

Efectos del ácido hialurónico sobre las células madre mesenquimales y su posible uso como criopreservante: revisión sistemática

Effects of hyaluronic acid on mesenchymal stem cells and its potential use as a cryopreservative: a systematic review

Efeitos do ácido hialurônico sobre as células-tronco mesenquimais e seu possível uso como criopreservação: revisão sistemática

 **Saúl Adrianzén**^{1, a, b,}
 **Fernando Pérez**^{1, a, b, c, d}

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Odontología. Lima, Perú.

^a Cirujano dentista.

^b Maestro en Salud Pública.

^c Maestro en Estomatología.

^d Doctor en Ciencias de la Salud.

RESUMEN

El ácido hialurónico (AH) es una sustancia común en el organismo humano que interviene en diversos procesos biológicos. En 2021 y 2022, investigadores asiáticos y europeos lo emplearon como criopreservante de células progenitoras del paquete pulpar, reportando altos porcentajes de viabilidad. En este contexto, el objetivo de la presente revisión es destacar el potencial del AH como agente preservante. Se revisó la literatura científica disponible en PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Medical Subject Headings (MeSH) desde el año 2000, identificándose 28 publicaciones de estudios experimentales que respaldan el uso de AH como agente criopreservante.

Palabras clave: ácido hialurónico; células madre; diferenciación celular; supervivencia celular.

ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA) is a substance commonly found in the human body that is involved in various biological processes. In 2021 and 2022, Asian and European researchers employed it as a cryopreservative for dental pulp progenitor cells, reporting high viability rates. This review aims to highlight the potential of HA as a preservative agent. Scientific literature available in PubMed, Scientific Electronic Library Online, and Medical Subject Headings was reviewed since 2000, identifying 28 publications of experimental studies that support the use of HA as a cryopreservative agent.

Keywords: hyaluronic acid; stem cells; cell differentiation; cell survival.

Recibido: 26-10-2023

Aceptado: 18-07-2025

En línea: 30-09-2025



Artículo de acceso abierto

© Los autores

Citar como:

Adrianzén S, Pérez F. Efectos del ácido hialurónico sobre las células madre mesenquimales y su posible uso como criopreservante: revisión sistemática. Rev Estomatol Heredia. 2025; 35(3): 245-258. DOI: 10.20453/reh.v35i3.7104

RESUMIO

O ácido hialurónico (AH) é uma substância comum no organismo humano que intervém em diversos processos biológicos. Em 2021 e 2022, pesquisadores asiáticos e europeus o utilizaram como criopreservação de células progenitoras da polpa dental, relatando altos índices de viabilidade. Nesse contexto, o objetivo da presente revisão é destacar o potencial do AH como agente de conservação. Foi revisada a literatura científica disponível no PubMed, Scientific Electronic Library Online e Medical Subject Headings desde o ano 2000, identificando-se 28 publicações de estudos experimentais que apoiam o uso do AH como agente criopreservação.

Palavras-chave: ácido hialurónico; células-tronco; diferenciação celular; sobrevivência celular.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Terapia Celular califica a las células madre mesenquimales (CMM) multipotentes como células estromales que expresan antígenos específicos de marcadores mesenquimales y no de marcadores hematopoyéticos; además, en estado embrionario, pueden generar hueso, cartílago y tejido adiposo (1). Estas células provienen de embriones con cinco jornadas de existencia o de tejidos adultos, aunque en estos últimos se encuentran en menor cantidad y con menor potencial para transformarse; aun así, de estos se pueden cosechar hasta 150 CMM con la facultad de replicarse, capacidad que las hace útiles para volver a crear o mejorar diversas estructuras anatómicas patológicamente deterioradas (2).

Las CMM extraídas de la cavidad oral provienen de la pulpa dental, de la papila apical o de otros tejidos no dentales (3). Estas células, por su potencialidad y capacidad de diferenciación, pueden dar origen a células de origen mesodérmico, tales como la dentina, el hueso y el ligamento periodontal (4). Además, son capaces de resistir a los agentes citotóxicos, eliminar rápidamente xenobióticos nocivos y generar respuestas inmunes (5).

En el ámbito científico se ha planteado la necesidad de preservar estas células, siendo la criopreservación el método más adecuado. Este procedimiento permite mantener su viabilidad y potencialidad a bajas temperaturas mediante la adición de agentes criopreservantes, los cuales impiden la formación de cristales de hielo que dañan a la célula, posibilitando así su almacenamiento y empleo cuando sea necesario. En el siglo pasado, se generalizó el uso de dimetilsulfóxido (DMSO) como agente criopreservante; sin embargo, con el tiempo y merced a estudios recientes, se descubrió que este compuesto afecta los procesos celulares e interfiere con el metabolismo (6). Esto último no ocurriría con el ácido hialurónico (AH), entre otras razones, porque es una sustancia natural que se encuentra en los tejidos del cuerpo humano (7).

En este contexto, el AH se presenta como un posible reemplazo del DMSO. Se trata de una sustancia común en varios tejidos y órganos humanos, en los que interviene en diversos procesos biológicos y funciones (8). Asimismo, posee la suficiencia de captar y retener agua, capacidad que le otorga una elevada viscosidad, incluso a bajas concentraciones. Gracias a esta propiedad, confiere a los compartimentos que lo contienen la posibilidad de absorber la energía involucrada en los impactos mecánicos, ya sea valiéndose de su elasticidad o disipándola a través de un flujo viscoso. Este comportamiento mixto (elasticidad y viscosidad) hace del AH un polímero líquido muy elástico e interesante para la medicina y la criopreservación (9).

El propósito de esta revisión sistemática es destacar el potencial del AH como agente preservante. Los hallazgos obtenidos permiten proponer su uso para simplificar y disminuir los costos del proceso de conservación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistematizada de la información escrita que aborda el tema, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (10) y las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (11). De esta manera, se garantizó la revisión total y clara de los trabajos recopilados. Se emplearon diversos buscadores académicos de libre acceso, tales como PubMed, Google Académico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Medical Subject Headings (MeSH). La búsqueda se realizó utilizando los términos «hyaluronic acid», «cryopreservation», «stem cells», combinados en las siguientes frases o ecuaciones: «stem cells and hyaluronic acid», «stem cell cryopreservation with hyaluronic acid» y «hyaluronic acid cryopreservative for stem cells». La selección de los estudios arrojados sigue los criterios de inclusión establecidos y fue verificada por dos revisores independientes que resolvieron las discrepancias en el análisis mediante consenso. Asimismo, estos datos básicos y la temática se utilizaron para responder la pregunta PICO, determinada de la siguiente manera: población

(estudios que mencionan al ácido hialurónico como agente criopreservante); intervención (criopreservación de células madre); comparación (viabilidad y potencia celular del AH frente a otros métodos o agentes criopreservantes); *outcome* [resultados] (utilidad del AH como agente criopreservante).

En la búsqueda se incluyeron ensayos experimentales aleatorizados, cuyas intervenciones abarcaban preservación, criopreservación, promoción de latencia, demostración de diferenciación, inducción citogénica y potenciación terapéutica de o con células madre. También se tomaron en cuenta libros, artículos científicos y tesis

doctorales, con la condición de que estuvieran disponibles a texto completo, escritas en español, inglés o portugués, y que hayan sido publicadas a partir del año 2000. Se consideraron únicamente las publicaciones que tuvieran como objetivo analizar la relación entre el AH y las células madre, los cuales debían constituir sus sujetos de estudio. Asimismo, se excluyeron las revisiones sistemáticas y los estudios en los que las células madre no eran mesenquimales.

Para valorar la calidad metodológica se utilizó la declaración PRISMA (10), cumpliéndose con los ítems que señala para resúmenes estructurados (tabla 1).

Tabla 1. Lista de verificación PRISMA.

Tópico	Lista de verificación
Título	Efectos del ácido hialurónico (AH) sobre las células madre mesenquimales (CMM) y su posible uso como criopreservante: revisión sistemática
Objetivo	Demostrar que el AH puede ser un agente preservante.
Métodos	<i>Criterios de elegibilidad:</i> Publicaciones que tuvieran como objetivo analizar la relación del AH con las células madre. <i>Fuentes de información:</i> Literatura científica disponible en PubMed, Scientific Electronic Library Online y Medical Subject Headings. <i>Riesgo de sesgo:</i> Cuando el estudio cumplía con todos los criterios, se le asignó al grupo A (bajo riesgo); cuando cumplía uno o más criterios parcialmente, se le asignó al grupo B (moderado); cuando no cumplía ninguno, se le asignó al grupo C (alto riesgo). <i>Método de síntesis:</i> Se elaboró un resumen del riesgo de sesgo que presenta todas las evaluaciones en una tabulación de entrada cruzada por dominio y estudio (tabla 2).
Resultados	<i>Estudios incluidos:</i> Se seleccionaron 28 estudios, todos ensayos aleatorizados experimentales realizados entre los años 2000 y el 2023, que se caracterizaron por el uso de CMM de origen humano. <i>Resultado de la síntesis:</i> En doce ensayos la intervención consistió en la preservación y la criopreservación con AH; en dos de ellos, las células provenían de la pulpa dental, y en el resto se obtuvieron a partir de tejido adiposo o de la gelatina de Wharton. Otro grupo numeroso estuvo compuesto por once estudios que buscaron evidenciar la diferenciación favorecida por el empleo de AH. Cuatro estudios demostraron que el AH como agente preservante potencia la capacidad terapéutica del material celular. Finalmente, solo uno expuso la capacidad del AH para facilitar la transferencia genética.
Discusión	<i>Limitaciones de la evidencia:</i> Fueron limitaciones la escasa cantidad de estudios registrados, la heterogeneidad en el diseño y componentes de las intervenciones, el tamaño y origen de las muestras, el tiempo de preservación o criopreservación, la forma en que se trabajó con el AH y sus concentraciones. <i>Interpretación:</i> Se puede afirmar que con el empleo del AH es posible conseguir la preservación de células progenitoras, entre ellas las obtenidas de la cavidad oral.

Para valorar el riesgo de sesgo, se determinó que cuando el estudio cumplió con todos los criterios, se le asignó al grupo A de bajo riesgo (n = 18); cuando cumplió con

uno o más criterios parcialmente, se le asignó al grupo B de moderado (n = 10); y cuando no cumplió ninguno, se le asignó al grupo C de alto riesgo (n = 0) (tabla 2).

Tabla 2. Medición del riesgo de sesgo de los estudios aleatorizados.

N.º	Autores	Año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Seguimiento y deserción (sesgo de exclusiones)	Descripción selectiva (sesgo de informe)
1	Gerecht et al. (12)	2007	+	+	+	+	+
2	Chung et al. (13)	2009	+	+	+	+	+
3	Shukla et al. (14)	2010	+	+	+	?	+
4	Gojgini et al. (15)	2011	+	+	+	?	+
5	Schwartz et al. (16)	2011	?	+	+	+	+
6	Chang et al. (17)	2012	+	+	+	+	+
7	Turner et al. (18)	2012	+	+	+	+	+
8	Mohand-Kaci et al. (19)	2013	+	+	+	+	+
9	Lee et al. (20)	2014	+	+	+	+	+
10	Sawatjui et al. (21)	2015	+	+	+	+	+
11	Moreno et al. (22)	2015	+	+	+	+	+
12	Jensen et al. (23)	2015	+	+	+	+	?
13	Mineda et al. (24)	2015	+	+	+	+	+
14	Huang et al. (25)	2016	+	+	+	+	+
15	Aleksander-Konert et al. (26)	2016	+	+	+	+	+
16	Nevi et al. (27)	2017	+	+	+	+	+
17	Schmidt et al. (28)	2020	+	+	+	+	+
18	Ocampo et al. (29)	2020	+	+	+	?	+
19	Luo et al. (30)	2020	+	+	+	+	?
20	Liu et al. (31)	2020	+	+	+	+	?
21	Della Sala et al. (32)	2021	+	+	+	+	?
22	Lee et al. (33)	2021	+	+	+	+	?
23	Satin et al. (34)	2021	+	+	+	+	+
24	Shen et al. (35)	2021	+	+	+	+	+
25	Kaleka et al. (36)	2022	+	+	+	+	+
26	Pilbauerova et al. (37)	2022	+	+	+	+	+
27	Bar et al. (38)	2023	+	+	+	+	?
28	Ferroni et al. (39)	2023	+	+	+	+	+

Nota: verde (+): riesgo bajo; amarillo (?): riesgo moderado.

RESULTADOS

En cuanto al proceso de selección de la búsqueda bibliográfica, inicialmente se identificaron 928 publicaciones.

Después de excluir aquellas que no cumplían con los criterios de inclusión, se seleccionaron 28 estudios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados (figura 1).

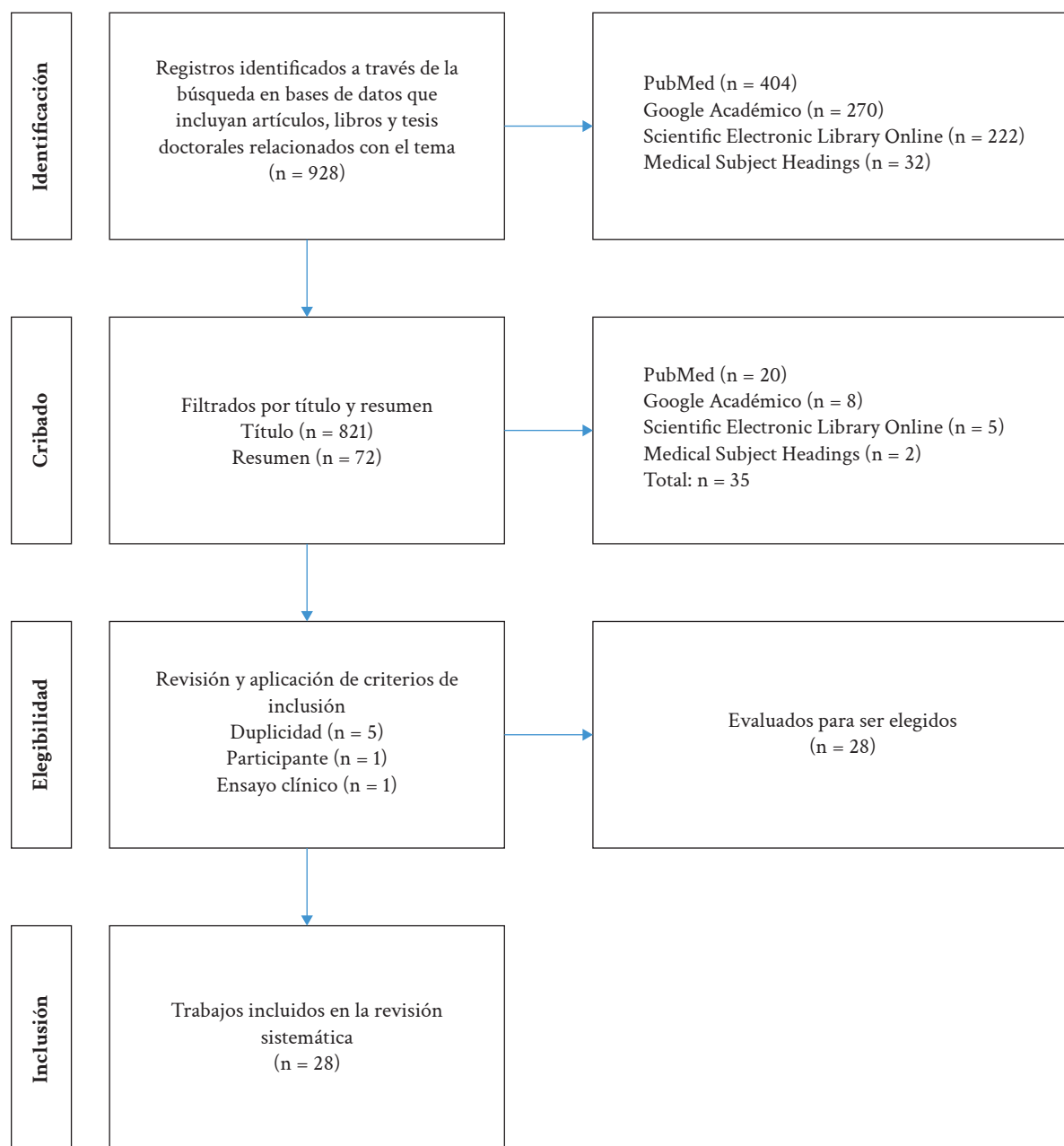


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Todos los estudios recopilados son trabajos experimentales realizados entre los años 2000 y 2023, caracterizados por el uso de CMM de origen humano. En las diversas intervenciones, los resultados se midieron por

la viabilidad celular, siendo el AH el común denominador en diferentes presentaciones y concentraciones (tabla 3).

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

N.º	Autores	Año	País	Diseño	Intervención	Participantes	Resultados
1	Gerecht et al. (12)	2007	EE. UU.	Experimental	Diferenciación y control de autorrenovación de células madre embrionarias humanas.	Células madre embrionarias humanas	<i>Diferenciación:</i> receptores de AH CD44 (82 %) y CD168 (90 %).
2	Chung et al. (13)	2009	EE. UU.	Experimental	<i>Diferenciación:</i> Condrogénesis de CMM en hidrogeles de AH fotoreticulados.	CMM	<i>Diferenciación:</i> En CMM cultivadas en dos dimensiones, más del 98 % expresó CD44, mientras que el receptor AH estuvo presente en el 99,6 % de la población celular, mostrando una tinción uniforme.
3	Shukla et al. (14)	2010	EE. UU.	Experimental	Diferenciación del cuerpo embrioide: Las CMM sintetizan y organizan hialuronano y versicano.	Células madre embrio-narias en proceso de diferenciación del cuerpo embrioide	<i>Diferenciación:</i> Los patrones de acumulación de hialuronano y versicano, así como la organización de las CMM dentro de los cuerpos embrioides están asociados con transiciones epitelial-mesenquimales que ocurren en los agregados de las células diferenciadoras.
4	Gojgini et al. (15)	2011	EE. UU.	Experimental	Modular la transferencia de genes a células madre dentro de hidrogeles de AH.	CMM (?)	<i>Viabilidad:</i> 70 % de confluencia.
5	Schwartz et al. (16)	2011	EE. UU.	Experimental	<i>Diferenciación condrogénica:</i> Los efectos dependieron de la dosis de la suplementación con AH.	CMM (?)	<i>Viabilidad:</i> Similar entre los grupos, con una media de 79,0 ± 15,6 %. <i>Diferenciación:</i> Al utilizar una concentración de 000,5 % de AH, la osteogénesis se situó entre 20 a 24 %.
6	Chang et al. (17)	2012	EE. UU.	Experimental	<i>Preservación:</i> Caracterización física y medición de la supervivencia/proliferación de las células madre encapsuladas en hidrogeles.	Células derivadas de la cardiófera (CDC)	<i>Viabilidad:</i> En hidrogeles de sangre con AH fue de 82,2 ± 3,7 % en el día 1, 54,5 ± 5,5 % en el día 3, y 32,4 ± 12,4 % en el día 7, en comparación con el 0 % para los hidrogeles de HA-PEG (p < 0,001).
7	Turner et al. (18)	2012	EE. UU.	Experimental	Crioconservación de las células sin suero.	CMM humanas	<i>Viabilidad:</i> Se mantuvo entre 79 y 87 % con todos los tampones utilizados; mientras que con tampones de AH las células madre progenitoras hepáticas humanas y los hepatoblastos humanos mostraron niveles más altos de expresión del marcador CD44.
8	Mohand-Kaci et al. (19)	2013	Francia	Experimental	<i>Preservación:</i> Conservar la mayoría de las características de las CMM mediante la encapsulación en un hidrogel a base de AH.	CMM	<i>Viabilidad:</i> Al día 0 fue de 100 % (n = 3); a los 21 días, fue de 80 % en CMM en condiciones estáticas y del 120 % en CMM en condiciones dinámicas. <i>Diferenciación:</i> Marcadores CD44 (89,31%), CD73 (95,03%) y CD90 (99,77%), característicos de las CMM.

AH: ácido hialurónico; CMM: células madre mesenquimales humanas; DPSC: células madre de la pulpa dental; (?): no se especifica origen de las CMM.

Tabla 3. (Continuación).

N.º	Autores	Año	País	Diseño	Intervención	Participantes	Resultados
9	Lee et al. (20)	2014	Corea del Sur	Experimental	<i>Diferenciación:</i> Las células madre de nódulos y conductos (NDSC) se diferenciaron en células neuronales con una eficiencia similar a la observada en células madre embrionarias muy pequeñas (VSEL) en condiciones <i>in vitro</i> .	NDSC ricas en AH y VSEL	<i>Viabilidad:</i> Las NDSC y VSEL tienen propiedades similares. <i>Diferenciación:</i> Las NDSC expresan tanto ARNm como proteína correspondiente a los tres marcadores, a niveles similares a los que se encuentran en una línea de células madre embrionarias murinas (ES D3).
10	Sawatjui et al. (21)	2015	Tailandia	Experimental	<i>Diferenciación:</i> Inducción condrogénica de células madre de la médula ósea en comparación con un andamio de fibroína de seda y un sedimento convencional.	Células madre de la médula ósea	Después de 21 días, las células tenían morfología similar a condrocitos esféricos y esparcidos. El contenido de ADN producido por las células cultivadas en fibroína de seda con gelatina/sulfato de condroitina/hialuronato fue significativamente elevado.
11	Moreno et al. (22)	2015	España	Experimental	Terapia de artrosis de rodilla: Evaluar los efectos <i>in vitro</i> del AH en CMM derivadas de tejido adiposo.	Células madre derivadas de tejido adiposo (ASC)	<i>Viabilidad:</i> El número de ASC aumentó con AH ($158 \pm 39\%$; $p < 0,05$). <i>Diferenciación:</i> No se observaron cambios en la expresión de CD44 ni diferenciación condrogénica.
12	Jensen et al. (23)	2015	Dinamarca	Experimental	Diferenciación osteogénica <i>in vitro</i> de células de la pulpa dental en andamios de policaprolactona con AH y β -fosfato tricálcico facilita la migración celular.	CMM de la pulpa dental	<i>Diferenciación:</i> Más del 95 % de la población celular total expresó CMM marcadores osteogénicos CD90+, CD73+ y CD105+.
13	Mineda et al. (24)	2015	Japón	Experimental	<i>Terapia:</i> Los derivados de tejido adiposo humano, en forma de microesferoides de células madre/estromales, presentan potencial terapéutico.	Células madre derivados de tejido adiposo humano	<i>Diferenciación:</i> Aproximadamente, el 40 % de los esferoides ASC, dieron positivo para SSEA-3, un marcador de células madre pluripotentes (células de musa).
14	Huang et al. (25)	2016	China	Experimental	<i>Preservación:</i> Determinar los efectos de un hidrogel en el crecimiento y la diferenciación de las células madre del tejido adiposo humano.	Células madre del tejido adiposo humano	<i>Viabilidad:</i> Buena ($35000 \text{ células/mm}^2$) <i>Diferenciación:</i> Más del 90 % de las células expresó CD105 (99,4 %) y CD90 (99,7 %), y la mayoría demostró que las células eran negativas para CD34 (16,4 %) y CD45 (0,1 %), que fueron los marcadores de superficie de tallo hematopo-yético.
15	Aleksander-Konert et al. (26)	2016	Polonia	Experimental	<i>Preservación:</i> Evaluar la utilidad de dos hidrogeles comerciales a base de AH para el cultivo de CMM provenientes de la gelatina de Wharton y su diferenciación hacia condrocitos.	CMM provenientes de la gelatina de Wharton	<i>Viabilidad,</i> a una densidad inicial de 15 000 células por pozo, fue de 81,33 % después de 24 h de cultivo. <i>Diferenciación:</i> Las células mostraron expresión positiva para CD90, CD105 y CD73 (marcadores específicos de células mesenquimales) y negativa para CD34, CD11b, CD19, CD45 y HLA-DR.

AH: ácido hialurónico; CMM: células madre mesenquimales humanas; DPSC: células madre de la pulpa dental; (?): no se especifica origen de las CMM.

Tabla 3. (Continuación).

N.º	Autores	Año	País	Diseño	Intervención	Participantes	Resultados
16	Nevi et al. (27)	2017	Italia	Experimental	<i>Preservación:</i> Desarrollar un método rápido y fácil para recubrir células madre del árbol biliar (hBTSC) humano con AH.	Células madre humanas recubiertas y no recubiertas con hialuronano (AH) y hBTSC	<i>Viabilidad:</i> Fue mayor en células recubiertas con AH (de 70 a 90 %) en comparación con hBTSC sin recubrir (de 69 a 85 %) <i>Diferenciación:</i> Se observó expresión positiva de CD45, CD31, CD34, CD90 y α -SMA (datos no mostrados).
17	Schmidt et al. (28)	2020	República Checa	Experimental	<i>Preservación:</i> Evaluar el impacto del AH, de bajo y alto peso molecular, sobre las DPSC <i>in vitro</i> .	DPSC	<i>Viabilidad:</i> Fue superior al 94 % en contraste con el grupo control. Este último mostró una mayor positividad para los marcadores de superficie CD29, CD44, CD73 y CD90.
18	Ocampo et al. (29)	2020	Brasil	Experimental	Diferenciación condrogénica <i>in vitro</i> de CMM. Se comparó el efecto del AH y del acetónido de triamcinolona (TA), administrados de forma individual o combinados.	CMM	<i>Viabilidad celular</i> fue ≥ 80 %. La adhesión al matraz se obtuvo a las 48 horas. <i>Diferenciación:</i> El AH estimula a las células a adoptar una morfología similar a los condrocitos (?).
19	Luo et al. (30)	2020	China	Experimental	Diferenciación condrogénica inducida por el AH.	Células madre mesenquimales amnióticas humanas (hAMSC).	<i>Diferenciación:</i> Las hAMSC expresaron altamente marcadores condrogénicos: CD90 (91,30 % 5,31 %), CD73 (91,22 % 5,19 %), CD105 (96,88 % 3,28 %) y CD44 (98,12 % 3,49 %)
20	Liu et al. (31)	2020	China	Experimental	Diferenciación de células madre en células musculares mediante la acción de factores de crecimiento miogénicos presentes en un gel de AH con heparina (gel hp-HA).	Células madre derivadas de orina humana	<i>Diferenciación:</i> A los 28 días, la proporción de marcadores miogénicos tempranos con respecto al antígeno nuclear humano osciló entre 30 y 50% del total de células.
21	Della Sala et al. (32)	2021	Italia	Experimental	<i>Terapia:</i> Terapia celular basada en CMM para lograr la regeneración del tejido pulmonar.	Células mesenquimales (?)	<i>Viabilidad:</i> En comparación con los controles DMEM® y SAGM®, la viabilidad fue mayor a 100 % para las muestras con HBPM y cerca de 120 % en las muestras con ácido hialurónico de peso molecular medio y secreción. <i>Diferenciación:</i> Después de 21 días, se detectó expresión positiva de CD73 (rojo) en células mantenidas con DMEM®, indicando la presencia de células indiferenciadas.
22	Lee et al. (33)	2021	China	Experimental	Criopreservación con AH de células madre.	Células mesenquimales (?)	<i>Viabilidad:</i> Entre 80 y 87 %. Las concentraciones de AH pueden haber inducido un efecto citotóxico durante la congelación celular, posiblemente al causar daño al receptor CD44.

AH: ácido hialurónico; CMM: células madre mesenquimales humanas; DPSC: células madre de la pulpa dental; (?): no se especifica origen de las CMM.

Tabla 3. (Continuación).

N.º	Autores	Año	País	Diseño	Intervención	Participantes	Resultados
23	Satin et al. (34)	2021	EE. UU.	Experimental	<i>Preservación:</i> Evaluar el efecto <i>in vitro</i> del plasma rico en plaquetas (PRP) y el AH combinados sobre el metabolismo celular.	CMM derivadas de la médula ósea	<i>Viabilidad:</i> Hasta 600 000 células utilizando 5 % PRP + 0,5 mg de AH. <i>Diferenciación:</i> Mayor a 400 000 condrocitos con 1 % de PRP + 0,25 mg de AH.
24	Shen et al. (35)	2021	China	Experimental	<i>Preservación:</i> Evaluar la formación de colonias y la biocompatibilidad de las CMM cultivadas sobre una película de quitosano (Chi) y AH, combinados con oro en diversas cantidades.	CMM (?)	<i>Viabilidad:</i> A los 7 días, el número de colonias fue mayor en el grupo Chi-AH-Au 50 ppm (~553,2 %; $p < 0,05$), en comparación con los grupos Chi-AH-Au 25 ppm (~359,1 %; $p < 0,01$) y Chi-HA (~252, 4 %). <i>Diferenciación:</i> Las células expresaron los marcadores de superficie de CD29, CD44 y CD90, y se asociaron con el fenotipo de las CMM humanas.
25	Kaleka et al. (36)	2022	Israel	Experimental	<i>Preservación:</i> Evaluar <i>in vitro</i> la viabilidad de CMM derivadas de tejido adiposo en diferentes soluciones comerciales de AH.	CMM derivadas de tejido adiposo	<i>Viabilidad:</i> A las 24 horas, la viabilidad con AH fue de 96,2%, y a las 48 horas fue de 95,8 %, valores similares a los de la salina tamponada con fosfato. Porcentaje positivo (>80 %) para marcadores relacionados con la adhesión celular (CD29 y CD90), marcadores CD73 y CD105 relacionados con las células mesenquimales; y marcador HLA-ABC clase I MHC.
26	Pilbauerova et al. (37)	2022	República Checa	Experimental	<i>Crioconservación:</i> congelación a tasa no controlada de DPSC.	DPSC	<i>Viabilidad:</i> Más del 90 %. <i>Diferenciación:</i> positivo a CD29, CD44, CD73 y CD90.
27	Bar et al. (38)	2023	Suiza	Experimental	<i>Diferenciación:</i> Estudiar potencial osteogénico de las DPSC.	DPSC	<i>Diferenciación:</i> 63,6 % $\pm$ 3,69 %.
28	Ferroni et al. (39)	2023	Italia	Experimental	<i>Terapia:</i> Demostrar el potencial de las vesículas extracelulares derivadas de las CMM para reparar la piel en las funciones de los fibroblastos dérmicos y las células endoteliales.	CMM	<i>Diferenciación:</i> Las CMM mostraron expresiones positivas para los marcadores de superficie CD44, CD73, CD90 y CD105, característicos de estas células.

AH: ácido hialurónico; CMM: células madre mesenquimales humanas; DPSC: células madre de la pulpa dental; (?): no se especifica origen de las CMM.

La tabla 4 muestra la distribución de los ensayos tamizados en cada una de las bases de datos consultadas. En doce ensayos, la intervención consistió en preservación y criopreservación con AH; en dos de ellos, las células provenían de la pulpa dental, y en el resto se obtuvieron de tejido adiposo o de la gelatina de Wharton. Otro grupo importante lo constituyen once estudios que buscaron evidenciar la diferenciación favorecida por el empleo de AH. Por otro lado, cuatro ensayos mostraron que el AH utilizado como agente preservante potencia la capacidad terapéutica del material celular; y solo uno expuso la capacidad del AH para facilitar la transferencia genética.

Tabla 4. Distribución de los ensayos incluidos.

Intervención	n	%
Criopreservación	3	10,71
Preservación	9	32,14
Diferenciación	11	39,28
Terapia	4	14,28
Transferencia genética	1	3,57
Total	28	99,98

DISCUSIÓN

Las limitaciones fueron numerosas, entre ellas la escasa cantidad de estudios registrados, la heterogeneidad en el diseño y en los componentes de las intervenciones, el tamaño y origen de las muestras, el tiempo de preservación o criopreservación, así como la forma en que se trabajó con el AH y sus concentraciones. Asimismo, no todos los estudios demostraron con precisión sus hallazgos en porcentaje de células vivas o marcadores para células mesenquimales. Al respecto, Gerecht et al. (12) afirman que la autorrenovación y diferenciación celular son difíciles de controlar por el uso de sistemas de cultivo mal definidos. Otro aspecto a tomar en cuenta es el agente criopreservante; en ese sentido, Schmidt et al. (28) y Pilbauerova et al. (37) coinciden en plantear que el AH es un agente preservante eficaz, pero que aún falta obtener más evidencias para poder afirmar categóricamente que podría reemplazar al DMSO.

Pilbauerova et al. (37) consiguieron aproximadamente 390 000 células después de descongelar células progenitoras de la pulpa dental y, a la semana de cultivo, obtuvieron de 2 a 3 millones de células. Por su parte, Lee et al. (33) demostraron que los medios de criopreservación suplementados con AH no redujeron el tamaño del cristal de hielo que se forma dentro de la célula al ser congelada, lo cual es muy conveniente, pues obtuvieron 80-87 % de células vivas. Turner et al. (18) llegaron a resultados similares al utilizar tampones suplementados

con hialuronano, los cuales preservaron los mecanismos de adhesión y facilitaron la criopreservación de células madre/progenitoras hepáticas humanas. Por su parte, Lee et al. (33) hallaron una viabilidad de 80-87 %; y Kaleka et al. (36) reportaron una viabilidad de 96,2 % a las 24 horas, y de 95,8 % con AH a las 48 horas.

En cuanto a su utilidad en terapia, Shukla et al. (14) sugieren que los hialuronanos están asociados con transiciones epitelio-mesenquimales. Moreno et al. (22) utilizaron el AH en CMM del tejido adiposo para tratar con éxito la artrosis de rodilla; Mineda et al. (24) demostraron el potencial de este tejido para promover angiogénesis y regeneración tisular; y Huang et al. (25) reportaron su potencial aplicación para reparar las cuerdas vocales, al lograr su diferenciación en fibroblastos. Schwartz et al. (16) sugieren que la adición de AH en el entorno líquido de la condrogénesis mejora la producción de cartílago; y Sawatjui et al. (21), mediante el uso de un andamio tridimensional de fibroína/gelatina-sulfato de condroitina-ácido hialurónico (SF-GCH), llegaron a la misma conclusión después de promover la proliferación y diferenciación condrogénica de células mesenquimales.

Della Sala et al. (32) combinaron AH con secretoma en terapia celular basada en CMM para lograr la regeneración del tejido pulmonar, con lo cual pudieron promover la viabilidad de las células e incrementar su diferenciación en células alveolares tipo II. En esa misma línea, Lee et al. (20) reportaron un resultado similar en la reparación parcial de daño cerebral isquémico. Por otro lado, Nevi et al. (27) comprobaron que el recubrimiento de las células madre con AH podría mejorar los resultados en las terapias con células madre de las enfermedades hepáticas y esto podría trasladarse inmediatamente a la clínica, como propusieron Yong et al. (40). Ferroni et al. (39) demostraron el potencial en el proceso de reparación de la piel con CMM humanas.

Por su parte, Khetan et al. (41) agregaron hidrogeles en AH a las células madre y, a través de un sencillo protocolo de enfriamiento y congelación gradual, hallaron una viabilidad de 70-90 %, en comparación con aquellas no recubiertas (69-85 %). Según Chung y Burdick (13), el sistema de hidrogel proporcionaría interacciones con las células encapsuladas, lo cual coincide con lo reportado por Chang et al. (17), quienes demostraron que los hidrogeles con sangre son altamente adhesivos, biodegradables y promueven la supervivencia y el aumento de la función cardíaca después de un infarto. Mohand-Kaci et al. (19) obtuvieron resultados similares en la reparación aórtica con hidrogel de AH. Liu et al. (31) trabajaron con un gel de heparina y AH para promover el potencial miogénico de células madre derivadas de la orina humana, obteniendo una oscilación de 30-50 % de todas las células a los 28 días.

Jensen et al. (23) evaluaron el potencial de diferenciación osteogénica de las células madre de pulpa dental humana, valiéndose de andamios con AH, y consiguieron que más del 95 % de la población de CMM expresara marcadores osteogénicos; y Schmidt et al. (28) evaluaron el impacto del AH, de bajo y alto peso molecular, sobre las células madre de la pulpa dental *in vitro*, encontrando una viabilidad superior al 94 %. Aleksander-Konert et al. (26) reportaron una viabilidad relativamente alta (81,33 %) de las células madre de Warton en AH para condrogénesis; y Ocampo et al. (29) obtuvieron resultados similares (≥ 80 %) de viabilidad y de diferenciación a condrocitos. Satin et al. (34) y Shen et al. (35), en 2021, encontraron valores elevados de viabilidad y diferenciación a condrocitos a partir de CMM derivadas de la médula ósea. Dos años más tarde, Bar et al. (38) demostraron el potencial osteogénico de las células madre de la pulpa dental con valores de diferenciación de $63,6 \pm 3,69$ %.

Otro campo estudiado es la transferencia de genes a células madre dentro de hidrogeles de AH. Gojini et al. (15) diseñaron un andamio de hidrogel con AH y lo cargaron con partículas de ADN, cuyos resultados sugieren que es posible la transferencia genética y se podría diseñar un gen mejor, lo que haría posible la terapia genética local. Por su parte, Luo et al. (30) realizaron una diferenciación direccionada con el gen RASL11B, que mejoró la condrogénica mediada por AH con CMM amnióticas humanas, las cuales expresaron marcadores altamente condrogénicos: CD90-91 %, CD73-91,22 %, CD105-96,88 % y CD44-98,12 %.

Entre los diferentes criopreservantes, se encuentran aquellos de bajo peso molecular que pueden penetrar la membrana celular, impedir la disminución del volumen

intracelular de agua y evitar daños por la formación de cristales de hielo y la muerte celular por deshidratación. El DMSO es el mejor representante y el preferido por los investigadores; sin embargo, con el tiempo se ha evidenciado que afecta los procesos celulares y el metabolismo (6).

En este escenario, el AH es una opción válida porque es fácil de conseguir, es económico y, hasta ahora, ha demostrado ser eficiente y eficaz. Esto hará posible implementar bancos de células madre de origen bucal en cualquier hospital que cuente con los recursos materiales y personal adecuado. En la práctica, los biobancos de CMM bucales representan la estrategia más adecuada para viabilizar futuras aplicaciones clínicas; y permitirán la criopreservación de células madre de la cavidad oral sana y eficaz para ensayos clínicos (42).

CONCLUSIÓN

La evidencia disponible durante los últimos 24 años se origina de un limitado número de ensayos aleatorizados que evalúan el uso del AH en el cultivo y preservación de células progenitoras. Los estudios identificados sugieren que el AH puede favorecer la viabilidad y el mantenimiento del potencial celular, incluyendo células obtenidas de la cavidad oral. No obstante, la heterogeneidad en los protocolos, los tipos de tejido y las características celulares limitan la comparabilidad entre estudios. Por tanto, se recomienda desarrollar investigaciones futuras con diseños más robustos y metodologías estandarizadas que permitan establecer con mayor certeza el papel del AH en contextos de medicina regenerativa.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Contribuciones de autoría:

SA: investigación, *software*, visualización, redacción (revisión y edición).

FP: conceptualización, metodología, redacción de borrador original.

Correspondencia:

Saúl Adrianzen

✉ saul.adrianzen@unmsm.edu.pe

REFERENCIAS

1. Bustos-Araya S, Montenegro-Matamoros Y, Swirgsde-Baltodano C, Trigueros-Hernández D, Vargas-González R, Mora-Román JJ. Obtención de células madre mesenquimales y participación de estas en la modulación de la respuesta inmune. *Tecnol Marcha* [Internet]. 2018; 31(3): 29-40. Disponible en: <https://doi.org/10.18845/tm.v31i3.3899>
2. Arias ME, Felmer R. Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies: potenciales aplicaciones en biomedicina. *Arch Med Vet* [Internet]. 2009; 41(3): 185-195. Disponible en: <http://doi.org/10.4067/S0301-732X2009000300002>
3. Astudillo-Ortiz E. Regeneración de la pulpa dental. Una revisión de la literatura. *Rev ADM* [Internet]. 2018; 75(6): 350-357. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2018/od186i.pdf>
4. Prósper F, Verfaillie CM. Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2003; 26(3): 345-356. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000500002&lng=es&tlng=es
5. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién GJ, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. 2013; 27(3): 194-199. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=44713>
6. Verheijen M, Lienhard M, Schrooders Y, Clayton O, Nudischer R, Boerno S, et al. DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape *in vitro*. *Sci Rep* [Internet]. 2019; 9: 4641. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40660-0>
7. Xu Q, Torres JE, Hakim M, Babiak PM, Pal P, Battistoni CM, et al. Collagen- and hyaluronic acid-based hydrogels and their biomedical applications. *Mater Sci Eng R Rep* [Internet]. 2021; 146: 100641. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mser.2021.100641>
8. Fernández S. El rol del ácido hialurónico en el metabolismo oxidativo y en los sistemas de señales intracelulares en la capacitación del espermatozoide criopreservado bovino [tesis de doctorado en Internet]. Ciudad de Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2016. Disponible en: https://repositorioubi.sisbi.uba.ar/gsdl/collect/avaposgra/index/assoc/HWA_2204.dir/2204.PDF
9. Figueirêdo ES, Macedo AC, Figueirêdo PF, Figueirêdo R. Aplicações oftalmológicas do ácido hialurônico. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2010; 73(1): 92-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492010000100018>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021; 74(9): 790-799. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
11. Flórez MT, Valverde MD. La Colaboración Cochrane. *Rehabil* [Internet]. 2001; 35(6): 357-364. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0048-7120\(01\)73215-X](https://doi.org/10.1016/S0048-7120(01)73215-X)
12. Gerecht S, Burdick JA, Ferreira LS, Townsend SA, Langer R, Vunjak-Novakovic G. Hyaluronic acid hydrogel for controlled self-renewal and differentiation of human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2007; 104(27): 11298-11303. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0703723104>
13. Chung C, Burdick JA. Influence of three-dimensional hyaluronic acid microenvironments on mesenchymal stem cell chondrogenesis. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2009; 15(2): 243-254. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0067>
14. Shukla S, Nair R, Rolle MW, Braun KR, Chan CK, Johnson PY, et al. Synthesis and organization of hyaluronan and versican by embryonic stem cells undergoing embryoid body differentiation. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2010; 58(4): 345-358. Disponible en: <http://doi.org/10.1369/jhc.2009.954826>
15. Gojgini S, Tokatlian T, Segura T. Utilizing cell-matrix interactions to modulate gene transfer to stem cells inside hyaluronic acid hydrogels. *Mol Pharm* [Internet]. 2011; 8(5): 1582-1591. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/mp200171d>
16. Schwartz Z, Griffon DJ, Fredericks LP, Lee HB, Weng HY. Hyaluronic acid and chondrogenesis of murine bone marrow mesenchymal stem cells in chitosan sponges. *Am J Vet Res* [Internet]. 2011; 72(1): 42-50. Disponible en: <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.1.42>
17. Chang CY, Chan AT, Armstrong PA, Luo HC, Higuchi T, Strehin IA, et al. Hyaluronic acid-human blood hydrogels for stem cell transplantation. *Biomaterials* [Internet]. 2012; 33(32): 8026-8033. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.07.058>
18. Turner RA, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Reid LM. Hyaluronan-supplemented buffers preserve adhesion mechanisms facilitating cryopreservation of human hepatic stem/progenitor cells. *Cell Transplant* [Internet]. 2012; 21(10): 2257-2266. Disponible en: <https://doi.org/10.3727/096368912X637000>
19. Mohand-Kaci F, Assoul N, Martelly I, Allaire E, Zidi M. Optimized hyaluronic acid-hydrogel design and culture conditions for preservation of mesenchymal stem cell properties. *Tissue Eng Part C Methods* [Internet]. 2013; 19(4): 288-298. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2012.0144>
20. Lee SJ, Park SH, Kim YI, Hwang S, Kwon PM, Han IS, et al. Adult stem cells from the hyaluronic acid-rich node and duct system differentiate into

- neuronal cells and repair brain injury. *Stem Cells Dev* [Internet]. 2014; 23(23): 2831-2840. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0142>
21. Sawatjui N, Damrongrungruang T, Leeanansaksiri W, Jearanaikoon P, Hongeng S, Limpaboon T. Silk fibroin/gelatin-chondroitin sulfate-hyaluronic acid effectively enhances *in vitro* chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2015; 52: 90-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.03.043>
 22. Moreno A, Martínez A, Olmedillas S, Bello S, de Miguel F. Efecto del ácido hialurónico sobre células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. Evaluación biológica *in vitro*. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* [Internet]. 2015; 59(4): 215-221. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recot.2014.10.004>
 23. Jensen J, Kraft DC, Lysdahl H, Foldager CB, Chen M, Kristiansen AA, et al. Functionalization of polycaprolactone scaffolds with hyaluronic acid and β -TCP facilitates migration and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells *in vitro*. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2015; 21(3-4): 729-739. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0177>
 24. Mineda K, Feng J, Ishimine H, Takada H, Doi K, Kuno S, et al. Therapeutic potential of human adipose-derived stem/stromal cell microspheroids prepared by three-dimensional culture in non-cross-linked hyaluronic acid gel. *Stem Cells Transl Med* [Internet]. 2015; 4(12): 1511-1522. Disponible en: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0037>
 25. Huang D, Wang R, Yang S. Cogels of hyaluronic acid and acellular matrix for cultivation of adipose-derived stem cells: potential application for vocal fold tissue engineering. *BioMed Res Int* [Internet]. 2016; 2016(1): 6584054. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/6584054>
 26. Aleksander-Konert E, Paduszyński P, Zajdel A, Dzierżewicz Z, Wilczok A. In vitro chondrogenesis of Wharton's jelly mesenchymal stem cells in hyaluronic acid-based hydrogels. *Cell Mol Biol Lett* [Internet]. 2016; 21: 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s11658-016-0016-y>
 27. Nevi L, Carpino G, Costantini D, Cardinale V, Riccioni O, Di Matteo S, et al. Hyaluronan coating improves liver engraftment of transplanted human biliary tree stem/progenitor cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2017; 8: 68. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0492-7>
 28. Schmidt J, Pilbauerova N, Soukup T, Suchankova-Kleplova T, Suchanek J. Low molecular weight hyaluronic acid effect on dental pulp stem cells *in vitro*. *Biomolecules* [Internet]. 2020; 11(1): 22. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11010022>
 29. Ocampo PE, Vallejo V, Montoya LM, Rocha NS, Landim FC, Rahal SC. Potential effect of hyaluronic acid and triamcinolone acetate, alone or combined, on chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Rev Colomb Cienc Pec* [Internet]. 2021; 34(3): 212-223. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v34n3a06>
 30. Luo Y, Wang AT, Zhang QF, Liu RM, Xiao JH. *RASL11B* gene enhances hyaluronic acid-mediated chondrogenic differentiation in human amniotic mesenchymal stem cells via the activation of Sox9/ERK/smad signals. *Exp Biol Med* [Internet]. 2020; 245(18): 1708-1721. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370220944375>
 31. Liu G, Wu R, Yang B, Shi Y, Deng C, Atala A, et al. A cocktail of growth factors released from a heparin hyaluronic-acid hydrogel promotes the myogenic potential of human urine-derived stem cells *in vivo*. *Acta Biomater* [Internet]. 2020; 107: 50-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.005>
 32. Della Sala F, di Gennaro M, Lista G, Messina F, Ambrosio L, Borzacchiello A. Effect of hyaluronic acid on the differentiation of mesenchymal stem cells into mature type II pneumocytes. *Polymers* [Internet]. 2021; 13(17): 2928. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/polym13172928>
 33. Lee TW, Lee GW, An S, Seong KY, Lee JS, Yang SY. Enhanced cellular cryopreservation by biopolymer-associated suppression of RhoA/ROCK signaling pathway. *Materials* [Internet]. 2021; 14(20): 6056. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ma14206056>
 34. Satin AM, Norelli JB, Sgaglione NA, Grande DA. Effect of combined leukocyte-poor platelet-rich plasma and hyaluronic acid on bone marrow-derived mesenchymal stem cell and chondrocyte metabolism. *Cartilage* [Internet]. 2019; 13(suppl 2): 267S-276S. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1947603519858739>
 35. Shen CC, Yang MY, Chang KB, Tseng CH, Yang YP, Yang YC, et al. Fabrication of hyaluronic acid-gold nanoparticles with chitosan to modulate neural differentiation of mesenchymal stem cells. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2021; 84(11): 1007-1018. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000589>
 36. Kaleka C, Debieux P, Antonioli E, Zucconi E, Cohen M, Ferretti M. Impacto do ácido hialurónico na viabilidade das células mesenquimais derivadas do tecido adiposo cultivadas em membrana de colágeno tipo I/III. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2022; 57(6): 1022-1029. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740198>
 37. Pilbauerova N, Schmidt J, Soukup T, Prat T, Nesporova K, Velebny V, et al. Innovative approach in the cryogenic freezing medium for mesenchymal stem cells. *Biomolecules* [Internet]. 2022; 12(5): 610. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12050610>
 38. Bar JK, Lis-Nawara A, Kowalczyk T, Grelewski PG, Starnitz S, Gerber H, et al. Osteogenic potential of human dental pulp stem cells (hDPSCs) growing on

- poly L-lactide-co-caprolactone and hyaluronic acid (HYAFF-11TM) scaffolds. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023; 24(23): 16747. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms242316747>
39. Ferroni L, D'Amora U, Gardin C, Leo S, Dalla Paola L, Tremoli E, et al. Stem cell-derived small extracellular vesicles embedded into methacrylated hyaluronic acid wound dressings accelerate wound repair in a pressure model of diabetic ulcer. *J Nanobiotechnol* [Internet]. 2023; 21: 469. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02202-9>
40. Yong KW, Choi JR, Wan Safwani WK. Biobanking of human mesenchymal stem cells: future strategy to facilitate clinical applications. En: Karimi-Busheri F, Weinfeld M, editores. *Biobanking and Cryopreservation of Stem Cells: Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer; 2016. pp. 99-110. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45457-3_8
41. Khetan S, Corey O. Maintenance of stem cell viability and differentiation potential following cryopreservation within 3-dimensional hyaluronic acid hydrogels. *Cryobiology* [Internet]. 2019; 90: 83-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.08.001>
42. Cherres FZ. Banco público de células madre de sangre de cordón umbilical: aspectos clínicos, legales, éticos y económicos [tesis de segunda especialidad en Internet]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/12955>