Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

Revisión narrativa de los biomateriales aplicados en la preservación de células madre hematopoyéticas hasta el 2022

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Cesar Enrique SANCHEZ ROMERO

ASESOR

Ricardo Mafalky RODRIGUEZ TORRES

Lima, Perú

2023

Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Sanchez C. Revisión narrativa de los biomateriales aplicados en la preservación de células madre hematopoyéticas hasta el 2022 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Cesar Enrique Sanchez Romero
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70945216
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Ricardo Mafalky Rodriguez Torres
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10426839
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6341-011X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	José Antonio Paredes Arrascue
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06144113
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Pierina Cecilia Donayre Medina
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	46474892
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10049097

Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Latitud: -12.0564232 Longitud: -77.0843327
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022 - 2023
URL de disciplinas OCDE	Bioproductos: https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#2.09.03 Hematología: https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06 Tecnologías que implican la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el organismo: https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.04.02 Biomateriales: https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.04.04

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

UNMSM Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 03.01.2024 10:43:09 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Mg. José Antonio Paredes Arrascue
Miembros: Mg. Pierina Cecilia Donayre Medina
Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Asesor(a): Lic. Ricardo Mafalky Rodriguez Torres

UNMSM Firmado digitalmente por FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 03.01.2024 15:26:54 -05:00

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 29 de diciembre del 2023, siendo las 16:15 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **"Revisión narrativa de los biomateriales aplicados en la preservación de células madre hematopoyéticas hasta el 2022"**, para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del Señor:

Cesar Enrique Sanchez Romero

Habiendo obtenido el calificativo de:

……17…… (En números)

……diecisiete…… (En letras)

Que corresponde a la mención de: Muy bueno.
Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

……
Presidente
Mg. José Antonio Paredes Arrascue
D.N.I: 06144113

……
Miembro
Mg. Pierina Cecilia Donayre Medina
D.N.I: 46474892

……
Miembro
Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza
D.N.I: 10049097

……
Asesor(a) de Tesis
Lic. Ricardo Mafalky Rodriguez Torres
D.N.I: 10426839

Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:
https: https://us02web.zoom.us/j/86735598016?pwd=NDU0cEFrSTB3eHl2R1I0M2xCNGhZdz09
ID:
Grabación archivada en:

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo RICARDO MAFALKY RODRIGUEZ TORRES, en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° 002004-2024-D-FM-UNMSM de la tesis, cuyo título es "Revisión narrativa de los biomateriales aplicados en la preservación de células madre hematopoyéticas hasta el 2022", presentado por el estudiante **Cesar Enrique Sanchez Romero** para optar el título de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 7 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _
DNI: 10426839
Nombres y apellidos del asesor:
RICARDO MAFALKY RODRIGUEZ TORRES

Escaneado con CamScanner

Revisión narrativa de los biomateriales aplicados en la preservación de células madre hematopoyéticas hasta el 2022

Autor:

Bachiller: SÁNCHEZ ROMERO, CÉSAR ENRIQUE

Asesor:

Lic. TM Ricardo Mafalky Rodríguez Torres

Docente asociado, tiempo parcial 15 horas

DEDICATORIA

A mis padres, quienes siempre me han brindado su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida.

A mis hermanas, que con sus consejos y palabras de aliento me han sostenido durante mis estudios.

A toda mi familia, que han tenido grandiosos deseos para mí y mi futuro.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, por ser mi fortaleza inquebrantable en los momentos difíciles durante mis estudios universitarios.

A todos los docentes que han aportado en formar al profesional de bien que aspiro ser, de hoy en adelante.

A mi asesor, Lic. TM Ricardo Rodríguez Torres, por su apoyo y respaldo para alcanzar la seguridad que requiere la elaboración del presente proyecto.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS vii
RESUMEN viii
ABSTRACT ix
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN 1
1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL Y ESPECÍFICA DEL PROBLEMA 2
1.2 OBJETIVOS 4
1.2.1 OBJETIVO GENERAL 4
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 4
1.3 BASES TEORICAS 5
1.3.1 Bioingeniería 5
1.3.2 Cultivo celular 6
1.3.3 Biomateriales 8
1.3 4 Células madre 10
1.3.5 Células madre hematopoyéticas 13
1.3.6 Requerimientos mínimos para un laboratorio de cultivo de CMH 15
1.4 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS 16
CAPITULO II: DISEÑO METODOLÓGICO 18
2.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN 19
2.2 POBLACIÓN 19
2.3 MUESTRA 19
2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 19
2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 20
2.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS. 20
2.7 ANÁLISIS DE DATOS 21
2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS: 21
CAPÍTULO III: RESULTADOS 22
3. 1. Ventajas en el uso de los biomateriales para el cultivo de células madre 25
3.2 Desventajas en el uso de biomateriales para el cultivo de células madre 26
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN 29
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 34
5.1 Conclusiones 35
5.2 Recomendaciones 36

ANEXOS: 37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los biomateriales por su naturaleza 9

Tabla 2: Clasificación de los biomateriales por su composición química 10

Tabla 3: Resumen de los equipos mínimos requeridos en la implementación de un laboratorio de CMH. 15

Tabla 4: Número (%) de documento incluidos detallando su año de publicación y procedencia. 23

Tabla 5: Biomateriales usados en los estudios analizados sobre cultivo de CMH.. 24

Tabla 6: Tipos de células cultivadas en los estudios analizados.. 25

Tabla 7: Resultados de los documentos obtenidos mediante el algoritmo de búsqueda y sometidos a los criterios de inclusión y exclusión. 37

Tabla 8: Resumen de artículos y estudios publicados en Latinoamérica sobre cultivo de células madre con biomateriales.. 47

Tabla 9: Resumen de los documentos publicados en Perú sobre biomateriales, cultivo celular y células madre..... 52

RESUMEN

Los biomateriales son un avance de la bioingeniería, uno de los aportes está dirigido a los cultivos de células madre hematopoyéticas (CMH) puesto que permite conservar la potencialidad o troncalidad de estas. Los cultivos convencionales no logran conservar estas características, por cuanto los biomateriales implementados en cultivo celular conformarían una herramienta en la terapéutica de patologías hematológicas, inmunológicas y neoplásicas, siendo en la actualidad, el trasplante de CMH el tratamiento estándar. Esta revisión tiene por objetivo analizar las referencias en el uso de biomateriales en cultivos de CMH hasta el 2022. Materiales y métodos: Se realizó una revisión de investigaciones publicadas en diversas bases de datos como Pubmed, Latindex, Nature, entre otras, los cuales fueron sometidos a criterios de inclusión y exclusión, siendo analizados los textos elegibles. Resultados: Los biomateriales consiguieron mejoras significativas en diversos aspectos, como un mayor tiempo de viabilidad en función a la troncalidad, preservación del fenotipo celular y un mayor número de CMH. Conclusiones: Los biomateriales componen un instrumento esencial en los cultivos de CMH, pues permiten obtener mejores resultados en relación con la preservación de la troncalidad celular.

Palabras clave: Biomateriales, cultivo celular, células madre hematopoyéticas (CMH)

ABSTRACT

Abstract: Biomaterials are an advance in bioengineering, a scientific branch that uses exact sciences in the field of medicine. One of the many contributions of biomaterials is in hematopoietic stem cell (HSC) cultures since they allow preserving the potential or stemness of these cells. Conventional cultures do not manage to preserve these characteristics, so biomaterials implemented in cell culture would be a tool in the therapy of hematological, immunological, and neoplastic pathologies, being currently, HSC transplantation the standard treatment. This review aims to analyze the references in the use of biomaterials in hematopoietic stem cell cultures until 2022. **Materials and methods:** A review of research published in various databases such as Pubmed, Latindex, Nature, among others, was conducted, which were subjected to inclusion and exclusion criteria, and eligible texts were analyzed. **Results:** Biomaterials achieved significant improvements in several aspects, such as longer viability time according to stemness, preservation of cell phenotype and a higher number of HSCs at the end of the studies. **Conclusions:** Biomaterials compose an essential tool in HSC cultures, as better results are obtained in relation to the preservation of cell truncality.

Keywords: Biomaterials, cell culture, hematopoietic stem cells (HSC).

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL Y ESPECÍFICA DEL PROBLEMA

La bioingeniería es una disciplina de las ciencias naturales y médicas. Emplea la física, química, matemática (1) además de nuevos campos científicos como la computación y las denominadas "omicas" (Genómica, proteómica, metabolómica, transcriptómica, etc) (2). Uno de los logros de la bioingeniería es la producción de biomateriales, sustancias capaces de interactuar con sistemas vivos con muy pocas alteraciones en los mismos (3). Estos biomateriales destacan sobre los demás, puesto que suponen un gran avance dentro de los cultivos celulares. Los biomateriales resultan útiles para el cultivo celular, pues una de las ventajas examinadas en los documentos es la búsqueda de su similitud o "mimetismo artificial" de la medula ósea, puesto que, al ser su nicho fisiológico, las células pueden exhibir todas sus capacidades.

Entre los principales biomateriales se hallan al plometimmetacrilato (PMMA), usado en reparación ocular, otros polímeros como hidrogeles, sustancias modificables en densidad, (sus polímeros permiten una mayor difusión de medios solubles). Además, destacan materiales de origen animal como sedas de orugas u origen humano, como la gelatina de Wharton del cordón umbilical (4,5)

Las células madre hematopoyéticas (CMH) constituyen uno de los grupos o líneas celulares más importantes en la investigación médica por sus potenciales beneficios. Sin embargo, han existido ciertos obstáculos para el mantenimiento de estas, desde la falta de equipos y condiciones ambientales de trabajo (mediante el control de las condiciones óptimas para el cultivo), nichos inadecuados que en el peor de los casos produce que su obtención o cultivo pierdan sus características innatas (autorreplicación y diferenciación) (6,7).

La mejor forma de obtener este tipo de células recae en el trasplante, el cual conlleva en mayor o menor medida ciertos riesgos y limitaciones, como la búsqueda de donantes, compatibilidad, ser un procedimiento complejo, un rendimiento disminuido en las células recolectadas o la diferenciación celular. Esta dificultad de

conservar la potencialidad se ve en los cultivos estándar. Esta limitación en la conservación de las propiedades innatas de las CMH aún persiste (8).

Aquí es donde los biomateriales logran grandes avances en los cultivos celulares. Un biomaterial con densidades similares al hueso esponjoso permite que las CMH sean prácticamente autosuficientes en cuanto a factores externos añadidos, como citoquinas o factores de crecimiento. Esto demuestra que al facilitar el mantenimiento de las células y lograr un mimetismo, las CMH se comportan de manera similar en cultivos in vitro e in vivo, lo cual significa un gran avance para las terapias de enfermedades hematológicas, autoinmunes o neoplásicas de la médula ósea. Esto tiene un potencial increíble de cara al futuro, pues abre paso a la producción in vitro y en masa de CMH, puesto que la obtención sostenible de estas con la menor cantidad de alteraciones aún es limitada. Ante ello, surge como una alternativa el cultivo de CMH, el cual soluciona en cierta medida este procedimiento de alto riesgo para el paciente. (9)

En Latinoamérica, la mayoría de los estudios está dirigido en el ámbito odontológico o estético. Esto supone una limitación, pues los potenciales usos de las CMH están poco abordados por la literatura regional.

En la región, México, Argentina, Brasil y Cuba son los países que más investigación realizan en el ámbito de células madre. Otros países que empiezan a explorar este ámbito son: Colombia, Ecuador y Chile. Sin embargo, prácticamente la totalidad de los estudios publicados se encuentran vinculados a células madre mesenquimales o en otras áreas que no competen en investigación, como la odontología. Una limitación adicional radica en el tipo de investigación, donde predomina la investigación básica, ensayos preclínicos y documentos de revisión o también llamados estudios bibliométricos.

En el Perú, ocurre un panorama bastante similar, las investigaciones son de ámbito preclínico en su mayoría, aunque también podemos ver otros ámbitos de aplicación, como la investigación en el campo de la medicina veterinaria, esto debido a una mayor facilidad de poder realizar las investigaciones requeridas, sin dejar de lado el tema ético. (Para más detalles, revisar las tablas 8 y 9 en la sección Anexos)

En nuestro país, también se emplea terapéuticamente las células madre, siendo una de las principales fuentes el cordón umbilical, y otras, entre los cuales se destacan laboratorios del Ministerio de Salud y privados. (31-34) Como, por ejemplo:

- Instituto Nacional del Niño de San Borja – INSN – Lima
- Cryoholdco LATAM (Lima)
- Banco de cordón umbilical (BCU) (San Isidro – Lima)
- Criocord (Miraflores - Lima)
- BIOTEC – Lima

Los biomateriales son un componente importante en los cultivos celulares, pues ha demostrado una mejor preservación de las CMH que permite conservar sus principales características (35) y darle un uso clínico apropiado o realizar investigación sobre sus propiedades con el fin de potenciar sus aplicaciones. Ante ello, esta revisión tiene por objetivo responder a la interrogante: ¿Cuáles son los biomateriales empleados en los cultivos de células madre hematopoyéticas hasta el 2022?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

- Analizar las referencias en el uso de biomateriales en cultivos de células madre hematopoyéticas hasta el 2022

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de los biomateriales empleados en la preservación de células madre hasta el 2022, y categorizarlos.

- Determinar las ventajas de los biomateriales empleados en los cultivos de células madre hasta el 2022 según el propósito de preservación
- Determinar las desventajas de los biomateriales empleados en los cultivos de células madre hasta el 2022 según el propósito de preservación

1.3 BASES TEORICAS

1.3.1 Bioingeniería

Como se indicó previamente, la bioingeniería es la aplicación de conocimientos y técnicas ingenieriles en organismos, sistemas o componentes vivos. (1) Como otras disciplinas, posee múltiples campos de acción; entre los que destacan (36-41):

- Ingeniería genética: Las células almacenan material genético, éste puede presentar defectos o anomalías. Un avance que se ha logrado es la "edición" de genes, secciones de ADN defectuoso que tienen potencial patológico pueden ser corregidas mediante técnicas moleculares, como el Crisp-Cas9.
- Bioinformática: Los seres vivos, órganos y células poseen información que es almacenada en bases de datos, tales como GenBank, Protein Data Bank o Uniprot. El análisis de tan compleja información resulta útil en la determinación del éxito de un procedimiento o tratamiento.
- Matemáticas: En los últimos años se ha analizado la viabilidad, rendimiento y probabilidad de éxito de tratamientos, fármacos o técnicas de cultivo. Una forma de conseguir la mayor cantidad de éxito en nuestros procedimientos es el pronóstico a través de cálculos matemáticos, tales como estimación, rendimiento, potencial dañino o rutas alternas.
- Ingeniería ambiental: Aunque no lo aparente, el uso adecuado del medio ambiente también tiene el potencial de ser manejadas de manera más optima:

Ora desde la mejora de tierras de cultivo, ora en la creación de bosques o reforestación artificial.

- Farmacología: El método estándar de fabricación, obtención e inocuidad de medicamentos implica el uso animales, lo que conlleva un dilema ético. Una opción que ofrece la bioingeniería es la producción de células para que estas sean utilizadas como blanco o diana en la evaluación de sustancias químicas. Otra oportunidad aparece en el uso de células para la creación de algunos fármacos, como la insulina u hormona del crecimiento.
- Ingeniería de tejidos: En múltiples partes del mundo la donación de órganos voluntaria es un gran problema. Una alternativa para salvaguardar vidas es la creación de órganos en laboratorios. Mediante técnicas de cultivo a partir de secciones del órgano blanco o CM, somos capaces de conseguir recrear órganos sintéticos que suponen un avance crucial en la medicina mundial.

La creación de tejidos u órganos es un proceso verdaderamente complejo (41), supone no solo el uso de grandes cantidades de recursos, sino también de conocimientos muy amplios en la regeneración y mecanismos de función de las CM. Potencialmente, todos los tejidos humanos cuentan en mayor o menor medida con CM, capaces de reparar o reponer células, manteniendo la homeostasis. Sin embargo, estas necesitan de dos cosas: El estímulo o noxa; y la activación de las CM para la regeneración del tejido.

Este proceso puede llevarse (de no haber patologías) de manera adecuada en los seres vivos. Sin embargo, in vitro este proceso no es del todo exitoso o fructífero. Uno de los requisitos para lograr una activación adecuada de CM y, por lo tanto, de creación de tejidos es el entorno o "microambiente", el cual les permite a las células explotar todas sus capacidades. (42)

Por ello uno de los principales retos para la ingeniería de tejidos y, por ende, para la bioingeniería, es la creación de diversos materiales que permitan simular el entorno natural de las células.

1.3.2 Cultivo celular

El cultivo celular es una técnica de aislamiento que permite el crecimiento, mediante estímulos controlados por el operador, el crecimiento, maduración y obtención de células, tejidos y ya en la actualidad de organoides y órganos sintéticos en fases experimentales.

Esta técnica ha permitido un avance considerable y es un pilar fundamental en la ingeniería de tejidos. pues permite conocer y manipular células de manera más adecuada, además de evaluar los potenciales beneficios y desventajas en terapias o fármacos nuevos. (40).

Al igual que en un organismo vivo, este presenta diversos tipos de células con sus características propias, los cultivos celulares también pueden clasificarse, de acuerdo con la necesidad de célula o tejido a cultivar (40,42,43,44).

- Cultivo en monocapa: Es característico de células que necesitan un anclaje para su crecimiento y desarrollo. Estos utilizan frascos y el soporte (vidrio o plástico) permite la proliferación. Por lo general suelen ser más estables genéticamente. Utilizados en la mayoría de las células, excepto hematopoyéticas.
- Cultivo en suspensión: Las células crecen en el medio de cultivo de manera suspendida. Específico para CMH
- Cultivos tridimensionales: Utilizado en la ingeniería de tejidos. Permite evaluar la evolución y estructura de tejidos y órganos de manera adecuada
- Cultivo de organoides: Uno de los métodos más innovadores. Como la creación de órganos requiere de grandes recursos, se opta por crecimiento de CM en pequeños pocillos (similares a una placa de Elisa) para el monitoreo de las CM, su función desarrollo y potenciales errores de morfología o genéticos.

Un componente esencial en los cultivos celulares son los medios de cultivo. Los medios de cultivo son sustancias que proveen los nutrientes necesarios para que las células puedan desarrollarse y proliferar de manera apropiada. Las células tienen requerimientos específicos, por lo que cada medio de cultivo posee características especiales de acuerdo con la necesidad de cultivo. (45)

Por otro lado, los cultivo celulares pueden clasificarse de acuerdo con el tiempo empleado desde la siembra celular hasta el conteo final o los productos que el laboratorio o investigador hayan establecido. Mediante esta característica, se pueden clasificar en (46):

- Cultivo a corto plazo: Son cultivos que tiene un periodo total menor a los siete días
- Cultivo a mediano plazo: Dichos cultivos se desarrollan entre los siete a catorce días
- Cultivo a largo plazo: Cultivo que superan la barrera de los quince días.

1.3.3 Biomateriales

Una concepción de biomateriales resalta su funcionalidad, puesto que se buscaba la reposición de funciones corporales como las prótesis. Bajo esta premisa, podemos decir que desde la antigüedad se han empleados biomateriales, pues el uso de prótesis metálicas frente a injurias dentales en culturas antiguas supone un ejemplo de ello.

No obstante, ante la evolución de la disciplina y el amplio campo de acción de la bioingeniería, el concepto de biomateriales ha cambiado, ahora es considerado como tal aquel material, sea orgánico o sintético pueda interactuar con componentes vivos. (43,44)

Para funcionar de manera adecuada, los biomateriales deben poseer determinadas características, entre ellas destacan (47-49):

- Biocompatibles: Ante un estímulo desconocido, las células inmunes producen una respuesta de defensa; sin embargo, un biomaterial es capaz de lograr "mimetizarse", evadiendo la respuesta inmune.
- Biodegradables: Sea en el cuerpo humano o en el uso de un cultivo celular, un biomaterial debe tener la capacidad de tener una vida útil programada. Una vez lograda su función, el material debe ser capaz de ser eliminado sin provocar reacciones adversas.
- No degradables: Esto en casos de prótesis, los materiales usados deben ser capaces de resistir el ambiente interno del ser vivo o componente.

- Tolerancia: Esta característica también está ligada a la biocompatibilidad, aunque esta más dirigida a un organismo completo. Esto significa la capacidad del biomaterial de adaptarse al entorno sin producir alteraciones homeostáticas.

Debido al auge actual de los biomateriales, algunas maneras de clasificarlos son según su origen y otra según su función; véase tablas 1 y 2.

Tabla 1: Clasificación de los biomateriales por su naturaleza. Elaboración propia.

Biomateriales	Origen	Ventajas	Desventajas
Naturales	Animal o vegetal.	Son reconocidos más fácilmente por las CM, por lo que presentan una mayor viabilidad	Exigen condiciones especiales de cuidado. (48,49)
Sintéticos	Creados artificialmente. Buscan imitar al tejido vivo.	Evita el uso y/o sacrificio de animales de laboratorio, además de ser modificables de acuerdo con las necesidades de investigación.	Requiere de equipos y personal calificado. (48,49)

Tabla 2: Clasificación de los biomateriales por su composición química. Elaboración propia. (47,50)

Tipo	Características	Clasificación	Aplicaciones
Polímeros	Compuestos por monómeros. Son los más usados	Termoplásticos Termoestables Elastómeros, Adhesivos.	Prótesis, parches quirúrgicos, andamios celulares.
Metales	Alta durabilidad, pues se usan en prótesis	Ferrosos y no ferrosos	Dispositivos médicos
Cerámicos	Inerte, pero no debe causar daño al tejido vivo	Metálicos No metálicos	Odontología. Reparaciones óseas.
Mixtos	Mezclas entre biomateriales de origen orgánico e inorgánico	Reforzados con partículas Reforzados con fibras.	Cemento óseo Odontología Reparación de dispositivos médicos

1.3 4 Células madre

Por definición, una CM es aquella célula que posee poca diferenciación, pero con la facultad de producir otras células de manera sostenida. Este tipo de células ha

resultado en un gran avance dentro de la medicina en búsqueda de nuevos tratamientos y terapias (51)

En un inicio, se pensaba que las CM solo se encontraban durante periodos cortos de la vida humana, sin embargo, hoy en día existe el consenso de que la mayoría de los tejidos y órganos posee por lo menos una reserva de CM que permite mantener el equilibro u homeostasis; aunque hay órganos en los que aún se discute su presencia y cantidad, como el corazón o páncreas.

Estas células se caracterizan por poseer propiedades únicas como (52-54):

- Potencial de renovación: Definida como la capacidad de producir células hijas idénticas prácticamente de manera indefinida.
- Potencial de proliferación: Una CM debe tener el potencial de producir numerosas hijas en caso de reponer un tejido o mantener la homeostasis.
  Cabe señalar que, para muchos autores, estas dos características en realidad comprenden una sola.
- Capacidad de diferenciación: Esta característica implica en ser capaz de producir diversas líneas celulares diferenciadas y con capacidades funcionales, lo que conocemos como células definidas adultas

Hay diversas formas de clasificar a las CMH, las más conocidas son:

A. De acuerdo con su potencialidad:

- CM totipotenciales: Este tipo de célula se encuentra durante las primeras etapas del desarrollo humano, como lo son la concepción hasta la morulación. Se menciona que estas son la CM "verdaderas" pues pueden producir un individuo completo, o producir células de las tres capas germinativas (Endodermo, mesodermo y ectodermo) (51). Este tipo de CMH posee grandes limitaciones, desde el conflicto ético y moral, hasta el ámbito legal. Esto llevado de la mano con el análisis de sus pro y contras en su uso.
- CM pluripotentes: Este tipo de CM posee la capacidad de diferenciarse en cualquier célula dentro de un tipo especifico de origen embrionario, es decir,

solo termina diferenciándose en células del endodermo, mesodermo o ectodermo. Aquí ya podemos apreciar las primeras limitaciones, pues no son capaces de producir un individuo completo, pero si órganos o tejidos importantes. (55)

- CM multipotenciales: Ya presentan una potencialidad más estrecha, Este tipo celular puede diferenciarse en una línea más específica de células o tejido. Un ejemplo son las CMH, pues pueden originar todo la económica del sistema sanguíneo. (56)
- CM oligopotente: Este tipo celular ya se encuentra en un estadio de prediferenciación. Algunos los mencionan como "precursores celulares", pues solo pueden generar células de una determinada línea celular, aunque, pueden estar constituida de varios tipos de células. (51)
- CM unipotentes: Este tipo de CM son las más abundantes, pues sirven para el mantenimiento en la economía del tejido. Como su nombre lo sugiere, solo pueden producir un tipo específico de célula. Un ejemplo son los queratinocitos, que constantemente se renuevan en la epidermis. (52)

B. Por su origen

- CM embrionarias: Aparecen en los embriones durante las primeras etapas del desarrollo, siendo las más primigenias en aparecer y formar al ser vivo. Estas células presentan un desafío tanto en la obtención, manipulación y usos potenciales debido a la carga moral implícita en su manipulación.
- CM adultas o somáticas: Presentes durante la vida del individuo. Poseen capacidad de potencialidad limitada (Multipotente, oligopotente, unipotente), pero son las de una más fácil obtención. (57)
- CM inducidas: Yamanaka en 2004 logro que células adultas diferenciadas puedan convertirse en CM mediante el uso de factores de crecimiento (hoy conocidos como los Factores de Yamanaka: Factor de transcripción 4 de unión a octámeros – OCT4, Región determinante del sexo Y-box 2 – SOX2

y el Factor 4 Kruppel-like (KLF4). Este tipo de regresión ha sido estudiado los últimos años, pues ha mostrado ventajas como su fácil obtención, pues potencialmente todas las células adultas son capaces de producir CM (51).

1.3.5 Células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas (CMH) son un tipo de CM multipotente, puesto que tiene el potencial de producir diversas líneas celulares de diversos orígenes:

- Inmunes: Constituidas por los agranulocitos (linfocitos T y B y los monocitos), además de los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) (58)
- Eritroide: Comprendidos por los hematíes.
- Línea trombocítica: Megacariocitos y plaquetas. (56)

Esta característica resulta de vital importancia en el organismo, pues supone la totalidad de tejido celular en el torrente sanguíneo.

Una capacidad que posee las CMH es la diferenciación en el tiempo, pues mediante la activación temporal o permanente logra reponer la economía total de los tres linajes antes mencionados. Esto se logra mediante dos estadios conocidos: La célula madre de largo y corto plazo

Cuando una CMH se encuentra como célula madre de largo plazo (CMLP) tiene una división asimétrica, esto significa que la CMH se divide en dos células, una reemplazando a la CMH madre y otra como una célula que posee un grado de diferenciación más definido, las llamadas células progenitoras. Cuando la célula adopta la fase de célula madre de corto (CMCP) tiene la capacidad de producir células, pero ya comprometidas al linaje mieloide o linfoide.

Como toda célula, esta puede entrar en diversas etapas de acuerdo con los estímulos del medio o microambiente, también conocido como nicho celular. Entre los

principales estímulos se encuentran las c-kit, IL-3, 6; 11, 12; El factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) e IL-7 (59)

Las CMH han sido estudiadas a lo largo del tiempo, siendo una de las líneas más abordadas los últimos 30 años en investigaciones. Por ello su obtención está muy bien documentada.

En el comienzo, la recolección de CMH se hacía por aspiración de medula ósea (AMO). Esta técnica se basa en la extracción de médula ósea de cavidades óseas ricas en este componente, como lo son los huesos planos, como el esternón, fémur y la cresta ilíaca. (60). En la actualidad la metodología utilizada consiste en una aféresis (43) Al paciente se le somete a terapia farmacológica con filgrastim y el lenograstim que promueve la movilización de CMH a sangre periférica. Esta etapa va acompañada del proceso de aféresis, que permite separar las CMH de otros componentes del paquete globular extraído.

Una manera de evaluar la efectividad de la recolección de CMH es mediante la citometría de flujo. Esto permite reconocer los linfocitos mediante el marcador CD 45+. Estas células seleccionadas luego son evaluadas al marcador CD34+, que es característico de las CM. Si la intensidad es moderada, estas son consideradas como CMH. La cantidad mínima de CMH en el paquete varía, sin embargo, se ha establecido un rango de 15 células CD34+/ uL. (61, 62)

Estas células obtenidas son crioperservadas, preferentemente a -180º C, que es cuando las células se encuentran en una fase puramente quiescente. Estas son almacenadas el tiempo necesario hasta su uso, para luego ser evaluadas nuevamente en búsqueda de establecer la viabilidad del conjunto celular conservado, nuevamente por citometría de flujo o por colorimetría. (52)

Finalmente se realiza el trasplante al paciente, evaluando nuevamente el éxito mediante recuento de células CD45+ y CD34+ (62)

Las células recolectadas son usadas en diversas patologías hematológicas, inmunológicas, hereditarias y neoplásicas, como linfomas, leucemias, anemias congénitas, mielodisplasias, tumores, etc. (8)

1.3.6 Requerimientos mínimos para un laboratorio de cultivo de CMH

Como el proceso de recolección y obtención de CMH es complejo y delicado, es necesario contar con un espacio físico que permita un correcto desempeño en todo el proceso.

Un laboratorio de CMH debe cumplir con ciertas condiciones como:

- Asepsia: Los medios de cultivo y las células son muy sensibles a la contaminación externa, sea con microorganismos como bacterias u hongos, hasta la contaminación inorgánica. Por ello se debe asegurar la esterilidad en todo el proceso de cultivo celular (53)
- Lugares amplios: Se debe favorecer el flujo de materiales y personal durante las diversas etapas de obtención de CMH. (45)
- Normativas vigentes: Todo laboratorio cuenta con un aval técnico-legal para su funcionamiento.

Condiciones organizacionales:

- Personal debidamente calificado: El tecnólogo médico debe actualizarse constantemente con los nuevos conocimientos que surgen cada año sobre CMH. En nuestro país los profesionales capacitados pasan por procesos rigurosos para su actualización conveniente.
- Materiales de laboratorio: Tanto para la obtención como para la evaluación del material obtenido, el material necesario para el funcionamiento adecuado de un laboratorio de CMH son:

Tabla 3: Resumen de los equipos mínimos requeridos en la implementación de un laboratorio de CMH. Elaboración propia. (53,58)

Equipo	Área de estudio	Función
Termociclador	Biología molecular	Análisis del material genético
Agares	Microbiología	Comprobación de esterilidad
Citómetro de flujo	Biología celular	Análisis de morfología celular
Microscopio	Microscopia	Visualización y control
Cámara de congelación	Criopreservación	Preservación de CMH
Estufas		Cultivo y/o esterilización de CMH

1.4 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

A. Andamios: Se entiende por andamios a aquellas superficies que favorecen la mitosis y división de las CM. Sus características químicas y físicas son estudiadas para emular en mayor probabilidad el entorno biológico y orgánico in vivo (64)

B. Biorreactor: Equipo que emite vibraciones para mantener en constante agitación a las CMH. Esto ayuda a que las células no se diferencien y mantengan su potencialidad. (65)

C. Cultivo control: También llamado cultivo estándar. Este permite el cultivo de células madre en general, pero de manera limitada. Posee un medio con nutrientes limitados para las CMH. (66)

D. Factores de crecimiento: Sustancias que regulan el funcionamiento, división, reproducción entre otras funciones celulares (59)
E. Hidrogel: Polímero tridimensional formado por cadenas flexibles (63).
F. Nicho celular: Compartimiento biológico donde se almacenan las CMH. De acuerdo con las necesidades de la célula, estos pueden variar en su composición (59)
G. Organoides: Conjunto de células que cumplen la función de un órgano artificial in vitro. Cuenta con cierta especialización, lo que permite potenciales evaluaciones y rendimientos similares a órganos in vivo (4)
H. Polímero: Sustancia compuesta de monómeros. Esto significa que su composición comprende cadenas de un mismo elemento. (47)

CAPITULO II: DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación es una revisión narrativa. Entiéndase como la construcción a partir de conocimientos previos obtenidos en investigaciones anteriores que, tomando un método y análisis de actualización, permitan un conocimiento nuevo. (67)

2.2 POBLACIÓN

Constituida por 30 documentos obtenidos mediante el algoritmo de búsqueda, junto a las palabras clave que se detallan en el acápite de procedimientos de recolección de datos.

2.3 MUESTRA

Compuesta por 16 documentos que resultaron de la revisión y los filtros de selección, junto a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Publicaciones de estudios, investigaciones, artículos y revisiones en bases de datos
- La antigüedad de las publicaciones no debe ser mayor a 5 años.
- Los idiomas de las publicaciones incluyen al inglés, español y portugués.

2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sin acceso al artículo completo, o problemas en el acceso.
- Artículos duplicados o que solo muestren segmentos de este (como el resumen).

2.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para la recolección de las publicaciones se utilizaron distintos algoritmos de búsqueda que permita obtener la mayor cantidad de material disponible en las diversas bases de datos. Se usaron descriptores en español como: "Materiales biocompatibles" y "Células madre hematopoyéticas"; "Cultivo celular" Y "Progenitores hematopoyéticos".

Los algoritmos utilizados para la recolección de información fueron: "Biomaterial" AND "Stem cell", "Bioengineering" AND "Hematopoietic stem cell", "Biomaterial" AND "Hematopoietic stem cell" AND "Preservation". Las bases de datos incluyeron a:

- Pubmed
- Nature
- Redalyc.
- Scielo.
- Latindex.
- Repositorios académicos y universitarios por país
- Otras bases de datos ofrecidas por la biblioteca Pedro Zulen, perteneciente a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Los documentos obtenidos luego de aplicar el algoritmo de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión fueron analizados en búsqueda de la información más importante como los resultados obtenidos, conclusiones y otros. Para un análisis más

manejable, se redactaron los puntos clave en tablas en el programa Microsoft Word y Microsoft Excel 2016, permitiendo el contraste de información de acuerdo con los logros alcanzados en las investigaciones.

Para la gestión de la información obtenida y su referencia bibliográfica, se empleó Zotero, en su versión de escritorio.

2.7 ANÁLISIS DE DATOS

Para un manejo más viable de los datos encontrados estos fueron organizados, comparados y contrastados (sistematización) respecto a los objetivos indicados en el capítulo anterior. Cada referencia fue analizada minuciosamente. Al tratarse de investigaciones de tipo experimental, los resultados y conclusiones resultaron más resaltantes, por ello la información fue organizada en tablas bajo los acápites: Lugar de publicación, células empleadas, tiempo de cultivo, alteraciones fenotípicas, biomaterial empleado, resultados y conclusiones. Toda la información luego fue categorizada para facilitar la redacción de resultados.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Los artículos, tesis y materiales científicos utilizados en la presente tesis cumplen con los principios éticos para su ejecución. Pasando desde registro de autenticidad, no presentan conflicto de intereses hasta el no uso de materiales biológicos, puesto que la mayoría son de tipo transversal retrospectivo o en fase de ensayos preclínicos.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Una vez definido el algoritmo de búsqueda, se procedió a su aplicación en las bases de datos. Se obtuvieron 30 documentos, siendo aquellos que cumplieron los criterios de inclusión o filtros de selección un grupo de 16, los documentos revisados y aceptados para la investigación fueron publicados durante el periodo 2017 a 2022. y a partir de ellos se registran los siguientes hallazgos:

Los documentos incluidos proceden de diferentes regiones a nivel mundial donde destaca Europa, con el 56% (9 documentos), siendo Alemania el país con mayores publicaciones, seguido por el Reino Unido, Irlanda, Italia, España y Portugal. Luego continua Norteamérica, con el 31% (5 documentos). Principalmente constituido por Estados Unidos (USA). Finalmente, Asia y Latinoamérica aportaron la misma cantidad de documentos siendo el 6% para cada uno respectivamente. Del total de publicaciones, 25 % (4 referencias) corresponden al año 2022.

Tabla 4: Número (%) de documento incluidos detallando su año de publicación y procedencia. Elaboración propia

Año de publicación	Procedencia continental	Nº de referencias (%)
2022	Europa, Asia	25
2021	Europa, Norteamérica	25
2017	Europa, Norteamérica	25
2018	Norteamérica y Sudamérica	13
2020	Norteamérica	6
2019	Europa	6
	Total	100

Los tipos de biomateriales que se registraron dentro de las publicaciones sobre cultivos de células madre incluyeron: Andamios en el 18.5% (3 investigaciones), al igual que los hidrogeles simples (sin ningún complemento adicional); asimismo los estudios que involucran el uso de biorreactores, chips e hidrogeles mejorados (con células o citoquinas) comprenden individualmente cada uno el 13%.

Tabla 5: Biomateriales usados en los estudios analizados sobre cultivo de CMH. Elaboración propia.

Biomaterial empleado	Nº de referencias (%)
Hidrogel simple	18.5
Andamio	18.5
Hidrogel complementado	13
Chip	13
Biorreactor	13
Biopolímero	6
Perlas	6
Esferas	6
Feed layer	6
Total	100

Los estudios reportaron el cultivo de células madre principalmente de origen adulto tanto animal como humano. El cultivo exclusivo de CMH, se evidenció en el 44% de las investigaciones (7 referencias), el mismo porcentaje se reporta en co – cultivos.

Sin embargo, una investigación correspondió al co – cultivo de CMH con células madre mesenquimales, mientras el co – cultivo simultaneo de CMH, células madre mesenquimales y otros (osteoblastos, células mononucleares, células endoteliales, progenitores hematopoyéticos) representó 38% (6 investigaciones). Finalmente 2 investigaciones evaluaron otras células (mononucleares de cordón umbilical y células madre mesenquimales).

Tabla 6: Tipos de células cultivadas en los estudios analizados. Elaboración propia.

Células cultivadas	Nº de referencias (%)
Solo CMH	44
CMH + CMM + Otros	38
Otros	12
CMH + CMM	6
Total	100

3. 1. Ventajas en el uso de los biomateriales para el cultivo de células madre

En los estudios se halló principalmente que los biomateriales preservan mejor las características innatas de las CMH por más tiempo en cultivos a largo plazo (mayor a 15 días), adicionalmente se halla el incremento del conteo absoluto total de células CD45 y CD34 (+).

56 % de los estudios evaluó los biomateriales que conservan a largo plazo las características innatas de las CMH, en función al tiempo de cultivo. Los cultivos evaluados a mediano plazo conforman el 38% de las investigaciones (6 documentos), mientras el 6% restante evaluó, en el corto plazo.

La composición final del cultivo con biomateriales mostró que, el 69% (11 investigaciones) consiguió aumentar la población de CMH o CD34+ en relación con el cultivo estándar (control) El 25% (4 investigaciones) mantuvo el número de células CD34+ respecto al control, mientras el 16% reporto resultados variables en la población final de CD34+. Ningún estudio evaluado registró una disminución de células CD34+ frente a su control, al finalizar los estudios.

El fenotipo celular fue evaluado en todos los estudios, mostrando que el 75% (12 investigaciones) logró mantener un fenotipo similar al inicio y termino de sus estudios y análisis. El 19% (3 investigaciones) reportó modificaciones en el fenotipo de las células CD34+. Mientras que el 6% comunicó que el fenotipo había sido previamente alterado por el investigador.

En resumen, con los hallazgos obtenidos de la revisión de las diferentes fuentes bibliográficas se establecen diversas ventajas ofrecidas por los biomateriales en los cultivos de células madre. Tanto el número final de CMH como el tiempo de cultivo total, aumentó de manera significativa respecto a los cultivos control. Además, estas conservaron su fenotipo y troncalidad, atributos fundamentales en el cultivo de CMH.

3.2 Desventajas en el uso de biomateriales para el cultivo de células madre

Un procedimiento crítico para el desarrollo de las investigaciones corresponde a la obtención de las células madre. En los documentos evaluados se halló que el 44% de los estudios las células madre fueron obtenidos de donantes voluntarios y debidamente informados de los estudios. Se emplearon células madre de origen animal en 25% de las investigaciones, principalmente murino. Mientras que, en el 19% de los estudios las células madre fueron adquiridas por compra a laboratorios o bancos especializados, según lo detallan M. Petaroudi et al, Q. Y. Ma et al y Zhang et al. Finalmente, en el 13% de las investigaciones la obtención fue por medio de donaciones de manera voluntaria por instituciones o personas naturales

En las diferentes investigaciones se evidenció, el uso de equipos que son parte del laboratorio de rutina, sin embargo, también se reportaron equipos especializados que no son accesibles para todos los laboratorios por sus altos costos. Se establecieron limitaciones de equipamiento relacionadas directamente con el uso de biomateriales, como el uso de placas de cultivo especiales y conservadoras de nitrógeno líquido en 2 referencias (17% cada uno). En otros documentos se incluyeron al reómetro, los biorreactores y plásmidos en 3 documentos (8% cada uno); estas limitaciones se encuentran directamente relacionadas al uso de biomateriales en los cultivos de células madre, pues permitieron la fabricación, conservación y la funcionalidad de estos en los cultivos.

Por otro lado, se requiere equipamiento no relacionado directamente en la implementación o el uso de biomateriales, pero resultan necesarios durante el proceso de cultivo, en este caso la microscopía consigue mayor importancia, pues en el 42% de las investigaciones, requirió emplear técnicas especiales como la microscopía electrónica de barrido, la microscopía de fluorescencia o focal; esto fue necesario primordialmente en el conteo de células madre, sea durante los periodos de control o el conteo final, según lo indica MC. Allenby et al, se usó la microscopia para evaluar la estructura interna del biomaterial previo y durante el cultivo.

Tanto para la elaboración previa del cultivo de células madre como para el control de la viabilidad celular, se utilizaron metodologías complementarias y/o altamente especializadas. La prueba más común usada está representada por la fluorescencia, con el 43%. (aquí incluida la inmunofluorescencia).

Otra metodología resaltante es el uso de técnicas de biología molecular, como el uso de plásmidos o secuencias de ARN específicas, esta representó el 29% de las pruebas especiales. La impresión 3D con un 14%, se empleó para modelar la matriz esponjosa del hueso, en búsqueda de imitar la estructura en los andamios e hidrogeles. También aparecen variantes de citometría de flujo, como la citometría de deformabilidad en tiempo real, la cual analiza no solo los marcadores clásicos de identificación de CMH, sino también permite monitorear cambios anómalos o estructuras no definidas en las CMH o los biomateriales luego de ser fabricados, alertando de posibles alteraciones.

En resumen, a partir de los hallazgos obtenidos de la revisión de las diferentes fuentes bibliográficas, los biomateriales también muestran ciertas desventajas, principalmente ligadas al ámbito económico, pues resulta fundamental un equipamiento más complejo en laboratorios de investigación de CMH. Otra desventaja resulta en la obtención de CMH, pues aún resulta un proceso complejo y cruento para los donantes; también se destaca un nivel de capacitación especializados por parte de los profesionales tecnólogos médicos para este tipo de investigaciones.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Los biomateriales son sustancias que han aportado de manera resaltante a los cultivos de CMH, pues logran preservar sus características y prolongar el tiempo de viabilidad en los cultivos. Estos son empleados para lograr una similitud con el nicho natural de las CMH, llamado nicho hematopoyético, pues las investigaciones resaltan que, en dicho ambiente, las CMH pueden mostrar todas sus características, aún este entorno es realizado in vitro. Esto permitirá que los trasplantes de médula ósea (método terapéutico actual para enfermedades hematológicas) sea reemplazado por un una estrategia terapéutica más viable y menos riesgosa tanto para los donante como para los receptores.

Los lugares donde se realizaron estas investigaciones sobre CMH y a la postre su futura publicación, se halló que predominaron los estudios desde Alemania y EE. UU. donde resalta mostrando el avance en el ámbito de los biomateriales y cultivos celulares. En cuanto a Asia, una limitación resulta en la accesibilidad de las investigaciones a través de las bases de datos o revistas indexadas.

No obstante, por el lado latinoamericano, las investigaciones en esta materia fueron y escasas, al observar la tabla resumen de "Otros artículos publicados", se observa que se abordan estudios de células madre, cultivos celulares y biomateriales a diversos niveles (preclínico, pregrado, posgrado), pero las células más abordadas se encuentran en el cultivo de células madre mesenquimales (CMM). Cabe indicar que en su mayoría están dirigidas al ámbito odontológico, como sustitutos de la pulpa dental o fortalecimiento de la pieza dental en sí misma.

Por el ámbito peruano, la situación es bastante similar, en los últimos años ha surgido el interés en el estudio de las células madre en general, pero nuevamente, es el tipo de células y el área temática lo que dificulto la selección de documentos producidos en el país. A esto se añade el estudio de Amiel-Pérez y Casado, en el cual se encuestó a médicos peruanos sobre el uso en tratamientos con células madre en general, los resultados mostraron que, si bien los médicos conocen las características de las células madre, aún existen discrepancias respecto a sus recomendaciones, además de la desinformación o estafa en productos no avalados medicamente, los cuales son ofrecidos a la población con discursos falseados y completamente subjetivos respecto al potencial verdadero de las CMH.

En ambas situaciones, esto resulta ser una limitación, pues si bien se realizan investigaciones en el campo de las células madre en esta región, aún se encuentran relegadas al ámbito teórico o preclínico. Otra limitación recae en el acceso a la información, puesto que, al ser una temática poco abordada aún, mucha investigaciones pueden requerir una suscripción o pago por la información desarrollada en las investigaciones, a modo de recuperar o conseguir inversiones o fondos para futuros estudios.

La obtención de células madre significa un barrera en la elaboración de estas investigaciones. Es el material para evaluar y probablemente el más importante, su recolección y manejo conlleva no solo dificultades técnicas, sino también dilemas éticos. En este caso la mayoría de las células madre fueron obtenidas de donantes voluntarios, las cuales se dividieron en donantes por aféresis y donantes de médula ósea. En este último caso, el procedimiento es cruento para el donante, lo que disminuiría el potencial de facilidad de recolección de células madre. Si bien la aféresis conlleva un proceso más fácil, también necesita de materiales especiales, como el equipo de aféresis o los medicamentos estimulantes de células madre. En algunos casos, las células fueron compradas en centro de laboratorio especiales, lo que conlleva un gasto adicional a las investigaciones. En otras ocasiones fueron donadas por instituciones, y en otras obtenidas de fuente animal. En este caso también aparecen conflictos éticos por el sacrificio de animales de laboratorio, aunque todos los estudios donde se usaron animales manifestaron cumplir los requisitos y protocolos de bienestar animal de sus respectivas instituciones.

El análisis respecto a los biomateriales en cultivos de células madre llevaron a los investigadores a plantearse diversas estrategias respecto al cultivo en sí. Utilizaron solo CMH en algunos casos, mostrando que los biomateriales logran una similitud con el nicho hematopoyético fisiológico, logrando comportamientos interesantes en la CMH. Para evaluar si la comunicación y el entorno favorece o no la conservación de las CMH, Manzo y col, Nelson y col, Zhang y col, Krater y col, Carreras y col y Bucar y col decidieron no solo cultivar CMH, sino además incluir células que se encuentran de manera nativa en el nicho, como las CMM, los osteoblastos, progenitores hematopoyéticos, además de sustancias añadidas de manera externa,

como citoquinas y factores que promueven la potencialidad. Se halló que el entorno favoreció enormemente en la conservación de la troncalidad y potencialidad de las CMH, sino que también se consideró un recurso más el hecho de requerir pocos factores externos, puesto que se crearon ecosistemas compatibles con los nichos fisiológicos, por lo que el funcionamiento y propiedades de las CMH fueron preservadas.

Lograr que las células madre en un cultivo estandarizado preserven su troncalidad es una gran barrera que superar, por lo general, los cultivos tradicionales y estandarizados no conservan por un periodo largo de tiempo la troncalidad de las CMH. Esto también fue visualizado en por Fasbender y col, Manzo y col, Carpenter y col, Krater y col y Rodling y col, pues al comparar los cultivos control con el cultivo más biomateriales, alrededor de la tercera semana comenzaba un proceso inevitable de diferenciación y compromiso en las CMH.

En el caso de las investigaciones, el 56% realizaron cultivos a largo plazo. Y si revisamos de manera detallada, algunos estudios incluso superaron las cuatro semanas, como lo detallaron Martínez et al y Zhang et al. Por lo que, una vez más, se observa el gran aporte en los biomateriales para los cultivos de CMH, pues mantienen a largo plazo la troncalidad de las células.

Asimismo, el rendimiento respecto al conteo absoluto de CD34+ en las investigaciones señalaron que casi el 70% de los casos, el número de CD34+ aumento, no solo porcentual según lo reportado por Martínez y col, Mahadik y col, Won y col, sino de manera significativa respecto a los cultivos controles de CMH. El 25% de los casos indicaron que se mantuvo el número de CD34+ respecto al cultivo estándar control, mientras que el 6% restante encontró resultados variables respecto al conteo de CD34+. Es importante indicar que, con el uso de biomateriales, el conteo de CD34+ no se consideró inferior o siquiera disminuido respecto a los cultivos controles de CMH en ningún documento analizado.

Para evaluar la viabilidad, fenotipo y potenciales alteraciones en las CMH cultivadas al final del periodo considerado por los investigadores, se decidió someter a citometría de flujo a las CMH en búsqueda y análisis de los principales marcadores

para CMH, como lo son el CD45, CD34+ y en algunos casos CD90+. Las células fueron analizadas y se reportó que el 75% de estudios como lo reportaron Mahadik y col, Manzo y col y Chang y col, llegan a la conclusión de que el fenotipo de las CMH se mantuvo respecto no solo a los cultivos controles, sino también en comparación de las CMH recién obtenidas mediante donación u facilitación, es decir, al día 0, donde se considera se encuentra en estado fisiológico. De igual manera el 19% de las investigaciones manifestó encontrar alteraciones moderadas en el fenotipo de las CD34+. Para finalizar, hubo un caso (6%) en el cual el investigador edito intencionalmente el fenotipo celular, por lo que no se considera como una alteración. Esto permite aseverar que los biomateriales no solo preservan en la mayoría de los casos el fenotipo de las células cultivadas, sino que permite editar y conservar dicha edición genética. Esta hallazgo involucra una herramienta útil en la comprensión de patologías hematológicas u otras condiciones que afecten las CMH.

Durante todo el proceso de investigación en cultivos de CMH con el uso o implementación de biomateriales, fueron necesarias técnicas o equipamiento especial los cuales aportaron información valiosa, pero que en regiones como la nuestra resultan costosos y difíciles de implementar en laboratorios. Esto muestra que si bien, los biomateriales son una gran oportunidad de explotar los cultivos de CMH, requieren de mucha gestión, inversión, infraestructura y capacitación en todos los niveles de organización de salud en nuestro país. Esto a su vez, limita la aparición de investigaciones en CM en nuestra nación, pues muchos laboratorios no cuentan incluso con los equipos para realizar los estudios necesarios.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Se concluye a partir de la bibliografía analizada que:

- En las investigaciones se evaluaron biomateriales de diferentes características, destacan en mayor cantidad los de origen orgánico y aquellos que mejoraron instrumentos previos.
- Las ventajas del uso de biomateriales en los cultivos de CMH están dirigidas y orientadas a una mayor producción celular, conservación de la troncalidad, menor tiempo de cultivo y mayor tiempo de disponibilidad celular.
- Finalmente, las desventajas que se determinaron en la revisión fueron la obtención de las CMH (donantes o compras), mayor cantidad de equipos, equipos especializados y metodologías de análisis que requieren un mayor grado de capacitación de parte de los profesionales TM.
- Los documentos analizados durante esta revisión indican el uso de diversos biomateriales en el cultivo de CMH. Estos mostraron ser eficaces para mejorar la preservación de la potencialidad y mantenimiento de un número considerable de células durante todo el proceso experimental.

5.2 Recomendaciones

- Los biomateriales representan una nueva metodología en el campo de los cultivos de CMH. Se debe fomentar un mayor estudio y análisis de los más utilizados y viables a utilizar en nuestro país.
- Mas estudios sobre biomateriales en nuestro medio permitirá a los TM conocer los beneficios de su uso y mejorar el proceso actual de conservación celular. Esto significaría un progreso en el ámbito de investigación y asistencial.
- Los laboratorios necesitan de mayores recursos, tanto técnicos como de capital humano, por ello los profesionales TM deben solicitar capacitaciones acorde a la vanguardia en la temática, además de instar en mejores equipos de laboratorio de acuerdo con las posibilidades.

ANEXOS:

Tabla 7: Resultados de los documentos obtenidos mediante el algoritmo de búsqueda y sometidos a los criterios de inclusión y exclusión. Elaboración propia.

Autor	Título	País del estudio	Año de publicación	Fuente/ DOI	Células madre empleadas	Resultados	Conclusiones
P. Manzo, P. Scala, V. Giudice, M. Gorrese A. Bertolini, D. Morini F. D'Alto, R. Pepe, A. Pedicini, B. Izzo, F. Verdesca, M. Langella, B. Serio, G. Della Porta, C. Selleri	c-Kit M541L variant is related to ineffective hemopoiesis predisposing to clonal evolution in 3D in vitro biomimetic co-culture model of	Italia	2022	Heliyion https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11998	• Hematopoyéticas • Mesenquimales • Mononucleares de médula ósea.	Demostraron que la creación de un hidrogel con gradiente de calcio como matriz extracelular es útil en la preservación y viabilidad a largo plazo de las CMH. También permitió un mejor tiempo de cultivo respecto al cultivo control.	El modelo usado permitió estudiar la hematopoyesis normal y patológica a largo plazo gracias a la conservación de las células madre.

	bone marrow niche (68)					
L. Martínez-Vidal, V. M. Petra B. Welzel, J. Friedrichs, M. Bornhäuser, C. Werner.	Combining Criogel Architecture and Macromolecular Crowding-Enhanced Extracellular Matrix Cues to Mimic the Bone Marrow Niche (69)	Alemania	Wiley https://doi-org.unmsm.lookproxy.com/10.1002/macp.202200348	• Células madre mesenquimales	Los andamios combinados de criogel lograron imitar la densidad de la medula ósea, por lo tanto, exhibió patrones de crecimiento similares al nicho hematopoyético de las células madre.	Los andamios de criogel lograron que las células madre se desarrollaran en un entorno similar a su nicho, por lo que es una herramienta útil en el estudio la hematopoyesis.

M. Petaroudi, A. Rodrigo-Navarro, O. Dobre, M J. Dalby, M. Salmeron-Sanchez	Living Biomaterials to Engineer Hematopoietic Stem Cell Niches (70)	Reino Unido	Wiley https://doi-org.unmsm.lookproxy.com/10.1002/adhm.202200964	• Células madre hematopoyéticas	Bacterias modificadas genéticamente expresaron CXCL12, TPO, VCAM1 y FN recombinantes, logrando que el cultivo formara una biopelícula que logro mejorar el rendimiento del cultivo modificado.	La expansión y mantenimiento de células madre se ve potenciada no solo con las citoquinas añadidas exógenamente, sino también mediante plásmidos producidos en bacterias modificadas.
JW. Lee, HS Kim, SJ Yon, T. Matsumoto, SK Lee, KY Lee	In vitro culture of hematopoietic stem cell niche using angiopoietin-1-coupled alginate	Corea del Sur	Science Direct https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.163	• Células madre hematopoyéticas	El hidrogel de alginato se complementó con angiopoyetina 1 (Ang-1) permitiendo un cultivo más robusto de células CD34+	Al preservar el fenotipo y troncalidad de las células CD34+, este andamio permite el trasplante de tejidos.

	hydrogel (71)						
L. Marx-Blümel, C. Marx, J. Sonnemann, F. Weise, J. Hampl, J. Frey, L. Rothenburger, E. Cirri, N. Rahnis, P. Koch, M. Groth, A. Schober, ZQ. Wang, JF. Beck	Molecular characterization of hematopoietic stem cells after in vitro amplification on biomimetic 3D PDMS cell culture scaffolds (72)	Alemania	2021	Nature https://doi.org/10.1038/s41598-021-00619-6	• Células madre hematopoyéticas	El andamio 3D PMDS modifico las vías PI3K/AKT/mTOR y activaron SREBP, por lo que la potencialidad se conservó, mientras se mejoró la expansión de las células madre.	Este andamio permitió demostrar que, mediante la activación de las vías adecuadas, las células madre mantienen su potencialidad.
MR. Nelson, D. Ghoshal, JC. Mejía, D. Frey Rubio, E. Keith, K. Roy	A multi-niche microvascularized human bone	USA		Science Direct https://doi.org/10.1016/j.biomaterial	• Células madre hematopoyéticas • Células madre mesenquimales • Células endoteliales • Osteoblastos	El microtejido artificial produjo un ambiente análogo a la médula ósea, por lo que las células madre se mantuvieron de manera	La fabricación de tejidos artificiales permitirá en un futuro una mejor

	marrow (hBM) on-a-chip elucidates key roles of the endosteal niche in hBM physiology (73)		s.2021.120683		fisiológica con un alto grado de rendimiento.	comprensión de la hematopoyesis normal y patológica, además de la producción de células madre.
P. Carreras, I. González, M. Gallardo, A. Ortiz-Ruiz, J. Encinas, J. Martínez-López	Long-Term Human Hematopoietic Stem Cell Culture in Microdroplets (74)	España	MDPI https://doi.org/10.3390/mi12010090	• Células madre hematopoyéticas • Células de mieloma	Las CMH suelen ser difíciles de preservar. Estas capsulas permitieron dicha tarea además de simular el ambiente de la médula ósea. Al finalizar el cultivo, las CMH conservaban su troncalidad, expansión y mantenimiento a largo plazo.	Potencial de análisis y futuras mejoras en los trasplantes de médula ósea.
S. Bucar, A. Dargen de Matos Branco, MF. Mata, J. Coutinho, M.	Influence of the mesenchymal stromal	Portugal	BMC https://doi.org/10.1186/s13	• Células madre hematopoyéticas • Células madre mesenquimales	Durante 8 semanas (cultivo a largo plazo), las células CD34+ fueron viables. El medio de cultivo suplementado con	Herramienta prometedora con potencial de sustituir las

Íris C. Joaquim M. S. Cabral, A. Fernandes-Platzgummer, CL. da Silva.	cell source on the hematopoietic supportive capacity of umbilical cord blood-derived CD34+-enriched cells (75)			287-021-02474-8	• Progenitores hematopoyéticos	biomateriales aumento significativamente durante y al final del tiempo de cultivo el conteo total de células madre.	donaciones de médula ósea, pues produce una hematopoyesis sin alteraciones significativas.
V. Barnhouse, N. Petrikas, C. Crosby, J. Zoldan, B. Harley	Perivascular Secretome Influences Hematopoietic Stem Cell Maintenance in a Gelatin	USA	2020	Springer Link https://doi.org/10.1007%2Fs10439-020-02602-0	• Células madre hematopoyéticas	Se logro crear un hidrogel potenciado con metacrilamida y células de cordón umbilical. Este logro mejorar la tasa de rendimiento y el número total de células madre hematopoyéticas a corto plazo, sin alteraciones reportadas.	Los nichos que posean biomateriales son un instrumento útil en la producción de células madre hematopoyéticas

	Hydrogel (76)						
MC. Allenby, N. Panoskaltsis, A. Tahlawi, S. Brito Dos Santos, A. Mantalaris	Dynamic human erythropoiesis in a three-dimensional perfusion bone marrow biomimicry (77)	Reino Unido	2019	Science Direct https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.020	• Células mononucleares de cordón umbilical	La red mimética de médula ósea consiguió imitar al nicho hematopoyético. Si bien fue añadido el factor de células madre y eritropoyetina, su densidad y activación en las células cultivadas consiguió niveles fisiológicos de estos factores, conservando la potencialidad a largo plazo de las células mononucleares.	El conocimiento de la eritropoyesis y su investigación farmacológica serán más accesibles con este tipo de cultivo.
Q. Zhang, JC. Gerlach, I. Nettleship, E. Schmelzer	Calcium-Infiltrated Biphasic Hydroxyapatite Scaffolds for Human Hematopoietic Stem Cell	USA	2018	Pubmed https://doi.org/10.1089%2Ften.tea.2018.0025	• Células madre hematopoyéticas • Osteoblastos	El andamio con gradiente de calcio permitió la diferenciación de eritrocitos a partir de CMH. A su vez, el andamio, al mimetizar la médula ósea, logro preservar las células madre hematopoyéticas cocultivadas con osteoblastos.	Se mejoro de manera porcentual las células con linajes eritroide y células primitivas a largo plazo. Además de la formación de colonias celulares.

	Culture (78)						
Claudia Camila, Mejía Cruz	Generación de un modelo de esfera multicelular organotípica para el estudio del microambiente de células madre hematopoyéticas humanas (79)	Colombia		Google Académico https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/35625	• Células madre hematopoyéticas • Células madre mesenquimales • Células endoteliales	Las microgotas mejoraron el conteo total de los tres grupos celulares cultivados. Siendo más importante el conteo de células troncales CD34+, el cual perduro durante todo el lapso de la investigación. Las colonias de células madre fueron viables a mediano plazo.	Preservación de la potencialidad de CD34+ en cocultivos con células madre mesenquimales y endoteliales, permitiendo una réplica de modelo mimético del nicho hematopoyético.
Y. Ma, X. Han, O. Quintana Bustamante, R. Bessa de Castro, K. Zhang, P. Zhang, Y. Li,	Highly efficient genome editing of human hematopoietic	USA	2017	Pubmed https://doi.org/10.1039%2	• Células madre hematopoyéticas	La edición del genoma de células madre hematopoyéticas fue posible gracias al transporte de macromoléculas a través de la membrada de las células madre. Una entrega rápida	Una estructura de edición de genes en células madre logro mejorar la

Z. Liu, X. Liu, M. Ferrari, Z. Hu, JC Segovia, L. Qin	stem cells via a nano-silicon-blade delivery approach (80)		Fc7ib00060j		permitió conservar todas las propiedades celulares intrínsecas, a su vez, mejoro el rendimiento celular en general.	preservación y conservar la potencialidad de células madre.
L. Rödling, I. Schwedhelm, S. Kraus, K. Bieback, J. Hansmann, C. Lee-Thedieck	3D models of the hematopoietic stem cell niche under steady-state and active conditions (81)	Alemania	Nature https://doi.org/10.1038/s41598-017-04808-0	• Células madre hematopoyéticas	Un cultivo en modelo 3D permitió comprender la fisiología, mediante simulación, del nicho hematopoyético. Esta información se utilizó para comprender tanto la preservación y mantenimiento de las CMH, así como los efectos potenciales de nuevos fármacos.	Este modelo consiguió y permitió el estudio de las propiedades celulares ante el uso de fármacos.
M. Kräter, A. Jacobi, O. Otto, S. Tietze, K. Müller, DM. Poitz, S. Palm, VM. Zinna, U.	Bone marrow niche-mimetics modulate HSPC function	Alemania	Nature https://doi.org/10.1038/s41	• Células madre hematopoyéticas • Progenitores hematopoyéticos	Esta investigación logro un andamio mimético que permitió el anclaje, por lo que la preservación y conservación de la potencialidad celular fue	Las células fueron analizadas y conservaron sus propiedades sin

Biehain, M. Wobus, T. Chavakis, C. Werner, J. Guck, M. Bornhauser	via integrin signaling (82)		598-017-02352-5			consistente durante todo el cultivo.	alteraciones significativas. Este medio logro mejorar el rendimiento de las células troncales.
Bhushan P. M, Narayanan A.K. Bharadwaj, RH. E, Brendan, A.C. Harley	Regulating dynamic signaling between hematopoietic stem cells and niche cells via a hydrogel matrix (83)	USA	Pubmed https://doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2017.02.013	•	Células madre hematopoyéticas	El hidrogel investigado permitió la difusión de señales autocrinas y paracrinas entre las células cultivadas, logrando no solo el mantenimiento de la potencialidad, sino también un mejor recuento absoluto de las células madre hematopoyéticas en general.	La creación de nichos artificiales se ve beneficiado al utilizar biomateriales que permitan la perfusión de señales entre las células, además de una adecuada comunicación.

Tabla 8: Resumen de artículos y estudios publicados en Latinoamérica sobre cultivo de células madre con biomateriales. Elaboración propia.

Año	País	Descriptores	Base de datos	Autores	Título
2022	Argentina	"Biomateriales" Y "Células madre" Y "Cultivo"	Repositorio Institucional de la Universidad de La Plata http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/153843	Merino GM, Mayocchi KA, Blasetti N, Mayocchi RM, Kang KW, Barboza Lemos A., Kohan MC, Llorente CL.	Ingeniería de superficies en implantes de Ti para potenciar la oseointegración: Estudio in vitro (10)
	México		Revista Mexicana de ingeniería Biomédica https://doi.org/10.17488/RMIB.43.1.3	Salinas Delgado, Y. de los Ángeles, S. Sánchez, S., Esquivel Barajas, G. G., Leos Quiñonez, E., & Bretado Aragón, L. A.	A Chitosan-based Hydrogel with PLCL, ZnO NPs, and Oligoelements: A Promising Antibiotic Scaffold for Tissue Engineering (11)
2021	Cuba	"Biomateriales" Y "Células	Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas	AA. Ges Naranjo, HV. Cobas, L. García Hernández, L. Ponce Rey,	Nanogels as prospective Biomaterial:

		madre" Y "Cultivo"	https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1176	Y. Aguilera Corrales, I. Luz, K. Botelho, W. Fontes	Radio-induced Synthesis, Characterization, and Biological Assays (12)
2020	Argentina	"Biomateriales" Y "Células madre" Y "Cultivo"	RINFI http://rinfi.fi.mdp.edu.ar/xmlui/handle/123456789/474	Sabbatella, Rocío Jazmín	Fabricación de matrices nanofibrosas basadas en gelatina para cultivo celular (13)
2019	Argentina	"Biomateriales" Y "Células madre" Y "Cultivo"	Repositorio Institucional de la Universidad Católica de Argentina https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/9004	Pascual Garrido, C. Makino, A.	Reparación de cartílago mediante el trasplante de células Stem Mesenquimales (MSCs) incluidas en un hidrogel de condroitín sulfato/PEG para tratamiento de defectos condrales (14)
2019	Bolivia		Bio Scientia	Flores I. Gutiérrez B, Escalera M, Calizaya E, Salazar I, Villarroel E,	Síntesis de biomateriales, pruebas de biocompatibilidad

			https://revistas.usfx.bo/index.php/bs/article/view/185/160	Solís J, Miranda A, Antezana A, Arzabe JO	in vitro, primeros pasos en ingeniería tisular en Bolivia (15)
2019	Colombia		Revista Colombiana de Biotecnología https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v21n1.73137	L Caballero, Méndez, D. Gaviria Arias	Desarrollo y caracterización de películas de fibroína de seda para reparación condral. (16)
2018	Argentina	"Biomateriales" Y "Células madre" Y "Cultivo"	Repositorio Institucional de la Universidad Nacional del Litoral http://hdl.handle.net/11185/1163	Cappellino, Luisina Anabel	Desarrollo de estrategias biotecnológicas destinadas a la generación de células eritroides in vitro a partir de células madre/progenitoras hematopoyéticas derivadas de sangre de cordón umbilical (17)
2018	Colombia		Revista Colombiana de Biotecnología	D. Gaviria Arias, A. Guevara Agudelo, E. Cano López	Evaluación del crecimiento de fibroblastos humanos en

			https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v20n2.77062		andamios de fibroína de Bombyx mori L. (18)
2017	Argentina	"Biomateriales" Y "Células madre" Y "Cultivo"	Repositorio Institucional CONCITEC Digital http://hdl.handle.net/11336/71168	Abraham GA; Caracciolo P, ChristianIcon B. Fabián A; Cuadrado, Teresita Raquel	Diseño y preparación de matrices poliméricas porosas para ingeniería de tejidos biológicos (19)
2017	México		Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica https://doi.org/10.17488/RMIB.38.1.24	M.V. Granados, J.J. Montesinos-Montesinos, M.A. Álvarez Pérez	Adhesion and proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells ontopoli-Llactic acid (PLA) fiber scaffolds (20)
2017	México		Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica https://doi.org/10.17488/RMIB.38.3.2	J. Álvarez Barreto, K. Márquez, E. Gallardo, J. Moret, N. Benítez, M. Meyer, S. Marsiccobetre, D. Zujur	Mesenchymal Stem Cell Culture on Composite Hydrogels of Hydroxyapatite Nanoparticles and Photo-

					Crosslinking Chitosan (21)
2017	México	“Biomateriales” Y “Células madre” Y “Cultivo	Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica https://doi.org/10.17488/RMIB.38.1.22	I. Macías Andrés, J. M. Orozco Sixtos, J. Maldonado Paleo, E. A. Aguilar-Reyes	Permeability Evaluation of 45S5 Bioglass Macroporous Scaffolds for Bone Tissue Engineering (22)
	México		Revista Mexicana de ingeniería Biomédica https://doi.org/10.17488/RMIB.42.2.12	Cea, K., Donoso, M., Sérandour, G., Martínez, G., & Alegría, L.	Evaluation of Parameters in PLA and PCL Scaffolds to be Used in Cartilaginous Tissues (23)

Tabla 9: Resumen de los documentos publicados en Perú sobre biomateriales, cultivo celular y células madre. Elaboración propia.

Año	Descriptores	Base de datos	Autores	Título
2022	"Biomateriales" Y "Cultivo celular"	Repositorio Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia https://hdl.handle.net/20.500.12866/11938	Gamarra Cáceres, RN; Costamagna López, RA	Regeneración ósea guiada versus injerto de tejido conectivo para manejo de déficit horizontal durante la colocación de implantes unitarios: una revisión sistemática (24)
2021	"Biomateriales" y "Células madre"	Repositorio Institucional de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Cybertesis) https://hdl.handle.net/20.500.12672/17253	Correa Olaya, Eufemia Isabel	Efecto del gel del extracto liofilizado de Croton lechleri sobre el tejido pulpar en pulpotomías realizadas en Oryctolagus cuniculus (25)

2020	“Biomateriales” Y “Cultivo celular”	Repositorio Institucional de la Universidad de Ingeniería y Tecnología https://hdl.handle.net/20.500.12815/133	Oyague Santolalla, Bruno Carlos	Estudio preliminar del diseño y análisis de un scaffold para un tejido muscular esquelético utilizado en un biorreactor de maduración de múltiples estímulos físicos (26)
2020	“Biomateriales” Y “Cultivo celular”	Scielo http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5201	S. Tapia, A. Mayanga, J. Enciso, P. Centurión, J. Amiel	Procedimiento para el cultivo e identificación de células madre obtenidas de lipoaspirado humano con fines de investigación (27)
2018	“Biomateriales” y “Células madre”	Repositorio Institucional de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Cybertesis) https://hdl.handle.net/20.500.12672/15603	Castañeda Vía José Alberto	Estudio de la resistencia mecánica de compósitos de matrices de hidroxiapatita, aluminio reforzados con cuasi cristal

				icosaedral i-Al64Cu23Fe13 (28)
2018		Repositorio Institucional de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Cybertesis) https://hdl.handle.net/20.500.12672/8967	Quispe Gárate, Milvia Deanira	Efecto del uso de la fibrina rica en plaquetas, según el protocolo de Choukroun, como único material en la preservación del reborde alveolar posexodoncia (29)
2017	"Biomateriales" y "Cultivo celular"	Renati https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/217016	Yarasca de la Vega, Karen	Development of Porous Gelatin Scaffolds for Animal Cell Culture (30)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A. Q Gustavo. Educación Médica: Diseño e implementación de un currículo basado en resultados de aprendizaje. Editorial Universidad del Rosario; [Internet] 2012. [Citado el 2 de mayo de 2023] 346 p. Disponible en: https://doi.org/10.2307/j.ctvm7bb92.4
2. Guio H. Hacia la medicina personalizada: implicancias de las ciencias básicas y las "omicas" en la práctica clínica. Rev. Perú Med Exp Salud Publica. [Internet] 2015. 629–32. [Citado el 2 de mayo de 2023]. Disponible en: https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.324.1751
3. Prendergast ME, Davidson MD, Burdick JA. A biofabrication method to align cells within bioprinted photocrosslinkable and cell-degradable hydrogel constructs via embedded fibers. Biofabrication. [Internet]. 2021. [Citado 2 de mayo de 2023]. 13(4). Disponible en: https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac25cc
4. Yi SA, Zhang Y, Rathnam C, Pongkulapa T, Lee KB. Bioengineering Approaches for the Advanced Organoid Research. Adv Mater. [Internet] 2021. [Citado el 2 de mayo de 2023]. 33(45): e2007949. Disponible en: https://doi.org/10.1002/adma.202007949
5. Pérez Kohler B. Modificaciones fenotípicas de las células mesenquimales procedentes de la gelatina de Wharton como base para su utilización en ingeniería tisular vascular. [Internet] 2012. [Citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/16061
6. Arvelo F, Cotte C, Sojo F. Células madre y cáncer. Investigación Clínica. [Internet] 2014. [Citado el 25 de junio de 2023]. 55(4):371–91. Disponible en:http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000400008&lng=es.
7. Hadland B, Varnum-Finney B, Dozono S, Dignum T, Nourigat-McKay C, Heck AM, et al. Engineering a niche supporting hematopoietic stem cell development using integrated single-cell transcriptomics. Nat Commun. [Internet] 2022. [Citado el 25 de mayo de 2023]. 13:1584. Disponible en: https://doi.org/10.1038%2Fs41467-022-28781-z

8. Cedeño Cevallos MA, Godoy Villalva AS, Rojas Realpe RR, Hernández Almeida ME. Trasplante de células madre hematopoyéticas. Tratamiento de neoplasias malignas. RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento. [Internet] 2020. [Citado el 15 de junio de 2023]. 4(1):4–12. Disponible en: Trasplante de células madre hematopoyética. Tratamiento de neoplasias malignas | RECIMUNDO
9. Centeno Cerdas C, Calvo Castro LA, Morales Sánchez JE, Ulloa Fernández A, Castro Piedra SE. Cultivo celular e Ingeniería de tejidos: aplicaciones en Biomedicina. Tecnología en Marcha. [Internet] 2019. [Citado el 19 de junio de 2023]. 32(Extra-10):56–65. Disponible en: https://doi.org/10.18845/tm.v32i9.4628
10. Merino GM et al. Ingeniería de superficies en implantes de Ti para potenciar la oseointegración: Estudio in vitro. SEDICI. Repositorio Institucional de la UNLP [Internet] 2022. [Citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/153843
11. Delgado Y de los ÁS, Sánchez SS, Barajas GGE, Quiñonez EL, Aragón LAB. A Chitosan-based Hydrogel with PLCL, ZnO NPs, and Oligoelements: A Promising Antibiotic Scaffold for Tissue Engineering. Rev. Mex Ing. Biom. [Internet] 2022. [Citado el 4 de julio de 2023]. 43(1):32–9. Disponible en: https://doi.org/10.17488/RMIB.43.1.3
12. Naranjo AAG, Cobas HV, Hernández LG, Rey LP, Corrales YA, Luz I, et al. Nanogels as prospective Biomaterial: Radio-induced Synthesis, Characterization, and Biological Assays. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2021. [citado el 4 de julio de 2023];40(5). Disponible en: https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1176
13. Sabbatella RJ. Fabricación de matrices nanofibrosas basadas en gelatina para cultivo celular. Universidad Nacional de Mar del Plata. Facultad de Ingeniería; [Internet] 2020. [Citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: http://rinfi.fi.mdp.edu.ar/xmlui/handle/123456789/474
14. Pascual-Garrido C. Reparación de cartílago mediante el trasplante de células Stem Mesenquimales (MSCs) incluidas en un hidrogel de condroitín sulfato/PEG para tratamiento de defectos condrales. Repositorio Institucional

de la Universidad Católica Argentina [Internet] 2019. [Citado el 15 de julio de 2023]. Disponible en: https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/9004

15. Flores I, Gutiérrez B, Escalera M, Calizaya E, Salazar I, Villarroel E, et al. Síntesis de biomateriales, pruebas de biocompatibilidad in vitro, primeros pasos en ingeniería tisular en Bolivia. Bio sci. [Internet] 2019. [Citado 15 de julio de 2023]. 21–30. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/midias/biblio-1050361
16. Caballero Méndez L, Gaviria Arias D, Caballero Méndez L, Gaviria Arias D. Desarrollo y caracterización de películas de fibroína de seda para reparación condral. Revista Colombiana de Biotecnología. [Internet] 2019. [Citado el 17 de julio de 2023]. 21(1):71–81. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752019000100071&lng=en
17. Cappellino LA. Desarrollo de estrategias biotecnológicas destinadas a la generación de células eritroides in vitro a partir de células madre/progenitoras hematopoyéticas derivadas de sangre de cordón umbilical. Development of biotechnological strategies for in vitro generation of erythroid cells from hematopoietic stem/progenitor cells derived from umbilical cord blood [Internet]. 2018. [citado el 18 de julio de 2023]; Disponible en: https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/handle/11185/1163
18. Arias DG, Agudelo AG, López EC. Evaluación del crecimiento de fibroblastos humanos en andamios de fibroína de Bombyx mori L. Rev. colomb biotecnol. [Internet] 2018. [Citado el 18 de julio de 2023]. ;20(2):47–56. Disponible en: https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v20n2.77062
19. Abraham GA, Caracciolo PC, Buffa FA, Cuadrado TR. Diseño y preparación de matrices poliméricas porosas para ingeniería de tejidos biológicos. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. [Internet] 2017 [citado el 18 de agosto de 2023]; Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/71168
20. Granados MV, Montesinos JM, Pérez MAÁ. Adhesión y proliferación de las células troncales mesenquimales de médula ósea en andamios fibrilares de

poli (ácido L-láctico) (PLA). Rev. Mex Ing. Biom. [Internet] 2017. [Citado el 25 de julio de 2023] 38(1):288–96. Disponible en: https://doi.org/10.17488/RMIB.38.1.24

21. Álvarez-Barreto J, Márquez K, Gallardo E, Moret J, Benítez N, Meyer M, et al. Cultivo de Células Madre Mesenquimales Sobre Hidrogeles Compuestos de Nanopartículas de Hidroxiapatita y Quitosano Foto-Entrecruzable. Rev. Mex Ing. Biom. [Internet]. 2017. [Citado el 25 de julio de 2023] 38(3):524–36. Disponible en: https://doi.org/10.17488/RMIB.38.3.2
22. Andrés VIM, Sixtos JMO, Paleo JM, Reyes EAA. Evaluación de la Permeabilidad en Andamios Macroporosos de Bioglass 45S5 para Ingeniería de Tejidos. Rev. Mex Ing. Biom. [Internet]. 2017. [Citado el 26 de julio de 2023] 38(1):273–9. Disponible en: https://doi.org/10.17488/RMIB.38.1.22
23. Cea K, Donoso M, Sérandour G, Martínez G, Alegría L. Evaluación de Parámetros en Andamios de PLA y PCL a ser Utilizados en Tejidos Cartilaginosos. Rev. Mex Ing. Biom. [Internet] 2021. [Citado el 26 de julio de 2023] 42(2):149–59. Disponible en: https://doi.org/10.17488/RMIB.42.2.12
24. Costamagna López RA, Gamarra Cáceres RN. Guided bone regeneration versus connective tissue graft for management of horizontal deficit during single implant placement: a systematic review. Repositorio Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. [Internet] 2022 [citado el 26 de julio de 2023]; Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/11938
25. Correa Olaya EI. Efecto del gel del extracto liofilizado de Croton lechleri sobre el tejido pulpar en pulpotomías realizadas en Oryctolagus cuniculus. Repositorio de Tesis – UNMSM. Cybertesis. [Internet]. 2021 [citado el 27 de julio de 2023]; Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/17253
26. Oyague Santolalla BC. Preliminary study of the design and analysis of a scaffold for a skeletal muscle tissue used in a maturation biorreactor of multiple physical stimules. Repositorio Institucional de la Universidad de

ingeniería y Tecnología. UTEC. [Internet]. 2020. [citado el 28 de julio de 2023]; Disponible en: http://repositorio.utec.edu.pe/handle/20.500.12815/133

27. Tapia-Rojas S, Mayanga-Herrera A, Enciso-Gutiérrez J, Centurion P, Amiel-Pérez J, Tapia-Rojas S, et al. Procedimiento para el cultivo e identificación de células madre obtenidas de lipoaspirado humano con fines de investigación. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. [Internet] 2020. [Citado el 08 de agosto de 2023]; 37(3):547–53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5201
28. Castañeda Vía JA. Estudio de la resistencia mecánica de compósitos basados en hidroxiapatita, aluminio reforzados con cuasicristal icosaedral i-Al64Cu23Fe13. Repositorio de Tesis - UNMSM. Cybertesis. [Internet]. 2018. [citado el 8 de agosto de 2023]; Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/15603
29. Quispe Gárate MD. Efecto del uso de la fibrina rica en plaquetas, según el protocolo de Choukroun, como único material en la preservación del reborde alveolar posexodoncia. Repositorio de Tesis – UNMSM. Cybertesis. [Internet] 2018 [citado el 8 de agosto de 2023]; Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/8967
30. Yarasca de la Vega K. Development of Porous Gelatin Scaffolds for Animal Cell Culture. Registro Nacional de Trabajo de Investigación. Renati. [Internet] 2017. [citado el 8 de agosto de 2023]; Disponible en: https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/217016
31. Instituto Peruano de Energía Nuclear. INSN San Borja iniciará innovador tratamiento con células madre mesenquimales. [Internet] 2023. [Citado el 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.ipen.gob.pe/index.php/noticias/item/237-insn-san-borja-iniciara-innovador-tratamiento-con-celulas-madre-mesenquimales
32. Cryoholdco – Bancos de células madre [Internet]. 2023. [Citado el 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.cryoholdco.com/
33. Banco de Cordón Umbilical - BCU [Internet]. 2023. [Citado el 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.bancodecordon.com.pe/

34. Criocord – Conservando la Salud de Bebé. [Internet] 2023. [Citado el 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.criocord.com.pe/
35. Rowe RG, Mandelbaum J, Zon LI, Daley GQ. Engineering Hematopoietic Stem Cells: Lessons from Development. Cell Stem Cell. [Internet] 2016. [Citado el 10 de agosto de 2023]. 18(6):707–20. Disponible en: https://doi.org/10.1016%2Fj.stem.2016.05.016
36. Lacadena JR. Edición genómica: ciencia y ética. RIB. [Internet] 2017. [Citado el 13 de agosto de 2023]. (3):1–16. Disponible en: https://doi.org/10.14422/rib.i03.y2017.004
37. Batista-Duharte A, Téllez B, Tamayo M, Portuondo D, Cabrera O, Sierra G, et al. Identificación in silico del mimetismo molecular entre epítopes T de Neisseria meningitidis B y el proteoma humano. Rev. Perú Med Exp Salud Publica [Internet]. 2013 [citado el 13 de agosto de 2023]; Disponible en: https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/281
38. Adimy M, Amster P, Epstein J. Periodic solutions for a nonautonomous mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics. arXiv; [Internet] 2020. [citado el 13 de agosto de 2023]. Disponible en: http://arxiv.org/abs/2004.13766
39. Manchini P. Diego. Trabajo de investigación en Bioingeniería. Universidad Católica Nuestra Señora de Asunción. UCA-CYT. [Internet] 2005. [citado el 13 de agosto de 2023]; Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1H2pEcguJVbdSQQBID04sA-wdB1ueuCXj/view
40. Morales-Sánchez J, Ulloa-Fernández A, Castro-Piedra S, Centeno-Cerdas C, Calvo-Castro LA. Cultivo Celular e Ingeniería de Tejidos: Aplicaciones en Biomedicina. Tecnológico de Costa Rica. TEC. [Internet] 2019 [citado 18 de agosto de 2023]; Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4628
41. Watson DE, Hunziker R, Wikswo JP. Fitting tissue chips and microphysiological systems into the grand scheme of medicine, biology, pharmacology, and toxicology. Exp Biol Med (Maywood). [Internet]

2017;242(16):1559–72. [citado el 18 de agosto de 2023]; Disponible en: https://doi.org/10.1177/1535370217732765

42. Hoang P, Ma Z. Biomaterial-guided stem cell organoid engineering for modeling development and diseases. Acta Biomater. [Internet] 2021. [citado el 18 de agosto de 2023]; 132:23–36. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.026
43. Hernández-Escalona M, Veranes-Pantoja Y, Morejón-Alonso L, Llópiz-Yurell JC, Díaz-Águila C, Hernández-Escalona M, et al. Biomateriales compuestos para restauración ósea obtenidos mediante tecnologías basadas en el uso del campo electromagnético. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. [Internet] 2021. [citado el 18 de agosto de 2023]; 40(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002021000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
44. Narkar AR, Tong Z, Soman P, Henderson JH. Smart biomaterial platforms: Controlling and being controlled by cells. Biomaterials. [Internet] 2022; 283:121450. [citado el 22 de agosto de 2023]. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121450
45. Vargas N, González C. Técnicas de cultivos celulares e ingeniería de tejidos. Universidad Autónoma Metropolitana, [Internet]. 2016. [citado el 22 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.cua.uam.mx/pdfs/conoce/libroselec/15Tecnicas_de_Cultivos_Celulares_e_Ingenieria_de_Tejidos.pdf
46. Estrada R, Venegas P. Comparación de diferentes protocolos para el cultivo de células madre mesenquimales de origen adiposo. Revista Costarricense de Ciencias Médicas. [Internet] 2007. [citado el 22 de agosto de 2023]; 28(1–2):21–8. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482007000100003&lng=en.
47. Gaviria Arias D, Caballero Méndez LC. Uso de biomateriales a partir de la fibroína de la seda de gusano de seda (bombyx mori L.) para procesos de medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos. Rev. med Risaralda.

[Internet] 2015. [citado el 22 de agosto de 2023]; 38–47. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100008&lng=en.

48. Galvele, José. Los materiales y la humanidad. Ministerio de Educación. Instituto Nacional de Educación Tecnológica. [Internet] 2011. [citado 22 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.inet.edu.ar/wp-content/uploads/2012/11/los-materiales-y-la-humanidad.pdf
49. Bioadviser. Cultivo celular – Curso de actualización. [Internet] México. 2023. [citado el 22 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.ccbio.com.mx/
50. Fernández Abreu ME, Alves Junior C, González Ruíz JE, Valin Fernández M, Valin Rivera JL. Determinación de la bioactividad de capas de alginato de sodio en discos de hidroxiapatita. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. [Internet] 2014. [citado el 26 de agosto de 2023]; 33(1):34–43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000100004&lng=es.
51. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy. [Internet] 2019. [citado el 26 de agosto de 2023]; 10(1):68. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5
52. Pimentel-Parra GA, Murcia-Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. Perinatología y Reproducción Humana. [Internet] 2017. [citado el 26 de agosto de 2023]; 31(1):28–33. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.013
53. Instituto de Capacitación y Actualización profesional ICAP. Células madre – Curso de actualización. [Internet] 2023. [citado el 26 de agosto de 2023].
54. Arvelo F, Cotte C, Sojo F. Células madre y cáncer. Investigación Clínica. [Internet] 2014. [citado el 26 de agosto de 2023]; 55(4):371-391. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937033008
55. Quesada Leyva L, León Ramentol C. C, Fernández Torres S, Pestana E. N. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISAN.

[Internet] 2017. [citado el 26 de agosto de 2023]; 21(5):574-581. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368450965009

56. Mera Reina C, Roa Lara A, Ramírez Clavijo S. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto renovación. Revista Ciencias de la Salud. [Internet] 2007. [citado el 31 de agosto de 2023]; 5(1):67-89. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56250107
57. Alberich, Xavier. Conservación y aplicaciones terapéuticas de las células madre de cordón umbilical. Dialnet. [Internet] 2009. [citado el 31 de agosto de 2023]; 14-16. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3028372
58. Pantoja MD, Romero-Ramírez H, Alba JCR. Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. Revista Médica de la Universidad Veracruzana. [Internet] 2015. [citado el 31 de agosto de 2023]; 15(1):29–37. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv151d.pdf
59. Moraleda J. Pregrado de Hematología. 4ta Edición. [Internet] 2017. [citado el 31 de agosto de 2023]; p15-34. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/10/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.pdf
60. Zumbado-Salas G, Rodríguez-Pineda M, Rojas-Camacho X, Rojas-Solano C, Herrera-Álvarez H. Recolección de células madre en sangre periférica mediante aféresis de grandes volúmenes. Acta Médica Costarricense [Internet] 2014. [citado el 31 de agosto de 2023]; 56(2):65–70. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000200006
61. Blood EG for transplantation M. Nurses Group, Movilización y aféresis de las células madre hematopoyéticas, Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados. [Internet] 2015. [citado el 07 de setiembre 2023]. Disponible en: https://www.ammtac.org/docs/articulos/MOVILIZACION%20TMO.pdf

62. Combariza JF, Barco G, Estrada Á, Jaramillo S, Arango M. Recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor de adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo. Acta Médica Costarricense. [Internet]. 2014. [citado el 07 de setiembre de 2023]; 29(4):424–32. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000200006&lng=en.
63. Hernández Coronado P, Hernández Ramírez A, Cedillo Valencia J de J, Guizar Mendoza JM. Materiales bioactivos para restauraciones directas en dientes posteriores. Rev. ADM. [Internet] 2022. [citado el 07 de setiembre de 2023]; 338–41. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2022/od226g.pdf
64. Bruschi M, Vanzolini T, Sahu N, Balduini A, Magnani M, Fraternale A. Functionalized 3D scaffolds for engineering the hematopoietic niche. Front Bioeng Biotechnol. [Internet] 2022. [citado el 07 de setiembre de 2023]; 10:968086. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.968086
65. Luni C, Feldman HC, Pozzobon M, De Coppi P, Meinhart CD, Elvassore N. Microliter-bioreactor array with buoyancy-driven stirring for human hematopoietic stem cell culture. Biomicrofluidics. [Internet] 2010. [citado el 07 de setiembre de 2023]; 4(3):034105. Disponible en: https://doi.org/10.1063/1.3380627
66. Wilkinson AC, Ishida R, Kikuchi M, Sudo K, Morita M, Crisóstomo RV, et al. Long-term ex vivo hematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation. Nature. [Internet] 2019. [citado el 10 de setiembre de 2023]; 571(7763):117–21. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-019-1244-x
67. Cardona AMA, Salgado SVA. Investigación narrativa: apuesta metodológica para la construcción social de conocimientos científicos. CES Psicología. [Internet] 2015. [citado el 10 de setiembre de 2023]; 8(2):171–81. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/4235/423542417010.pdf
68. Manzo P, Scala P, Giudice V, Gorrese M, Bertolini A, Morini D, et al. c-Kit M541L variant is related to ineffective hemopoiesis predisposing to clonal

evolution in 3D in vitro biomimetic co-culture model of bone marrow niche. Heliyon. [Internet] 2022. [citado el 10 de septiembre de 2023];8(12). Disponible en: https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(22)03286-8

69. Martinez-Vidal, L, Magno V, Petra B, Jens Friedrichs, W, Bornhäuser M, Werner C. Combining Cryogel Architecture and Macromolecular Crowding-Enhanced Extracellular Matrix Cues to Mimic the Bone Marrow Niche. Macromolecular Chemistry and Physics - Wiley Online Library. [Internet] 2022. [citado el 10 de setiembre de 2023]. Disponible en: https://onlinelibrary-wiley-com.unmsm.lookproxy.com/doi/10.1002/macp.202200348
70. Petaroudi M, Rodrigo-Navarro A, Dobre O, Dalby MJ, Salmeron Sánchez M. Living Biomaterials to Engineer Hematopoietic Stem Cell Niches. Advanced Healthcare Materials - Wiley Online Library. [Internet] 2022. [citado el 10 de setiembre de 2023]. Disponible en: https://onlinelibrary-wiley-com.unmsm.lookproxy.com/doi/10.1002/adhm.202200964
71. Lee JW, Kim HS, Yon SJ, Matsumoto T, Lee SK, Lee KY. In vitro culture of hematopoietic stem cell niche using angiopoietin-1-coupled alginate hydrogel. International Journal of Biological Macromolecules. [Internet] 2022; [citado el 10 de setiembre de 2023]; 209:1893–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.163
72. Marx-Blümel L, Marx C, Sonnemann J, Weise F, Hampl J, Frey J, et al. Molecular characterization of hematopoietic stem cells after in vitro amplification on biomimetic 3D PDMS cell culture scaffolds. Sci Rep. [Internet] 2021. [citado el 10 de septiembre de 2023]; 11(1):21163. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-021-00619-6
73. Nelson MR, Ghoshal D, Mejias JC, Rubio DF, Keith E, Roy K. A multi-niche microvascularized human bone marrow (hBM) on-a-chip elucidates key roles of the endosteal niche in hBM physiology. Biomaterials. [Internet] 2021. [citado el 10 de septiembre de 2023]; 270:120683. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120683

74. Carreras P, González I, Gallardo M, Ortiz-Ruiz A, Morales ML, Encinas J, et al. Long-Term Human Hematopoietic Stem Cell Culture in Microdroplets. Micromachines. [Internet] 2021. [citado el 10 de septiembre de 2023]; 12(1):90. Disponible en: https://doi.org/10.3390/mi12010090
75. Bucar S, Branco AD de M, Mata MF, Milhano JC, Caramalho Í, Cabral JMS, et al. Influence of the mesenchymal stromal cell source on the hematopoietic supportive capacity of umbilical cord blood-derived CD34+-enriched cells. Stem Cell Research & Therapy. [Internet] 2021. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 12(1):399. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13287-021-02474-8
76. Barnhouse V, Petrikas N, Crosby C, Zoldan J, Harley B. Perivascular Secretome Influences Hematopoietic Stem Cell Maintenance in a Gelatin Hydrogel. Ann Biomed Eng. [Internet] 2021. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 49(2):780–92. Disponible en: https://doi.org/10.1007%2Fs10439-020-02602-0
77. Allenby MC, Panoskaltsis N, Tahlawi A, Dos Santos SB, Mantalaris A. Dynamic human erythropoiesis in a three-dimensional perfusion bone marrow biomimicry. Biomaterials. [Internet] 2019. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 188:24–37. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.020
78. Zhang Q, Gerlach JC, Nettleship I, Schmelzer E. Calcium-Infiltrated Biphasic Hydroxyapatite Scaffolds for Human Hematopoietic Stem Cell Culture. Tissue Engineering Part A. [Internet] 2018. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 24(21–22):1563–73. Disponible en: https://doi.org/10.1089%2Ften.tea.2018.0025
79. Mejía, C. Generación de un modelo de esfera multicelular organotípica para el estudio del microambiente de células madre hematopoyéticas humanas. Repositorio Institucional de la Pontificia Universidad Javeriana. [Internet] 2018. [citado el 11 de setiembre de 2023]. Disponible en: http://hdl.handle.net/10554/35625
80. Ma Y, Han X, Quintana Bustamante O, Bessa de Castro R, Zhang K, Zhang P, et al. Highly efficient genome editing of human hematopoietic stem cells

via a nano-silicon-blade delivery approach. Integrative Biology. [Internet]. 2017. [citado el 11 de septiembre de 2023]; 9(6):548–54. Disponible en: https://doi.org/10.1039%2Fc7ib00060j

81. Rödling L, Schwedhelm I, Kraus S, Bieback K, Hansmann J, Lee-Thedieck C. 3D models of the hematopoietic stem cell niche under steady-state and active conditions. Sci Rep [Internet] 2017. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 7(1):4625. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-017-04808-0
82. Kräter M, Jacobi A, Otto O, Tietze S, Müller K, Poitz DM, et al. Bone marrow niche-mimetics modulate HSPC function via integrin signaling. Sci Rep. [Internet] 2017. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 7(1):2549. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-017-02352-5
83. Mahadik BP, Bharadwaj NAK, Ewoldt RH, Harley BAC. Regulating dynamic signaling between hematopoietic stem cells and niche cells via a hydrogel matrix. Biomaterials. [Internet] 2017. [citado el 11 de setiembre de 2023]; 125:54–64. Disponible en: https://doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2017.02.013