



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE BIENESTAR Y SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**POLÍMEROS BIOCOMPATIBLES BASADOS EN
HIDROXIAPATITA Y COLÁGENO QUITOSANO
APLICADOS EN EL CAMPO DE LA MEDICINA
REGENERATIVA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALEXANDER SEBASTIÁN CABRERA ORTEGA

DIRECTOR: ING. FAUSTO HORACIO GUTIÉRREZ ORTEGA

AZOGUES - PAIS

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**POLÍMEROS BIOCOMPATIBLES BASADOS EN HIDROXIAPATITA
Y COLÁGENO QUITOSANO APLICADOS AL CAMPO DE LA
MEDICINA REGENERATIVA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALEXANDER SEBASTIÁN CABRERA ORTEGA

DIRECTOR: ING. FAUSTO HORACIO GUTIÉRREZ ORTEGA

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROL



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Alexander Sebastián Cabrera Ortega portador de la cédula de ciudadanía N° 0302849880. Declaro ser el autor de la obra: **“Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **16 de junio de 2025**

F: 

Alexander Sebastián Cabrera Ortega

C.I. 0302849880

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS

Ing. Fausto Horacio Gutiérrez Ortega

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa: revisión sistemática”**, realizado por: **Alexander Sebastián Cabrera Ortega**, con documentos de identificación: **0302849880** previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a la normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y

Azogues, 16 de junio de 2025

Atentamente,



Ing. Fausto Horacio Gutiérrez Ortega

CI: 0300779865

AGRADECIMIENTO

Primeramente, agradezco a Dios, por todas las bendiciones recibidas a lo largo de este periodo educativo.

A mi madre por el sacrificio que ha hecho para convertirme en una persona de bien además del apoyo a lo largo de mi vida y de toda la carrera, por lo cual no avanzarían palabras para describir lo agradecido que estoy.

Sebastián Cabrera

DEDICATORIA

A Dolores Ortega. Gracias por apoyarme y ser un pilar de vida tanto en mis estudios como en mi vida personal, además de darme apoyo cuando pensaba rendirme, este trabajo va para ti.

A mi familia y amigos los cuales hice a lo largo de toda la carrera y fuera de ella, también a aquellas personas las cuales ya no se encuentran hoy en mi vida.

A la Universidad Católica de Cuenca, sede Azogues y sus docentes los cuales me inculcaron valores además de conocimiento.

Sebastián Cabrera

Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa: revisión sistemática

Alexander Sebastián Cabrera Ortega, Fausto Horacio Gutiérrez Ortega

Universidad Católica Der Cuenca, ascabrerao80@est.ucacue.edu.ec

Resumen

La medicina regenerativa ha evolucionado día a día hasta integrar nuevas y cada vez mejores tecnologías, en base a materiales sintéticos biológicos que son diseñados con diferentes tamaños y formas para permitir la adhesión y proliferación de los diferentes tipos de estructuras celulares, para que el tejido pueda crecer y regenerarse. Objetivo: Analizar el uso de los polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados en el campo de la medicina regenerativa. Metodología: Se realizó una revisión sistemática en las siguientes bases de datos “Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, Cochrane Library”. Desde enero de 2019 hasta diciembre de 2024. Para la búsqueda de palabras clave se utilizaron descriptores de salud (DeCs y MeSH), y las conexiones tipo Booleano AND y OR. Resultados: Se aplicaron criterios de selección y se incluyeron 930 artículos con años de publicación comprendidos especificados anteriormente. Se excluyeron 83 elementos que no cumplían con la metodología de elaboración del tema planteado. Se excluyeron 41 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión; se tomó como criterios de inclusión de ser artículos con estudios experimentales que usen estructuras de soporte y su aplicación en medicina regenerativa tanto in vivo como in vitro. Para depuración de la información se empleó una matriz que permitió la validación de cada documento. Conclusiones: El avance de medicina ha hecho posible implementar nuevas tecnologías en biopolímeros utilizados en la fabricación de estructuras celulares, modernizando sus propiedades e integración en la regeneración de tejidos específicos mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: biopolímeros, medicina regenerativa, ingeniería de tejidos, colágeno quitosano, hidroxiapatita

Biocompatible Polymers Based on Hydroxyapatite and Collagen-Chitosan Applied to the Field of Regenerative Medicine: A Systematic Review

Abstract

Regenerative medicine has continuously evolved, integrating increasingly advanced technologies based on synthetic biological materials. These materials are designed in various sizes and shapes to facilitate the adhesion and proliferation of different types of cellular structures, enabling tissue growth and regeneration. Objective: To analyze the use of biocompatible polymers based on hydroxyapatite and collagen-chitosan in regenerative medicine. Methodology: A systematic review was conducted using the following databases: Scopus, PubMed, ScienceDirect, SciELO, and the Cochrane Library, covering the period from January 2019 to December 2024. Health descriptors (DeCS and MeSH) were used to identify keywords, and Boolean connectors AND and OR. Results: Selection criteria were applied, and 41 articles published within the specified time frame were included. Nine hundred thirty records were excluded for not meeting the methodological criteria relevant to the research topic. Additionally, 83 articles were excluded for failing to meet inclusion criteria, which required experimental studies involving support structures in their application in regenerative medicine, both in vivo and in vitro. A data matrix was used to validate each document during the data curation process. Conclusions: Advances in medicine have enabled the implementation of new technologies involving biopolymers in the development of cellular structures, improving their properties for the regeneration of specific tissues and thereby enhancing patients quality of life.

Keywords: biopolymers, regenerative medicine, tissue engineering, collagen-chitosan, hydroxyapatite

CONTENIDO

| | |
|---|-----|
| CONTENIDO..... | VII |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. JUSTIFICACIÓN | 2 |
| III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA..... | 3 |
| IV. OBJETIVOS..... | 4 |
| GENERAL..... | 4 |
| ESPECÍFICOS | 4 |
| V. METODOLOGÍA..... | 5 |
| Diseño..... | 5 |
| Lista de verificación de análisis de calidad NIH | 5 |
| Evaluación según la herramienta del NIH..... | 6 |
| Análisis de sesgos mediante herramienta Cochrane RoB 2..... | 7 |
| Pasos para implementar Cochrane RoB 2 en la Revisión Sistemática..... | 7 |
| Metodología de la colaboración Cochrane, herramienta ROB-2..... | 9 |
| Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega..... | 9 |
| Estrategia de búsqueda | 9 |
| Formulación de la pregunta de Revisión (PICO)..... | 10 |
| Criterios de selección | 11 |
| Criterios de inclusión..... | 11 |
| Criterios de exclusión..... | 12 |
| Organización de la Información..... | 12 |
| Análisis de la información | 12 |
| VI. DESARROLLO | 13 |
| VII. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 17 |
| Diagrama de flujo PRISMA | 18 |
| VIII. RESULTADOS | 19 |
| IX. DISCUSIÓN..... | 23 |
| X. CONCLUSIONES..... | 25 |
| XI. RECURSOS..... | 26 |
| Recursos humanos..... | 26 |

| | |
|--|----|
| RECURSOS MATERIALES Y PRESUPUESTO..... | 26 |
| CRONOGRAMA..... | 27 |
| XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |
| XIII. ANEXOS | 36 |

I. INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa es una materia amplia la cual poco a poco ha ganado espacio como ámbito innovador dentro de la salud, nos referimos a que esta busca en esencia, reparar, regenerar o reemplazar células, tejidos y órganos dañados específicamente, basándose en las necesidades personales de cada individuo, tales como la curación de una herida epitelial de difícil reparo, hasta la formación de hueso e incluso órganos pequeños totalmente funcionales, lo cual se traduce directamente como una mejora significativa en el paciente. (1)

En este contexto, se usan diferentes materias primas como biopolímeros los cuales suelen ser de procedencia biológica o creadas sintéticamente bajo nuevas tecnologías, usando principalmente las llamadas estructuras de soporte, mismas que a nivel celular se ven como estructuras tridimensionales diseñadas para servir como esqueleto para que las células puedan crecer, y así reparar poco a poco el tejido al que pertenecen, tienen diversos tamaños, formas características y estructurales únicas. Dichas estructuras de soporte sirven como una estructura física y bioquímica para la adhesión, proliferación, y diferenciación celular, procesos que son la clave para la llamada ingeniería de tejidos, facilitando la regeneración de tejidos simples y complejos como piel, cartílago y hueso. (1)

El uso de biopolímeros para crear estructuras de soporte presenta muchas ventajas, una de ellas es contar con materiales biológicamente compatibles, lo que se traduce como integración a tejidos sin que esto conduzca a una respuesta inmune adversa de cualquier tipo, además estos son biodegradables, permitiendo descomponerse de manera natural después de cumplir su función, así se evitan intervenciones posteriores, por ejemplo, como es el caso de remover por cirugía el material protésico, los polímeros más utilizados comúnmente son el colágeno quitosano e hidroxiapatita. (2)

Los avances en la tecnología de la fabricación de estructuras de soporte como la impresión en 3D, permiten el desarrollo rápido, a un coste más ajustado y personalizados los cuales se podrían ajustar a necesidades específicas de los pacientes, además, por medio de ingeniería biomédica se puede integrar diversos factores de crecimiento y agentes bioactivos mejorando así la capacidad global para promover la regeneración, reparar tejidos y así mejorar la calidad de vida de las personas en la práctica clínica. (2) (3)

II. JUSTIFICACIÓN

El objetivo de la presente revisión sistemática es identificar los diferentes fundamentos de la medicina regenerativa, conocer sus avances tecnológicos y de fabricación con los polímeros biocompatibles con base en hidroxiapatita y colágeno quitosano, tipos, modo de utilización y aplicación para las diferentes enfermedades y tratamientos.

Por esto y mucho más se decidió realizar dicha revisión sistemática ya que vivimos en un punto de inflexión en el cual enfrentamos la realidad y el desafío de seguir avanzando en la búsqueda de nuevas tecnologías, en hallar la forma de demostrar que cada día mejora esta innovación que viene de la mano con un futuro prometedor en el ámbito de la medicina regenerativa.

III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

La fundamentación teoría radica en cómo estos biomateriales se pueden asociar a niveles celulares con los diferentes tejidos y lograr una matriz de proliferación para poder continuar con el saneamiento de patologías que se asocian con pérdidas importantes de matriz celular, como estas estructuras de soporte se integran entre sí para que a partir de ellos se creen nuevas células, como estas substancias pueden otorgar una ventaja y pueden incluso crear hasta varias ramas celulares, como epitelio, vasos sanguíneos y hueso, integrados entre sí para poder lograr su objetivo final en la medicina regenerativa. Inclusive los avances en la tecnología han podido ayudar a que dichas estructuras de soporte tengan hasta propiedades microbianas, lo que significa una ventaja a la hora de evitar efectos adversos. (3) (4)

IV. OBJETIVOS

GENERAL

- Analizar el uso de los polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano en el campo de la medicina regenerativa.

ESPECÍFICOS

- Evaluar la evidencia clínica existente sobre efectividad de los polímeros biocompatibles utilizados en la regeneración de los diferentes tejidos como piel, cartílago y hueso.
- Realizar un análisis coste efectividad entre los polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano en el campo de la medicina regenerativa.
- Describir que polímeros biocompatibles son los más utilizados en la actualidad.

V. METODOLOGÍA

Diseño

Se realiza una revisión sistemática abordando las directrices prisma 2020 (Anexo 1), mediante la utilización de artículos científicos, publicados relacionados al tema de investigación “Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa”, que sean publicados en los últimos 5 años, utilizando escala OXFORD y GRADE, además utilizando los análisis de calidad mediante las herramientas del NIH (National Institutes of Health). El análisis de sesgos se realizará mediante herramienta Cochrane RoB 2. Para la obtención de los mencionados documentos se utilizó las siguientes palabras claves: “biopolímeros, estructuras de soporte, medicina regenerativa, ingeniería de tejidos, colágeno quitosano, hidroxiapatita” y la combinación entre las mismas.

Lista de verificación de análisis de calidad NIH

Para comunicar estudios observacionales, el NIH recomienda tener en cuenta aspectos como el lenguaje, las imágenes, los recursos para ampliar la educación, la transparencia y la interpretación de los resultados.

Lenguaje

- Evitar palabras y frases que puedan dar falsas esperanzas o ser ofensivas.
- Adaptar las imágenes al texto.

Recursos

- Proporcionar recursos para ampliar la educación sobre temas complejos.
- Incluir enlaces a páginas de internet confiables de información sobre salud.
- Compartir información para encontrar el estudio original.

Interpretación

- Resumir los hallazgos más importantes en relación con las hipótesis de estudio.
- Discutir las limitaciones del estudio.
- Proporcionar una interpretación global prudente de los resultados.
- Discutir la generalización (validez externa) de los resultados del estudio.

Transparencia

- Mencionar las fuentes de financiación y los posibles conflictos de intereses.

Contexto

- Explicar el contexto de la investigación y cómo encaja en lo que la comunidad científica ya sabe
- Dejar en claro cuándo el objetivo es ayudar a mejorar la vida de las personas
- Tenga cuidado de no exagerar la importancia o la significación estadística de un estudio

Evaluación según la herramienta del NIH

| Criterio del NIH | Evaluación | Comentario |
|--|--|---|
| 1. ¿La población fue claramente definida? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | Se incluyeron pacientes con defectos tisulares diagnosticados por imágenes radiográficas. |
| 2. ¿La selección de pacientes fue consistente? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | Todos los pacientes fueron seleccionados según los mismos criterios de inclusión. |
| 3. ¿Se definieron claramente las intervenciones? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | Los pacientes recibieron implantes de polímeros con una formulación específica. |
| 4. ¿Se midieron adecuadamente los desenlaces? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | La regeneración tisular se midió mediante estudios radiológicos, histológicos, etc |
| 5. ¿Se siguió a los pacientes durante un tiempo adecuado? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | El seguimiento fue de mínimo 12 meses, tiempo suficiente para observar la regeneración. |
| 6. ¿Se consideraron factores de confusión? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | No se ajustó por factores como edad, comorbilidades o hábitos de vida. |
| 7. ¿Hubo pérdidas importantes en el seguimiento? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No | Hubo una pérdida del 25% o más de pacientes durante el seguimiento, lo que puede sesgar el estudio. |

| | | |
|--|---|---|
| 8. ¿Se reportaron todos los desenlaces esperados? | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | Se reportaron todos los desenlaces especificados en el protocolo del estudio. |
|--|---|---|

Análisis de sesgos mediante herramienta Cochrane RoB 2

Cochrane RoB 2 es la segunda versión de la herramienta desarrollada por Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorios (ECA). Es ampliamente utilizado en revisiones sistemáticas y metaanálisis para determinar la validez interna de los estudios incluidos.

Pasos para implementar Cochrane RoB 2 en la Revisión Sistemática

| | |
|---|--|
| 1. Identificar los Ensayos Clínicos Aleatorizados incluidos en la revisión | Nos aseguramos de que los estudios seleccionados para la revisión sean ensayos clínicos aleatorios que evalúen el efecto de polímeros biocompatibles en la regeneración de tejido (óseo, cartilaginoso, etc.). |
| 2. Aplicar los Dominios de Cochrane RoB 2 a Cada Estudio | <p>Dominio 1: Sesgo en el proceso de aleatorizaciónPreguntas clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿La secuencia de aleatorización fue adecuadamente generada (por computadora, tabla de números aleatorios)? • ¿Se ocultó la asignación a los investigadores y pacientes? <p>Dominio 2: Sesgo por desviaciones de la intervención previstaPreguntas clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿El estudio fue ciego para pacientes e investigadores? • Si no hubo cegamiento, ¿las desviaciones afectarán el desenlace? |

| | |
|--|---|
| | <p>Dominio 3: Sesgo debido a datos faltantes sobre los resultados Preguntas clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes? • ¿Se realizó un análisis por intención de tratar para compensar las pérdidas? <p>Dominio 4: Sesgo en la medición del resultado Preguntas clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los evaluadores del desenlace estaban cegados? • ¿Los métodos de medición fueron objetivos y consistentes? <p>Dominio 5: Sesgo en la selección de resultados informado Preguntas clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se reportaron todos los desenlaces especificados en el protocolo? • ¿Hubo indicios de reporte selectivo? |
| <p>3. Clasificación Global del Riesgo de Sesgo</p> <p>Cochrane RoB 2 permite tres categorías finales:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo: Todos los dominios tienen riesgo bajo. • Alguna preocupación: Al menos un dominio tiene alguna preocupación, pero ningún dominio tiene alto riesgo. • Alto riesgo de sesgo: Al menos un dominio tiene alto riesgo o Múltiples dominios tienen alguna preocupación. |

Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega

Metodología de la colaboración Cochrane, herramienta ROB-2

| | | Sesgo que surge del proceso de aleatorización | Sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas | Sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados | Sesgo en la medición del resultado | Sesgo en la selección del resultado informado |
|------------------------|------------------------|---|---|--|------------------------------------|---|
| APLICA | Bajo riesgo | 50 | 50 | 70.00 | 80.00 | 60.00 |
| No se puede determinar | No se puede determinar | 0 | 0 | 15.00 | 5.00 | 20.00 |
| No aplica | Alto riesgo | 1 | 50 | 15.00 | 15 | 20.00 |



Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega
Estrategia de búsqueda

Se extrae información que se encuentre dentro de las siguientes bases de datos científicas: datos “Scopus (www.scopus.com), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>), Scielo (<https://scielo.org/es/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>)”, teniendo presente los años de publicación comprendidos entre enero de 2019 y diciembre de 2024, se utilizan artículos, en idioma inglés y español las cuales se tradujeron sin dificultad alguna incluyendo las palabras clave que serán útiles en la obtención de la bibliografía, igual que operadores booleanos como AND y OR.

Las bibliografías obtenidas se registran en la siguiente base de datos con el objetivo y la finalidad de mantener orden en la búsqueda de los documentos como adjuntamos en la siguiente tabla a continuación.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda utilizadas en las bases de datos Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, Cochrane Library

| Base de datos científicas | Método de búsqueda | No. de artículos encontrados | Idioma | Tipo de documento |
|---------------------------|--|------------------------------|------------------|-----------------------|
| SCOPUS | Polímeros biocompatibles aplicados al campo de la medicina regenerativa. Biotecnologías en la fabricación de estructura de soporte. | 52 | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| PUBMED | | 194 | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| SCIENCE DIRECT | | 112 | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| SCIELO | | 31 | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| COCHRANE LIBRARY | | 53 | Español – Inglés | Artículos de revisión |

Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega

Formulación de la pregunta de Revisión (PICO).

En la siguiente revisión sistemática la definición de la PICO nos ayudara a guiar los criterios de inclusión y exclusión, el manejo de la información y agilizar la búsqueda de los artículos en revisión.

| MODELO PICO | | | |
|---|---|---|---|
| P: paciente / población / problema | I: intervención / exposición | C: comparación | O: outcomes / resultados |
| ¿Cuál es la población de interés, sus principales características e importancia? | ¿Cuál es la intervención, factor de pronóstico o la exposición a tener en cuenta? | ¿Cuál es el estándar de oro / placebo a ser comparado con la intervención de interés? | ¿Qué se espera, evaluar o medir? Lo que se está tratando de hacer por el paciente. |
| Pacientes con patología tisular, con defectos en la estructuración, mecánica o fisiología | Uso de polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno-quitosano. | Otros biomateriales sintéticos o tratamientos convencionales | Mejora en la regeneración ósea o tisular (evaluada a través de biomarcadores, integración del material, formación de tejido nuevo, mejoría en la calidad de vida) |
| <p>Pregunta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con defectos en la estructuración tisulares, ¿el uso de polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno-quitosano mejora la regeneración celular y calidad de vida en comparación con otros biomateriales sintéticos o tratamientos convencionales? | | | |

Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Constará de bibliografía que haya sido publicada en los últimos 5 años.

- Se consideran estudios experimentales que usen estructuras de soporte en aplicación en medicina regenerativa tanto in vivo como in vitro.
- Se toman en cuenta artículos en español e inglés.

Criterios de exclusión

- Se descartan artículos con fecha de publicación anteriores al año 2019.
- No se utilizarán aquellos artículos (ensayos clínicos) que no tengan buena calidad metodológica luego de haber pasado por filtros mediante escala Oxford con niveles de evidencia menores a 3b.
- No se incluirán artículos de literatura gris, estos son: tesis, ensayos, monografías e informes.

Organización de la Información

La presente revisión sistemática está regida por las directrices Prisma 2020, consta de 42 ítems, está además citada en normas Vancouver por medio del gestor de bibliografías Mendeley, la información es recopilada de las bases de datos incluidas y especificadas anteriormente, los artículos fueron cuidadosamente seleccionados por criterios de inclusión y exclusión propiamente dichos, los cuales incluyen fecha de publicación, que incluyan en su estudio el uso de estructuras de soporte en medicina, filtros de selección con escala Oxford, por consiguiente los artículos poseen la mejor metodología científica. Todo se integra y plasma en el diagrama de flujo, el cual representa gráficamente el método de selección empleado.

Análisis de la información

La presente revisión sistemática busca analizar la información de los artículos previamente seleccionados de la siguiente manera, por medio de una tabla 1 redactada en la parte final de la investigación en la cual consta:

(ver final de la investigación)

VI. DESARROLLO

A lo largo de los años la medicina regenerativa ha ido tomando forma y abriéndose un espacio cada vez más amplio en el ámbito de la salud global, específicamente en la mejoría de síntomas así como la calidad de vida, esto se debe principalmente a que patologías asociadas a la pérdida de matriz celular, pérdida en sí, de porciones de tejidos, accidentes en los cuales se comprometan anatómicamente diferentes tipos de tejidos y células e inclusive el mismo alargamiento de la longevidad, han hecho que esta rama vaya cada día evolucionando de la mano de la creación de nuevas tecnologías. (1)

Actualmente es tal el impacto en este tema que se han creado múltiples comunidades científicas en base a congresos como, por citar un ejemplo, desde el 2017 se celebra el Congreso de Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa con obligatoriedad de cita bianual, conformada por la comunidad científica e instituciones públicas y privadas, en donde se puede apreciar la vanguardia e importancia de este aspecto de la medicina, cuya principal visión nos recita que el concepto de medicina regenerativa abarca a la ingeniería de tejidos, la terapia celular, la terapia génica, la aplicación de factores de crecimiento y órganos a través de la comprensión de los procesos biológicos y los mecanismos de regeneración naturales presentes en el mismo organismo. (1)

Dicha comunidad científica engloba temas como ingeniería de tejidos, biomateriales, medicina regenerativa, nano biotecnología, biomedicina, física médica y biotecnología; temas importantes en la creación de tejidos funcionales a base de distintas estrategias como lo es la formación de estructuras de soporte construidas por biomateriales de soporte y sustancias bioactivas en donde las células, por medio de las cuales queremos formar un tejido, puedan crecer y conformar tejidos funcionales para reemplazar, mantener o mejorar la integridad del órgano sobre el que se trabaje. (1)

La medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos forman una materia amplia y compleja que va desde el estudio a nivel molecular de las diferentes materias primas, las cuales van a servir de base para reproducir las características químicas y físicas de la matriz extracelular (MEC), para que con esta base las células puedan crearse o regenerarse y así favorecer el crecimiento y la diferenciación celular. Dichas bases o estructuras de soporte, que son creadas artificialmente, tienen la capacidad de elevar las características intrínsecas de las células como es la proliferación y así lograr generar un tejido de 3 dimensiones. (2)

Este nuevo comienzo de la medicina regenerativa nos muestra como a una escala microscópica o nanotecnología pueden interaccionar los materiales estructurales de la estructura de soporte con los sistemas biológicos, de hecho, casi todos los procesos relevantes de los organismos vivos son a base de nano interacciones de unidades biológicas elementales

como ADN, lípidos, proteínas, etc., y de estructuras más complejas creadas a partir de las mismas como es la membrana celular. (2)

Los biocompuestos creados son de mucha importancia médica en la investigación dándoles cada vez más y mejores propiedades a nivel molecular, aprovechando sus ventajas y así pudiendo lograr que los tejidos se restituyan más rápido, tal es el caso en el que se puedan crear tejidos que van desde 50 hasta 200nm, los cuales pueden interactuar más fácilmente con la celularidad en cuestión y además pueden estar creados a base de polímeros aminoácidos, polisacáridos o péptidos y proteínas aumentando su capacidad de regenerar tejidos y mejorar la salud de los pacientes más rápidamente. La gran variedad de biopolímeros creados actualmente ha levantado el interés en el avance de estos, teniendo actualmente nanomateriales con base de colágeno quitosano, hidroxiapatita, ácido poliláctico, o base química como es el caso de la policaprolactona PCL. (1) (2)

Uno de los más utilizado es el colágeno quitosano (QS), el cual es un biopolímero lineal compuesto de cadenas aleatorias B1-4 de D-glucosamina y N-acetil D-glucosamina obtenido de manera parcial de la quitina, la cual se encuentra naturalmente en el reino animal como componente estructural de la mayoría de crustáceos y moluscos, así como del citoesqueleto de algunos artrópodos, incluso se ha llegado a encontrar en el reino fungi. El quitosano nos brinda una excepcional adhesión a tejidos epiteliales, mucosas con grandes posibilidades en la formación de estructuras, además de la importancia que esta biomolécula conlleva en su aporte a la medicina regenerativa. (2)

Otro de los ejemplos bien conocidos es el caso de la osteoartritis, enfermedad crónica degenerativa que puede conducir eventualmente a la degeneración articular y el daño del hueso subcondral por lo que a la larga puede llevar a la sustitución articular por medio de cirugía con todas las complicaciones y convalecencias que esta demanda. Sin embargo, la biotecnología se ha ingeniado para fabricar una matriz de biopolímeros conformada por hialuronato de sodio y óxido de grafeno en lugar del quitosano para formar toda la estructura de soporte, el cual favoreció a la regeneración de nanohidroxiapatita en el sitio. Esta forma de estructura de soporte imita mejor la relación cartílago hueso subcondral en la articulación, mejorando aspectos como la absorción y retención de agua promoviendo la adhesión de células madre desde la médula ósea ayudando a la regeneración y reparación de las articulaciones. (5)

Cabe recalcar que las estructuras de soporte se pueden inocular extracorpórea o percutáneamente directamente en el sitio donde se desee su cometido, como el caso anterior, se puede realizar mediante inyección subcondral e intraarticular, la cual se realiza con la combinación de células madre, asegurando así la completa regeneración sin implicar de manera contundente en el coste beneficio, dando resultados positivos en la rapidez de

curación, mantenimiento, cuidados post quirúrgicos y tiempo hospitalario, además del alivio significativo en la calidad de vida a corto plazo . (6)

La matriz extracelular está básicamente constituida por un entrelazado de compuestos glúcidos estructurales y proteínas de carácter fibroso, lo que hace que las células se mantengan unidas y también promueven el paso de sustancias nutritivas como oxígeno, iones y glucosa a través de ellas ya que tienen características porosas, esta propiedad es la que la ingeniería en tejidos desea imitar o simular, promoviendo matrices lo más parecidas posible para que las células puedan, crecer y diferenciarse. (7)

El colágeno es una proteína fibrosa que es formada en los tejidos conectivos, y también forma parte fundamental en hueso, cartílago y la piel, por lo que es la base estructural para formar estructuras de soporte que puedan ayudar en la regeneración tejidos. El quitosano es un material como ya dijimos, generado en diferentes especies animales que ayuda de manera intrínseca a la generación y regeneración de tejidos por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad de acelerar los tejidos para que sinteticen colágeno. Así mismo las diferentes estructuras de soporte de este material dan estabilidad adicional y algo de flexibilidad, captan más agua y hasta tienen propiedades bacterio y funji estáticas (7)

El desarrollo de estructuras de soporte de hidroxiapatita para la regeneración de tejidos, en concreto de tejidos óseos, es un avance enorme en la ingeniería ya que anteriormente para la regeneración de dichos tejidos se utilizaban injertos óseos del propio paciente, esta práctica acarrea problemas como el no poder encontrar suficiente tejido, complicaciones quirúrgicas y etc. Por lo que se ha trabajado intensamente en el desarrollo de biomateriales que permitan sustituir esta práctica aunque cuando se trata de corrección de defectos óseos, el injerto autólogo sigue siendo una alternativa con buenos resultados, sin embargo la cirugía reconstructiva sigue siendo un problema en aspectos como no volver a la normalidad el tejido afectado, riesgo de infecciones, tiempo quirúrgico prolongado, etc. (8)

Es por eso que la ingeniería en tejidos ha intentado tratar de imitar lo máximo posible a la matriz ósea, perfilando a su capacidad para cumplir con propiedades mecánicas similares, biocompatibilidad y biodegradabilidad, y para el tejido óseo, la mejor alternativa es la hidroxiapatita, ya que cuenta con propiedades osteoconductoras, lo que quiere decir, permite que el hueso se forme y se deposite en ella de una manera casi tan efectiva como la natural, mejorando morfología, estructura y por supuesto su función de manera muy parecida a la natural; logrando todo esto ya que la estructura de soporte de hidroxiapatita es muy porosa permitiendo así la migración y diferenciación de osteoblastos y células mesenquimatosas, así como de neovascularización, además que sea poroso ayuda a la adhesión y directamente a la estabilidad del nuevo tejido formado. (8)

Se ha observado molecularmente que la hidroxiapatita reacciona de manera favorable a la unión con el hueso del paciente, demostrando que no existe inflamación ni toxicidad local o

sistémica, sin respuesta de cuerpo extraño y que dicha adhesión no interviene la formación de tejido fibroso por lo que lo hace el sustituto perfecto para el hueso, además la apatita utilizada es de similares características que la apatita biológica por lo que permite la cómoda migración de osteoblastos a la estructura de soporte para que puedan regenerar de una forma más rápida y restaurar la función de una manera más acelerada. (5)

Tolos los años y en todo momento en las diferentes partes del mundo existen personas que sufren y se ven afectadas por defectos en sus diferentes tejidos, las cuales pueden atribuirse a traumatismos o enfermedades que requirieron una resección tumoral. Si bien es cierto el cuerpo humano tiene de por si la capacidad de regenerarse, existen tales entidades en donde la perdida conlleva una alteración en el metabolismo y una severidad en su extensión, además de otros factores como la edad, los cuales hacen que sea muy difícil y hasta imposible una regeneración completa. (9)

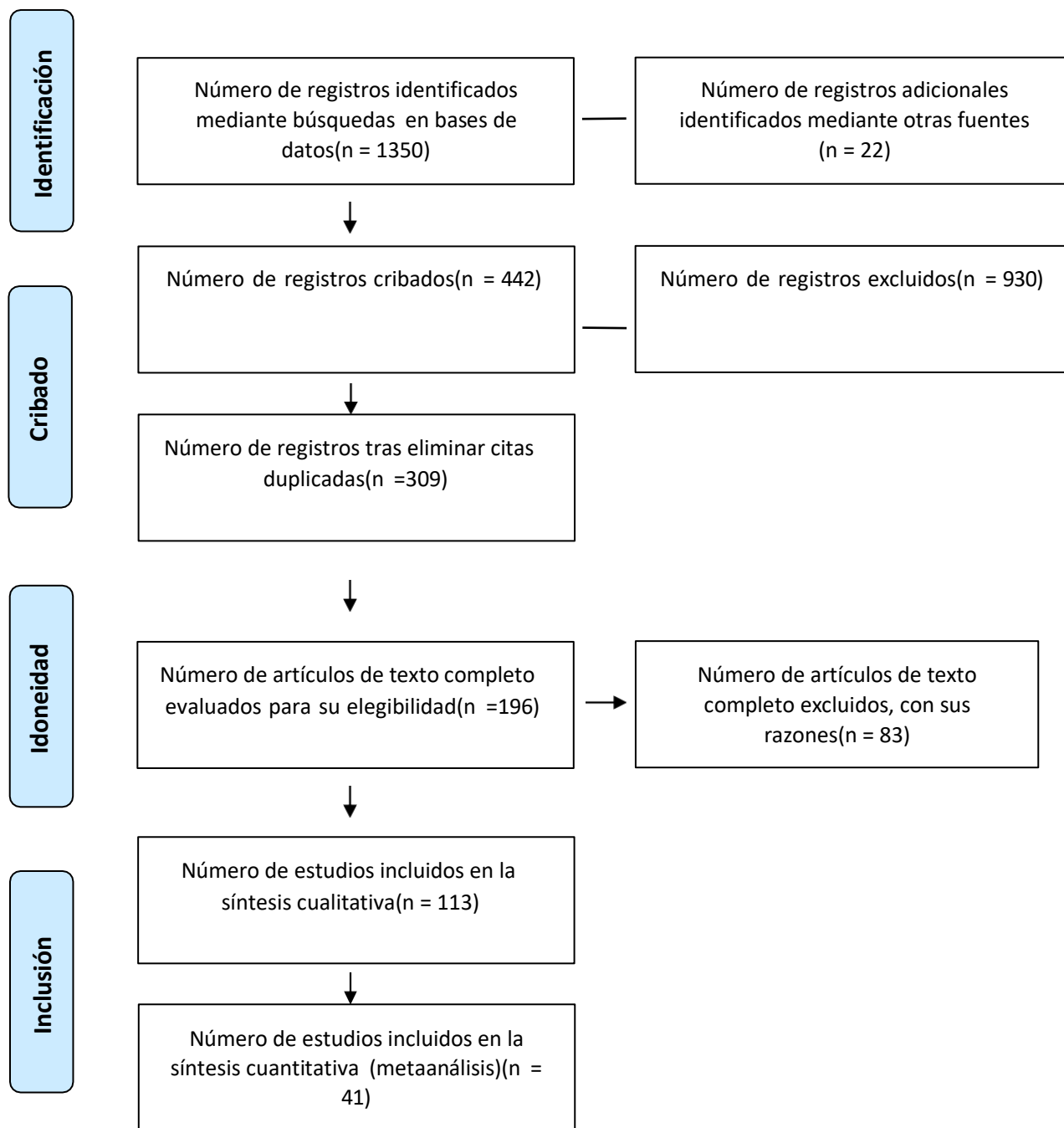
VII. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática abordando las directrices prisma 2020, mediante la utilización de artículos científicos, publicados relacionados al tema de investigación “Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa”, que sean publicados en los últimos 5 años, utilizando escala OXFORD y GRADE, además utilizando los análisis de calidad mediante las herramientas del NIH (National Institutes of Health). El análisis de sesgos se realizará mediante herramienta Cochrane RoB 2. para la obtención de los mencionados documentos se utilizó las siguientes palabras claves: “biopolímeros, estructuras de soporte, medicina regenerativa, ingeniería de tejidos, colágeno quitosano, hidroxiapatita” y la combinación entre las mismas.

Se extrae información que se encuentre dentro de las siguientes bases de datos científicas: datos “Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, Cochrane Library”, teniendo presente los últimos 5 años de publicación, se utilizan artículos, en idioma inglés y español las cuales se tradujeron sin dificultad alguna incluyendo las palabras clave que serán útiles en la obtención de la bibliografía, igual que operadores booleanos como AND y OR.

Se realizo un filtro por año y por idioma tomando solo artículos publicados entre el primero de enero del año 2019 y el treinta y uno de diciembre del año 2024 en idioma español e inglés, con esta búsqueda se identificaron 1350 artículos de los cuales fueron seleccionados por título, resumen y revisión del texto completo. Finalmente se seleccionaron 41 artículos luego de la aplicación de criterios de inclusión.

Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

VIII. RESULTADOS

En la tabla 1 (*ver final*) se exponen los resultados de los estudios de la revisión sistemática y se presentan sus características más relevantes y principales conclusiones encontradas por los autores sobre: Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa. Tales como características de la estructura de soporte, composición, usos, efectividad en regeneración de piel, cartílago y hueso, coste beneficio.

Uno de los principales tejidos que sufren de estas dolencias son el tejido óseo y la piel, de los cuales, el tejido óseo muestra principalmente la característica de ser de difícil y lenta recuperación, menos vascularidad, más predilección por complicaciones y sobre todo si se infecta el tejido puede ser difícil el manejo multidisciplinario, por lo que las nuevas tecnologías, que van más allá de injertos, se han ido encaminando a cubrir este tipo de particularidades, es necesario encontrar una forma de solventar estas inquietudes. (10) (11)

La ingeniería de tejidos asociada a la medicina regenerativa está a la vanguardia gracias al desarrollo e invención de nuevas tecnologías, las cuales tienen como objetivo encontrar soluciones efectivas a estas patologías degenerativas, mencionadas anteriormente. Para ello se han buscado materiales que puedan estar en comunión con el organismo, esto quiere decir, que sean biocompatibles, biodegradables y con multifuncionales, cuya función principal sea la de regenerar aquella zona perdida sin afectar al proceso natural de curación y otorgando, en medida de lo posible, ciertas ventajas a la hora de neoformar el tejido desvitalizado o perdido (10) (12) (13). Es por eso que se han estudiado arduamente todo tipo de materiales, naturales o sintéticos, los cuales tratan de imitar el microambiente del tejido al cual vayan a favorecer, utilizando biopolímeros que aprovechen señales de biomimetización, esto quiere decir, que se comporten tal y como lo haría el propio tejido, y así favorecer su recuperación. (14) (15)

Se ha propuesto usar materiales a base de polímeros naturales, como es el quitosano el cual es el segundo biopolímero más disponible en la naturaleza, (16) (17). Existe una asociación entre las características encontradas, como es la ventaja de usar el colágeno quitosano por sus características rígidas, biodegradable y biocompatible, por lo que es seguro de ser implantado en el cuerpo humano, el cual, puede hasta ayudar de manera significativa ya que se comporta como un bioestimulador para la regeneración tisular. (10) (18). El quitosano produce una superficie rugosa y porosa altamente reticulada e interconectada con una increíble estabilidad que favorece a una interacción única y excepcional para la regeneración tisular con altas tasas de adhesión y proliferación celular, permite una diferenciación y migración de la matriz extracelular que imita el microambiente en tejidos, principalmente hueso y piel. (19) (20). Además, algunas estructuras de soporte, muestran características extras como el hecho de poder ofrecer un lecho adecuado para la neovascularización, con

una citocompatibilidad muy buena para vasos sanguíneos y así ayudar a que la cicatrización y curación sean más rápidas, aumentando progresivamente expresiones de receptores de crecimiento endotelial vascular y en el caso de tejido dérmico, hacer que crezca en grosor de una manera más acelerada. (21)

Otra de las características importantes del colágeno quitosano es que posee propiedades antimicrobianas, antitumorales, promoción en la coagulación, menos reacción del sistema inmunitario y promotor en la cicatrización, las cuales dependen principalmente de como este se forme o se construya, se encontró que la configuración de la cadena molecular, influye en el grado de interacción antimicrobiana, mientras más grupos funcionales amino tenga en su cadena, más inclinación tiene a estas propiedades. (22) (23) (24)

La hidroxiapatita se encuentra en la naturaleza a manera de mineral en forma de fosfato cálcico, se la puede extraer y obtener también de residuos animales y vegetales, restos óseos y hasta en la cascara de huevo y la queratina del cabello. Como ejemplo nos indican la producción de hidroxiapatita natural cuyo biopolímero se obtiene de desechos de pescado, sin embargo, la producción del material sintético ha logrado realizar formas más puras o cristalinas aumentando los beneficios biológicos de la misma, asemejándose a los componentes inorgánicos del hueso natural (19) (25). Las características físico químicas de la estructura de soporte hacen que sea osteogénico y osteoinductor por excelencia, además de angiogénicos ya que regulan así mismo vías de factores de crecimiento endotelial vascular, en experimentos *in vivo* como *in vitro* (26) (27). Cuando se añaden con cobre o litio ayudan a mejorar significativamente la formación de hueso nuevo ya que aumenta la expresión de dichos factores osteogénicos y angiogénicos, esto solo con un 0,25% adicional en proporción de construcción de los mencionados elementos. (28) (29)

Los estudios también señalan que la hidroxiapatita es un elemento importante en la ingeniería molecular y medicina regenerativa, pero se utiliza casi exclusivamente en patologías asociadas al sistema óseo, ya que al ser unos de los componentes principales de la matriz extracelular en dicho sistema ayuda a la mineralización de hueso y formación de soporte. Señalan los autores que dicha estructura de soporte también cumple con las características porosas con diámetros que van desde los 200 μm hasta los 400 μm propias del hueso por lo que favorece la neoformación de vasos sanguíneos, es mas resistente y promueve la osteoinducción. (30) (31)

La mayoría de los polímeros biocompatibles tienen como característica principal el ser porosos para su mejor integración con el medio a donde deben ejercer su función. Se evalúa su efectividad en cada estudio dando resultados prometedores a la hora de evaluar, mejorando directamente calidad de vida de los participantes. Hablan sobre características físico químicas propias de cada estructura de soporte y como estas ayudan a mejorar la regeneración tisular tanto de la hidroxiapatita como el colágeno quitosano (32) (33) (34). Incluso algunos estudios hablan sobre la asociación de hidroxiapatita con colágeno quitosano y muchos otros

compuestos más como alginato, carbono, gelatina alcohol poli láctico y la mezcla entre ellos con otros más de características inorgánicas y así evaluar en un enfoque competitivo sobre su optimización en términos de propiedades y que tanto estimulan a la diferenciación osteoblástica. (35) (14) (36)

Es importante recalcar la forma en la que se fabrican dichas estructuras de soporte y así aprovechar al máximo las características físico químicas del mismo, algunos estudios nos indican que se preparan mediante liofilización, que consiste básicamente en enfriar un sustrato hasta alcanzar la forma deseada, y el electro hilado con impresión 3D con patrón reticulado (37) (38) (39) (40), ambas mostrando propiedades mecánicas y estructurales optimas, sin embargo existe cierta tendencia para mejorar la estabilidad en el andamiaje impreso en 3D por lo que se lo usa más en regeneración ósea particularmente en huesos con alto compromiso del eje corpóreo, ya que soportan más peso y pueden aprovechar dicha particularidad. (14) (41) (42) (43)

Investigaciones recientes señalan que las nuevas tecnologías permiten desarrollar tintas imprimibles biocompatibles basadas en los materiales estudiados en la presente revisión sistemática y se utiliza una impresora de extrusión reumática, que es la utilización de microfilamentos fundidos asociados a una boquilla de presión (44) (45). Las tintas utilizan concentraciones de quitosano entre el 1% y 4% las cuales permiten que la misma ejerza presión adecuada sin malograr las propiedades químicas del mismo con una calidad de impresión satisfactoria, luego, como agente estabilizante se utiliza Hidróxido de Potasio (KOH) el cual ayuda a que el producto final tenga buena integridad morfológica mientras que otros estudios señalan el uso como estabilizante de vapores de amoniaco el cual no producía adecuada simetría en los poros de la estructura de soporte, como ultimo también algunos autores señala el uso de agua evaporada como estabilizante, sin embargo este proceso enlentece la formación completa pero se redactaron interacciones moleculares que favorecieron a producir una red reticulada estable. (37) (46)

Al momento del ensamblaje de la estructura de soporte, para mejorar sus características antimicrobianas, se impregnan antibióticos después de optimizar la composición de la tinta, cargándose por ejemplo ciprofloxacino del 4% al 10% en peso de las estructuras y se cuantifica su tasa de liberación in vitro, logrando en su máxima proporción una liberación de más del 80% a la primera hora, logrando su liberación completa a las 24 horas en estructuras de soporte con hidroxiapatita, sin embargo en andamiajes compuestos por colágeno quitosano se logró una liberación inicial un poco más lenta y estable de 55% a los 15 minutos seguida de una liberación completa a las 4 horas, atribuible a su construcción y reticulación. (37) (25) (47)

Las estructuras de soporte basadas en hidroxiapatita se ven más atractivos para reparación ósea y también asociados a la reparación de dientes en odontología, ya que son tejidos que biológicamente tienen más proporción de este material y su semejanza química con los

elementos químicos de los huesos y dientes lo señala como el material osteoinductor y osteoconductor por excelencia, bioactivo, bioafín y biocompatible (48). En los implantes dentales la hidroxiapatita influye en el comportamiento celular ya que imita las propiedades nanoestructurales de la pulpa dental y además ayuda a prevenir infecciones postquirúrgicas ya que la hidroxiapatita es esencial en el proceso de la dentición humana (25). Resultando interesante el encontrar que se realizó un estudio en el cual evaluaban cual estructura de soporte es mejor en pupa dental, relacionando la hidroxiapatita versus el colágeno en el cual se encontró que este último no favoreció adecuadamente el crecimiento celular frente a la hidroxiapatita que si lo hizo adecuadamente.

IX. DISCUSIÓN

La medicina regenerativa avanza a pasos agigantados gracias a la implementación de las nuevas tecnologías ya mencionadas que permiten la construcción cada vez más eficiente de estos biomateriales en un andamiaje más óptimo cada día denotando un campo prometedor en la investigación médica. Nos han mostrado un gran potencial como rama de inversión en la medicina regenerativa por lo que los estudios en este acápite siguen creciendo y sorprendiendo cada vez más por el ingenio en la que estudian la información.

Se destaca mucho las características extras que da el quitosano al combinarlo con colágeno agregando biocompatibilidad, haciéndolo biodegradable y por su increíble afinidad molecular con relativamente poca o nula reactividad negativa lo que lo convierte en el biomaterial más atractivo con el cual trabajar.

La presente revisión sistemática nos permitió definir que el principal método para formar el andamiaje es el obtenido por nanofibras impresas en 3D con electrohilado, el cual es simple, versátil y la obtención de las tintas pueden obedecer a los estándares aplicados al tejido con el cual se requiera trabajar, ya sea trabajar con biopolímeros de colágeno quitosano o hidroxiapatita o incluso la mezcla de estos y manejar a voluntad las características propias del mismo como es añadir flexibilidad, mayor reticulación o mayor o menor porosidad, adecuando la estructura de la misma según se necesite, además de manipular incluso hasta el diámetro del hilo en cuestión alcanzando dimensiones desde sub micras hasta nanómetros. Algunos autores señalan la importancia de añadir más o menos porosidades a las estructuras de soporte, incluso algunas propuestas señalan el uso de poros interconectados entre sí, aumentando el rendimiento mecánico y la relación del área-volumen-superficie trabajada.

Todas estas características relacionadas entre sí ayudan a la ingeniería tisular y a la medicina regenerativa a tener varias herramientas con las cuales se puede trabajar en múltiples tejidos de diferentes características entre sí, dichas características ayudan a presentar el patrón reticulado de colágeno quitosano para cicatrización de heridas, regeneraciones de piel y cartílago, por su flexibilidad y condrogénesis y, por otra parte, a la hidroxiapatita como el preferente para hueso y pulpa dental por sus características minerales en la osteoinducción y osteoconductividad. (28) (41) (49)

Los estudios sobre el quitosano nos indican la forma de procesamiento y producción del mismo que van básicamente en 3 formas polimórficas variando su grado de cristalinidad dándonos α , β y γ , sumado a esto se toma en cuenta también el grado de desacetilación y la masa molecular afectando en sus aplicaciones por sus diferentes propiedades, llegando a un consenso de fabricación en nanopartículas de quitosano unido al colágeno lo que le da propiedades ya especificadas además de mejorar su síntesis económica. (50)

En casi todos los estudios muestran sus resultados sobre análisis coste efectividad ya que estamos investigando sobre artículos descriptivos observacionales, nos hablan sobre la validez del uso de materias primas de síntesis no complicada y como ayudan a la salud por medio de la medicina regenerativa, mejorando las condiciones clínicas más rápidamente que las tecnologías antiguas como era los injertos, ya que al utilizar estructuras de soporte biocompatibles llegamos a imitar la matriz extracelular y acelerar el proceso de curación, sin embargo, en algunos, se hace un análisis coste beneficio, el cual, nos indica que es económicamente rentable trabajar con biomateriales ya que incrementan positivamente la calidad de vida de los pacientes con un menor coste en calidad de años de vida ganados.

La mayoría de estudios muestran resultados in vivo (80%) como in vitro (20%), los ensayos in vivo hablan sobre propiedades metabólicas de los compuestos, adhesión, proliferación, viabilidad de estirpes celulares, actividad antimicrobiana y depósito de calcio en andamiaje en el caso de hidroxiapatita. Además, sostenían una fuerte asociación en evaluar biocompatibilidad con el beneficiario por medio de métodos de inmunohistoquímica.

X. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática permitió mostrar los polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa. Se analizó sus usos tanto para el colágeno quitosano como para la hidroxiapatita, dando como resultado una creciente efectividad frente a los diferentes tejidos pero en especial, siendo los más mencionados en los artículos encontrados tejidos como piel, cartílago, hueso y hasta pulpa dental.

Gracias a esta investigación se logró describir cómo las diferentes estructuras de soporte tienen propiedades ventajosas al momento de regenerar y participar en la diferenciación celular, pudiendo hacer uso de las mismas de una manera rápida, ya que su obtención es relativamente sencilla ya que se encuentran hasta en la naturaleza, con una ventaja muy marcada frente a procedimientos antiguos y con un resultado óptimo al momento de evaluar la regeneración y rehabilitación del tejido lesionado.

El colágeno quitosano puede considerarse el biomaterial más versátil y utilizado en la medicina regenerativa por su extenso catálogo de aplicaciones, gracias a sus características descritas, a su facilidad de obtención y beneficio en la fabricación, a la cual se añaden compuestos como litio o cobre aumentando sus propiedades biológicas, físicas y mecánicas en la ingeniería de tejidos especialmente piel, cartílago y ligamentos, siendo estos los principales tejidos que requieren cuidado en la medicina regenerativa.

La hidroxiapatita por su parte se posiciona como la preferida en el caso de lesiones que involucren hueso por su mimetización con la matriz ósea dándole las características propias biológicas, así como de utilizarse en odontología en relación a la dentición. Ambas estructuras de soporte pueden además dotarse de extras como es el caso de añadir antibióticos como ciprofloxacino el cual se libera periódicamente mejorando sus características antibióticas.

XI. RECURSOS

Recursos humanos

Autor:

- ALEXANDER SEBASTIAN CABRERA ORTEGA

Director científico y asesor metodológico:

- ING. HORACIO GUTIERREZ ORTEGA

RECURSOS MATERIALES Y PRESUPUESTO

| Recursos humanos | Cantidad | Valor unitario US \$ | Valor total US \$ |
|---|-----------------|---------------------------------|------------------------------|
| Director científico | 1 | -- | ---- |
| Investigador (a) | 1 | -- | ---- |
| Recursos tecnológicos y materiales | | | |
| Plan de acceso a internet | 50 horas | 0,80 | 40,0 |
| Computadora | 1 | 600,00 | 80,0 |
| Impresora | 1 | 200,00 | 20,0 |
| Impresiones | 5 | 0,02 | 40,0 |
| Memory flash | 1 | 10,00 | 10,0 |
| CD | 1 | 1,00 | 1,0 |
| Hojas de papel bond | 1 resma | 5,00 | 5,0 |
| Acceso a bases científicas | 1 | 100,00 | 100,00 |
| Documentos digitales | 100 | 1,00 | 100,00 |
| Transporte | 4 | 5,00 | 20,0 |
| Tramites de titulación | 1 | 30,00 | 30,00 |
| Publicación | 1 | 1000,00 | 1000,0 |
| Total | | | 1446,0 |

CRONOGRAMA

| Actividades | Tiempo en meses | | | | | | Responsable |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| Presentación y aprobación de protocolo | X | | | | | | AUTOR |
| Revisión de los instrumentos de recolección de datos | | X | | | | | AUTOR |
| Recolección de datos | | X | X | | | | AUTOR |
| Análisis e interpretación de datos | | | X | | | | AUTOR |
| Elaboración y presentación de la información | | | | X | | | AUTOR |
| Redacción de conclusiones y recomendaciones | | | | X | | | AUTOR |
| Elaboración de informe final | | | | | X | | AUTOR |
| Presentación de informe final | | | | | | X | AUTOR |

Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega

| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE TITULACIÓN | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | MESES | | | | | | | | | | | |
| ACTIVIDADES | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Elaboración del protocolo de trabajo de titulación | X | | | | | | | | | | | |
| Aprobación del protocolo de trabajo de titulación | | X | | | | | | | | | | |
| Certificados del CEISH | | X | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de la investigación del trabajo de titulación | | | X | | | | | | | | | |
| Recolección de artículos científicos | | | X | | | | | | | | | |
| Cribado de inclusión y exclusión | | | X | X | | | | | | | | |
| Análisis de artículos seleccionados | | | X | X | | | | | | | | |
| Presentación de resultados | | | | X | | | | | | | | |
| Redacción de informe final | | | | X | | | | | | | | |
| Aprobación del informe final del trabajo de titulación | | | | | X | | | | | | | |

Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caroline Weinstein-Oppenheimer CAG. ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas, III CONGRESO DE INGENIERÍA DE TEJIDOS Y MEDICINA REGENERATIVA. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/2047>.
2. Y. V. Arias-Andrade LAV,JCSA. Scientia et Technica Año XXV, Nanocompuestos de Quitosano Aplicados al Campo de la Medicina Regenerativa. Una Revisión Sistemática. [Online].; 2020.. Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistaciencia/article/view/23411>.
3. Duc Dung Nguyen CHYLJL. Polímeros de carbohidratos, La ingeniería de las estructuras de soporte mediada por oxidación de microportadores basados en ácido hialurónico mejora la regeneración del estroma corneal. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861722005732>.
4. Shang Wang YZYS. Int J Biol Macromol, Rhubarb charcoal-crosslinked chitosan/silk fibroin sponge scaffold with efficient hemostasis, inflammation, and angiogenesis for promoting diabetic wound healing. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37689294/>.
5. Jacques Hernigou PV,JR. National Library of Medicine, Role of Scaffolds, Subchondral, Intra-Articular Injections of Fresh Autologous Bone Marrow Concentrate Regenerative Cells in Treating Human Knee Cartilage Lesions: Different Approaches and Different Results. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917689/>.
6. Arjan Hazegh Nikroo LJLW. National Library of Medicine, Switchable Control of Scaffold Protein Activity via Engineered Phosphoregulated Autoinhibition. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35765959/>.
7. Simone Micalizzi LRCG. National Library of Medicine, Multimaterial and multiscale scaffold for engineering enthesis organ. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37457943/>.
8. Gan Xu YZYG. National Library of Medicine, Nano-hybrid gradient scaffold for articular repair. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34564039/>.
9. Fei Xing ZC. Revista internacional de macromoléculas biológicas, Estructuras de soporte compuestas de quitina-hidroxiapatita-colágeno para la regeneración ósea. [Online].; 2021..

Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813021009880?via%3Dihub>.

10. José Becerra MR. National Library of Medicine, Membranas de quitosano-colágeno-hidroxiapatita para ingeniería de tejidos. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8786760/>.
11. Panneerselvam Jithendra JMMM. Revista internacional de macromoléculas biológicas, Estructura de soporte de colágeno-quitosano biopolimérico que contiene aloe vera para eficacia condrogénica en la ingeniería de tejidos de cartílago. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37482169/>.
12. Xuanliang Pan CT. Revista de investigación en materiales biomédicos. Parte B, Biomateriales aplicados, Optimización de un armazón de colágeno/quitosano reforzado con malla tejida de PLGA para la curación de defectos de la piel de espesor completo. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36367718/>.
13. Shijie Gabriel Kou LP. Carbohydrate polymers, Chitosan: A review of molecular structure, bioactivities and interactions with the human body and micro-organisms. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123764/>.
14. Ayşe Karakeçili SK. Appl Biochem Biotecnología, Optimización de las estructuras de soporte porosas reticuladas de quitosano/colágeno tipo I/nanohidroxiapatita para ingeniería de tejidos óseos. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543856/>.
15. Caterina Valentino BV. Revista internacional de macromoléculas biológicas, Desarrollo de formulaciones de estructuras de soporte porosas a base de colágeno/quitosano para la reparación y regeneración de heridas de la piel. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813023018949>.
16. Shoueir KR. Revista internacional de macromoléculas biológicas, Nanopartículas y nanocápsulas basadas en quitosano: descripción general, características fisicoquímicas, aplicaciones de una estructura de soporte nanofibrosa y bioimpresión. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813020349977?via%3Dihub>.
17. Xiangyu Gong ZW. bioRxiv : the preprint server for biology, Instant Assembly of Collagen for Scaffolding, Tissue Engineering, and Bioprinting. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37873099/>.

18. Pardis Keikhosravani HMG. Revista internacional de ciencias moleculares, Bioactividad y comportamiento antibacteriano de la hidroxiapatita dopada con litio nanoestructurada para su aplicación en estructuras de soporte óseas. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502124/>.
19. Giovanna Calabrese SP. Ciencia e ingeniería de materiales, Materiales para aplicaciones biológicas, Una nueva estructura de soporte porosa de hidroxiapatita nanoestructurada con Ag: estudio del efecto antibacteriano y citotoxicidad. [Online].; 2020.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254999/>.
20. Yuanzhang Tang YZ. Interfaces ACS Appl Mater, Una estructura de soporte de quitosano favorece la diferenciación mejorada y prolongada de las HiPSC en células similares al núcleo pulposo. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788694/>.
21. Shalini Dasgupta AG. Revista de investigación de materiales biomédicos, Estructuras de soporte no reticuladas de quitosano-colágeno-fibrinógeno con potencial de regeneración y vascularización de la piel. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36573698/>.
22. Shijie (Gabriel) Kou LP. Polímeros de carbohidratos, Quitosano: Una revisión de la estructura molecular, bioactividades e interacciones con el cuerpo humano y los microorganismos. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861722000364?via%3Dihub#s0065>.
23. Trials CCRoC. Treatment of severe intrauterine adhesions with umbilical cord mesenchymal stem cells/chitosan-collagen composite three-dimensional scaffold. [Online]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01908470/full?highlightAbstract=collagen%7Cchitosan%7Cscaffold>.
24. Sanapalli BKR. Revista árabe de química, Estructura de soporte compuesta de quitosano y colágeno cargada con ácido L-glutámico como medicina regenerativa para la curación acelerada de heridas diabéticas. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535222001575>.
25. Fendi Fendi BA. Bones, Desarrollo y aplicación de estructuras de soporte basadas en hidroxiapatita para la regeneración del tejido óseo: una revisión sistemática de la literatura. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328224000644>.

26. Shankar P. revista Internacional de Ciencias Dentales Odovtos, Desarrollo, caracterización y análisis de biocompatibilidad de una estructura de soporte de colágeno-gelatina-hidroxiapatita para la regeneración ósea guiada. [Online].; 2024.. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-34112024000300161&lang=es.
27. Marcelo Rodrigues Da Cunha ea. Revista de biomateriales funcionales, Evaluación in vivo de estructuras de colágeno y quitosano, asociadas o no con células madre, en la reparación ósea. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37504852/>.
28. Bohua Li YL,QH. Materiales biomédicos, Una estructura de soporte compuesta de nanohidroxiapatita dopada con cobre y litio poroso promueve la angiogénesis y la regeneración ósea en la reparación de la osteonecrosis de la cabeza femoral inducida por glucocorticoides. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/ac246e>.
29. Eamon J. Sheehy GJM. Revista de liberación controlada: revista oficial de la Sociedad de Liberación Controlada, Medicina regenerativa basada en mecanobiología: la liberación controlada de dosis del factor de crecimiento placentario a partir de una estruc funcionalizado basado. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811984/>.
30. Yingzheng Zhao HC. Avances en biomateriales, Estructura de soporte de hidroxiapatita porosa orquestado con recubrimientos bioactivos para una rápida reparación ósea. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2772950822004794?via%3Dihub>.
31. Sihan Zhang GZ. Polímeros de carbohidratos, La estructura de soporte porosa de nanofibras de quitosano con forma de raíz reticulado por genipina con colágeno tipo I y su compatibilidad con osteoblastos. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014486172200159X>.
32. Trials CCRoC. Effectiveness of Hydroxyapatite Reinforced Chitosan Hydrogel in Modulation of Osseointegration. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02801200/full?highlightAbstract=chitosan%7Cengin%7Ctissu%7Ccollagen%7Ctissue%7Cengineering>.
33. Trials CCRoC. Effectiveness of Hydroxyapatite Reinforced Chitosan Hydrogel in Modulation of Osseointegration. [Online].; 2024.. Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02801200/full?highlightAbstract=collagen%7Cchitosan%7Cscaffold>.

34. Abdollahi AAHR. Stem Cell Research and Therapy, Chitosan based extruded nanofibrous bioscaffold for local delivery of mesenchymal stem cells to improve diabetic wound healing. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85201424066&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=cl&cluster=scosubjabbr%2C%22MEDI%22%2Ct%2Bscolang%2C%22English%22%2Ct%2C%22Spanish%22%2Ct%2Bscosubtype%2C%22ar%22%2Ct&s=TITLE-ABS-KEY%28tissue+A>.
35. Nafiseh Jirofti MH. Revista Internacional de Macromoléculas Biológicas, Fabricación y caracterización de estructuras de soporte biocompatibles de quitosano, colágeno e hidroxiapatita cargados con crocina para impresión 3D, para aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572811/>.
36. Serdar Korpayev GK. Revista internacional de macromoléculas biológicas, Construcciones de tejido osteocondral biomimético basadas en quitosano/colágeno: un enfoque sin factores de crecimiento. [Online].; 2020.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320808/>.
37. Artemisa Palamidi IK. Revista Internacional de Farmacia, Optimización de estructuras de soporte impresas en 3D basados en gelatina de quitosano para aplicaciones de ingeniería de tejidos y administración de fármacos. [Online]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851732401010X>.
38. Barakzai SSM. Regenerative Engineering and Translational Medicine, Chitosan Scaffold Containing Periostin Can Accelerate Bone Defect Regeneration in Non-Weight-Bearing Conditions. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85135264403&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=cl&cluster=scosubjabbr%2C%22MEDI%22%2Ct%2Bscolang%2C%22English%22%2Ct%2C%22Spanish%22%2Ct%2Bscosubtype%2C%22ar%22%2Ct&s=TITLE-ABS-KEY%28tissue+A>.
39. Sousa AB,ÁAP. European Spine Journal, Chitosan 3D scaffolds with resolvin D1 for vertebral arthrodesis: a pilot study. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85153712747&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=cl&cluster=scosubjabbr%2C%22MEDI%22%2Ct%2Bscolang%2C%22English%22%2Ct%2C%22Spanish%22%2Ct%2Bscosubtype%2C%22ar%22%2Ct&s=TITLE-ABS-KEY%28tissue+A>.

[22English%22%2C%2C%22Spanish%22%2C%2Bscosubtype%2C%22ar%22%2C&s=TITLE-ABS-KEY%28tissue+A.](#)

40. Chong Chen ZHC. Materiales bioactivos, Impresión 3D de estructuras de soporte biológicas de exosomas/colágeno/quitosano derivadas de células madre neurales precondicionadas con interferón γ para la recuperación neurológica después de un traumatismo craneoencefálico. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X24001920>.
41. Nafiseh Jirofti MH. Revista Internacional de Macromoléculas Biológicas, Fabricación y caracterización de estructuras de soporte biocompatibles de quitosano, colágeno e hidroxiapatita cargados con crocina para impresión 3D, para aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572811/>.
42. H. Ait dijo HM. Revista internacional de macromoléculas biológicas, Métodos de fabricación, propiedades y posibles aplicaciones en la regeneración de tejido óseo de biocompositos de hidroxiapatita-quitosano: una revisión. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813023020445>.
43. Thunwa Binlath PH. Revista de investigación de materiales biomédicos. Parte A, Efectos del colágeno, el quitosano y la mezcla sobre las respuestas de los fibroblastos y las actividades angiogénicas en modelos in vitro 2D y 3D. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37222462/>.
44. Gabrielle Christine Bonetti Sallum CMS. Tecnologías y aplicaciones de polímeros de carbohidratos, Formación mejorada de la matriz ósea a través de un denso armazón lamelar de quitosano, colágeno tipo I y ácido hialurónico. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666893924001294>.
45. Hairui Suo JZ. Ingeniería de Matemáticas C Aplicaciones de Biología de Matemáticas, Impresión 3D a baja temperatura de compuestos de colágeno y quitosano para ingeniería de tejidos. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812591/>.
46. Praveen Ramakrishnan RR. International journal of biological macromolecules, Electrospun nanofibers of collagen and chitosan for tissue engineering and drug delivery applications: A review. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39793786/>.
47. Satyavrat Tripathi BNS. Materiales biomedicos, Diseño y evaluación de una estructura de soporte oxigenante de quitosano y colágeno cargada con ciprofloxacino para la ingeniería de tejidos cutáneos. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291087/>.

48. Xuechao Yang GH. Revista de investigación de materiales biomédicos. Parte A, El andamiaje de quitosano/colágeno que contiene ADN de la proteína morfogenética ósea-7 favorece la diferenciación de células madre de la pulpa dental in vitro e in vivo. [Online].; 2020.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22345091/>.
49. Peng Li XT. Investigación clínica oral, Una nueva estructura de soporte de hidroxiapatita porosa (pHAMG) mejora la angiogénesis y la osteogénesis alrededor de los implantes dentales al regular el microambiente inmunológico. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37843634/>.
50. Kamel R Shoueir NED. Revista Internacional de Macromoléculas Biológicas , Nanopartículas y nanocápsulas basadas en quitosano: descripción general, características fisicoquímicas, aplicaciones de una estructura de soporte nanofibrosa y bioimpresión. [Online].; 2020.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197477/>.

XIII. ANEXOS

Tabla 2. Clasificación de niveles de evidencia Oxford

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Tratamiento, prevención, etiología y daño | Pronóstico e historia natural | Diagnóstico | Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia | Estudios económicos y análisis de decisión |
|------------------------|--|---|--|--|--|---|
| A | 1a | RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria | RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones | RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos | RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas | RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1 |
| | 1b | EC individual con intervalo de confianza estrecho | Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validados en una sola población | Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico | Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento | Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad |
| B | 1c | Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados | Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno | Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico | Series de casos todos o ninguno | Análisis absoluto en términos de mayor valor o peor valor |
| | 2a | RS de estudios de cohortes, con homogeneidad | RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad | RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad | RS (con homogeneidad de estudios 2b y mejores) | RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2 |
| | 2b | Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad) | Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validadas | Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) | Estudios de cohortes retrospectivos o de seguimiento insuficiente | Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad |
| | 2c | Estudios ecológicos o de resultados en salud | Investigación de resultados en salud | | Estudios ecológicos | Auditorías o estudios de resultados en salud |
| | 3a | RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad | | RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad | RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores | RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores |
| 3b | Estudios de casos y controles individuales | | Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia | | Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles | |
| C | 4 | Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad | Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad | Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente | Serie de casos o estándares de referencia obsoletos | Análisis sin análisis de sensibilidad |
| D | 5 | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales" | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales" | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales" | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales" | Opinión de expertos sin evaluación crítica o basada en teoría económica o en "principios fundamentales" |

GPC: Guía de práctica clínica. Estudios con homogeneidad: se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.

Fuente: Mario Mella Sousa: Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. 2012

Tabla 3. Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia

| Niveles de calidad | Definición actual | Concepto anterior |
|--------------------|--|--|
| Alto | Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado | La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios |
| Moderado | Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado | Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto |
| Bajo | Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado | Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto |
| Muy bajo | Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado | Cualquier estimación es muy incierta |

Fuente: José Luis Aguayo-Albasini. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación.

Tabla 1. Análisis recopilación de resultados obtenidos en la Revisión Sistemática

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|----------------------------------|---|-----------------------|---|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|
| 1 | Fei Xing, Zhe Chi, Rongxue Yang | Estructuras de soporte compuestas de quitina-hidroxiapatita-colágeno para la regeneración ósea | Reino Unido | Estudio de características, porosidad, estabilidad, absorbencia de agua y resistencia a la compresión | Hidroxiapatita asociada a quitina y Colágeno quitosano | Andamiaje para reparación ósea. | Si cumplió resultados según objetivos planteados | Positivo |
| 2 | Ayşe Karakeçili, Serdar Korpayev | Optimización de estructuras de soporte porosas reticuladas de quitosano/colágeno tipo I/nanohidroxiapatita para ingeniería de tejidos óseos | Reino Unido | Se siguió un enfoque para identificar una estructura de soporte biocompuesta optimizado en términos de propiedades y estimulación de la diferenciación osteoblástica. | Quitosano/colágeno tipo I/nano hidroxiapatita | Ingeniería de tejidos óseos. | El de tipo colágeno quitosano tuvo mejores resultados en pruebas de resistencia mecánica, pero los de hidroxiapatita tienen mejor expresión | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|---|--|--|--|--------------------------------------|
| | | | | | | | osteogénica y mineralización | |
| 3 | José Becerra, Mariano Rodríguez | Membranas de quitosano-colágeno-hidroxiapatita para ingeniería de tejidos | Estados Unidos | El quitosano, el colágeno y la hidroxiapatita y su combinación como materiales compuestos cumplen con las propiedades requeridas de bioestimulación para la regeneración tisular. | Quitosano/colágeno/hidroxiapatita con diferentes concentraciones de los mismos | Regeneración y adhesión tisular en general | El colágeno quitosano logra una mejor adhesión tisular a mayor concentración de este y también baja citotoxicidad | Positivo |
| 4 | Kamel R Shoueir, Nagwa El-Desouky | Nanopartículas y nano cápsulas basadas en quitosano: descripción general, características fisicoquímicas, aplicaciones de una estructura de soporte nano | Países Bajos | Se discutieron los avances recientes en la síntesis, propiedades y aplicaciones del quitosano, el segundo biopolímero disponible en la naturaleza después de la celulosa. | El quitosano existe en tres formas polimórficas que difieren en su grado de cristalinidad (α , β y γ). | Medicina regenerativa de cartílago y hueso | Debido a su biocompatibilidad, biodisponibilidad, biodegradabilidad y síntesis económica, el quitosano es una estructura | Positivo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|-----------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| | | fibroso y bioimpresión | | | | | biopolimérica prometedora | |
| 5 | Yuanzhang Tang, Yang Zhou, Miqin Zhang | Una estructura de soporte de quitosano favorece la diferenciación mejorada y prolongada de las HiPSC en células similares al núcleo pulposo | Estados Unidos | Estructura de soporte 3D fabricado con quitosano de grado médico con un alto grado de des acetilación, La estructura de soporte presenta una estructura porosa altamente interconectada, una carga superficial casi neutra y una excepcional estabilidad a la degradación, lo que favorece la adhesión y proliferación celular | Colágeno Quitosano | Regeneración de disco inter vertebral | Mostraron mayores tasas de supervivencia celular y una mayor expresión génica asociada a la secreción de la matriz extracelular en condiciones que imitan el complejo microambiente de los discos intervertebrales | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|--------------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| 6 | Shalini Dasgupta, Ayan Gope, Anurup Mukhopadhyay | Estructuras de soporte no reticuladas de quitosano-colágeno-fibrinógeno con potencial de regeneración y vascularización de la piel. | Estados Unidos | Estructuras de soporte de quitosano-colágeno-fibrinógeno (CCF) mediante el método de liofilización sin usar reticulantes químicos. | Quitosano-colágeno-fibrinógeno (CCF) | Regeneración de tejidos dérmicos | Demostaron citocompatibilidad y una cicatrización más rápida en un ensayo de rascado in vitro de células de fibroblastos dérmicos adultos humanos primarios. | Negativo |
| 7 | Shijie Gabriel Kou, Linda Peters | Quitosano: Una revisión de la estructura molecular, bioactividades e interacciones con el cuerpo humano y los microorganismos. | Inglaterra | El quitosano posee numerosas propiedades deseables, como propiedades antimicrobianas y la promoción de la cicatrización de heridas, y se utiliza en diversas aplicaciones. | Quitosano | Propiedades biológicas del quitosano en el cuerpo | El quitosano demuestra numerosas bioactividades beneficiosas a través de múltiples mecanismos, es un polímero importante con un futuro | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|---|--|-----------------------|--|--------------------|---|--|--------------------------------------|
| | | | | | | | prometedor en la medicina. | |
| 8 | Thunwa Binlath, Pilaiwanwadee Hutamekalin | Efectos del colágeno, el quitosano y la mezcla sobre las respuestas de los fibroblastos y las actividades angiogénicas en modelos in vitro 2D y 3D | Estados Unidos | Modelos de estructuras de soporte 3D con mezcla a diferentes composiciones de colágeno y quitosano | Colágeno quitosano | Respuestas de los fibroblastos, alta tasa de proliferación y la disminución del área de la herida | Efectos regenerativos del colágeno, el quitosano y su combinación sobre fibroblastos y células endoteliales a nivel celular. | Negativo |
| 9 | Praveen Ramakrishnan, Ramakrishnan Ramprasath | Nanofibras electrohiladas de colágeno y quitosano para aplicaciones de ingeniería de tejidos y administración | Países Bajos | Nano fibras electro hiladas liberadoras de fármacos, compuestas por macromoléculas biológicas | Colágeno quitosano | Cicatrización de heridas, la regeneración cutánea, la ingeniería de tejido óseo y la | Eficacia de las nano fibras en la terapia contra el cáncer, la actividad antibacteriana, la | Positivo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|---|---|-----------------------|---|---|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| | | de fármacos: una revisión | | | | reparación neuronal | enzimática y las aplicaciones de biodetección | |
| 10 | Giovanna Calabrese, Salvatore Petralia, Domenico Franco | Una nueva estructura de soporte porosa de hidroxiapatita nanoestructurado con Ag: estudio del efecto antibacteriano y citotoxicidad | Países Bajos | Estructura principal del andamiaje con hidroxiapatita recubierta con plata | Método químico para la funcionalización de la estructura de soporte de Mg-hidroxiapatita (Mg-HA) con nanopartículas de Ag (NPs de Ag) | Regeneración tisular ósea | Los resultados muestran excelentes propiedades antibacterianas. | Negativo |
| 11 | Peng Li, Xi Tian, Xinzhu Zhou, Qiongyu Xun | Una nueva estructura de soporte de hidroxiapatita porosa (pHAMG) | Alemania | Estructura de soporte de hidroxiapatita (HA) porosa con una estructura de ranura de 25-30 μm (pHAMG) | Hidroxiapatita | Regeneración ósea y angiogénesis oral | Mejorar la osteogénesis ósea, la angiogénesis y la integración ósea de los | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--------------------------------|--|-----------------------|--|---|---|---|--------------------------------------|
| | | mejora la angiogénesis y la osteogénesis alrededor de los implantes dentales al regular el microambiente inmunológico. | | | | | implantes dentales de titanio | |
| 12 | Bohua Li, Yan Lei, Qinsheng Hu | Una estructura de soporte compuesta de nano hidroxapatita dopado con cobre y litio poroso promueve la angiogénesis y la regeneración ósea en la reparación de la | Estados Unidos | Estructuras de soporte porosas | Nano-hidroxapatita -cobre-litio (Cu-Li-nHA) | Promover las funciones de osteogénesis y angiogénesis | Se caracterizaron las propiedades fisicoquímicas de la estructura de soporte y se probaron sus efectos osteogénicos y angiogénicos mediante una serie de experimentos | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|---|--|-----------------------|---|--------------------|------------------------------|---|--------------------------------------|
| | | osteonecrosis de la cabeza femoral inducida por glucocorticoides. | | | | | in vitro e in vivo | |
| 13 | Pardis Keikhosravani, Hossein Maleki-Ghaleh | Bioactividad y comportamiento antibacteriano de la hidroxiapatita dopada con litio nanoestructurada para su aplicación en estructuras de soporte óseas | Suiza | Estructura de soporte biocompatible y antimicrobiana | Hidroxiapatita | Regeneración ósea | Se demostró una correcta regeneración ósea, propiedades antimicrobianas | Negativo |
| 14 | Yingzheng Zhao, Hangbo Chen, Kunjie Ran | Estructura de soporte de hidroxiapatita porosa orquestado con | Países Bajos | Estructura de soporte porosa biocerámica con tamaños de poro de 200-400 μm | Hidroxiapatita | Corrección de defectos óseos | Se demostró que la hidroxiapatita ayuda a la correcta | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|---|---|--|--------------------------------------|
| | | recubrimientos bioactivos para una rápida reparación ósea | | | | | diferenciación y regeneración celular ósea | |
| 15 | Eamon J. Sheehy, Gregory J. Miller, Isabel Amado | Medicina regenerativa basada en mecanobiología: la liberación controlada de dosis del factor de crecimiento placentario a partir de una estructura de soporte funcionalizada basado en colágeno promueve la angiogénesis y acelera la | Países bajos | Estructura de soporte porosa | Estructura de soporte de colágeno/hidroxapatita | Regeneración y curación de defectos óseos | Establecido que el factor de crecimiento placentario (PGF) es un gen mecánicamente aumentado que promueve la angiogénesis a dosis más altas y la osteogénesis a dosis más bajas. | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|---|---|-----------------------|--|--|--------------------------|---|--------------------------------------|
| | | curación de defectos óseos. | | | | | | |
| 16 | Satyavrat Tripathi, Bhisham Narayan Singh | Diseño y evaluación de una estructura de soporte oxigenante de quitosano y colágeno cargado con ciprofloxacino para la ingeniería de tejidos cutáneos | Inglaterra | Estructura de soporte porosa | Colágeno quitosano con ciprofloxacino o liberador de oxígeno | Cicatrización de heridas | La estructura de soporte tiene propiedades adecuadas de adhesión y migración celular para fibroblastos y de propiedades antimicrobianas | Negativo |
| 17 | Xiangyu Gong, Zhang Wen, Zixie Liang, Hugh Xiao | Ensamblaje instantáneo de colágeno para andamiaje, ingeniería de | Estados Unidos | Andamiaje poroso | Conjunto de métodos de biopatrón, denominado Ensamblaje Rápido | Tejidos cardiacos | Demostramos aplicaciones notables, incluida la ingeniería de organoides | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|---|---------------------------|---|--------------------------------------|
| | | tejidos y bioimpresión | | | Ajustable de Elementos Colágenos | | macroscópicos, la bioimpresión 3D rápida de forma libre, el modelo de ventrículo cardíaco contráctil | |
| 18 | Panneerselvam Jithendra, Jamal Moideen Muthu Mohamed | Estructura de soporte de colágeno-quitosano biopolimérico que contiene aloe vera para eficacia condrogénica en la ingeniería de tejidos de cartílago. | Países bajos | Estructura de soporte porosa | Colágeno-quitosano mezclado con aloe vera (COL-CS-AV) utilizando condrocitos articulares en condiciones estándar. | Regeneración condrogénica | Los resultados de estos estudios demostraron que la estructura de soporte COL-CS-AV presenta mayor eficacia comedogénica, podría ser un candidata adecuada para la ingeniería | Negativa |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|--|-----------------------|--|--|---|--|--------------------------------------|
| | | | | | | | tisular del cartílago. | |
| 19 | Nafiseh Jirofti, María Hashemi, Ali Moradi | Fabricación y caracterización de estructuras de soporte biocompatibles de quitosano, colágeno e hidroxiapatita cargados con crocina para impresión 3D, para aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos. | Países Bajos | Estructuras de soporte estructurales porosas interconectadas | Colágeno quitosano e hidroxiapatita cargados con crocina | Regeneración ósea | La adición de Cro mostró un impacto significativo en la resistencia de las estructuras de soporte fabricadas y reduce su toxicidad | Negativo |
| 20 | Hairui Suo, Jiaying Zhang | Impresión 3D a baja temperatura de compuestos de colágeno y quitosano para | Países Bajos | Estructuras de soporte impresos en 3D con colágeno quitosano | Colágeno quitosano | Regeneración tisular ósea preferentemente | El quitosano pudo disminuir el índice de hinchamiento de las | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|--|-----------------------|--|----------------------|-----------------|---|--------------------------------------|
| | | ingeniería de tejidos | | | | | estructuras de soporte impresas, mientras que su tasa de degradación aumentó con la proporción de colágeno y quitosano. | |
| 21 | Marcelo Rodrigues Da Cunha, Fernanda Latorre Melgaço Maia , Amilton Iatecola | Evaluación in vivo de estructuras de colágeno y quitosano, asociadas o no con células madre, en la reparación ósea | Suiza | Estructura de soporte porosa de biopolímeros | Colágeno y quitosano | Reparación ósea | Mostró que la formación ósea se produjo de forma centrípeta, comenzando desde los bordes y progresando hacia el centro del defecto en todos los grupos. | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|--|---|--|--------------------------------------|
| 22 | Serdar Korpayev, Gülşah Kaygusuz, Murat Şen | Construcciones de tejido osteocondral biomimético basadas en quitosano/colágeno: un enfoque sin factores de crecimiento | Países Bajos | Estructura de soporte porosa | Colágeno y quitosano miméticas multicapa/multicomponente | Sustitución de tejido osteocondral afectado | Favoreció la proliferación celular en un cultivo de pre osteoblastos MC3T3-E1 y condrocitos ATDC5 | Negativo |
| 23 | Catalina Valentino, Bárbara Vigani, Gaia Zucca | Desarrollo de formulaciones de estructuras de soporte porosas a base de colágeno/quitosano para la reparación y regeneración de heridas de la piel. | Países Bajos | Estructuras de soporte reticulada y porosa | Colágeno quitosano | Reparación de heridas de la piel | Los ensayos in vitro e in vivo en una línea celular modelo de fibroblastos demostraron la biocompatibilidad, la biomimetismo y la seguridad de la estructura de soporte. | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|-----------------------------|--|-----------------------|--|--|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| 24 | Xuechao Yang, Guangli Han | El andamiaje de quitosano/colágeno que contiene ADN de la proteína morfogenética ósea-7 favorece la diferenciación de células madre de la pulpa dental in vitro e in vivo. | Estados Unidos | Estructuras de soporte porosas | Colágeno quitosano | Regeneración cartílago periodontal | Mostraron mejores propiedades de proliferación y comportamientos de diferenciación odontoblástica que las células en estructuras de soporte puras. | Negativa |
| 25 | Xuanliang Pan, Chuangang Tú | Optimización de un almacén de colágeno/quitosano reforzado con malla tejida de PLGA para la curación de defectos de la | Estados Unidos | Estructura de soporte poroso liofilizado | Colágeno quitosano con malla tejida ácido poli(láctico-co-glicólico) | Reparación de defectos cutáneos | Se observó reepitelización y angiogénesis en todos los grupos animales con el tratamiento de tres tipos de estructuras de | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|---|---|-----------------------|--|--|--|---|--------------------------------------|
| | | piel de espesor completo | | | | | soporte de PCCS | |
| 26 | Gabrielle Christine Bonetti Sallum , Catharina Marques Sacramento | Formación mejorada de la matriz ósea a través de un denso armazón lamelar de quitosano, colágeno tipo I y ácido hialurónico | Reino Unido | Estructura de soporte porosa | Colágeno quitosano y ácido hialuronato | Regeneración ósea | Propiedades osteo inductoras y óseo regeneradoras | Negativo |
| 27 | Chong Chen , Zhe-Han Chang | Impresión 3D de estructuras de soporte biológicas de exosomas/colágeno/quitosanos derivados de células madre | Reino Unido | Exosomas de células madre neuronales (CMN) | Colágeno quitosano | Regeneración neurológica postraumática | Mostró una potente capacidad para promover la diferenciación de las CMN y | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|--|--|---|--------------------------------------|
| | | neurales prea condicionados con interferón γ para la recuperación neurológica después de un traumatismo craneoencefálico . | | | | | reducir la neuro inflamación. | |
| 28 | Shalini Dasgupta, Kolimi Prashanth Reddy | Las estructuras de soporte de quitosano/colágeno/fibrinógenos incorporados con vitamina D3 promueven la angiogénesis y la transición endotelial a través de las vías HIF-1/IGF- | Reino Unido | Estructura de soporte porosa | Quitosano-colágeno-fibrinógeno-D3 (CCF-D3) | Regeneración mediante angiogénesis en pulpa dental | Las estructuras de soporte CCF-D3 sembrados con células promueven la transición de células mesenquimales a endoteliales | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|--|-------------------------------|---|--|--------------------------------------|
| | | 1/VEGF en las células madre de la pulpa dental. | | | | | | |
| 29 | Caterina Valentino, Barara Vigani | Desarrollo de formulaciones de estructuras de soporte porosas a base de colágeno/quitosa no para la reparación y regeneración de heridas de la piel. | Reino Unido | Estructuras de soporte reticulados porosas | Colágeno quitosano | Regeneración de heridas en la piel (ulceras crónicas) | Se encontró que el método de ultrasonificación era el método de reticulación ideal debido a su capacidad para el mejor compromiso entre propiedades mecánicas y comportamiento elástico. | Negativo |
| 30 | Sihan Zhang, Guanglei Zhao | La estructura de soporte porosa de nanofibras de | Estados Unidos | Estructura de soporte porosa | Colágeno quitosano y genipina | Regeneración ósea | Se aplicó con éxito como biomaterial de | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|----------------------------|--|-----------------------|--|--|---------------------------------------|---|--------------------------------------|
| | | quitosano con forma de raíz reticulado por genipina con colágeno tipo I y su compatibilidad con osteoblastos | | | | | soporte para el cultivo de células óseas in vitro. | |
| 31 | Bharat Kumar ReddSanapalli | Estructura de soporte compuesta de quitosano y colágeno cargado con ácido L-glutámico como medicina regenerativa para la curación acelerada de | Emiratos Árabes | Estructura de soporte porosa | Colágeno quitosano y ácido l-glutámico | Regeneración de heridas en diabéticos | Cumplió con los requisitos en términos de resiliencia mecánica, hinchamiento, porosidad, biodegradación, liberación controlada, biocompatibilidad y propiedades antibacterianas | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------|--|-------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| | | heridas diabéticas. | | | | | y antiinflamatorias. | |
| 32 | Artemisa Palamidi Ioanna Koumentakou | Optimización de estructuras de soporte impresas en 3D basados en gelatina de quitosano para aplicaciones de ingeniería de tejidos y administración de fármacos | Estados Unidos | Estructura de soporte porosa impresa en 3D | Colágeno quitosano y gelatina | Regeneración de tejidos óseos | Se determinaron las condiciones óptimas para la extrusión y la resolución de impresión | Positivo |
| 33 | Fendi Fendi , Bualkar Abdullah | Desarrollo y aplicación de estructuras de soporte basadas en hidroxiapatita para la regeneración del | Reino Unido | Estructuras de soporte porosas | Hidroxiapatita | Regeneración ósea, defectos óseos críticos | La hidroxiapatita demuestra mejores propiedades osteoinductoras | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--------------------|---|-----------------------|--|---|-------------------|---|--------------------------------------|
| | | tejido óseo: una revisión sistemática de la literatura | | | | | y oste regeneradoras | |
| 34 | H. Ait, H. Mabroum | Métodos de fabricación, propiedades y posibles aplicaciones en la regeneración de tejido óseo de biocompositos de hidroxiapatita- quitosano: una revisión | Reino Unido | Estructura de soporte porosa | Biopolímero de hidroxiapatita (HA) y quitosano (CS) | Regeneración ósea | Los biomateriales compuestos de HA-CS pueden servir no solo como estructura de soporte para la regeneración ósea, sino también como transportadores de fármacos | Positivo |
| 35 | Preethi Shankar | Desarrollo, caracterización y análisis de biocompatibilidad | Costa Rica | Estructura de soporte porosa rugoso superficial | Colágeno gelatina e hidroxiapatita | Regeneración ósea | Análisis de biocompatibilidad positiva para | Positivo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|---|---|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| | | d de una estructura de soporte de colágeno-gelatina-hidroxiapatita para la regeneración ósea guiada | | | | | regeneración ósea | |
| 36 | Cochrane Central Register of Controlled Trials | Effectiveness of Hydroxyapatite Reinforced Chitosan Hydrogel in Modulation of Osseointegration | Estados Unidos | Estructura de soporte porosa | Colágeno quitosano, gelatina, celulosa y alginato | Regeneración de implantes dentales | Las propiedades de la estructura de soporte favorecen la regeneración de defectos dentales | Negativo |
| 37 | Cochrane Central Register of Controlled Trials | Treatment of severe intrauterine adhesions with umbilical cord mesenchymal | Estados Unidos | Estructura de soporte porosa de células madre del cordón umbilical y colágeno quitosano | Colágeno quitosano | Mejorar pacientes con adhesiones | Resultados discutibles por múltiples incongruencias en la selección | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| | | stem cells/chitosan-collagen composite three-dimensional scaffold | | | | intrauterinas severas | de mujeres aptas | |
| 38 | Cochrane Central Register of Controlled Trials | Eficacia del hidrogel de quitosano reforzado con hidroxiapatita en la modulación de la osteointegración | Estados Unidos | Implante de andamiaje intraalveolar | Quitosano e hidroxiapatita | Regeneración dental | Se observó una mejoría notable en la regeneración de pulpa dental | Negativo |
| 39 | Abdollahi, Alyeh; Aghayan, Hamid Reza | Chitosan based extruded nanofibrous bioscaffold for local delivery of mesenchymal stem cells to | Estados Unidos | Estructura de soporte porosa cargado con células madre mesenquimatosas | Colágeno quitosano | Regeneración de heridas en diabéticos | Se observó que el uso de células madre en andamiaje para curación de heridas de la piel ayudó significativamente a una rápida | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--|---|-----------------------|--|--------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| | | improve diabetic wound healing | | | | | curación de las mismas en paciente diabéticos | |
| 40 | Vasconcelos, Daniela P.; Costa, Madalena | Chitosan 3D scaffolds with resolvin D1 for vertebral arthrodesis: a pilot study | España | Estructuras de soporte porosas impresas en 3D | Colágeno quitosano | Regeneración de artrodesis vertebral | Se observó el impacto en las nuevas maneras de optar por regeneración ósea y sus aplicaciones | Negativo |
| 41 | Barakzai, Shogoofa, Barakzai S.; Salehiamin, Mehdi | Chitosan Scaffold Containing Periostin Can Accelerate Bone Defect Regeneration in Non-Weight-Bearing Conditions | Reino Unido | Estructura de soporte porosa impresa en 3D | Colágeno quitosano y periostio | Regeneración de defectos óseos severos | Se observaron buenos resultados en el estudio además de comparar la característica de la estructura de soporte en materiales biodegradables una vez que se | Negativo |

| <i>No. De Artículo</i> | <i>Autor</i> | <i>Tema</i> | <i>País localidad</i> | <i>Características de la estructura de soporte</i> | <i>Composición</i> | <i>Usos</i> | <i>Efectividad</i> | <i>Coste beneficio (EFECTIVIDAD)</i> |
|------------------------|--------------|-------------|-----------------------|--|--------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| | | | | | | | cumple su función | |

Fuente: Alexander Sebastián Cabrera Ortega

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Alexander Sebastián Cabrera Ortega portador de la cédula de ciudadanía N° 0302849880. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Polímeros biocompatibles basados en hidroxiapatita y colágeno quitosano aplicados al campo de la medicina regenerativa: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 16 de junio de 2025



F:

Alexander Sebastián Cabrera Ortega

C.I. 0302849880