 unidades Hounsfield (UH), lo que equivale a densidad aire, a >1.000 UH, que representan la densidad metal.

El siguiente paso, una vez hecha la segmentación e independientemente del método seleccionado, es el *renderizado* para obtener un modelo 3D virtual. La visualización y análisis del modelo virtual son necesarios para ajustar aquellos detalles de la segmentación que hayan podido pasar desapercibidos, como zonas de poco contraste, artefactos o superficies internas que no precisen segmentación y que puedan comprometer, como se verá más adelante, el resultado de la I3D.

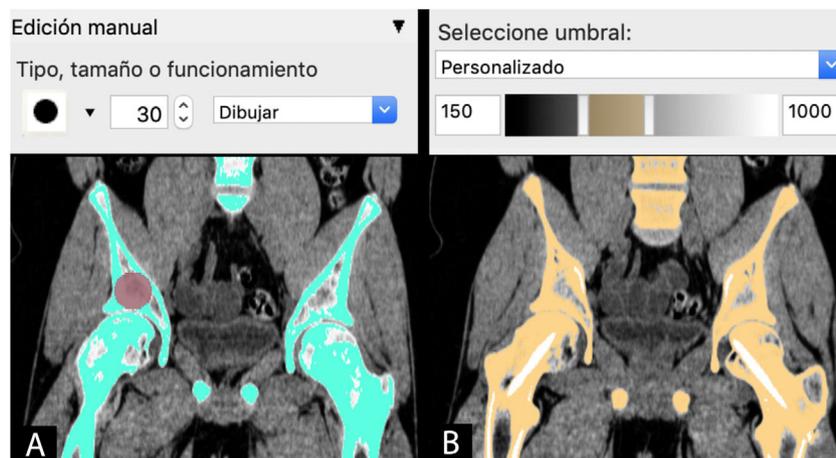


Figura 6 Herramientas de segmentación en *Invesalius* (Centro de Tecnología da Informação Renato Archer, Campinas, SP, Brasil). A): Manual tipo pincel. B) Automática tipo umbral.

Tras la segmentación y *renderizado* del modelo virtual, se realiza la exportación del modelo a un fichero digital CAD. Este fichero está formado por una malla tridimensional de triángulos cuyo formato más extendido es el .STL (*stereolithography*), formato que, pese al ser el más utilizado y soportado por la mayoría de las aplicaciones informáticas, no aporta información sobre el color, texturas ni propiedades físicas, aunque sí lo hace sobre el tamaño o la situación espacial. Es posible que en los próximos años el formato evolucione y permita incluir más información, lo que dotará a los modelos de más características clínicas útiles.

Procesado

En función de cada caso y dependiendo de la utilidad prevista, el modelo CAD suele precisar un procesado posterior. El procesado puede abarcar desde un ligero suavizado de las irregularidades de la superficie hasta la creación de elementos añadidos, como guías quirúrgicas. En todo caso, es fundamental no variar la información clínica que proporciona el modelo.

Existen numerosas aplicaciones informáticas para el procesado de los modelos CAD; algunas de las más usadas para modelos médicos son aplicaciones de libre distribución como *Meshmixer* (Autodesk Inc, San Rafael, CA, EE. UU.) o *MeshLab* (ISTI-CNR, Pisa, TO, Italia).

Las 5 fases claves del procesado son:

1. *Corrección de la malla.* Habitualmente la conversión del modelo virtual al fichero STL suele provocar la aparición de pequeños defectos (como agujeros o falta de triángulos en determinadas zonas de la malla) que requieren corrección. Para ello hay herramientas de corrección automática en la mayoría de las aplicaciones.
2. *Cerrar extremos del modelo.* Es conveniente cerrar los extremos abiertos, como la cavidad medular, para facilitar la impresión.
3. *Optimizar estructuras internas.* Si el interior del modelo no va a aportar información clínica es conveniente eliminar aquellas capas o regiones internas para mejorar la fase de impresión. Un modelo limpio sin estructuras internas se fabricará más rápido y con menor posibilidad de errores.
4. *Suavizar artefactos.* La TC suele producir diversos artefactos que conviene suavizar, como los escalones entre capas, los brillos por artefactos metálicos o las irregularidades en la superficie.
5. *Modificaciones del modelo.* En ocasiones, es necesario unir elementos que se encuentran separados (por ejemplo, las articulaciones), para ello, es posible crear conexiones para darle estabilidad al modelo. También es recomendable añadir etiquetas para clasificarlos, destacar determinados detalles anatómicos, dividir el modelo para mejorar la visualización e incluso añadir colores. En todo caso, es fundamental no hacer cambios significativos en la anatomía original.

Planificación preoperatoria utilizando modelos para el diseño asistido por computadora

La planificación digital 3D es un paso más en el proceso de planificación preoperatoria. Proporciona al cirujano

una visión tridimensional de aquellas fases de la intervención fundamentales, ya que permite simular de forma virtual aquellos gestos que después van a efectuarse en la cirugía. Es de especial utilidad para la planificación preoperatoria de cirugía sobre deformidades, tumores o en localizaciones complejas, como la pelvis o determinadas articulaciones.

Una vez reconstruido y reparado el modelo CAD y de forma previa a su fase de fabricación, se planifica la intervención quirúrgica. Las diversas herramientas de las aplicaciones informáticas permiten rotar, cortar, medir o seleccionar y mover fragmentos, entre otras utilidades. Además, durante esta fase de planificación es posible el diseño de guías, instrumental o implantes, con la consecuente obtención de modelos CAD paciente-específicos.

Fabricación por impresión 3D

El paso final en el proceso de la I3D es la fabricación. Para ello, en función de la utilidad prevista, es fundamental la selección de la tecnología de I3D adecuada, así como el material más apropiado (tabla 1).

Independientemente de la tecnología utilizada, el proceso de fabricación será similar. El modelo CAD en formato STL se importará a un *software* de laminación que lo convertirá en órdenes que van a ser interpretadas por la impresora, que fabricará capa a capa el producto (tabla 2).

Los ajustes técnicos de impresión dependerán de la tecnología empleada: velocidad, resolución, rellenos o soportes son algunas de las características básicas que se deberán ajustar antes de comenzar la fabricación. Además, conviene simular el proceso mediante las diferentes aplicaciones de laminado con el fin de detectar posibles errores y determinar aquellas zonas que requieran soportes o aquellos elementos que puedan optimizarse (como rellenos) para disminuir el tiempo y la cantidad de material necesario.

Una vez fabricado, será necesario un posprocesado más o menos complejo en función de la tecnología, material y

Tabla 1 Tecnologías y materiales más frecuentemente utilizados para impresión 3D en COT

Utilidad	Tecnología	Material
Biomodelo 3D planificación	FDM	PLA/ABS/TPU95A
Biomodelo 3D demostración	MJ	Fotopolímeros
Guía paciente específica	SLA	Resina esterilizable
Órtesis	MJF	Nylon
Instrumental quirúrgico	DMLS	Aceros inoxidables
Implante personalizado	DMLS	Titanio (Ti6Al4V)

ABS: acrilonitrilo butadieno estireno; DMLS: sinterización directa por láser de metal; FDM: deposición de plástico fundido; MJ: material *jetting* o *polyjet*; MJF: *multijet fusion*; PLA: ácido poliláctico; SLA: estereolitografía; TPU95A: poliuretano termoplástico.

Tabla 2 Clasificación de los productos sanitarios a medida en función de su uso y clase

Producto	Uso	Producto sanitario a medida	Clase
Biomodelo 3D	Demostración	No	-
Biomodelo 3D	Planificación Quirúrgica	Sí	I
Guía paciente-específica	Quirúrgico	Sí	IIa
Órtesis	Terapéutico	Sí	IIa
Instrumental quirúrgico	Quirúrgico	Sí	I/IIa
Implante	Quirúrgico	Sí	IIb/III

Instrumental quirúrgico: reutilizable (clase I), no reutilizable (clase IIa).

Implantes: material de ostesíntesis: IIb.

Prótesis articulares totales o parciales III.

Fuente: elaboración propia.

producto. Un biomodelo 3D simple fabricado mediante FDM solo precisará la retirada de los soportes, pero un implante o instrumental quirúrgico fabricado mediante DMLS podrá requerir de diversos tratamientos complejos para mejorar su acabado superficial y sus características mecánicas.

Implementación de la impresión 3D: unidades hospitalarias de impresión 3D

Creación de un taller de fabricación digital hospitalario

Existe actualmente un interés creciente en la creación de talleres o laboratorios de fabricación digital en el propio hospital. La impresión 3D supone la aparición de nuevas formas de producción, como la fabricación en el punto de atención (POC: *point of care*), lo que permite a los hospitales la obtención de biomodelos, guías quirúrgicas paciente-específicas, implantes personalizados y otras aplicaciones impresas en 3D en el lugar de atención del paciente. Así, los hospitales más grandes con casuísticas de mayor complejidad pueden tener sus propias unidades hospitalarias de impresión 3D (UH-I3D), mientras que los centros más pequeños quizá funcionen en red con aquellos y con la industria contratada, según las necesidades^{80,81}.

Numerosos centros hospitalarios por todo el mundo ya cuentan con UH-I3D, en las que la especialidad de COT es una de las que más se beneficia. Incluso algunos centros como el *Hospital for Special Surgery* de Nueva York disponen de un taller de fabricación de implantes personalizados en el propio hospital gracias a la colaboración con los fabricantes tradicionales de implantes ortopédicos (<https://trends.directindustry.es/project-190325.html>).

Los fabricantes tradicionales, que a menudo complementan los proyectos de POC en los hospitales, son entidades de gran valor cuando se integran en el flujo asistencial trabajando en estrecha colaboración con los profesionales de los centros hospitalarios. La creación de las UH-I3D, el fortalecimiento del trabajo colaborativo entre los diferentes actores implicados, los estudios clínicos adicionales y la orientación regulatoria ayudarán a fomentar la innovación y a garantizar que la fabricación en el hospital se convierta en el estándar de atención.

Elementos necesarios para comenzar una unidad hospitalaria de impresión 3D

La creación de una UH-I3D comienza con la determinación de las utilidades previstas y la coordinación de los servicios implicados. Hay una serie de recursos humanos, tecnológicos y materiales necesarios para comenzar con esta actividad:

Capital humano

- **Coordinador clínico de la unidad:** médico con visión global del proceso, que implica la fabricación en el punto de atención, desde la adquisición del modelo virtual a partir de los estudios digitales o diseño computacional hasta la fabricación de biomodelos, guías, instrumental o implantes paciente-específicos.
- **Médicos especialistas en radiodiagnóstico:** expertos en la obtención y procesado de la imagen médica. En el proceso de impresión 3D adquiere especial relevancia su papel tanto en la validación del modelo digital previo a la fabricación como del biomodelo.
- **Técnicos especialistas de radiodiagnóstico:** facilitan la adquisición y segmentación de las pruebas de imagen. Al estar ya presentes en la mayoría de los hospitales, es un perfil que tener en cuenta para facilitar la creación de la UH-I3D.
- **Bioingenieros:** las aplicaciones de la I3D en áreas de conocimiento específicas, como la medicina, exigen la creación de nuevos modelos competenciales. Ingenieros con conocimientos anatómicos, formación en imagen médica, experiencia en diseño CAD y en tecnologías de fabricación aditiva, son perfiles que tener en cuenta en la dotación de una UH-I3D.
- **Especialistas médicos:** fundamentales en los casos en los que la utilidad sea la planificación quirúrgica y la necesidad de fabricación de guías, instrumental o implantes paciente-específicos, a los que la legislación identifica como médicos prescriptores responsables del diseño.

Recursos tecnológicos

- **Impresoras 3D.** En fases iniciales, puede ser suficiente comenzar con una impresora 3D semiprofesional de tecnología FDM que imprima a tamaño adecuado (volumen de impresión aconsejable de 300 × 300 × 200 mm), con doble cabezal y que tenga una fiabilidad y mantenimiento mínimo. La siguiente tecnología de entrada puede

ser la impresión 3D mediante SLA, lo que va a permitir crear, para su posterior esterilización, guías quirúrgicas biocompatibles en el propio hospital, lo que facilitará la accesibilidad y disminuirá el tiempo y los costes de producción. Otras tecnologías como MJF o DMLS posiblemente necesiten instalaciones más complejas, así como técnicos especializados de fabricación, por lo que su uso no podrá generalizarse en la mayoría de los centros hospitalarios.

- **Equipos informáticos.** Es fundamental disponer de un equipo informático de potencia adecuada para procesar la imagen médica con fluidez. Este equipo debe estar conectado a la red informática y al PACS hospitalario para importar los estudios DICOM del paciente.
- **Software.** En función del presupuesto se optará por utilizar aplicaciones de libre distribución (Invesalius, Horos, Meshmixer, MeshLab) o comerciales (Mimics).

Recursos materiales

- **Instalación.** La ubicación de la UH-I3D es importante para que los profesionales se acerquen para las tareas de supervisión y comunicación con el personal encargado. Además, precisa estar ventilado y con puestos de trabajo para el personal.
- **Materiales de fabricación.** Los materiales necesarios para la impresora dependen de la tecnología elegida. Resulta de utilidad su gestión a través de la red de compras de material fungible del propio hospital.
- **Herramientas de posprocesado.** Es necesario disponer de herramientas básicas de trabajo como alicates, pinzas, limas y sierras con los que trabajar y procesar las piezas fabricadas. También resulta de interés dotar al taller de instrumental quirúrgico básico reutilizado con el que simular las técnicas, como atornilladores, tornillos o placas de osteosíntesis. Algunas tecnologías requieren herramientas avanzadas e incluso maquinaria especial de posprocesado.

Marco regulatorio de la impresión 3D médica

La I3D es una herramienta al alcance de cualquier médico. El rápido crecimiento que esta tecnología ha experimentado ha permitido que nuevas utilidades hayan llegado a los servicios de salud. Aunque su uso se va regulando de forma progresiva, existen en la actualidad determinados aspectos que no están legislados por completo y suponen una barrera para la implementación definitiva en la práctica clínica habitual^{82,83}.

Conviene revisar la normativa específica en función de la utilidad concreta del producto fabricado mediante I3D en un centro hospitalario, ya que este puede ser considerado un producto sanitario y, por lo tanto, precisará de una regulación específica.

La regulación de los productos sanitarios en el ámbito europeo requiere un elevado nivel de control sobre las fases del ciclo de producto con el fin de garantizar la seguridad del paciente y de los usuarios. Todos los aspectos relacionados con el diseño y desarrollo, producción, comercialización, distribución e instalación, entre otros, están regulados por el Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017.

Producto sanitario

Un producto sanitario es aquel instrumento o dispositivo destinado a ser utilizado en las personas y que, sin ejercer su acción principal por mecanismos farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, se utiliza para:

- Diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- Diagnóstico, seguimiento, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una discapacidad.
- Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso o estado fisiológico o patológico.
- Obtención de información mediante el examen *in vitro* de muestras procedentes del cuerpo humano, incluyendo donaciones de órganos, sangre y tejidos.

Los productos sanitarios se clasifican en 4 clases en función de su finalidad y riesgos inherentes: clase I, clase IIa, clase IIb y clase III; el de menor riesgo es el de la clase I y el máximo el de clase III.

Producto sanitario a medida. En lo que respecta a los productos fabricados destinados a un paciente específico, como un biomodelo 3D de apoyo a la planificación, una guía quirúrgica paciente-específica o un implante personalizado, hay que considerar el concepto de producto sanitario a medida.

Un producto sanitario a medida se define como todo producto fabricado especialmente según la prescripción médica de cualquier persona autorizada por la legislación nacional en virtud de su cualificación profesional, en la que constan, bajo la responsabilidad de dicha persona, las características específicas de diseño, y que está destinado a ser utilizado únicamente por un paciente determinado con el fin exclusivo de atender a su estado y necesidades particulares.

Hospital fabricante

En lo referente a la fabricación aditiva intrahospitalaria, la normativa destaca que los centros sanitarios deben tener la posibilidad de fabricar, modificar y utilizar productos en régimen interno y atender así, a escala no industrial, las necesidades específicas de los grupos de pacientes destinatarios que no puedan satisfacerse con el mismo nivel de funcionamiento adecuado mediante otro producto equivalente disponible en el mercado.

Recomendaciones legales en una unidad hospitalaria de impresión 3D

Para que el centro sanitario fabrique es fundamental que en la documentación se especifique que las necesidades específicas del grupo de pacientes al que se destinan los productos no pueden ser satisfechas, o que no pueden ser satisfechas con el nivel de funcionamiento adecuado, mediante otro producto equivalente comercializado.

El hospital fabricante de cualquier producto sanitario debe cumplir los siguientes requisitos:

- Elaborar una declaración en la que figure la siguiente información:
 - o Nombre y la dirección del fabricante y de todos los lugares de fabricación.
 - o Si procede, el nombre y la dirección del representante autorizado.

- Datos que permitan identificar el producto en cuestión.
- Declaración de que el producto se destina a ser utilizado exclusivamente por un paciente o usuario determinado, identificado por un nombre, un acrónimo o un código numérico.
- Nombre de la persona que haya extendido la prescripción y que está autorizada para hacerlo por la legislación nacional en virtud de su cualificación profesional y, si procede, el nombre del centro sanitario de que se trate.
- Características específicas del producto indicadas por la prescripción.
- Declaración de que el producto es conforme con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento del anexo 1 y, si ha lugar, indicación de los requisitos generales de seguridad y funcionamiento que no cumple totalmente, con mención de los motivos.
- Si procede, indicación de que el producto contiene o lleva incorporada una sustancia medicinal, incluido un derivado de sangre o de plasma humano, o células o tejidos de origen humano o de origen animal contemplados en el Reglamento (UE) n.º 722/2012.
- Tener a disposición de las autoridades nacionales competentes la documentación que indique el lugar o lugares de fabricación y permita adquirir una comprensión del diseño, la fabricación y el funcionamiento del producto, incluido el funcionamiento esperado.
- Adoptar las medidas necesarias para que el procedimiento de fabricación garantice la conformidad de los productos fabricados.

Por tanto, teniendo en cuenta la legislación vigente, para la fabricación aditiva intrahospitalaria es aconsejable contar con la siguiente documentación:

- Documentación técnica de cada producto sanitario.
- Licencia de fabricante de productos sanitarios.
- Sistema de calidad ISO 13485:2016.

La fabricación POC permitirá, en los casos en los que así se requiera, el trabajo en red con otros centros sanitarios o empresas fabricantes que estén en posesión de dicha documentación.

Conclusiones

La I3D médica en la especialidad de COT es una tecnología innovadora, en auge y con numerosas aplicaciones prácticas. El uso de biomodelos 3D para planificación preoperatoria, las cirugías asistidas por guías quirúrgicas paciente-específicas, las férulas o implantes personalizados y la aplicación de técnicas de bioingeniería son algunas de las utilidades que van a reducir los costes y tiempos quirúrgicos, y van a aumentar la seguridad de las intervenciones y la satisfacción de pacientes y médicos.

El desarrollo tecnológico actual permite la integración de todo el proceso de diseño, validación y fabricación de productos sanitarios en el propio centro hospitalario. Es necesario para ello establecer flujos de trabajo y aplicar la legislación vigente.

El conocimiento de esta tecnología y de sus utilidades por parte del cirujano, como especialista médico responsable de la prescripción y ejecución del tratamiento, es fundamental para una correcta implementación de la medicina personalizada.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia IV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Michalski MH, Ross JS. The shape of things to come. *JAMA*. 2014;312:2213, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.9542>.
2. Martelli N, Serrano C, van den Brink H, Pineau J, Prognon P, Borget I, et al. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: A systematic review. *Surgery*. 2016;159:1485–500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.12.017>.
3. Lee J-Y, An J, Chua CK. Fundamentals and applications of 3D printing for novel materials. *Appl Mater Today*. 2017;7:120–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmt.2017.02.004>.
4. Fan D, Li Y, Wang X, Zhu T, Wang Q, Cai H, et al. Progressive 3D printing technology and its application in medical materials. *Front Pharmacol*. 2020;11, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00122>.
5. Prince JD. 3D printing: An industrial revolution. *J Electron Resour Med Libr*. 2014;11:39–45, <http://dx.doi.org/10.1080/15424065.2014.877247>.
6. Haleem A, Javaid M. Role of CT and MRI in the design and development of orthopaedic model using additive manufacturing. *J Clin Orthopaed Trauma*. 2018;9:213–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2018.07.002>.
7. Zheng Y, Yu D, Zhao J, Wu Y, Zheng B. 3D printout models vs 3D-rendered images: Which is better for preoperative planning? *J Surg Educ*. 2016;73:518–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsurg.2016.01.003>.
8. Zheng B, Wang X, Zheng Y, Feng J. 3D-printed model improves clinical assessment of surgeons on anatomy. *J Robot Surg*. 2018;13:61–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11701-018-0809-2>.
9. Park L, Price-Williams S, Jalali A, Pirzada K. Increasing access to medical training with three-dimensional printing: Creation of an endotracheal intubation model. *JMIR Med Educ*. 2019;5:e12626, <http://dx.doi.org/10.2196/12626>.
10. Gallagher PO, Bishop N, Dubrowski A. Investigating the perceived efficacy of a silicone suturing task trainer using input from novice medical trainees. *Cureus*. 2020, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6612>.
11. Parkhomenko E, Yoon R, Okhunov Z, Patel RM, Dolan B, Kaler K, et al. Multi-institutional evaluation of producing and testing a novel 3D-printed laparoscopic trainer. *Urology*. 2019;124:297–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2018.06.034>.
12. Torres I, De Luccia N. Artificial vascular models for endovascular training (3D printing). *Innov Surg Sci*. 2018;3:225–34, <http://dx.doi.org/10.1515/iss-2018-0020>.
13. Zhu J, Wen G, Tang C, Zhong C, Yang J, Ma C. A practical 3D-printed model for training of endoscopic and exoscopic intracerebral hematoma surgery with a tubular retractor. *J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1697023>.

14. Hussein N, Lim A, Honjo O, Haller C, Coles JG, van Arsdell G, et al. Development and validation of a procedure-specific assessment tool for hands-on surgical training in congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.130>.
15. Reighard CL, Green K, Powell AR, Rooney DM, Zopf DA. Development of a high fidelity subglottic stenosis simulator for laryngotracheal reconstruction rehearsal using 3D printing. *Internat J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;124:134–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.027>.
16. McMenamin PG, Quayle MR, McHenry CR, Adams JW. The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anatom Sci Educ.* 2014;7:479–86, <http://dx.doi.org/10.1002/ase.1475>.
17. Lim KHA, Loo ZY, Goldie SJ, Adams JW, McMenamin PG. Use of 3D printed models in medical education: A randomized control trial comparing 3D prints versus cadaveric materials for learning external cardiac anatomy. *Anat Sci Educ.* 2015;9:213–21, <http://dx.doi.org/10.1002/ase.1573>.
18. Wilk R, Likus W, Hudecki A, Syguta M, Różycka-Nechoritis A, Nechoritis K. What would you like to print? Students' opinions on the use of 3D printing technology in medicine. *PLOS ONE.* 2020;15:e0230851, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230851>.
19. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: A systematic literature review. *Biomed Eng Online.* 2016;15, <http://dx.doi.org/10.1186/s12938-016-0236-4>.
20. Yang H-S, Park J-Y. 3D printer application for endoscope-assisted spine surg instrument development: From prototype instruments to patient-specific 3D models. *Yonsei Med J.* 2020;61:94, <http://dx.doi.org/10.3349/yjmj.2020.61.1.94>.
21. Mayilvaganan S, Bothra S. 3D printed surgical instruments: The design and fabrication process. *World J Surg.* 2017;41, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-017-3946-2>, 2414-2414.
22. Choy WJ, Mobbs RJ. Current state of 3D-printed custom-made spinal implants. *Lancet Digital Health.* 2019;1:e149–50, [http://dx.doi.org/10.1016/s2589-7500\(19\)30081-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2589-7500(19)30081-0).
23. Lee N. The Lancet technology: 3D printing for instruments, models, and organs? *Lancet.* 2016;388:1368, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31735-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31735-4).
24. Burnard JL, Parr WC, Choy WJ, Walsh WR, Mobbs RJ. 3D-printed spine surgery implants: A systematic review of the efficacy and clinical safety profile of patient-specific and off-the-shelf devices. *Eur Spine J.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-019-06236-2>.
25. Ni J, Ling H, Zhang S, Wang Z, Peng Z, Benyshek C, et al. Three-dimensional printing of metals for biomedical applications. *Materials Today Bio.* 2019;3:100024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtbio.2019.024100>.
26. Fitzgerald S. FDA approves first 3d-printed epilepsy drug experts assess the benefits and caveats. *Neurol Today.* 2015;15:26–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.nt.0000472137.66046.b5>.
27. Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliver Rev.* 2017;108:39–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
28. Chandekar A, Mishra DK, Sharma S, Saraogi GK, Gupta U, Gupta G. 3D printing technology: A new milestone in the development of pharmaceuticals. *Curr Pharm Des.* 2019;25:937–45, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190507115504>.
29. Mandrycky C, Wang Z, Kim K, Kim D-H. 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnol Adv.* 2016;34:422–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>.
30. Paxton NC, Powell SK, Woodruff MA. Biofabrication. *Techn Orthopaedics.* 2016;31:190–203, <http://dx.doi.org/10.1097/bto.000000000000184>.
31. Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, Khademhosseini A, Dokmeci MR. Bioprinting for 3D bioprinting: An overview. *Biomater Sci.* 2018;6:915–46, <http://dx.doi.org/10.1039/c7bm00765e>.
32. Vaishya R, Patralekh MK, Vaish A, Agarwal AK, Vijay V. Publication trends and knowledge mapping in 3D printing in orthopaedics. *J Clin Orthopaed Trauma.* 2018;9:194–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2018.07.006>.
33. Lal H, Patralekh MK. 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: A technological marvel. *J Clin Orthopaed Trauma.* 2018;9:260–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2018.07.022>.
34. Auricchio F, Marconi S. 3D printing: Clinical applications in orthopaedics and traumatology. *EFORT Open Rev.* 2016;1:121–7, <http://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.1.000012>.
35. Morgan C, Khatri C, Hanna SA, Ashrafian H, Sarraf KM. Use of three-dimensional printing in preoperative planning in orthopaedic trauma surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J Orthoped.* 2019;11:57–67, <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v11.i1.57>.
36. Chepelev L, Wake N, Ryan J, Althobaity W, Gupta A, Arribas E, et al. Radiological Society of North America (RSNA) 3D printing Special Interest Group (SIG): Guidelines for medical 3D printing and appropriateness for clinical scenarios. *3D Print Med.* 2018;4, <http://dx.doi.org/10.1186/s41205-018-0030-y>.
37. Ballard DH, Mills P, Duszak R Jr, Weisman JA, Rybicki FJ, Woodard PK. Medical 3D printing cost-savings in orthopedic and maxillofacial surg: Cost analysis of operating room time saved with 3D printed anatomic models and surgical guides. *Acad Radiol.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2019.08.011>.
38. Wu C, Deng J, Li T, Tan L, Yuan D. Percutaneous pedicle screw placement aided by a new drill guide template combined with fluoroscopy: An accuracy study. *Orthopaedic Surg.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/os.12642>.
39. Chana Rodríguez F, Pérez Mañanes R, Narbona Cárceles FJ, Gil Martínez P. 3D printing utility for surgical treatment of acetabular fractures. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (English edition).* 2018;62:231–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recote.2018.05.002>.
40. Gregory TM, Alkhaili J, Silvera J, Vitis B, Chaves C, Gregory J. 3D printing technology for the classification of complex distal humerus fractures. *Ann Joint.* 2018;3, <http://dx.doi.org/10.21037/aoj.2018.10.05>, 96-96.
41. Yang L, Shang X-W, Fan J-N, He Z-X, Wang J-J, Liu M, et al. Application of 3D printing in the surgical planning of trimalleolar fracture and doctor-patient communication. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1–5, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2482086>.
42. Wang X, Liu S, Peng J, Zhu Z, Zhang L, Guan J, et al. Development of a novel customized cutting and rotating template for Bernese periacetabular osteotomy. *J Orthopaedic Surg Res.* 2019;14, <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-019-1267-x>.
43. Woo S-H, Sung M-J, Park K-S, Yoon T-R. Three-dimensional-printing technology in hip and pelvic surgery: Current landscape. *Hip Pelvis.* 2020;32:1, <http://dx.doi.org/10.5371/hp.2020.32.1.1>.
44. Xia R, Zhai Z, Chang Y, Li H. Clinical applications of 3-dimensional printing technology in hip joint. *Orthop Surg.* 2019;11:533–44, <http://dx.doi.org/10.1111/os.12468>.
45. Yang P, Du D, Zhou Z, Lu N, Fu Q, Ma J, et al. 3D printing-assisted osteotomy treatment for the malunion of lateral tibial plateau fracture. *Injury.* 2016;47:2816–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.025>.
46. Park JW, Kang HG, Lim KM, Park DW, Kim JH, Kim HS. Bone tumor resection guide using three-dimensional printing for limb salvage surgery. *J Surg Oncol.* 2018;118:898–905, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25236>.
47. Zhang Y-W, Xiao X, Gao W-C, Xiao Y, Zhang S-L, Ni W-Y, et al. Efficacy evaluation of three-dimensional printing assisted osteotomy guide plate in accurate osteotomy of

- adolescent cubitus varus deformity. *J Orthop Surg Res*. 2019;14, <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-019-1403-7>.
48. Sheha ED, Gandhi SD, Colman MW. 3D printing in spine surgery. *Ann Transl Med*. 2019;7, <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.08.88>. S164-S164.
 49. Wan S, Meng F, Zhang J, Chen Z, Yu L, Wen J. Experimental study and preliminary clinical application of mini-invasive percutaneous internal screw fixation for scaphoid fracture under the guidance of a 3D-printed guide plate. *Curr Med Sci*. 2019;39:990-6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-019-2133-0>.
 50. Henckel J, Holme TJ, Radford W, Skinner JA, Hart AJ. 3D-printed patient-specific guides for hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26:e342-8, <http://dx.doi.org/10.5435/jaaos-d-16-00719>.
 51. Moreta-Martinez R, García-Mato D, García-Sevilla M, Pérez-Mañanes R, Calvo-Haro J, Pascau J. Augmented reality in computer-assisted interventions based on patient-specific 3D printed reference. *Healthc Technol Lett*. 2018;5:162-6, <http://dx.doi.org/10.1049/htl.2018.5072>.
 52. Moreta-Martinez R, García-Mato D, García-Sevilla M, Pérez-Mañanes R, Calvo-Haro JA, Pascau J. Combining augmented reality and 3D printing to display patient models on a smartphone. *J Vis Exp*. 2020;155, <http://dx.doi.org/10.3791/60618>.
 53. Koo DS, Lee JR. The development of a wrist brace using 3D scanner and 3D printer. *Fashion Text Res J*. 2017;19:312-9, <http://dx.doi.org/10.5805/sfti.2017.19.3.312>.
 54. Barrios-Muriel J, Romero-Sánchez F, Alonso-Sánchez FJ, Rodríguez Salgado D. Advances in orthotic and prosthetic manufacturing: A technology review. *Materials*. 2020;13:295, <http://dx.doi.org/10.3390/ma13020295>.
 55. Wojciechowski E, Chang AY, Balassone D, Ford J, Cheng TL, Little D, et al. Feasibility of designing, manufacturing and delivering 3D printed ankle-foot orthoses: A systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019;12, <http://dx.doi.org/10.1186/s13047-019-0321-6>.
 56. Cha YH, Lee KH, Ryu HJ, Joo IW, Seo A, Kim D-H, et al. Ankle-foot orthosis made by 3D printing technique and automated design software. *Appl Bionics Biomechan*. 2017;2017:1-6, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9610468>.
 57. Kim SJ, Kim SJ, Cha YH, Lee KH, Kwon J-Y. Effect of personalized wrist orthosis for wrist pain with three-dimensional scanning and printing technique: A preliminary, randomized, controlled, open-label study. *Prosthet Orthot Int*. 2018;42:636-43, <http://dx.doi.org/10.1177/0309364618785725>.
 58. De Souza MA, Schmitz C, Pinhel MM, Palma Setti JA, Nohama P. Proposal of custom made wrist orthoses based on 3D modelling and 3D printing. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE. 2017, <http://dx.doi.org/10.1109/embc.2017.8037682>.
 59. Weiss H-R, Tournavitis N, Nan X, Borysov M, Paul L. Workflow of CAD /CAM scoliosis brace adjustment in preparation using 3D printing. *Open Med Inform J*. 2017;11:44-51, <http://dx.doi.org/10.2174/1874431101711010044>.
 60. Mo S, Leung SH, Chan ZY, Sze LK, Mok K-M, Yung PS, et al. The biomechanical difference between running with traditional and 3D printed orthoses. *J Sports Sci*. 2019;37:2191-7, <http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2019.1626069>.
 61. Wong KC, Kumta SM, Geel NV, Demol J. One-step reconstruction with a 3D-printed, biomechanically evaluated custom implant after complex pelvic tumor resection. *Computer Aided Surg*. 2015;20:14-23, <http://dx.doi.org/10.3109/10929088.2015.1076039>.
 62. Liu W, Shao Z, Rai S, Hu B, Wu Q, Hu H, et al. Three-dimensional-printed intercalary prosthesis for the reconstruction of large bone defect after joint-preserving tumor resection. *J Surg Oncol*. 2020;121:570-7, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25826>.
 63. Wang B, Wu Q, Zhang Z, Liu J, Shao Z. Reconstruction with constrained scapular prosthesis after total scapulectomy for scapular malignant tumor. *J Surg Oncol*. 2018;118:177-83, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25118>.
 64. Wei R, Guo W, Ji T, Zhang Y, Liang H. One-step reconstruction with a 3D-printed, custom-made prosthesis after total en bloc sactrectomy: A technical note. *Eur Spine J*. 2016;26:1902-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-016-4871-z>.
 65. Angelini A, Trovarelli G, Berizzi A, Pala E, Breda A, Ruggieri P. Three-dimension-printed custom-made prosthetic reconstructions: from revision surgery to oncologic reconstructions. *Int Orthop*. 2018;43:123-32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-018-4232-0>.
 66. Magnan B, Samaila E, Schirru L, Negri S. 3D printed custom made talus prosthesis coupled with total ankle arthroplasty: A case report. *Foot Ankle Surg*. 2017;23:74-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fas.2017.07.313>.
 67. Kieser DC, Ailabouni R, Kieser SCJ, Wyatt MC, Armour PC, Coates MH, et al. The use of an ossis custom 3D-printed tri-flanged acetabular implant for major bone loss: Minimum 2-year follow-up. *HIP Int*. 2018;28:668-74, <http://dx.doi.org/10.1177/1120700018760817>.
 68. Fang C, Cai H, Kuong E, Chui E, Siu YC, Ji T, et al. Surgical applications of three-dimensional printing in the pelvis and acetabulum: From models and tools to implants. *Der Unfallchir*. 2019;122:278-85, <http://dx.doi.org/10.1007/s00113-019-0626-8>.
 69. Angelini A, Kotrych D, Trovarelli G, Szafranski A, Bohatyrewicz A, Ruggieri P. Analysis of principles inspiring design of three-dimensional-printed custom-made prostheses in two referral centres. *Int Orthop*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-020-04523-y>.
 70. Mobbs RJ, Coughlan M, Thompson R, Sutterlin CE, Phan K. The utility of 3D printing for surgical planning and patient-specific implant design for complex spinal pathologies: Case report. *J Neurosurg Spine*. 2017;26:513-8, <http://dx.doi.org/10.3171/2016.9.spine16371>.
 71. Dhawan A, Kennedy PM, Rizk EB, Ozbolat IT. Three-dimensional bioprinting for bone and cartilage restoration in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27:e215-26, <http://dx.doi.org/10.5435/jaaos-d-17-00632>.
 72. Shim J-H, Jang K-M, Hahn SK, Park JY, Jung H, Oh K, et al. Three-dimensional bioprinting of multi-layered constructs containing human mesenchymal stromal cells for osteochondral tissue regeneration in the rabbit knee joint. *Biofabrication*. 2016;8:014102, <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/8/1/014102>.
 73. Midha S, Dalela M, Sybil D, Patra P, Mohanty S. Advances in three-dimensional bioprinting of bone: Progress and challenges. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1002/term.2847>.
 74. Shahabipour F, Ashammakhi N, Oskuee RK, Bonakdar S, Hoffman T, Shokrgozar MA, et al. Key components of engineering vascularized 3-dimensional bioprinted bone constructs. *Transl Res*. 2020;216:57-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2019.08.010>.
 75. Vidal L, Kamleitner C, Brennan MÁ, Hoornaert A, Layrolle P. Reconstruction of large skeletal defects: Current clinical therapeutic strategies and future directions using 3D printing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8, <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2020.00061>.
 76. Christensen A, Rybicki FJ. Maintaining safety and efficacy for 3D printing in medicine. *3D Print Med*. 2017;3, <http://dx.doi.org/10.1186/s41205-016-0009-5>.
 77. Green N, Glatt V, Tetsworth K, Wilson LJ, Grant CA. A practical guide to image processing in the creation of 3D models for orthopedics. *Techn Orthop*. 2016;31:153-63, <http://dx.doi.org/10.1097/bto.000000000000181>.

78. Manmadhachary A. CT imaging parameters for precision models using additive manufacturing. *Multiscale Multidiscip Model ExpDesign*. 2019;2:209–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s41939-019-00046-1>.
79. Kosmas C, Hojjati M, Young PC, Abedi A, Gholamreza-zanezhad A, Rajiah P. Dual-layer spectral computerized tomography for metal artifact reduction: Small versus large orthopedic devices. *Skeletal Radiol*. 2019;48:1981–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00256-019-03248-3>.
80. Pérez-Mañanes R, Calvo-Haro J, Arnal-Burró J, Chana-Rodríguez F, Sanz-Ruiz P, Vaquero-Martín J. Nuestra experiencia con impresión 3D doméstica en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hazlo tú mismo. *Rev Latinoam Cir Ortop*. 2016;1:47–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rslaot.2016.06.004>.
81. Hurst EJ. 3D printing in healthcare: Emerging applications. *J Hosp Librariansh*. 2016;16:255–67, <http://dx.doi.org/10.1080/15323269.2016.1188042>.
82. Otero JJ, Vijverman A, Mommaerts MY. Use of fused deposit modeling for additive manufacturing in hospital facilities: European certification directives. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2017;45:1542–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcm.2017.06.018>.
83. Morrison RJ, Kashlan KN, Flanagan CL, Wright JK, Green GE, Hollister SJ, et al. Regulatory considerations in the design and manufacturing of implantable 3D-printed medical devices. *Clin Transl Sci*. 2015;8:594–600, <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12315>.