

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA
GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD CON MENCIÓN EN
INGENIERÍA BIOMÉDICA

**IMPLEMENTACIÓN DE UNA APLICACIÓN MÓVIL PARA LA
RECOPILACIÓN DE DATOS DE TERAPIA CELULAR EN LA
REGENERACIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS**

***IMPLEMENTATION OF A MOBILE APPLICATION FOR THE
DATA COLLECTION IN CELL THERAPY OF
BONE FRACTURES REGENERATION***

Realizado por
Mónica Salas Oña

Tutorizado por
José Antonio Andrades Gómez
José María Álvarez Palomo

Departamento
Biología Celular, Genética y Fisiología Animal

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, Diciembre 2018

Fecha defensa:
El Secretario del Tribunal

Resumen:

El tejido óseo es fundamental en nuestras vidas, es el instrumento que nos da soporte y nos permite movernos. Una lesión o enfermedad, conforme avanzamos en edad, es más difícil de solventar debido a que las células van disminuyendo en número y en capacidad de afrontar una regeneración o reparación exitosa. Sin embargo, la Terapia Celular nos ofrece una alternativa esperanzadora con el objetivo de emplear células madre para así estimular y revitalizar a las células dañadas que ya se encuentran en el propio paciente. De esta misma manera, considero importante una herramienta que almacene los casos clínicos en los que se aplique esta técnica para agilizar el trabajo en la investigación médica. En consecuencia a este problema, he diseñado una aplicación móvil para poder facilitar el trabajo a estos profesionales en la que puedan consultar los casos clínicos que han sido realizados satisfactoriamente. Además, la aplicación permitirá a los usuarios estar en contacto con otros investigadores y preguntar acerca de casos clínicos.

Palabras claves: Aplicación móvil híbrida, móvil, células madre, células madre mesenquimales, terapia celular, medicina regenerativa.

Abstract:

Bone tissue is fundamental in our lives, it is the instrument that gives us support and allows us to move. An injury or disease, as people age, is more difficult to solve due to the fact that cells are decreasing in number and capacity to face a successful regeneration or repair. Nevertheless, Cell Therapy offers us a hopeful alternative with the objective of using stem cells in order to stimulate and revitalize the damaged cells that are already in the patient. Thus, I consider important a tool that stores the clinical cases in which this technique is applied to hasten medical research work. As a consequence of this problem, I have designed a mobile application to facilitate the work of these professionals in which they can consult the clinical cases that have been successfully performed. Moreover, the application will allow users to be in contact with other researchers and ask about clinical cases.

Keywords: Hybrid mobile application, smartphone, stem cells, mesenchymal stem cells, cellular therapy, regenerative medicine.

ÍNDICE GENERAL

Capítulo 1: Introducción	15
1.1. Introducción	16
1.2. Contexto y justificación del TFG	17
1.3. Objetivos del TFG	20
1.4. Materiales y tecnologías usadas	20
1.4.1. Html5 y CSS3	21
1.4.2. JavaScript	24
1.4.3. Apache Cordova	25
1.4.4. Ionic	26
1.5. Contenido de la memoria	27
1.6. Planificación de tareas	28
1.7. Gestión y planificación	29
1.8. Abreviaturas y definiciones	32
Capítulo 2: Tejido Óseo	35
2.1. Generalidades y clasificaciones	36
2.2. Matriz ósea	37
2.3. Células óseas	37
2.4. Osificación	38
2.5. Lesión del tejido óseo	39
Capítulo 3: Terapia Celular	41
3.1. Introducción	42
3.2. Células madre	42
3.2.1. Células madre embrionarias	44
3.2.2. Células madre adultas	45
3.2.3. Células madre pluripotentes inducidas	48
3.3. Terapia Celular en tejido óseo	49

Capítulo 4: Análisis de la aplicación	51
4.1. Análisis preliminar y objetivos de la aplicación	52
4.1.1. Aplicaciones móviles multiplataforma	52
4.2. Requisitos funcionales	56
4.3. Requisitos no funcionales	59
4.4. Diagrama de Caso de Uso	61
4.5. Detalle de Casos de Uso	62
Capítulo 5: Diseño e implementación de la aplicación	67
5.1.1. Arquitectura cliente-servidor	68
5.2. Detalles sobre implementación	69
5.2.1. FireBase.....	69
5.3. Modelo de Datos	70
5.3.1. Modelo Entidad-Relacional	70
5.3.2. Entidades del Modelo de Datos	72
Conclusiones	75
ANEXO A	79
A.1. Proceso de registro	80
A.2. Manual Para Usuario Básico	82
A.2.1. Menú	82
A.2.2. Mis casos clínicos	83
A.2.3. Buscar	84
A.2.4. Información caso clínico	85
A.2.5. Almacenamiento caso clínico favorito	92
A.2.6. Lista de Casos Clínicos	94
A.2.7. Foro	96
Bibliografía	97

ÍNDICE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1: ESTRUCTURA ETIQUETAS HTML5	21
ILUSTRACIÓN 2: HTML5 Y CSS3	22
ILUSTRACIÓN 3: ESTRUCTURA CSS	23
ILUSTRACIÓN 4: ESQUEMA HTML, CSS Y JS	24
ILUSTRACIÓN 5: APACHE CORDOVA.....	25
ILUSTRACIÓN 6: ESQUEMA IONIC	26
ILUSTRACIÓN 7: PROCESO DE CONSOLIDACIÓN	40
ILUSTRACIÓN 8: PROPIEDADES DE LAS CÉLULAS MADRE.....	43
ILUSTRACIÓN 9: ESQUEMA CÉLULAS MADRE TOTIPOTENCIALES, MULTIPOTENCIALES Y PLURIPOTENCIALES	44
ILUSTRACIÓN 10: ESQUEMA DE LA HEMATOPOYESIS	46
ILUSTRACIÓN 11: MARCADORES DE SUPERFICIE MSCs	48
ILUSTRACIÓN 12: TIPOS DE APLICACIONES	52
ILUSTRACIÓN 13: DIAGRAMA DE CASO DE USO	61
ILUSTRACIÓN 14: RESUMEN ARQUITECTURA	68
ILUSTRACIÓN 15: CÓDIGO DE INICIALIZACIÓN DE FIREBASE EN LA APLICACIÓN WEB.....	69
ILUSTRACIÓN 16: DEMOSTRACIÓN DEL REGISTRO EN LA BASE DE DATOS	70
ILUSTRACIÓN 17: DIAGRAMA ENTIDAD-RELACIÓN.....	71
ILUSTRACIÓN 18: PANTALLA IDENTIFICACIÓN DE USUARIO	80
ILUSTRACIÓN 19: PANTALLA REGISTRO DE USUARIO	81
ILUSTRACIÓN 20: MENÚ DESPLEGABLE	82
ILUSTRACIÓN 21: PANTALLA DE INICIO	83
ILUSTRACIÓN 22: ENCUENTRA UN CASO CLÍNICO	83
ILUSTRACIÓN 23: FILTRADO DE CASOS CLÍNICOS.....	84
ILUSTRACIÓN 24: LISTA DE CASOS POR PATOLOGÍA	85
ILUSTRACIÓN 25: INFORMACIÓN CASO CLÍNICO.....	86
ILUSTRACIÓN 26: CUESTIONES	87
<i>ILUSTRACIÓN 27: CREAR UNA CUESTIÓN.....</i>	<i>88</i>
ILUSTRACIÓN 28: VENTANA DE NUEVA CUESTIÓN.....	89

ILUSTRACIÓN 29: CUESTIONES ALMACENADAS	90
ILUSTRACIÓN 30: CASO CLÍNICO DESMARCADO	91
ILUSTRACIÓN 31: CASO CLÍNICO FAVORITO MARCADO	91
ILUSTRACIÓN 32: CASOS CLÍNICOS ALMACENADOS	92
ILUSTRACIÓN 33: DESMARCAR CASO FAVORITO.....	93
ILUSTRACIÓN 34: LISTA CASOS CLÍNICOS	94
ILUSTRACIÓN 35: FILTRADO LISTA CASOS CLÍNICOS.....	95
ILUSTRACIÓN 36: ACCEDER AL FORO	96
ILUSTRACIÓN 37: INICIAR CUESTIÓN EN FORO.....	96

ÍNDICE TABLAS

TABLA 1: PLANIFICACIÓN DE TAREAS Y ESTIMACIÓN TEMPORAL	30
TABLA 2: RESUMEN DE HORAS	31
TABLA 3: IDENTIFICAR MSC.....	47
TABLA 4: REQ1-REGISTRO DE USUARIOS.....	56
TABLA 5: REQ2- IDENTIFICACIÓN	56
TABLA 6: REQ3-CIERRE DE SESIÓN.....	56
TABLA 7: REQ4-ACCESO AL FORO.....	56
TABLA 8: REQ5-BÚSQUEDA DE CASOS CLÍNICOS	57
TABLA 9: REQ6-INFORMACIÓN SOBRE CASO CLÍNICO	57
TABLA 10: REQ7-INSERTAR CASOS CLÍNICOS.....	57
TABLA 11:REQ8-ALMACENAR CASO CLÍNICO FAVORITO	57
TABLA 12: REQ1-LISTA DE CASOS CLÍNICOS FAVORITOS	58
TABLA 13: REQ10-ELIMINAR CASO CLÍNICO FAVORITO	58
TABLA 14: REQ11-MENÚ LATERAL.....	58
TABLA 15: REQNF1-INTERFAZ Y USABILIDAD	59
TABLA 16: REQNF2-MANTENIBILIDAD Y PORTABILIDAD.....	59
TABLA 17: REQNF3-SEGURIDAD	59
TABLA 18: REQUF4-RENDIMIENTO	59
TABLA 19: REQNF5-ACTUALIZACIÓN	60
TABLA 20: REGISTRARSE	62
TABLA 21: IDENTIFICACIÓN	62
TABLA 22: BUSCAR CASO.....	63
TABLA 23: AÑADIR CASO	63
TABLA 24: MOSTRAR MENÚ.....	64
TABLA 25: CERRAR SESIÓN.....	64
TABLA 26: CONSULTAR LA INFORMACIÓN DETALLADA DE UN CASO CLÍNICO.....	65
TABLA 27: AÑADIR CASO CLÍNICO FAVORITO.....	65
TABLA 28: ELIMINAR CASO FAVORITO	66
TABLA 29: ACCEDER AL FORO.....	66

TABLA 30: APLICACIÓN.....	72
TABLA 31: LISTA CASOS.....	72
TABLA 32: CASOS CLINICOS	72
TABLA 33: CATEGORÍA	73
TABLA 34: COMENTARIO.....	73
TABLA 35: FORO.....	73
TABLA 36: DEBATE	73
TABLA 37: RESPUESTA.....	74

Capítulo 1

Introducción

- 1.1 Introducción
 - 1.2. Contexto y justificación del TFG
 - 1.3. Objetivos del TFG
 - 1.4. Materiales y tecnologías utilizadas
 - 1.4.1. HTML5 Y CSS3
 - 1.4.2. JavaScript
 - 1.4.3. Apache Cordova
 - 1.4.4. Ionic
 - 1.5. Contenido de la memoria
 - 1.6. Planificación de tareas
 - 1.7. Gestión y planificación
 - 1.8. Abreviaturas y definiciones
-

1.1. Introducción

El presente proyecto tiene como finalidad realizar una aplicación móvil híbrida llamada “Search Case”, que permite al personal sanitario acceder a la información recogida en una base de datos acerca de casos clínicos sobre Terapia Celular. De este modo, el personal sanitario podrá comparar el problema de su paciente con el resto de casos clínicos recogidos y, de este modo, saber si es aplicable a su propio paciente. Poder buscar y comparar los resultados de una investigación o trabajo, ya realizado con anterioridad y satisfactoriamente, le sería de gran utilidad y le facilitaría el trabajo de investigación médica.

La investigación médica es un tedioso camino que requiere de muchas horas de documentación y pruebas; horas de las que posiblemente un investigador no dispondría. En este Trabajo de Fin de Grado (TFG) he considerado oportuna la búsqueda de casos clínicos en los que se apliquen estas técnicas. Facilitar una previa búsqueda bibliográfica es una buena forma de agilizar el trabajo y, así, afrontar nuevos retos en el mundo de la salud.

Desde el punto de vista biomédico, en este trabajo nos vamos a centrar en las fracturas óseas y en las células madre como alternativa eficaz para, por ejemplo, coadyuvar a una implantación de prótesis. Por ende, trataremos aspectos tales como la importancia de las células madre para la salud, clases de células madre que podemos encontrar, dónde encontrarlas, etc.

La información que se recogerá en la aplicación consistirá en casos clínicos que han sido realizados con anterioridad por otros investigadores o personal sanitario.

1.2. Contexto y justificación del TFG

En la actualidad el uso de los teléfonos móviles se ha convertido en algo indispensable para todos en nuestro día a día. Es una herramienta útil que cada vez utilizan más personas y ofrece soluciones a nuestros problemas. Gracias a su comodidad y accesibilidad, el consumo de la tecnología móvil en salud está creciendo exponencialmente. El uso de una aplicación móvil (*app*) en este ámbito puede agilizar el trabajo y mejorar su rendimiento (Santamaría et al., 2016).

Extrapolándolo a un proceso sanitario, el teléfono móvil es una herramienta que por sus características podría servir para mejorar el rendimiento de un médico y afrontar de manera más satisfactoria su trabajo diario.

Las funciones que desempeñan los huesos, que representan uno de los tejidos más duros en nuestro cuerpo, son muy importantes: protege órganos, contiene la médula ósea, representa el mayor depósito de minerales, permite movimientos, etc. De manera que es muy significativa la disminución de la calidad de vida de una persona afectada por patologías óseas (Arvidson et al., 2011).

Las fracturas y defectos óseos representan un gran problema en la salud mundial y es que pueden tener orígenes muy diversos, tales como accidentes de tráfico, accidentes laborales, caídas, etc. Todas las fracturas óseas deben a venir acompañadas de una regeneración completa del tejido óseo (no una cicatrización o reparación). La consolidación consta de varios procesos que suponen la regeneración completa del hueso, dando lugar a la formación de nuevo tejido óseo. A veces este proceso no resulta del todo satisfactorio y el hueso no puede regenerarse por sí solo (Sierra-García et al., 2016). Es por ello que para que se produzca la curación de la fractura debe pasar por una fase de consolidación y con ayuda quirúrgica u ortopédica, pudiendo llegar a obtener de este modo una estabilidad mecánica completa. Sin embargo, la capacidad del hueso de autorrepararse es limitada (Cuenca-López et al., 2008) y no siempre alcanza el con

éxito, por lo que hay que recurrir a técnicas como el injerto óseo, con frecuencia utilizadas en nuestro entorno hospitalario.

El injerto óseo es un procedimiento que incorpora hueso dentro y alrededor del área dañada y es una técnica muy utilizada en Europa (se someten a una reconstrucción ósea aproximadamente un millón de pacientes). Los tipos de injertos óseos pueden ser autólogo, homólogo, heterólogo y aloplásticos.

El autoinjerto óseo es la técnica que proporciona mejores resultados, siendo la más segura y utilizada, en parte porque utiliza hueso autólogo del propio paciente (evitando la transmisión de enfermedades y el rechazo inmunológico) y porque las implantaciones de hueso autólogo presentan una gran cantidad de proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs). Es de gran importancia las BMPs para el proceso de regeneración ósea debido a la actividad osteogénica y angiogénica que están relacionadas con estos potentes factores de crecimiento (Sierra-García et al., 2016).

Además, de todas las técnicas mencionadas es la que aporta una integración más alta. Sin embargo, presenta claros inconvenientes como que ~~en los que~~ se necesitan de gran cantidad de injerto y, por tanto, se hace necesaria la obtención de un gran volumen de tejido, lo que no siempre es posible. En general, los injertos óseos no están exentos de inconvenientes tales como dar lugar a infección, dolor, sangrado, reacción a los medicamentos, enfermedades diversas, rechazo inmunológico... (Gómez-Barrena, 2011).

Una alternativa terapéutica a todos estos problemas es la Terapia Celular, que consiste en introducir nuevas células, generalmente células madre, en un tejido para poder tratar una enfermedad. En concreto, las células madre mesenquimales (MSCs, del inglés *Mesenchymal Stem Cells*) están siendo muy utilizadas en Ingeniería de Tejidos gracias a su alta capacidad de autorrenovación y potencialidad para diferenciarse en diferentes linajes celulares (Becerra et al., 2006). Por ello, la Medicina Regenerativa es un campo biomédico que ha levantado muchas

expectativas en los últimos años, en especial la Terapia Celular basada en la utilización de células madre, lo que ofrece ~~una~~ posibilidades prometedoras para la producción de tejido óseo. Las células madre (tanto de tejido embrionario como de adulto) pueden diferenciarse para dar lugar a todos o la mayor parte de los tipos celulares en un tejido u órgano. La aplicación de la Terapia Celular es una alternativa terapéutica al uso de injertos sintéticos. Esta técnica, que supone una realidad actual para la regeneración ósea, es capaz de producir células del tejido óseo a partir de MSCs.

Actualmente se plantea la necesidad de consultar los datos clínicos para la posterior ayuda a investigadores y médicos. Los profesionales sanitarios van a tener la posibilidad de acceder a una base de datos en la que poder buscar y consultar entre los múltiples casos clínicos recogidos sobre regeneración ósea, una información que, gracias a nuestro sistema, facilitará y agilizará el trabajo a esos profesionales. En otras palabras, se podrá comparar entre los diversos casos clínicos previos para así elegir la técnica apropiada y el tratamiento adecuado que les llevará a un resultado más satisfactorio.

El motivo que ha despertado mi interés por este proyecto, es la realización de un TFG en el ámbito de la informática, con aplicación a la biomedicina, sobre la base de la idea de que se trata de un campo de investigación que ya despertó mi interés desde que comencé mis estudios, además de que considero que puede ser interesante la implementación de una *App* Móvil para este sector biosanitario.

1.3. Objetivos del TFG

Este proyecto tiene dos objetivos principales, cuyo desarrollo se hará en paralelo. Por un lado, abordar las diferentes estrategias que se ofrecen en la Terapia Celular, así como en la Ingeniería de Tejidos, para el tratamiento de lesiones óseas. Se estudiará el uso de las células madre con el objetivo de transplantarlas en el tejido herido para así poder repararlo. Concretamente, se persigue el empleo de MSCs para abordar la regeneración del hueso.

Por otro lado, se pretende la implementación de una aplicación móvil que sirva como herramienta para el personal sanitario. La aplicación móvil consta de casos clínicos reales que han sido superados satisfactoriamente y en los que se pueden consultar las técnicas empleadas, entre otros. La herramienta permite acceder de forma más rápida y sencilla a la información disponible para así facilitar el trabajo al usuario; poder acceder a la información detallada de la técnica acertada. Se llevará a cabo de forma directa en una aplicación que tiene datos reales y bibliográficos. Para tener esa información se han hecho estudios de casos reales que han sido superados satisfactoriamente.

1.4. Materiales y tecnologías usadas

Software:

- Editor de código Atom y plugins
- Repositorio online Bitbucket
- Navegador Chrome y extensión Rest Client

Hardware:

- Portátil MacBook Air 13", versión macOS 10.12.6
- Teléfono móvil iPhone 6 iOS 11.4

1.4.1. Html5 y CSS3

Las páginas Web están diseñadas principalmente por dos lenguajes: HTML y CSS. HTML (HyperText Markup Language) es un lenguaje de marcado, elemento esencial de la Web, el cual se utiliza para la creación de Páginas Web. Gracias a HTML podemos describir la estructura de la Página Web y su contenido, así como incluir imágenes y vídeos (Aubry, 2012).

La versión que he utilizado para mi Trabajo de Fin de Grado es la quinta versión (HTML5) y, hasta ahora, la última versión del HTML. El lenguaje de marcado ha ido trabajando en nuevas versiones desde la publicación de la primera Página Web en 1990. A partir de 2007, se comenzó a trabajar con la última versión actual del lenguaje que se utiliza para estructurar Páginas Web; HTML5 (Gutiérrez, 2007).

El lenguaje de marcado HTML5 incorpora nuevas etiquetas semánticas y atributos con el fin de hacer un lenguaje más homogeneizado y fácil de leer. Las etiquetas tienen el objetivo de estructurar el documento en partes lógicas y haciéndolo más coherente para otras personas y sobre todo para la máquina. De esta forma, se estructuran componentes lógicos en la Página Web: <header>, <nav>, <article>, <section>, <aside>, <footer> (Diez, et al., 2012).



Ilustración 1: Estructura etiquetas HTML5

Fuente: <https://www.arkaitzgarro.com/html5/capitulo-2.html>

Cuando hablamos de HTML también estamos haciendo referencia a CSS aunque sean tecnologías totalmente diferentes. CSS (Cascading Style Sheets), a pesar de ser otro lenguaje totalmente diferente, trabaja junto con HTML para dotar de estética una Página Web (color, tamaño, posición, fondo...) (Gauchat, 2012).



Ilustración 2: HTML5 y CSS3

Fuente: <https://lenguajecss.com/p/css/introduccion/que-es-css>

La aparición de CSS se produjo por el crecimiento del lenguaje HTML, alrededor del año 1970, debido a que surgieron dificultades para visualizar un sitio web con la misma apariencia en diferentes navegadores.

Con el uso de CSS se le indica al documento el estilo de cada elemento de la páginas a través de otro archivo ajeno y no en el mismo código HTML. De esta manera no habrá estilos duplicados ya que los cambios que se produzcan se realizan en un solo lugar y no tenemos que editar todas las páginas. CSS mejora el diseño de la Web aportando un diseño más exclusivo y ordenado (Durango, 2015).

Una de las principales características que hace potente a CSS es la separación por capas. La separación por capas es una serie de reglas de divisiones que garantizan un código reutilizable y el que se le puede dar un mantenimiento. Además, otra característica es que tiene una consistencia global

porque las hojas de estilo ofrecen a los diseñadores web grandes ventajas como la capacidad de poder crear hojas de estilos globales. Si por ejemplo quisiéramos actualizar significaría que aplicamos un solo cambio y no un cambio en todas las páginas en las que pudiera estar involucrada.

Esta hoja de estilos en cascada funciona a base de reglas las cuales son declaraciones sobre el estilo de uno o más elementos. Las reglas tienen dos partes: Selector y Declaración (compuesta por una propiedad y el valor que se le asigne).

- Selector: El selector es el elemento que vamos a seleccionar del documento que se le aplica el estilo.
- Propiedad y valor: La propiedad es una característica que aporta el lenguaje CSS. Cada propiedad CSS está determinada por una serie de valores concretos.

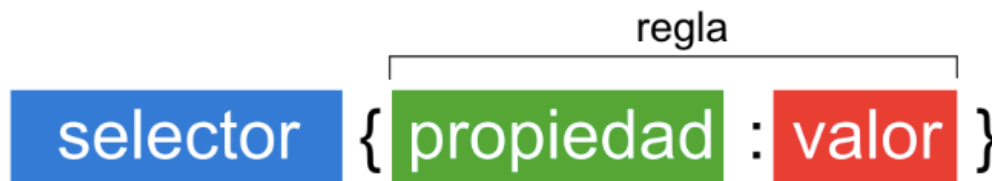


Ilustración 3: Estructura CSS

Fuente: <https://lenguajecss.com/p/css/introduccion/estructura-de-css>

En definitiva, tener separados nuestros códigos HTML y CSS no solo nos va a permitir agilizar el diseño de Páginas Web sino que nos va a proporcionar muchas ventajas como tener un código más limpio, claro y reutilizable.

1.4.2. JavaScript

Con el tiempo surgió la necesidad de crear Páginas Web con información dinámicas como actualizaciones de contenido en el momento o animaciones gráficas 2D/3D. Por este motivo, se necesitaba un lenguaje que interactuase con el usuario final. El problema se vio solventado con el lenguaje auxiliar JavaScript que se encargó de la interacción dinámica de los elementos del documento (Gogonea, 2016).

JavaScript es un lenguaje interpretado y al cargar una Página Web en el navegador, el código es leído línea a línea dentro de un ambiente de ejecución. El código lo podemos tener en un fichero aparte o en el propio HTML, siempre con el uso de la etiqueta `<script>`. El orden en JavaScript es muy importante ya que cuando el navegador encuentra un bloque JavaScript lo lee de arriba hacia abajo.



Ilustración 4: Esquema HTML, CSS y JS

Fuente: <https://www.quora.com/Should-I-learn-front-end-web-development-like-HTML-CSS-and-JavaScript-when-Im-focusing-on-learning-Java>

1.4.3. Apache Cordova

La tecnología Apache Cordova nace en 2008 a través de Nitobi que presentó un proyecto en el que utilizaba HTML, CSS y JavaScript para hacer aplicaciones nativas en Android.

Apache Cordova es una unión entre HTML, CSS Y JavaScript para hacer páginas web las cuales luego se encapsulan y se utilizan en aplicaciones móviles creando aplicaciones nativas con lenguajes muchos más fáciles.

Las ventajas que presentan Apache Cordova, como ya hemos dicho, es la utilización de HTML, CSS Y JavaScript frente a Java y XML ya que son unos lenguajes más simples. De esta forma podemos crear comunicación con un enlace y una página nueva y, además, la capacidad que CSS nos proporciona para el diseño de las páginas es mucho mayor que con los layouts de Android. Las desventajas que presenta Apache Cordova es que muchas funcionalidades no se encuentran para todas las plataformas, hay que cargar siempre el archivo deviceready y el uso de datos según el localStorage no es resistente y cuando cerramos la aplicación desaparecerán.

Es por esto que el lenguaje JavaScript está muy relacionado con las aplicaciones multiplataforma y debemos de dominarlo si queremos aportarle funcionalidad si utilizamos Apache Cordova.

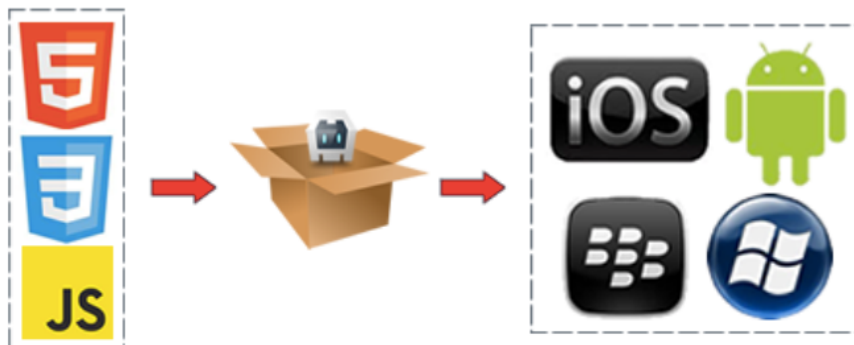


Ilustración 5: Apache Cordova

Fuente: <http://www.ituring.com.cn/article/207269>

1.4.4. Ionic

Angular es un *framework* de desarrollo para JavaScript creado por Google. Está preparado para ser utilizado tanto en aplicaciones móviles como en plataformas web. Ionic 2 es un *framework* que permite desarrollar aplicaciones híbridas. Está basado tanto en Apache Cordova como en Angular y nos permite construir soluciones tanto de aplicaciones web como de aplicaciones móviles (Android, iOS, Windows Phone...). La posibilidad de desarrollar aplicaciones web y móviles es debido al uso de HTML5 y JavaScript (Angular 2 JS) (Gogonea, 2016).

Su característica principal es que usa por debajo Angular, por lo que nos podemos apoyar en todas las ventajas de desarrollo con Angular. Gracias a esto, permite el desarrollo de aplicaciones con un modelo vista-controlador (MVC).

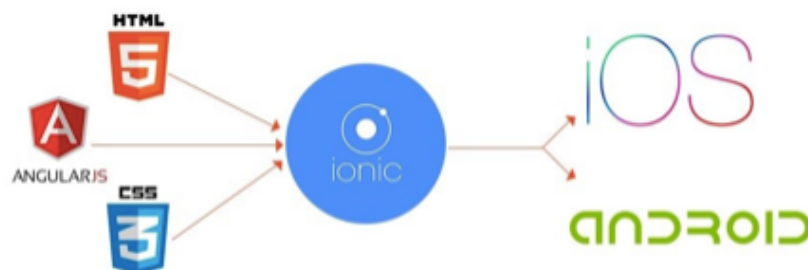


Ilustración 6: Esquema Ionic

Fuente: <https://mysolutions.cl/que-es-ionic/>

1.5. Contenido de la memoria

La memoria del TFG se puede diferenciar en dos partes, que a su vez han sido divididas por capítulos. Como ya he mencionado, he considerado importante investigar acerca de la Terapia Celular antes de realizar la aplicación móvil. La carga horaria que conlleva una investigación de este tipo hace que la implementación de una *app* en el ámbito salud no esté completa.

Capítulo 1. Introducción: En este capítulo se hace una introducción del proyecto, así como la exposición de los motivos por los que se ha realizado este TFG, incluyendo las tecnologías empleadas para la implementación de la aplicación, así como la gestión y planificación de tareas.

Capítulo 2. Tejido óseo: En este capítulo se ha hecho un estudio bibliográfico acerca de este tejido conjuntivo especializado del que hablaremos sobre sus características, clasificación, las células que lo componen, los mecanismos de osificación y la reparación ósea, entre otros.

Capítulo 3: Terapia Celular: En este capítulo hablaremos sobre la Terapia Celular y el empleo de las células madre para abordar este proceso.

Capítulo 4: Análisis. En este capítulo explicaremos el significado de una aplicación móvil multiplataforma, los objetivos de la aplicación, los requisitos funcionales y no funcionales y los Casos de Uso.

Capítulo 5: Diseño e implementación de la aplicación. En este sexto capítulo hablaremos sobre el tipo de arquitectura cliente-servidor, detalles sobre la implementación y la estructura de la base de datos.

Capítulo 6: Conclusiones. En este último capítulo daré una conclusión final del TFG, así como las expectativas esperadas, los objetivos cumplidos, líneas futuras, etc.

Anexo A: Manual de Usuarios. En el Anexo A podemos encontrar un manual para los usuarios que utilicen por primera vez la aplicación y quieran sacarle el máximo provecho. Se explica paso a paso y detallado con ilustraciones reales de la aplicación.

1.6. Planificación de tareas

En una visión general de las fases que he seguido para la realización de mi TFG son las siguientes:

- **Estudio:** Investigación sobre las necesidades en este campo, el estudio de mercado y competencias existentes, así como las posibles tecnologías a utilizar para el desarrollo de la aplicación.
- **Búsqueda bibliográfica:** Como ya he mencionado anteriormente, para sacar el máximo partido a una aplicación de carácter biosanitaria, considero oportuno el previo estudio en profundidad de la temática a tratar.
- **Análisis:** Capturar y describir los requisitos necesarios y objetivos de la aplicación.
- **Diseño:** Una vez definido los tres pasos anteriores, procedemos al diseño de la arquitectura.
- **Implementación:** Programación de la aplicación con las tecnologías seleccionadas.
- **Pruebas:** Una vez que se han terminado todas las fases mencionadas hasta ahora, procedemos a la comprobación de las características y especificaciones de la aplicación. En esta fase comprobaremos la calidad del software desarrollado.
- **Documentación:** La documentación recogerá la descripción funcional y el manual de instalación.

1.7. Gestión y planificación

El proceso de desarrollo que he escogido para mi trabajo es una metodología que se basa en cumplir tareas de forma incremental. Para cada tarea hay un tiempo estimado diferente en función de factores que he estimado como la dificultad, búsqueda de información, instalación software, etc. Cada vez que finaliza una tarea continuamos con la siguiente, con sus correspondientes validaciones y pruebas, hasta completarlas todas.

A continuación muestro la planificación detallada de tareas que debo cumplir para llevar a cabo y completar satisfactoriamente el TFG.

En la elaboración de la siguiente tabla se ha considerado que sólo hay una persona realizando el proyecto y que la estimación diaria de trabajo es de aproximadamente 5 horas.

Nº	Tareas	Estimación	
		Inicial (Horas)	Final (Horas)
1	Organización y planificación	20	25
2	Búsqueda bibliográfica tejido óseo	28	45
3	Búsqueda bibliográfica células madre	30	40
4	Búsqueda bibliográfica Terapia Celular	38	45
5	Búsqueda casos clínicos	20	30
6	Puesta a punto del entorno	5	8
7	Requisitos del sistema	10	12

8	Prototipo	8	10
9	Análisis de aplicación híbrida	15	20
10	Desarrollo de aplicación	50	70
11	Diseño e implementación	25	30
12	Pruebas de aplicación	10	15
13	Documentación	45	70
TOTAL		304	420

Tabla 1: Planificación de tareas y estimación temporal

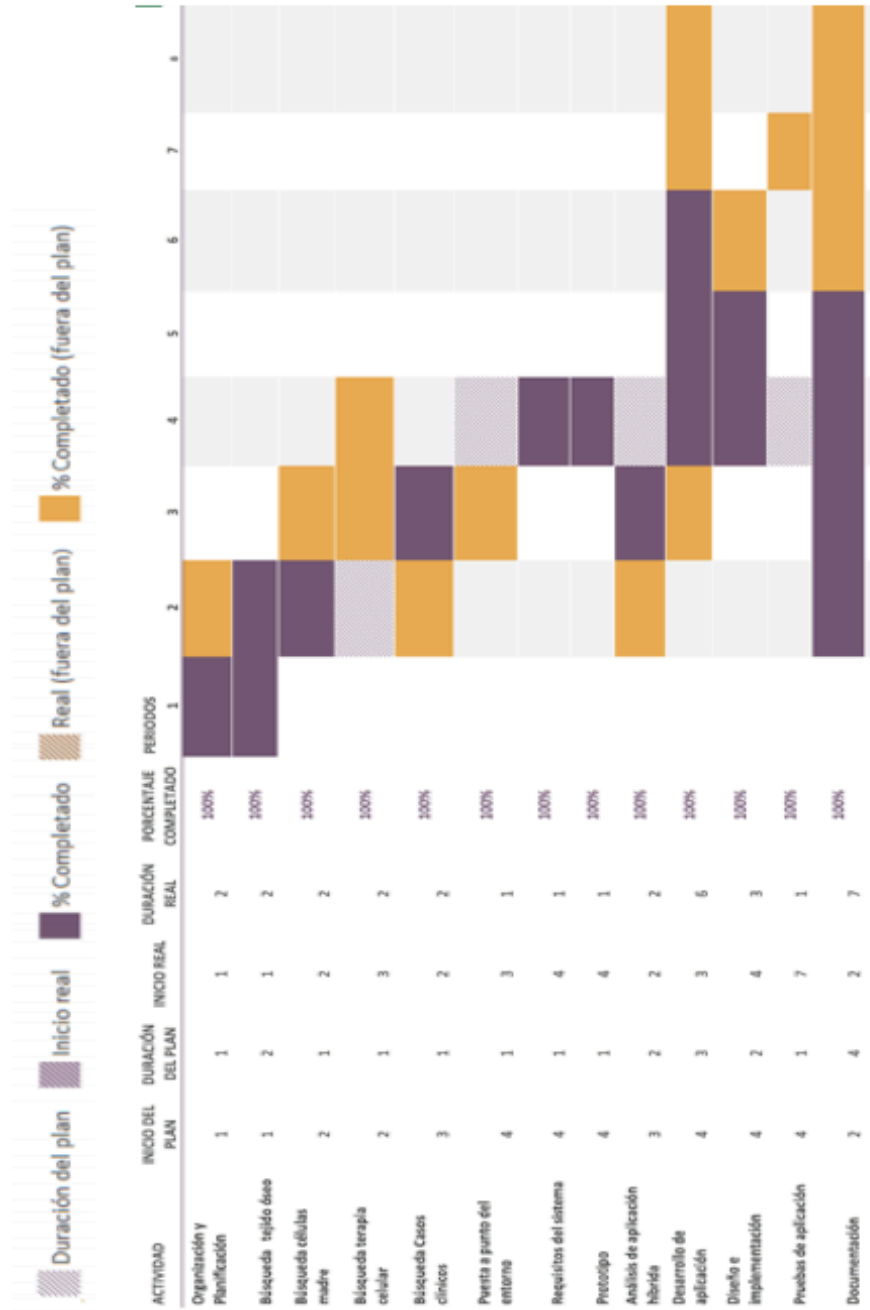
Fuente: Creación propia

Respecto a la planificación temporal inicial y final, creo que es pertinente una reflexión ya que no ha sido la esperada. La suma total de horas dedicadas al proyecto debía de ser 296 horas aproximadamente. Intenté ajustar las horas lo máximo posible con un total de 304 horas, pero la temporización final fue de 420 horas. Por eso, he considerado oportuno realizar este estudio de estimación de duración y esfuerzo reflejado en el diagrama de Gantt.

En el siguiente diagrama se pueden apreciar 8 períodos, cada uno de los cuales corresponden a los meses empleados siendo 1 el mes marzo y 8 el mes octubre.

Tabla 2: Resumen de horas

Fuente: Creación propia



1.8. Abreviaturas y definiciones

En esta sección explicaré con una breve definición el significado de abreviaturas, palabras y expresiones que puedan resultar difíciles de entender para cualquier persona que no esté familiarizada con este tema o disciplina.

API (Application Programming Interface): contenedor que almacena información.

REST (Representational State Transfer): tipo de arquitectura que permite diseñar aplicaciones en red. REST utiliza HTTP.

Células madre: células precursoras que están presente en todo el organismo.

Células madre adultas: células alojadas en los organismos de adultos, recién nacidos, niños y fetos en desarrollo.

Células madre embrionarias (ESCs): células que pueden dar lugar a cualquier otra célula del cuerpo.

Células madre hematopoyéticas (HSCs): células que se encuentran en la médula ósea y son precursoras de las células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).

Células pluripotentes inducidas (iPSs): células con características pluripotenciales.

Células madre mesenquimales (MSCs): Células que pueden dar origen a células de tejidos como el cartílago, el hueso o la grasa.

Cliente: Realiza peticiones al servidor.

Médula ósea (MO): tejido esponjoso en el interior de los huesos y que contiene las HSCs.

Multiplataforma: Apto para varios sistemas.

Servicio Web: Tecnología que tiene la finalidad de intercambiar datos entre aplicaciones y utilizan estándares y protocolos.

Servidor: Aplicación en ejecución que satisface las peticiones que realiza un cliente.

Capítulo 2

Tejido Óseo

2.1. Generalidades y clasificaciones

2.2. Matriz ósea

2.3. Células óseas

2.4. Osificación

2.5. Lesión del tejido óseo

2.1. Generalidades y clasificaciones

El esqueleto humano está constituido por huesos. Estos están formados en su mayor parte por el tejido óseo que tiene las funciones de sostén, protección, movimiento, contención de la médula ósea y reservorio de minerales (Tortora & Derrickson, 2006).

Debido a la importancia de las funciones que desempeña este tejido, es de vital interés que se mantenga su composición y su resistencia mecánica. Es por eso que el hueso está en constante renovación desde que nacemos, reemplazando el hueso antiguo por hueso nuevo; este proceso es conocido como remodelado óseo (Gartner & Hiatt, 2015). Se calcula que cada 10 años se renueva completamente todos los huesos de nuestro cuerpo ya que cada año renovamos entre el 5% y el 15% del esqueleto (Fernández-Tresguerres et al., 2006).

El tejido óseo se organiza de dos modos diferentes: tejido óseo esponjoso y tejido óseo compacto.

- ❖ Tejido óseo esponjo: Lo podemos hallar dentro de la epífisis o en la extremidad de los huesos largos (rodeado siempre de tejido óseo compacto). Integrado por trabéculas óseas anastomosadas que componen la parte interna del hueso (Pérez et al., 2004).
- ❖ Tejido óseo compacto: Es ampliamente más sólido que el tejido óseo esponjoso. Revela una organización laminar mucho más gruesa y sus espacios son de un tamaño inferior. Los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y los nervios traspasan el hueso compacto desde el periostio por los conductos de Volkman. Otorga protección y soporte, y ofrece resistencia a la tensión causada por el peso y el movimiento (Kierszenbaum & Tres, 2016).

2.2. Matriz ósea

El tejido conectivo especializado está constituido por una matriz extracelular (MEC) calcificada que encierra a las células que la secretan. La MEC está compuesta por una porción orgánica (colágeno tipo I, proteoglicanos y glucoproteínas), una porción inorgánica (hidroxiapatita) y agua (Kierszenbaum & Tres, 2016).

La porción orgánica, u osteoide, representa un tercio del peso óseo (35%). La matriz mineralizada extracelular interviene en la regulación de la diferenciación celular y función del tejido óseo (Prieto, 2005).

La porción inorgánica está constituido en un 65% del peso total de la matriz ósea por cristales de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, (formada por fosfato de calcio cristalino) (Fernández-Tresguerres et al., 2006).

2.3. Células óseas

Las células óseas que conviven en el hueso se encuentran en el tejido óseo aunque también se pueden encontrar en el estroma conjuntivo de la médula ósea. Los diferentes tipos de células ósea que se pueden localizar en el tejido óseo son 4: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (Fernández-Tresguerres et al., 2006).

- ❖ Células Osteoprogenitoras: Este tipo de células, precursoras, se encuentran en las superficies externas e internas de los huesos. Estas células hacen posible la diferenciación hacia los osteoblastos bajo la acción del factor de crecimiento transformante beta y la proteína morfogenética ósea (BMP) (Gartner & Hiatt, 2015), además de producir matriz ósea. Además, son capaces de diferenciarse a adipocitos, condroblastos y fibroblastos
- ❖ Osteoblastos: Se trata de una célula diferenciada que originan la matriz ósea. Sintetizan y secretan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso y principian la calcificación. Además, actúan regulando la mineralización de la matriz ósea y la formación y reclutamiento de los

osteoclastos. Igualmente, estas células se diferencian en osteocitos (Owen, 1980).

- ❖ Osteocitos: Son osteoblastos diferenciados. Residen en lagunas situadas dentro de la matriz calcificada.

Se encargan de mantener la matriz ósea y de mantener su metabolismo por medio del intercambio de nutrientes. Su función es la de recubrir superficies internas y externas y secretar colagenasa (Bravo, 2016).

- ❖ Osteoclastos: Son células multinucleadas (aproximadamente 50 núcleos) (Hall, 2017), derivadas de monocitos, ricas en mitocondrias y vacuolas responsables de la resorción de la matriz ósea. Su función es la de secretar enzimas lisosómicas (evidenciando la presencia de fosfatasa ácida fuera de la célula entre el borde rugoso y hueso) y fagocitar los osteocitos, colágeno y mineral. Los osteoclastos proceden de células madre hematopoyéticas medulares denominadas (CFU-GM) (Gartner & Hiatt, 2015) (Fernández-Tresguerres et al., 2006).

2.4. Osificación

Proceso por el cual se produce la formación del hueso se conoce como osificación u osteogénesis (Infante-Cossío et al., 2007). Existen dos tipos de osificación: Osificación intramembranosa y osificación endocondral. Los huesos formadores de las extremidades (largos y cortos) y vértebras del feto evolucionan por el proceso de osificación endocondral y los huesos planos de la cara y el cráneo del feto se desarrollan por osificación intramembranosa.

- ❖ Osificación Intramembranosa: Este proceso tiene lugar a partir de la división de las células madre mesenquimales que dan lugar al blastema óseo. Posteriormente se transforman en células osteoprogenitoras y luego en osteoblastos; estas últimas encargadas de secretar y sintetizar el osteoide. La matriz ósea se endurece por el depósito de calcio y sales minerales. Los osteoblastos diferenciados forman, en primer lugar, espículas óseas que

fusionándose dan lugar a las trabéculas, las cuales interconectadas forman tejido óseo (Percival y cols., 2013), (Godino, 2015).

- ❖ Osificación Endocondral: Es el proceso por el cual el tejido cartilaginoso embrionario es reemplazado paulatinamente por tejido óseo. Durante este proceso de osificación endocondral, los condrocitos se encargan de proliferar, sufren hipertrofia y posteriormente mueren. Tanto los osteoclastos, osteoclastos, células de la médula ósea y vasos sanguíneos se encargan de ocupar la matriz extracelular del tejido cartilaginoso (Mackie et al., 2008). Tanto la placa cartilaginosa como el cartílago de crecimiento de los huesos que ya han sido formados están compuestos por cartílago.

2.5. Lesión del tejido óseo

El tejido óseo, tras sufrir una fracturas, pone en marcha el proceso de reparación ósea. No se trata de un proceso de cicatrización, si no que comienza a formarse callo óseo en la zona de la fractura hasta que finalmente se regenera completamente formando el tejido óseo (tejido reconstituido). Tanto el proceso de incorporación de injertos como el proceso de reparación de fracturas óseas, consisten en una recapitulación de las etapas embrionarias (Godino, 2015).

Las consolidación es un proceso de reparación ósea que consta de una fase inflamatoria, reparativa y de remodelación. La etapa inflamatoria dura aproximadamente 2 semanas en los autoinjertos. La hemorragia forma un hematoma que coagula a 18-20 horas de la lesión (Chillarón, 2015) y en el que se produce la liberación de factores de crecimiento como transformante-beta (TGF- β). La estabilidad de los glóbulos blancos y rojos en el coágulo será importante para la formación ósea posterior (Barroso, 2017).

En la segunda fase se produce la migración de las células madre mesenquimales progenitoras (MCSs) al lugar de la lesión que se caracterizan por su pluripotencialidad y capacidad de auto renovarse. Las células proliferan en el

periosteo, en el tejido vascularizado y en el tejido blando; acompañado de la diferenciación de las MSC en osteoblastos, osteoclastos y condroblastos. La diferenciación de las células a osteoblastos se estimula mediante las BMP, las cuales entran en el grupo de factores de crecimiento (Andrades et al, 2003). Después de que las células del periosteo proliferen y gracias a los cristales de hidroxapatita, comienza la mineralización del callo. Progresiva en su mineralización, el tejido óseo que se ha formado primitivo (laminar y fibrilar), va adquiriendo propiedades mecánicas (rigidez). Finalmente, las zonas nuevas que quedan de cartílago van siendo eliminadas poco a poco hasta dar lugar a la formación del callo óseo perióstico y endóstico (Pretell et al.,2009). Una vez sustituido el cartílago por tejido óseo, en la tercera fase se produce progresivamente la remodelación hasta conseguir la fractura reparada. Este último proceso puede abarcar bastante tiempo.



Ilustración 7: Proceso de consolidación

Fuente: <https://teleduccion.medicinaudea.co>

Capítulo 3

Terapia Celular

3.1. Introducción

3.2. Células madre

3.2.1. Células madre embrionarias

3.2.2. Células madre adultas

3.3. Terapia Celular en tejido óseo

3.1. Introducción

La Medicina Regenerativa es, hoy en día, uno de los pilares de la medicina del S.XXI que consiste en la regeneración de una estructura o una función que ha sido afectada o dañada. Uno de los integrantes de la Medicina Regenerativa que está cobrando gran interés es la Terapia Celular. Las nuevas tecnologías como son la ingeniería de tejidos o la Terapia Celular abren un nuevo escenario hacia la Medicina Regenerativa. Estos avances suponen un salto cualitativo que apuesta por un cambio de concepto de la sustitución por la idea de la regeneración.

La Terapia Celular consiste en introducir células en un paciente que han sido modificadas previamente *in vitro* o bien células que serán modificadas cuando sean introducidas en el paciente. El objetivo de la introducción de estas nuevas células es estimular y revitalizar a las células dañadas que ya se encuentran en el propio paciente.

3.2. Células madre

El motivo por el que se emplean las célula madre es debido a que las células madre o troncales son células indiferenciadas capaces de diferenciarse en diferentes tipos de células, de dividirse indefinidamente (proliferación) y de autorrenovarse. Al producirse la división, la célula madre da lugar a una célula madre hija no diferenciada y, por otro lado, una célula diferenciada (Fig. 1) (Prosper & Verfaillie, 2003). Además, se caracteriza por la implantación tanto en tejidos dañados como en sanos (Fig. 2).

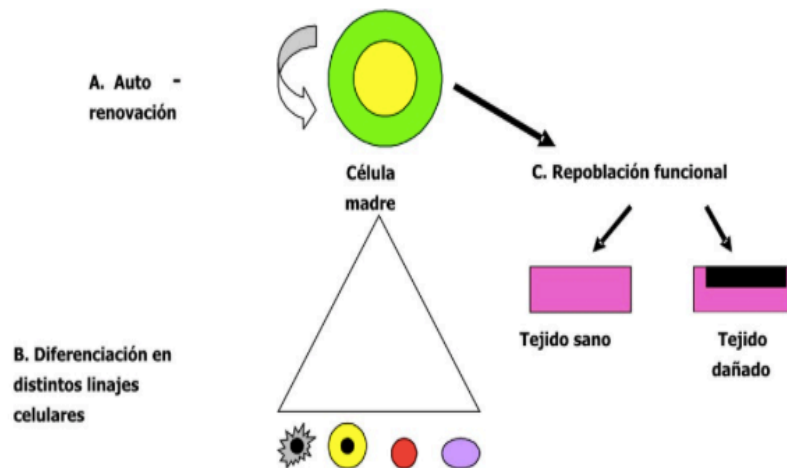


Ilustración 8: Propiedades de las células madre

Fuente: <http://www.bvscuba.sld.cu>

Las células madre se pueden clasificar según su potencial de diferenciación: células madre totipotentes, células madre pluripotentes y células madre multipotentes (Rodríguez-Pardo, 2005).

Células madre totipotentes, capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario (Prosper & Verfaillie, 2003). Las células del cigoto y de la mórula son las conocidas como totipotentes, hasta el 5-6 día. Están muy poco diferenciadas y dan lugar a un embrión completo.

Células madre pluripotentes, son capaces de generar cualquier tipo de tejidos, hasta el 12 día. Son células que pueden dar lugar a células que proceden de cualquiera de las 3 hojas blastodérmicas (mesodermo, endodermo o ectodermo), pero no dan lugar ni a la placenta ni al cordón umbilical. No son capaces de dar lugar a un embrión completo, no son totipotentes (Hernández, 2009).

Células madre multipotentes, se caracterizan por tener un límite en su capacidad para diferenciarse. Se obtienen del blastocisto y tienen la capacidad, a partir del 12 día, de dar lugar a tipos celulares distintos (Rodríguez-Pardo, 2005).

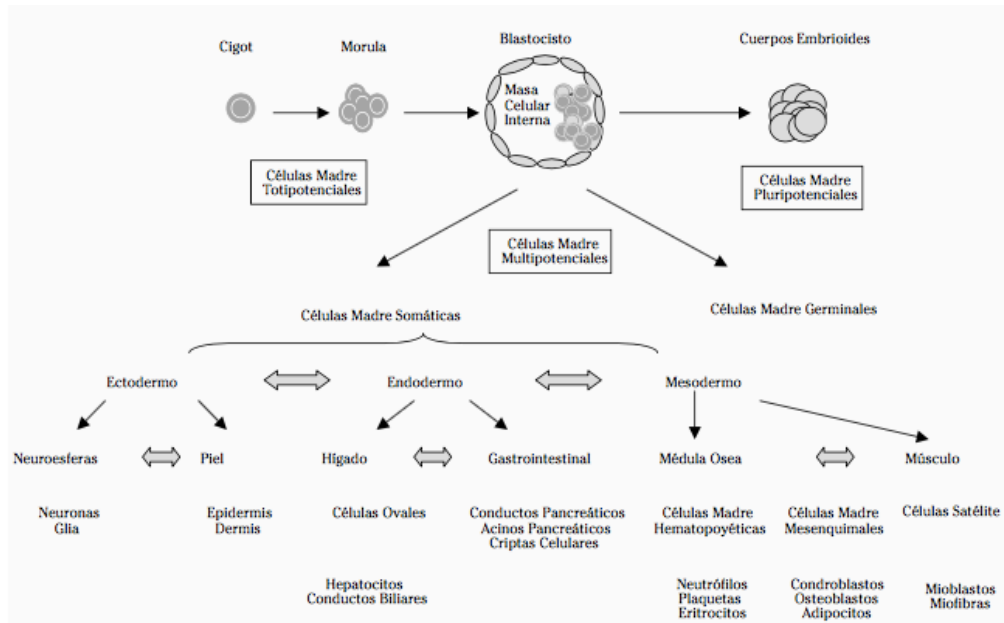


Ilustración 9: Esquema células madre Totipotenciales, multipotenciales y pluripotenciales

Fuente: <http://www.medigraphic.com/>

3.2.1. Células madre embrionarias

Las células madre se clasifican en embrionarias y en adultas o somáticas y cada una presenta sus ventajas e inconvenientes. Las células madre embrionarias son buenas candidatas para la Terapia Celular, ya que son capaces de dar origen a los 200 tipos de células que componen el organismo, logrando formar todos los tejidos (a diferencia de las células madre adultas que están más limitadas) (Castagnino, 2005) (Matesanz, 2010).

Las células madre embrionarias tienen 2 características muy importantes: la primera característica es la autorrenovación, son capaces de ir dividiéndose y renovándose en células exactamente igual que ellas o, si fuese necesario, transformarse en una célula diferenciada como puede ser una neurona, una célula de la sangre, una célula epitelial, etc. Este proceso de diferenciación que tiene lugar durante el desarrollo embrionario puede mimetizarse en el laboratorio. Esto resulta bastante útil porque supone tener una fuente que no se acabaría de células para poder trabajar en Terapia Celular o en investigación (Hernández & Dorticós, 2004).

Sin embargo, la investigación con células madre embrionarias, supone una gran controversia ética por el hecho de que los embriones humanos que se utilizan en los laboratorios, podrían haberse desarrollado en un vientre materno llegando a convertirse en una persona con vida propia.

3.2.2. Células madre adultas

Por otro lado, las células adultas que hacen referencia a cualquier célula que se encuentre en un organismo desarrollado. Tiene dos propiedades; una es la capacidad de dividirse y crear una célula a sí mismo y otra es, la capacidad de dividirse y formar una célula diferente a sí misma. Están en cada uno de los órganos y tejidos que conforman el cuerpo humano, y son las encargadas de regenerar los tejidos cuando sufren una agresión. Aunque su capacidad para convertirse en otro tipo de célula es limitada. Las células madre adultas pueden encontrarse tanto en los niños como en los adultos de cualquier edad (Prosper & Verfaillie, 2003).

Una gran parte de la investigación con células madre adultas se ha centrado en su capacidad de autorrenovación por tiempo indefinido y de su gran potencial de diferenciación. Las células madre adultas pueden ser la solución para enfermedades que son incurables, como por ejemplo las enfermedades degenerativas. La posibilidad de sustituir las células nerviosas que se están degenerando y tratar esas enfermedades es un avance en la Medicina Regenerativa.

Dentro de las células madre adultas encontramos diversos tipos como por ejemplo las células madre hematopoyéticas. Estas son células que se encuentran en la médula ósea, cordón umbilical y sangre periférica (Hernández, 2009). Las células madre hematopoyética son muy interesantes ya que pueden producir precursores de cualquier tipo de célula sanguínea (capaces de diferenciarse en los diferentes tipos de células que hay en la sangre). Dan lugar a los diferentes componentes de la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Debido a su capacidad de renovarse por sí misma, las células madre hematopoyéticas mantiene su concentración estable durante toda su vida adulta. Tienen el inconveniente de que

son escasas y son difícil de cultivar *in vitro* (Máñez, 2009).

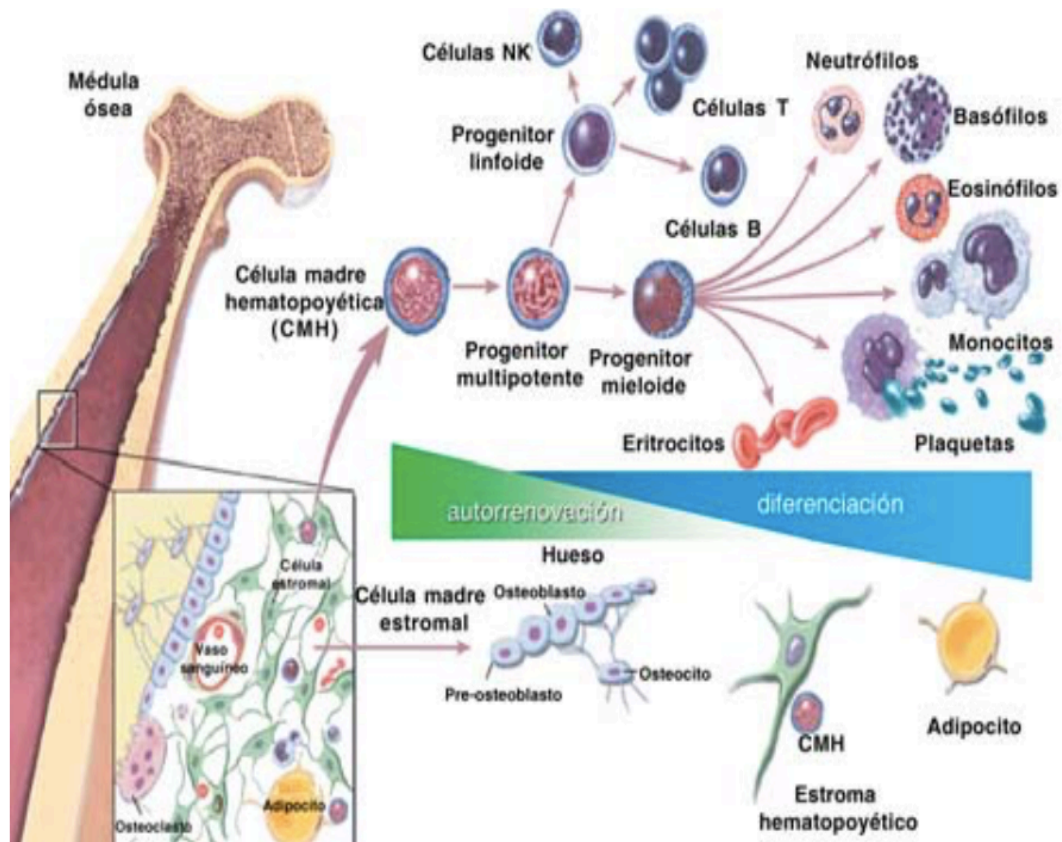


Ilustración 10: Esquema de la hematopoyesis

Fuente: <https://www.researchgate.net>:

Otro tipo de células madre son las mesenquimales, que se pueden encontrar en distintos órganos como tejido adiposo, médula ósea, páncreas, hígado, músculo esquelético, sangre del cordón umbilical o tejido sinovial (Macías-Abraham et al., 2010). Las MSC producen células especializadas como condrocitos, osteoblastos, adipocitos y fibroblastos y se encuentran en los nichos de SC. Su función principal es la de regenerar tejidos y mantener la homeostasis (Ceron et al., 2016).

Las células madres mesenquimales o células del estroma medular (MSC), debido a su poder de autorrenovación, y la colaboración en la restauración del tejido somático, están siendo muy demandadas en el ámbito de Ingeniería de tejidos. En concreto, son de especial estimación en la Ingeniería de Tejidos óseo a consecuencia de que el requerimiento de hueso nuevo, en caso de pérdida ósea, es una necesidad tanto clínica como socioeconómica (Becerra et al., 2006).

Las pautas para establecer una MSC, según la ISCT (*International Society Cellular therapy*) son tres: adherentes al plástico en cultivos celulares en condiciones estándar de cultivo *in vitro* y presentar marcadores (proteínas) en su superficie. Así, las células madres deben ser positivas para los marcadores CD73, CD90 y CD105 y ser negativa para los CD45, CD34 y CD14 entre otros (Dominici et al., 2006). Por último, capacidad de diferenciarse *in vitro* en osteoblastos, adipocitos y condrocitos *in vitro* (Romero et al., 2007).

Tabla 3: Identificar MSC

Table 1. Summary of criteria to identify MSC

1 Adherence to plastic in standard culture conditions		
2 Phenotype	Positive ($\geq 95\%+$)	Negative ($\leq 2\%+$)
	CD105	CD45
	CD73	CD34
	CD90	CD14 or CD11b
		CD79 α or CD19
		HLA-DR
3 <i>In vitro</i> differentiation: osteoblasts, adipocytes, chondroblasts (demonstrated by staining of <i>in vitro</i> cell culture)		

El aislamiento de las CMS muestra las siguientes ventajas, como (Prockop, 1997) afirma: “las células aisladas son clónicas o casi clónicas, expresan pequeñas cantidades de marcadores de células óseas como la fosfatasa alcalina, y pueden introducirse en cultivo para expresar grandes cantidades de los mismos marcadores y para formar colonias mineralizantes” (p.72). La identificación y el aislamiento de Células MSC, se ha admitido gracias a los marcadores de superficie que expresan, como por ejemplo SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90 y CD106 (Prosper & Verfaillie, 2003). Sin embargo, no expresan marcadores de las HSC como, por ejemplo, CD34 CD45 o CD14.

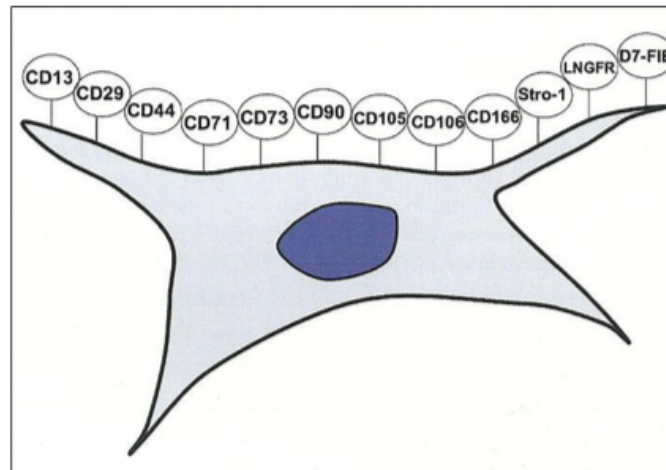


Ilustración 11: Marcadores de superficie MSCs

3.2.3. Células madre pluripotentes inducidas

Hasta ahora, solo hemos mencionado dos vías para obtener células troncales pluripotentes, ya sea a través de embriones (blastocitos), células madre embrionarias, presentes en tejido fetal, recién nacidos o en adultos, las denominadas células madre adultas (Montoliu, 2009). Existen también otro tipo de células pluripotentes que no se encuentran en ningún organismo sino que son creadas en el laboratorio. Esta alternativa fue fruto de la inducción de células somáticas a células troncales pluripotentes y, el resultado de las células troncales obtenidas, fueron denominadas células madre pluripotentes inducidas o iPS.

Los resultados que se han conseguido a lo largo de estos 12 años (experimentos pioneros de Takahashi y Yamanaka en 2006) con las células pluripotentes inducidas demuestran el éxito en la experimentación clínica. La eficacia de esta fuente inagotable de células pluripotentes es comparable con la de las células madre embrionarias, y, de este modo, conseguir lidiar con los problemas éticos que conlleva la destrucción de embriones humanos (Aznar et al., 2017) (Cepero et al, 2011).

3.3. Terapia Celular en tejido óseo

Los huesos nunca llegan a saldarse por completo cuando se rompen. A esto le añadimos que conforme vamos avanzando en edad, es obvio que las células madre van disminuyendo en número y van perdiendo la capacidad de afrontar una reparación, desencadenando en que los pacientes pueden verse afectados con una discapacidad. Estos problemas, que están tan presentes en la sociedad, se producen ya que a edades más tempranas se puede lograr hacer frente con el número de células existentes; sin embargo, con la edad y las enfermedades empiezan a surgir estas situaciones y las células solas pueden ser no suficientes para saldar esta realidad.

A estos problemas planteados, el empleo de las células madre aportan una solución novedosa.

Se han utilizado células madres mesenquimales para estudios con aplicaciones en enfermedades óseas y los resultados han sido muy esperanzadores. Gracias a la administración de las MSC en el defecto óseo, es posible regenerar tejido funcional (Bruder et al., 1998). La posibilidad de utilizar células madre mesenquimales para la obtención de tejido óseo resulta muy atractiva. Y más aún, son capaces de autorrenovarse y proliferar sin perder la capacidad de diferenciarse en osteoblastos (Prósper et al., 2006). No solo significa que es un gran avance para la Medicina Regenerativa, si no que también lo es en calidad de vida de la sociedad.

Capítulo 4

Análisis de la aplicación

4.1. Análisis preliminar y objetivos de la aplicación

4.1.1. Aplicaciones móviles multiplataforma

4.2. Requisitos funcionales

4.3. Requisitos no funcionales

4.4. Diagrama Caso de Uso

4.5. Detalle de Casos de Uso

4.1. Análisis preliminar y objetivos de la aplicación

El objetivo principal de la aplicación consiste en la implementación de una herramienta que sirva para el mundo de la investigación y el personal sanitario. La aplicación móvil constará de casos clínicos reales que han sido superados satisfactoriamente y que se pueden consultar las técnicas empleadas, entre otros. La herramienta permite acceder de forma más rápida y sencilla a la información disponible para así facilitar el trabajo al usuario; poder acceder a la información detallada de la técnica acertada. Se llevará a cabo de forma directa en una aplicación que tiene datos reales y bibliográficos.

En resumen, los objetivos principales son los siguientes:

- ◆ Desarrollar una Aplicación Móvil para hacer consultas de casos clínicos.
- ◆ Conseguir comunicación entre los usuarios de la aplicación a través de comentarios en los casos clínicos
- ◆ Integrar las tecnologías mencionadas en el primer capítulo.

4.1.1. Aplicaciones móviles multiplataforma

¿Qué es desarrollo web, nativo e híbrido? Antes de decidir que tipo de aplicación queremos desarrollar debemos de tener muy claro los conceptos y diferencias entre ellas. Después de tener claro la idea, el enfoque y características de nuestra app podremos elegir una u otra.



Ilustración 12: Tipos de aplicaciones

Fuente: <http://inqbarna.com/nativa-o-no-nativa-he-ahi-la-cuestion/>

En primer lugar las aplicaciones web son aplicaciones básicamente optimizadas para trabajar en móviles y no van a tener relación directa con los recursos del dispositivo. Son páginas desarrolladas en html, css, JavaScript y se ejecutan en el navegador del dispositivo adaptándose a la pantalla del mismo. Son páginas web responsivas ya que se adaptan a nuestro dispositivo (tablets, móvil, etc).

Algunas de las ventajas que encontrabas de las web app son:

- No necesitan que se aprueben para poder publicarse
- Siempre última versión
- Multiplataforma. Simplemente necesitamos un navegador en un dispositivo donde lo visualizaremos.
- Proceso de desarrollo más fácil y económico
- Reutilizable

Un ejemplo de una web app es Facebook, si tu escribes en el navegador de tu dispositivo la URL de Facebook te llevará a su página web pero optimizada para tu dispositivo.

Las desventajas que presenta son las siguientes:

- Mayor esfuerzo en promoción. Al no disponer de una tienda como Play Store para promocionarse, va a necesitar un mayor esfuerzo para que se publiquen y promocionarse.
- Conexión Internet. Es obligatorio el uso de internet en el dispositivo para acceder a la página web.
- Menor rendimiento. Al no encontrarse alojada en el propio dispositivo, el rendimiento es mucho menor que si se encontrase en el mismo.

En cuanto a las aplicaciones nativas, son aplicaciones más específicas y aprovechan las capacidades del dispositivo. Otra característica propia de las app nativa es el desarrollo en un lenguaje específico dependiendo del sistema operativo del dispositivo. En el caso de Android el lenguaje utilizado es Java, en iOS es Objective-C y Swift y en Windows Phone se utiliza .Net.

En general las aplicaciones nativas son de mucha más calidad que otras aplicaciones, ya que como he mencionado utilizan gran parte de los recursos del

dispositivo. Además, para su desarrollo específico hacen uso de un SDK o Software Development Kit. Cada sistema utiliza su propio SDK, por lo que si queremos una aplicación para los diferentes sistemas operativos necesitaremos trabajar enfocados en su propio SDK.

Las ventajas que presentan las aplicaciones nativas son las siguientes:

- AppStore (Tienda de aplicaciones). Las aplicaciones que se encuentran alojadas en la tienda de aplicaciones pueden ser promocionadas.
- Aprovechamiento de los recursos. La aplicación estará instalada directamente en nuestro dispositivo y de esta forma aprovecha los recursos que este mismo le puede proporcionar como pueden ser la cámara, memoria, procesador, micrófono, etc.
- Mejor experiencia de usuario.
- Mejor rendimiento. Serán aplicaciones más rápidas y fluidas.

Las desventajas que encontramos de las aplicaciones nativas:

- Mayor costo y tiempos de desarrollo.
- No es multiplataforma.
- El desarrollador necesitará conocer cada lenguaje específico para cada plataforma, por lo que necesitará más tiempo en comparación con otras aplicaciones como las web app.

Y por último las aplicaciones híbridas, son una parte nativa y una parte web. De esta manera podremos acceder al hardware del dispositivo. De este modo podremos utilizar una gran cantidad de recursos, aunque no podremos utilizar todos los recursos que tiene acceso una aplicación nativa.

Dentro de las ventajas de las aplicaciones híbridas:

- AppStore. Se puede hacer uso de las tiendas de aplicaciones en función de la plataforma. Es decir, si, por ejemplo, desarrollo una aplicación para Android tendré acceso a esa tienda de aplicaciones.
- Multiplataforma. Por una parte puede ser como un desarrollo web, sin embargo, su instalación va a ser como una aplicación nativa.
- Acceso a parte del Hardware del dispositivo.

Las desventajas que presentan las aplicaciones híbridas son las siguientes:

- Aplicaciones genéricas.
- El aspecto visual va a ser igual en teoría para los diferentes plataformas, ya sea Android, iOS, Window Phone...
- La experiencia de usuario no será tan buena. Por ejemplo, un usuario de iOS está acostumbrado a los iconos y el aspecto gráfico que Apple brinda pero que en una aplicación híbrida lo más seguro es que el usuario se de cuenta de que no es una aplicación 100% iOS.

Como ya hemos mencionado antes, para el desarrollo de una aplicación híbrida se puede trabajar como si fuese una aplicación web. Sin embargo, existen diferentes frameworks que nos facilitan ese proceso como por ejemplo Apache Cordova, PhoneGap, ionic, xamarin...

Para saber qué tecnología queremos utilizar debemos de conocer bien qué es lo que queremos lograr y cuál es el público al que queremos llegar. Además, tendremos que tener en cuenta algunas variables como el enfoque, presupuesto, uso de recursos del dispositivo, tiempo de desarrollo...

Las razones por las que he elegido una aplicación híbrida son, básicamente, porque no es necesario el conocimiento de las herramientas (iOS, Android, BlackBerry o Window Phone) ya que requeriría de una buena inversión de tiempo y esfuerzo. Por otro lado, las aplicaciones híbridas son desarrolladas una sola vez para luego ser exportadas a diferentes plataformas sin necesidad de modificar el código base.

4.2. Requisitos funcionales

Nombre	REQ1 – REGISTRO DE USUARIOS
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. El usuario podrá registrarse en la aplicación

Tabla 4: REQ1-Registro de usuarios

Nombre	REQ2 – IDENTIFICACIÓN
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. El usuario podrá iniciar sesión en la aplicación con su email y contraseña.

Tabla 5: REQ2- Identificación

Nombre	REQ3 - CIERRE DE SESIÓN
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. El usuario podrá finalizar la sesión con un botón que indique “Cerrar sesión”.

Tabla 6: REQ3-Cierre de sesión

Nombre	REQ4 – ACCESO AL FORO
Prioridad	Deseable
Descripción	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario podrá El usuario podrá crear debates en un foro. 2. El usuario podrá contestar a otros usuarios en el foro.

Tabla 7: REQ4-Acceso al foro

Nombre	REQ5 – BÚSQUEDA DE CASOS CLÍNICOS
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. El usuario podrá buscar casos clínicos en función de las patologías.

Tabla 8: REQ5-Búsqueda de casos clínicos

Nombre	REQ6 – INFORMACIÓN SOBRE CASO CLÍNICO
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. El sistema mostrará la información, de la base de datos, correspondiente a ese caso clínico.

Tabla 9: REQ6-Información sobre caso clínico

Nombre	REQ7 – INSERTAR CASOS CLÍNICOS
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. El usuario podrá hacer <i>click</i> en un botón de añadir e introducir un nuevo caso clínico.

Tabla 10: REQ7-Insertar casos clínicos

Nombre	REQ8 – ALMACENAR CASO CLÍNICO FAVORITO
Prioridad	Deseable
Descripción	1. El usuario podrá guardar un caso clínico como favorito mediante un botón con forma de estrella.

Tabla 11:REQ8-Almacenar caso clínico favorito

Nombre	REQ9 – LISTA DE CASOS CLÍNICOS FAVORITOS
Prioridad	Deseable
Descripción	1. En la página principal el usuario podrá ver los casos clínicos que previamente ha almacenado como favoritos.

Tabla 12: REQ1-Lista de casos clínicos favoritos

Nombre	REQ10 – ELIMINAR CASO CLÍNICO FAVORITO
Prioridad	Deseable
Descripción	1. El usuario podrá eliminar un caso favorito de la lista pulsando nuevamente sobre el botón en forma de estrella que se encuentra en la información del caso clínico.

Tabla 13: REQ10-Eliminar caso clínico favorito

Nombre	REQ11 – MENÚ LATERAL
Prioridad	Deseable
Descripción	El menú lateral de la aplicación constará de: <ol style="list-style-type: none"> 1. Casos clínicos favoritos 2. Búsqueda de casos clínicos 3. Lista de casos clínicos 4. Foro 5. Cerrar sesión

Tabla 14: REQ11-Menú lateral

4.3. Requisitos no funcionales

Nombre	REQNF1 - INTERFAZ Y USABILIDAD
Prioridad	Imprescindible
Descripción	1. La interfaz de la aplicación debe ser sencilla e intuitiva.

Tabla 15: REQNF1-Interfaz y usabilidad

Nombre	REQNF2 - MANTENIBILIDAD Y PORTABILIDAD
Prioridad	Imprescindible
Descripción	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aplicación multiplataforma accesible a cualquier dispositivo. Las funciones serán las mismas en todos los sistema operativo. 2. Imprescindible una conexión a internet para poder funcionar.

Tabla 16: REQNF2-Mantenibilidad y portabilidad

Nombre	REQNF3 – SEGURIDAD
Prioridad	Imprescindible
Descripción	<ol style="list-style-type: none"> 1. Para poder utilizar la aplicación hay que registrarse y posteriormente autenticarse. 2. Los datos estarán protegidos

Tabla 17: REQNF3-Seguridad

Nombre	REQNF4 – RENDIMIENTO
Prioridad	Imprescindible
Descripción	<ol style="list-style-type: none"> 1. Las consultas a la base de datos no pueden ser de una larga duración. Se esperan tiempos no superiores a un segundo. 2. Tendrá un buen rendimiento en cualquier plataforma.

Tabla 18: REQUF4-Rendimiento

Nombre	REQNF5 – ACTUALIZACIÓN
Prioridad	Imprescindible
Descripción	<ol style="list-style-type: none">1. La base de datos será constantemente actualizada.2. La aplicación mostrará dichos cambios de forma automática.

Tabla 19: REQNF5-Actualización

4.4. Diagrama de Caso de Uso

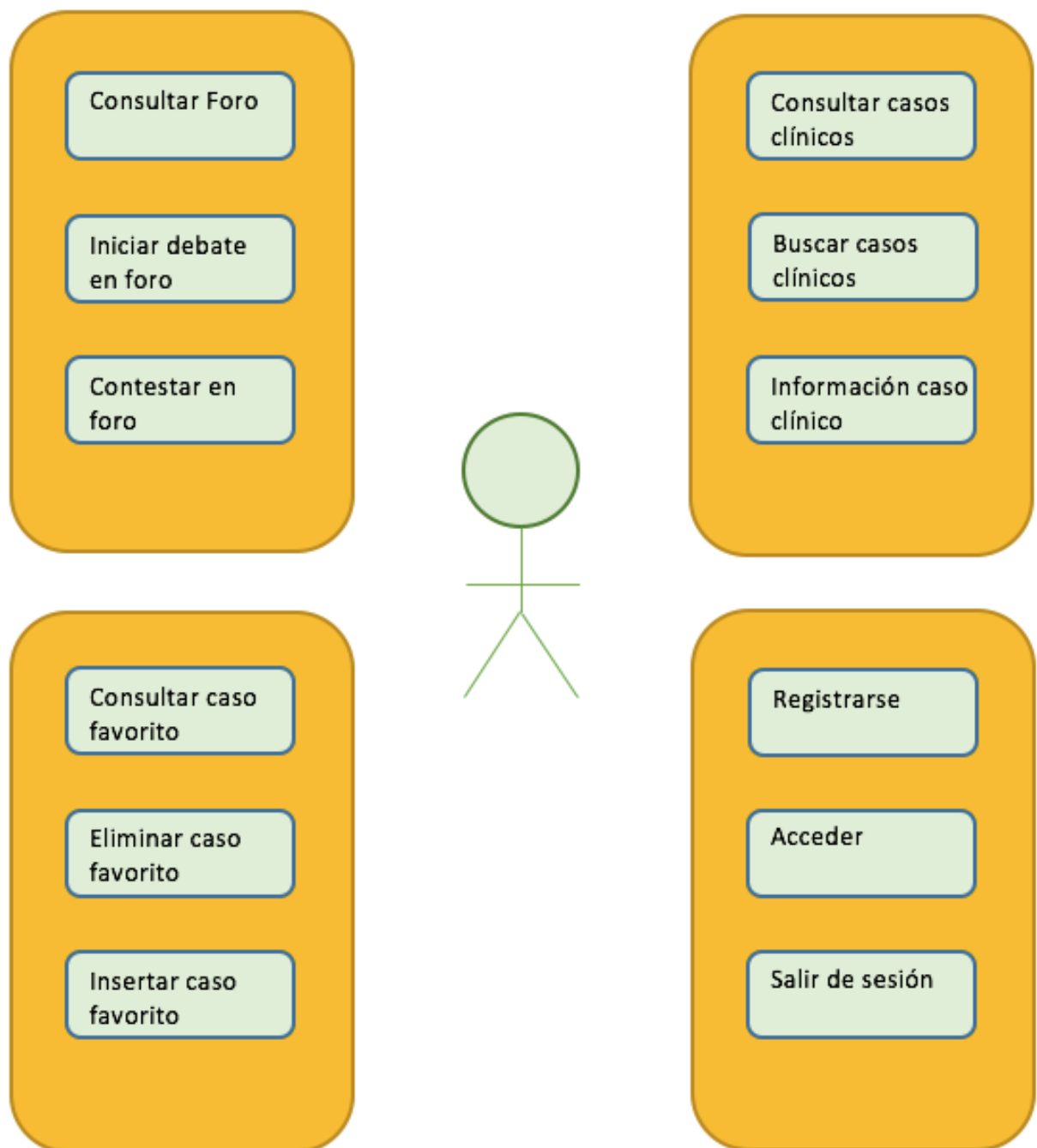


Ilustración 13: Diagrama de caso de uso

Fuente: Elaboración propia

4.5. Detalle de Casos de Uso

Nombre	CdU Registrarse
Requisito implicado	REQ1 – REGISTRO DE USUARIOS
Actor principal	Usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario debe introducir sus datos para su posterior registro ▶ Sistema: Debe asegurarse que el registro puede procederse de forma satisfactoria.
Precondiciones	El usuario ha abierto la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario introduce los datos personales. 2. El sistema comprueba la disponibilidad del nombre de usuario 3. El sistema registra en la base de datos al usuario 4. En el caso de que los datos no sean correctos o repetidos, el sistema lanzará una advertencia de que no ha sido posible registrar al usuario.
Postcondiciones	El usuario se ha registrado en el sistema
Frecuencia	1 por usuario

Tabla 20: Registrarse

Nombre	CdU acceder/autenticarse
Requisito implicado	REQ2 – IDENTIFICACIÓN
Actor principal	Usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario debe introducir sus datos para comprobar que está registrado en el sistema ▶ Sistema: El sistema comprueba que los datos introducidos son correctos
Precondiciones	El usuario debe haberse previamente registrado
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario introduce el email y contraseña 2. El sistema comprueba que los datos de usuario están almacenados en la Base de Datos 3. El sistema permite que el usuario pueda continuar y acceder a la aplicación
Postcondiciones	El usuario continuará en la aplicación
Frecuencia	1 por acceso y usuario

Tabla 21: Identificación

Nombre	CdU Buscar caso
Requisito implicado	REQ4 – BÚSQUEDA DE CASOS CLÍNICOS
Actor principal	Usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario busca un caso clínico ▶ Sistema: Muestra los casos clínicos buscados
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario introduce el caso clínico 2. El sistema interactúa con la APIS 3. El sistema muestra una lista de casos clínicos que coinciden con la búsqueda que ha realizado el usuario
Postcondiciones	El usuario podrá ver la lista de casos clínicos
Frecuencia	Todas las que el usuario desee

Tabla 22: Buscar Caso

Nombre	CdU Añadir caso
Requisito implicado	REQ5 – INSERTAR CASOS CLÍNICOS
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario crea un nuevo caso clínico ▶ Sistema: Comprueba y registra el nuevo caso clínico
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario introduce los parámetros para crear un nuevo caso clínico 2. El sistema comprueba que los parámetros que ha introducido son correctos 3. El sistema almacena el nuevo caso clínico en la BBDD
Postcondiciones	El caso clínico quedará registrado en la BBDD
Frecuencia	Todas las que el usuario desee

Tabla 23: Añadir caso

Nombre	CdU Mostrar menú
Requisito implicado	REQ11 – MENÚ LATERAL
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario selecciona el menú lateral ▶ Sistema: Despliega el menú lateral
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario selecciona el icono de menú 2. El sistema despliega un menú a la izquierda
Postcondiciones	Se muestra el menú a la izquierda de la aplicación
Frecuencia	Todas las que el usuario desee

Tabla 24: Mostrar Menú

Nombre	CdU Cerrar sesión
Requisito implicado	REQ3 - CIERRE DE SESIÓN
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario selecciona cerrar sesión ▶ Sistema: Cierra la sesión del usuario
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario selecciona el icono de cerrar sesión 2. El sistema pregunta si está seguro de abandonar la sesión 3. el caso de que el usuario acepte cerrar la sesión, le redirigirá a la página de identificación de usuario.
Postcondiciones	Se muestra la página de autenticación
Frecuencia	1 por acceso y usuario

Tabla 25: Cerrar Sesión

Nombre	CdU Consultar la información detallada de un caso clínico
Requisito implicado	REQ10 – INFORMACIÓN SOBRE CASO CLÍNICO
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario puede ver la información del caso clínico ▶ Sistema: Muestra la información detallada del caso clínico
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario selecciona un caso clínico 2. El sistema muestra la información detallada del caso clínico seleccionado
Postcondiciones	El usuario ve la información detallada del caso clínico
Frecuencia	Todas las que el usuario desee

Tabla 26: Consultar la información detallada de un caso clínico

Nombre	CdU Añadir caso clínico favorito
Requisito implicado	REQ7 – ALMACENAR CASO CLÍNICO FAVORITO
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario añade caso clínico favorito ▶ Sistema: Almacena caso clínico favorito
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario selecciona el caso que desea almacenar como favorito 2. El sistema comprueba que no ha sido almacenado anteriormente 3. El sistema queda almacenado en la lista de casos clínicos favoritos
Postcondiciones	El caso clínico favorito quedará registrado en la lista de casos clínicos favoritos
Frecuencia	Todas las que el usuario desee

Tabla 27: Añadir caso clínico favorito

Nombre	CdU Eliminar Caso Favorito
Requisito implicado	REQ9 – ELIMINAR CASO CLÍNICO FAVORITO
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario elimina el caso clínico ▶ Sistema: Muestra la opción para eliminar
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 4. El usuario selecciona el caso que desea eliminar 5. El sistema comprueba que no los parámetros que ha introducido son correctos 6. El sistema almacena el nuevo caso clínico en la BBDD
Postcondiciones	El caso clínico quedará registrado en la BBDD
Frecuencia	Tantas como casos favoritos haya

Tabla 28: Eliminar Caso Favorito

Nombre	CdU Acceder al Foro
Requisito implicado	REQ6 – ACCESO AL FORO
Actor principal	usuario
Personal involucrado	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Usuario: El usuario selecciona acceder al foro ▶ Sistema: Muestra la información del foro
Precondiciones	El usuario debe estar registrado en la aplicación
Secuencia de interacciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. El usuario selecciona “foro” en el menú lateral 2. El sistema mostrará la información del foro
Postcondiciones	Se muestra la información contenida en el foro
Frecuencia	Todas las que el usuario desee

Tabla 29: Acceder al foro

Capítulo 5

Diseño e implementación de la aplicación

5.1. Arquitectura

5.1.1. Arquitectura cliente-servidor

5.2. Detalles sobre implementación

5.2.1. Firebase

5.3. Modelo de datos

5.3.1. Diagrama Relacional

5.3.2. Entidades del Modelo de Datos

5.1.1. Arquitectura cliente-servidor

La arquitectura que hemos utilizado para nuestra aplicación es cliente-servidor. El servidor es tan solo una aplicación que se encarga de estar esperando a escuchar las peticiones. El cliente es el que le envía las instrucciones al servidor y el servidor, a su vez, también se comunica con el cliente. El servidor tiene mucha más potencia ya que se puede comunicar con muchos más clientes.

El cliente, quién necesita consumir cierta información, la solicita a un servidor donde se encuentra almacenada bajo ciertos criterios donde se especifica el tipo de información que se necesita, de dónde se va a sacar. Esta petición se procesa en el servidor y se devuelve a través de una respuesta para que el cliente la interprete conforme a un formato establecido entre el cliente y el servidor para después la represente en cualquier sistema del lado del cliente (en nuestro caso una aplicación).

Se trata de una arquitectura donde tendremos el servidor en la nube y en una base de datos y los clientes que serán los dispositivos móviles que tengan instalada la aplicación.



Ilustración 14: Resumen Arquitectura

Fuente: Elaboración propia

5.2. Detalles sobre implementación

5.2.1. FireBase

La base de datos que utilizaremos para la autenticación de los usuarios y el registro será la que provee Firebase la cual es NoSQL. Firebase nos proporcionará unas configuraciones cuando creamos nuestro proyecto para poder acceder a él (como podemos ver en el código en la imagen).

```
<script src="https://www.gstatic.com/firebasejs/5.4.2/firebase.js"></script>
<script>
  // Initialize Firebase
  var config = {
    apiKey: "AIzaSyA73b14_2GkKxiEEnFUh2cZlrJVRFJayrY",
    authDomain: "login-3196c.firebaseio.com",
    databaseURL: "https://login-3196c.firebaseio.com",
    projectId: "login-3196c",
    storageBucket: "login-3196c.appspot.com",
    messagingSenderId: "1071735014009"
  };
  firebase.initializeApp(config);
</script>
```

Ilustración 15: Código de inicialización de Firebase en la aplicación web

Desde Firebase podemos administrar nuestro proyecto con la consola que nos proporciona para utilizar desde la web. Desde la web podemos controlar los usuarios que se han registrado en la aplicación y el día que accedieron por última vez(imagen). Como observamos, el último usuario solo se registró pero nunca llegó a acceder a la aplicación.



Identificador	Proveedores	Creado	Accediste a tu cuenta ↑	UID de usuario
antoniofernandez@hotmail.c...	✉	1 sep. 2018		dqfzzZckGaQB8f52VniFkJ7Wtw2
angharadmarin@hotmail.com	✉	4 jun. 2018	4 jun. 2018	RRfBNGS5VqfSvbHt4HYX6wIOGI02
carlos@hotmail.com	✉	5 jun. 2018	5 jun. 2018	ldq1oIU0x2UorwjpEwGsLsPtKox2
monicaasalas@hotmail.com	✉	1 jun. 2018	18 jul. 2018	fVMYduQsKLFliCmkBdhTJNWIXC3

Filas por página: 250 1 a 4 de 4

Ilustración 16: Demostración del registro en la base de datos

5.3. Modelo de Datos

Para poder describir la estructura de datos de la base utilizaremos un modelo de datos. Además, podremos describir las restricciones de integridad y las operaciones de borrado, recuperación de datos, agregado, etc. La herramienta que utilizaremos para el modelo de datos será el modelo Entidad-Relación.

5.3.1. Modelo Entidad-Relacional

A continuación, se muestra el modelo Entidad-Relación que representa de una manera general nuestra Base de Datos.

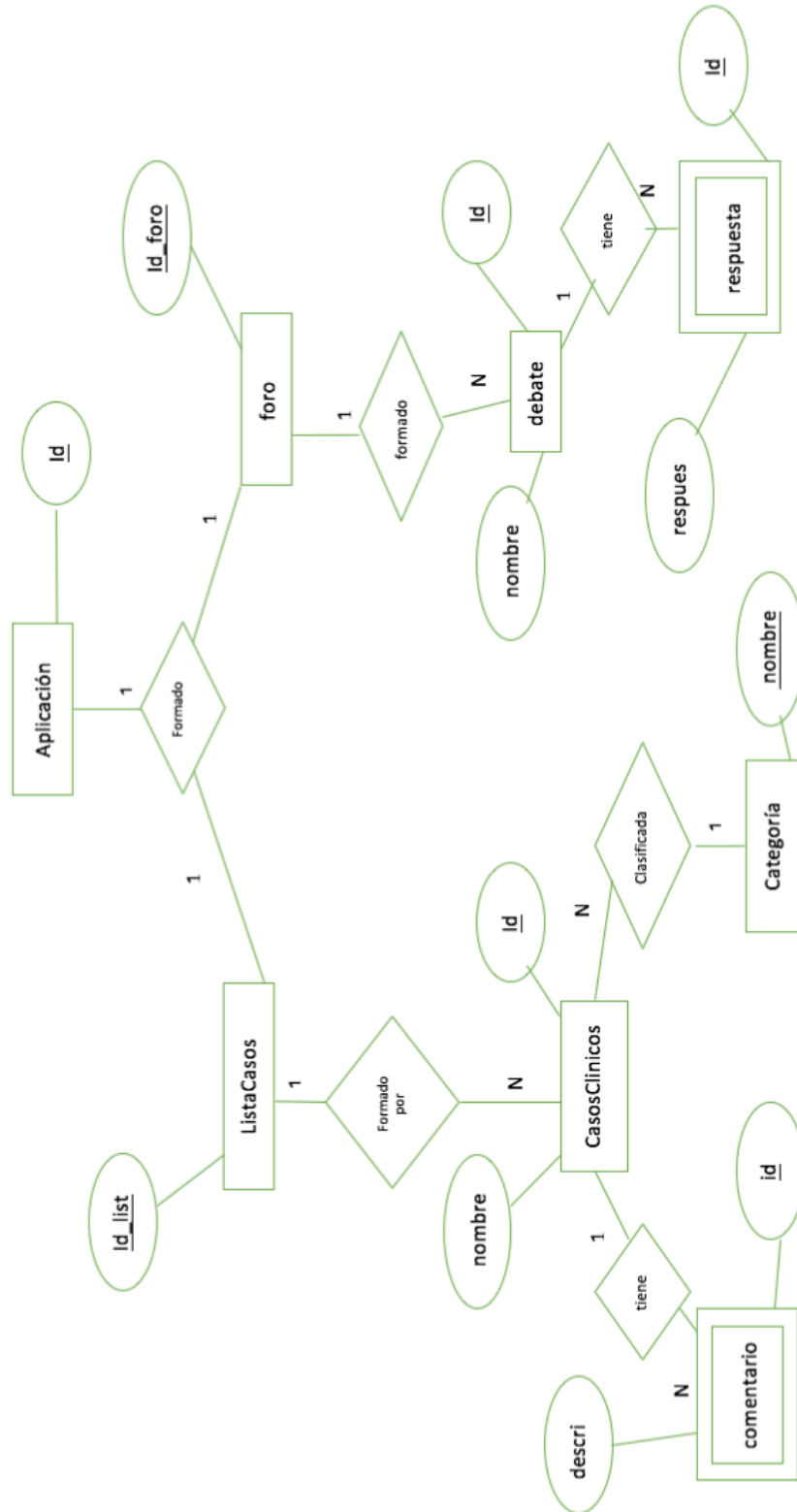
Elementos básicos de mi modelo entidad-relación:

- Entidad: Es la representación de un concepto del mundo real como por ejemplo foro, debate, categoría...
- Relación: Sirve para asociar una entidad con otra diferente o consigo misma.
- Atributo: Son las propiedades o características que posee una entidad.

- ◆ Todas las entidades tienen una clave primaria que servirá para identificar dicha entidad.

Teniendo en cuenta lo descrito, podemos observarlo en la ilustración siguiente.

Ilustración 17: Diagrama entidad-relación



5.3.2. Entidades del Modelo de Datos

Ahora mostraremos de manera más detallada las entidades del sistema.

Aplicación			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
Id_aplicacion	Numérico	NO	Identificar Lista Casos

Tabla 30: Aplicación

ListaCasos			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
Id_list	Numérico	NO	Identificar Lista Casos
Id_aplicación	Numérico	NO	Identificador de la aplicación a la que pertenece

Tabla 31: ListaCasos

CasosClinicos			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
Id	Numérico	NO	Identificar Lista Casos
nombre	Cadena	NO	Nombre del caso clínico
Id_list	Numérico	NO	Identificar Lista Caso clínico al que pertenece el caso clínico
Nombre_Categoria	Cadena	NO	Nombre de la categoría a la que pertenece

Tabla 32: CasosClinicos

Categoría			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
nombre	Cadena	NO	Nombre de la categoría

Tabla 33: Categoría

Comentario			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
Id_comentario	Numérico	NO	Identificar Lista Casos
Id_Caso	Numérico	NO	Identificador del caso clínico al que pertenece el comentario
descri	Cadena	NO	Descripción del comentario

Tabla 34: Comentario

Foro			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
idForo	Numérico	NO	Identificar caso clínico
Id_aplicación	Numérico	NO	Identificador de la aplicación a la que pertenece

Tabla 35: Foro

Debate			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
idDebate	Numérico	NO	Identificar caso clínico
Id_foro	Numérico	NO	Identificador del foro al que pertenece

Tabla 36: Debate

Respuesta			
Atributos	Dominio	¿Nulo?	Descripción
idRespuesta	Numérico	NO	Identificar caso clínico
Respuesta	Cadena	NO	Descripción de la respuesta
Id_debate	Numerico	NO	Identificador del debate al que pertenece la respuesta

Tabla 37: Respuesta

Capítulo 6

Conclusiones

La realización de un trabajo de fin de grado de estas características da para muchas anécdotas y conclusiones. Tras finalizar con la implementación de la aplicación móvil para garantizar una mayor facilidad y ser un gran soporte en el mundo de la Terapia Celular, así como la búsqueda bibliográfica sobre esta misma, se han obtenido diversas conclusiones. Aunque la mayoría de las conclusiones obtenidas han sido relacionadas a nivel personal conforme iba desarrollando el proyecto, se han obtenido algunas soluciones de aspectos más técnicos.

A nivel personal y centrándonos en el aprendizaje y la experiencia que he podido adquirir podría hacer las siguientes puntualizaciones. A nivel general, el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado pienso que me ha aportado un conocimiento que ha sido mayor del esperado cuando me lo planteé inicialmente. Embarcarme en este proyecto, que era totalmente nuevo para mí, me ha supuesto grandes retos. El mundo de la tecnología Web era un completo desconocido hace unos meses y gracias a la idea de incluirla en el Proyecto, no solo he adquirido conocimientos front-end y del back-end (uno de los objetivos personales iniciales), sino que me ha abierto otras puertas en mi vida. Además, el conocimiento previo de JavaScript ha facilitado y agilizado con gran diferencia la comprensión para la realización de la aplicación.

Como es lógico, y partiendo de la base que no tenía experiencia en desarrollo Web ni en proyectos, a lo largo de este proyecto me he encontrado con obstáculos que he ido solventando de maneras diferentes, como por ejemplo con el número de horas estimadas para las tareas. Al comienzo del proyecto tuve muchas dificultades con conceptos, *frameworks*, lenguajes de programación, instalaciones... que tuve que aprender y me hicieron retrasar el proyecto y no cumplir con las horas estimadas.

Por otro lado, la Terapia Celular aguarda un futuro esperanzador en el campo de la Medicina Regenerativa al que aún le queda mucho por recorrer. El empleo de las células madre ha supuesto beneficios para las patologías óseas, en especial

para las personas de edad media y avanzada en el que las células madre han disminuido en número y en capacidad para reparar. En un futuro, no solo será una solución a nivel social sino también económica; el empleo de células madre supondría el retraso del empleo de medidas más invasivas como son las prótesis.

En el mundo científico y, en general, en la sociedad, se ha despertado un debate ético, social y religioso por el uso de las células embrionarias (sobre todo en España). Pienso que es una herramienta muy valiosa en el mundo de la investigación y en el terapéutico. La investigación con células madre embrionarias podría abrir un abanico de nuevas investigaciones como la diabetes, el Parkinson y muchas otras enfermedades neurodegenerativas; las células madre embrionarias, a diferencia de las células adultas, se pueden mantener en laboratorios indefinidamente sin perder su capacidad de pluripotencia. Además, no son tan escasas ni difíciles de aislar como las células madre adultas.

Sin dejarlas atrás, y si realmente las células iPS se comportan como las células madre embrionarias, las células pluripotentes inducidas podrían ser la respuesta para la Medicina Regenerativa. La posibilidad de obtener cualquier tipo celular de nuestro cuerpo, gracias a la diferenciación, sin necesidad de usar embriones humanos, supondría un avance enorme en el mundo de la investigación.

En conclusión, el potencial terapéutico de las células madre hemos comprobado que es inmenso. Supone una buena alternativa para la regeneración de tejido óseo, evitando, de este modo, otras medidas externas más invasivas.

ANEXO A

MANUAL DE USUARIO

A.1. Proceso de registro

El usuario que acceda a la aplicación por primera vez le aparecerá esta página. Mostraremos como aparecería según si se trata de un sistema operativo móvil iOS o Android. Aparece el título de la aplicación en rojo y un cuadro donde el usuario que esté registrado podrá introducir su Email y Contraseña y haciendo click en el primer botón rojo.

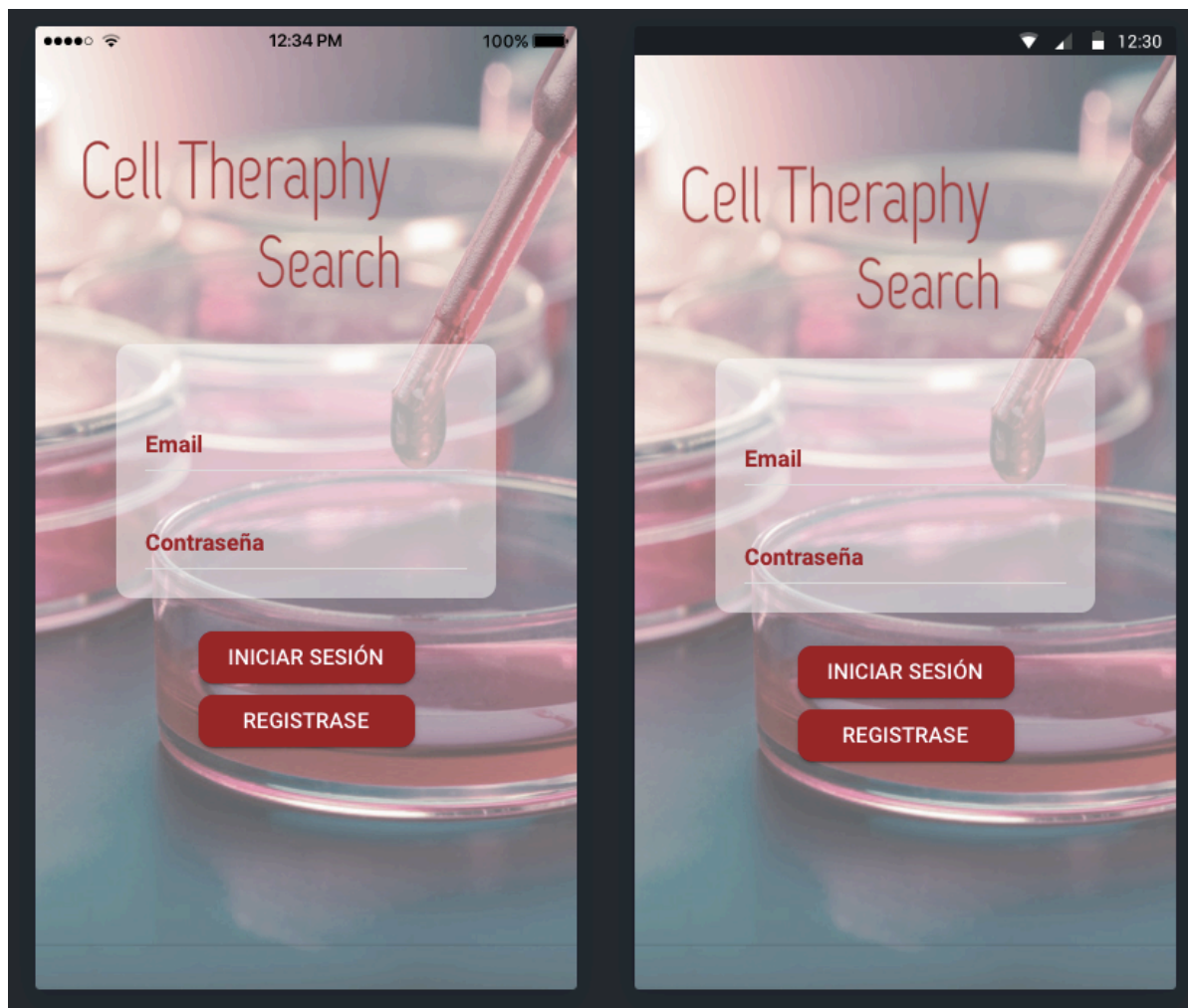


Ilustración 18: Pantalla Identificación de Usuario

En caso contrario, el usuario podrá registrarse en la aplicación haciendo click en el segundo botón rojo que nos encontramos en la pantalla y nos llevará a esta página de registro. Simplemente tendrá que introducir su email y contraseña para poder registrarse en la aplicación y ya le permitirá iniciar sesión en el primer botón que podemos ver en la ilustración.

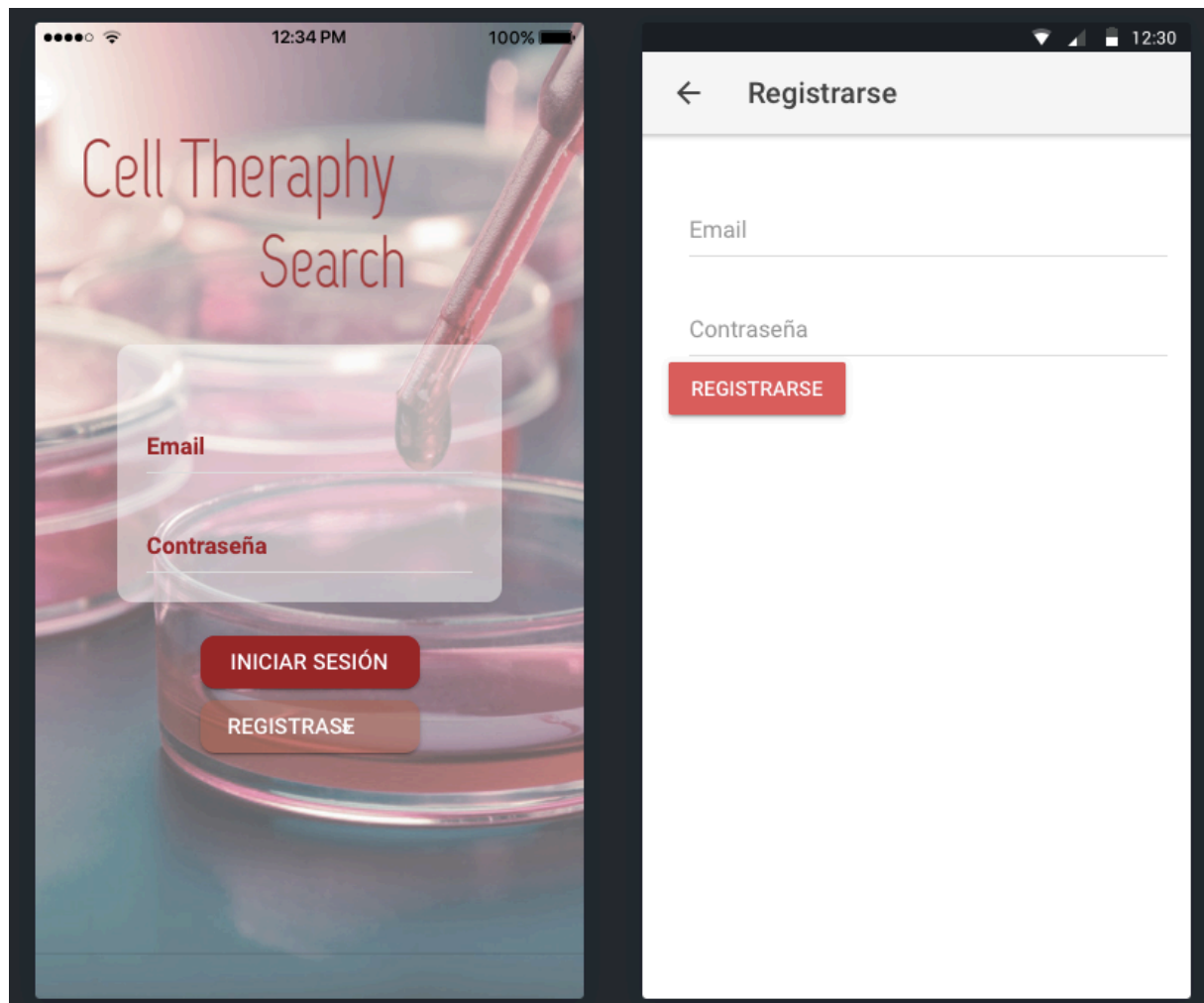


Ilustración 19: Pantalla Registro de Usuario

A.2. Manual Para Usuario Básico

Una vez registrados, se explica en el siguiente manual como navegar por la aplicación. Se divide en 4 secciones que podemos apreciar en la siguiente imagen del menú: Mis Casos Clínicos, Buscar, Lista Casos Clínicos y Foro.

A.2.1. Menú

Este es el menú desplegable de la aplicación, al que podemos acceder haciendo click en la parte superior izquierda. ☰

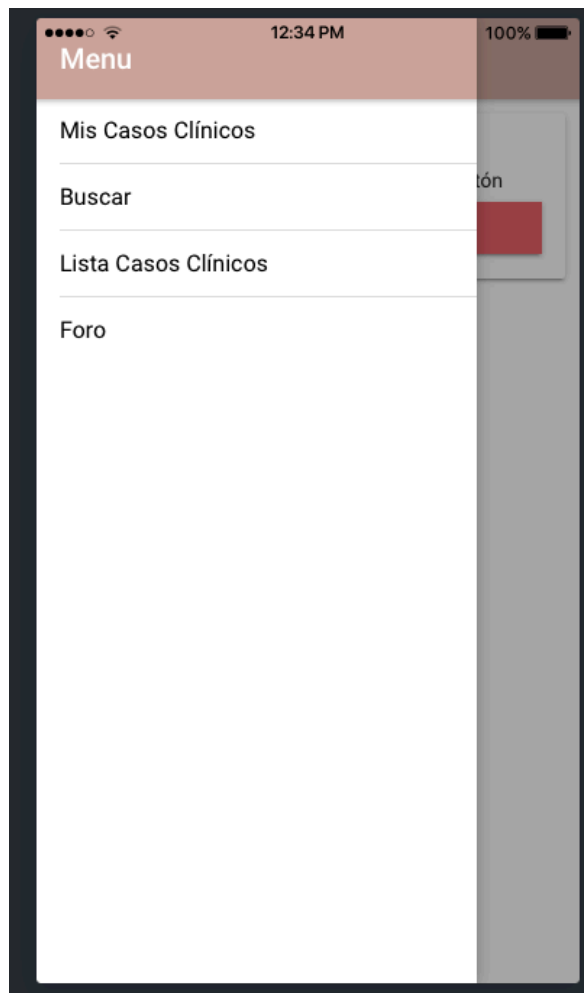


Ilustración 20: Menú Desplegable

A.2.2. Mis casos clínicos

Desde el menú podremos acceder a las diferentes páginas de la aplicación. En primer lugar, nos encontramos con la sección en la que almacenamos nuestros casos clínicos favoritos. Además, esta página es la que se nos inicializa cuando accedemos a la aplicación.



Ilustración 21: Pantalla de Inicio

Como es la primera vez que iniciamos sesión con este usuario, no tenemos lógicamente ningún caso clínico almacenado. En este caso, nos aparece un mensaje de que no has seleccionado ningún caso clínico y la posibilidad de encontrar uno con el botón rojo que se encuentra debajo.



Ilustración 22: Encuentra un Caso Clínico

A.2.3. Buscar

La segunda opción que tenemos en el menú desplegable es la página 'Buscar'. Esta página clasifica los casos clínicos por patologías; es decir, los filtra para que sea más fácil encontrar lo que buscamos. Algunas de esas agrupaciones son las que vemos en la ilustración como por ejemplo pseudoartrosis, fractura mandibular, artritis, artrosis, etc.



Ilustración 23: Filtrado de Casos clínicos

Para ver las diferentes patologías solo tendremos que deslizarlos hacia abajo y una vez que hayamos escogido una, basta con pinchar en la imagen de esta misma.

A.2.4. Información caso clínico

Cuando hacemos click en alguna de los filtros mostrados anteriormente, podremos ver todos los casos clínicos almacenados en esa patología (se muestra solo el título del caso clínico). En este caso, hemos hecho click en la patología pseudoartrosis y nos muestran los casos almacenados registrados en la aplicación que se han hecho estudios clínicos satisfactorios.

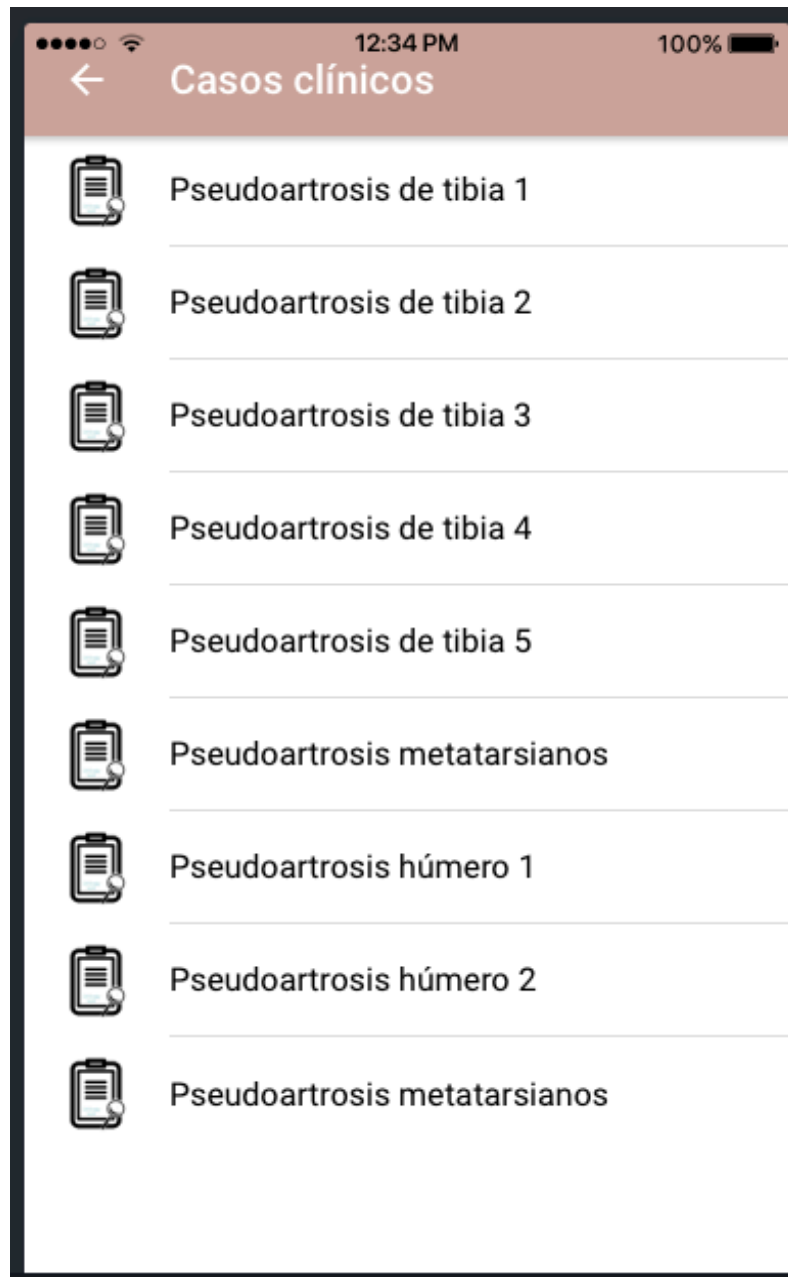


Ilustración 24: Lista de Casos por Patología

Si queremos saber más información acerca de un caso clínico en concreto, solo tenemos que hacer click en la lupa o en el título del caso clínico. Por ejemplo, accederemos a la información sobre el caso clínico Pseudoartrosis húmero caso 2.

Al acceder a la información del caso clínico, nos lleva una página como esta. Se muestra en un cuadro el título del caso clínico y la información (descripción, técnicas empleadas, etc.).

Es bastante útil ya que nos plantea la situación, en qué consistió la terapia y materiales utilizados, el resultado obtenido y por último una fotografía de la situación inicial y del resultado final pasado unos meses.

En este caso plantea pseudoartrosis atrófica de húmero a la que se le ha aplicado un bioinjerto constituido por células madre de médula ósea autóloga. En el seguimiento radiográfico se puede evidenciar la curación a los 4 meses.

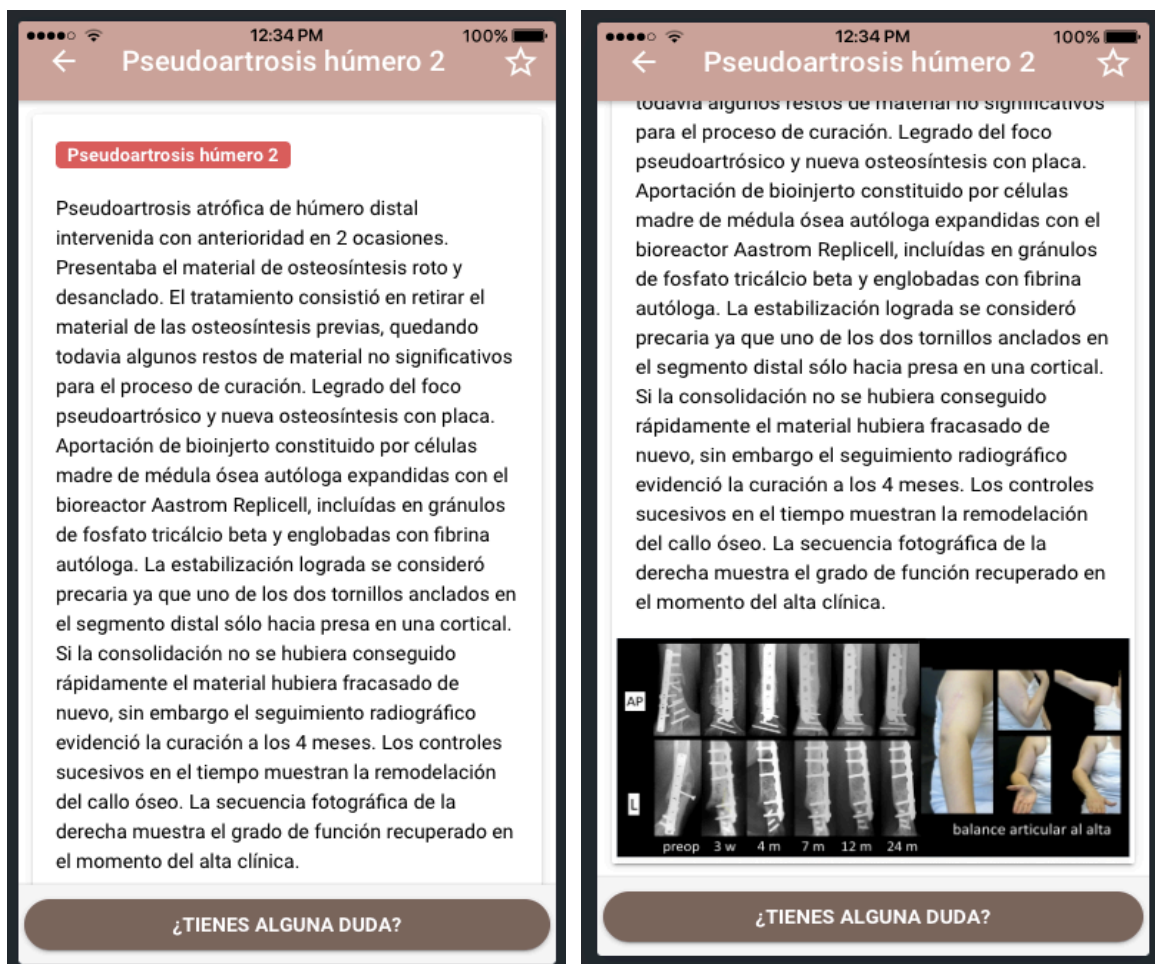


Ilustración 25: Información Caso Clínico

Si tienes alguna duda acerca del caso clínico como la técnica empleada, solo tienes que hacer click en el botón “¿Tienes alguna duda?” y te llevará a un foro de cuestiones acerca de ese caso clínico.



Ilustración 26: Cuestiones

Una vez que accedemos a Cuestiones, podemos realizar preguntas en el apartado “¿Alguna cuestión?”. Si hacemos click en el botón se abrirá una ventana en la cual podremos escribir el Título de la duda y, a continuación, su descripción. Cuando finalicemos le damos al botón “Crear” para que nuestra cuestión quede almacenada.

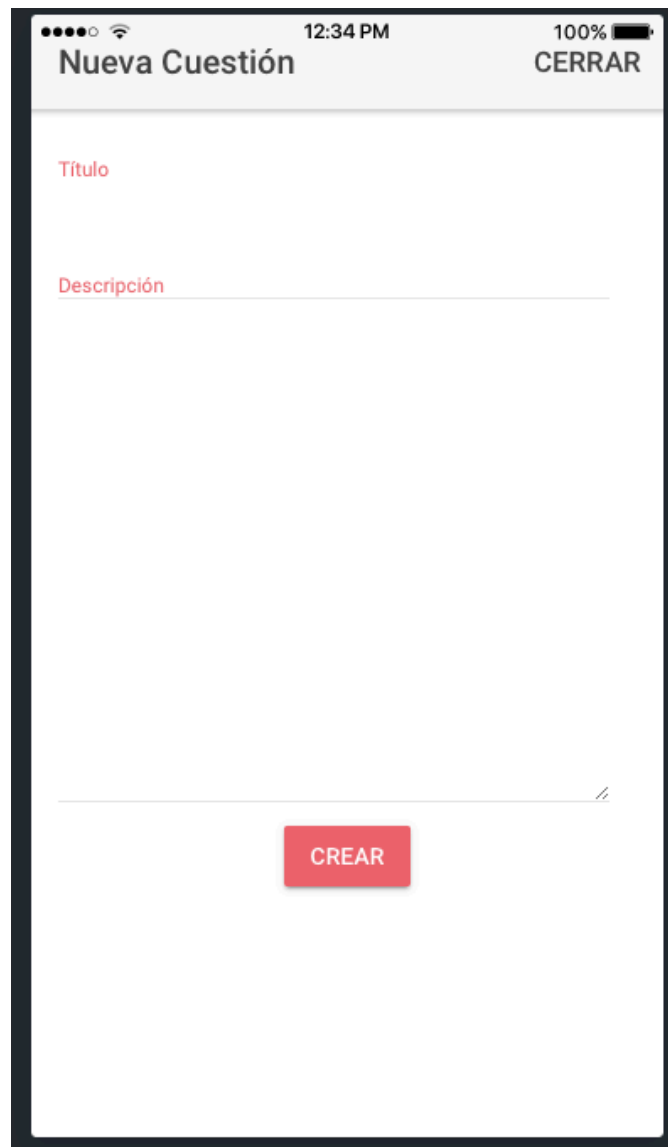
The image shows a mobile application interface for creating a question. At the top, the status bar displays signal strength, Wi-Fi, the time 12:34 PM, and 100% battery. The app's title bar is labeled 'Nueva Cuestión' with a 'CERRAR' button on the right. Below the title bar, there are two input fields: 'Título' and 'Descripción'. The 'Descripción' field is a larger text area. At the bottom center, there is a red button labeled 'CREAR'.

Ilustración 27: Crear una cuestión

The image shows a mobile application interface for creating a new question. At the top, there is a status bar with signal strength, Wi-Fi, and battery icons, along with the time 12:34 PM and 100% battery. Below the status bar is a header with the title "Nueva Cuestión" on the left and a "CERRAR" button on the right. The main content area is divided into two sections: "Título" and "Descripción". The "Título" section contains the text "Duda Células madre". The "Descripción" section contains the text "Hola, me gustaría saber...". At the bottom of the form, there is a red button labeled "CREAR".

Ilustración 28: Ventana de nueva cuestión

A continuación, comprobamos que la cuestión ha quedado almacenada y la pueden ver el resto de usuarios que visiten ese caso clínico.

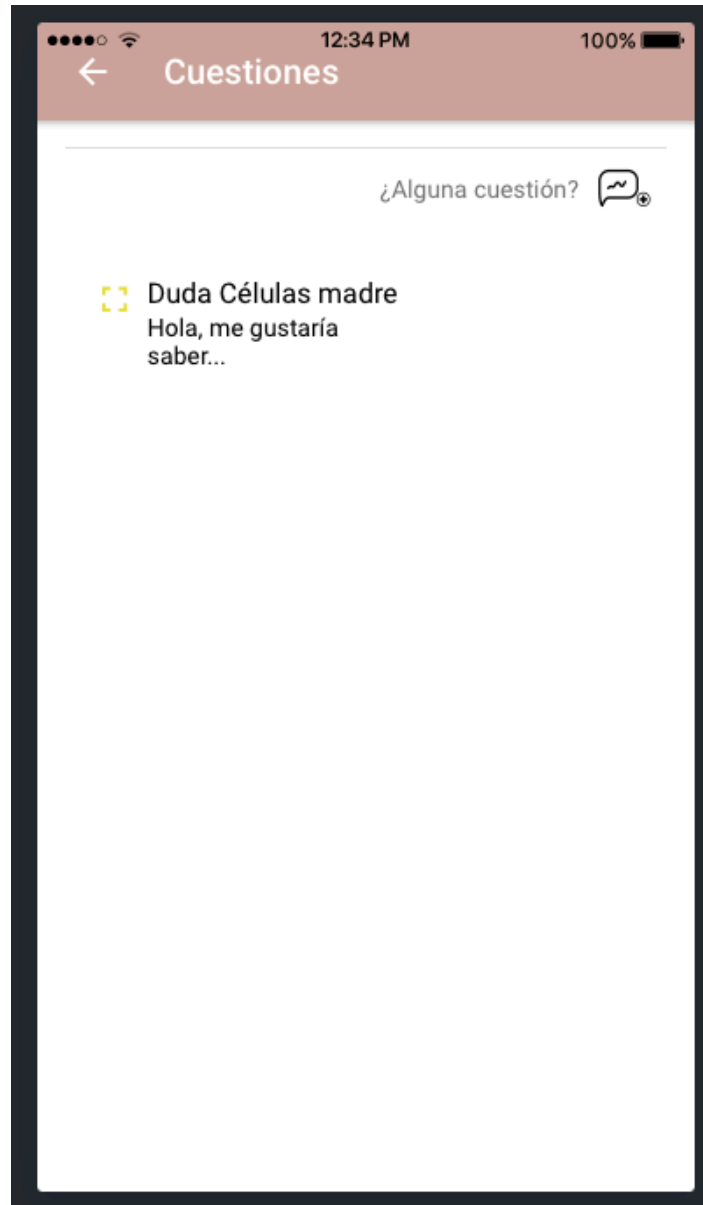


Ilustración 29: Cuestiones almacenadas

Volviendo a la ilustración 25, en la página de los detalles del caso clínico, arriba a la derecha encontramos una estrella desmarcada. Eso significa que el caso clínico no está almacenado como favorito, como pudimos apreciar en la Ilustración 21, ya que no hay ninguno en estos momentos.

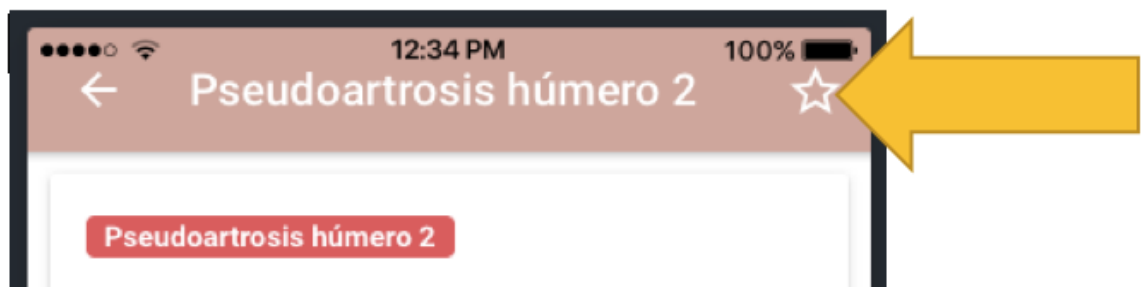


Ilustración 30: Caso Clínico Desmarcado

En el caso de que hayas marcado la estrella superior, la página quedará como en la Ilustración 31 y se nos almacenará como caso clínico favorito en la página de inicio.

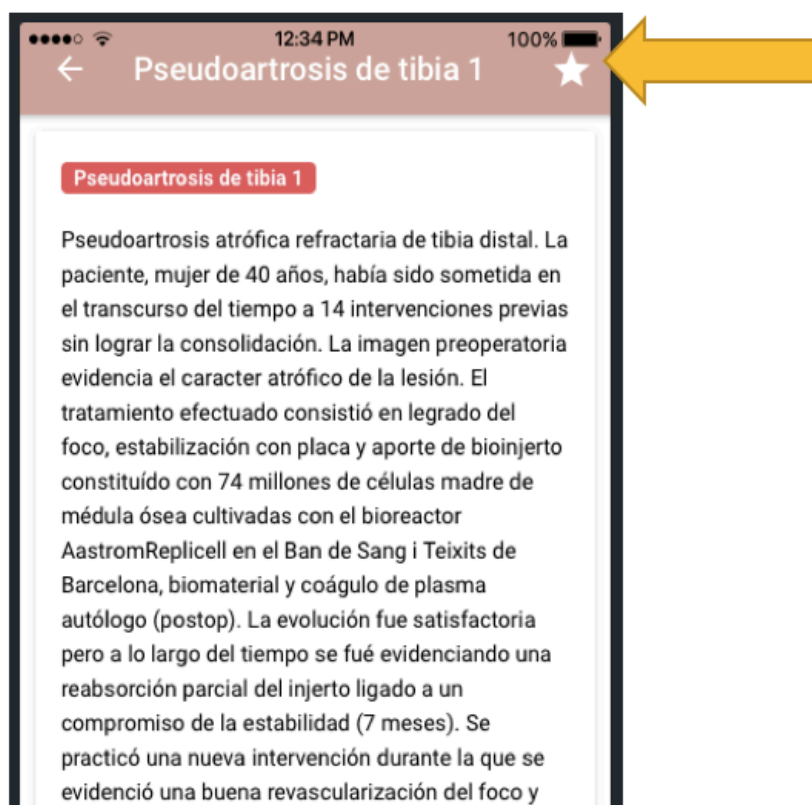


Ilustración 31: Caso Clínico Favorito marcado

A.2.5. Almacenamiento caso clínico favorito

Para confirmar que nuestro caso clínico se ha almacenado correctamente, volveremos a la página de inicio haciendo click en Menú>Mis Casos Favoritos.

En la página encontramos un cuadro con el nombre de 'Casos Favoritos'. Dentro podremos encontrar todos los casos clínicos que hayamos almacenado (marcando la estrella). Como podemos ver, el caso se ha almacenado correctamente. Si queremos volver a mostrar la información del caso favorito, solo tendremos que volver a hacer click en el título del caso clínico. Si por el contrario queremos desmarcarlo como favorito, volvemos a acceder a la información y pinchamos encima de la estrella. (Ilustración 33).

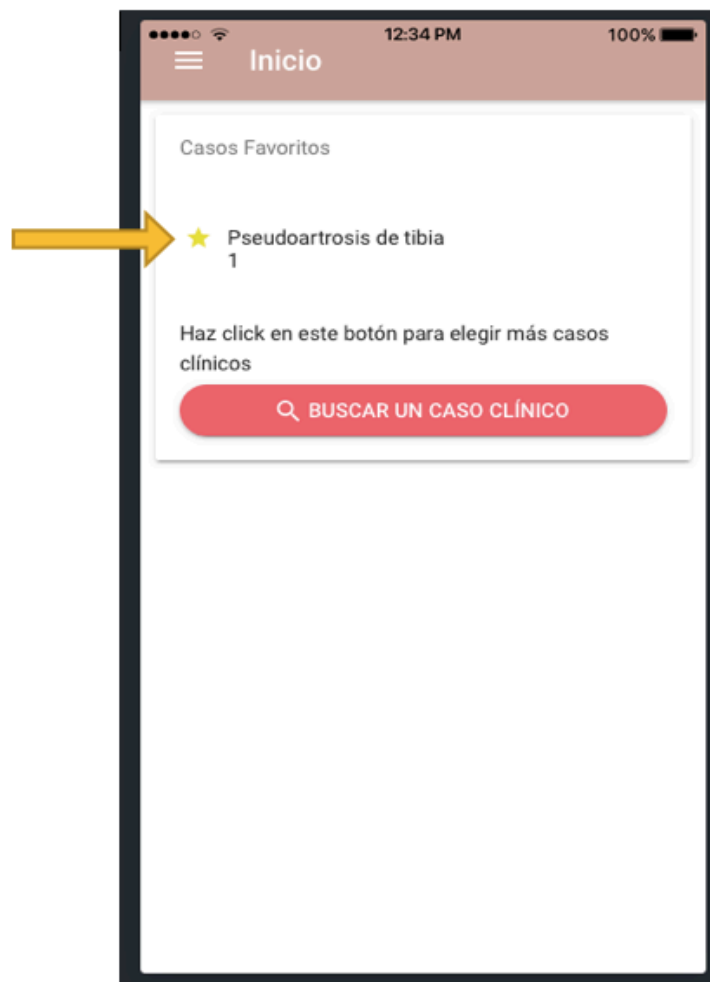


Ilustración 32: Casos clínicos almacenados

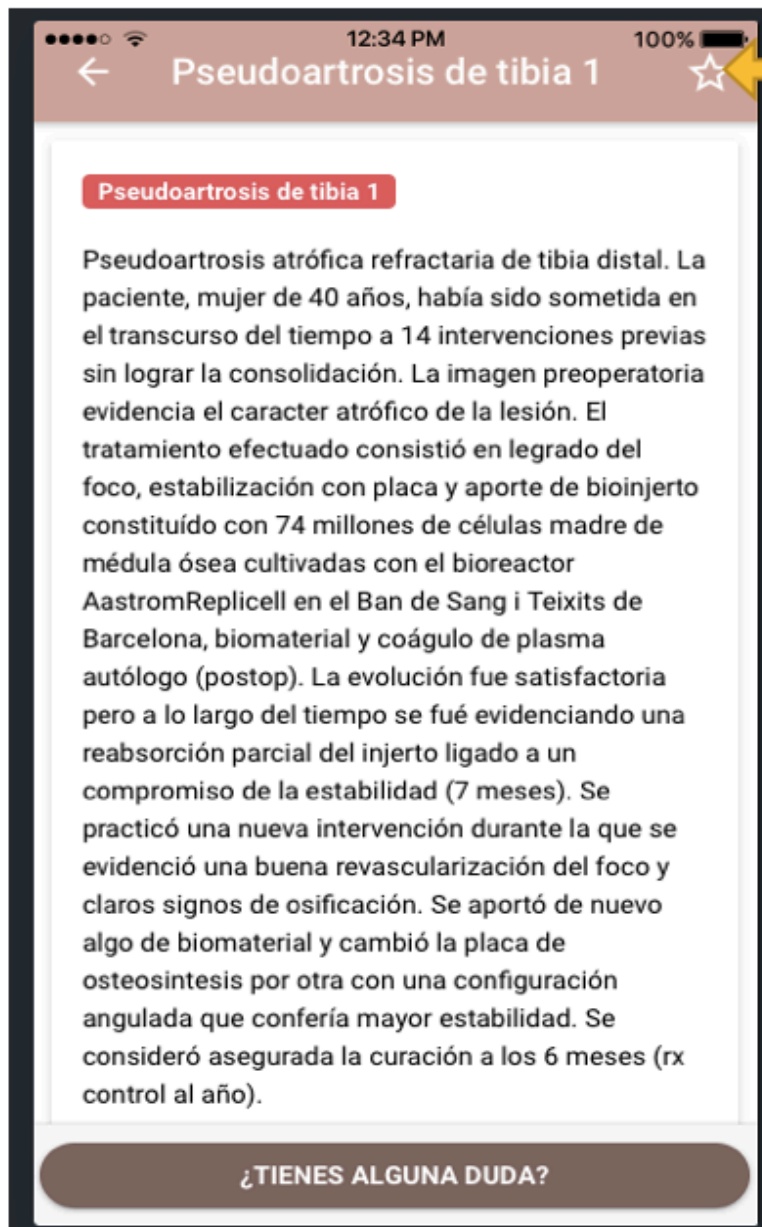


Ilustración 33: Desmarcar Caso Favorito

A.2.6. Lista de Casos Clínicos

Para acceder al listado de todos los casos clínicos almacenados en la aplicación, tenemos que hacer click en la tercera opción del menú desplegable 'Lista Casos Clínicos'.

Observamos que en la parte superior se encuentra un buscador con una lupa a la izquierda y la palabra 'Buscar...'. Si escribimos una frase o palabra o letra o, nos mostrará los casos que empiecen solo por lo que hayamos escrito.

Esto es muy útil cuando queremos buscar el título de un caso en concreto. O bien, si no nos acordamos de el nombre completo del caso clínico.

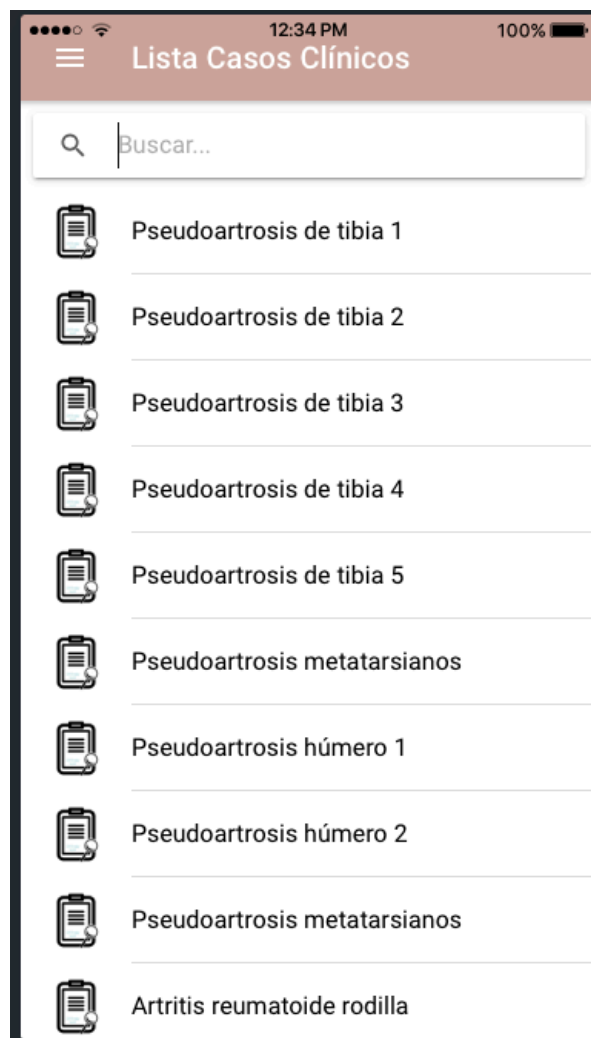


Ilustración 34: Lista Casos Clínicos

En este caso, hemos buscado por la palabra “tibia”. Nos muestra todos los casos clínicos que coinciden con esa palabra.



Ilustración 35: Filtrado Lista Casos Clínicos.

A.2.7. Foro

Esta última sección del menú, está destinada a la participación de los investigadores y a la interacción entre ellos. Podrán crear temas de debates y cuestiones. A diferencia de las cuestiones de los casos clínicos ya mencionadas anteriormente, este foro no está destinado para preguntar acerca de un caso clínico en concreto ya que existe un foro destinado para eso, sino para cuestiones generales e interacción entre ellos de manera más directa.

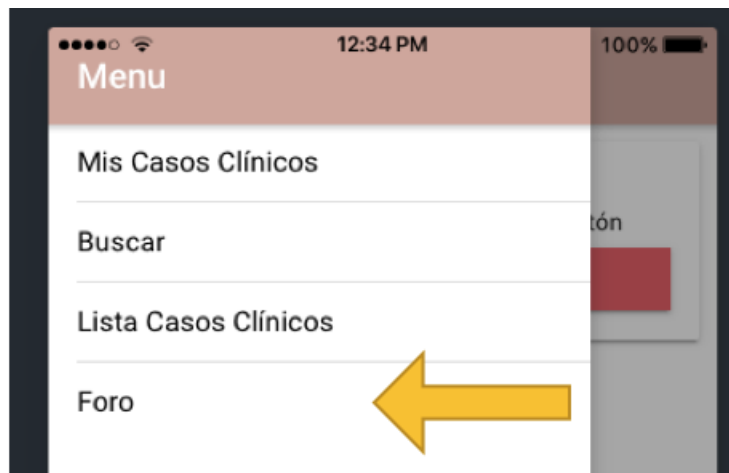


Ilustración 36: Acceder al foro

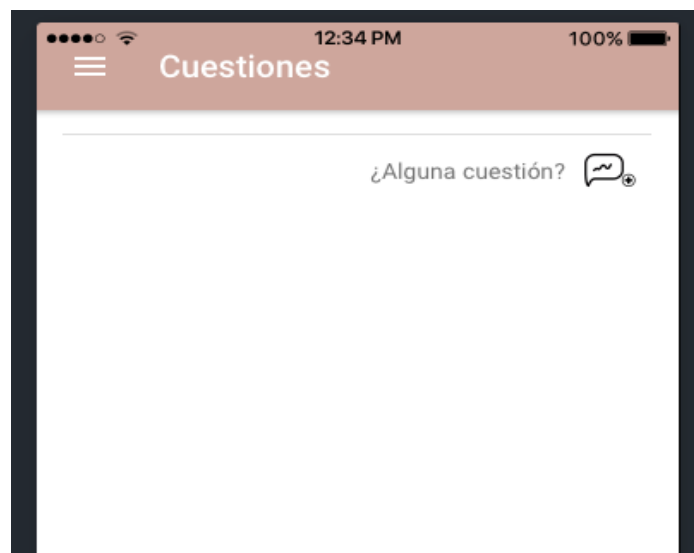


Ilustración 37: Iniciar cuestión en foro

Capítulo 8

Bibliografía

Andrades, J.A., Han, B., Nimni, M.E., Erti, D.C., Simpkins, R.J., Arrabal, M.P, Becerra, J. (2003). A modified rhTGF-beta1 and rhBMP-2 are effective in initiating a chondro-osseous differentiation pathway in bone marrow cells cultured in vitro. *Connective Tissue Research*, 44(3-4), 188-197.

Arvidson, K., Abdallah, B. M., Applegate, L. A., Baldini, N., Cenni, E., Gomez-Barrena, E., ... & Pioletti, D. P. (2011). Bone regeneration and stem cells. *Journal of Cellular and molecular medicine*, 15(4), 718-746.

Aubry, C. (2012). HTML5 y CSS3-Revolucione el diseño de sus sitios web. Ediciones ENI.

Aznar, J., & Tudela, J. (2017). Ten years since the discovery of iPS cells: The current state of their clinical application. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 217(1), 30-34.

Barroso Panella, A. (2017). Implantes inmediatos en la zona estética. Evaluación de la estabilidad ósea, los resultados estéticos y la satisfacción del paciente (tesis doctoral). Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

Bruder, S. P., Kurth, A. A., Shea, M., Hayes, W. C., Jaiswal, N., & Kadiyala, S. (1998). Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research*, 16(2), 155-162.

Becerra, J., Guerado, E., Claros, S., Alonso, M., Bertrand, M. L., González, C., & Andrades, J. A. (2006). Autologous human-derived bone marrow cells exposed to a novel TGF- β 1 fusion protein for the treatment of critically sized tibial defect.

Castagnino, J. M. (2005). Células madre embrionarias. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 39(3), 277-278.

Cepero Noriega, F. L., Hernández Hernández, B. A., & Carrero Texidor, Y. (2011). Aspectos bioéticos en los tratamientos con células madre. *Revista cubana de investigaciones biomédicas*, 30(4), 528-536.

Ceron, W., Lozada-Requena, I., Ventocilla, K., Jara, S., Pinto, M., Cabello, M., & Aguilar, J. L. (2016). Células tronco mesenquimales: definiciones, cultivo y aplicaciones potenciales. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33, 758-771.

Claros, S., Rico-Llanos, G. A., Becerra, J., & Andrades, J. A. (2014). A novel human TGF- β 1 fusion protein in combination with rhBMP-2 increases chondro-osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *International journal of molecular sciences*, 15(7), 11255-11274.

Cuenca-Lopez, M. D., Zamora-Navas, P., Garcia-Herrera, J. M., Godino, M., López-Puertas, J. M., Guerado, E., ... & Andrades, J. A. (2008). Adult stem cells applied to tissue engineering and regenerative medicine. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 54(1), 40-51.

Cuenca-López, M. D., Peris, J. L., García-Roselló, M., Atienza, C., Prat, J., Becerra, J., & Andrades, J. A. (2010). Action of recombinant human BMP-2 on fracture healing in rabbits is dependent on the mechanical environment. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 4(7), 543-552.

Chillarón Areny, M. (2015). *Eficacia de la magnetoterapia en la consolidación de fracturas óseas. Revisión sitemática*(Bachelor's thesis)

Delgado-Calle, J., & Riancho, J. A. (2013). Mecanobiología celular y molecular del tejido óseo. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 5(1), 51-56.

Diez, T., Domínguez, M. J., Martínez, J. J., & Sáenz, J. (2012). Creación de páginas web accesibles con HTML5. *Consultado el*, 26.

Dominici, M. L. B. K., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., Krause, D. S., ... & Horwitz, E. M. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315-317.

Durango, A. (2015). *Diseño Web con CSS: 2ª Edición*. IT Campus Academy.

Flórez Cabrera, A., González Duque, M. I., & Fontanilla, M. R. (2017). Cell Therapy and Tissue Engineering Products for Chondral Knee Injuries. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 19(2), 119-131.

Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, M. A., Canto Pingarrón, M. D., & Blanco Jerez, L. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(1), 47-51.

Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, M. A., Canto Pingarrón, M. D., & Blanco Jerez, L. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(2), 151-157.

Gartner, L. P., Hiatt, J. L. (2015). Capítulo 4: Tejidos cartilaginoso y óseo. En L.P. Gartner y J.L. Hiatt (Eds). *Atlas en Color y Texto de Histología* (p.80-104). México DF: Editorial Médica Panamericana.

Gauchat, J. D. (2012). *El gran libro de HTML5, CSS3 y Javascript*. Marcombo.

Godino Izquierdo, M. (2015). *Capacitación Osteogénica In Vitro de células madre mesenquimales de médula ósea para su aplicación en resecciones segmentarias de hueso* (tesis doctoral). Universidad de Málaga, Málaga, España.

Gogonea, R. M. (2016). *Cordova Generator: Generación automática de plugins Apache Cordova para Aplicaciones Híbridas* (Bachelor's thesis, Universitat Politècnica de Catalunya).

Gómez-Barrena, E., Rosset, P., Müller, I., Giordano, R., Bunu, C., Layrolle, P., ... & Luyten, F. P. (2011). Bone regeneration: stem cell therapies and clinical studies in orthopaedics and traumatology. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(6), 1266-1286.

Gutiérrez, R. T. (2016). El surgimiento de HTML5; un nuevo paradigma en los estándares Web. *Revista Teknokultura*, 13(1), 169-192.

Hall, J. E. (2017). *Guyton E Hall Tratado De Fisiología Médica*. Elsevier Brasil.

Hernández Ramírez, P., & Dorticós Balea, E. (2004). Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 20(3), 0-0.

Hernández Ramírez, P. (2009). Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 25(1), 0-0.

Infante-Cossío, P., Gutiérrez-Pérez, J. L., Torres-Lagares, D., García-Perla García, A., & González-Padilla, J. D. (2007). Relleno de cavidades óseas en cirugía maxilofacial con materiales autólogos. *Revista española de cirugía oral y maxilofacial*, 29(1), 7-19.

Kierszenbaum, A.L., Tres, L.L. (2016). capítulo 4 tejido conjuntivo. En A. L. Kierszenbaum y L.L. Tres (Eds). *Histología y Biología Celular Introducción a la anatomía patológica* (p. 145-153). Barcelona: Editorial ELSEVIER.

Macías-Abraham, C., del Valle-Pérez, L. O., Hernández-Ramírez, P., & Ballester-

Mackie, E., Ahmed, Y. A., Tatarczuch, L., Chen, K. S., & Mirams, M. (2008). Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 40(1), 46-62.

Máñez, J. B. (2009). Células madre hematopoyéticas. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*.

Matesanz, R. (2010). *Medicina regenerativa y células madre*(Vol. 2). Editorial CSIC-CSIC Press.

Mohammadian, M., Abasi, E., & Akbarzadeh, A. (2016). Mesenchymal stem cell-based gene therapy: A promising therapeutic strategy. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(5), 1206-1211.

Montoliu, L. (2009). Células pluripotentes inducidas. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*.

Montuenga, L., Esteban, F.J., Calvo, A. (2009) Capítulo 13 Ingeniería de tejidos y células madre. En L. Montuenga, F. J. Esteban y A. Calvo (Eds). *Técnicas en Histología y Biología Celular* (p. 345-369). Barcelona: Editorial ELSEVIER.

Owen, M. (1980). The origin of bone cells in the postnatal organism. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 23(10), 1073-1080.

Percival, C. J., & Richtsmeier, J. T. (2013). Angiogenesis and intramembranous osteogenesis. *Developmental Dynamics*, 242(8), 909-922.

Pérez, M. L., Merí, A., & Ruano, D. (2004). *Manual y atlas fotográfico de anatomía del aparato locomotor*. Ed. Médica Panamericana.

Pretell Mazzini, J. A., Ruiz Semba, C., & Rodríguez Martín, J. (2009). Trastornos de la consolidación: Retardo y pseudoartrosis. *Revista Médica Herediana*, 20(1), 31-39.

Prieto, S. (2005). Fisiología del hueso. *Fisiología Humana*, 981-994.

Prockop, D. J. (1997). Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*, 276(5309), 71-74.

Prósper, F., Gavira, J. J., Herreros, J., Rábago, G., Luquin, R., Moreno, J., ... & Redondo, P. (2006). Cell transplant and regenerative therapy with stem cells. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 29, pp. 219-234).

Prósper, F., & Herreros, J. (2004). Células madre adultas. *Rev Argent Cardiol*, 72(1), 68-73.

Prosper, F., & Verfaillie, C. M. (2003, December). Células madre adultas. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 26, No. 3, pp. 345-356). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.

Rodríguez-Pardo, V. M. (2005). Células madre: Conceptos generales y perspectivas de investigación. *Universitas Scientiarum*, 10(1).

Romero, J. A. A., Guerrero, D. M. P., & Pardo, V. M. R. (2007). Células madre mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas. *Nova*, 5(8).

Santamaría Puerto, G. A., Hernández Rincón, E. H., & Suárez Obando, F. (2016). Aplicaciones de salud para móviles: Uso en pacientes de Medicina Interna en el Hospital Regional de Duitama, Boyacá, Colombia. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, 27(3), 271-285.

Santovenia, J. M. (2010). Características fenotípicas y funcionales de las células madre mesenquimales y endoteliales. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 26(4), 256-275.

Sierra-García, G. D., Castro-Ríos, R., González-Horta, A., Lara-Arias, J., & Chávez-Montes, A. (2016). Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso. *Gac Med Mex*, 152, 381-5.

Tortora, J. G., Derrickson, B. (2006). Capítulo 6: El sistema esquelético: tejido óseo. En J.G. Tortora y B. Derricksons (Eds.). *Principios de Anatomía y Fisiología* (pp. 173-196) México DF: Editorial Médica Panamericana.