



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y
BIOTECNOLOGÍA
CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA



**Aplicación de la ingeniería de tejidos en el desarrollo de válvulas
cardíacas y miocardio**

Trabajo de Titulación, modalidad proyecto de investigación, presentado como requisito previo a la obtención del Título de Ingeniera Bioquímica otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología

Autor: Karen Nicole Coronel Dávila

Tutor: Ph.D. Lorena de los Ángeles Núñez Villacís.

Ambato - Ecuador

Marzo 2022

APROBACIÓN DEL TUTOR

PhD. Lorena de los Ángeles Núñez Villacís

CERTIFICA

Que el presente trabajo de titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la Modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que corresponde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología

Ambato, 07 de febrero de 2022

.....
PhD. Lorena de los Ángeles Núñez Villacís

180425690 - 5

TUTOR

DECLARACION DE AUTENTICIDAD

Yo, Karen Nicole Coronel Dávila, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Bioquímica, son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas



.....
Coronel Dávila Karen Nicole

180356480 – 4

AUTOR

APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos Profesores Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato. Para consistencia firman:

.....
Dra. Liliana Alexandra Cerda Mejía

180414808 - 6

Presidente del tribunal

.....
Dr. Mg. Cristian Fernando Galarza Galarza

180316027 - 2

Firmado electrónicamente por:

IRVIN RICARDO

.....
Dr. Irvin Ricardo Tubón Usca

060425035 - 7

Ambato, 11 de marzo de 2022

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este trabajo de titulación o parte de él, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación según las normas de la institución.

Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



.....
Karen Nicole Coronel Dávila

C.I.180356480- 4

AUTOR

DEDICATORIA

“La gratitud es la memoria del corazón”

Anónimo

Dedico las páginas de este escrito a mi madre, quien siempre está apoyándome en todas las etapas de mi vida con todo su amor, sin ti no lo hubiera logrado. También a mi padre por todos sus consejos y guías.

A mis abuelos y tíos por ayudarme a cumplir con este sueño tanto con su cariño como con su apoyo económico.

A mis amigas, amigos y pareja por los consejos, los buenos momentos y la compañía haciendo más ameno el camino, ustedes son mi segunda familia.

A mi tutora por confiar en mí y guiarme en este proceso con paciencia.

Y a todos aquellos no mencionados que se mantuvieron conmigo y me ayudaron a lograr esta gran meta.

Todo su esfuerzo y el mío hizo hicieron que este proyecto sea posible.

AGRADECIMIENTO

“Los retos hacen la vida interesante, superarlos hace que tenga sentido”

Joshua J. Marine

Mirar al pasado y ver todo el camino recorrido es algo que me enorgullece, no solo por los logros, sino por los fracasos y equivocaciones que, si dolieron entonces, hoy son la base de lo que aprendí, de lo que soy y de lo que me llevó hasta este punto.

Le agradezco a mi familia por sostenerme cuando sentía que no lo iba a lograr, sobre todo a mi mamá por ser incondicional, por amarme y ofrecerme su apoyo en absolutamente todas las metas que me he propuesto, por devolverme la confianza en mí misma.

A mis mejores amigas, y pareja por creer en mí y darme todo el apoyo que necesitaba cuando yo no me sentía suficiente, no solo en mis estudios sino en mi vida en general

Le doy gracias a mi tutora y a todos los docentes que me instruyeron a lo largo de mi vida universitaria, sin todo lo que me enseñaron, no sería la misma persona ni hubiera logrado llegar hasta aquí.

Muchas gracias a todos por hacer posible la culminación de una etapa más de mi vida y por no dejar que me rinda ante los retos que tuve que superar.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
1.CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1. Antecedentes investigativos	3
1.1.1. Anatomía y fisiología del corazón	3
1.1.2. Enfermedades cardiacas	4
1.1.3. Trasplantes de válvulas cardiacas y miocardio	5
1.1.4. Ingeniería de tejidos cardiacos	7
1.1.4.1. Tipos de células usadas y sus fuentes	9
1.1.4.2. Biomateriales usados y sus fuentes.....	10
1.1.5. Limitaciones.....	13
1.2. Objetivos.....	13
1.2.1. Objetivo general	13
1.2.2. Objetivos específicos	14
2.CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	16
2.1. Materiales	16
2.2. Métodos	16
3.CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
3.1. Presentación y análisis de resultados.....	20
3.1.1. Necesidades biomédicas actuales en el uso de trasplantes.....	20
3.1.2. Principales métodos usados en la elaboración <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> de válvulas cardiacas y miocardio	32
3.1.3. Evaluación de los métodos usados en la elaboración de válvulas cardiacas y miocardio y su aplicación mediante el análisis de estudios preclínicos.	40
3.1.3.1. Evaluación de los métodos usados en la elaboración del miocardio y su aplicación mediante el análisis de estudios preclínicos	41
3.1.3.2. Evaluación de los métodos usados en la elaboración de válvulas cardiacas y su aplicación mediante el análisis de estudios preclínicos	48
3.2. Discusión de los resultados	54
4.CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	59

4.1. Conclusiones.....	59
4.2. Recomendaciones.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la cardiomioplastía celular	34
Tabla 2. Ventajas y desventajas de la descelularización.....	35
Tabla 3. Ventajas y desventajas de la inyección de andamios	37
Tabla 4. Ventajas y desventajas de la inyección de andamios con biomateriales.....	37
Tabla 5. Ventajas y desventajas de células madre y biomateriales.....	38
Tabla 6. Ventajas y desventajas de la bioimpresión 3D.....	40
Tabla 7. Comparación de los métodos usados en la elaboración <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> de miocardio.....	41
Tabla 8. Costos de los métodos usado en la regeneración de miocardio	42
Tabla 9. Tiempo de ejecución de los métodos usado en la regeneración de miocardio y válvulas cardíacas.....	43
Tabla 10. Nivel de funcionalidad de los métodos usado en la regeneración de miocardio	46
Tabla 11. Nivel de dificultad de ejecución de los métodos usado en la regeneración de miocardio.....	47
Tabla 12. Comparación de los métodos usados en la elaboración <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> de válvulas cardíacas.....	48
Tabla 13. Costos de los métodos usado en la regeneración de válvulas cardíacas	49
Tabla 14. Nivel de funcionalidad de los métodos usado en la regeneración de válvulas cardíacas.....	52
Tabla 15. Nivel de dificultad de ejecución de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardíacas.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del corazón.....	3
Figura 2. Comparación por etnia de las personas en espera de un trasplante cardíaco vs la cantidad de donadores de miocardio durante el 2020 (a nivel mundial).....	21
Figura 3. Comparación de los trasplantes cardíacos compatibles e incompatibles durante los años 1999 a 2018.....	22
Figura 4. Comparación por etnias de los trasplantes cardíacos realizados de acuerdo al estado de salud del donador (a nivel mundial).....	23
Figura 5. Porcentaje de donantes cardíacos de acuerdo a la edad a nivel mundial.	24
Figura 6. Comparación de los niveles de consentimiento ante la realización de trasplantes en cada país (2014 – 2015).....	25
Figura 7. Porcentaje de incidencia de enfermedades cardíacas en Latinoamérica desde el año 2008 al 2017.....	26
Figura 8. Porcentaje de incidencia del rechazo de trasplantes de miocardio.	27
Figura 9. Porcentaje de incidencia de vasculopatía en trasplantes de miocardio.....	28
Figura 10. Porcentaje de incidencia de disfunción del injerto en trasplantes de miocardio.	29
Figura 11. Porcentaje de incidencia de infección en trasplantes de miocardio.....	30
Figura 12. Porcentaje de incidencia de células cancerígenas en trasplantes de miocardio.	31
Figura 13. Comparación del porcentaje de incidencia de los problemas de trasplantes cardíacos.....	32
Figura 14. Procedimiento de la cardiomioplastia celular.....	34
Figura 15. Procedimiento de la descelularización cardíaca.	36
Figura 16. Procedimiento de implantación de los soportes cardíacos.	38
Figura 17. Inyección de andamios hechos a partir de biomateriales y también hechos a partir de una combinación de biomateriales y células madre.	39
Figura 18. Procedimiento de la Bioimpresión 3D.....	40
Figura 19. Costo de los métodos usados en la regeneración de miocardio.....	42

Figura 20. Tiempo de ejecución de las técnicas de ingeniería de tejidos.	43
Figura 21. Funcionalidad de los métodos usados en la regeneración de miocardio.	44
Figura 22. Dificultad de implantación de los métodos usados en la regeneración de miocardio.....	45
Figura 23. Costo de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardíacas.....	49
Figura 24. Funcionalidad de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardíacas.	50
Figura 25. Dificultad de implantación de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardíacas.....	51

RESUMEN

El uso de trasplantes cardiacos es cada vez más habitual debido al incremento de enfermedades miocárdicas. Desafortunadamente el número de donantes de miocardio es bajo y la ciencia está buscando otras alternativas que permitan obtener este órgano o partes del mismo. El objetivo de esta investigación fue analizar la aplicación de la ingeniería de tejidos para el desarrollo de válvulas cardiacas y miocardio, como una alternativa al escaso número de donantes.

En esta investigación se analizó la incidencia de problemas cardiacos a nivel mundial obteniendo un mayor porcentaje de enfermedades cardiacas en la etnia caucásica, Además, se identificaron ocho causas que influyen en el bajo número donantes de miocardio, siendo la incompatibilidad y percepciones sociales las más influyentes. Igualmente se analizaron los problemas que se dan al realizar trasplantes miocárdicos y se encontró a las infecciones como el problema más común. Posteriormente, se investigaron y compararon las alternativas que la ingeniería de tejidos está desarrollando para contribuir en la superación de estos problemas. En la actualidad se han descrito seis métodos que podrían utilizarse ya que tienen la ventaja de usar varios tipos de células y biomateriales que se adaptan al sistema del individuo. Al comparar estas técnicas tanto para desarrollo de miocardio como de válvulas cardiacas se obtuvo que la cardiomioplastía celular es de las mejores opciones por su bajo costo, buena funcionalidad y fácil implementación. En conclusión, la Ingeniería de tejidos está abriendo nuevas puertas para el desarrollo de órganos complejos y de esta manera salvar más vidas.

Palabras clave: Investigación bibliográfica, Ingeniería de tejidos, miocardio bioartificial, válvulas cardiacas, trasplantes, bioprótesis, células madre, biomateriales, biomedicina, enfermedades cardiovasculares, *in vivo*, *ex vivo*.

ABSTRACT

Heart transplants are becoming more common medical procedure due to an increase in myocardial diseases. Unfortunately, the current number of myocardial donors is low and science is looking for other alternatives to obtain this organ or parts of it. The aim of this research was to analyze the application of tissue engineering for the development of heart valves and myocardium, as an alternative to the limited number of donors.

This research analyzed the incidence of heart problems worldwide, obtaining a higher percentage of heart diseases in the Caucasian ethnic group. In addition, eight causes that influence the low number of available myocardial donors were identified, of which incompatibility and social perceptions were the most featured. Likewise, the problems that can occur when performing myocardial transplants were analyzed and it was found that infections are the most common problem. Subsequently, the alternatives that tissue engineering is developing to help overcoming these problems were investigated and compared. Currently six methods have been described that could be used as they have the advantage of using different types of cells and biomaterials that are adapted to individual's system. When comparing these techniques for both myocardium and heart valve development, it was found that cellular cardiomyoplasty is one of the best options to replace transplants due to its low cost, good functionality and easy implementation. In conclusion, tissue engineering is opening new doors for the development of complex organs and thus saving more lives.

Keywords: Bibliographic research, tissue engineering, bioartificial myocardium, heart valves, transplants, bioprotheses, stem cells, biomaterials, biomedicine, cardiovascular diseases, *in vivo*, *ex vivo*

1. CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes investigativos

1.1.1. Anatomía y fisiología del corazón

El corazón, también llamado miocardio, se considera un músculo hueco que se encuentra ubicado dentro de la caja torácica, está sostenido por el diafragma con una ligera inclinación hacia la izquierda, se rodea de un tejido protector llamado pericardio que se adhiere a otros tejidos cercanos (los pulmones, la columna vertebral y el diafragma) (Saturno, 2017).

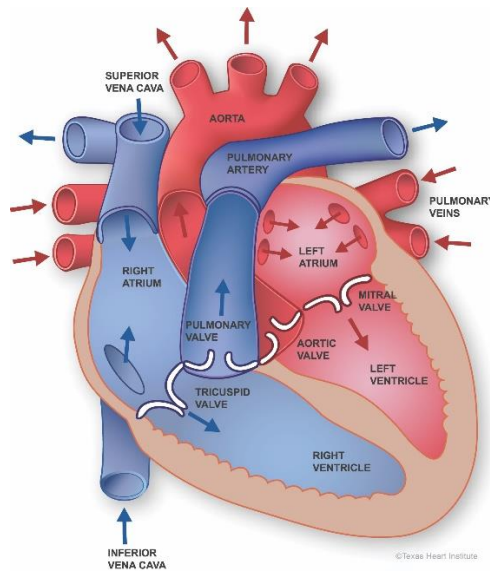


Figura 1. Anatomía del corazón.
Fuente: (Zhong et al., 2019)

Como se muestra en la figura 1, de manera externa el miocardio asemeja una figura de cono invertido, en donde se pueden observar los conductos sanguíneos en la parte inferior (venas cavas y pulmonares; la válvula aórtica; y la arteria pulmonar y coronaria) (Zhong et al., 2019). De manera interna posee 4 cavidades, 2 que reciben sangre llamadas aurículas y 2 que liberan sangre denominas ventrículos los cuales están conectados por las

válvulas mitral y tricúspide respectivamente (**Arangocillo, 2017**). A nivel celular, el corazón está formado por diferentes tipos de células, de entre ellas se puede nombrar a los cardiomiocitos (que pueden ser auriculares y ventriculares), estas células son excitadas a partir de estímulos eléctricos (**Anderson et al., 2004**); generando en respuesta contracciones producidas por las enzimas actina y miosina que funcionan en presencia de calcio dando lugar a los latidos (**Shchepkin et al., 2017**). El miocardio cumple un ciclo cardíaco que consiste en 2 fases, la primera es la sístole en donde se eyecta sangre con ayuda de los ventrículos (cuya función es la de impulsar) y la segunda es la diástole en donde el corazón se abastece de la misma una vez que ha recorrido todo el organismo con ayuda de las aurículas (cuya función es recibir sangre) (**García, 2017**).

A partir del ciclo cardíaco se pueden describir las funciones más importantes del corazón que son las de abastecer al resto de órganos de oxígeno y nutrientes, además de recoger los desechos producidos durante el metabolismo humano, todo esto a partir del flujo de sangre constante que se da gracias al bombeo (**Puentes et al., 2017**). El ciclo se da de la siguiente manera: Durante la diástole, la sangre (que ya pasó por todo el cuerpo arrastrando desechos) ingresa a través de las venas cavas a la aurícula del lado derecho, luego es impulsada por la válvula tricúspide al ventrículo derecho y desde este punto se emana a los pulmones a través de la arteria pulmonar en donde se realiza el cambio de gases (de dióxido de carbono a oxígeno) (**Dini et al., 2013**). Mientras que, durante la sístole, la sangre vuelve al corazón, ingresando a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares, con ayuda de la válvula mitral entra al ventrículo izquierdo y se bombea desde allí hasta la válvula aórtica, en donde es distribuida hacia el resto del organismo (**Torrent et al., 2005**).

En base a la información planteada, el miocardio cumple un rol vital en el organismo, sin embargo, es bastante común que existan anomalías que interfieran con su funcionamiento dando origen enfermedades y patologías cardíacas (**Mohan et al., 2019**).

1.1.2. Enfermedades cardíacas

Las enfermedades cardiacas hacen referencia a cualquier afección o anomalía que le afecte al miocardio y sus componentes; lo cual provoca lo que se conoce como insuficiencia cardiaca, que es la incapacidad del miocardio de suministrar sangre correctamente al resto del organismo (**Haq et al., 2018**). Actualmente los casos de insuficiencia cardiaca han ido incrementando hasta ser considerada una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial (**Bowen et al., 2020**); muchas de las enfermedades que la provocan pueden deberse a factores ambientales (estilo de vida), genéticos (hereditarios o debido a anomalías en los genes) o personales (edad, sexo, complexión) (**Torrades & Pérez, 2017**). Dentro de estas enfermedades, se encuentran la miocardiopatía hipertrófica y miocardiopatía dilatada, que se tratan de un engrosamiento del corazón; dificultando el paso de sangre entre cavidades durante el bombeo (**Reyes, 2020**).

También existen afecciones que no afectan al miocardio a nivel general, sino que afectan a una zona específica, como por ejemplo las enfermedades valvulares, en las que el suministro de sangre se ve comprometido ante la avería, rotura o inflamación de las válvulas cardiacas (**López, 2017**). Dentro de las enfermedades referentes al mal funcionamiento valvular se tiene a la estenosis que hace referencia al estrechamiento del orificio de las válvulas (por inflamación, rigidez, ruptura o calcificación del mismo) evitando el paso del flujo de sangre de una cavidad a otra (**Bing et al., 2019**). La arritmia cardiaca en dónde la dilatación valvular se da por lesiones provocadas por movimientos irregulares durante el bombeo (**Behzadi et al., 2018**) y la insuficiencia valvular que se da cuando los conductos son incapaces de cerrarse una vez que el flujo de sangre pasa por ellos, haciendo que el líquido regrese a la cavidad por la que ingresó (**Lopategui, 2020**).

Cabe mencionar que varias de las enfermedades cardiacas existentes pueden ser tratadas utilizando medicamentos específicos para cada caso, pero, dependiendo de la gravedad de la situación, se dan afecciones que requieren del empleo de otras medidas médicas como es el uso de trasplantes (**Liu et al., 2020**).

1.1.3. Trasplantes de válvulas cardiacas y miocardio

Los trasplantes, también denominados injertos, se conocen como la sustitución de un órgano o sección de tejido dañado por otro en buen estado y que es obtenido a partir de un donante con características específicas según sea el caso (**Rubin, 2015**). Se conoce que pueden reemplazarse gran variedad de órganos, como el hígado, páncreas, piel, pulmones, córneas e incluso el miocardio y sus conductos sanguíneos (**Denner, 2017**). A nivel mundial se registraron alrededor de 8101 trasplantes cardiacos durante el 2020, de los cuáles un 16.5% de estos trasplantes estuvieron relacionados con daños en los conductos cardiacos, de la totalidad de los casos, el 2.78% tuvieron resultados negativos, como el rechazo del órgano sustituto o un mal funcionamiento del mismo (**GODT, 2020**). En el caso de Ecuador se reportaron 128 casos de pacientes que necesitaban un trasplante de corazón, de los cuales un 63,9% de las personas si obtuvieron un trasplante de miocardio que fue exitoso, mientras que el 8.66% de los casos corresponde a pacientes que obtuvieron el trasplante pero que resultaron en el fallo del procedimiento o rechazo del órgano y el 27.46% no obtuvo el trasplante requerido (**Bowen et al., 2020**). Muchas de las enfermedades que se dan en el corazón desembocan en una falla cardiaca que puede ser irreversible y que no puede ser tratada por mucho tiempo con fármacos o procedimientos convencionales, entonces se opta por el reemplazo del área afectada o del miocardio en general (**Taurón et al., 2017**) y la opción habitual es el uso de trasplantes a partir de donantes sin afecciones cardiacas (**McCartney et al., 2017**).

Sin embargo, los trasplantes cardiacos enfrentan algunas limitaciones, como las lesiones isquémicas (daños en el miocardio y válvulas al privarlos del oxígeno y metabolitos que les proporciona la sangre) (**Charco et al., 2004**) que se dan debido a una mala preservación del mismo o a periodos largos de inactividad (**Fuchs et al., 2019**). La compatibilidad del donante con el tipo de sangre del receptor también es un factor importante al realizar un trasplante, porque dependiendo de ello, el órgano puede o no ser rechazado (**Giwa & Lewis, 2017**). El órgano sustituto contendrá la sangre del donador, y si el grupo sanguíneo de este no es compatible con el receptor, durante la recirculación sanguínea los antígenos propios de su sangre generarán una respuesta inmunitaria en el organismo del donador, provocando un rechazo del órgano (**Ubilla et al., 2016**). También existen complicaciones tras la realización del trasplante, como infecciones por bacterias y

virus por un mal procedimiento, o la vasculopatía del injerto (Acumulación de grasa y otras sustancias en los conductos sanguíneos) (**Sepúlveda, 2011**) que es provocada por factores como el aumento de colesterol, bajas de temperatura, infecciones, la edad del paciente, y el consumo de inmunodepresores (**Hertl, 2020**). Otro inconveniente es que se necesita de personal y centros especializados en trasplantes, lo cual es un recurso que en muchos países es difícil de adquirir (**Chaparro, 2017**). También se toma en cuenta la disponibilidad de donantes, que suelen ser escasos porque la tasa de personas que necesitan un trasplante es mayor a la de los donantes sin afecciones cardiacas (**Breathett et al., 2021**), también se debe a la cantidad de documentación que se necesita realizar para obtener una tarjeta de donador (**Fuchs et al., 2019**) o por razones sociales en dónde está mal visto mutilar el cuerpo de la persona fallecida para extraer el miocardio (**Gómez et al., 2017**). Debido a los problemas de los trasplantes cardiacos ya mencionados se emplea alternativas como el uso de órganos o tejidos hechos a partir de materiales artificiales tradicionales (**Valencia et al., 2016**), por ejemplo los metales, estos tienen beneficios como su resistencia y maleabilidad, sin embargo pueden ser rechazados por el organismo y a largo plazo se desgastan y liberan cationes que pueden ser tóxicos para el organismo (**Niemeyer et al., 2017**). También se tiene a la cerámica que evita la corrosión que ocurre si se usan metales, además de que también es resistente y una opción económica, pero al ser demasiado rígidos pueden trisarse y generar daños (**Zywiell et al., 2018**).

Dados los inconvenientes que presentan los trasplantes y el uso de materiales como la cerámica y el metal para elaborar sustitutos de órganos, se han buscado nuevas alternativas, como por ejemplo, la impresión 3D de órganos a partir de materiales más resistentes; el uso de animales quimera para obtener órganos compatibles; y el más reciente de todos, el empleo de ingeniería de tejidos para regenerar las áreas afectadas (**Marquéz, 2020**).

1.1.4. Ingeniería de tejidos cardiacos

La ingeniería de tejidos, también denominada como medicina regenerativa se basa en usar e integrar las ramas de la medicina; biología e ingeniería dentro de la elaboración de

tejidos biocompatibles que reemplacen a un órgano o tejido dañado dentro del cuerpo humano (**Hernández, 2018**). El objetivo de la ingeniería de tejidos es que los reemplazos creados imiten las funciones de los órganos o tejidos dañados y para ello los materiales usados deben adaptarse al medio en el que serán inducidos, tener flexibilidad, resistencia, presentar un bajo nivel de contaminación (actividad patógena), no presentar toxicidad y no desencadenar una respuesta inmune (**Quesada et al., 2017**). Actualmente la medicina regenerativa ha ido tomando más fuerza y se ha ido implementando como alternativa a los trasplantes de órganos simples como es el caso de las vejigas y tráqueas creadas a partir de células madre o los injertos de tejido en heridas severas como las de las quemaduras (**Crapo et al., 2018**). Sin embargo, el método aún se encuentra en fase de experimentación al tratar de regenerar órganos más complejos como es el miocardio y sus componentes (**Delgado, 2017**).

La regeneración de tejidos cardiacos y válvulas a partir de ingeniería de tejidos, tiene un gran interés; ya que; el objetivo es crear miocardios de empleo humano completamente funcionales (incluyendo los impulsos de sístole y diástole para el bombeo), así como la generación de áreas específicas del sistema cardiaco, como por ejemplo arterias, o válvulas (**Cabrerizo et al., 2021**). Así se han implementado técnicas como la cardiomioplastía celular que trata de reparar una zona dañada del tejido cardiaco insertando células con potencial cardiorregenerativo (**Gálvez et al., 2013**), la introducción de matrices hechas a partir de biomateriales en el tejido dañado antes de que este cicatrice para promover la regeneración de la zona afectada (**Stapleton et al., 2020**) y la descelularización en donde se extrae el miocardio (Sano) de un donante y se elimina todas sus células (usando enzimas, químicos o alterando el entorno celular) dejando únicamente su capa estructural denominada matriz extracelular (formada por proteínas estructurales como la queratina, colágeno y elastina); con el fin de cultivar allí las células del paciente afectado y de esta manera regenerar el miocardio para poder ser trasplantado sin que sea rechazado (**Naso & Gandaglia, 2017**).

El objetivo de todas estas técnicas se basa en emplear tanto células madre (no diferenciadas) como biomateriales, que se adapten fácilmente al medio y así asegurar la reparación del tejido, sin provocar un rechazo de estos materiales (**Sadek & Olson, 2020**).

1.1.4.1. Tipos de células usadas y sus fuentes

En la mayoría de estudios lo que se usa es células madre, ya que estas aún no están definidas o especializadas para una función en específico, lo que les da la ventaja de adaptarse dentro del área que se desea sustituir, transformándose y definiendo sus funciones como las demás células especializadas en dónde han sido insertadas (**Menasché, 2018**). De entre las células que suelen ser empleadas específicamente para regenerar tejidos cardiacos (**Quesada et al., 2017**); se puede nombrar a las células madre embrionarias, las células madre musculares, las células madre cardiacas; las células madre hematopoyéticas (**Gálvez et al., 2013**) y las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que se pueden obtener del mismo individuo y son reprogramadas para ser similares a una célula madre embrionaria (**Yoshida & Yamanaka, 2017**).

Las células embrionarias hacen referencia a las células no diferenciadas obtenidas a partir de un blastocisto de mamífero (embrión en las primeras etapas de formación, con alrededor de 100 células). Estas se caracterizan por su facilidad de adaptación y diferenciación, dentro de los casos de regeneración cardiaca, se conoce que es factible usarlas para regenerar la mayoría de tejidos cardiacos incluyendo los conductos sanguíneos.

En cuanto a las células madre cardiacas, inicialmente se estableció que las células cardiacas no poseían la capacidad de proliferar, sin embargo, la experimentación reciente en roedores sugiere que es factible regenerar tejidos a partir de la estimulación de estas células administrando factores de crecimiento (**Prósper et al., 2018**). Las células madre de médula ósea, también conocidas como hematopoyéticas, se emplean para regenerar tanto conductos sanguíneos, como para sustituir las células del miocardio por su capacidad de adaptación (**Hidalgo et al., 2018**). Son usadas porque resultan tener un procedimiento

más fácil para ser aisladas y pueden ser obtenidas a partir del mismo individuo, pero su principal inconveniente es que tienen bajos niveles de supervivencia debido a su fragilidad al ser insertadas a un nuevo entorno **(Gálvez et al., 2013)**.

Las células madre musculares, también denominadas satélite, son células no diferenciadas que se obtienen a partir de los músculos esqueléticos (aquellos unidos a los huesos y que responden voluntariamente a los estímulos) **(Morgan & Partridge, 2017)**. Dentro de los estudios se usa como donantes a ratones de laboratorio y estas células se implantan individuos de la misma especie. Se usan frecuentemente para reemplazar al miocardio y no a sus conductos, porque son capaces de adaptarse a los ciclos de sístole y diástole del músculo mejorando la función cardíaca **(Prósper et al., 2017)**.

Finalmente están las células iPSC, creadas con la finalidad de transformar una célula ya diferenciada en una célula no especializada **(Gu, 2020)**. Esto se logra a partir de la reprogramación celular, induciendo 4 genes en el ADN (OCT4, KLF4, SOX2 y c-Myc), haciendo que estas vuelvan a un estado de desarrollo temprano **(Karagiannis et al., 2019)**. En la regeneración cardíaca, se suelen usar los cardiomiocitos auriculares y ventriculares para transformarlos en iPSCs, asegurando una mejor adaptabilidad al medio **(Argenziano et al., 2021)**, también es importante mencionar que son una buena alternativa al empleo de células embrionarias, ya que como se mencionó, su uso implica oposiciones éticas **(Karagiannis et al., 2019)**.

El uso de células madre es factible si lo que se desea es regenerar ciertas zonas dañadas del corazón, sin embargo, el alto nivel de mortalidad de estas células y la complejidad del miocardio hace más difícil el proceso de regeneración. Es por ello que en el desarrollo completo de este órgano no solo será necesario el uso de células sino también de los denominados biomateriales cuya función es la de simular la matriz extracelular que sostiene a las células y en sí a los tejidos **(Di Franco et al., 2018)**.

1.1.4.2. Biomateriales usados y sus fuentes

Al regenerar tejidos usando células madre, es necesario emplear técnicas de implantación al medio que son mecánicas lo cual provoca que muchas de las células implantadas mueran debido a su fragilidad impidiendo la reparación del órgano o tejido deseado (**Werner & Nickening, 2015**). La complejidad del medio (en este caso el miocardio y sus movimientos) también puede afectar a la adaptabilidad de la célula en el área deseada haciendo más lenta la reparación, por lo cual, el uso de los biomateriales podría ser una alternativa factible ante estos inconvenientes (**Hashemzadeh et al., 2021**). Los biomateriales son componentes que han sido diseñados específicamente para ser compatibles con los sistemas biológicos y poder adaptarse al medio sin ser rechazados. Estos biomateriales pueden usarse de manera independiente, como por ejemplo, para imitar a las válvulas cardiacas o en conjunto con células; en éste último caso los biomateriales toman importancia debido a la resistencia que confieren a comparación de las células madre (**Khan & Tanaka, 2018**). Existen biomateriales que pueden ser naturales o de origen sintético (**Galle et al., 2018**).

Entre los biomateriales naturales más comunes se tiene al quitosano, un polímero proveniente de un polisacárido llamado quitina, obtenido en la naturaleza en el recubrimiento del caparazón de conchas e insectos. El quitosano se forma cuando a la quitina se le elimina un grupo acetilo de su estructura (desacetilación) (**Lizarbe, 2017**). Este se encuentra compuesto por unidades aleatorias de azúcar (glucosamina y N-acetilglucosamina) (**Bakshia et al., 2019**) y se usa porque tiene una baja actividad patógena debido a su permeabilidad ante el oxígeno, sin embargo, es poco estable a la humedad y no suele adaptarse a las estructuras receptoras en heridas exudadas (**Wang et al., 2019**). Lo mismo sucede con el almidón, un azúcar complejo que se obtiene de los organismos vegetales (sobre todo en tubérculos como la yuca o la papa), estructuralmente está formado a partir de 2 polímeros, la amilosa (estructura lineal) y la amilopectina (estructura ramificada) (**M. Hernández et al., 2018**), este generalmente se emplea por su biodegradabilidad, economía y fácil obtención, sin embargo, es inestable ante condiciones fisiológicas como la humedad (**Jiang et al., 2019**). También se emplea al colágeno, una proteína fibrilar que cumple una función estructural en la mayoría de animales pues se encuentra en la mayoría de tejidos conjuntivos y conectivos (tejidos que recubren,

sostienen y protegen a estructuras y órganos importantes), tiene una estructura de triple hélice (dándole flexibilidad y resistencia) y se encuentra formada por en su mayoría por glicina y prolina (Ávila et al., 2017). Se usa principalmente por su biocompatibilidad y capacidad de reconocimiento con las células del sitio receptor, su alta porosidad (para permitir el desarrollo del tejido dentro de las aberturas) y variedad estructural (Wu et al., 2019).

Los biomateriales de origen sintético se dividen en metales, cerámicos y polímeros, siendo esto últimos los más utilizados. Dentro de la reparación de tejidos cardiacos se puede nombrar a los polisiloxanos, que son compuestos elastómeros denominados como siliconas, se caracterizan por llevar silicio y oxígeno en su estructura (Zhuo et al., 2021), posee características como la elasticidad, estabilidad en medios biológicos, no se corroe, y no permite el desarrollo de bacterias, por lo que es empleado como matriz para regenerar conductos sanguíneos (Incluyendo las válvulas cardiacas) (Osorio et al., 2017). Otros polímeros que se emplean para realizar injertos vasculares; son los poliésteres sintéticos que son compuestos que contiene grupos esterés en su composición, se obtienen combinando diácidos y dioles en reacciones de condensación (Contreras et al., 2021) y cuentan con características como resistencia, versatilidad y estabilidad ante la humedad (Osorio et al., 2017). En cambio, para la regeneración del miocardio como tal, se usa el poliuretano, un compuesto caracterizado por su flexibilidad; resistencia a la fricción; termoestabilidad; y biodegradabilidad (Osorio et al., 2017). Estos se obtienen por la reacción de los isocianatos (compuestos que posean el grupo funcional $-O-C=N$) con un polioliol (alcoholes con muchos grupos hidroxilos) (Yomaira et al., 2018).

A pesar de los avances que se han realizado dentro de la ingeniería de tejidos usada como una alternativa al uso de trasplantes y aparatos artificiales para sustituir al miocardio y sus válvulas, existen algunas limitaciones que impiden la regeneración exitosa de tejidos cardiacos a partir células madre o biomateriales para ser empleada en seres humanos (Bustamante, 2017).

1.1.5. Limitaciones

La regeneración de tejidos cardiacos mediante ingeniería de tejidos se ha aplicado únicamente en animales, siendo los más comunes el ratón y el cerdo, por la similitud que tienen con el organismo humano. En estos casos se han usado comúnmente células madre, como por ejemplo, células embrionarias del cordón umbilical, células hematopoyéticas y mesenquimales y además componentes hechos a partir de polímeros **(Lendínez, 2017)**.

Su aplicación a organismos humanos aún no se considera segura porque a raíz de la experimentación en animales se ha observado que el tiempo de regeneración es bastante lento. En el caso del uso de células madre, este problema se da porque muchas veces se usan técnicas de implantación con fuerza mecánica que son demasiado fuertes con las células madre haciendo que muchas de ellas no sobrevivan, además al integrarse al tejido receptor muchas de ellas no se adaptan a los bajos niveles de oxígeno del lugar de implantación provocando también la muerte celular **(Gálvez et al., 2013)**. Por otro lado, con el empleo de materiales artificiales biocompatibles el problema sucede porque estos no presentan estabilidad frente a heridas exudativas (húmedas), lo cual no es favorable porque los tejidos a reemplazar en el miocardio siempre estarán en contacto con la sangre **(Valencia et al., 2016)**.

Es evidente la existencia de limitaciones y obstáculos que aún deben ser superados, sin embargo, los avances en este campo han sido extraordinarios y con el avance de la ciencia en el futuro se podría contar con órganos desarrollados en el laboratorio que imiten de manera cercana las funciones de un órgano natural **(Korossis et al., 2012)**.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Analizar la aplicación de la ingeniería de tejidos como una alternativa de la biomedicina para el desarrollo de válvulas cardíacas y miocardio.

1.2.2. Objetivos específicos

- Identificar las necesidades actuales en biomedicina sobre la búsqueda de nuevas alternativas para el desarrollo de órganos a nivel de laboratorio.
- Contrastar los métodos actualmente en desarrollo para la elaboración *in vivo* y *ex vivo* de válvulas cardíacas y miocardio biocompatibles con el organismo humano.
- Evaluar mediante tablas y gráficos estadísticos los resultados obtenidos en estudios preclínicos respecto a la aplicación de válvulas cardíacas y miocardio desarrollados mediante ingeniería de tejidos.

2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1. Materiales

Dentro de los materiales utilizados se encuentra un dispositivo electrónico, en este caso la computadora personal en donde se realizó la investigación a través de una red Wi - Fi con la cual se tuvo acceso a diferentes bases de datos para obtener la información (incluyendo las bases de datos de la Universidad Técnica de Ambato).

2.2. Métodos

Para la sección “Necesidades biomédicas presentes en el uso de trasplantes” primero se investigaron datos estadísticos acerca del déficit de trasplantes de miocardio a nivel mundial además de las causas por las cuales se da esta disminución de donadores. También se buscaron datos acerca de las consecuencias que puede desencadenar realizar un trasplante además del nivel de incidencia que tiene cada una de ellas dentro de un lapso de 1 a 10 años y finalmente se realizó una comparación entre cada causa en base a estos niveles de incidencia.

Después para el tema “Principales métodos usados en la elaboración *in vivo* y *ex vivo* de válvulas cardíacas y miocardio” se recopiló información acerca del funcionamiento de cada una de las técnicas utilizadas en reemplazo de trasplantes incluyendo esquemas de su procedimiento junto con los puntos positivos y negativos de las mismas. Luego se realizó la comparación entre cada técnica tanto para miocardio como para válvulas cardíacas en función de 5 parámetros que se consideraron importantes, y la información para corroborar estos factores se recopiló de manera individual en cada método para después plasmarla siguiendo el modelo de la siguiente tabla:

Material empleado	Método	Costo (Alto/bajo)	Tiempo de ejecución (Largo/corto)	Funcionalidad (Alta/baja)	Dificultad de ejecución (Alta/baja)

Los dos últimos parámetros se evaluaron en función de distintos factores, la funcionalidad se obtuvo a partir de 5 características que se consideraron como importantes (cada una con una valoración de 20%) siguiendo el modelo de la siguiente tabla:

	Regeneración (20 %)	Actividad cardiaca o valvular (20 %)	Rapidez de elaboración de la técnica (20 %)	Recuperación (20 %)	Adaptabilidad (20 %)
Método					

Para obtener los porcentajes de cada característica, se emplearon 10 casos clínicos sobre cada método y se comprobó la presencia o ausencia de cada característica, tomando en cuenta que la presencia de estas equivale a un 2% como se observa en el siguiente ejemplo (cardiomioplastía celular).

Caso clínico	Regeneración (Presencia – si Ausencia - no)	Actividad cardiaca o valvular (Presencia – si Ausencia - no)	Rapidez de elaboración de la técnica (Menor a 90 días – si Mayor a 90 días – no)	Recuperación (Presencia – si Ausencia - no)	Adaptabilidad (Presencia – si Ausencia - no)
1	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
2	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
3	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)
4	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
5	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)
6	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
7	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
8	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
9	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
10	Si (2%)	Si (2%)	No (0%)	Si (2%)	Si (2%)
Total	20%	20%	0%	16%	20%

Mientras que para la dificultad de ejecución se usan los 5 ítems (con valoración de 20% cada uno) plasmados en el modelo de la siguiente tabla:

	Alto Costo (20 %)	Ausencia de materia prima (20 %)	Ausencia de equipos (20 %)	Largo periodo de elaboración de la técnica (20 %)	Complejidad de implantación (20 %)
Método					

Al igual que con la funcionalidad para obtener los porcentajes de cada característica, se emplearon 10 casos clínicos sobre cada método y se comprobó la presencia o ausencia de cada característica, tomando en cuenta que la presencia de estas equivale a un 2% como se observa en el siguiente ejemplo (cardiomioplastía celular).

Caso clínico	Alto Costo (Si - Mayor a 20000 No – Menor a 20000)	Ausencia de materia prima (Ausencia – si Disponibilidad - No)	Ausencia de equipos (Ausencia – si Disponibilidad - no)	Largo periodo de elaboración de la técnica (Presencia – Si Ausencia – No)	Complejidad de implantación (Presencia – Si Ausencia – No)
1	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
2	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
3	Si (2%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
4	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
5	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
6	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
7	Si (2%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
8	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
9	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
10	No (0%)	No (0%)	No (0%)	Si (2%)	No (0%)
Total	4%	0%	0%	20%	0%

Para obtener todos los fundamentos y datos relevantes sobre el presente proyecto, se utilizaron bases de datos como Springer Link, Science Direct, Scopus, PubMed, ProQuest, Dialnet, Clinicaltrials.gov (incluyendo también las bases de datos de la Universidad Técnica de Ambato) y revistas científicas relevantes

3. CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Presentación y análisis de resultados

3.1.1. Necesidades biomédicas actuales en el uso de trasplantes

El uso de trasplantes de miocardio se ha convertido en el tratamiento más habitual para tratar las enfermedades cardíacas graves que no pueden ser controladas con medicamentos. El estilo de vida, la genética y otras afecciones son factores que contribuyen al aumento de la incidencia de estas enfermedades y consecuentemente la tasa de mortalidad de la población incrementa (**Saidja et al., 2021**). El aumento de las enfermedades miocárdicas ha generado un requerimiento mayor de trasplantes de miocardio o a su vez de válvulas cardíacas, y mientras esta demanda incrementa, también se da un déficit de donares de órganos a nivel mundial.

En la figura 2, se observan datos estadísticos por etnia del número de pacientes que requirieron de trasplantes cardíacos a comparación del nivel de donadores disponibles durante el año 2020. Las estadísticas muestran que en la población caucásica cerca de 45000 personas requerían trasplantes, mientras que la disponibilidad de donantes solo llegó a 20889. En la población afroamericana las personas que esperaban un trasplante eran alrededor de 30807 personas y los donadores no superaban las 8415 personas. La población de hispanos en espera de trasplantes era de 22244 personas superando al número de donadores que era de 6587 personas. Por otro lado, la población asiática presenta un número menor de personas que requerían de un trasplante siendo alrededor de 9093, sin embargo, el número de donadores seguía siendo inferior ya que fueron solo 2235 personas. Finalmente, las etnias diferentes a las 4 anteriores presentan a un total de 2752 personas que necesitan de un trasplante cardíaco frente a una cantidad estimada de 800 personas que fueron donantes de miocardio (**Bethesda, 2021**).

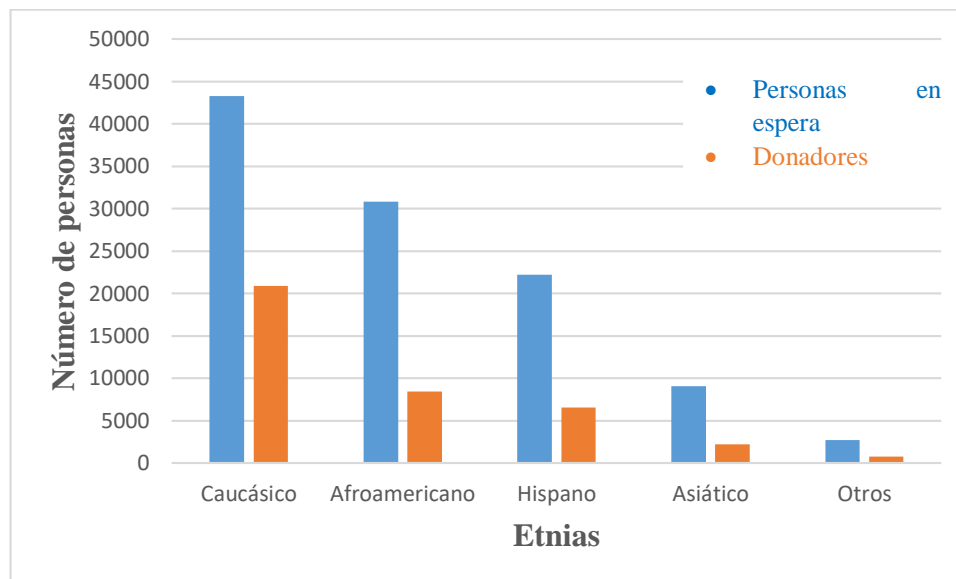


Figura 2. Comparación por etnia de las personas en espera de un trasplante cardiaco vs la cantidad de donadores de miocardio durante el 2020 (a nivel mundial). Estadísticas obtenidas del paper “Description of detailed heart transplant data” basado en el registro nacional de trasplantes (ONT) de un total de 147131 personas entre donadores y receptores de diferentes etnias. La etnia caucásica se refiere a la raza blanca, la etnia afroamericana haciendo referencia a las personas de ascendencia africana residentes en América, la gente hispana, con descendencia española, los asiáticos de origen proveniente en Asia y la categoría de otros refiriéndose a las personas que no cumplen con ninguna de las descripciones anteriores. **Fuente: (Bethesda, 2021)**

El bajo número de donadores observado en la figura 2 puede deberse a varias razones, sin embargo, son 8 las que destacan. Primero se encuentra la compatibilidad entre donante y el receptor (**Frist et al., 2017**), si el organismo receptor detecta antígenos extraños, desencadenará una reacción inmunológica para defenderse de la amenaza y terminará por atacar a las células del nuevo órgano (**Opelz & Wujciak, 2017**). La incompatibilidad hace que disminuyan las posibilidades de donación ya que no se puede escoger un órgano de cualquier individuo (**Rivard & Koizumi, 2018**). Como se puede observar en la figura 3, la cantidad de casos de incompatibilidad han ido en aumento desde 1999 hasta el 2018 según los registros obtenidos en la sociedad pediátrica de trasplante cardiaco, en donde se muestra que se da un aumento que supera los 10 casos de incompatibilidad desde el 2006, marcando las tendencias más altas a esta problemática en el 2016 con 121 casos y el 2017 con 108 trasplantes incompatibles.

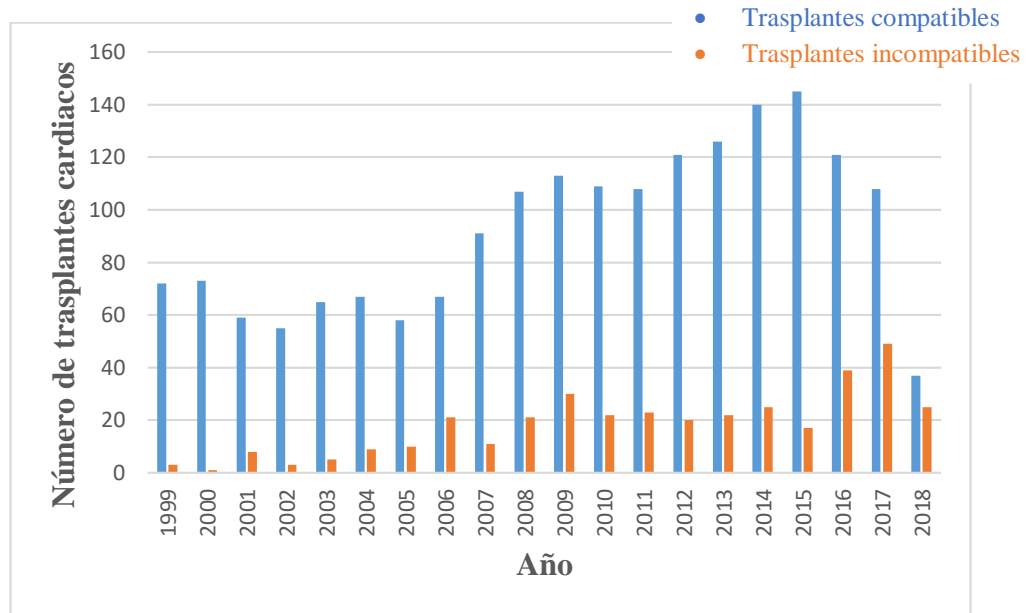


Figura 3. Comparación de los trasplantes cardiacos compatibles e incompatibles durante los años 1999 a 2018. Datos obtenidos de la sociedad pediátrica de trasplante cardiaco de un total de 2206 pacientes trasplantados entre el rango de años mostrado, siendo 364 las personas afectadas con un trasplante fallido por incompatibilidad. **Fuente: (Urschel et al., 2020).**

Segundo, la salud del donador puede ser un factor que disminuya la posibilidad de obtener un órgano (Ferguson et al., 2019). Si el donante presenta problemas cardiacos, el miocardio y sus válvulas ya no pueden ser consideradas para el trasplante porque su funcionamiento no sería el óptimo (Delgado et al., 2019). A pesar de ellos ocurren casos en los que se realizan trasplantes con órganos de donadores que no estaban sanos haciendo que el trasplante no sea viable. En la figura 4, se muestran los registros de las personas que han realizado donaciones de miocardio con una afección cardiaca haciendo que el miocardio no sea útil para un trasplante. En la etnia caucásica se registran alrededor de 14600 trasplantes hechos con donadores sanos y cerca de 5360 trasplantes con donadores enfermos, la etnia afroamericana muestra 5890 trasplantes sanos y un total de 2161 trasplantes con donadores enfermos, existen 4610 trasplantes hispanos provenientes de donadores sanos frente a 1692 trasplantes a partir de donadores enfermos, por otro lado, la etnia asiática muestra 1564 trasplantes de donadores sanos y 574 trasplantes con donadores enfermos, finalmente el resto de etnias presentan alrededor de 560 trasplantes con órganos de pacientes sanos y 206 trasplantes con órganos de pacientes enfermos (Bethesda, 2021).

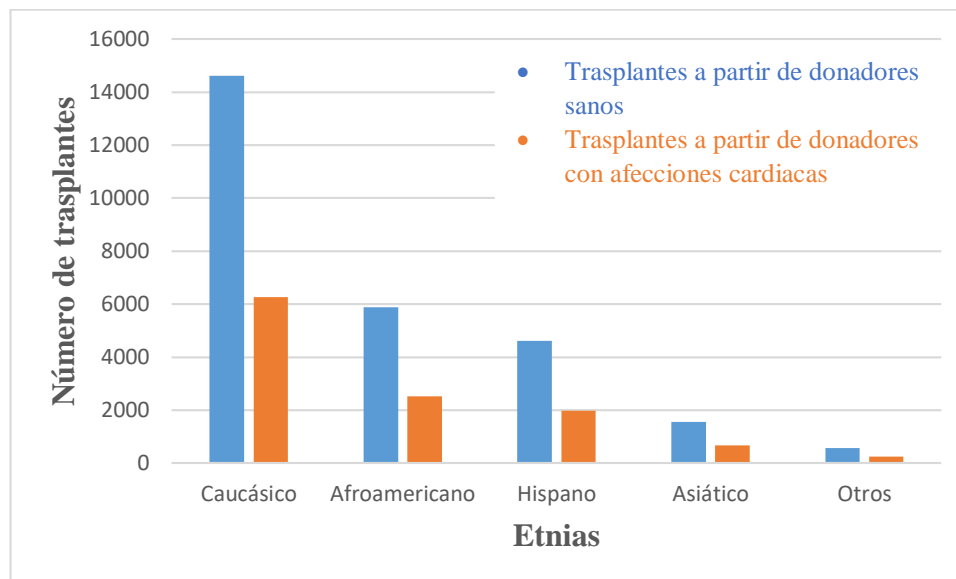


Figura 4. Comparación por etnias de los trasplantes cardiacos realizados de acuerdo al estado de salud del donador (a nivel mundial). Registros obtenidos de los datos encontrados en el paper “Description of detailed heart transplant data”, en donde durante el 2019 se registran un total de 66174 donares enfermos y sanos que son clasificados por etnias, siendo la etnia caucásica la que se refiere a la raza blanca, la etnia afroamericana haciendo referencia a las personas de ascendencia africana residentes en América, la gente hispana, con descendencia española, los asiáticos de origen proveniente en Asia y la categoría de otros refiriéndose a las personas que no cumplen con ninguna de las descripciones anteriores. **Fuente: Elaboración propia basada en (Bethesda, 2021).**

Tercero, la edad del donador influye en el funcionamiento del miocardio. Se suele buscar pacientes jóvenes, ya que sus órganos presentan menos desgaste (Claude, 2018) y es menos probable que el receptor presente problemas. De todas formas en caso de donantes jóvenes es necesario tomar en cuenta el estado de salud ya que el estilo de vida puede afectar el estado del miocardio sin importar la edad (Reich et al., 2018). El principal problema respecto a la edad es que la mayoría de población donante de miocardio es longeva, esto se debe a que el porcentaje de muertes de personas adultas es mayor a la de los jóvenes (J. Mohan et al., 2019). La figura 5 muestra los registros de las personas donantes de miocardio por edades. Durante el 2020, se estima que el 0,52% de donadores tiene un rango de edad de 0 a 5 años; el 0,4% de ellos pertenece a donadores de 6 a 10 años; un 0,75% está representado por donadores de 11 a 17 años; el 8,3% de donantes tiene edades entre 18 a 34 años; un 22,43% de personas presenta de 35 a 49 años, el 43,02% de estos donadores tiene de 50 a 64 años y finalmente el 24,58% restante es representado por donadores de 65 años en adelante (Bethesda, 2021).

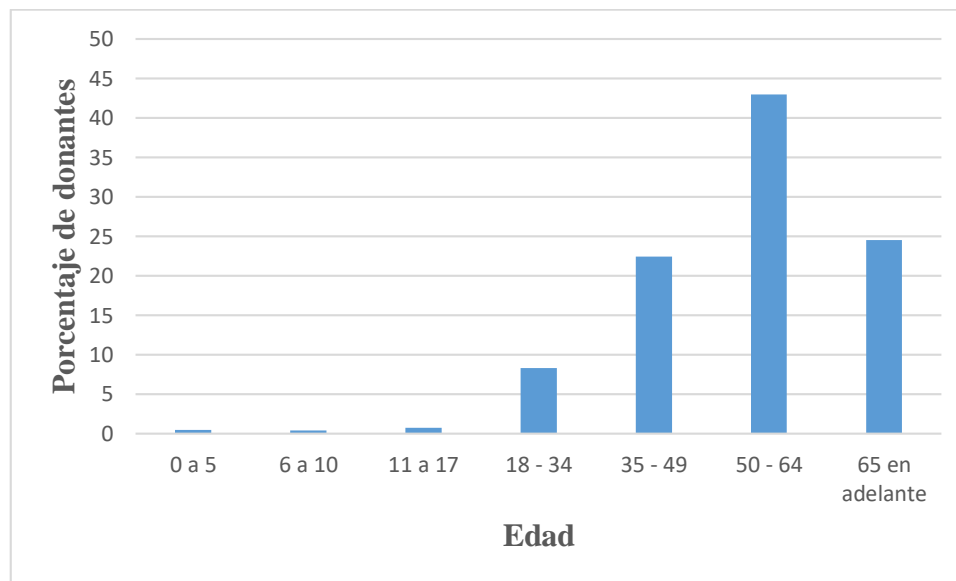


Figura 5. Porcentaje de donantes cardíacos de acuerdo a la edad a nivel mundial. Estadísticas obtenidas del paper “Description of detailed heart transplant data” basado en el registro nacional de trasplantes (ONT) de un total de 38926 donadores clasificados por edades de entre 0 a 65 años durante el 2020. **Fuente: (Bethesda, 2021).**

Cuarto, las percepciones sociales acerca de la donación de órganos influyen en la cantidad de donadores existentes. En muchos casos está mal visto donar órganos debido a que se toma al cuerpo humano como un templo al que no debe profanarse, sobre todo si se trata de una persona que ha fallecido (H. Lee et al., 2017). La quinta razón, la religión, también está relacionada con las percepciones sociales ya que varias de ellas comparten este pensamiento, lo cual hace difícil que las personas consideren a la donación como una alternativa factible sobre qué se debería hacer con las personas que fallecen (**Krupic et al., 2016**), además existe el miedo o inseguridad de que la donación no se realice para un beneficio equitativo, sino que se lucre con la donación y la reciban personas con más recursos (**Cho, 2019**). La sexta razón es un factor también relacionado con las percepciones sociales, este es el consentimiento familiar para donar órganos. La mayoría de la gente no se declara donante durante toda su vida (ni realizan los trámites de autorización a ser donantes), por lo que cuando fallecen, las personas que deciden si sus órganos pueden usarse para un trasplante son los familiares (**Weiss et al., 2019**) y en muchos de los casos, estos no acceden a donar los órganos del difunto, suele preferirse que su cuerpo mantenga intacto (**Lee et al., 2017**) ya sea por religión o por mantener el respeto ante la integridad del mismo (**Radford et al., 2020**). La séptima razón es el

desconocimiento de los requerimientos que cada país tiene para ser un donante, que también es un problema social que ocasiona que muchas personas simplemente no consideren esta opción (Zavalkoff et al., 2019). El porcentaje de consentimiento hacia la donación puede ser evidenciado en la figura 6, en donde se muestra el nivel de predisposición social que tienen las personas ante las donaciones, según cada país. Los países con porcentajes más bajos de consentimiento son 6, ya que no superan el 10% de las estadísticas, estos países son Perú con un 3% de consentimiento, Venezuela, Paraguay y Ecuador con el 4%, Chile con el 6% y Colombia con un 7%, por otro lado, los países con porcentajes más altos de consentimiento que superan el 30% de las estadísticas son 4, primero está Portugal con un 30% de consentimiento, Bélgica con 32%, Croacia con 39% y España con el porcentaje más alto que es del 40%.

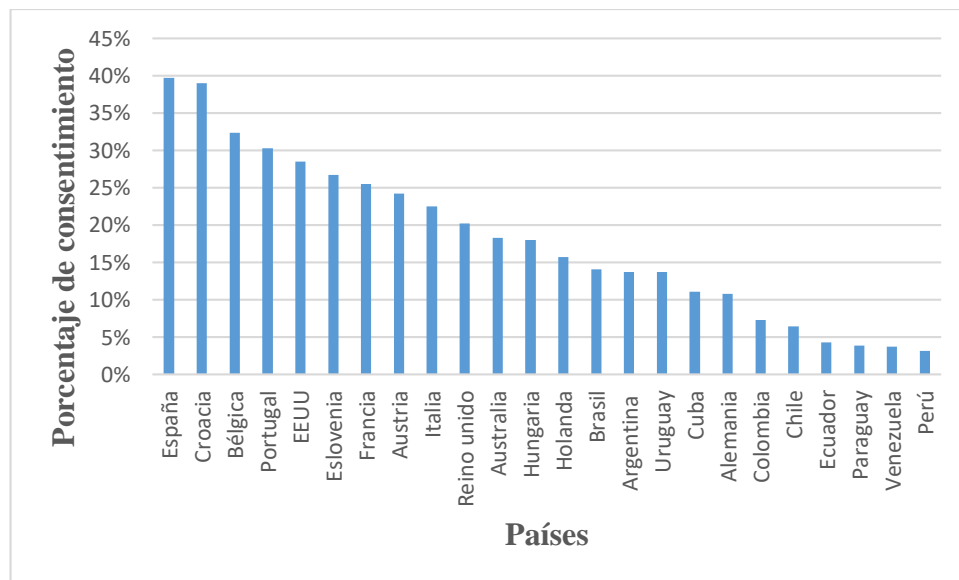


Figura 6. Comparación de los niveles de consentimiento ante la realización de trasplantes en cada país (2014 – 2015). Datos obtenidos del Registro Internacional en Donación y Trasplante de Órganos a partir de encuestas realizadas a una población de 1 millón de habitantes por territorio. **Fuente: (Chaparro, 2016).**

Finalmente, la octava razón es el mismo hecho de que exista un gran número de personas con enfermedades cardíacas, es de los principales causantes a la falta de órganos disponibles. Los casos de personas que necesitan trasplantes de miocardio a nivel mundial han aumentado (Burchill et al., 2018), lo cual hace que la cantidad de donantes para este órgano o sus válvulas sea insuficiente a comparación de la tasa de afectados por estos

problemas (Podolec et al., 2018). Debido al bajo número de donantes en la mayoría de casos médicos se opta por el uso de dispositivos que puedan suplir esta necesidad, sin embargo, estos dispositivos no tienen una función vascular completamente funcional (Müller & Lemcke, 2018). El aumento de enfermedades cardíacas en Latinoamérica se ve evidencia en la figura 7, en donde se expone el porcentaje de personas que presentan enfermedades cardíacas durante el 2008 al 2017. Lo que se puede observar es que la cantidad de casos de afecciones cardíacas aumentó desde el 2012 en donde se registra un 17,56% de incidencia; en el 2013 se muestra un 16,6%, mientras que en los años 2014; 2015 y 2016 el porcentaje es de alrededor del 17%, finalmente en el 2017 se registra una incidencia del 18,76%.

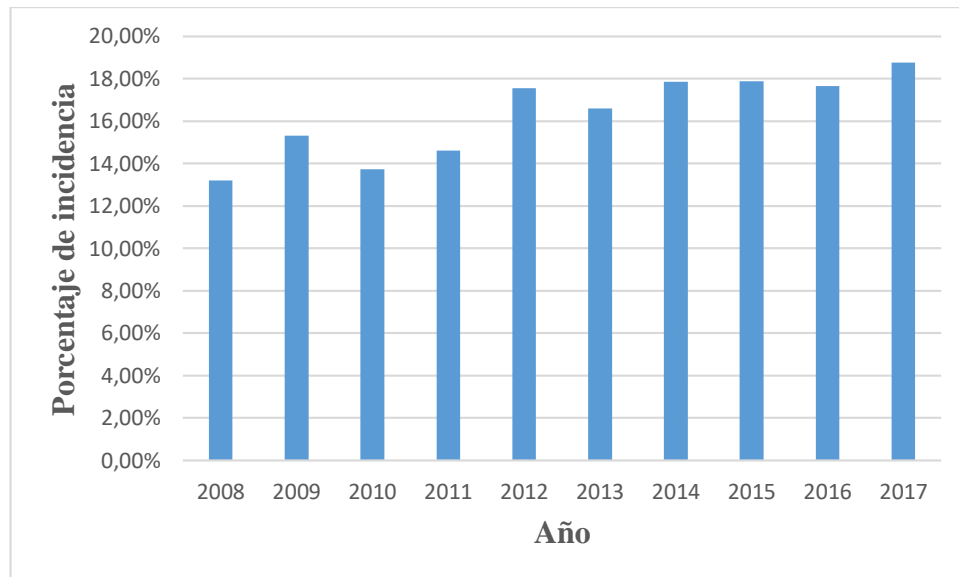


Figura 7. Porcentaje de incidencia de enfermedades cardíacas en Latinoamérica desde el año 2008 al 2017. Información recopilada del paper “Association Between Aging of the US Population and Heart Disease Mortality From 2011 to 2017” a partir de los registros de enfermedades cardíacas presentes en la base de datos de la Organización mundial de la Salud. **Fuente: Elaboración propia basada en (Sidney et al., 2019).**

Además de problemas con el déficit de donantes, en el proceso de trasplantar tejidos miocárdicos también se evidencia complicaciones post trasplante, las mismas que provocan un mal funcionamiento del área reemplazada. Una de ellas es el rechazo del órgano, en este caso el miocardio o las válvulas cardíacas trasplantadas generan una reacción inmunitaria en el organismo del receptor (Ludhwani et al., 2021). debido a la

incompatibilidad sanguínea del donador con la del paciente (Labarrere & Jaeger, 2017). Cuando un órgano es trasplantado, alberga residuos sanguíneos del donante, y si su sangre no es compatible con la del receptor, los antígenos presentes en los glóbulos rojos se reconocen como una amenaza y activan los anticuerpos del organismo, atacando a las células del miocardio (Mena et al., 2017). La probabilidad de generar rechazo se presenta mayoritariamente durante el primer año post trasplante. En la figura 8 se presenta el porcentaje de rechazo de trasplantes de miocardio en diferentes periodos de tiempo después de realizada la intervención quirúrgica teniendo una mayor incidencia entre el primer año (56%) y el tercer año (45%) de trasplante, mientras que se presenta menor riesgo de rechazo entre el quinto (37%) y décimo (20%) año del trasplante.

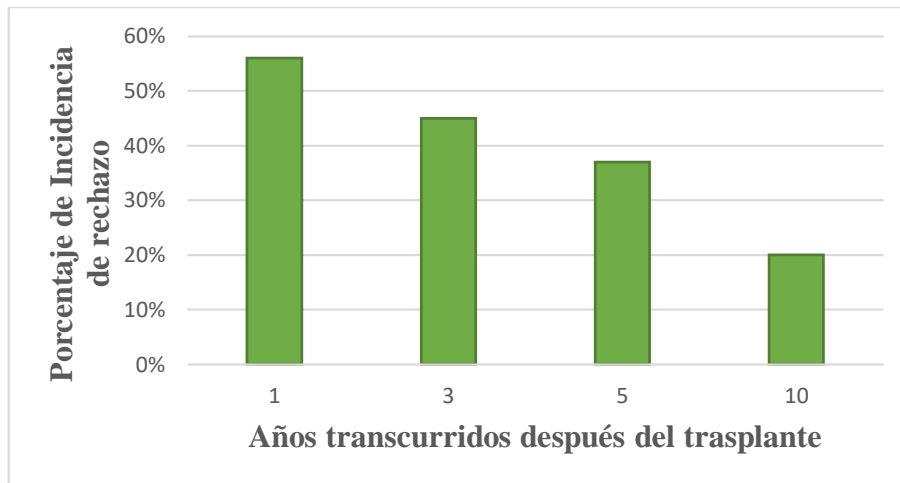


Figura 8. Porcentaje de incidencia del rechazo de trasplantes de miocardio. Datos obtenidos del paper “Complications after Heart Transplantation: Hope for the Best, but Prepare for the Worst” que se basa en los registros obtenidos del congreso americano de trasplantes durante el año 2006 al 2016 con el seguimiento de casos de una población de alrededor de 60000 pacientes trasplantados en todos los hospitales de EEUU. **Fuente: Elaboración propia basada en (Yusabai et al., 2016)**

Otra complicación es la vasculopatía que se refiere al estrechamiento de los conductos cardiacos debido a la formación de placa (de grasa u otras sustancias) en las paredes externas de dichos conductos (Seki & Fishbei, 2014). El estrechamiento impide el paso correcto de sangre al miocardio, lo cual puede desembocar en infartos debido a la obstrucción (Peraira et al., 2017). La vasculopatía puede deberse a múltiples factores como, la contaminación del trasplante (por placa bacteriana), cambios de temperatura, la edad del donante, el aumento de los niveles de colesterol (Hertl, 2020), y el fenómeno de

la isquemia (disminución del flujo sanguíneo) - reperfusión (restablecimiento del flujo sanguíneo) que puede generar lesiones en las paredes de las válvulas en donde se podría acumular la placa (**Joven & Carreira, 2018**). Los casos de vasculopatía se vuelven más probables entre los 5 y 10 años de realizado el trasplante, esto se puede observar en la figura 9, donde se expone la incidencia de casos de vasculopatía en un lapso de 0 a 10 años teniendo un mayor porcentaje de incidencia entre el quinto (30%) y décimo (50%) año del trasplante, mientras que una menor incidencia se da entre el primer (8%) y quinto (17%) año de incidencia

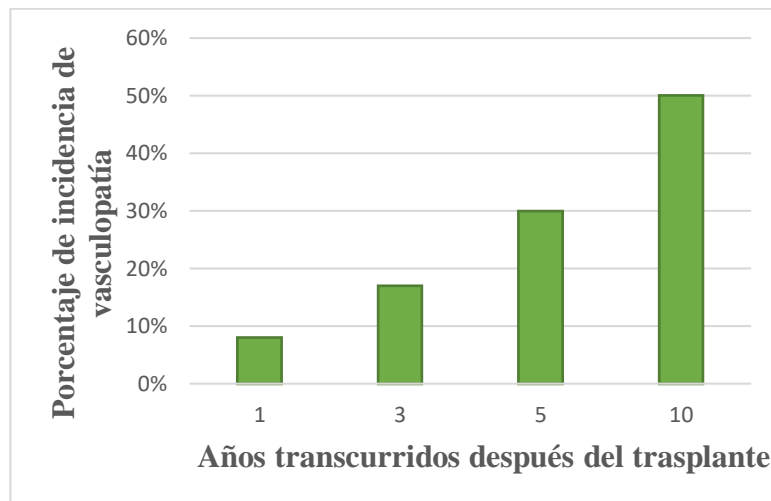


Figura 9. Porcentaje de incidencia de vasculopatía en trasplantes de miocardio. Datos recopilados del paper “The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age” a partir de los registros de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en EEUU, con una población de alrededor de 60000 pacientes trasplantados durante los años 2006 al 2016. **Fuente: Elaboración propia basada en (Yusen et al., 2016)**

También se puede mencionar la disfunción del injerto que se trata del deterioro progresivo de la función cardíaca por parte del trasplante (**Pérez et al., 2018**), este mal funcionamiento se debe principalmente a la infección por virus, la avería de las válvulas cardíacas o su estrechamiento, los efectos secundarios que producen los inmunodepresores que se usan para el trasplante y el rechazo inmunológico del sustituto (**Carretero, 2016**). Si no se detecta rápido desencadena en una falla cardíaca y podría provocar la muerte (**Nicoara et al., 2017**). Al igual que las anteriores consecuencias, tiende a aumentar cuando se incrementa el tiempo después del trasplante, como se muestra

en la figura 10 donde se expone el porcentaje de pacientes que presentan vasculopatía dentro del lapso de 1 a 10 años en donde el mayor porcentaje de incidencia se da entre el quinto (7%) y décimo (10%) año del trasplante y la menor incidencia se da entre el primer (4%) y tercer (6%) año del trasplante.

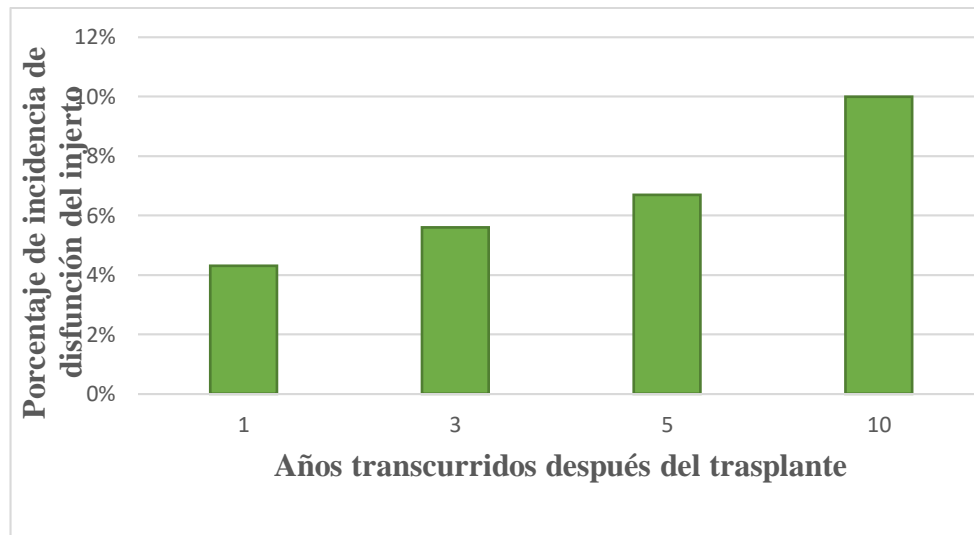


Figura 10. Porcentaje de incidencia de disfunción del injerto en trasplantes de miocardio. Datos obtenidos del paper “Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation” a partir de los registros de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en EEUU, con una población de alrededor de 60000 pacientes trasplantados durante los años 2006 al 2016. **Fuente: Elaboración propia basada en (Kobashigawa et al., 2016).**

Como se menciona en los párrafos anteriores los órganos donados pueden exponerse a infecciones por bacterias, hongos o virus principalmente cuando existe una mala manipulación del trasplante o un mal procedimiento quirúrgico (Krick et al., 2017). Al encontrarse contaminado se puede deteriorar la estructura del tejido del miocardio sustituto y por ende afectar también su funcionamiento (Fishman, 2017). Al prepararse para un trasplante, el paciente debe ingerir inmunodepresores para disminuir la probabilidad de rechazo del órgano, por lo que es mucho más probable que una infección pueda presentarse ya que las defensas inmunológicas disminuyen y la invasión de un organismo ajeno puede presentarse más fácilmente (Fireman et al., 2017). El riesgo de infecciones puede generar un rechazo del miocardio de manera bastante rápida, sin embargo, el tiempo de colonización de amenazas dependerá del tipo de organismo infeccioso y de las características del ambiente a colonizar, por lo que el riesgo permanece

alto tanto al inicio como a los 10 años de trasplante como se evidencia en la figura 11 en donde la mayor incidencia se da entre el quinto (85%) y décimo (91%) año del trasplante y la menor incidencia se dio entre el primer (65%) y el tercer (71%) año del trasplante.

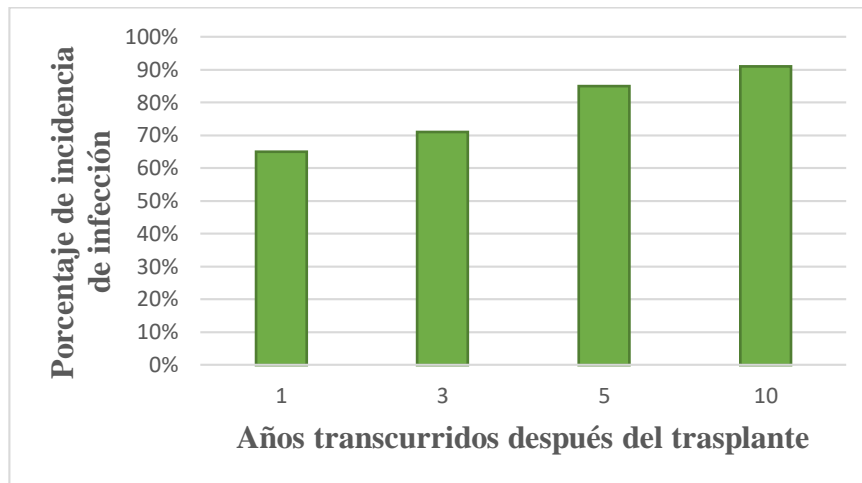


Figura 11. Porcentaje de incidencia de infección en trasplantes de miocardio. Datos obtenidos del paper "Effect of Infectious Diseases on Outcome After Heart Transplant" a partir de las estadísticas de la Fundación para la Educación e Investigación Médicas que toman como población a 60000 pacientes trasplantados en EEUU entre los años 2006 a 2016. **Fuente: Elaboración propia basada en (Beek et al., 2016).**

Finalmente, puede darse la presencia de células cancerígenas que dan origen a tumores malignos que pueden causar la muerte (Alba et al., 2016). La formación de tumores post trasplante, se ha vuelto cada vez más frecuente, la causa principal es la utilización de inmunosupresores que disminuyen la respuesta inmunológica (Bernal et al., 2018). El sistema inmunológico es capaz de erradicar las células neoplásicas (células que forman una masa anormal de tejido) que suelen formarse en el organismo, y los inmunosupresores lo evitan, dando cabida a la formación de tumores (Rosales et al., 2018). Otra razón podría ser que el propio paciente ya tenía antecedentes de neoplastia (formación de tumores), y tiempo después de haberse realizado el procedimiento se desarrollarán los tumores (Campistol & Moralesb, 2019). También puede suceder que el donador tenga antecedentes cancerígenos, y tiempo después de haberse realizado el procedimiento se desarrollarán los tumores (Argenziano et al., 2021). El desarrollo de cáncer en trasplantes no suele ser un efecto inmediato, pues las anomalías celulares, las lesiones y la formación de tumores suelen tardar bastante tiempo en desarrollarse es por eso que su probabilidad

aumenta más desde los 5 (14%) a 10 (28%) años posteriores al trasplante a diferencia del primer (3%) al tercer (6%) año de trasplante que se da una menor incidencia como se observa en la figura 12.

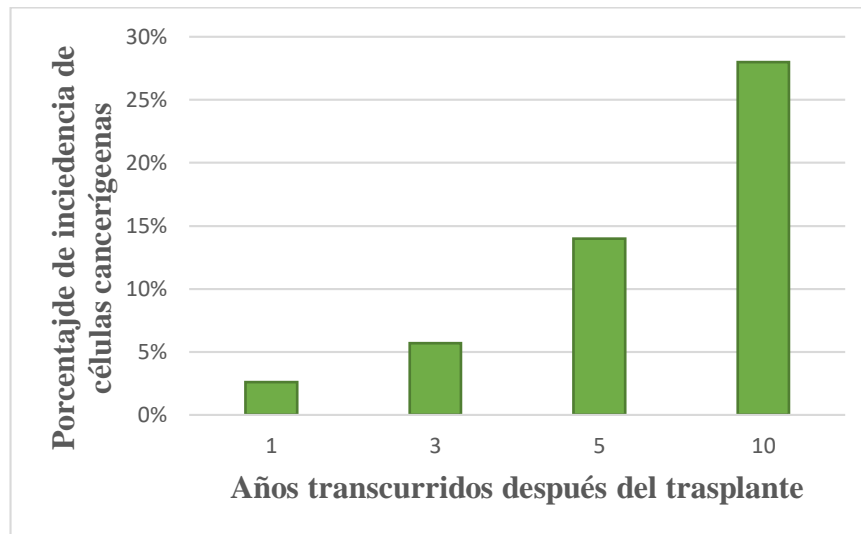


Figura 12. Porcentaje de incidencia de células cancerígenas en trasplantes de miocardio. Datos obtenidos del paper “The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Early Graft Failure” basado en el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón que maneja una población de alrededor 60000 pacientes trasplantados en EEUU en los años 2006 a 2016. **Fuente: Elaboración propia basada en (Lund et al., 2016).**

La mayoría de las consecuencias mencionadas son bastante frecuentes en los casos de trasplantes de miocardio o de válvulas cardíacas, sin embargo, estadísticamente la más habitual suele ser la infección del órgano o tejido miocárdico reemplazado, esto debido a una mal manejo o conservación del miocardio a la hora de realizar la intervención (Rubin, 2015), esto se corrobora en la figura 13, en dónde se comparan las consecuencias mencionadas a partir de los datos estadísticos presentados. Se puede observar que la incidencia de infecciones pos trasplante de miocardio es la mayor complicación que se da dentro de las consecuencias estudiadas a lo largo del periodo establecido (1 a 10 años), mientras que la consecuencia que tiene una menor probabilidad de presentarse en un trasplante es la disfunción del injerto.

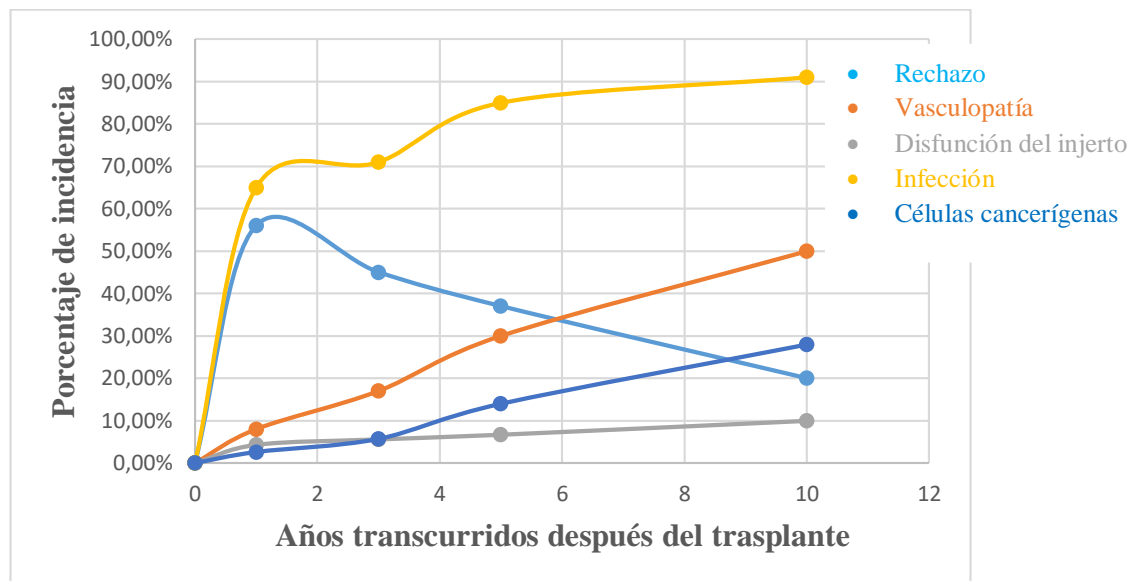


Figura 13. Comparación del porcentaje de incidencia de los problemas de trasplantes cardiacos. Datos de incidencia obtenidos de una población de alrededor de 60000 pacientes trasplantados en EEUU a partir de los registros presentes en la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón durante los años 2006 a 2016. Adaptado de:(Alba et al., 2016)

Ante todas las dificultades que se presentan en los trasplantes, la búsqueda de nuevas alternativas que reemplacen esta opción, se ha vuelto cada vez más frecuente, es por esta razón que se han generado aparatos que sustituyen las funciones del miocardio o alguna sección de este. Actualmente, la medicina se vale de otras ramas de la ciencia, como la ingeniería de tejidos para elaborar este tipo de sustitutos en vez de usar un trasplante y de esta manera minimizar los problemas que en la actualidad se observan.

3.1.2. Principales métodos usados en la elaboración *in vivo* y *ex vivo* de válvulas cardiacas y miocardio

La medicina, en conjunto con la biotecnología están trabajando en el desarrollo de nuevas alternativas para proveer de miocardio y/o válvulas cardiacas a pacientes en lista de espera para trasplantes. Una de estas alternativas es el empleo de la ingeniería de tejidos, que se encarga de regenerar órganos o zonas específicas de ellos. El desarrollo exitoso de estos sustitutos reduciría el número de pacientes en espera de trasplantes, pero como ya se mencionó aún se encuentran en fase experimental (Gálvez et al., 2013). Por el momento

se tienen métodos que se basan en la utilización de células madre, otros que emplean biomateriales y algunas técnicas que combinan ambos factores (**Curtis & Russell, 2017**).

Dentro de las técnicas que involucran a las células madre, se puede nombrar a las dos más relevantes, la primera es la cardiomioplastia celular un método *in vivo* que hace referencia a la inyección o implantación de células madre dentro del tejido cardiaco afectado (**F. Wang & Guan, 2020**) con el fin de reparar el área antes de que esta cicatrice (**Roell et al., 2017**). Para realizar este proceso, primero se deben extraer las células madre (de embriones, médula ósea, sangre o a través de la reprogramación celular) (**Prósper et al., 2017**), luego deben ser aisladas y cultivadas para después administraras a través de las vías intramiocardica (dentro de un área específica del corazón) e intracoronaria (conductos sanguíneos) según sea el caso (**Armau et al., 2017**) como se observa en la figura 14. Lo ideal son células extraídas del propio paciente, es decir, de una fuente autóloga; cuando ello no sea posible se recurriría a fuentes alógenas, es decir, de donantes compatibles (**Aznar & Tudela, 2017**). El procedimiento involucra realizar una biopsia cardiaca para aislar células madre adultas sanas que luego serán expandidas *in vitro* en el laboratorio bajo condiciones controladas (**Sean et al., 2020**). Una vez que se cuente con el número adecuado de células, estas podrán ser administradas al paciente (**Argenziano et al., 2021**). En el caso que no se cuente con células madre adultas viables la siguiente opción es recurrir a la obtención de células madre pluripotentes inducidas o iPSC, al igual que en caso anterior se podrían obtener de manera autóloga o alogénica (**Cobb et al., 2018**). Para la reprogramación será necesario una biopsia de otro tejido, lo más común son biopsias de piel de las cuales se extrae fibroblastos que luego son reprogramados con ayuda de la inserción de 4 genes o factores OSKM (OCT4, KLF4, SOX2 y c-Myc) dentro del ADN y así se puede inducir a la pluripotencia (**Karagiannis et al., 2019**). Una vez que se han obtenido las iPSC a las células se les administra factores de crecimiento y diferenciación necesarios para generar células madre cardiacas diferenciadas (**Musah et al., 2018**). De aquí en adelante el proceso consistiría en administrar las células diferenciadas al paciente para la regeneración del tejido (**Grifno et al., 2019**).

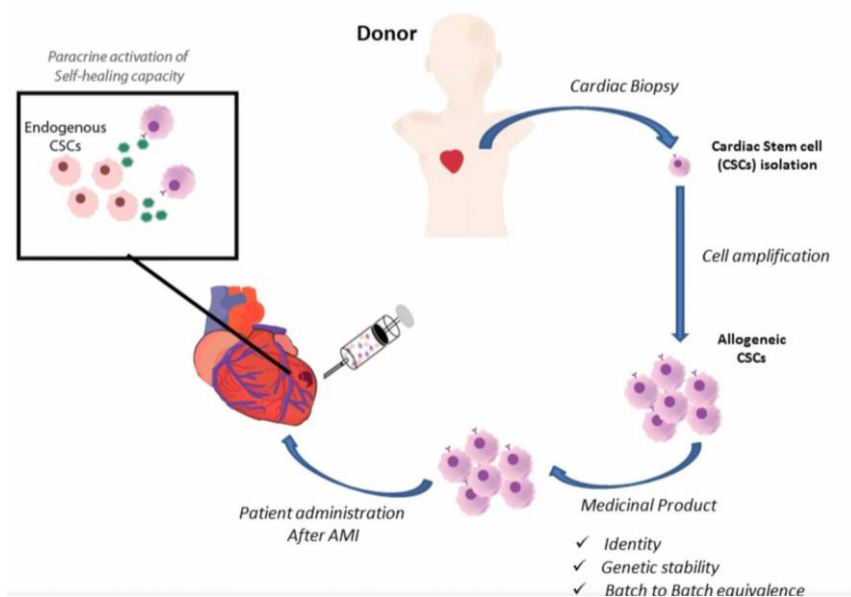


Figura 14. Procedimiento de la cardiomiopatía celular. Se extrae una muestra del tejido cardíaco, obteniendo las células madre, luego se amplifica la muestra de células (para multiplicar el número de células), y una vez comprobada la estabilidad de las mismas se administran al corazón afectado. **Fuente:** (Zambrano, 2018).

El objetivo de esta técnica es básicamente formar nuevas fibras de tejido cardíaco a partir de las células madre insertadas, tomando en cuenta que el tejido regenerado debe cumplir las mismas funciones que el tejido original (Chachques, 2016). Sin embargo, la técnica también presenta algunos inconvenientes por lo que es importante realizar una comparación entre las ventajas y desventajas del método como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la cardiomioplastía celular

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Proceso de implantación poco invasivo - No se da un rechazo del área reemplazada - El tejido nuevo es capaz de imitar las funciones del tejido original. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo nivel de supervivencia celular. - Tiempo de regeneración celular lento. - Se requieren procesos adicionales (Extracción, purificación y cultivo de células)

Fuente: Elaboración propia con información basada en el artículo “Disparities in Deceased Organ Donor Research Authorization: Experience at One Organ Procurement Organization and Call for National Conversations” realizado por (Kindi et al., 2018).

La segunda técnica es la descelularización *ex vivo* y se refiere a eliminar todas las células del miocardio donado o de un área en específico como las válvulas cardiacas (**Curtis & Russell, 2017**), dejando únicamente una estructura exterior provista de proteínas denominada matriz extracelular (MEC) (**Fu et al., 2014**). La eliminación de las células se realiza primero rompiendo las células y luego solubilizando el contenido citoplasmático para poder separarlo más fácilmente de la MEC (**Naso & Gandaglia, 2017**). Esto se logra a través de distintos métodos, que pueden ser físicos (congelación; presión; agitación; y sonicación), químicos (uso de ácidos, bases y detergentes), y enzimáticos (uso de enzimas e inhibidores de enzimas) (**Gilbertab et al., 2017**); el procedimiento puede ser observado en la figura 15. El objetivo de este proceso es implantar dentro del órgano descelularizado, las mismas células del paciente, para que estas puedan proliferar y regenerar el tejido, de esta forma se asegura que este no sea rechazado (**Gilpin & Yang, 2017**). La comparación de las ventajas e inconvenientes que presenta la descelularización se presentan a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la descelularización

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - No se da un rechazo del área reemplazada. - Disponibilidad de células madre (se obtienen del paciente) - Mayor viabilidad celular. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se da una circulación vascular completamente funcional - Método costoso - Se necesita de un donante - Proceso de ejecución largo.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada del artículo “Tissue and organ decellularization in regenerative medicine” realizado por (**Guruswamy & Vermette, 2018**).

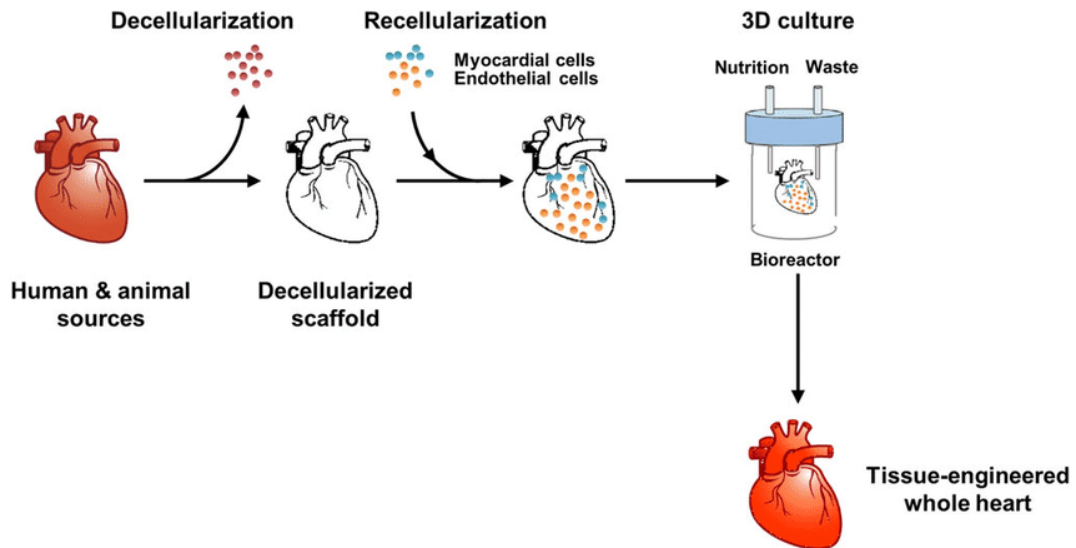


Figura 15. Procedimiento de la descelerización cardiaca. Se eliminan las células del corazón del individuo dejando una capa de proteínas y se insertan las células del miocardio del propio individuo, finalmente se realiza un cultivo del corazón con las células insertadas. **Fuente: (Zheng et al., 2018).**

Las técnicas que usan biomateriales también son dos, la primera de ellas es la inyección de andamios cardiacos un método *ex vivo* que se basa principalmente en la administración (por vía intramiocardica e intracoronaria según sea el caso) de biomateriales (como polímeros o hidrogeles); para que a través de enlaces como los puentes de hidrógeno generen una red sobre el área afectada, antes de que esta cicatrice (Nguyen et al., 2016). Cabe destacar que los biomateriales usados deben ser porosos, biodegradables, flexibles, biocompatibles y no permitir la proliferación de microorganismos (Wu et al., 2019). El objetivo de la red generada con biomateriales es permitir que a través de ella las propias células cardiacas proliferen regenerando el tejido y una vez logrado aquello el andamio debe degradarse naturalmente (Sahoo et al., 2018). El procedimiento de esta técnica se puede observar en la figura 17. Al igual que en los métodos anteriores es necesario destacar los puntos positivos y negativos del mismo para poder determinar su eficiencia, lo cual se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la inyección de andamios

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Diversidad de materiales a emplear. - Fácil adquisición de los materiales. - Menor costo de ejecución. - Proceso de implantación poco invasivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Puede darse un rechazo del andamio. - Bajos niveles de regeneración de tejido. - Los andamios no cumplen las mismas funciones que el tejido original.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada del artículo “Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies” realizado por (Hulimavu et al., 2018).

La segunda técnica con biomateriales son los soportes cardiacos, un método *ex vivo*, la técnica se basa en la elaboración de redes o parches a partir de biomateriales (generalmente con polímeros) (Christman & Lee, 2016), que posteriormente serán implantados en la parte externa del miocardio o la válvula cardiaca que se encuentre dañada (Kwon et al., 2017). En la figura 16 se puede observar el procedimiento del uso de soportes cardiacos. El objetivo es rodear el área y constreñirla para que cuando se den los movimientos habituales del bombeo, el sitio dañado no se desgaste más, y también le permite a las mismas células cardiacas proliferar y regenerar el tejido (Varela et al., 2019). A continuación, en la tabla 4, se exponen las ventajas y desventajas que el método presenta.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la inyección de andamios con biomateriales

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Menor costo de ejecución. - Evita un mayor desgaste del área afectada. - Diversidad de materiales a emplear. - Fácil adquisición de los materiales 	<ul style="list-style-type: none"> - Puede darse un rechazo del andamio. - Se necesita más cantidad de biomaterial - Regeneración de tejido casi nulo. - Los andamios no cumplen las mismas funciones que el tejido original.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada del artículo “Development of a three-dimensional pre-vascularized scaffold-free contractile cardiac patch for treating heart disease” realizado por (Noguchi et al., 2016).

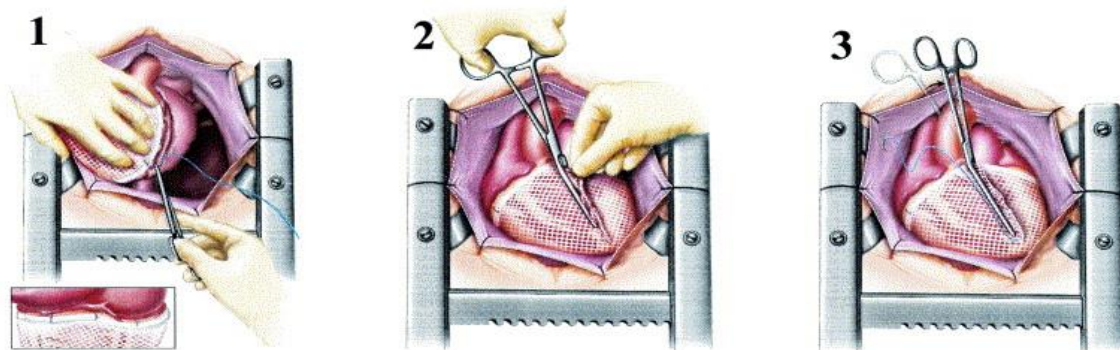


Figura 16. Procedimiento de implantación de los soportes cardiacos. Después de elegir el biomaterial y construir la red, esta se ancla en el lugar afectado, se ajusta la red alrededor del miocardio o la válvula y se cose ambos extremos de ella para más refuerzo. **Fuente: (Sabbah, 2003)**

Dentro de las técnicas combinadas se tiene a la inyección de células y biomateriales, una técnica *in vivo*, que se basa en inyectar una combinación de biomateriales (polímeros o hidrogel) con células madre en el área afectada del miocardio (Davenport et al., 2017), de esta forma el biomaterial generará una red antes de que el sitio cicatrice, y las células madre implantadas dentro de la red comenzaran a proliferar por los poros de este parche (Martens et al., 2019). Una vez regenerado el tejido con las nuevas células, el biomaterial debe degradarse sin afectar el funcionamiento de la zona reemplazada (Aguado et al., 2017); el procedimiento de esta técnica puede ser observado en la figura 17. Este método presenta tanto ventajas como desventajas que son importantes de resaltar a la hora de considerar usarla, esta información se presenta a continuación en la tabla 5.

Tabla 5. Ventajas y desventajas de la inyección de células madre y biomateriales

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - No se da un rechazo del área reemplazada - El tejido nuevo es capaz de imitar las funciones del tejido original - Mayor viabilidad celular - Proceso de implantación poco invasivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de regeneración celular muy lento. - Procedimiento costoso. - Se necesitan procedimientos adicionales

Fuente: Elaboración propia con información recopilada del artículo “Injectable biomaterials: a perspective on the next wave of injectable therapeutics” realizado por (Spector & Chuan, 2016).

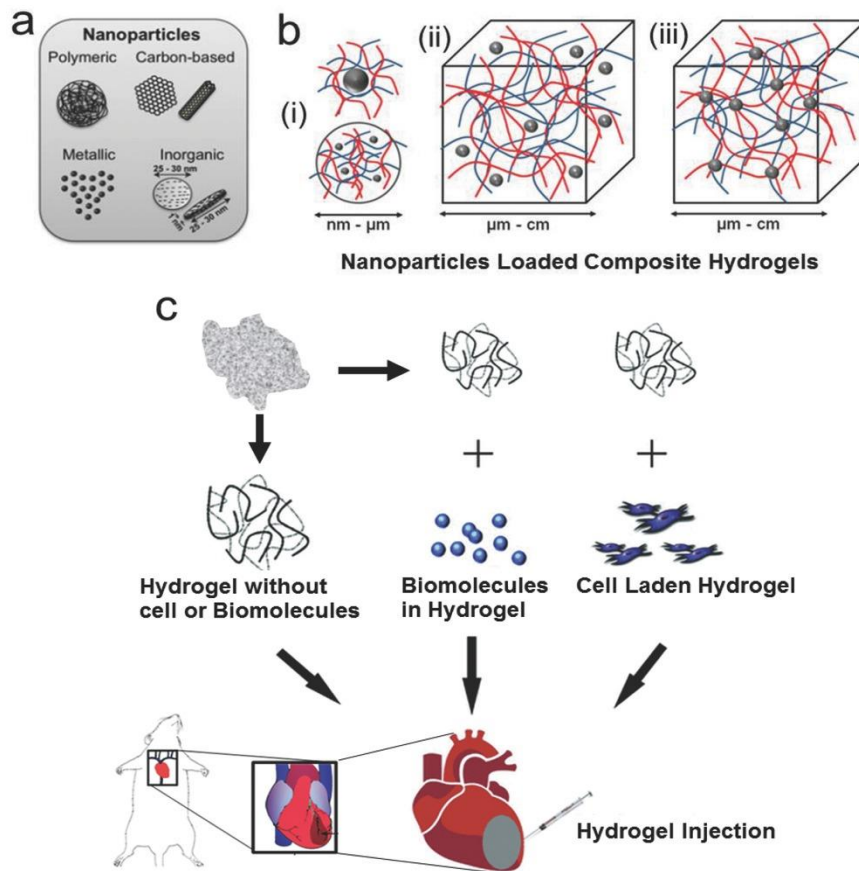


Figura 17. Inyección de andamios hechos a partir de biomateriales y también hechos a partir de una combinación de biomateriales y células madre. Inicia con la inserción de nanopartículas dentro del biomaterial para brindar soporte, en caso de usar una combinación con células estas se insertan también y se procede a la inyección del material en el lugar afectado. **Fuente: (Hasan et al., 2015).**

Finalmente la bioimpresión 3D, una técnica *ex vivo*, que se trata de la elaboración del miocardio o de las válvulas cardiacas a partir de biomateriales y células madre con ayuda de una bioimpresora (Birla & Williams, 2020). A diferencia de una impresora normal, esta imprime fibras hechas de células madre sobre un soporte estructural hecho de polímero (Cui et al., 2017). El órgano o área elaborados, funcionarán a través de estimulación eléctrica (W. Lee et al., 2019); el procedimiento descrito se puede observar en la figura 18. La comparación que se realizó entre los puntos positivos y negativos de la bioimpresión 3D se presenta a continuación en la tabla 6.

Tabla 6. Ventajas y desventajas de la bioimpresión 3D

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - No se da un rechazo del área reemplazada - Tiempo corto de ejecución. - Mayor viabilidad celular. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se da una circulación vascular completamente funcional - Problemas de montaje (implantación del órgano, y dimensiones) - Procedimiento costoso

Fuente: Elaboración propia con información recopilada del artículo “3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends” realizado por (Bishop et al., 2017) y del artículo “3D bioprinting and its potential impact on cardiac failure treatment: An industry perspective” realizado por (Birla & Williams, 2020).

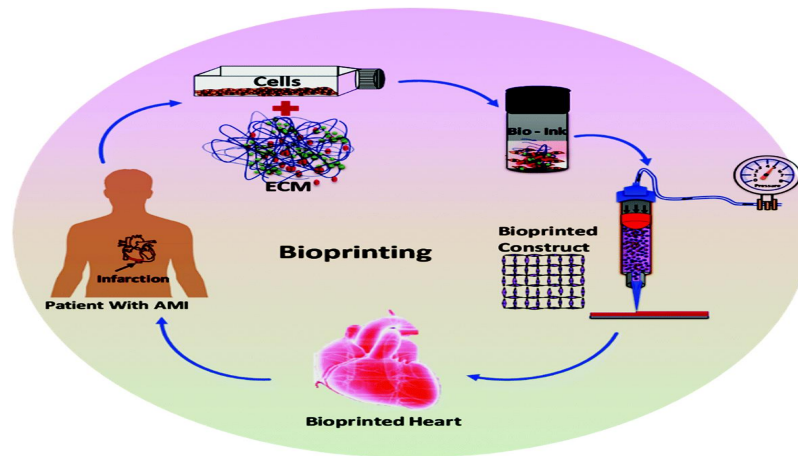


Figura 18. Procedimiento de la Bioimpresión 3D. Se cargan los biomateriales y las células madre en la bioimpresora, luego esta imprime sobre un soporte o base estructural el órgano y finalmente este es insertado dentro del individuo. **Fuente:** (Budharaju et al., 2021).

Es necesario analizar cada técnica de manera individual pero también se necesita realizar una comparación global de acuerdo a las características de cada una, de esta manera lo que se logra es identificar cuáles serían las más aptas, dependiendo del caso, para aplicar en seres humanos en caso de pasar de fase experimental a ser una técnica médica segura.

3.1.3. Evaluación de los métodos usados en la elaboración de válvulas cardiacas y miocardio y su aplicación mediante el análisis de estudios preclínicos

Uno de los objetivos de la presente investigación es informar sobre la efectividad de cada uno de los métodos descritos en la sección 3.1.2 tomando en cuenta datos estadísticos y casos preclínicos. Para comparar las técnicas, se establecieron parámetros que permitan evaluar a cada una a través de datos obtenidos en diferentes artículos científicos. La comparación se realizó tanto para la reparación del miocardio, así como para la reparación de válvulas cardíacas. Los parámetros usados fueron el costo, tiempo de regeneración, efectividad y dificultad de ejecución.

3.1.3.1. Evaluación de los métodos usados en la elaboración del miocardio y su aplicación mediante el análisis de estudios preclínicos

Los métodos de fabricación usados tanto en los casos que requieren de un miocardio completo, así como los que necesitan únicamente de las válvulas cardíacas son las mismas, sin embargo, los datos de los parámetros evaluados difieren en cada caso. Primero se realizó una evaluación de los métodos para la elaboración de miocardio y seguidamente la evaluación de los métodos para la elaboración de válvulas cardíacas (sección 3.1.3.2). En el caso del miocardio, este es un órgano completo y complejo que requerirá de mayor inversión, tiempo y dificultad en la elaboración. De acuerdo a la información recolectada, se elaboró una tabla resumen que engloba todos los parámetros evaluados dependiendo de los materiales y métodos empleados.

Tabla 7. Comparación de los métodos usados en la elaboración *in vivo* y *ex vivo* de miocardio

Material empleado	Método	Costo	Tiempo de desarrollo de la técnica	Funcionalidad	Dificultad de ejecución
Células madre	Cardiomioplastía celular	Bajo	Largo	Alta	Baja
	Descelularización	Alto	Largo	Alta	Alta
Biomateriales	Inyección de andamios	Bajo	Corto	Baja	Baja
	Soportes cardíacos	Bajo	Corto	Baja	Baja
Células madre y biomateriales	Inyección de células y biomateriales	Alto	Largo	Alta	Alta
	Bioimpresión 3D	Alto	Largo	Baja	Alta

Fuente: Elaboración propia. El costo y el tiempo de ejecución se obtuvieron a través de la revisión de artículos que contenían la información ya descrita, mientras que la funcionalidad y la dificultad de ejecución

se tomaron a partir de la revisión de 10 casos preclínicos por técnica. El costo se considera alto si este supera los \$20000 y se consideraban costos bajos a los valores que no superaban esta cantidad. El tiempo de ejecución se consideraba largo si se superaban los 45 días de tratamiento, de lo contrario se consideraba un tiempo corto. Se consideraba una funcionalidad alta si esta superaba el 38% de lo evaluado, de lo contrario se consideraba un valor bajo. El nivel de dificultad se consideraba alto si se superaba el 35% de dificultad de lo contrario se consideraba un valor bajo. Estos valores se muestran en las tablas y gráficas posteriores.

A continuación, se muestran los datos obtenidos en cada parámetro de forma más detallada. El primero de ellos es el costo, al ser técnicas relativamente nuevas; que necesitan de diferentes procesos de experimentación, requieren de valores económicos bastante elevados para suplir todos los materiales y equipos requeridos, superando así los \$ 7000 como se muestra en la tabla 8 y figura 19. Se observa un mayor costo en el método de bioimpresión 3D y un costo más accesible en el método de inyección de biomateriales.

Tabla 8. Costos de los métodos usado en la regeneración de miocardio

Método	Costo (\$)	Referencias
Cardiomioplastía celular	10000	(Broder et al., 2017)
Descelularización	20000	(Delgado et al., 2021)
Inyección de andamios	8000	(Cui et al., 2016)
Soportes cardiacos	13750	(Lee et al., 2019)
Inyección de células y biomateriales	28000	(Xu et al., 2019)
Bioimpresión 3D	40000	(Tarassoli et al., 2018)

Fuente: Elaboración propia. Los costos están referidos al tratamiento por individuo, e incluyen el tiempo de recuperación del mismo.

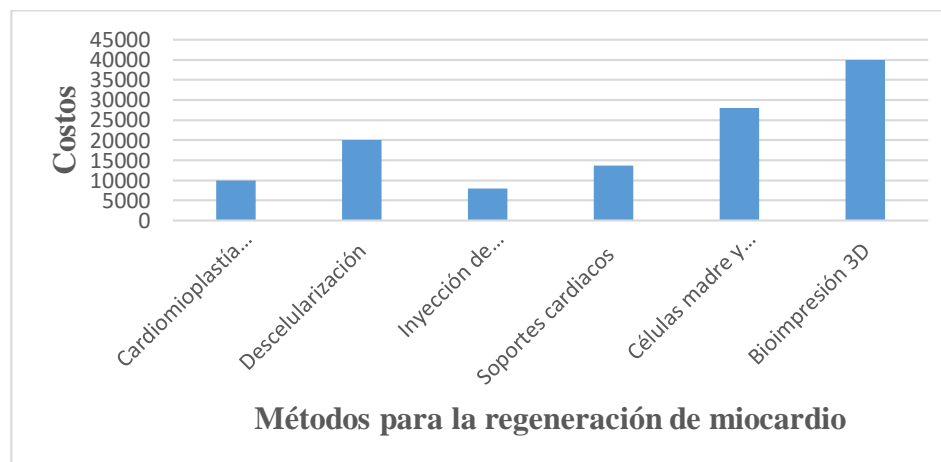


Figura 19. Costo de los métodos usados en la regeneración de miocardio. Basada en los datos recopilados en la tabla 8. **Fuente:** Elaboración propia.

En cuanto al tiempo de ejecución en cada técnica, en este caso; no se encontraron referencias específicas para miocardio y válvulas cardíacas, por lo que se presentan tiempos a nivel general. La tabla 9 y figura 20 se exponen un mayor tiempo de ejecución en la cardiomioplastía celular, la inyección de células y biomateriales y la bioimpresión 3D, estas requieren de 3 meses para ejecutarse correctamente. Los soportes cardiacos presentan un menor tiempo ya que son andamios que están previamente elaborados y se toma en cuenta únicamente el tiempo de aplicación al corazón.

Tabla 9. Tiempo de ejecución de los métodos usado en la regeneración de miocardio y válvulas cardíacas

Método	Tiempo (Días)	Referencias
Cardiomioplastía celular	90	(Kindi et al., 2018)
Descelularización	78	(Fu et al., 2014)
Inyección de andamios	4	(Davenport et al., 2017)
Soportes cardiacos	1	(Lee et al., 2019)
Inyección de células y biomateriales	90	(Sahooa et al., 2018)
Bioimpresión 3D	90	(Birla & Williams, 2020)

Fuente: Elaboración propia. Tiempos referidos al tratamiento por individuo.

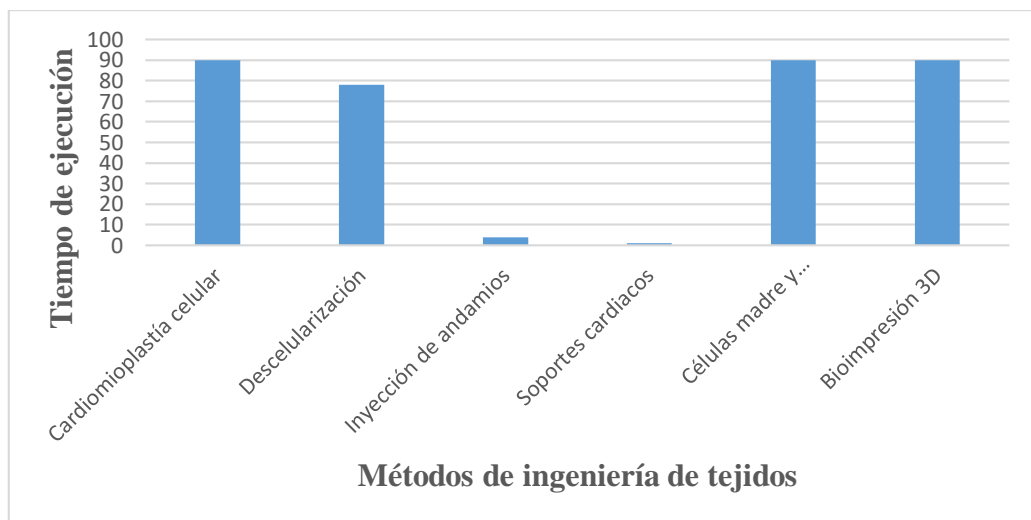


Figura 20. Tiempo de ejecución de las técnicas de ingeniería de tejidos. Basada en los datos presentados en la tabla 9. Fuente: Elaboración propia

Para obtener datos del parámetro de funcionalidad, se compararon 10 casos preclínicos de cada técnica, bajo 5 factores específicos que fueron evaluados con un porcentaje de 20% cada uno como se muestra en la tabla 10 y figura 21. Se muestran las ponderaciones obtenidas al sumar el porcentaje total de cada factor, obteniendo que la Cardiomioplastia celular (76%), la descelularización (58%) y la inyección de células madre con biomateriales (76%) resultaron ser los métodos más funcionales al tener mayor probabilidad de regeneración, generar tejidos con funcionalidad cardiovascular y tener menos posibilidades de rechazo del injerto.

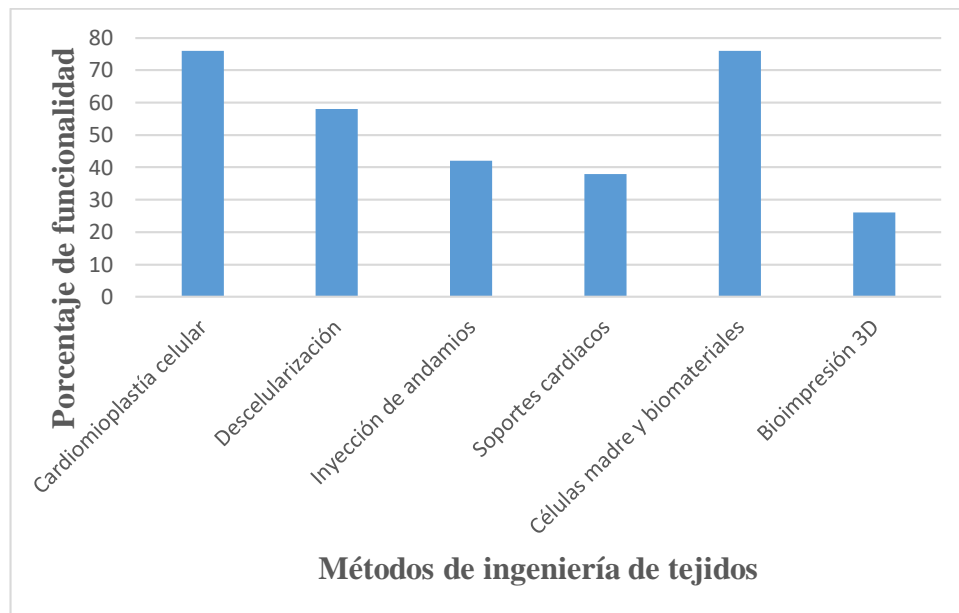


Figura 21. Funcionalidad de los métodos usados en la regeneración de miocardio. Basada en los datos obtenidos en la tabla 10. Fuente: Elaboración propia.

Dentro del parámetro de la dificultad de ejecución se compararon 10 casos preclínicos de cada técnica, bajo 5 factores específicos que fueron evaluados con un porcentaje de 20% cada uno como se muestra en la tabla 11 y figura 22. Se muestran las ponderaciones obtenidas al sumar el porcentaje total de cada factor, obteniendo que la descelularización (70%) y la bioimpresión 3D (64%) resultaron ser los métodos más difíciles de ejecutar.

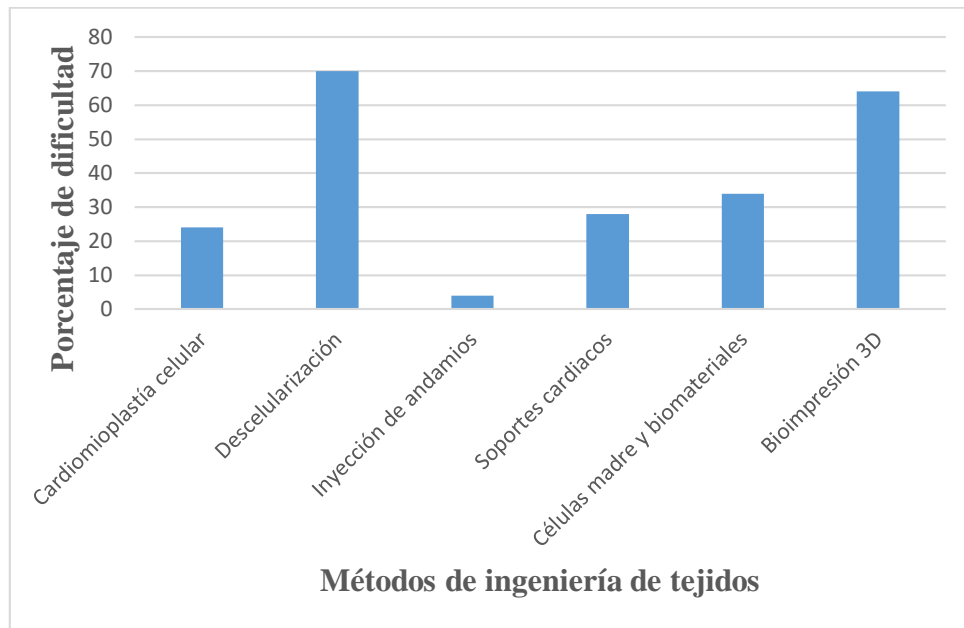


Figura 22. Dificultad de implantación de los métodos usados en la regeneración de miocardio. Basada en los datos presentados en la tabla 11. **Fuente: Elaboración propia**

Tabla 10. Nivel de funcionalidad de los métodos usado en la regeneración de miocardio

	Regeneración (20 %)	Actividad cardiaca (20 %)	Rapidez de elaboración de la técnica (20 %)	Recuperación (20 %)	Adaptabilidad (20 %)	Referencia
Cardiomioplastía celular	20	20	0	16	20	(Bartunek et al., 2013), (Ichim et al., 2017), (Menasché et al., 2015), (Avolio et al., 2017), (Shigeru et al., 2016), (Avolio et al., 2017), (Jastrzebska et al., 2016), (Lipinski et al., 2017), (Martin et al., 2018), (Centero & Nelson, 2016)
Descelularización	20	0	4	14	20	(Wooa et al., 2016), (Scholl et al., 2017), (Korossis et al., 2012), (Hawkins et al., 2003), (Wolfgang et al., 2011), (Wang et al., 2018), (Ye et al., 2016), (Ozlu et al., 2019), (Weymann et al., 2011), (Schwan et al., 2016)
Inyección de andamios	0	0	18	10	14	(Pascual et al., 2015), (H. Li et al., 2021), (Vincent et al., 2017), (Gaharwar et al., 2020), (Morsinka et al., 2021), (Kaiser & Coulombe, 2015), (Jarrell et al., 2020), (Vasanthan et al., 2020), (Bonafè et al., 2014), (Trombino et al., 2021)
Soportes cardiacos	0	0	20	4	14	(Tang et al., 2017), (Leor & Cohen, 2014), (Molamma et al., 2011), (Radisic & Christman, 2017), (Ehlera & Jayasinghe, 2017), (Tatsuya et al., 2019), (Shevach et al., 2017), (Leor et al., 2016), (Fleischer et al., 2017).
Inyección de células y biomateriales	20	20	0	16	20	(Smagul et al., 2020), (Theodor et al., 2017), (Crapo et al., 2018), (Vasanthan et al., 2020), (Wissing et al., 2017), (Hinderer et al., 2017), (Roell et al., 2017), (Sadek & Olson, 2020), (Vincent et al., 2017), (Wang & Guan, 2020).
Bioimpresión 3D	0	0	0	10	16	(Li et al., 2020), (H. Cui et al., 2017), (Immohr et al., 2021), (Birla & Williams, 2019), (Tarassoli et al., 2018), (W. Lee et al., 2019), (Aguado et al., 2017), (Rahmati et al., 2021), (Giwa & Lewis, 2017), (Leor et al., 2016)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos de un total de 10 casos preclínicos evaluados por cada técnica con una ponderación del 20%, para ello se evaluó cada uno en función de la presencia o ausencia del factor a evaluar. Como regeneración se consideró a la formación de nuevo tejido cardiaco, la actividad cardiaca como la capacidad del sustituto de presentar movimientos característicos del tejido cardiaco (latidos), la rapidez de elaboración de la técnica se basó en si el tiempo de ejecución era menor o mayor a 90 días, la recuperación se basó en si el individuo presentó mejoras después de la intervención y en la adaptabilidad se tomó en cuenta los casos que no presentaron un rechazo del miocardio.

Tabla 11. Nivel de dificultad de ejecución de los métodos usado en la regeneración de miocardio

	Alto Costo (20 %)	Ausencia de materia prima (20 %)	Ausencia de equipos (20 %)	Largo periodo de elaboración de la técnica (20 %)	Complejidad de implantación (20 %)	Referencia
Cardiomioplastía celular	4	0	0	20	0	(Bartunek et al., 2013), (Ichim et al., 2017), (Menasché et al., 2015), (Avolio et al., 2017), (Shigeru et al., 2016), (Avolio et al., 2017), (Jastrzebska et al., 2016), (Lipinski et al., 2017), (Martin et al., 2018), (Centero & Nelson, 2016)
Descelularización	10	20	0	20	20	(Wooa et al., 2016), (Scholl et al., 2017), (Korossis et al., 2012), (Hawkins et al., 2003), (Wolfgang et al., 2011), (Wang et al., 2018), (Ye et al., 2016), (Ozlu et al., 2019), (Weymann et al., 2011), (Schwan et al., 2016)
Inyección de andamios	4	0	0	0	0	(Pascual et al., 2015), (H. Li et al., 2021), (Vincent et al., 2017), (Gaharwar et al., 2020), (Morsinka et al., 2021), (Kaiser & Coulombe, 2015), (Jarrell et al., 2020), (Vasanthan et al., 2020), (Bonafè et al., 2014), (Trombino et al., 2021)
Soportes cardiacos	8	0	0	0	20	(Tang et al., 2017), (Leor & Cohen, 2014), (Molamma et al., 2011), (Radisic & Christman, 2017), (Ehlera & Jayasinghe, 2017), (Tatsuya et al., 2019), (Shevach et al., 2017), (Leor et al., 2016), (Fleischer et al., 2017).
Inyección de células y biomateriales	14	0	0	20	0	(Smagul et al., 2020), (Theodor et al., 2017), (Crapo et al., 2018), (Vasanthan et al., 2020), (Wissing et al., 2017), (Hinderer et al., 2017), (Roell et al., 2017), (Sadek & Olson, 2020), (Vincent et al., 2017), (Wang & Guan, 2020).
Bioimpresión 3D	20	0	4	20	20	(Li et al., 2020), (H. Cui et al., 2017), (Immohr et al., 2021), (Birla & Williams, 2019), (Tarassoli et al., 2018), (W. Lee et al., 2019), (Aguado et al., 2017), (Rahmati et al., 2021), (Giwa & Lewis, 2017), (Leor et al., 2016)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos de un total de 10 casos preclínicos evaluados por cada técnica con una ponderación del 20%, para ello se evaluó cada uno en función de la presencia o ausencia del factor a evaluar. Como ausencia de materia prima se consideró a la dificultad de obtención de los materiales, la ausencia de equipos, se consideró como la dificultad de obtención de las herramientas a usar, el largo periodo de elaboración de la técnica se basó en si el tiempo de ejecución era mayor o menor a 90 días y la complejidad de implantación se refiere a si se necesitaba de una intervención quirúrgica invasiva o una inyección.

3.1.3.2. Evaluación de los métodos usados en la elaboración de válvulas cardíacas y su aplicación mediante el análisis de estudios preclínicos

En cuanto a las válvulas cardíacas existe una diferencia con el miocardio, ya que se refiere a un área específica de este órgano, requiriendo de un menor costo y una menor complejidad de ejecución. De acuerdo a la información recolectada, se elaboró una tabla resumen que engloba todos los parámetros establecidos en base a datos estadísticos recopilados. De igual manera, la tabla 12 muestra la comparación de todas las técnicas para la regeneración de válvulas cardíacas.

Tabla 12. Comparación de los métodos usados en la elaboración *in vivo* y *ex vivo* de válvulas cardíacas.

Material empleado	Método	Costo	Tiempo de desarrollo de la técnica	Funcionalidad	Dificultad de ejecución
Células madre	Cardiomioplastía celular	Bajo	Largo	Alta	Baja
	Descelularización	Alto	Largo	Alta	Alta
Biomateriales	Inyección de andamios	Bajo	Corto	Baja	Baja
	Soportes cardíacos	Bajo	Corto	Baja	Baja
Células madre y biomateriales	Inyección de células y biomateriales	Alto	Largo	Alta	Alta
	Bioimpresión 3D	Alto	Largo	Baja	Alta

Fuente: Elaboración propia. El costo y el tiempo de ejecución se obtuvieron a través de la revisión de artículos que contenían la información ya descrita, mientras que la funcionalidad y la dificultad de ejecución se tomaron a partir de la revisión de 10 casos preclínicos por técnica. El costo se considera alto si este supera los \$10400 y se consideraban costos bajos a los valores que no superaban esta cantidad. El tiempo de ejecución se consideraba largo si se superaban los 45 días de tratamiento, de lo contrario se consideraba un tiempo corto. Se consideraba una funcionalidad alta si esta superaba el 38% de lo evaluado, de lo contrario se consideraba un valor bajo. El nivel de dificultad se consideraba alto si se superaba el 35% de dificultad de lo contrario se consideraba un valor bajo. Estos valores se muestran en las tablas y gráficas posteriores.

A continuación, se muestra una recopilación de datos más detallada para cada parámetro. El primero de ellos es el costo en donde se refleja el valor de los procesos de experimentación. En ciertos casos el costo es bastante elevado ya que se necesita suplir

todos los materiales y equipos requeridos. En la tabla 13 y figura 23 se observa un mayor costo en la bioimpresión 3D y un costo más accesible en la inyección de biomateriales.

Tabla 13. Costos de los métodos usado en la regeneración de válvulas cardiacas

Método	Costo (\$)	Referencias
Cardiomioplastia celular	6500	(Loh et al., 2017)
Descelularización	13500	(Kasimir et al., 2017)
Inyección de andamios	5200	(Taghizadeh et al., 2020)
Soportes cardiacos	9625	(Naveeda et al., 2018)
Inyección de células y biomateriales	16800	(Schoen, 2011)
Bioimpresión 3D	20800	(Immohr et al., 2021)

Fuente: Elaboración propia. Los costos están referidos al tratamiento por individuo, e incluyen el tiempo de recuperación del mismo.

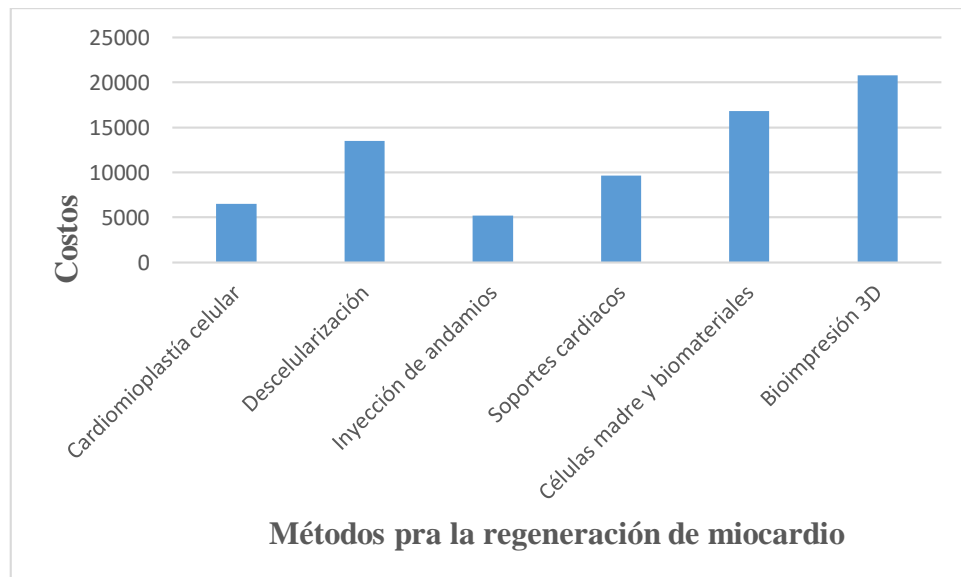


Figura 23. Costo de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardiacas. Basada en la información de los datos expuestos en la tabla 13. **Fuente: Elaboración propia**

Como ya se mencionó los tiempos de ejecución tanto para las válvulas cardiacas como para el miocardio son similares, por esta razón no se encontraron referencias específicas de cada una. La información de este parámetro se encuentra en la tabla 9 y figura 15. Para obtener datos del parámetro de funcionalidad, se compararon 10 casos preclínicos de cada

técnica, bajo 5 factores específicos que fueron evaluados con un porcentaje de 20% cada uno como se muestra en la tabla 14 y figura 24. Se muestran las ponderaciones obtenidas al sumar el porcentaje total de cada factor, obteniendo que la Cardiomioplastía celular (76%), la descelularización (78%) y la inyección de células madre con biomateriales (76%) resultaron ser los métodos funcionales al tener mayor probabilidad de regeneración, generar tejidos con funcionalidad cardiovascular y tener menos posibilidades de rechazo del injerto.

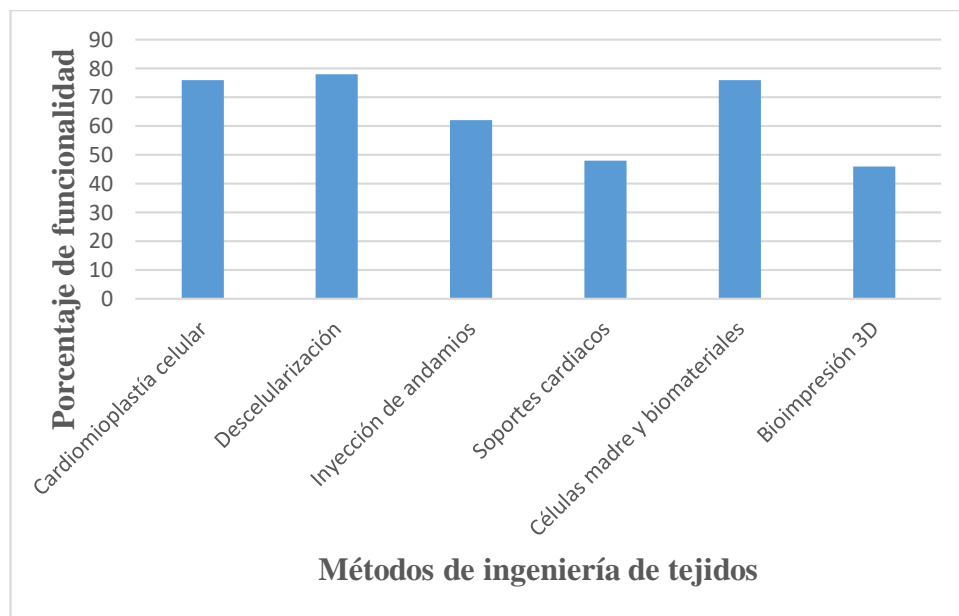


Figura 24. Funcionalidad de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardiacas. Basada en los datos de la tabla 14. **Fuente: Elaboración propia**

Respecto al parámetro de la dificultad de ejecución se compararon 10 casos preclínicos de cada técnica, bajo 5 factores específicos que fueron evaluados con un porcentaje de 20% cada uno como se muestra en la tabla 15 y figura 25. Se muestran las ponderaciones obtenidas al sumar el porcentaje total de cada factor, obteniendo que la descelularización (70%) y la bioimpresión 3D (60%) resultaron ser los métodos más difíciles de ejecutar.

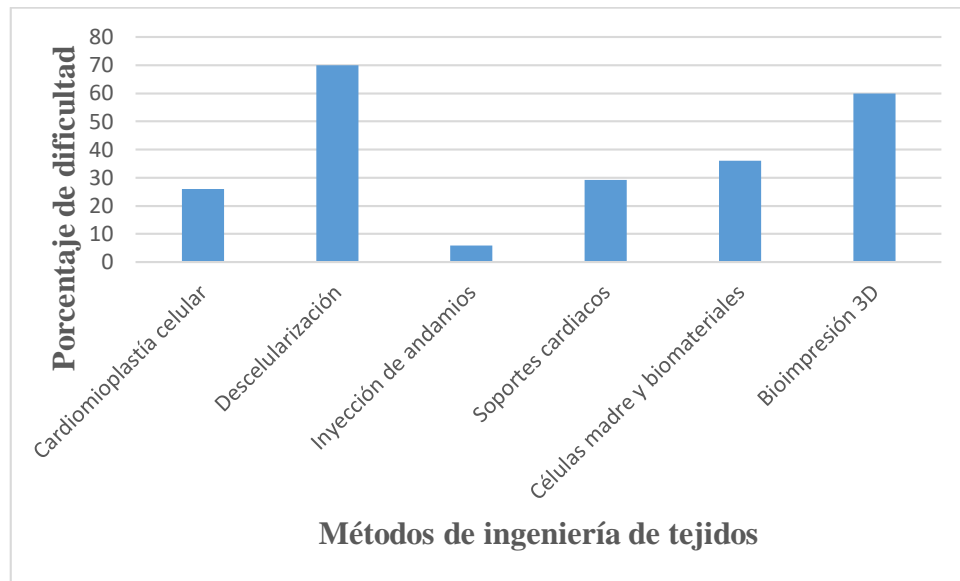


Figura 25. Dificultad de implantación de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardiacas. Basada en la información de la tabla 15. **Fuente: Elaboración propia**

Tabla 14. Nivel de funcionalidad de los métodos usado en la regeneración de válvulas cardiacas

	Regeneración (20 %)	Actividad valvular (20 %)	Rapidez de elaboración de la técnica (20 %)	Recuperación (20 %)	Adaptabilidad (20 %)	Referencia
Cardiomioplastía celular	20	20	0	16	20	(Vincentelli et al., 2017), (Neri et al., 2019), (Cheng et al., 2015), (Huang et al., 2013), (Petchdee & Sompeewong, 2016), (Ozawa et al., 2018), (Xue et al., 2017), (Mulholland & Gotlieb, 2016), (Constantin et al., 2015), (Rodriguez et al., 2017)
Descelularización	20	20	4	14	20	(Sarikouch et al., 2016), (O'Brien et al., 2014), (Hopkins, 2005), (Böer et al., 2015), (Jordan et al., 2017), (Gersona et al., 2017), (Schenke et al., 2003), (Mihai et al., 2021), (Mirani et al., 2021), (Bobylev et al., 2019)
Inyección de andamios	0	20	18	10	14	(Usprech et al., 2016), (Theodor et al., 2017), (Bento et al., 2019), (Hinderer et al., 2017), (Cramer et al., 2021), (Benton et al., 2019), (Rabkin et al., 20015), (Wissing et al., 2017), (Mabry et al., 2017)
Soportes cardiacos	0	20	20	4	4	(Tang et al., 2017), (Leor & Cohen, 2014), (Molamma et al., 2011), (Radisic & Christman, 2017), (Ehlera & Jayasinghe, 2017), (Tatsuya et al., 2019), (Shevach et al., 2017), (Leor et al., 2016), (Fleischer et al., 2017).
Inyección de células y biomateriales	20	20	0	16	20	(Smagul et al., 2020), (Theodor et al., 2017), (Crapo et al., 2018), (Vasanthan et al., 2020), (Wissing et al., 2017), (Hinderer et al., 2017), (Roell et al., 2017), (Sadek & Olson, 2020), (Vincent et al., 2017), (Wang & Guan, 2020).
Bioimpresión 3D	0	20	0	8	18	(Li et al., 2020), (H. Cui et al., 2017), (Immohr et al., 2021), (Birla & Williams, 2019), (Tarassoli et al., 2018), (W. Lee et al., 2019), (Aguado et al., 2017), (Rahmati et al., 2021), (Giwa & Lewis, 2017), (Leor et al., 2016)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos de un total de 10 casos preclínicos evaluados por cada técnica con una ponderación del 20%, para ello se evaluó cada uno en función de la presencia o ausencia del factor a evaluar. Como regeneración se consideró a la formación de nuevo tejido cardiaco, la actividad valvular como la capacidad del sustituto de dilatarse y contraerse, la rapidez de elaboración de la técnica se basó en si el tiempo de ejecución era menor o mayor a 90 días, la recuperación se basó en si el individuo presentó mejoras después de la intervención y en la adaptabilidad se tomó en cuenta los casos que no presentaron un rechazo del miocardio.

Tabla 15. Nivel de dificultad de ejecución de los métodos usados en la regeneración de válvulas cardiacas.

	Alto Costo (20 %)	Ausencia de materia prima (20 %)	Ausencia de equipos (20 %)	Largo periodo de elaboración de la técnica (20 %)	Complejidad de implantación (20 %)	Referencias
Cardiomioplastía celular	6	0	0	20	0	(Vincentelli et al., 2017), (Neri et al., 2019), (Cheng et al., 2015), (Huang et al., 2013), (Petchdee & Sompeewong, 2016), (Ozawa et al., 2018), (Xue et al., 2017), (Mulholland & Gotlieb, 2016), (Constantin et al., 2015), (Rodriguez et al., 2017)
Descelularización	14	20	0	16	20	(Sarikouch et al., 2016), (O'Brien et al., 2014), (Hopkins, 2005), (Böer et al., 2015), (Jordan et al., 2017), (Gersona et al., 2017), (Schenke et al., 2003), (Mihai et al., 2021), (Mirani et al., 2021), (Bobylev et al., 2019)
Inyección de andamios	4	0	0	2	0	(Usprech et al., 2016), (Theodor et al., 2017), (Bento et al., 2019), (Hinderer et al., 2017), (Cramer et al., 2021), (Benton et al., 2019), (Rabkin et al., 20015), (Wissing et al., 2017), (Mabry et al., 2017)
Soportes cardiacos	8	0	0	2	20	(Tang et al., 2017), (Leor & Cohen, 2014), (Molamma et al., 2011), (Radisic & Christman, 2017), (Ehlera & Jayasinghe, 2017), (Tatsuya et al., 2019), (Shevach et al., 2017), (Leor et al., 2016), (Fleischer et al., 2017).
Inyección de células y biomateriales	16	0	0	20	0	(Smagul et al., 2020), (Theodor et al., 2017), (Crapo et al., 2018), (Vasanthan et al., 2020), (Wissing et al., 2017), (Hinderer et al., 2017), (Roell et al., 2017), (Sadek & Olson, 2020), (Vincent et al., 2017), (Wang & Guan, 2020).
Bioimpresión 3D	20	0	0	20	20	(Li et al., 2020), (H. Cui et al., 2017), (Immohr et al., 2021), (Birla & Williams, 2019), (Tarassoli et al., 2018), (W. Lee et al., 2019), (Aguado et al., 2017), (Rahmati et al., 2021), (Giwa & Lewis, 2017), (Leor et al., 2016)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos de un total de 10 casos preclínicos evaluados por cada técnica con una ponderación del 20%, para ello se evaluó cada uno en función de la presencia o ausencia del factor a evaluar. Como ausencia de materia prima se consideró a la dificultad de obtención de los materiales, la ausencia de equipos, se consideró como la dificultad de obtención de las herramientas a usar, el largo periodo de elaboración de la técnica se basó en si el tiempo de ejecución era mayor o menor a 90 días y la complejidad de implantación se refiere a si se necesitaba de una intervención quirúrgica invasiva o una inyección.

3.2. Discusión de los resultados

Emplear trasplantes cardiacos se ha convertido en una técnica bastante frecuente como una solución a las enfermedades cardiacas que no pueden tratarse con medicamentos o con procedimientos poco invasivos (**Muacevic & Adler, 2020**). La frecuencia de los trasplantes se debe al aumento de las cardiopatías en los últimos años por los notables cambios que la sociedad ha experimentado en su estilo de vida (incluyendo aspectos como la actividad física, algunos hábitos y su dieta) (**Santo et al., 2018**). En la etnia caucásica (figura 2) se ha observado una mayor necesidad de trasplantes en comparación con otras etnias, muchas de estas personas habitan en países desarrollados, como Estados Unidos, donde el estilo de vida tiende a ser sedentario y los hábitos alimenticios se basan en su mayoría en consumir comida rápida (**Chung et al., 2020**), además de que genéticamente los caucásicos tienden a tener los conductos sanguíneos más pequeños incrementando posibilidad de presentar estas enfermedades (**Fleury & Clave, 2021**). La genética también influye en el caso de la etnia afroamericana que tiende a presentar más casos de hipertensión (**Carnethon et al., 2017**) porque estas personas producen menos renina (enzima que regula la presión arterial) y en su sistema se secreta más endotelina (péptido que contrae los vasos sanguíneos) aumentando en la mayoría de casos la presión arterial (**Flores, 2016**). Por otro lado, un gran porcentaje de hispanos se caracterizan por tener una menor cantidad de recursos económicos, lo cual impide que tengan acceso a un estilo de vida más saludable, sobre todo al referirse a su dieta habitual (**Vivo et al., 2019**), desembocando en obesidad y diabetes, enfermedades que afectan al funcionamiento del miocardio. Mientras que la etnia asiática se caracteriza por tener hábitos de vida menos dañinos (**Palaniappan et al., 2018**), un de las razones es que en su alimentación ellos incluyen mayores cantidades de omega 3 (**Flores, 2016**), un ácido graso que disminuye el nivel de grasa, y también la presión arterial ya que dilata los conductos sanguíneos al tener propiedades anti inflamatorias (**Castellanos & Rodríguez, 2015**).

Esta demanda de trasplantes de miocardio muchas veces no puede ser abastecida por factores como la incompatibilidad que puede deberse a equivocaciones al momento de realizar las pruebas de compatibilidad o las de cribado (detección de infecciones o cáncer

en el donante) (**Rubin, 2015**), otra razón de incompatibilidad puede ser el fallo de los medicamentos inmunosupresores que toma el paciente (esto medicamentos tienen alrededor de un 80% de funcionalidad) (**Stahl et al., 2018**) o una mala administración de su dosis, haciendo que este quede sin efecto y provocando el ataque inmunológico al miocardio o válvula cardíaca (**Merken et al., 2018**)

La salud del donante también puede ser una causa que disminuya la cantidad de trasplantes, anualmente un 30% del total de las personas que donan suelen tener alguna afección que impide que órganos como el miocardio puedan ser utilizados para ser trasplantados (**Järholm et al., 2019**) sobre todo en la etnia caucásica que como ya se mencionó presentan un gran número de incidentes de enfermedades miocárdicas por su estilo de vida y su genética (**Chung et al., 2020**). En cambio, la etnia asiática que posee hábitos de vida más saludables y poca disposición genética a sufrir afecciones cardíacas demostrando un mayor porcentaje de donantes sanos (**Palaniappan et al., 2018**).

La edad del donante igualmente es determinante para que el miocardio sea o no útil para un trasplante, puesto a que el corazón va deteriorándose y perdiendo sus funciones conforme aumenta la edad de una persona, y la supervivencia del injerto tiene menores posibilidades de ser exitosa (**Bengoa, 2011**) por lo que es mejor realizar el procedimiento con un órgano joven. Para realizar una donación de miocardio se necesita que el donante haya fallecido, en este sentido el problema se da debido a que la mayoría de muertes se da en personas de edad adulta a partir de los 50 (**Gomes et al., 2017**). Además de que el promedio de vida de una persona ronda los 70 a 75 años, es por eso que se da un registro más alto de donantes a estas edades (**Kyriazis, 2020**).

Las percepciones sociales influyen en el aumento o disminución de donantes, ya que muchas personas ven como un aspecto inaceptable el uso de órganos de gente que ha fallecido pues se toma como un acto de irrespeto ante la privacidad de los cuerpos (**Febrero et al., 2018**), una idea que se comparte a la hora de buscar el consentimiento de donación por parte de los familiares del posible donante. Lo mismo sucede con las religiones, pues muchas de ellas consideran el cuerpo humano como un templo que no

debe ser invadido (**Kupric, 2020**). El desconocimiento de requerimientos para ser donante también es un inconveniente social que influye sobre la donación de órganos, pues la falta de información sobre el proceso para ser un donante muchas veces impide que las personas opten por esta opción (**Bueso et al., 2017**). Muchos de estos problemas de consentimiento suelen darse más en países del continente americano ya que comparten las ideas mencionadas anteriormente (**Martínez et al., 2018**). En países Europeos en cambio, la posibilidad de conseguir un órgano para trasplante es del 94%, este porcentaje se debe a que en dicho continente se tiene un mejor modelo que administra las donaciones de órganos, ofreciendo beneficios a los donantes, información sobre el proceso de donación, encargados especialistas en trasplantes y capacitaciones a la comunidad concientizan a las personas sobre la donación de órganos (**Tackmann & Dettmer, 2019**)

Además de un déficit de donantes, los trasplantes de miocardio también enfrentan complicaciones post operatorias como el rechazo del injerto (**Labarrere & Jaeger, 2017**), que suele rápidamente después de realizarse el procedimiento pues la respuesta inmunológica suele ser casi inmediata al detectar el organismos que sean extraños a él (**Sánchez & Storm, 2011**). Sin embargo el riesgo de presentarse un rechazo también puede presentarse después de varios años de realizado el injerto debido a que el uso de inmunosupresores puede controlar la reacción inmunológica del organismo ante los cuerpos extraños, pero si la dosis es mal administrada o existe un problema con el medicamento, no se puede evitar que se dé el rechazo (**Burtin & Kovarik, 2003**). La vasculopatía es otro riesgo que al contrario del rechazo del injerto, tiene mayor efecto a largo plazo pues se trata de una enfermedad que conlleva al estrechamiento de los conductos sanguíneos debido a la acumulación de placa dentro de las válvulas, por lo que el efecto no es inmediato, (**Bravo et al., 2017**). La incidencia a largo plazo también se da en el caso de la disfunción del injerto ya que esta afección hace referencia al deterioro del miocardio o de las válvulas cardiacas que se da de manera progresiva, la mayoría de casos suelen darse por usar un miocardio de personas de la tercera edad que se deteriora después de cierto tiempo, o por una infección que no fue detectada a tiempo (**Nicoara et al., 2017**). Las infecciones son otro problema (el más común) que pueden presentarse tanto al inicio como después de un largo tiempo de la operación. La gravedad y el avance de la infección

dependerán del tipo de microorganismo y; las condiciones del entorno por lo que los efectos pueden presentarse inmediatamente o después de varios años (**Wang et al., 2018**). Finalmente, otra consecuencia de los trasplantes es la posible aparición de tejido cancerígeno en el corazón o sus válvulas, al ser el cáncer una enfermedad que tiene varias etapas y que pueden ser indetectables al inicio, se reconoce que la mayoría de casos se darán a largo plazo (**Holmberg et al., 2019**).

Para evitar las complicaciones que un trasplante representa, en la ingeniería de tejidos se están probando nuevas alternativas como la cardiomioplastía celular, descelularización, inyección de andamios, soportes cardiacos, inyección de células y biomateriales y; biopresión 3D. Cabe destacar que no todas estas alternativas se están implementando en seres humanos ya que se encuentran en fase de experimentación principalmente porque su tiempo de regeneración es bastante lento (**Serpa & Cerna, 2020**), sin embargo son métodos que resultan tener mayor efectividad que un trasplante y además usan células madre o biomateriales que se adaptan mejor al sistema del individuo reduciendo la probabilidad de rechazo (**Hopkins, 2005**). Cada técnica presenta ventajas que las hacen una opción bastante útil frente a un trasplante.

Algunas de estas técnicas tienen la ventaja de ser más económicas como por ejemplo la cardiomioplastía celular que no necesita de una intervención quirúrgica muy grande (**Hashemzadeh et al., 2021**) sino que se realiza la introducción de las células o el biomaterial a partir de la inyección de estos por la ruta intramiocárdica (dentro de un área específica del corazón) o intracoronaria (conductos sanguíneos) según sea el caso (**Armau et al., 2017**), y también se tiene a los soportes cardiacos que al igual que la cardiomioplastía poseen una mayor disponibilidad de los materiales que emplean (**Bouten et al., 2018**). A diferencia de la descelularización, la inyección combinada de células madre con biomateriales, y la bioimpresión 3D que son más costosas por los procedimientos adicionales que requieren (**Choudhury et al., 2020**) y los materiales y equipos que emplean (**Mirdamadi et al., 2020**).

Otras presentan un tiempo de desarrollo más corto como la inyección de andamios y los soportes cardiacos ya que no se toma en cuenta el tiempo de regeneración porque se basan en el uso de biomateriales que por sí solos no permiten la regeneración si no que dependen de las células cardiacas (**Khan & Tanaka, 2018**), mientras que el resto de técnicas si toman en cuenta este tiempo. Las técnicas que se consideran más funcionales son la cardiomioplastía celular, descelularización y la inyección combinada de células y biomateriales porque tienen una buena capacidad de regeneración del tejido (**Mirani et al., 2021**), si presentan actividad cardiaca o vascular del área reemplazada (**Li et al., 2020**) y se adaptan bien al sitio de introducción sin despertar la respuesta inmunológica del organismo (**Tarassoli et al., 2018**), además de que dentro de los casos preclínicos recopilados si se registra un alto grado de recuperación del área tratada (**Chachques, 2016**). Finalmente, otras técnicas presentan una menor dificultad de ejecución porque presentan una menor complejidad de implementación y una mayor disponibilidad de equipos y materiales como es el caso de la cardiomioplastía celular, la inyección de andamios, también están los soportes cardiacos se puede decir que su periodo de elaboración es bastante corto (**Lee et al., 2019**)

4. CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

Los problemas que atraviesa actualmente la medicina al utilizar los trasplantes de órganos para tratar enfermedades miocárdicas son varias incluyendo un déficit notable de donantes debido a determinadas causas, algunas de ellas relacionadas con el propio donante como la incompatibilidad sanguínea, su edad o su salud. Otras causas se relacionan con la forma de pensar de la sociedad pues en muchos casos se considera al cuerpo humano como un templo que debe ser respetado. La desinformación de las personas acerca del proceso que se debe seguir para registrarse como un donador también puede influir sobre la cantidad de donadores existentes. Estos problemas en conjunto con el mismo aumento de las enfermedades miocárdicas hacen que cada año el número de personas en lista de espera para trasplantes aumente y que a su vez exista un número bajo de donantes. Las necesidades biomédicas en el área de trasplantes continuarán en aumento y la ciencia está en la búsqueda de alternativas que permitan la obtención de órganos. La ingeniería de Tejidos brinda amplias oportunidades para la investigación y desarrollo de órganos que puedan ser usados en humanos con el fin de salvar vidas.

Actualmente dentro de los estudios de la ingeniería de tejidos, existen métodos que aún se encuentran en fase experimental para la elaboración *in vivo* y *ex vivo* de válvulas cardíacas y miocardio. Estas se basan en el uso de células madre y biomateriales como una alternativa al empleo de los trasplantes de miocardio o partes del mismo. Algunas de las técnicas analizadas y que se consideran útiles porque demuestran ser poco invasivas a la hora de ser implantadas dentro del organismo receptor son: la cardiomiopatía celular (*in vivo*), inyección de andamios (*in vivo*) y la inyección combinada de células madre y biomateriales (*in vivo*), todas estas sólo requieren de la introducción de estas sustancias a través de las vías intramiocárdica o intracoronaria según requiera el caso. Otros métodos como la bioimpresión 3D (*ex vivo*), los soportes cardíacos (*ex vivo*) y la descelularización

(ex vivo) se asocian con una mayor viabilidad celular ya que inicialmente las células cardíacas proliferan en cultivos controlados fuera del organismo receptor al que serán implantadas y es más fácil que se adapten una vez que se inserten porque el proceso de regeneración celular ya fue realizado.

Por otro lado, la evaluación de cada uno de estos métodos se basó en el análisis de cuatro parámetros, los cuales fueron el costo, tiempo de desarrollo, funcionalidad y dificultad de ejecución. Se utilizaron estudios preclínicos referentes a cada técnica para medir los parámetros de la funcionalidad y la dificultad de ejecución, mientras que los costos y tiempo de desarrollo fueron obtenidos a partir de artículos que contenían datos estadísticos de estos parámetros. Y en base al análisis de la información se obtuvo que, tanto para la elaboración de miocardio como para la elaboración de válvulas cardíacas, el método de la cardiomioplastia celular se considera de las mejores opciones a implementar ya que tiene un bajo costo; una buena funcionalidad y además requiere un procedimiento fácil de ejecutar teniendo la posibilidad de poder probarse a futuro en pacientes humanos una vez que se haya eliminado el problema del tiempo de regeneración celular que actualmente es bastante lento, como segunda opción se puede considerar a la inyección de andamios, que de igual manera es fácil de ejecutar, su costo es bajo en comparación a otras técnicas y su tiempo de ejecución es corto, aunque al ser una técnica que sólo involucra biomateriales, la reconstrucción del miocardio o sus válvulas dependerá únicamente de la capacidad de regeneración de las propias células cardíacas

4.2.Recomendaciones

Si se desea aumentar la cantidad de donantes de miocardio y válvulas cardíacas se debería capacitar a las personas sobre el procedimiento a seguir y los beneficios que existen al ser donadores cambiando de esta manera las perspectivas sociales que se tiene sobre este procedimiento.

Para facilitar la búsqueda de información sobre las técnicas de elaboración de miocardio y válvulas cardíacas que actualmente se encuentran en fase de experimentación, se pueden generar bases de datos que incluyan reportes de los estudios pre clínicos referentes a estas técnicas, así se puede comparar de mejor manera todos los métodos y determinar qué técnicas son las más adecuadas de implementar de acuerdo a los datos.

Se debería realizar un análisis más exhaustivo enfocado en estudios sobre los trasplantes xenogénicos (trasplante de órganos o tejidos entre especies) en humanos ya que actualmente se han hecho grandes avances dentro de esta técnica que incluso ya se está probando en seres humanos como es el caso del primer trasplante de corazón de cerdo a un humano realizado en enero del presente año.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad, J., Eizaguirre, E., Mayans, A., Costa, R., Robles, J., & Zudaire, J. (2017). Edad del donante y su influencia en la supervivencia del injerto. *Revista Actastas Urológicas Españolas*, 34(8), 719–725.
- Aguado, B., Mulyasasmita, W., Su, J., Lampe, K., & Heilshorn, S. (2017). Improving Viability of Stem Cells During Syringe Needle Flow Through the Design of Hydrogel Cell Carriers. *Journal Tissue Engineering Part A*, 18(8), 11–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0391>
- AHawkins, J., Hillman, N., Lamber, D., Jones, J., & Russo, G. (2003). Immunogenicity of decellularized cryopreserved allografts in pediatric cardiac surgery: comparison with standard cryopreserved allografts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126(1), 247–252.
- Alba, A., Bain, E., Stein, M., & Ross, H. (2016). Complications after Heart Transplantation: Hope for the Best, but Prepare for the Worst. *International Journal of Transplantation Research and Medicine*, 2(2), 1–11.
- Alvarado, A., & Flores, G. (2019). Errores médicos. *Acta Médica Costarricense*, 51(1), 16–23.
- Anderson, R., Razavi, R., & Taylor, A. (2004). Cardiac anatomy revisited. *Institute of Child Health, University College, London, UK*, 205(0), 159–177. <https://doi.org/10.1111/j.0021-8782.2004.00330.x>
- Arangocillo, P. (2017). Capítulo 2. Anatomía del corazón. In *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA* (Primera ed, pp. 35–40).
- Argenziano, M., Burgos, M., Najari, M., Yang, J., Bertalovitz, A., & McDonalda, T. (2021). Generation of a heterozygous FLNC mutation-carrying human iPSC line, USFi002-A, for modeling dilated cardiomyopathy. *Journal Stem Cell Research*, 53(3), 13–22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102394>
- Arias, M. (2019). Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies: potenciales aplicaciones en biomedicina. *Laboratorio de Biotecnología Animal, Instituto de Investigaciones Agropecuarias*, 32(1), 46–58.

<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2009000300002>

- Armau, M., Martínez, C., Gavira, J., Barrero, E., Avizanda, G., Pérez, M., Barba, J., & Prosper, F. (2017). Regeneración miocárdica: el futuro al alcance de la mano. *Revista de Medicina de La Universidad de Navarra*, 49(3), 62–68.
- Ávila, M., Rodríguez, L., & Sánchez, M. (2017). Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *Journal of Cosmetics and Dermatology*, 17(1), 20–26. <https://doi.org/10.1111/jocd.12450>
- Avolio, E., Caputo, M., & Madeddu, P. (2017). Stem cell therapy and tissue engineering for correction of congenital heart disease. *Journal Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 30(15), 56–69.
- Aznar, J., & Tudela, J. (2017). Ten years since the discovery of iPS cells: The current state of their clinical application. *Revista Clínica Española*, 217(1), 30–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.08.003>
- Bakshia, P., Selvakumara, D., Kadaverlub, K., & Kumara, N. (2019). Chitosan as an environment friendly biomaterial - A review on recent modifications and applications. *Journal Pre - Proof*, 10(0), 72–83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.113>
- Bartlett, R. (2017). Lifestyle choice generally shouldn't influence clinical decisions – but there are exceptions. *Journal of Royal College of Surgeons of England*, 99(9), 310–311.
- Bartunek, J., Behfar, A., Dolatabadi, D., Vanderheyden, M., & Ostojic, M. (2013). Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure: The C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE) Multicenter Randomized Trial With Lineage-Specified Biologics. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), 2329–2338.
- Beek, D., Kremers, W., Del Pozo, J., Daly, R., Edwards, B., McGregor, C., & Patel, R. (2016). Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Journal Mayo Clinic Proceedings*, 83(3), 304–308. <https://doi.org/10.4065/83.3.304>
- Behzadi, M., Joukar, S., & Beik, A. (2018). Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Journal Medical Principles and Practice*, 27(0), 401–414. <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000492616>

- Bengoa, J. (2011). ¿Qué es envejecer? *Revista Anales Venezolanos de Nutrición*, 4(1), 75–98.
- Bento, J., Fairbanks, B., & Anseth, K. (2019). Characterization of valvular interstitial cell function in three dimensional matrix metalloproteinase degradable PEG hydrogels. *Journal Biomaterials*, 30(34), 6593–6603. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.08.031>
- Benton, J., DeForest, C., Vivekanandan, V., & Anseth, K. (2019). Photocrosslinking of Gelatin Macromers to Synthesize Porous Hydrogels That Promote Valvular Interstitial Cell Function. *Journal Tissue Engineering Part A*, 23(1), 45–65.
- Bernal, C., Suárez, G., Álamo, J., Marin, L., Cepeda, C., & Barrera, L. (2018). Incidence and survival rate of de novo tumors in liver transplants. *Revista Cirujía Española*, 96(8), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.05.003>
- Bethesda, N. (2021). Description of detailed heart transplant data. *Health Resources and Services Administration*, 13(1), 1–5.
- Bing, R., Cavalcante, J., Everett, R., Clavel, M., Newby, D., & Dweck, M. (2019). Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(2), 283–296. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.026>
- Birla, R., & Williams, S. (2019). La bioimpresión 3D y su impacto potencial en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: una perspectiva de la industria. *Revista Bioingeniería APL*, 4(1), 71–83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1063/1.5128371>
- Birla, R., & Williams, S. (2020). 3D bioprinting and its potential impact on cardiac failure treatment: An industry perspective. *Journal APL Bioengineering*, 4(1), 18–26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1063/1.5128371>
- Bishop, E., Mostafa, S., Pakvasa, M., Luu, H., Lee, M., Moriatis, J., Wolf, G., Ameer, A., D, E., He, B., & R, R. (2017). 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Journal Genes and Disease*, 4(4), 185–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.10.002>
- Bobylyev, D., Sarikouch, S., Tudorache, I., Cvitkovic, T., & Söylen, B. (2019). Double semilunar valve replacement in complex congenital heart disease using decellularized homografts. *Journal Interactive CardioVascular and Thoracic*

- Surgery*, 28(1), 151–157.
- Böer, U., Schridde, A., & Anssar, M. (2015). The Immune Response to Crosslinked Tissue is Reduced in Decellularized Xenogeneic and Absent in Decellularized Allogeneic Heart Valves. *The International Journal of Artificial Organs*, 38(4), 53–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.5301/ijao.5000395>
- Bonafè, F., Govoni, M., Giordano, E., Caldarera, C., Guarnieri, C., & Muscari, C. (2014). Hyaluronan and cardiac regeneration. *Journal of Biomedical Science*, 100(1), 44–56.
- Bouten, C., Smits, A., & Baaijens1, F. (2018). Can We Grow Valves Inside the Heart? Perspective on Material-based In Situ Heart Valve Tissue Engineering. *Journal Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 23(1), 17–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00054>
- Bowen, R., Graetz, T., Emmert, D., & Avidan, M. (2020). Estadísticas de insuficiencia cardíaca y soporte circulatorio mecánico en 2020. *Annals of Traditional Medicine*, 13(0), 20–27.
- Bravo, P., Bergmark, B., Vita, T., Taqueti, V., Gupta, & Seidelmann, S. (2017). Diagnostic and prognostic value of myocardial blood flow quantification as non-invasive indicator of cardiac allograft vasculopathy. *European Heart Journal*, 39(4), 316–323. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx683>
- Breathett, K., Knapp, S., Carnes, M., Calhoun, E., & Sweitzer, N. (2021). Imbalance in Heart Transplant to Heart Failure Mortality Ratio by Sex. *Journal of the American Heart Association*, 10(17), 46–54. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020146>
- Broder, M., Quock, T., Chang, E., Reddy, S., & Agarwal, R. (2017). The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Journal American Health and Drug Benefits*, 10(7), 366–374.
- Budharaju, H., Subramanian, A., & Sethuraman, S. (2021). Recent advancements in cardiovascular bioprinting and bioprinted cardiac constructs. *Journal Biomaterials Science*, 28(6), 13–27.
- Bueso, E., Cedillo, J., & Mayely, E. (2017). Role of the Medical examiners in organ donation and in organ transplantation. *Revista de Ciencias Forenses de Honduras*, 3(1), 24–33.

- Burchill, J., Gao, L., Kovacs, A., Opotowsky, A., Maxwell, B., Minnier, J., Khan, A., & Broberg, C. (2018). Hospitalization Trends and Health Resource Use for Adult Congenital Heart Disease–Related Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 7(15), 18–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008775>
- Burtin, P., & Kovarik, J. (2003). Immunosuppressants in advanced clinical development for organ transplantation and selected autoimmune diseases. *Journal Expert Opinion on Emerging Drugs*, 8(1), 47–62.
- Bustamante, J. (2017). Biomateriales de uso cardiovascular. *Revista de Los Estudiantes de Medicina de La Universidad Industrial de Santander*, 20(1), 53–59.
- Cabrerizo, G., Garbayo, E., & Blanco, M. (2021). Nuevas estrategias terapéuticas para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio. *Revista Española de Ciencias Farmacéuticas*, 2(1), 68–78.
- Campistol, J., & Moralesb, P. (2019). Manejo de tumores tras el trasplante renal. *Revista Nefrología*, 29(2), 1–68. <https://doi.org/10.3265/NEFROLOGIA.2009.29.S.E.noID.28.free>
- Carnethon, M., Pu, J., Howard, G., Albert, M., Anderson, C., & Bertoni, A. (2017). Cardiovascular Health in African Americans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Journal Circulation Research*, 136(21), 393–423. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000534>
- Carretero, M. (2016). Disfunción progresiva del injerto. *Offarm*, 25(3), 112–114.
- Centero, S., & Nelson, T. (2016). Stem Cell Therapy and Congenital Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 3(3), 24–32.
- Chachques, J. (2016). Cardiomioplastia celular y miocardio bioartificial. *Federación Argentina de Cardiología*, 1(1), 34–37.
- Chaparro, G. (2016). Consentimiento ante la donación de órganos. *Registro Internacional En Donación y Trasplante de Órganos*, 1(0), 1–5.
- Chaparro, G. (2017). La presunción de la donación de órganos en Colombia: reflexiones para el debate. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 17(2), 92–106. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18359/rlbi.2178>
- Charco, R., Félix, M., & Deulofeu, C. (2004). La lesión isquémica en el trasplante de órganos. *Journal Butletí Transplantament*, 28(1), 10–16.

- Cheng, A., Myers, L., Martinez, F., Jie, C., Bedja, D., & Gabrielson, K. (2015). TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, *114*(11), 72–85.
- Cho, W. (2019). Organ donation in Korea in 2018 and an introduction of the Korea national organ donation system. *Korean Journal of Transplantation*, *33*(4), 83–97. <https://doi.org/https://doi.org/10.4285/jkstn.2019.33.4.83>
- Choudhury, D., Yee, M., Lee, Z., Amirul, A., & Nainga, M. (2020). Decellularization systems and devices: State-of-the-art. *Journal Acta Biomaterialia*, *115*(1), 52–59.
- Christman, K., & Lee, R. (2016). Biomaterials for the Treatment of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(5), 907–913.
- Chung, M., Eckhardt, L., Chen, L., Ahmed, H., Gopinathannair, R., Joglar, J., & Noseworthy, P. (2020). Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Journal Circulation Research*, *141*(16), 18–24.
- Claude, J. (2018). Influence of organ donor attributes and preparation characteristics on the dynamics of insulin secretion in isolated human islets. *Journal The Physiological Society*, *6*(5), 36–46. <https://doi.org/https://doi.org/10.14814/phy2.13646>
- Cobb, M., Ravisankar, A., Skibinski, G., & Finkbeiner, S. (2018). iPS cells in the study of PD molecular pathogenesis. *Journal Cell and Tissue Research*, *373*(1), 61–77.
- Constantin, M., Hostiuc, S., Nicolesc, D., & Ioan, M. (2015). STRO-1 positive pulmonary valve stem cells: preliminary report. *Romanian Journal of Legal Medicine*, *23*(1), 1–4.
- Contreras, J., Medina, D., & Monsalve, M. (2021). Poliésteres como biomateriales. Una revisión. *Revista Bases de La Ciencia*, *6*(2), 113–136. https://doi.org/https://doi.org/10.33936/rev_bas_de_la_ciencia.v6i2.3156
- Cramer, M., Chang, J., Li, H., Serrero, A., Kurdi, M., & Cox, M. (2021). Tissue response, macrophage phenotype, and intrinsic calcification induced by cardiovascular biomaterials: Can clinical regenerative potential be predicted in a rat subcutaneous implant model? *Journal of Biomedical Materials Reserch*, *15*(1), 34–56.
- Crapo, P., Gilbert, T., & Badylak, S. (2018). An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Journal Biomaterials*, *57*(1), 33–43. <https://doi.org/doi:>

- 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057.
- Cui, H., Nowicki, M., Fisher, J., & Zhang, L. (2017). 3D Bioprinting for Organ Regeneration. *Journal Advanced Heart Materials*, 6(1), 22–29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adhm.201601118>
- Cui, Z., Yang, B., & Ke, R. (2016). Application of Biomaterials in Cardiac Repair and Regeneration. *Journal Engineering*, 2(1), 141–148. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/J.ENG.2016.01.028>
- Curtis, M., & Russell, B. (2017). Cardiac Tissue Engineering. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 24(2), 87–92. <https://doi.org/10.1097/01.JCN.0000343562.06614.49>
- Daniels, M., Miller, T., Wang, R., Zhong, D., & Yin, M. (2016). Erosion of Transplantation Tolerance After Infection. *American Journal of Transplantation*, 17(1), 81–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.13910>
- Davenport, L., Montgomery, M., Zhao, Y., Xiao, Y., Conant, G., Korolj, A., & Radisic, M. (2017). Biomaterial based cardiac tissue engineering and its applications. *Journal Biomedical Materials*, 10(3), 15–24.
- Delgado, A., Oliveira, A., Costa, C., Da Palma, K., Castro, T., & Figueiredo, C. (2021). Development of a new decellularization protocol for the whole porcine heart. *The Journal of Clinical and Translational Research*, 7(4), 563–574.
- Delgado, B. (2017). Capítulo 5. Ingeniería de tejidos. In *Avances en el Estudio Experimental de la Bioquímica Hepática*. (Primera ed, pp. 142–157). Universidad Nacional Autónoma de México.
- Delgado, M., Martínez, F., Masnou, N., Pérez, J., Pont, T., Sánchez, M., Velasco, J., De la Calle, B., & Escudero, D. (2019). Summary of Spanish recommendations on intensive care to facilitate organ donation. *American Journal of Transplantation*, 19(6), 1782–1791. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.15253>
- Denner, J. (2017). Paving the Path toward Porcine Organs for Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 377(19), 1891–1893. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1710853>
- Di Franco, S., Amarelli, C., Montalto, A., Loforte, A., & Musumeci, F. (2018). Biomaterials and heart recovery: cardiac repair, regeneration and healing in the MCS era: a state of the “heart.” *Journal of Thoracic Disease*, 20(1), 346–362.

<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.85>

- Dini, F., Guarini, G., Ballo, P., Carluccio, E., Maiello, M., Capozza, P., Innelli, P., Rosa, G., Palmiero, P., Galderisi, M., Razzolini, R., & Nodari, S. (2013). The left ventricle as a mechanical engine: from Leonardo da Vinci to the echocardiographic assessment of peak power output-to-left ventricular mass. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, *14*(3), 214–220. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32834ae7fe>
- Ehlera, E., & Jayasinghe, S. (2017). Cell electrospinning cardiac patches for tissue engineering the heart. *Journal Analyst*, *34*(8), 65–78.
- Febrero, B., Almela, J., Parrilla, P., Febrero, R., Ríos, A., & González, M. (2018). Importance for the Elderly of Discussion in the Family and Society About Attitude Toward Organ Donation. *Journal Transplantation Proceedings*, *50*(2), 523–525. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.09.056>
- Ferguson, E., Murray, C., & O’Carrol, R. (2019). Blood and organ donation: health impact, prevalence, correlates, and interventions. *Journal Psychology & Health*, *34*(9), 1073–1104. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/08870446.2019.1603385>
- Fireman, M., DiMartini, M., Armstrong, S., & Cozza, K. (2017). Immunosuppressants. *Journal Psychosomatics*, *45*(4), 354–360. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.psy.45.4.354>
- Fishman, J. (2017). Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*, *357*(1), 2601–2614. <https://doi.org/10.1056/NEJMra064928>
- Fleischer, S., Feiner, R., & Dvir, T. (2017). Cutting-edge platforms in cardiac tissue engineering. *Journal Current Opinion in Biotechnology*, *47*(1), 23–29.
- Fleury, M., & Clave, M. (2021). Sex and Race Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Valvular Heart Diseases. *Canadian Journal of Cardiology*, *37*(7), 980–991. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>
- Frist, W., Oyer, P., Baldwin, J., Stinson, E., & Shumway, N. (2017). HLA Compatibility and Cardiac Transplant Recipient Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, *44*(3), 242–246. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62062-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62062-0)
- Fu, R., Wang, Y., Liu, S., Shih, T., Lien, H., Chen, Y., Sung, J., Lu, C., Rong, J., Wang, Z., Huang, S., Tsai, C., & Shyu, W. (2014). Decellularization and Recellularization

- Technologies in Tissue Engineering. *Journal Biomedical Technology and Device Research Laboratories*, 23(5), 621–630.
- Fuchs, M., Schibilsky, D., Zeh, W., Berchtold, M., Beyersdorf, F., & Siepe, M. (2019). Does the heart transplant have a future? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 55(1), 38–48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz107>
- Gaharwar, A., Singh, I., & Khademosseini, A. (2020). Engineered biomaterials for in situ tissue regeneration. *Journal Nature Reviews Materials*, 5(1), 686–705.
- Galle, K., Brandl, F., Kirchhof, S., Widbiller, M., Eidt, A., Buchalla, W., Göpferich, A., & Schmalz, G. (2018). Suitability of Different Natural and Synthetic Biomaterials for Dental Pulp Tissue Engineering. *Journal Tissue Engineering Part A*, 24(3), 234–244. <https://doi.org/https://doi.org/10.1089/ten.tea.2016.0555>
- Gálvez, C., Prat, C., Roura, S., & Soler, C. (2013). Ingeniería tisular cardiaca y corazón bioartificial. *Revista Española de Cardiología*, 5(0), 391–399.
- García, J. (2017). Capítulo 3. Fisiología cardiaca. In *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA* (Primera Ed, pp. 41–48).
- Gersona, C., Elkins, R., Goldsteina, S., & Heacox, A. (2017). Structural integrity of collagen and elastin in SynerGraft® decellularized–cryopreserved human heart valves. *Journal Cryobiology*, 64(1), 33–42.
- Gilbertab, T., Sellaro, T., & Badylakac, S. (2017). Decellularization of tissues and organs. *Journal Biomaterials*, 27(19), 3675–3683. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.02.014>
- Gilpin, A., & Yang, Y. (2017). Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications. *Journal of Visualized Experiments*, 17(1), 54–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2017/9831534>
- Giwa, S., & Lewis, J. (2017). The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Journal Nature Biotechnology*, 35(6), 530–542.
- GODT. (2020). *Trasplantes de corazón a nivel global durante el 2020*.
- Gomes, M., Begum, R., Sati, P., Dikshit, R., Gupta, P., & Kumar, R. (2017). Nationwide Mortality Studies To Quantify Causes Of Death: Relevant Lessons From India’s Million Death Study. *Journal Health Affairs*, 36(11), 23–35. <https://doi.org/https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.0635>

ARTICULO PERMISOS

- Gómez, J., Pupo, G., Cruz, R., Y, P., & García, M. (2017). Escasez de donantes: implicaciones éticas y sociales en el trasplante renal. *Revista Correo Científico Médico*, 21(1), 4.
- Grifno, G., Farrell, A., Linville, R., Arévalo, D., Ho, J., & Searson, P. (2019). Tissue-engineered blood-brain barrier models via directed differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Journal Scientific Reports*, 9(1), 39–57.
- Gu, M. (2020). Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells to Understand and Treat Pulmonary Arterial Hypertension. In *Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension* (pp. 131–138). Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine.
- Guruswamy, R., & Vermette, P. (2018). Tissue and organ decellularization in regenerative medicine. *Journal Biotechnology Progress*, 34(6), 1494–1505. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/btpr.2699>
- Haq, A., Ping, J., Hammad, M., Nazir, S., & Sun, R. (2018). A Hybrid Intelligent System Framework for the Prediction of Heart Disease Using Machine Learning Algorithms. *Journal Wearable Technology and Mobile Applications for Healthcare*, 18(0), 35–49. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/3860146>
- Hasan, A., Khattab, A., Ariful, M., Abou, M., Zeitouny, J., Waters, R., Sayegh, M., & Hossain, M. (2015). Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Repair after Myocardial Infarction. *Journal Advance Sciences*, 156(6), 34–45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/advs.201500122>
- Hashemzadeh, M., Taghavizadeh, M., Amiri, M., & Mousavi, S. (2021). Stem cell therapy in the heart: Biomaterials as a key route. *Journal Tissue and Cell*, 71(1), 42–53. <https://doi.org/101504>. doi:10.1016/j.tice.2021.101504
- Hernández, M., Torruco, J., Guerrero, L., & Betancur, D. (2018). Caracterización fisicoquímica de almidones de tubérculos cultivados en Yucatán, México. *Ciencia y Tecnología de Alimentos*, 28(3), 718–726.
- Hernández, P., & Dorticós, E. (2017). Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 20(3), 61–73.

- Hernández, R. (2018). Aplicación de la medicina regenerativa en Cuba entre 2004-2017: avances y beneficios. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(1), 1–4.
- Hertl, M. (2020). Trasplante cardiaco. *Manual de Diagnósticos y Terapia, MSD*, 76(1), 45–56.
- Hidalgo, J., Cañero, A., Chachques, J., & Paredes, A. (2018). Células madre mesenquimales de médula ósea y de cordón umbilical en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *Revista Corsalud*, 10(1), 70–78.
- Hinderer, S., Brauchle, E., & Schenke, K. (2017). Generation and Assessment of Functional Biomaterial Scaffolds for Applications in Cardiovascular Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Journal Advance Health Care Materials*, 4(16), 2326–2341.
- Holmberg, S., Salmela, B., Lemström, K., Pukkala, E., & Lommi, J. (2019). Cancer incidence and mortality after heart transplantation – A population-based national cohort study. *Revista Anca Oncológica*, 58(6), 859–863. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1580385>
- Hopkins, R. (2005). Tissue Engineering of Heart Valves. *Journal Circulation*, 111(21), 2712–2714. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.527820>
- Huang, W., Zhang, D., Wang, Y., Xin, Z., Ying, X., & Xiong, Q. (2013). Fn14 Promotes Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells into Heart Valvular Interstitial Cells by Phenotypic Characterization. *Journal of Cellular Physiology*, 10(2), 14–26.
- Hulimavu, S., Roopa, R., Babu, C., & Ashok, A. (2018). Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. *Journal of Maxillofacial Pathology*, 22(3), 367–374. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_93_18
- Ichim, T., Solano, I., Lara, F., Paz, J., Cristea, O., & Minev, B. (2017). Combination stem cell therapy for heart failure. *Journal International Archives of Medicine*, 5(1), 45–56.
- Immohr, B., Barth, M., Santos, F., Sugimura, Y., Lichtenberg, A., & Akhyari, P. (2021). 3D-Bioprinting of Valvular Interstitial Cells of Ovine Aortic Valves: Impact of

- Printing Parameters on Cell Viability. *Journal The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 69(1), 81–85. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725707>
- Jarrell, D., Vanderslice, E., VeDepo, M., & Jacot, J. (2020). Engineering Myocardium for Heart Regeneration—Advancements, Considerations, and Future Directions. *Journal Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7(1), 58–62. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.586261>
- Järholm, S., Kvarnström, N., Dahm, P., & Brännström, M. (2019). Donors' health-related quality-of-life and psychosocial outcomes 3 years after uterus donation for transplantation. *Journal Human Reproduction*, 34(7), 1270–1277. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/humrep/dez087>
- Jastrzebska, E., Tomecka, E., & Jesion, I. (2016). Heart-on-a-chip basado en biología de células madre. *Journal Biosensors and Bioelectronics*, 75(1), 67–81.
- Jiang, T., Duan, Q., Zhu, J., Liu, H., & Yu, L. (2019). Starch-based Biodegradable Materials: Challenges and Opportunities. *Journal Pre - Proof*, 12(1), 75–83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aiepr.2019.11.003>.
- Jordan, J., Williams, K., Jin, S., Raghavan, D., & Atala, A. (2017). Bioengineered self-seeding heart valves. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143(1), 201–208.
- Joven, B., & Carreira, P. (2018). Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. *Revista Reumatología Clínica*, 4(2), 59–66. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)71801-1](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)71801-1) Acceso a texto completo
- Kaiser, N., & Coulombe, K. (2015). Physiologically inspired cardiac scaffolds for tailored in vivo function and heart regeneration. *Journal Biomedical Materials*, 10(4), 34–47.
- Kang, M., Park, S., Shvetsov, Y., Wilkens, L., LeMarchand, L., & Boushey, C. (2019). Sex differences in sociodemographic and lifestyle factors associated with diet quality in a multiethnic population. *Journal Nutrition*, 66(1), 147–152. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.022>
- Karagiannis, P., Takahashi, K., Saito, M., Yoshida, Y., Okita, K., Watanabe, A., & Osafune, K. (2019). Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development. *Journal Physiological Reviews*, 99(1), 79–114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2017>

- Kasimir, M., Rieder, E., & Seebacher, G. (2017). Comparison of Different Decellularization Procedures of Porcine Heart Valves. *The International Journal of Artificial Organs*, 20(1), 34–45.
- Khan, F., & Tanaka, M. (2018). Designing Smart Biomaterials for Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 992–1015. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms19010017>
- Kindi, A., Yin, G., Tim, S., & Chiu, D. (2018). Cellular cardiomyoplasty: routes of cell delivery and retention. *Frontiers in Bioscience*, 13(1), 2421–2434.
- Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Macdonald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., Mancini, D., Patel, J., & Razi, R. (2016). Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>
- Korossis, S., Booth, C., Wilcox, H., Watterson, K., Kearney, J., Fisher, J., & Ingham, E. (2012). Tissue engineering of cardiac valve prostheses II: biomechanical characterization of decellularized porcine aortic heart valves. *The Journal of Heart Valve Disease*, 11(4), 463–471.
- Krick, J., Stinson, E., & Remington, J. (2017). Nocardia Infection in Heart Transplant Patients. *Journal Annals of Internal Medicine*, 975(1), 22–28. <https://doi.org/https://doi.org/10.7326/0003-4819-82-1-18>
- Krupic, F., Sayed, A., & Fatahi, N. (2016). The impact of knowledge and religion on organ donation as seen by immigrants in Sweden. *Science, Scandinavian Journal of Caring*, 31(4), 687–694. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/scs.12379>
- Kupric, F. (2020). The Impact of Religion and Provision of Information on Increasing Knowledge and Changing Attitudes to Organ Donation: An Intervention Study. *Journal of Religion and Health*, 59(1), 20–35.
- Kwon, M., Cevasco, M., Schmitto, J., & Chen, F. (2017). Ventricular restraint therapy for heart failure: A review, summary of state of the art, and future directions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144(4), 771–777. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.06.014>
- Kyriazis, M. (2020). Ageing Throughout History: The Evolution of Human Lifespan. *Journal of Molecular Evolution*, 88(1), 57–65.

- Labarrere, C., & Jaeger, A. (2017). Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly! *Translational Research*, 159(4), 238–251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.018>
- Lee, H., Jin, M., Han, S., Han, K., Oh, S., Jang, H., Park, U., Kim, H., & Roh, Y. (2017). Survey Regarding Attitude of Family About Organ Donation After Brain Death in Korea. *Journal Citation Reports*, 22(1), 646–655. <https://doi.org/10.12659/AOT.906485>
- Lee, L., Ghanta, D., Mokashi, S., & Coelho, O. (2019). Ventricular restraint therapy for heart failure: The right ventricle is different from the left ventricle. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(4), 1012–1018. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.064>
- Lee, W., Hong, Y., & Dai, G. (2019). 3D bioprinting of vascular conduits for pediatric congenital heart repairs. *Journal Translational Research*, 211(1), 35–45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.03.007>
- Lendínez, G. (2017). Células Madre endometriales: Aplicaciones clínicas y terapéuticas. *Actualidad Médica*, 100(0), 34–38.
- Leor, J., & Cohen, S. (2014). Creating a Muscle Patch for a wounded Heart. *Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences*, 20(1), 312–319.
- Leor, J., Landa, N., & Cohen, S. (2016). Renovation of the injured heart with myocardial tissue engineering. *Journal Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 4(2), 34–68.
- Li, H., Bao, M., & Nie, Y. (2021). Extracellular matrix–based biomaterials for cardiac regeneration and repair. *Journal Heart Failure Reviews*, 26(1), 1231–1248.
- Li, T., Chang, J., Zhu, Y., & Wu, C. (2020). 3D Printing of Bioinspired Biomaterials for Tissue Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1), 56–78.
- Lipinski, M., Biondi, G., & Abbate, A. (2017). Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction. A collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(18), 1761–1767.
- Liu, J., Bin, Q., Yang, M., Itoh, A., Faraz, M., Hartupee, J., & Schilling, J. (2020). Impact of New UNOS Allocation Criteria on Heart Transplant Practices and Outcomes. *Journal Transplantation Direct*, 7(1), 642–653.

<https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001088>

- Lizarbe, M. (2017). Sustitutivos de tejidos: De los biomateriales a la ingeniería tisular. *Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 101(1), 227–249.
- Loh, Y., Oyama, Y., Statkute, L., Traynor, A., & Satkus, J. (2017). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus patients with cardiac dysfunction: feasibility and reversibility of ventricular and valvular dysfunction with transplant-induced remission. *Journal Bone Marrow Transplantation*, 40(1), 47–53.
- Lopategui, E. (2020). El sistema cardiovascular. *Saludmed*, 1(0), 1–21.
- López, J. (2017). Válvulas cardiacas: Funcionamiento y enfermedades. In *Salud Cardiovascular* (pp. 457–462). https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap51.pdf
- Ludhwani, D., Abraham, J., & Kanmanthareddy, A. (2021). Heart Transplantation Rejection. *Journal Statpears*, 11(1), 22–34.
- Lund, L., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Dipchand, A., Benden, C., Christie, J., Dobbels, F., Kirk, R., Rahmel, A., & Yusef, R. (2016). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2016; focus theme: age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(10), 951–964. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>
- Mabry, K., Lawrence, R., & Anseth, K. (2017). Rigidez dinámica de hidrogeles a base de poli (etilenglicol) para dirigir el fenotipo de la célula intersticial valvular en un entorno tridimensional. *Journal Biomaterials*, 49(1), 47–56.
- Marquéz, J. (2020). Tecnologías disruptivas para la obtención de órganos y tejido artificial. *Revista Colombiana de Bioética*, 15(1), 1–23.
- Martens, T., Godier, A., & Parks, J. (2019). Percutaneous Cell Delivery into the Heart Using Hydrogels Polymerizing in Situ. *Journal Cell Trasplantation*, 3(1), 27–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.3727/096368909788534915>
- Martin, E., Brunskill, S., Hyde, C., Stanworth, J., Mathur, A., & Watt, S. (2018). Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *European Heart Journal*, 29(15), 1807–1818.
- Martínez, L., Alarcóna, A., Ríos, G., Ramis, J., & Gómez, X. (2018). Attitude Toward

- Organ Donation and Transplantation in Veterinary Students: A Multicenter and Stratified Study in Spain. *Journal Transplantation Proceedings*, 50(2), 362–365.
- McCartney, S., Patel, C., & Del Río, M. (2017). Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. In *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* (Primera ed., pp. 5–40). Editorial Board. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.06.003>
- Mena, C., Wencker, D., Krumholz, H., & McNamara, R. (2017). Detection of Heart Transplant Rejection in Adults by Echocardiographic Diastolic Indices: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 19(10), 1295–1300. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.029>
- Menasché, P. (2018). Cell therapy trials for heart regeneration — lessons learned and future directions. *Journal Nature Reviews Cardiology*, 15(1), 659–671.
- Menasché, P., Vanneau, V., Hagege, A., Bel, A., & Cholley, B. (2015). Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *European Heart Journal*, 36(30), 47–58. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv189>
- Merken, J., Hazebroek, M., Paassen, P., Verdonschot, J., & Van Empel, V. (2018). Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Journal Circulation Research*, 11(2), 11–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228>
- Mihai, M., Simionescu, A., & Oprita, C. (2021). Tissue Engineering Heart Valves – a Review of More than Two Decades into Preclinical and Clinical Testing for Obtaining the Next Generation of Heart Valve Substitutes. *Romanian Journal of Cardiology*, 31(3), 501–510.
- Mirani, B., Parvin, S., & Simmons, C. (2021). Recent Progress Toward Clinical Translation of Tissue-Engineered Heart Valves. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(7), 1064–1077.
- Mirdamadi, E., Tashman, J., Shiwarski, D., Palchesko, R., & Feinberg, A. (2020). FRESH 3D Bioprinting a Full-Size Model of the Human Heart. *ACS Biomaterials Science &*

- Mohan, J., Shih, W., Estevez, D., & Martens, T. (2019). Interaction Between Ischemic Time and Donor Age on Adult Heart Transplant Outcomes in the Modern Era. *Journal The Annals of Thoracic Surgery*, 108(3), 744–748. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.03.042>
- Mohan, S., Thirumalai, C., & Srivastava, G. (2019). Effective Heart Disease Prediction Using Hybrid Machine Learning Techniques. *Journal IEEE Access*, 7(0), 42–54. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2923707>
- Molamma, P., Prabhakaran, D., Kai, L., Ghasemi, M., & Ramakrishna, S. (2011). Electrospun biocomposite nanofibrous patch for cardiac tissue engineering. *Journal Bioactive Materials*, 6(5), 13–23.
- Morgan, J., & Partridge, T. (2017). Muscle satellite cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(8), 1151–1156. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00042-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00042-6)
- Morsinka, M., Severino, P., Ceron, E., & Hussain, M. (2021). Effects of electrically conductive nano-biomaterials on regulating cardiomyocyte behavior for cardiac repair and regeneration. *Journal Acta Biomaterialia*, 23(1), 12–17.
- Muacevic, A., & Adler, J. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Journal Coureus*, 12(7), 49–58.
- Mulholland, D., & Gotlieb, A. (2016). Cell biology of valvular interstitial cells. *The Canadian Journal of Cardiology*, 12(1), 231–236.
- Müller, P., & Lemcke, H. (2018). Stem Cell Therapy in Heart Diseases – Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Journal Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(1), 2607–2665. <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000492704>
- Musah, S., Dimitrakakis, N., Camacho, D., Church, G., & Ingber, D. (2018). Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into mature kidney podocytes and establishment of a Glomerulus Chip. *Journal Nature Protocols*, 13(1), 1662–1685.
- Naso, F., & Gandaglia, A. (2017). Different approaches to heart valve decellularization: A comprehensive overview of the past 30 years. *Journal Xenotransplantation*, 25(1),

22–35. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/xen.12354>

- Naveeda, M., Mohammad, I., Xue, L., Khan, S., & Ganga, W. (2018). The promising future of ventricular restraint therapy for the management of end-stage heart failure. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99(1), 25–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.003>
- Neri, T., Hiriart, E., Vliet, P., Faure, E., & Norris, R. (2019). Human pre-valvular endocardial cells derived from pluripotent stem cells recapitulate cardiac pathophysiological valvulogenesis. *Journal Nature Communications*, 26(1), 19–29.
- Nguyen, M., Gianneschi, N., & Christman, K. (2016). Developing injectable nanomaterials to repair the heart Current Opinion in Biotechnology. *Journal Current Opinion in Biotechnology*, 34(1), 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.03.016>
- Nicoara, A., Ruffin, D., Cooter, M., Patel, C., Thompson, A., & Schroder, J. (2017). Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *American Journal of Transplantation*, 18(6), 1461–1470. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.14588>
- Niemeyer, T., Grandini, R., & Moreira, L. (2017). Corrosion behavior of Ti–13Nb–13Zr alloy used as a biomaterial. *Journal of Alloys and Compounds*, 1(0), 172–175. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2008.09.026>
- Noguchi, R., Nakayama, K., Itoh, M., Kamohara, K., Furukawa, K., Oyama, J., Node, K., & Morita, S. (2016). Development of a three-dimensional pre-vascularized scaffold-free contractile cardiac patch for treating heart disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(1), 137–145. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.001>
- O’Brien, M., Goldstein, S., Walsh, S., Black, K., Elkins, R., & Clarke, D. (2014). The SynerGraft valve: a new acellular (nongluteraldehyde-fixed) tissue heart valve for autologous recellularization first experimental studies before clinical implantation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 11(1), 194–200.
- Opelz, G., & Wujciak, T. (2017). The Influence of HLA Compatibility on Graft Survival after Heart Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 330(1), 816–819.

- Osorio, M., Henao, L., Velásquez, J., Cañas, A., Restrepo, L., Gañán, P., Zuluaga, L., Ortiz, I., & Castro, C. (2017). Biomedical applications of polymeric biomaterials. *Journal Dyna*, *84*(1), 241–252. <https://doi.org/https://doi.org/10.15446/dyna.v84n201.60466>
- Ozawa, H., Miyagawa, S., Fukushima, S., Harada, A., & Ito, E. (2018). Extracellular Matrix Preserving Decellularized Heart Valve Maintain Valvular Function in vivo by Enhancing Functional Cell Recellularization. *Journal Circulation*, *130*(1), 116–120.
- Ozlu, B., Ergin, M., & Budak, S. (2019). A bioartificial rat heart tissue: Perfusion decellularization and characterization. *The International Journal of Artificial Organs*, *42*(12), 21–32.
- Palaniappan, L., Aggarwal, N., Gupta, M., Khandelwal, A., & Krishnan, A. (2018). Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, Risk Factors, and Treatments: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Journal Circulation Research*, *138*(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000580>
- Pascual, S., Díaz, G., Herráeza, F., & Blanco, J. (2015). Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials. *Journal of Controlled Release*, *203*(10), 23–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.009>
- Peraira, J., García, L., & Ruubio, M. (2017). Mejoría de la vasculopatía del injerto tras la administración de micofenolato mofetil en un niño. *Revista Española de Cardiología*, *56*(8), 827–828. <https://doi.org/10.1157/13050340>
- Pérez, I., Prosper, F., & Pelacho, B. (2018). Allogeneic Mesenchymal Stem Cells and Biomaterials: The Perfect Match for Cardiac Repair? *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(10), 32–36. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms19103236>
- Pérez, J., Corres, V., Rubio, P., & Hernández, R. (2018). Levosimendan for Postoperative Ventricular Dysfunction Following Heart Transplantation. *Revista Española de Cardiología*, *61*(5), 534–539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1157/13119998>
- Petchdee, S., & Sompeewong, S. (2016). Intravenous administration of puppy deciduous teeth stem cells in degenerative valve disease. *Journal Veterinary World*, *9*(12), 1429–1434.

- Podolec, P., Kopec, G., Rubi, P., Stepniewski, J., Podolec, J., Komar, M., Tomkiewicz, L., & Sobelga, L. (2018). Clinical Classification of Rare Cardiovascular Diseases and Disorders: 2018 Update. *Journal of Rare Cardiovascular Disease*, 3(7), 22–35.
- Prósper, F., Herreros, J., & Alegría, E. (2018). Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*, 56(10), 935–939. <https://doi.org/10.1157/13052378>
- Prósper, F., Pérez, A., Cosín, J., Panizo, A., Rifón, J., Hernández, M., Pérez, J., Rábago, G., Inogués, S., Rocha, E., & Herreros, J. (2017). Prósper Utilización de Células Madre en Terapia Regenerativa Cardíaca. *Revista de Medicina de La Universidad de Navarra*, 46(1), 24–28.
- Puentes, A., Puentes, D., Rangel, E., & Chávez, E. (2017). Fundamentos físicos de los procesos del organismo humano. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 36(1), 186–197.
- Quesada, L., León, C., Fernández, S., & Pestana, E. (2017). Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *Revista Medisan*, 21(0), 17–24.
- Rabkin, E., Mayer, J., & Schoen, F. (20015). Heart Valve Regeneration. *Journal Regenerative Medicine*, 34(5), 23–34.
- Radford, S., D’Costa, R., Opdam, H., McDonald, M., Jones, D., Bailey, M., & Bellomo, R. (2020). The impact of organ donation specialists on consent rate in challenging organ donation conversations. *Journal Critical Care and Resuscitation*, 22(4), 297–302.
- Radisic, M., & Christman, K. (2017). Materials Science and Tissue Engineering: Repairing the Heart. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(8), 884–898.
- Rahmati, M., Mills, D., Urbanska, M., Reza, M., Reddy, J., Ramakrishma, S., & Mozafari, M. (2021). Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science*, 117(0), 25–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100721>
- Reich, H., Kobashigawa, J., Aintablian, T., Ramzy, D., Kittleson, M., & Esmailian, F. (2018). Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Texas Heart Institute Journal*, 45(1), 17–22. <https://doi.org/https://doi.org/10.14503/THIJ-16-6178>

- Reyes, W. (2020). Miocardiopatía hipertrófica: encareclínico y opciones de tratamiento. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 35, 3–21.
- Rivard, A., & Koizumi, D. (2018). Human Leukocyte Compatibility and Heart Transplant Survival Using a Validated Matching Algorithm. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(4), 183–192. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.01.445>
- Rodriguez, E., Perez, A., Espejo, A., Rueda, M., & Jimenez, M. (2017). Correlation of the CHADS2, CHA2DS2-Vasc and ATRIA risk scores with the presence of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 38(1), 493–505.
- Roell, W., Lu, Z., Bloch, W., Siedner, S., Tiemann, K., Xia, Y., Stoecker, E., Fleischmann, M., Bohlen, H., Stehle, R., & Kolossov, E. (2017). Cellular Cardiomyoplasty Improves Survival After Myocardial Injury. *Journal Circulation*, 105(20), 2435–2441. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016063.66513.BB>
- Rosales, R., Abellán, P., Ortega, E., & López, M. (2018). The novo tuomor after liver transplantation: A single center experience. *Revista Andaluza de Patología Digestiva*, 41(5), 229–232.
- Rubin, R. (2015). Infection in the organ transplant recipient. In *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host* (Quinta Edi, pp. 573–679). McGrawHill.
- Sabbah, H. (2003). The cardiac support device and the Myosplint: treating heart failure by targeting left ventricular size and shape. *Journal The Annals of Thoracic Surgery*, 25(1), 13–19. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00463-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00463-6)
- Sadek, H., & Olson, E. (2020). Toward the Goal of Human Heart Regeneration. *Journal Cell Stem Cell*, 26(2), 7–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.12.004>
- Sahooa, J., Webber, M., & VandenBerg, M. (2018). Injectable network biomaterials via molecular or colloidal self-assembly. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 127(1), 185–207. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.11.005>
- Saidja, S., Ruchatb, S., Henderson, M., Drapeau, V., & Mathieu, M. (2021). Which healthy lifestyle habits mitigate the risk of obesity and cardiometabolic risk factors in Caucasian children exposed to in utero adverse gestational factors? *Journal*

- Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(1), 286–296.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.008>
- Sánchez, A., & Storm, T. (2011). Immunologic Basis of Graft Rejection and Tolerance Following Transplantation of Liver or Other Solid Organs. *Journal of Gastroenterology*, 141(1), 51–64.
- Santo, K., Hyun, K., Keizer, L., Thiagalingam, A., Hillis, G., & Chalmers, J. (2018). The effects of a lifestyle-focused text-messaging intervention on adherence to dietary guideline recommendations in patients with coronary heart disease: an analysis of the TEXT ME study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 45(1), 18–29.
- Sarikouch, S., Horke, A., Tudorache, I., Beerbaum, P., & Westhoff, M. (2016). Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 50(2), 281–290.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw050>
- Saturno, G. (2017). Anatomía del corazón, grandes vasos y sistema de conducción. In *Cardiología* (pp. 76–120).
- Schenke, K., Vasilevski, O., Opitza, F., König, K., & Riemann, I. (2003). Impact of decellularization of xenogeneic tissue on extracellular matrix integrity for tissue engineering of heart valves. *Journal of Structural Biology*, 143(3), 201–208.
- Schoen, F. (2011). Heart valve tissue engineering: quo vadis? *Journal Current Opinion in Biotechnology*, 22(5), 698–705.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.01.004>
- Scholl, F., Boucek, M., & Chen, K. (2017). Preliminary Experience With Cardiac Reconstruction Using Decellularized Porcine Extracellular Matrix Scaffold: Human Applications in Congenital Heart Disease. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 10(1), 36–47.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1177/2150135110362092>
- Schwan, J., Kwaczala, A., Ryan, T., Bartulos, O., Ren, Y., & Sewanan, L. (2016). Anisotropic engineered heart tissue made from laser-cut decellularized myocardium. *Journal Scientific Reports*, 32(6), 8–12.
- Sean, T., Jamal, R., Ghani, A., Alauddin, H., Hussin, N., & Abdul, N. (2020). Retention

- of Somatic Memory Associated with Cell Identity, Age and Metabolism in Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells Reprogramming. *Journal Stem Cell Reviews and Reports*, 16(1), 251–261.
- Seki, A., & Fishbei, M. (2014). Predicting the development of cardiac allograft vasculopathy. *Cardiovascular Pathology*, 23(5), 253–260. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.05.001>
- Sepúlveda, L. (2011). Vasculopatía post trasplante cardíaco. *Revista Chilena de Cardiología*, 30(1), 61–64. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602011000100010>
- Serpa, T., & Cerna, R. (2020). Una terminología trilingüe para la Medicina Regenerativa y la Ingeniería de Tejidos: un estudio basado en el uso de corpora en la composición de glosarios de lenguaje especializado en realidad aumentada. *Revista Digital Internacional de Lexicología, Lexicografía y Terminología*, 3(0), 2618–2882.
- Shchepkin, D., Nikitina, L., Bershitsky, S., & Kopylova, G. (2017). The isoforms of α -actin and myosin affect the Ca^{2+} regulation of the actin-myosin interaction in the heart. *Journal Biochemical and Biophysical Research Communications*, 490(2), 324–329. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.043>
- Shevach, M., Maoz, B., Feiner, R., & Shapiraa, A. (2017). Nanoengineering gold particle composite fibers for cardiac tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry*, 39(1), 23–36.
- Shigeru, M., Satsuki, F., Yukiko, I., Takuji, K., & Oda, M. (2016). Building A New Treatment For Heart Failure-Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cells into the Heart. *Journal Current Gene Therapy*, 16(1), 5–13.
- Sidney, S., Go, A., & Jaffe, M. (2019). Association Between Aging of the US Population and Heart Disease Mortality From 2011 to 2017. *Journal Jama Cardiol*, 30(1), 34–42. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4187>
- Smagul, S., Kim, Y., Smagulova, A., Raziyeva, K., & Nurkesh, A. (2020). Biomaterials Loaded with Growth Factors/Cytokines and Stem Cells for Cardiac Tissue Regeneration. *Department of Medicine, School of Medicine, Nazarbayev*, 17(2), 52–57.
- Spector, M., & Chuan, T. (2016). Injectable biomaterials: a perspective on the next wave

- of injectable therapeutics. *Journal Biomedical Materials*, 11(1), 11–14.
- Stahl, M., DeVeaux, M., Witte, T., Neukirchen, J., Sekeres, M., & Brunner, A. (2018). The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Journal Clinical Trials and Observation*, 14(2), 1765–1772.
- Stapleton, L., Zhu, Y., Yi, P., Woo, J., & Appel, E. (2020). Engineered biomaterials for heart disease. *Journal Current Opinion in Biotechnology*, 66(1), 246–254. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.008>
- Tackmann, E., & Dettmer, S. (2019). Measures influencing post-mortem organ donation rates in Germany, the Netherlands, Spain and the UK. *Eine Systematische Übersicht*, 68(1), 377–383.
- Taghizadeh, B., Ghavami, L., Hossein, D., Zangene, E., & Razmi, M. (2020). Biomaterials in Valvular Heart Diseases. *Journal Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(1), 529–532. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.529244>
- Tang, J., Vandergriff, A., Wang, Z., Hensley, M., Cores, J., & Allen, T. (2017). A Regenerative Cardiac Patch Formed by Spray Painting of Biomaterials onto the Heart. *Journal Tissue Engineering*, 23(3), 146–155.
- Tarassoli, S., Jessop, Z., Sabah, A., Gao, N., & Whitaker, S. (2018). Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 71(1), 615–623.
- Tatsuya, H., Hidekazu, S., Masayuki, Y., & Teruo, O. (2019). Cell Sheet-Based Myocardial Tissue Engineering: New Hope for Damaged Heart Rescue. *Bentham Science Publishers*, 15(24), 8–19.
- Taurón, M., Mirabet, S., Muñoz, C., Rosello, E., Montiel, J., & Ginel, A. (2017). Trasplante cardiaco en pacientes adultos con cardiopatía congénita. *Revista Cirugía Cardiovascular*, 24(6), 340–344.
- Theodor, K., Tudorache, T., Calistru, K., Cebotari, T., & Meyera, T. (2017). Successful matrix guided tissue regeneration of decellularized pulmonary heart valve allografts in elderly sheep. *Journal Biomaterials*, 52(1), 221–228. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.023>
- Torrades, S., & Pérez, P. (2017). Enfermedades cardiovasculares - Factores genéticos de

- riesgo. *Revista Offarm*, 25(0), 92–95.
- Torrent, F., Kocica, M., Corno, A., Komeda, M., Carreras, F., Flotats, A., Cosin, J., & Wen, H. (2005). Towards new understanding of the heart structure and function. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 27(2), 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.11.026>
- Trombino, S., Curcio, F., Cassano, R., Curcio, M., Cirillo, G., & Iemma, F. (2021). Polymeric Biomaterials for the Treatment of Cardiac Post-Infarction Injuries. *Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences*, 13(7).
- Ubilla, M., Mastrobuoni, S., Arnau, A., Cordero, A., Alegría, E., Gavira, J., Iribarren, M., Rodríguez, Herreros, J., & Rábago, G. (2016). Heart transplant. *Revista Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 29(2), 27–37.
- Urschel, S., McCoy, M., Cantor, R., Sparks, J., Kirklin, J., & Carlo, M. (2020). A current era analysis of ABO incompatible listing practice and impact on outcomes in young children requiring heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(7), 627–635. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.02.008>
- Usprech, J., Li, W., Chen, K., & Simmons, C. (2016). Heart valve regeneration: the need for systems approaches. *Journal WIRE`S Mechanics of Disese*, 8(2), 17–24.
- Valencia, L., Martel, S., Vargas, C., Rodríguez, C., & Olivas, I. (2016). Apósitos de polímeros naturales para regeneración de piel. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 37(3), 91–95.
- Varela, C., Fan, Y., & Roche, E. (2019). Optimizing Epicardial Restraint and Reinforcement Following Myocardial Infarction: Moving Towards Localized, Biomimetic, and Multitherapeutic Options. *Journal Biomimetics (Basel)*, 4(1), 7–16. <https://doi.org/10.3390/biomimetics4010007>
- Vasanthan, V., Hassanabad, A., Pattar, S., Niklewski, P., & Wagner, K. (2020). Promoting Cardiac Regeneration and Repair Using Acellular Biomaterials. *Journal Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(2), 19–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00291>
- Vincent, F., Segers, F., Lee, R., Dimmeler, S., & Losordo, D. (2017). Biomaterials to Enhance Stem Cell Function in the Heart. *Journal Circulation Research*, 109(8),

- 161–175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.249052>
- Vincentelli, A., Wautot, F., Juthier, F., Ouquet, O., Corseaux, D., & Marechaux, S. (2017). In vivo autologous recellularization of a tissue-engineered heart valve: are bone marrow mesenchymal stem cells the best candidates. *Journal The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, *134*(1), 424–432.
- Vivo, R., Krim, S., Cevik, C., & Witteles, R. (2019). Heart Failure in Hispanics. *Journal of the American College of Cardiology*, *93*(14), 1167–1175.
- Wang, B., Borazjani, A., Simionescu, D., Guan, J., & Elder, S. (2018). Fabrication of cardiac patch with decellularized porcine myocardial scaffold and bone marrow mononuclear cells. *Journal of Biomedical Materials Reserch*, *94*(4), 1100–1110.
- Wang, F., & Guan, J. (2020). Cellular cardiomyoplasty and cardiac tissue engineering for myocardial therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *62*(8), 784–797. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.001>
- Wang, W., Qiuyu, M., Li, Q., Liu, J., Zhou, M., Jin, Z., & Zhao, K. (2019). Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(2), 87–92. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms21020487>
- Wang, X., Song, L., Zhao, J., Zhou, R., Huang, Y., & Yina, J. (2018). Bacterial adaptability of enzyme and pH dual responsive surface for infection resistance. *Journal of Materials Chemistry B*, *123*(46), 7–19.
- Weiss, M., English, S., D’Aragon, F., Lauzier, F., Turgeon, A., Dhanani, S., McIntyre, L., & Shemie, S. (2019). Survey of Canadian intensivists on physician non-referral and family override of deceased organ donation. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d’anesthésie*, *67*(1), 313–323.
- Werner, N., & Nickening, G. (2015). Influence of Cardiovascular Risk Factors on Endothelial Progenitor Cells. *Journal Asterosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, *26*(2), 257–266. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000198239.41189.5d>
- Weymann, A., Loganathan, S., Takahashi, H., Schies, C., Claus, B., & Hirschberg, K. (2011). Development and Evaluation of a Perfusion Decellularization Porcine Heart Model. *Journal Circulation*, *75*(4), 852–860.

- Wissing, T., Bonito, B., Bouten, C., & Smits, A. (2017). Biomaterial-driven in situ cardiovascular tissue engineering—a multi-disciplinary perspective. *Journal Regenerative Medicine*, 18(1), 54–67.
- Wolfgang, K., Tarusinov, A., Torsten, C., Pascal, J., & Franzbach, O. (2011). Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction with Decellularized Porcine Xenografts in Patients with Congenital Heart Disease. *The Journal of Heart Valve Disease*, 20(1), 341–347.
- Wooa, J., Fishbeina, M., & Reemtsen, B. (2016). Histologic examination of decellularized porcine intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix) in pediatric congenital heart surgery. *Journal Cardiovascular Pathology*, 25(1), 12–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.08.007>
- Wu, W., Peng, S., Song, Z., & Lin, S. (2019). Collagen biomaterial for the treatment of myocardial infarction: an update on cardiac tissue engineering and myocardial regeneration. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(5), 920–934. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00627-0>
- Xu, Y., Chen, C., B, P., & Xiaoping, Z. (2019). Biomaterials for stem cell engineering and biomanufacturing. *Journal Bioactive Materials*, 4(1), 366–379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.11.002>
- Xue, Y., Hilaire, C., Hortells, L., Phillippi, J., & Sant, V. (2017). Shape-Specific Nanoceria Mitigate Oxidative Stress-Induced Calcification in Primary Human Valvular Interstitial Cell Culture. *Journal Cellular and Molecular Bioengineering*, 10(1), 483–500.
- Ye, X., Wang, S., Gong, W., Li, S., Li, H., & Wang, Z. (2016). Impact of decellularization on porcine myocardium as scaffold for tissue engineered heart tissue. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 70(1), 695–702.
- Yomaira, L., Uscategui, E., & Díaz, F. (2018). Biomedical applications of polyurethanes. *Revista Química Nova*, 41(4), 12–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170191>
- Yoshida, Y., & Yamanaka, S. (2017). Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later. *Journal Circulation Research*, 120(12), 1958–1968.
- Yusabai, A., Mehrnia, A., Kamgar, M., Sampaio, M., Huang, E., & Bunnapradist, S.

- (2016). Risk Factors for Acute Rejection in Heart Transplanted Recipients. *American Transplant Congress*, 14(3), 5–11.
- Yusen, R., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Benden, C., Dipchand, A., Goldfarb, S., Levvey, B., & Lund, L. (2016). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 4(10), 64–77. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.014>
- Zambrano, F. (2018). Safety and Efficacy of Intracoronary Infusion of Allogeneic Human Cardiac Stem Cells in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction: A Multicenter Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Clinical Trial. *CIRCRESAHA*, 34(1), 12–15. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312823>.
- Zavalkoff, S., Shemie, S., Grimshaw, J., Chassé, M., Squires, J., & Linklater, S. (2019). Potential organ donor identification and system accountability: expert guidance from a Canadian consensus conference. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, 66(1), 432–447.
- Zheng, C., Sui, B., Hu, C., Qiu, X., Zhao, P., & Jin, Y. (2018). Reconstruction of structure and function in tissue engineering of solid organs: Toward simulation of natural development based on decellularization. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 23(1), 1–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/term.2676>
- Zhong, L., San, R., & Ghista, N. (2019). Anatomy and Physiology of the Heart. In *Computational And Mathematical Methods In Cardiovascular Physiology* (Vol. 1, Issue 0, pp. 3–38). World Scientific Publishing.
- Zhuo, Y., Sembo, X., AZhiliang, A., & Zhang, Z. (2021). Polysiloxane as icephobic materials – The past, present and the future. *Chemical Engineering Journal*, 405(1), 127–132. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127088>
- Zywiell, M., Brandt, J., Overgaard, C., Cheung, A., Turgeon, T., & Syed, K. (2018). Fatal cardiomyopathy after revision total hip replacement for fracture of a ceramic liner. *National Center for Biotechnology Information*, 1(0), 7–31.

<https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B1.30060>.