



**UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN**
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**Facultad de ciencias para el cuidado de la Salud
Escuela de Obstetricia y Matronería
Carrera Obstetricia, Sede Santiago**

**USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN
UMBILICAL HUMANO EN SALUD REPRODUCTIVA: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA, 2013-2023**

Tesina para optar al grado de Licenciado en Obstetricia y Matronería

**Profesor Tutor: Dr. Carlos Ignacio Godoy Guzmán.
Estudiante(s): Catalina de los Ángeles Lastra Gómez
Sofía Daniela Miranda Muñoz
Francisca Solange Rebolledo Torres
Sofía Andrea Robinson Bolvarán
Francisca Alejandra Soto Rodríguez
Catalina Elisa Valdivia Valdivia**

Santiago, Chile

Noviembre, 2023

**© Catalina de los Ángeles Lastra Gómez, Sofía Daniela Miranda Muñoz,
Francisca Solange Rebolledo Torres, Sofía Andrea Robinson Bolvarán,
Francisca Alejandra Soto Rodríguez, Catalina Elisa Valdivia Valdivia.**

**Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos,
por cualquier forma, medio, o procedimiento, siempre y cuando se incluya la
cita bibliográfica del documento.**

Santiago, Chile.

2023

HOJA DE CALIFICACIÓN

En Providencia, Santiago de Chile a _____ del 2023, los firmantes dejan constancia que los estudiantes Catalina de los Ángeles Lastra Gómez, Sofía Daniela Miranda Muñoz, Francisca Solange Rebolledo Torres, Sofía Andrea Robinson Bolvarán, Francisca Alejandra Soto Rodríguez, Catalina Elisa Valdivia Valdivia de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al grado de licenciatura en Obstetricia y Matronería con una nota de _____.

Académico evaluador

Académico evaluador

Académico evaluador

DEDICATORIA

Agradezco infinitamente a mi mami, mamá, abuela, todo al mismo tiempo, por escucharme cada vez que lo necesité. Agradezco a mi hermano Gaspar, por quedarse siempre conmigo, por elegir esta vida y acompañarnos mutuamente cada día incondicionalmente. A mi papá por estar siempre, acompañándome en cada uno de mis días y no dejarme sola en ningún momento, querer y sentir orgullo por sus hijos todos los días de su vida. A mi Papi Mario, por esforzarse siempre en darnos lo mejor, entregarse en todo sentido a la familia. También a mi madrina Chica y sus hermosos hijos, Emilio, Aurorita y Adela, que han traído luz a mi vida, gracias por quererme como una hija más. Por último, agradecer a la persona que me aguanto cada día, sin ninguna excepción, me escuchó cada queja y nunca nos dejamos en todo este camino universitario, mi Valdi, mi Cata, como se le he dicho, agradecida de elegirnos en este camino que es la vida.

Catalina de los Ángeles Lastra Gómez.

Agradezco el apoyo incondicional de mis padres y hermano, que a pesar de estar lejos, siempre han tenido un minuto de su tiempo para escuchar mis inquietudes entregándome palabras de aliento, y así darme el ánimo suficiente para seguir adelante, a mis tíos y prima, quienes me han recibido en su hogar a lo largo de estos cuatro años apoyándome cada día con pequeños detalles.

Sofía Daniela Miranda Muñoz

Le dedico este trabajo, con todo mi amor y cariño, a mis padres, Lorena e Ignacio, por apoyarme, escucharme y no dejarme sola en cada momento de estrés y angustia, gracias por darme un abrazo cada vez que lo necesite, es un honor ser su única hija. También me gustaría agradecer a mis amigas, alias gorditas y bonitas, por no dejar que me rindieran, hacerme ver lo importante que han sido mis logros y lo que he avanzado, a pesar de que yo misma no soy realmente consciente de ello, las amo. Finalmente me gustaría agradecer a mi pareja, Francisco, por apoyarme y acompañarme en cada crisis de ansiedad, por darme fuerzas para seguir y no dejarme caer, de verdad muchas gracias por estar siempre para mí, te amo demasiado, al igual que a mi vieja gatita de once años, kuky, soy fiel creyente que las mascotas nos escogen y llegan cuando más los necesitamos, ella no es una excepción, es increíble la paz y el amor que te puede transmitir un ser tan pequeño, siempre estaré agradecida de haber recibido ese hermoso regalo un día de lluvia, por lo que no me arrepiento de nada en esta vida, en especial de haberlos conocido a todos, por ser hija, amiga, pareja, son lo más importante y preciado que tengo, gracias por permitirme ser parte de sus vidas, los amo demasiado, espero sigan junto a mí lo que el tiempo les permita, acompañándome y creciendo juntos.

Francisca Solange Rebolledo Torres.

Agradezco a mis padres por demostrarme siempre que soy capaz de lograr lo que me propongo, alentándome cuando más lo necesito. Mi hermana ha sido un pilar fundamental, brindándome apoyo, energía y una escucha atenta durante todo este año. Finalmente, quiero agradecer a Patricio Gómez, quien mostró paciencia en cada momento de intenso estrés y, aún más importante, me brindó la fuerza necesaria para seguir adelante y no rendirme.

Sofía Andrea Robinson Bolvarán

Quiero agradecer a mis padres y a mi familia por siempre confiar en mí, por tener fe de que seré capaz de lograr todo lo que me proponga y por darme ánimo cada vez que ya no me quedaba. También dar gracias a mis amigas y amigos por impulsarme, estar siempre que lo necesitaba y apoyarme cada día, en especial a Dennis Navarrete por ser una guía incondicional en este proceso; a Pablo Valdés y su familia por ayudarme a ser resiliente, ver las dificultades como un desafío y siempre dar lo mejor y Jaime Muñoz por el apoyo en la traducción de la tesis. Los amo infinitamente, definitivamente no podría sin ustedes. Finalmente, a mis compañeras de trabajo por siempre entregar su mayor esfuerzo y ser perseverantes en este proceso.

Francisca Alejandra Soto Rodríguez

Me gustaría agradecer a mi mamá y mi hermana que tuvieron la paciencia de escuchar todas mis frustraciones, por leer una y otra vez los párrafos, gracias por tenerme paciencia y no dejar que me rindiera. A mi Elle por darme comida siempre en especial los días de reunión, por dejarme escapar antes de la mesa y preocuparse porque durmiera temprano. Por último y aunque no estén presentes agradecer a mis abuelos, espero estén orgullosos de su paloma.

Catalina Elisa Valdivia Valdivia

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	6
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	10
Patologías hematológicas	12
Infertilidad	13
Pregunta de investigación	14
Objetivo general:	16
Objetivos específicos:	16
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	79
CONCLUSIÓN	91
BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS	97

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Cordón umbilical.....	10
Figura 2. Procedimiento de extracción de sangre del cordón umbilical.....	11
Tabla 1. Revisión de artículos en base de datos WEB OF SCIENCE.....	19
Tabla 2. Revisión de artículos en base de datos SCOPUS.....	20
Tabla 3. Revisión de artículos en base de datos PUBMED.....	21
Esquema 1. Diagrama de flujo. Metodología de revisión bibliográfica sobre “Uso terapéutico de la extracción de células madre del cordón umbilical en salud reproductiva”.....	23
Tabla 4. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	24
Tabla 5. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	25
Tabla 6. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	26
Tabla 7. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	28
Tabla 8. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	31
Tabla 9. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	33
Tabla 10. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Características de las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano.....	34
Tabla 11. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Patologías hematológicas.....	35
Tabla 12. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Patologías hematológicas.....	36
Tabla 13. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Patologías hematológicas.....	37

Tabla 14. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Patologías hematológicas.....	37
Tabla 15. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Patologías hematológicas.....	39
Tabla 16. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Patologías hematológicas.....	40
Tabla 17. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	41
Tabla 18. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	42
Tabla 19. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	43
Tabla 20. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	44
Tabla 21. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	45
Tabla 22. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	46
Tabla 23. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	49
Tabla 24. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	50
Tabla 25. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	52
Tabla 26. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	54
Tabla 27. Tabla resumen, revisión bibliográfica: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en Infertilidad.....	56

RESUMEN

Introducción: Existen enfermedades que aún no tienen tratamientos eficientes para poder recuperar la funcionalidad del organismo. En este sentido, las células madre del cordón umbilical humano son un nuevo recurso como posible uso terapéutico para enfermedades hematológicas e infertilidad debido a su gran potencial regenerativo para distintos tejidos. **Objetivo:** Analizar literatura científica entre los años 2013-2023 respecto al uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en tratamiento de patologías hematológicas e infertilidad. **Metodología:** Revisión bibliográfica narrativa. Bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science. Palabras clave: "Umbilical Cord", "Stem Cells", "Therapeutic use", "Infertility", "Hematologic diseases", "Umbilical cord blood", "Cell-and Tissue-Based therapy". Operador booleano: "AND". Filtros: Publicaciones académicas, artículos originales y completos; artículos publicados en los años 2013-2023; artículos en inglés, español y portugués. **Resultados:** Se seleccionaron 24 artículos originales de los siguientes países: Canadá, Chile, China, España, Estados Unidos, Francia, Inglaterra, Irán, Italia, Japón, Tailandia. Según los estudios analizados se utilizaron células madre mesenquimales del cordón umbilical obtenidas de la gelatina de Wharton, sangre y tejido de cordón umbilical humano. **Conclusión:** La bibliografía analizada señaló que aún existen deficiencias en relación a un protocolo estándar respecto al procedimiento de obtención, aislamiento y preservación de las células. En enfermedades hematológicas se ha considerado el uso de las células madre mesenquimales del cordón umbilical como tratamiento donde existen resultados que han sido favorables, no obstante, es necesario realizar estudios que mejoren las complicaciones de salud en los pacientes humanos que participan en estas investigaciones. Por otro lado, los estudios de infertilidad en modelos animales evidenciaron que estas células poseen un uso terapéutico positivo para revertir la infertilidad donde no se observaron complicaciones luego de su trasplante.

Palabras clave: células madre mesenquimales, cordón umbilical humano, infertilidad, enfermedades hematológicas, uso terapéutico.

ABSTRACT

Introduction: There are diseases that still lack efficient treatments to restore the functionality of the organism. In this regard, human umbilical cord stem cells emerge as a novel resource with potential therapeutic applications for hematological diseases and infertility, owing to their significant regenerative potential for various tissues.

Objective: Analyze scientific literature from 2013-2023 regarding the therapeutic use of human umbilical cord stem cells in hematological disorders and infertility treatment.

Methodology: Narrative literature review. Databases: Pubmed, Scopus, and Web of Science. Keywords: "Umbilical Cord," "Stem Cells," "Therapeutic use," "Infertility," "Hematologic diseases," "Umbilical cord blood," "Cell-and Tissue-Based therapy." Boolean operator: "AND." Filters: Academic publications, complete original articles; articles published from 2013-2023; articles in English, Spanish, and Portuguese.

Results: 24 original articles from Canada, Chile, China, Spain, the United States, France, England, Iran, Italy, Japan, and Thailand were selected. According to these studies, mesenchymal stem cells were obtained from the Wharton's jelly, blood, and tissue of the human umbilical cord.

Conclusion: The reviewed literature highlighted deficiencies in establishing a standardized protocol for the acquisition, isolation, and preservation of umbilical cord stem cells. In hematological diseases, the use of mesenchymal stem cells from the umbilical cord has shown favorable results, but further studies addressing health complications in human patients involved in these investigations are necessary. On the other hand, fertility studies in animal models demonstrated the positive therapeutic potential of these cells in reversing infertility, with no observed complications post-transplantation.

Keywords: mesenchymal stem cells, human umbilical cord, infertility, hematological diseases, therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

El cordón umbilical es un conducto que forma parte de los anexos embrionarios, compuesto por dos arterias y una vena umbilical, las cuales están cubiertas por una sustancia gelatinosa llamada gelatina de Wharton (Figura 1) (Moore et al., 2013), esta cumple la función de proteger los vasos sanguíneos, así como también asegurar la flexibilidad del cordón (Arutyunian et al., 2018).

A partir del día 26 post fecundación se da origen al cordón umbilical desde una estructura llamada mesodermo (Moore et al., 2013). Durante esta etapa, el amnios, membrana interna que se encuentra más cercana al embrión, rodea al pedículo de fijación y al conducto del saco vitelino, originando el cordón umbilical primitivo (Figura 1 A) (Sadler & Langman, 2016.). El cordón umbilical conecta la placenta con el embrión o feto, su función se centra en el transporte de nutrientes, eliminación de desechos y de forma indirecta en el intercambio gaseoso por medio de la sangre (Saeed & Liu, 2022.). Por mucho tiempo, el cordón umbilical fue considerado un desecho biológico luego del alumbramiento, sin embargo, recientemente se descubrió que las células madre que provienen de éste pueden ser utilizadas de la misma forma que las células madre procedentes de la médula ósea para el tratamiento de diferentes patologías (Saha et al., 2021).

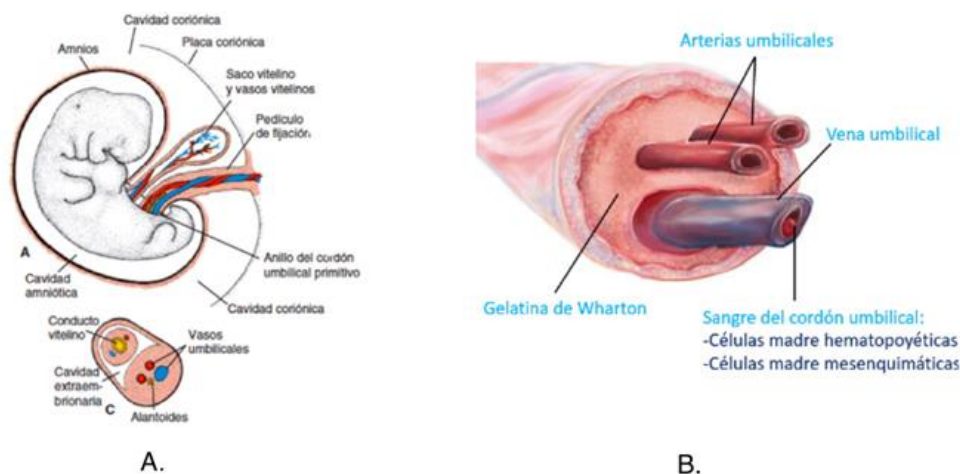


Figura 1. Cordón umbilical. A) Cordón umbilical de 3 a 5 semanas post fecundación. Se observa el desarrollo del cordón umbilical primitivo a partir del saco vitelino, pedículo de fijación y el amnios. B) Cordón umbilical definitivo. Se observa la composición del cordón por dos arterias y una vena, envueltas en la gelatina de Wharton.

Las células madre de acuerdo a su potencial de diferenciación, se clasifican en tres categorías; en primer lugar se encuentran las totipotentes, provenientes del cigoto, capaces de formar un organismo vivo completamente funcional; en segundo lugar, las pluripotentes son células que forman tres capas germinales a partir de un embrión (ectodermo, mesodermo y endodermo) con la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula adulta (Alatyyat et al., 2020.) y por último, las células multipotenciales que pueden diferenciarse en respuesta al entorno en el que crecen y se desarrollan, produciendo células adultas especializadas; dentro de estas podemos encontrar las células madre mesenquimales provenientes de células extraembrionarias como la placenta, líquido amniótico o cordón umbilical (Mafruchati & Makuwia, 2022). Las células madre mesenquimales desempeñan un papel importante en la medicina regenerativa, por su utilidad en diversas patologías (Heo et al., 2016.).

El método de obtención de las células madre del cordón umbilical humano (Figura 2), se basa en la extracción de la sangre del cordón en el momento que es pinzado inmediatamente después del parto, no obstante, la cantidad a extraer siempre será variable, ya que se deben considerar factores como el pinzamiento tardío del cordón y los cuidados de la atención en la tercera etapa del parto (Alatyyat et al., 2020). Una vez recolectada la sangre de cordón, es llevada al laboratorio para su aislamiento celular y proceso de congelación (Jahan et al., 2021). La técnica a utilizar es la criopreservación, esta permite conservar las células madre en un rango de veinte años sin alterar su viabilidad (Kalynychnenko, 2017) para futuros usos terapéuticos y el tratamiento de diversas patologías (Jahan et al., 2021).



Figura 2. Procedimiento de extracción de sangre del cordón umbilical. A) Pinzamiento del cordón umbilical. B). Puncionar el cordón umbilical, extrayendo la sangre de la vena umbilical. C)Almacenar en bolsa recolectora, luego enviar a laboratorio para realizar pruebas con el fin de descartar enfermedades y viabilidad para el trasplante.

Posteriormente a la extracción estas son enviadas a laboratorios para su diferenciación en células madre mesenquimales y células madre hematopoyéticas, para esto existen una serie de marcadores positivos y negativos utilizados como criterio para definir estas células. Los marcadores positivos hacen referencia específicamente a células madre mesenquimales, los cuales son, CD44, CD73, CD90 y CD105, y los marcadores negativos, CD11b, CD19, CD34, CD45 y HLADR identifican células madre hematopoyéticas (Yan et al., 2020) y (Lv et al., 2021).

Mundialmente, los bancos de sangre de cordón umbilical han aumentado durante la última década, impulsado por el gran avance que han generado los trasplantes de células madre, estos pueden ser públicos o privados (Matsumoto et al., 2015). Los bancos de carácter público, a pesar de ser considerados una oportunidad de mayor acceso para el tratamiento de ciertas enfermedades, no han recibido la importancia que requieren debido a la escasa información que se brinda a las personas sobre el trasplante de células madre, por lo que la mayoría de las donaciones son utilizadas con fines de investigación (Matsumoto et al., 2015). En este sentido, los donantes pierden el derecho de utilizar estas células con fines terapéuticos propios (Peberdy et al., 2018.). Por otro lado, los bancos de sangre de cordón umbilical privados suelen ser utilizados por familias con el fin de asegurar una alternativa de tratamiento (Marquez-Curtis et al., 2015)

Las células del cordón umbilical son de gran interés para tratamientos de diversas patologías, en comparación con otras fuentes tienen mayores ventajas, tales como: su fácil acceso ya que pueden obtenerse antes o después del alumbramiento; su abundancia, es un método económico, su gran capacidad de autorrenovación y por último su recolección no es dolorosa para la madre ni para su bebé, resguardando la integridad y dignidad las personas (Vasconcellos Machado et al., 2013.).

Existen diversos estudios clínicos que han demostrado que el uso de las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano pueden ser destinadas a tratamientos de distintas patologías ginecológicas, tales como la infertilidad femenina mejorando o restableciendo las funciones del ovario y/o útero (Esfandyari et al., 2020). Sumado a esto existen estudios que apoyan firmemente la importancia de las células del cordón

humano para la investigación biomédica y las aplicaciones clínicas en patologías hematológicas (Matsumoto et al., 2015).

Patologías hematológicas

El uso de las células madre del cordón umbilical humano es una posible opción terapéutica, ya que poseen características únicas que aportan en la autorrenovación, inmunorregulación y una mayor capacidad de extenderse rápidamente en el sistema circulatorio periférico (Zhu et al., 2021). Las células madre de cordón umbilical poseen un gran potencial para el tratamiento de patologías hematológicas (Tao et al., 2019). Las enfermedades hematológicas afectan las células sanguíneas en cantidad y morfología, produciendo cambios anormales en la sangre desde su origen en el sistema hematopoyético (Shang et al., 2021.)

La finalidad del uso de células madre hematopoyéticas obtenidas del cordón umbilical es sustituir células sanguíneas dañadas a través de un trasplante de células sanas y fuertes (Zhu et al., 2021.) Esta técnica es eficaz, de rápido acceso y puede ser utilizada por personas consanguíneas o sin vínculo sanguíneo (Zhu et al., 2021.).

Una de las patologías hematológicas más frecuentes es la leucemia, la cual se origina por un problema en la médula ósea debido a alteraciones genéticas en las células sanguíneas (Pelcovits & Niroula, 2020.); otra de ellas es la anemia aplásica grave, enfermedad mortal que provoca una disminución del crecimiento de las células de la médula ósea (Shang et al., 2021.). En ocasiones donde los pacientes requieran un trasplante y no encuentran un donante compatible, las células madre del cordón umbilical son una alternativa para el tratamiento de enfermedades hematológicas (Kalynychenko, 2017). De acuerdo con la Asociación Mundial de Donantes de Médula, el 70% de los trasplantes con células madre de cordón umbilical fueron en pacientes con leucemia y un 16 % para enfermedades no cancerosas (Kalynychenko, 2017).

Infertilidad

La infertilidad se define como “imposibilidad de conseguir un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales constantes y sin protección” (Organización Mundial de la Salud, 2023). Esta condición la padecen entre un 8 a 12% de las parejas en edad reproductiva en el mundo y es mayormente causada por distintas patologías

ginecológicas, donde el porcentaje de incidencia se da principalmente en mujeres (Mafruchati & Makuwia, 2022). Dentro de las causas podemos encontrar diferentes trastornos o factores de riesgo que se pueden presentar a lo largo del ciclo vital de la mujer, tales como menstruaciones irregulares, embarazos ectópicos tubáricos, antecedentes de abortos, legrados uterinos, trastornos de la ovulación (falla ovárica) y anomalías uterinas como endometriosis, pólipos, fibromas y adherencias intrauterinas (Saha et al., 2021.). Esta enfermedad puede afectar a las personas independiente de su sexo, desembocando en ellas trastornos relacionados a la salud mental y alterando su calidad de vida (Bahamondes & Makuch, 2014). En este contexto, se han intentado diversos enfoques terapéuticos a través de medidas farmacológicas como quirúrgicas (Saeed & Liu, 2022.).

En relación al uso de células madre mesenquimáticas como tratamiento para la recuperación de la infertilidad se han realizado diversas investigaciones (Shi et al., 2022.). Se destaca el estudio de Shi et. al sobre la insuficiencia ovárica prematura, la cual es una causa de infertilidad, donde estudios en ratas aplican la terapia de células madre para regenerar el tejido ovárico (Shi et al., 2022.). En este estudio las células madre mesenquimáticas migran específicamente a tejidos inflamados o dañados del ovario, donde liberan múltiples citoquinas, estas son proteínas del sistema inmunitario que permiten el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a través de una reacción paracrina entre las células del tejido endotelial ovárico ocasionando un efecto regenerativo de las células, así proyectando una mejora en la fertilidad (Shi et al., 2022.).

En este contexto, la pregunta de investigación de esta revisión bibliográfica es:

¿Cuál es la utilidad de las células madre del cordón umbilical humano en el tratamiento de patologías hematológicas e infertilidad?

La infertilidad tiene una incidencia entre 8 a 12% de las parejas en edad reproductiva las cuales tienen dificultades para concebir un embarazo (Mafruchati & Makuwia, 2022). Por otro lado, un 25% de los diagnósticos de cáncer en niños menores de quince años son por causa de Leucemia Linfoblástica, una patología de carácter hematológico, con una incidencia mayor en niños de dos a tres años, pudiendo ser tratada con una alta probabilidad de curación si esta es detectada a tiempo

(Organización Panamericana de la Salud, n.d.). La presente revisión bibliográfica se fundamenta en la potencial importancia que poseen las células madre del cordón umbilical humano en el tratamiento de distintas patologías hematológicas e infertilidad de la mujer.

Actualmente existen algunas patologías hematológicas con opciones de tratamiento en base a células madre de cordón umbilical, debido a pacientes que no han tenido respuestas positivas frente a los tratamientos convencionales (Ding, 2022). Es por esto que se han realizado múltiples estudios con el objetivo de utilizar células madre para fines terapéuticos, como el estudio de trasplante de Sangre de Cordón Umbilical en Enfermedades Hematológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile, en el que se obtuvieron resultados beneficiosos en algunos pacientes, en el desarrollo de este se encontraron elementos que impidieron obtener una mejor respuesta, concluyendo que era necesario complementarlo con otras terapias médicas, las cuales van netamente dirigidas a mejorar y fortalecer el sistema inmunológico de los pacientes, para así evitar las infecciones post trasplante de células madre de cordón umbilical (Ramirez et al., 2013.).

Por otro lado, se han desarrollado múltiples estudios científicos con fines terapéuticos en patologías que pudieran afectar la salud reproductiva como la infertilidad, considerándose un gran avance en el área gineco-obstétrica (Esfandyari et al., 2020). Durante los últimos años, han aumentado los estudios experimentales y ensayos clínicos proporcionando evidencia de que las células madre mesenquimales logran un buen efecto terapéutico en la reparación de la función ovárica y la restauración de las funciones reproductivas, lo que ha traído esperanza para las mujeres con problemas de infertilidad (Shi et al., 2022.).

Uno de los principales roles de las matronas en atención primaria de salud es realizar consejería en todos los aspectos gineco-obstétricos, como la prevención de infecciones de transmisión sexual, regulación de la fecundidad y atención prenatal (Kumar & Ameh, 2022).

En esta tesina se busca analizar los posibles usos terapéuticos de la extracción de células madre del cordón umbilical. La información recolectada podría ser útil para las usuarias en atención primaria de salud respecto a los beneficios de la preservación

de células madre para futuros tratamientos (Roh et al., 2014.). Las matronas/es debieran incluir en este repertorio educativo los beneficios significativos para la salud, la importancia del almacenamiento y el procedimiento no invasivo de extracción de las células madre del cordón umbilical para el tratamiento de eventuales patologías (Peberdy et al., 2018.).

Asimismo, se debe informar sobre la existencia de los bancos de células madre, tanto privados como públicos acerca de sus diferencias, costos y cómo acceder a estos (Peberdy et al., 2018.).

Objetivo general: Analizar literatura científica entre los años 2013-2023 respecto al uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en tratamiento de patologías hematológicas e infertilidad.

Objetivos específicos:

1. Describir aspectos morfológicos y funcionales de las células madre del cordón umbilical humano.
2. Analizar el uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en patologías hematológicas.
3. Analizar el uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en infertilidad.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en diferentes bases de datos, desde 2013 hasta 2023, donde se seleccionaron artículos originales relacionados con la infertilidad y patologías hematológicas.

Las bases de datos consultadas en esta revisión fueron Web of Science, PUBMED y Scopus. Para realizar la búsqueda fueron empleados los siguientes descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs): “Cordón umbilical”, “Células madre”, “Uso terapéutico”, “Infertilidad”, “Enfermedades Hematológicas”, “Sangre de cordón umbilical”, “Tratamiento basado en trasplante de células y tejidos”; en inglés: “Umbilical Cord”, “Stem Cells”, “Therapeutic use”, “Infertility”, “Hematologic diseases”, “Umbilical cord blood”, “Cell- and Tissue- Based therapy”; y en portugués: “Cordão umbilical”, “Células tronco”, “Usos Terapêuticos”, “Infertilidade”, “Doenças Hematológicas”, “Sangue do cordão umbilical”, “Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos”. Paralelamente fueron creadas 5 combinaciones de búsqueda para cada idioma con el operador booleano “AND” para delimitar la información.

Por último, se aplicaron los siguientes filtros para realizar las búsquedas en las bases de datos correspondientes:

Filtros

- Artículos publicados entre los años 2013 al 2023.
- Publicaciones académicas, artículos originales y completos.
- Artículos en español, inglés y portugués.

A continuación, se presentan las combinaciones de búsqueda planteadas en los 3 idiomas a utilizar:

Combinaciones en español:

- 1.- “Cordón umbilical” AND “Células madre” AND “Uso terapéutico”
- 2.- “Cordón umbilical” AND “Células madre” AND “Infertilidad”
- 3.- “Células madre” AND “Enfermedades hematológicas”
- 4.- “Sangre de cordón umbilical” AND “Células madre” AND “Tratamiento Basado en Trasplante de Células y Tejidos”

Combinaciones en inglés:

- 1.- “Umbilical Cord” AND “Stem cells” AND “Therapeutic use”
- 2.- “Umbilical Cord” AND “Stem cells AND Infertility”
- 3.- “Stem cells” AND “Hematologic diseases”
- 4.- “Umbilical Cord blood” AND “Stem cells” AND “Cell- and Tissue-Based Therapy”

Combinaciones en portugués:

- 1.- “Cordão umbilical” AND “Células tronco” AND “Usos Terapêuticos”
- 2.- “Cordão umbilical” AND “Células tronco” AND “Infertilidade”
- 3.- “Células tronco” AND “Doenças Hematológicas”
- 4.- “Sangue do cordão umbilical” AND “Células tronco” AND “Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos”

Para delimitar los resultados de búsqueda respecto a los temas a tratar se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Artículos referidos a datos epidemiológicos a nivel mundial sobre células madre extraídas del cordón umbilical
- Artículos enfocados en uso terapéutico de células madre del cordón umbilical humano en infertilidad
- Artículos enfocados en uso terapéutico de células madre del cordón umbilical humano en patologías hematológicas.

Criterios de exclusión

- Se descartaron artículos con información repetida en las distintas bases de datos
- Se descartan artículos referidos exclusivamente a otro origen de células madre que no sean obtenidas del cordón umbilical
- Se descartan artículos dirigidos a otro tipo de usos terapéuticos de las células madre de cordón umbilical como por ejemplo en diabetes y enfermedades neurológicas.

Al realizar nuestra búsqueda estratégica se obtuvieron 24.547 artículos, luego al emplear los filtros resultaron en un total de 8.285. Por consiguiente, al aplicar los filtros y criterios de inclusión y exclusión, se realizó una lectura crítica con la cual se seleccionaron 24 artículos para el análisis. En las siguientes tablas se observa detalladamente la búsqueda de artículos para realizar el análisis de esta revisión bibliográfica.

IDIOMA	COMBINACIÓN	ARTÍCULOS	ARTÍCULOS CON FILTROS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
<i>INGLÉS</i>	"Umbilical cord" AND "Stem cells" AND "Therapeutic use"	100	48	2
	"Umbilical cord" AND "Stem cells" AND "Infertility"	75	54	3
	"Stem cells" AND "Hematologic diseases"	111	45	2
	"Umbilical cord blood" AND "Stem cells" AND "Cell- and Tissue-Based Therapy"	0	0	0
<i>PORTUGUÉS</i>	"Cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Usos Terapêuticos"	0	0	0
	"Cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Infertilidade"	0	0	0
	"Células tronco" AND "Doenças Hematológicas"	0	0	0
	"Sangue do cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos"	0	0	0
<i>ESPAÑOL</i>	"Cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Uso terapéutico"	0	0	0
	"Cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Infertilidad"	0	0	0
	"Células madre" AND "Enfermedades hematológicas"	0	0	0

	"Sangre de cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Tratamiento Basado en Trasplante de Células y Tejidos"	0	0	0
TOTAL		286	147	7

Tabla 1. Revisión de artículos en base de datos WEB OF SCIENCE.

IDIOMA	COMBINACIÓN	ARTÍCULOS	ARTÍCULOS CON FILTROS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
<i>INGLÉS</i>	"Umbilical cord" AND "Stem cells" AND "Therapeutic use"	2479	790	2
	"Umbilical cord" AND "Stem cells" AND "Infertility"	1550	703	4
	"Stem cells" AND "Hematologic diseases"	16940	5869	4
	"Umbilical cord blood" AND "Stem cells" AND "Cell- and Tissue-Based Therapy"	952	402	1
<i>PORTUGUÉS</i>	"Cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Usos Terapêuticos"	2479	1	0
	"Cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Infertilidade"	1550	0	0
	"Células tronco" AND "Doenças Hematológicas"	16940	3	0
	"Sangue do cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos"	952	0	0
<i>ESPAÑOL</i>	"Cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Uso terapéutico"	2479	0	0
	"Cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Infertilidad"	1550	0	0
	"Células madre" AND "Enfermedades hematológicas"	16940	42	0

	"Sangre de cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Tratamiento Basado en Trasplante de Células y Tejidos"	952	0	0
TOTAL		21921	7810	11

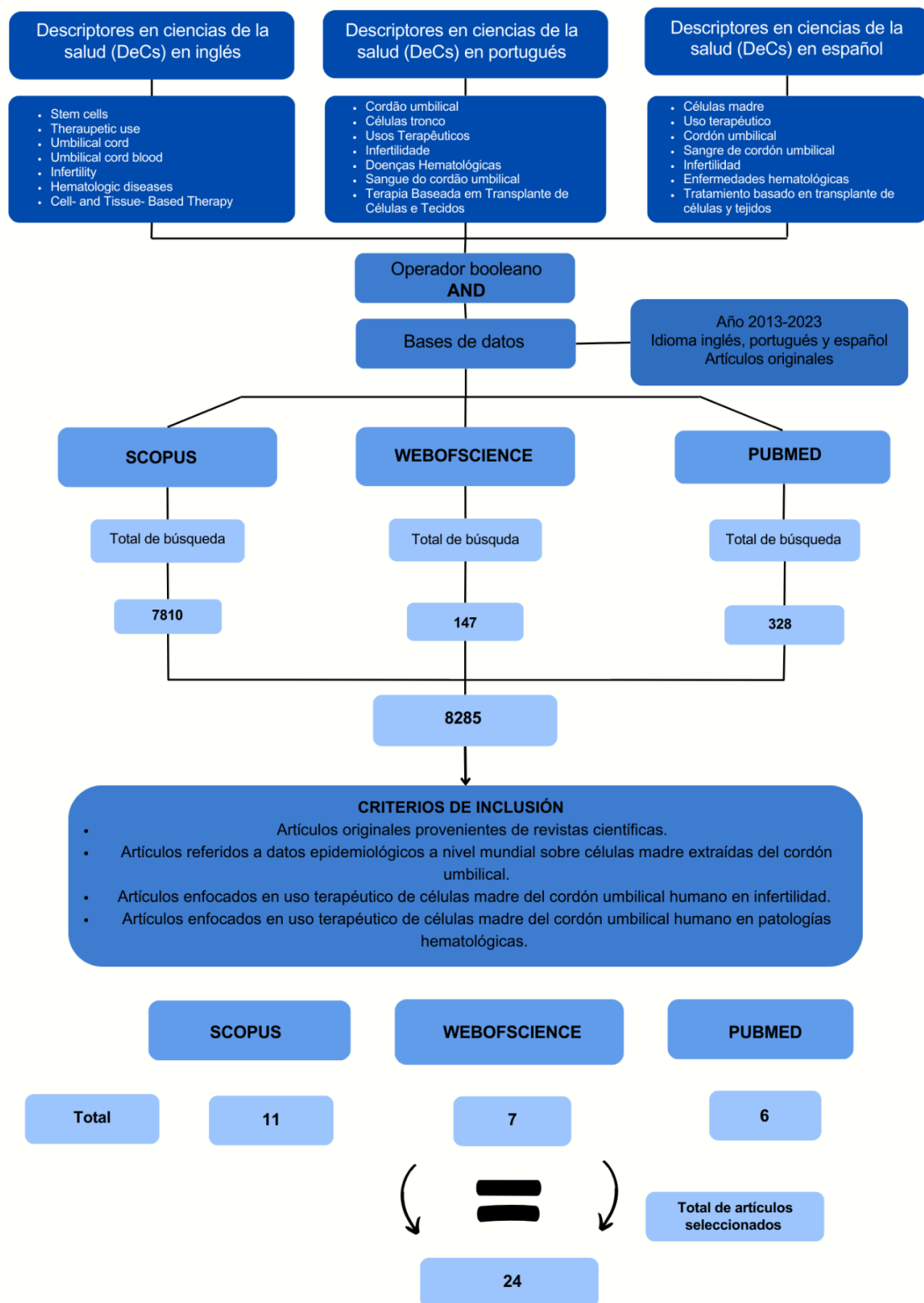
Tabla 2. Revisión de artículos en bases de datos SCOPUS.

IDIOMA	COMBINACIÓN	ARTÍCULOS	ARTÍCULOS CON FILTROS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
INGLÉS	"Umbilical cord" AND "Stem cells" AND "Therapeutic use"	289	92	4
	"Umbilical cord" AND "Stem cells" AND "Infertility."	75	30	2
	"Stem cells" AND "Hematologic diseases"	1892	165	0
	"Umbilical cord blood" AND "Stem cells" AND "Cell- and Tissue-Based Therapy"	84	41	0
PORTUGUÉS	"Cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Usos Terapêuticos"	0	0	0
	"Cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Infertilidade"	0	0	0
	"Células tronco" AND "Doenças Hematológicas"	0	0	0
	"Sangue do cordão umbilical" AND "Células tronco" AND "Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos"	0	0	0
ESPAÑOL	"Cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Uso terapéutico"	0	0	0
	"Cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Infertilidad"	0	0	0

	"Células madre" AND "Enfermedades hematológicas"	0	0	0
	"Sangre de cordón umbilical" AND "Células madre" AND "Tratamiento Basado en Trasplante de Células y Tejidos"	0	0	0
TOTAL		2340	328	6

Tabla 3. Revisión de artículos en bases de datos PUBMED.

El resumen de los elementos utilizados en la revisión se puede examinar en el Diagrama de flujo 1 que se encuentra a continuación:



Esquema 1. Diagrama de flujo. Metodología de revisión bibliográfica sobre “Uso terapéutico de la extracción de células madre del cordón umbilical en salud reproductiva”.

RESULTADOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	A new standardized clinical-grade protocol for banking human umbilical cord tissue cells.
PAÍS.	Italia.
ESPECIE.	Humana.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Se intenta comparar dos métodos de aislamiento de las células madre de cordón umbilical diferentes, utilizando disociación manual o disociación semiautomática mediante el disociador de tejido MACS suave (Miltenyi Biotec), para obtener una suspensión celular homogénea de células del cordón umbilical que pueden criopreservar inmediatamente después de la manipulación y almacenarse durante períodos prolongados para una futura expansión de las células madre mesenquimales que se aplicarán con fines clínicos.
TAMAÑO MUESTRAL.	Se utilizaron 10 cordones umbilicales después de partos por cesárea.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón Umbilical Humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Procesamiento y recopilación de células madre del cordón umbilical: Se recopilaron 10 cordones umbilicales y se almacenaron en solución salina estéril a 48°C y su proceso fue durante las 48 horas posteriores a la recolección. Se realizó limpieza del cordón eliminando la sangre y los coágulos que se ubican en la capa exterior del cordón durante 2 minutos, luego se cortaron 20 trozos del cordón umbilical con bisturí estéril y se dividieron en 2 mitades. Métodos de aislamiento: Una mitad se utilizó con aislamiento de disociación manual y la otra mitad se realizó el método de almacenamiento de disociación semiautomática con disociador de tejidos según las instrucciones del fabricante. Criopreservación: Las células se centrifugaron a 329 ± 3 g durante 10 minutos y las células se almacenaron en nitrógeno líquido durante al menos 1 semana. Cultivo de células madre del cordón, propagación y proliferación de células madre mesenquimales: Se descongelaron en un baño de agua a 37°C y se suspendieron inmediatamente en un medio completo precalentado. Este medio de cultivo se cambia cada 3 días. Análisis estadísticos: Ambos métodos se compararon en los medios de cultivos midiendo el rendimiento celular a través de las pruebas t. Análisis fenotípico por citometría de flujo: Las células madre mesenquimales del cordón umbilical se cosecharon y se tiñeron durante 15 minutos a temperatura ambiente con distintos tipos de anticuerpos monoclonales. Las células se lavaron y centrifugaron a 287 ± 3 g durante 5 minutos y se suspendieron en un diluyente para el análisis. Diferenciación de las células: Se cultivaron en un medio con diluyente y este se reemplaza cada 3 días. Después de 10 días de cultivo, las células se fijaron con una solución de citrato-acetona-metanol, se tiñeron con rojo de alizarina y se observó cada 24 días para ver la diferenciación que ocasiona el medio de cultivo en ellas. Análisis de cariotipo: Las células madre mesenquimales de cordón umbilical se cultivaron durante 90 minutos en el medio de Sigma-Aldrich a una concentración final de 0,03 mg/mL. El análisis citogenético se realizó con un sistema de análisis.
USO TERAPÉUTICO.	Comparar métodos de aislamiento de células madre del cordón umbilical.
RESULTADOS.	Se utilizaron dos métodos totalmente diferentes en el aislamiento de las células madre de cordón umbilical. El método de aislamiento con disociación semiautomática mostró mayores ventajas con

	respecto al método de disociación manual. El método de disociación semiautomática requirió una enzima más baja de incubación que en el método manual, 1 hora 30 minutos en lugar de 2 horas 30 minutos, para homogeneizar el tejido del cordón umbilical. Además, el uso del disociador de tejidos hizo que hubiera una suspensión celular más fácil y sencilla de filtrar que en el método manual, lo cual el proceso duró la mitad de tiempo y por ende es muy importante en la perspectiva de los bancos de células madre. El análisis de cariotipo se realizó como control de calidad para la estabilidad genética de células aisladas con protocolo de ambos métodos. Finalmente, se pudo observar aberraciones genéticas en ambos métodos en el final del proceso.
CONCLUSIÓN.	En los últimos años, las células madre mesenquimales han cobrado importancia para aplicaciones de ingeniería tisular y medicina regenerativa. Las Células madre del cordón umbilical humano presentan muchas ventajas en comparación con las Células madre aisladas de otros tejidos adultos, debido a su procedimiento de obtención no invasivo, su mayor capacidad de proliferación, su baja inmunogenicidad y su capacidad de diferenciación. Por estas características, las células madre del cordón umbilical están siendo importantes en distintos ensayos clínicos para el tratamiento de diferentes enfermedades. En este escenario, la idea de almacenar estas células parece muy interesante. Sin embargo, el método de aislamiento adquiere una importancia crítica, ya que debe maximizar el rendimiento celular sin comprometer las características celulares. Finalmente, nuestros resultados mostraron que las células madre de cordón umbilical obtenidas mediante el procedimiento semiautomático se pueden criopreservar inmediatamente después del procesamiento sin comprometer las capacidades de estas células. El beneficio potencial del procedimiento semiautomatizado es múltiple y podría ayudar a estandarizar y agilizar el procesamiento de las células con fines bancarios.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	Genomic alterations in human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells call for stringent quality control before any possible therapeutic approach
PAÍS.	Italia
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Investigar si durante la expansión in vitro, las células madre de cordón umbilical humano pueden adquirir alteraciones genómicas detectables en los pares de cromosomas.
TAMAÑO MUESTRAL.	Se utilizaron 11 cordones umbilicales.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Aislamiento y cultivo de células madre mesenquimales de cordón umbilical y de células madre mesenquimales de médula ósea: Los cordones umbilicales se cortaron en fragmentos de 1-2 mm³, se incubaron en un medio esencial mínimo sin suero y suplementado con gentamicina 50 mg/ ml, penicilina 100 U/ml y colagenasa tipo II 1 mg/ml a 37 °C en una atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO₂ durante 30 minutos. La digestión continuó durante 30 minutos más con ácido tripsina etilendiaminotetraacético 1 U/ml. Se recogió la

	suspensión celular y se aislaron las células madre normales mediante centrifugación en gradiente de densidad 1,077 g/ml; y las sembraron en matraces de cultivo de poliestireno de 75 x 175 cm² sin revestimiento a una densidad de 160.000/cm². Después de 48 hrs de adhesión, se descartaron las células no adherentes y se reemplazó el medio de cultivo dos veces por semana. Caracterización por citometría de flujo de las células madre de cordón umbilical: Se utilizaron como controles anticuerpos conjugados con fluorocromo no reactivo, de isotipo correspondiente y apropiados. Las células se adquirieron mediante un citómetro de flujo FACSCanto y el análisis se realizó con el uso del software Diva. Cariotipo molecular: Se utilizó ADN Coriell masculino como ADN de control para todos los experimentos. El análisis de los datos se realizó con el uso de Agilent Geno-mic Workbench Standard Edition. Los parámetros de control de calidad para todos los experimentos se evaluaron con el uso de la herramienta de control de calidad Agilent Geno-mic Workbench. Ensayo de formación de colonias a base de metilcelulosa: Se sembró en placas de seis pocillos una suspensión de 200.000 células bajo en glucosa, 0,9% de metilcelulosa, 30% de suero bovino fetal. Después de 4 semanas de incubación a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂, se examinaron las placas para determinar la formación de colonias mediante el uso de un microscopio invertido. Se utilizó una línea células madre mesenquimales de rata como control positivo.
USO TERAPÉUTICO.	Distintos usos clínicos
RESULTADOS.	Se obtuvieron células madre mesenquimales capaces de expandirse y diferenciarse ex vivo de las 11 muestras de cordón umbilical humano (de 10 a 20 cm de longitud) recolectadas en esterilidad de mujeres embarazadas sanas a término (37 a 40 semanas de edad gestacional) que se sometieron a una cesárea electiva. Los datos de las células madre mesenquimales de cordón umbilical se compararon con datos informados previamente de 10 muestras de células madre mesenquimales de médula ósea. Las células madre mesenquimales de cordón umbilical mostraron la morfología típica en forma de huso similar a la de las de médula ósea diferenciadas en las mismas condiciones de cultivo. El fenotipo de superficie realizado por citometría de flujo cada segundo pase (en P1, P3, P5 y hasta la senescencia) confirmó que las células madre de cordón eran positivas para distintos antígenos como CD90, CD73, CD105, CD13 y HLA-ABC y negativas para CD34, CD45, CD14, CD80.
CONCLUSIÓN.	El cordón umbilical es una fuente prometedora de células madre mesenquimales. Mientras que muchos estudios se han centrado en células madre de origen adulto, se han realizado menos investigaciones sobre las células del cordón umbilical y se sabe muy poco sobre la estabilidad genética de estas. En el presente estudio, caracterizamos completamente a las células madre de cordón umbilical de diferentes donantes y comparamos los resultados con los obtenidos de las células de médula ósea expandidas en las mismas condiciones de cultivo; Más importante aún, investigamos la estabilidad genómica de las células de cordón durante cultivos a largo plazo y, en este artículo, informamos aquí datos novedosos sobre el análisis comparativo de la técnica Array CGH de cultivos de células madre en etapas tempranas (P2 o P3) y tardías (> P5). De acuerdo con informes anteriores, pudimos aislar eficientemente las células madre de todas las muestras del cordón umbilical; estas expandidas in vitro mostraron la morfología y el inmunofenotipo típicos en forma de huso, y mostraron tasas de proliferación más altas en comparación con las células madre de médula ósea.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	Characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells during ex vivo expansion
PAÍS.	China

ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Ayudar a comprender las características de las células madre mesenquimales del cordón humano durante el cultivo ex vivo a largo plazo y sienta las bases para la aplicación clínica de las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano.
TAMAÑO MUESTRAL.	Se obtuvieron un total de seis cordones umbilicales humanos.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Obtención de cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Aislamiento y cultivo de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano: Se recolectaron un total de seis cordones umbilicales humanos de bebés recién nacidos de término por cesárea, se eliminó la membrana del cordón umbilical y sus vasos sanguíneos para obtener la gelatina de wharton. La gelatina se seccionó en trozos de aprox. 1mm³, se cultivaron en DMEM/F12 suplementado con suero fetal bovino, aminoácidos no esenciales y factor de crecimiento de células madre. Las células se cultivaron en una incubadora a 37 °C con humedad saturada y CO₂. Análisis de proliferación de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano: Se seleccionaron células entre pase 0 y 5 para análisis proliferativo. Para el pase, las células se trataron con tripsina, a 37° C durante 10 minutos y luego se centrifugaron a 800 xg durante 10 min. Se resuspendieron las células en 6 ml de medio de cultivo fresco, después del recuento de las células utilizaron un hemocitómetro para sembrar 3x10⁵ células en 10 ml de medio en un matraz de 75 cm y se cultivaron en una incubadora a 37 ° c con humedad saturada y 5% de CO₂. Las células se incubaron y cultivaron durante dos días entre cada pase. El número de células en cada pase se registró para generar una curva de crecimiento utilizando un software y cada experimento se realizó por triplicado. Morfología de las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano: Las células madre mesenquimales del cordón umbilical se disociaron del tejido y se cultivaron durante 7 días, la morfología se observó utilizando un microscopio en P0, P5 Y P10. Detección de los marcadores de superficie de las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano: Las células madre mesenquimales en P0, P5 Y P10 se incubaron con anticuerpo anti humanos de ratón conjugados por CD14 CD34 C45 CD29 CD73 Y CD90, durante 15 min a temperatura ambiente. Las células se lavaron dos veces con una solución salina, se centrifugaron a 8000 xg durante 10 minutos y se suspendieron en 0,5 ml de solución salina. Se analizaron las células unidas a anticuerpos utilizando un citómetro de flujo, sus datos se analizaron utilizando un software. Análisis de las propiedades inmunológicas: Los anticuerpos antihumanos de ratón HLA-DR conjugados con FITC y HLA-I conjugados, se incubaron con 1x10⁶ células madre mesenquimales sen P0,P5 O P10, durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se realizó una citometría de flujo después de que las células se lavaron dos veces con solución salina.
USO TERAPÉUTICO.	Demostrar la morfología, capacidad proliferativa y expansión de marcadores específicos de las células madre mesenquimales para la utilidad de esta en trasplantes alogénicos y otros usos.
RESULTADOS.	Morfología de las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano: Los resultados sugieren que las células aisladas de tejido del cordón umbilical humano exhiben morfología de las células madre mesenquimales y se expanden rápidamente sin cambios visibles en la morfología después de un cultivo ex vivo a largo plazo. Capacidad proliferativa de las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano: Las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano se expandieron rápidamente ex vivo ya que la duración requerida se acortó entre pase 0 y 5. Los resultados revelaron que el número de células aumentó. La curva de crecimiento demostró un claro aumento en un número de células entre el pase 0 y 5, lo que indica la capacidad proliferativa de estas células durante el cultivo ex vivo. Caracterización de marcadores de superficie de células madre mesenquimales derivadas

	del cordón umbilical durante el cultivo ex vivo: Las células expresaron negativamente el marcador de monocitos CD14 Y los marcadores endoteliales y hematopoyéticos CD34 Y CD45. Después de la expansión ex vivo los porcentajes de células que expresan marcadores de células madre mesenquimales se mantuvieron en niveles altos. Las propiedades inmunológicas de las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano: Se demostró que las propiedades inmunológicas de células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano se alterarán después de un cultivo ex vivo a largo plazo
CONCLUSIÓN.	Los resultados del presente estudio demostraron que las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano exhibieron una morfología típica de las células madre mesenquimales, conservaron una marcada capacidad proliferativa, mantuvieron la expresión de marcadores de superficie específicos y exhibieron una baja inmunogenicidad entre P 0 y P 5 en cultivo ex vivo. Estas características destacan a las células madre mesenquimales como un candidato prometedor para la aplicación clínica en trasplantes alogénicos y otras terapias basadas en células.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	Human serum enhances the proliferative capacity and immunomodulatory property of MSCs derived from human placenta and umbilical cord
PAÍS.	Tailandia
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	El primer objetivo fue comparar el efecto de los medios suplementados con suero humano y suero fetal bovino sobre las características biológicas y la propiedad inmunosupresora de las células madre mesenquimales derivadas de la placenta y las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical. El segundo objetivo fue explorar factores que aumentan la proliferación en suero humano en comparación con suero fetal bovino.
TAMAÑO MUESTRAL.	Se extrajo sangre periférica de voluntarios sanos y se tomaron cinco placentas y cinco cordones umbilicales de mujeres embarazadas después del parto.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Se obtuvo muestras desde diferentes fuentes: desde placenta, desde cordón umbilical humano y desde sangre periférica humana adulta
MATERIAL Y MÉTODO.	Recolección de muestras humanas: Se tomaron las placentas y cordones umbilicales de embarazadas después del parto. Se obtuvieron 20 ml de sangre periférica de cada voluntario sano. Preparación del suero humano: La sangre obtenida se dejó coagular durante una noche a 4°C, luego se centrifugó, se filtró el suero y este fue alicuotado y congelado. Para su descongelación se centrifugó y se mantuvo a 4°C Aislamiento y expansión de células madre mesenquimales: Se cortan pequeños trozos de tejido placentario y cordón umbilical y fueron dirigidos por colagenasa IV durante 4h a 37°C. Luego se lavaron dos veces con una solución salina y se cultivaron en un medio de crecimiento Eagle. Inmunofenotipo de las células madre mesenquimales: Las células cultivadas en el medio Eagle Dulbecco suplementado con suero bovino o humano se tripsizaron. Las suspensiones celulares se tiñeron con anticuerpos conjugados con CD34 humano, CD45, CD37, CD90,

	CD105 durante 30 minutos a 4°C. Posteriormente se fijaron las células con paraformaldehído. Cada marcador se analizó mediante citometría de flujo. Potencial de diferenciación de las células madre mesenquimales: Para la diferenciación adipogénica se sembraron 7.5 x 10⁴ células madre mesenquimales cultivadas en medio eagle dulcebecco suplementado por suero bovino o humano en placas de 35 mm², posteriormente el cultivo se sustituyó por un medio eagle dulcebecco suplementado con suero bovino, isobutilmetilxantina, indometacina, glucosa, dexametasona, insulina. Este medio se sustituyó dos veces por semana. Luego de 4 semanas, las células se lavaron con una solución salina y se fijaron con formaldehído. Para la diferenciación osteogénica, se sembraron 4.5 x 10⁴ células madre mesenquimales, se cultivaron durante una noche y se retiraron para ser sustituida por un medio eagle dulcebecco suplementado con suero bovino, dexametasona y ácido ascórbico, este medio fue sustituido cada tres días. Al séptimo día se le agregó glicerofosfato. Cinética de crecimiento de las células madre mesenquimales: Para determinar el efecto del suero humano en comparación con el suero bovino, se sembraron 1x10³ células madre mesenquimales expandidas en un cultivo de pocillo individual de 24 placas. Los cultivos se mantuvieron a 37°C en una incubadora humidificada con CO₂. Efecto inmunosupresor de las células madre: Se tomaron células madre mesenquimales, se sembraron en placas de 96 pocillos triplicados. Estas células se cultivaron en un medio de crecimiento compuesto con suero sanguíneo o suero fetal bovino. Al día siguiente, se tomaron 20.000 células mononucleares de sangre periférica de la capa intermedia de sangre heparinizada las que se estimularon con fitohemaglutinina. Estas células se agregaron a las placas que contenían las células madre mesenquimales en cultivo en un medio con suero fetal bovino o suero humano. Se utilizó una placa de control que consistía en el co-cultivo de células madre mesenquimales y células mononucleares de sangre periférica, luego de 5 días, se retiró una muestra de cada pocillo y fue incubada con un reactivo. Luego, se midió la absorbancia utilizando un lector de microplacas para determinar el número de células. Se calculó el índice de proliferación mediante una ecuación que involucra la absorbancia de la muestra y el blanco. Expresión de IDO COX-2 E INOS: Después de 96 horas de incubación, se extrajo el ARN total de las células madre mesenquimales cultivadas. Se evaluaron los niveles de expresión de las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) mediante la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real. Análisis de Western Blot: Se cultivaron células madre mesenquimales en un medio de crecimiento suplementado con suero humano o suero fetal bovino. Al día siguiente, se retiró el medio y se añadieron 1x10⁶ de células mononucleares de sangre periférica activadas por PHA y se proporcionó un medio fresco con interferón-γ a una concentración de 10 ng/ml. Se llevaron a cabo cultivos de células madre mesenquimales solas como grupo de control en paralelo a los experimentos. Después de 72 horas, las células madre mesenquimales cultivadas se trataron con tripsina y se lisaron. Después de la centrifugación, se recolectó el sobrenadante y se determinó la concentración de proteína. Las proteínas se separaron en un gel de poliacrilamida SDS y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. La membrana se incubó en una solución de bloqueo y luego con un anticuerpo primario contra IDO. Posteriormente, se lavó la membrana y se incubó con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa. Se utilizó un sustrato quimioluminiscente para visualizar la señal, que luego se detectó mediante un sistema de imagen Odyssey Fc. Finalmente, se expresaron los valores densitométricos promedio ± SEM a partir de tres experimentos independientes. Ensayos de inhibición de citoquinas: Las células madre mesenquimales se colocan en placas de 96 pocillos en triplicado, utilizando un medio de crecimiento con un de suero sanguíneo o suero fetal bovino durante la noche. Luego, se agregaron células mononucleares de sangre periférica activadas por PHA a las placas que contenían las células madre mesenquimales. Para estudiar el papel de las enzimas IDO, COX-2 e iNOS en el efecto inmunosupresor de las células madre mesenquimales cultivadas en suero humano, se agregaron sustancias para suprimir sus actividades: 500 μM de 1-metil-L-triptófano (1-MT) para IDO, 20 μM de indometacina para COX-2 y 1 mM de N-nitro-L-arginina metil éster para iNOS. Después de 5
--	--

	días de cultivo, se transfirió una muestra de células a nuevas placas de 96 pocillos y se les agregó un reactivo. Después de un período de incubación, se midió la absorbancia y se calculó el índice de proliferación. Fraccionamiento del suero: Se utilizó un dispositivo centrífugo con diferentes cortes de peso molecular: 100 kDa, 30 kDa, 10 kDa y 3 kDa. Se agregó suero humano o suero fetal bovino al dispositivo con un corte de peso molecular de 100 kDa y se centrifugó a $10,000 \times g$ durante 10 minutos. La fracción retenida con un peso molecular superior a 100 kDa se transfirió a un nuevo tubo centrífugo, y la fracción filtrada se transfirió a los dispositivos con cortes de peso molecular de 30 kDa, 10 kDa y 3 kDa. Enriquecimiento de glicoproteínas séricas: La fracción de suero que contenía proteínas con un peso molecular superior a 100 kDa se sometió a un fraccionamiento adicional utilizando un kit de aislamiento de glicoproteínas con las lectinas Concanavalin A (ConA) o Wheat Germ Agglutinin (WGA). Se preparó una solución de 5X de tampón de unión/lavado y se mezcló con la fracción > 100 kDa. Luego, esta mezcla se pasó a través de una columna de resina de lectina Con-A o WGA y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, se centrifugó y se reconoció la fracción que no se unió a Con-A o WGA como fracción no vinculante. Luego, se lavaron las columnas dos veces con buffer de unión/lavado 1X. Posteriormente, se añadió un tampón de elución y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La fracción eludida se reconoció como fracción de unión a Con-A o WGA después de centrifugar. Todas las subfracciones del suero se desalinizan y se midió la concentración de proteínas utilizando el ensayo de Bradford. Todas las fracciones se probaron para evaluar su efecto en la proliferación de las células madre mesenquimales.
USO TERAPÉUTICO.	Comprobar la utilidad clínica de suero fetal bovino y suero humano en células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical y placenta.
RESULTADOS.	Morfología de las células madre mesenquimales: Se observó que las células madre mesenquimales de placenta y cordón umbilical exhibieron una morfología alargada, similar a las células cultivadas en medios suplementados con suero fetal bovino. Estas células pudieron proliferar rápidamente y pudieron ser expandidas sin cambios notables en su morfología, independientemente del tipo de células madre mesenquimales o del medio de cultivo utilizado. Inmunofenotipo de las células madre mesenquimales: Las células madre mesenquimales de la placenta y del cordón umbilical expresaron marcadores típicos de células madre mesenquimales, y no expresaron marcadores hematopoyéticos. No se encontraron diferencias significativas de expresión de estos marcadores entre las células cultivadas en suero humano y suero fetal bovino. Potencial de diferenciación: Las células madre mesenquimales cultivadas demostraron un potencial de diferenciación adipogénica y osteogénica. En el caso de la diferenciación adipogénica, tanto las células madre mesenquimales de placenta como las de cordón umbilical cultivadas desarrollaron morfologías de células redondeadas y voluminosas con gotitas de lípidos positivos. Cinética de crecimiento de células madre mesenquimales cultivada en suero humano: Las células madre mesenquimales de placenta y cordón umbilical cultivadas en un medio con suero humano demostraron un significativo aumento en cuanto al número de células en el tercer y cuarto pase. En comparación con las células cultivadas con suero fetal bovino, las células cultivadas en suero humano expresaron una mayor capacidad de expansión en un periodo de 7 días ya que las células madre mesenquimales de placenta aproximadamente 40 veces versus 20 veces, y las de cordón umbilical alrededor de 60 veces frente a 42 veces. Efecto inmunosupresor de células madre mesenquimales sobre la proliferación de las células T: Las células madre mesenquimales cultivadas en suero humano pueden inhibir la proliferación de células T activadas en el mismo grado que las células madre mesenquimales cultivadas en suero fetal bovino. Expresión de genes implicados: La expresión de genes : IDO, Interferón, COX-2 e iNOS, mostraron un aumento en células madre mesenquimales de placenta y cordón umbilical cultivadas con suero humano o bovino.
CONCLUSIÓN.	Los resultados demostraron que las células madre mesenquimales cultivadas en medio suplementado con suero humano mantienen las características de las células madre mesenquimales y la función inmunosupresora similares a las de las células madre

	mesenquimales cultivadas en medio suplementado con suero fetal bovino. El medio suplementado con suero humano parece más adecuado para el aislamiento y la expansión de células madre mesenquimales que el medio suplementado con suero fetal bovino. La caracterización inicial de los factores que mejoran la proliferación en HS debería conducir a una mejor comprensión de los factores definidos responsables de este efecto. Además, la identificación de estos factores debería ayudar a desarrollar mejores procedimientos y medios de cultivo para la expansión in vitro de células madre mesenquimales para aplicaciones clínicas en el futuro.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	Human umbilical cord-derived MSC culture: the replacement of animal sera with human cord blood plasma.
PAÍS.	China.
ESPECIE.	Humana.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Sustituir el suero fetal bovino utilizado en estudios convencionales por el plasma sanguíneo de cordón, así evitar que factores citotóxicos sean perjudiciales para el ser humano.
TAMAÑO MUESTRAL.	Se utilizaron muestras sanguíneas de 80 a 100 ml de cordón umbilical.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Colección de cordón umbilical y plasma sanguíneo del cordón umbilical humano: Se obtuvieron alrededor de 80 a 100 ml de sangre de cordón umbilical de cada recién nacido y se almacenaron inmediatamente en recipientes heparinizados a 4°C durante máximo 24 hrs. Se recogieron 20 unidades mediante centrifugación, se recogieron veinte unidades de plasma sanguíneo de sangre de cordón umbilical mediante centrifugación, luego se combinaron aproximadamente 400 ml de sangre de plasma de cordón umbilical y se agregaron 20 mol/l de CaCl₂. Esta mezcla se incubó a 37°C durante 2h y luego se almacenó a -20°C durante una noche. La mezcla descongelada se centrifugó y se añadió NaCl al sobrenadante hasta una concentración final de 4,79 mol/L. Análisis de plasma de sangre del cordón umbilical: Se utilizó transferencia Western para detectar los niveles de proteína de unión: fibronectina y vitronectina. Los anticuerpos eran fibronectina antihumana monoclonal de ratón y vitronectina antihumana monoclonal de ratón. Se utilizó una matriz de anticuerpos para analizar el nivel de factores de crecimiento en las muestras de plasma de sangre de cordón umbilical y diez unidades de mezcla de suero de sangre sanguíneo de cordón umbilical como control. Se analizaron factores de crecimiento como el de fibroblastos, de hepatocitos, de células madre, plaquetas, entre otros. Cultivo y expansión de células madre derivadas del cordón umbilical humano: Posterior a la recolección, se separaron el cordón umbilical para aislar las células madre mesenquimales. Primero, el cordón umbilical se lavó tres veces con solución equilibrada de fosfato de dulbecco libre de calcio y magnesio y se pasó a un medio para eliminar la gelatina de Wharton. En segundo lugar, la gelatina de wharton se cortó en trozos pequeños, y por último, la gelatina de wharton cortada se sembró en placas de cultivo de tejidos. El medio de cultivo estaba compuesto por plasma de sangre de cordón umbilical y factor de crecimiento de fibroblastos básicos. Las células confluentes se separaron y se transfirieron a un nuevo cultivo.

	Caracterización de células madre derivadas del cordón umbilical humano cultivadas: Se sembraron células madre mesenquimales de cordón umbilical a una densidad de 0.1×10^4 en placas de 96 pocillos. En los días 1,3,5 y 7, se compararon las diferencias en la curva de crecimiento, la tasa de crecimiento y el tiempo de duplicación en los dos suplementos diferentes y se trazó una curva de crecimiento. Para el análisis del ciclo celular, se recolectaron 1×10^6 células madre de cordón umbilical con plasma de sangre de cordón umbilical y cultivadas con suero fetal bovino se triptinizaron y se fijaron con etanol. Luego las células fueron lavadas en agua con RNasa A y se tiñeron con yoduro de propidio. Las células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre de cordón umbilical en el pase 1 y 6 en matraces T75 se dispersaron con tripsina. Las suspensiones unicelulares se lavaron tres veces en solución salina y se contó el número de células. Se usaron 106 células por muestra y se tiñeron con anti HLA DR. Diferenciación del multilínea de células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre del cordón umbilical: Se evaluó la capacidad de diferenciación de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano utilizando dos tipos de medios de inducción: uno para diferenciación osteogénica y otro para adipogénica. Después de la diferenciación, se fijaron las células y se tiñeron para detectar osteoblastos y adipocitos. Se exploró la capacidad de transdiferenciación de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano en neuroesferas utilizando un medio de células madre neurales con factores de crecimiento.
USO TERAPÉUTICO.	Comparar el uso de suero fetal bovino junto con el suero humano para observar su utilidad y aplicación clínica.
RESULTADOS.	Se observó similitud entre células madre mesenquimales del cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre de cordón umbilical y células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con suero fetal bovino en cuanto a morfología y tasa de crecimiento celular. La curva de crecimiento celular dependiente de la concentración confirmó la necesidad de plasma de sangre de cordón umbilical para el cultivo de células madre mesenquimales de cordón umbilical. Las proporciones en las fases G1, S y G2 / M de células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre de cordón umbilical y cultivadas con suero fetal bovino no fueron estadísticamente diferentes. Se descubrió que las células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre de cordón umbilical eran negativas para los marcadores de células madre hematopoyéticas y para los antígenos de clase II del antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA-DR). Sin embargo, las células mostraron expresión positiva de marcadores asociados a la mesénquima. Aunque el comportamiento biológico de las células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre de cordón umbilical era normal, era necesario comparar la capacidad de las células para la diferenciación multilínea con la de las células cultivadas con suero fetal bovino. Después de 3 semanas de inducción, estas células se diferenciaron en linajes mesodérmicos, incluidos adipocitos y osteoblastos y parece que las células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con plasma de sangre de cordón umbilical se indujeron más fácilmente que las células madre mesenquimales de cordón umbilical cultivadas con suero fetal bovino.
CONCLUSIÓN.	En conclusión, el plasma de sangre de cordón umbilical procesado sigue siendo una rica fuente de proteínas y factores promotores del crecimiento que pueden sostener la proliferación prolongada de células madre. Las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano cultivadas con sangre de plasma de cordón umbilical parecen ser inducidas más fácilmente para diferenciarse en adipocitos y osteoblastos. Después de una inducción adecuada, las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano cultivadas con sangre de plasma de cordón umbilical también se pueden diferenciar en células progenitoras neurales. Estos resultados sugieren que la sangre de plasma de cordón umbilical es un sustituto ideal de los sueros animales y puede ser adecuado para las aplicaciones clínicas relacionadas.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	Cost-effective storage solution for delivering umbilical cord with efficient isolation of mesenchymal stem cells
PAÍS.	China
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Comprobar por medio de un estudio cuál es la solución más óptima para el aislamiento de las células madre mesenquimales proveniente del cordón umbilical, con el fin de utilizarlas para el tratamiento de diversas enfermedades.
TAMAÑO MUESTRAL.	No especifica
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Recolección y entrega del cordón umbilical humano: el cordón umbilical se cortó entre 5 a 10 minutos después del parto y se almacenó en una solución que contenía 500 mg/ml de penicilina y 500 mg/ml de estreptomina. Almacenamiento : El cordón umbilical se almacenó en una solución simple que contenía calcio, magnesio, un reactivo de pH y glucosa más antibióticos. Aislamiento y expansión de los MSC humanos: luego de permanecer por un tiempo en esta solución, se cortaron trozos de 3 mm de cordón umbilical, los que se incubaron en colágenasa B por 12 horas a 37°C. Transcurrido el tiempo los fragmentos lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS), fueron puestos en placas de cultivo p12 en DMEM/alto contenido de glucosa más suero bovino fetal al 10 % por 3 días, este proceso se repitió 2 veces, los fragmento que no adheridos se descartaron y el resto fue puesto en un medio de expansión. La expansión se realizó en un medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con alto contenido de glucosa más suero bovino fetal al 10 %, 50 µg/ ml de vitamina C, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. Caracterización y diferenciación de MSC humanos: Las células mesenquimales humanas se pasaron con TrypLE y luego se sometieron a análisis de marcadores de superficie celular y diferenciación de objetivos, la diferenciación se realizó con el kit de diferenciación de condrogénesis StemPro, kit de diferenciación de adipogénesis StemPro y kit de diferenciación de osteogénesis StemPro. Las células se diferenciaron durante 28 días y se tiñeron con azul alcian para la diferenciación de condrocitos, rojo aceite O para la diferenciación de adipocitos y rojo de alizarina S para la diferenciación de osteocitos.
USO TERAPÉUTICO.	Realizar el correcto aislamiento de las células madre mesenquimales, que se lleva a cabo bajo ciertas condiciones con el fin de obtener un tratamiento efectivo para enfermedades.
RESULTADOS.	Al realizar un análisis estadístico de los resultados se obtuvo que el aislamiento fue eficiente hasta 48 horas después del almacenamiento a 4 °C, por lo que al comparar las dos soluciones del aislamiento se determinó que la solución de un medio Eagle modificado por Dulbecco no puede realizarse a grandes escalas y no es muy rentable, por otro lado, la solución simple es óptima para el aislamiento, debido al bajo contenido de glucosa y por lo fácil que resulta su fabricación.
CONCLUSIÓN.	Se comprobó que esta solución simple (CMGL) era eficaz para poder realizar la expansión de las células gracias a la presencia de glucosa y también se dieron cuenta que a menor cantidad de glucosa usada mayor era la replicación de estas células, por lo que este se convierte en un método eficaz para el aislamiento de células de cordón umbilical y el aislamiento de células madre mesénquimas.

FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	WEB OF SCIENCE
-----------------------	----------------

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO.	
TÍTULO.	Preparation and growth factor characterization of cord blood-derived plasma, serum, growth factor-rich plasma and induced serum.
PAÍS.	Canadá.
ESPECIE.	Humana.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Establecer protocolos estandarizados para la preparación de cuatro derivados de la sangre del cordón umbilical, midiendo su respectivo contenido de factores de crecimiento y su potencial como suplementos de cultivos celulares para la investigación de su posible uso terapéutico.
TAMAÑO MUESTRAL.	No especifica
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Preparación de suero, plasma y derivados de CB: Se recogió sangre de cordón umbilical en una bolsa de flebotomía sin anticoagulante. Las unidades de CB se dejaron a temperatura ambiente durante 4 horas y luego a 4°C durante al menos 18 horas. El suero se recogió después de la centrifugación a 3000 g durante 10 minutos y se almacenó a -80 °C. El plasma de sangre de cordón (CB-P) se obtuvo siguiendo los procedimientos operativos estándar (SOP) de Héma-Québec, utilizando un separador de componentes sanguíneos automatizado se almacenó a -80 °C. Se preparó plasma rico en factores de crecimiento (GFRP) y suero inducido (CB-IS) utilizando bolsas de sangre de cordón umbilical con anticoagulante. Se utilizó cloruro de calcio dihidratado (CaCl₂· H₂O) en el proceso. Para el plasma en factores de crecimiento, se aisló el plasma rico en plaquetas (PRP) y se activó la coagulación con CaCl₂· H₂O. Para el suero inducido, se añadió CaCl₂· H₂O a la sangre completa de cordón umbilical, seguido de incubación y centrifugación. Todos los productos finales se almacenaron a -80°C antes de su uso. Cuantificación de factores solubles: Las concentraciones de factores de crecimiento, como EGF y TGF-β1, se midieron en los derivados de CB utilizando kits de ensayo ELISA comerciales. La tecnología Luminex xMAP se utilizó para evaluar la concentración de diez factores de crecimiento en el suero y el plasma de adultos, así como en el suero y el plasma de CB. Se utilizaron kits de ensayo comerciales específicos para cada factor. Grupos de 13 muestras se utilizaron para cada derivado en cada experimento de dosificación. Todas las muestras se descongelaron y centrifugaron antes del análisis. Cultivo celular: Se cultivaron células Jurkat en presencia de suero fetal bovino o cada uno de los cuatro derivados de CB a diferentes concentraciones. Se evaluó el recuento final de células y la viabilidad. Se incluyó un control negativo sin suplemento de medios de cultivo.
USO TERAPÉUTICO.	Diversos usos clínicos.
RESULTADOS.	Para los resultados se determinaron sus concentraciones de diez factores de crecimiento (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, EGF, HGF, PDGF-BB, VEGF-A, VEGF-D, IGF-I, IGF-II) utilizando un ensayo multiplex de perlas y se compararon con el plasma y suero de adultos, de los cuales se determinó que el plasma de Cordón umbilical es más rico que el plasma de adultos en TGF-β2 y TGF-β3, con una concentración más baja de IGF-I e IGF-II. Se demostró que el suero de sangre de cordón umbilical es más rico que el suero de adultos en TGF-β2, TGF-β3, EGF, HGF, PDGF-BB y VEGF-A y D, y más pobre en IGF-I e II. La medición de las concentraciones de EGF

	y TGF- β 1 ha mostrado que el suero de sangre de cordón umbilical es el más concentrado (1874 pg/ml y 41 094 pg/ml) de los derivados de este, seguido del suero inducido (405 pg/ml y 16 735 pg/ml), el plasma rico en factores de crecimiento (131 y 7947 pg/ml) y el plasma (8 y 2845 pg/ml). Se demostró que los cuatro derivados de sangre de cordón umbilical son superiores al suero fetal bovino para mantener el crecimiento celular a dosis bajas.
CONCLUSIÓN.	Podemos concluir que el estudio nos demuestra el potencial valor de los derivados de sangre de cordón umbilical en usos terapéuticos futuros, al igual que la implementación de protocolos de preparación y estandarización de estos en los bancos de sangre debido a su gran demanda, no obstante, aún son necesarios más estudios que demuestren su real efectividad y seguridad para diversas patologías.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS”.	
TÍTULO.	Changing trends of unrelated umbilical cord blood transplantation for hematologic diseases in patients older than fifty years: a eurocord-center for international blood and marrow transplant research survey.
PAÍS.	Francia y Estados Unidos.
ESPECIE.	Humana.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Evaluar uso de trasplante de sangre de cordón umbilical humano en pacientes mayores de 50 años.
TAMAÑO MUESTRAL.	2482 personas.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre hematopoyéticas.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Sangre del cordón umbilical.
MATERIAL Y MÉTODO.	Selección de pacientes: Se analizó el uso del trasplante de sangre de cordón umbilical humano en pacientes agrupados en función a su edad en tres grupos: de 50 a 59 años, 60 a 69 años y mayores de 70, que fueron diagnosticados de enfermedades hematológicas principalmente leucemia mieloide aguda y síndromes mieloplásicos. Los grupos de cohorte se dividieron entre pacientes tratados en Europa y pacientes tratados en Norteamérica. La mayoría de los pacientes con leucemia mieloide aguda se sometieron al trasplante en remisión completa de la enfermedad, mientras que el 60% de los pacientes con linfoma no estaban en remisión completa al momento del trasplante. Pretratamiento: El tratamiento entregado a los pacientes previamente al trasplante incluyó irradiación con ciclofosfamida y fludarabina, utilizado en la mayoría de los pacientes. Profilaxis: Se realizó una profilaxis para la prevención del injerto contra huésped al trasplante en casi todos los pacientes.
USO TERAPÉUTICO.	Trasplante de UCB a pacientes con enfermedades hematológicas malignas
RESULTADOS.	El número de trasplantes aumentó a lo largo de los años tanto en la cohorte de norteamericana como en la cohorte de Europa, siendo el mayor aumento observado entre 2005 y 2009. Este aumento se puede observar debido a la experiencia exitosa reportada con el trasplante de sangre de cordón umbilical humano en muchos centros, observándose mejoras en la selección de injertos y en la atención posterior al trasplante.

	Después de 2013, el número de trasplantes disminuyó en ambas cohortes, probablemente debido a las preocupaciones continuas sobre el costo del trasplante de sangre de cordón umbilical y la compleja atención requerida en la recuperación después del trasplante de células madre hematopoyéticas.
CONCLUSIÓN.	Este estudio demuestra la eficacia del trasplante de sangre de cordón umbilical humano en pacientes de edad avanzada, con la posibilidad de lograr una supervivencia libre de leucemia en comparación con la quimioterapia. Se necesitan estudios comparativos prospectivos entre sangre de cordón umbilical y otras fuentes en pacientes de edad avanzada para definir las mejores indicaciones de trasplante y evaluar cómo la selección de pacientes o la intensificación del tratamiento influyen en la supervivencia a largo plazo.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS".	
TÍTULO.	Fertility preservation in patients with hematological disorders: a retrospective cohort study
PAÍS.	Estados Unidos
ESPECIE.	Humana.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Identificar los factores que influyen en la utilización del tratamiento de preservación de la fertilidad en pacientes con trastornos hematológicos
TAMAÑO MUESTRAL.	67 personas
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	No especifica
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	No especifica
MATERIAL Y MÉTODO.	Selección de pacientes: Pacientes femeninas con trastornos hematológicos fueron derivadas a consulta de preservación de la fertilidad en dos centros entre 2006 y 2011. Datos por evaluar: Se registran datos como edad, raza, paridad, IMC, estado civil, al igual que información de la enfermedad como su diagnóstico, tratamiento y duración del tratamiento.
USO TERAPÉUTICO.	Asesoramiento a pacientes respecto al tipo de preservación de la fertilidad a la cual podrían optar según su enfermedad hematológica.
RESULTADOS.	Del total de pacientes el 25% optaron por criopreservación de embriones; el 7% optó por la criopreservación de ovocitos; el 6% por la combinación de algún tratamiento que incluía estimulación ovárica; el 3% por la criopreservación de tejido ovárico. Finalmente, una gran cantidad de usuarios optaron por tratamientos que implican tecnologías de reproducción asistida.
CONCLUSIÓN.	Este estudio está limitado por el tamaño pequeño de su muestra y la heterogeneidad de la población, por lo que no se pudo comprobar las diferencias de estimulación entre pacientes expuestos a regímenes quimioterapéuticos específicos.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS”.	
TÍTULO.	The collection of “quality” umbilical cord blood for stem cell treatments: conflicts, compromises, and clinical pragmatism
PAÍS.	Inglaterra
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Investigar sobre la recolección de sangre del cordón umbilical y opiniones controversiales entrevistando a personal del sector de maternidad y personal de los bancos de sangre de cordón umbilical
TAMAÑO MUESTRAL.	61 personas, participantes profesionales como no profesionales.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	No especifica.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Pinzamiento del cordón umbilical y sangre del cordón umbilical.
MATERIAL Y MÉTODO.	Se realizó un estudio de pragmatismo clínico en base a la investigación, negociación, discusión y reflexión de las cuestiones éticas en la atención médica respecto a la recolección de células de cordón umbilical. Entrevista: Se realizó una entrevista entre 60 a 120 minutos, grabada y transcrita en su totalidad a cada uno de los participantes, en la cual se les realizó preguntas en base al diagnóstico de los tres pacientes involucrados en la investigación del estudio: la nueva madre, el recién nacido y el paciente con enfermedad hematológica. Contenido de la entrevista: Se realizaron preguntas con respecto al debate de la priorización del paciente, pinzamiento del cordón umbilical, la recolección de UCB y las prácticas en la maternidad.
USO TERAPÉUTICO.	Recolección de sangre de cordón umbilical para futuros tratamientos de patologías hematológicas.
RESULTADOS.	Dos obstetras, el director de un banco de células madre y un miembro de banco público, propusieron establecer un límite de volumen de UCB recolectado para una muestra de calidad para tratar futuras patologías. Una obstetra mencionó sobre el beneficio para el recién nacido sobre la recolección de células de cordón. Finalmente se optó por un compromiso de al sentir el pulso del cordón, pinzado y realizar un manejo mixto. Los participantes dudaron sobre la evidencia y aplicación de esta.
CONCLUSIÓN.	Este estudio sugiere que políticas públicas deberían interesarse sobre la demanda de UCB de calidad y brindar la información necesaria para esto. También se concluyó en base a la necesidad de la recolección de UCB y su calidad, tanto en las obstetras como las personas encargadas en bancos de sangre, ya que esto más allá de un tema comercial, es sobre el beneficio a futuro de la disponibilidad de estas células en los bancos de sangre.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS”.	
TÍTULO.	Cord-Blood Engraftment Using an Enhanced Dual-Conditioning Regimen for Malignant

	Hematologic Diseases.
PAÍS.	China
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Explorar un régimen de acondicionamiento más eficaz para el trasplante de sangre de cordón umbilical para tratar neoplasias hematológicas.
TAMAÑO MUESTRAL.	42 pacientes consecutivos con leucemia, síndrome mielodisplásico o linfoma recibieron el régimen
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre hematopoyéticas
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Criterios de elegibilidad: Se incluyeron pacientes menores de 38 años con leucemia, síndrome mielodisplásico (MDS) o linfoma. Los pacientes no debían tener un donante compatible de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Se utilizaron cordones umbilicales compatibles con el paciente en términos de HLA, con una puntuación de coincidencia de 4/6, 5/6 o 6/6, HLA-A y HLA-B a nivel de antígenos y HLA-DRB1 a nivel de alelo. Régimen de Acondicionamiento y Profilaxis de injerto contra huésped: El régimen incluyó una combinación de busulfano (BU), fludarabina (Flu), y citarabina (Ara-C) en días específicos. Además, se administró ciclofosfamida (CY) como parte del régimen CY200. La profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped incluyó ciclosporina y micofenolato de mofetilo. Cuidados de Apoyo: Los pacientes se mantuvieron en aislamiento con filtración de aire de alta eficiencia. Se implementaron medidas de prevención de infecciones bacterianas y fúngicas. Se administraron antibióticos de amplio espectro durante la neutropenia. Se utilizó el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para estimular la producción de neutrófilos. Se administró tratamiento preventivo contra el citomegalovirus (CMV) con ganciclovir y aciclovir. Definiciones y Quimerismo: Se definieron el tiempo hasta el injerto de neutrófilos y el tiempo hasta el injerto de plaquetas. Se utilizó la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) como medidas de resultados. El quimerismo se evaluó en sangre periférica o médula ósea, y el quimerismo completo del donante se definió como la presencia de más del 95% de hematopoyesis del donante.
USO TERAPÉUTICO.	Neoplasias hematológicas y enfermedades benignas.
RESULTADOS.	Las tasas de supervivencia para los 42 pacientes fueron del 75.3%, cinco pacientes murieron a causa de complicaciones relacionadas con el trasplante, cuatro pacientes experimentaron la recaída de su enfermedad con una incidencia del 9.52% y el régimen de doble acondicionamiento utilizado logró un enlazamiento rápido de los neutrófilos y una alta tasa de quimerismo completo en los pacientes.
CONCLUSIÓN.	Según los resultados se concluyó que proporcionar un régimen de acondicionamiento doble durante el trasplante de sangre de cordón umbilical si genera un resultado beneficioso para los pacientes, pero aún no del todo al considerar la tasa de muerte o las recaídas de estos, por lo que aún son necesarios realizar estudios adicionales con un mayor alcance de pacientes para así observar verdaderos resultados y mejorar la supervivencia de los pacientes una vez iniciado el tratamiento

FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	WEB OF SCIENCE.
-----------------------	-----------------

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS".	
TÍTULO.	Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Diseases in Patients Over 15 Years Old: Long-term Experience at the Pontificia Universidad Católica de Chile.
PAÍS.	Chile
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Analizar la supervivencia y la mortalidad con respecto al trasplante de sangre de cordón umbilical como tratamiento para neoplasias hematológicas y enfermedades benignas.
TAMAÑO MUESTRAL.	29 pacientes con neoplasias hematológicas
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Selección de pacientes: Se incluyeron pacientes mayores de 15 años que se sometieron a un trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical simple (SUCB) o doble (DUCB) entre 2003 y 2012 en la Pontificia Universidad Católica de Chile para el tratamiento de diversas enfermedades hematológicas y benignas. Regímenes pretrasplante: En todos los pacientes con condiciones hematológicas que requerían un trasplante y que no tenían un donante compatible, se realizó una búsqueda de donante no emparentado (URD). Se utilizaron regímenes de acondicionamiento consistió en fludarabina 25 mg/m²/d intravenoso (IV) desde los días -8 a -6, ciclofosfamida 60 mg/kg/d IV desde los días -7 a -6 y radioterapia de cuerpo entero 165 cGy dos veces al día en los días -4 a -1. El RIC consistió en fludarabina 40 mg/m²/día IV desde los días -6 a -2, ciclofosfamida 50 mg/kg/d IV el día -6 y radioterapia de cuerpo entero 200 cGy el día -1 o de según los criterios establecidos y radioterapia de cuerpo entero. Infusión de unidades de cordón umbilical: Se realizaron infusiones secuenciales después de la descongelación, las unidades de sangre de cordón umbilical se diluyeron en dextrán-albúmina e infundieron secuencialmente en el caso de trasplantes de doble unidad, con un intervalo de <30 minutos entre el final de la primera unidad y el inicio de la segunda unidad. Profilaxis de injerto contra huésped: Se administró ciclosporina 2.5 mg/kg dos veces al día (BID) desde el día -3 hasta el día +100 y micofenolato mofetilo 1.5 g BID desde el día -3 hasta el día +30. Todos los pacientes recibieron filgrastim 300 mg IV desde el día 1 hasta el injerto de neutrófilos. Profilaxis de enfermedades infecciosas: Se utilizaron varios medicamentos para la prevención de infecciones bacterianas, fúngicas y virales, con levofloxacino 500 mg una vez al día (QD) desde el día -1 hasta la recuperación de neutrófilos o neutropenia febril, aciclovir 400 mg tres veces al día (TID) desde el día -1 hasta el día +365, fluconazol 200 mg QD desde el día -1 hasta el día +100 y trimetoprima-sulfametoxazol QD tres veces por semana a partir de la recuperación de neutrófilos hasta el día +365. Definiciones: Se establecieron definiciones para diversos eventos y resultados, como grupos de enfermedades hematológicas, recaída, mortalidad relacionada con el trasplante (TRM), supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia global (OS), recuperación de neutrófilos y plaquetas, enfermedad injerto contra huésped aguda y enfermedad injerto contra huésped crónica. Análisis estadístico: Se utilizaron métodos estadísticos como el método de Kaplan-Meier para calcular la supervivencia y la TRM. Se aplicaron pruebas estadísticas, como la probabilidad exacta de Fisher y la prueba de Mann-Whitney, para analizar el efecto de

	diversas variables en la mortalidad y la supervivencia.
USO TERAPÉUTICO.	Neoplasias hematológicas.
RESULTADOS.	Se hizo un seguimiento de 16,7 meses, ningún paciente presentó un fallo primario o secundario del injerto, hay 12 pacientes vivos sin recaídas por la enfermedad base, la tasa de muerte al año fue del 42%, las principales causas de muerte fueron las infecciones y las recaídas.
CONCLUSIÓN.	Los trasplantes de sangre de cordón umbilical suelen ser desfavorables por lo que es difícil hacer una comparativa con respecto a los resultados, a pesar de que la tasa de muerte fue un 42%, es una buena opción para pacientes que no les ha sido posible encontrar un donante compatible, el trasplante de sangre de cordón umbilical es una buena alternativa, aun así, se necesitan más estudios para mejorar la supervivencia durante el tratamiento y mejorar la reparación inmunológica.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	WEB OF SCIENCE.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS".	
TÍTULO.	Favorable Outcomes after Single Cord Blood Transplantation for Patients with High-Risk Hematologic Diseases: A Single-Institute Retrospective Analysis
PAÍS.	Japón
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Evaluar el potencial del trasplante de cordón umbilical (TCU) en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, especialmente en pacientes de alto riesgo.
TAMAÑO MUESTRAL.	Se incluyeron 394 pacientes de 16 años o más con enfermedades hematológicas que recibieron su primer trasplante alogénico de células hematopoyéticas entre 1990 y 2018 en el Hospital Universitario de Kioto.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre hematopoyéticas
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Sangre del cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Criterios inclusión: Se incluyeron 394 receptores de unidades de sangre de cordón umbilical no emparentadas-donantes hermanos con compatibilidad de antígeno leucocitario humano o donantes no emparentados con antígeno leucocitario humano. Los donantes hermanos de antígeno leucocitario humano con compatibilidad han seguido siendo nuestra primera opción de fuente de donantes si están disponibles, seguidos de los donantes no emparentados con antígeno leucocitario humano. En ausencia de estas fuentes de donantes, se consideran los donantes no emparentados con alelos antígeno leucocitario humano-1 no compatibles. En caso de emergencia, se recurriría a unidades de sangre de cordón umbilical, seguidos de antígeno leucocitario humano-haploidénticos, en lugar de donantes no emparentados. Trasplante: De los 394 pacientes, 108 recibieron unidades únicas de unidades de sangre de cordón umbilical, 143 recibieron trasplante de médula ósea (89 injertos de médula ósea y 54 injertos de células madre de sangre periférica) y 143 recibieron trasplante de injertos de médula ósea en total.
USO TERAPÉUTICO.	Patologías hematológicas.

RESULTADOS.	Luego del trasplante de cordón umbilical, los resultados suelen ser más favorables que con un trasplante de médula ósea, ya que, en el período anterior, la supervivencia libre de recaída después del trasplante de cordón umbilical y el trasplante de médula ósea fueron comparables, mientras que, en el período reciente, la supervivencia libre de recaída después del trasplante de cordón umbilical fue significativamente mejor. Además, el trasplante de cordón umbilical persiste independiente del grado de riesgo de enfermedad, incluyendo a los pacientes de alto riesgo. Por otro lado, el riesgo de recaída fue significativamente menor en el grupo de trasplante de cordón umbilical, después del trasplante de donante no emparentado entre los pacientes con enfermedad residual mínima.
CONCLUSIÓN.	Se espera un posible efecto de injerto contra leucemia (GVL, por sus siglas en inglés) después del trasplante de cordón umbilical. Sin embargo, solo se incluyó en este estudio trasplante de sangre de cordón umbilical de una sola unidad, ya que los trasplantes de sangre de cordón umbilical de doble unidad (dUCBT) actualmente solo se encuentran en ensayo clínico en Japón. Por lo tanto, según los resultados se concluyó que el trasplante de cordón umbilical podría servir como una opción razonable para el donante, especialmente para los pacientes de alto riesgo.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD".	
TÍTULO.	Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure
PAÍS.	Irán
ESPECIE.	Roedor
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Observar el efecto del trasplante de células madre mesenquimales del cordón umbilical humano en ratones con insuficiencia ovárica prematura.
TAMAÑO MUESTRAL.	No especifica.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Tejido del cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Los ratones Hembra: Fueron divididos aleatoria en grupo control y grupo con insuficiencia ovárica Grupo control: se le inyectó solución salina normal Grupo con insuficiencia: Se les inyectó ciclofosfamida intraperitoneal. Obtención tejido del cordón: Tomado tras consentimiento del donante, se diseccionó de forma manual, para luego ser cultivado en un medio específico de células mamíferas bajo en glucosa, con penicilina en suero fetal bovino combinado con estreptomicina. Luego del cultivo, se obtuvieron colonias de célula madre mesenquimales del cordón umbilical humano, las cuales fueron analizadas con marcadores, posteriormente se incubaron para ser trasplantadas en ratones. Luego del trasplante se miden los niveles hormonales de la rata, número de folículos y observar la morfología ovárica.
USO TERAPÉUTICO.	Buscar tratamiento definitivo para la enfermedad de insuficiencia ovárica prematura en

	mujeres.
RESULTADOS.	Se observan resultados en la mejora de los niveles en la hormona antimülleriana, aumento de estrógenos, proliferación de células de la granulosa y los folículos aumentan en volumen y cantidad.
CONCLUSIÓN.	Este estudio se centró en las células mesenquimales del cordón umbilical dando resultados significativos para el aumento de folículos, los niveles de hormonas sexuales y reducir apoptosis de las células de la granulosa finalmente mejorando la función ovárica entregando un posible tratamiento para la insuficiencia ovárica prematura.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	Stem cell-secreted factor therapy regenerates the ovarian niche and rescues follicles
PAÍS.	España
ESPECIE.	Roedor y Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Comprobar la capacidad de diversas fuentes de sangre para la obtención de plasma enriquecido en células madre mesenquimales con el objetivo de preservar la fertilidad y garantizar el éxito reproductivo.
TAMAÑO MUESTRAL.	77 ratones hembra.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Sangre del cordón umbilical.
MATERIAL Y MÉTODO.	Recolección de plasma: Mediante la recolección de sangre periférica de 10 mujeres y a ellas mismas luego de un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, se extrae nuevamente sangre, también sangre de cordón umbilical de niñas recién nacidas. Posterior a este proceso se hace una centrifugación para aislar, se recolecta, se aíslan el plasma de la sangre periférica con la sangre del cordón para combinarse y almacenarse. Logrando así 3 tipos (PB sangre periférica, G-CSF tratamiento estimulante de colonias de granulocitos y UCB, sangre del cordón umbilical) de plasmas combinados, estos son activados por cloruro de calcio al 5% Ensayo de efectos regenerativos: Se dividió 7 grupos de forma aleatoria entre ratas hembra con reserva ovárica disminuida y otras con insuficiencia ovárica prematura. Se administró por vena de la cola a cada grupo 100ml de plasma de PB -PBS - Pba – G-CSFe – plasma humano UCB, en días alternados por 2 semanas. Luego del tratamiento fueron sometidos a hiperestimulación ovárica con 10UI de gonadotropina sérica de yegua, posterior a 48 hrs se administra 10 UI de gonadotropina coriónica humana para posterior apareamiento. En este proceso se sacrificaron 7 ratones por grupo. Se procesaron y analizaron un total de 6 muestras.
USO TERAPÉUTICO.	Se observa desarrollo de folículos primordiales, folículos secundarios, se restablece el número de folículos antrales tempranos y aumento de ovocitos. El grupo de ratones sacrificados logró la fertilidad a largo plazo, regenerando el estroma ovárico, aumentando la vascularización y reparando el ADN.
RESULTADOS.	Los resultados favorecieron en la proliferación celular y reducción de la apoptosis en tejido

	ovárico para desarrollo folicular, mejorando de esta forma la fertilidad.
CONCLUSIÓN.	Los factores secretados por células madre presente en el plasma son un tratamiento prometedor por los potentes efectos restauradores y regenerativos que permiten aumentar la función ovárica deteriorada.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase
PAÍS.	China.
ESPECIE.	Roedor.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Estudiar posibles intervenciones y tratamientos para reparar y mejorar el daño endometrial, mejorar el microambiente, promover la recuperación de la menstruación y mejorar la tasa de embarazo en pacientes infértiles.
TAMAÑO MUESTRAL.	128 ratas.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano
MATERIAL Y MÉTODO.	Grupos: se dividió en 4 grupos, trasplante único, doble, triple y control. El grupo trasplante único se dividió en cuatro subgrupos, uno no se sometió a ningún tratamiento, otro como grupo simulado donde se inyectó solución salina, grupo modelo con lesión endometrial y grupo post lesión inyectado con células mesenquimales. 32 ratas se dividieron en los trasplantes dos y tres veces. Tratamiento: Grupo simulado se inyectó 300 µL de solución salina, al grupo modelo se le inyectó 0.3 ml de etanol al 95%, grupo normal sin tratamiento. Para el grupo de células madre mesenquimales del cordón umbilical se trasplantó 1×10^7 en útero luego de la lesión, el grupo de trasplante único se inyectó células madre en la vena de la cola en el día 8 después de la lesión, se extirpó el útero en algunas ratas en los días 8, 16 y 24 El grupo de trasplante dos se inyectó los días 8 y 16. Para el grupo de trasplante tres se inyectó en los días 8, 16 y 24, ambos grupos seguidos de la extirpación de útero en el grupo del día 8 y otras ratas fueron experimentos de apareamiento. Células madres mesenquimales: Donadas por pacientes informados con previo consentimiento. Se obtuvieron las células madre por cultivo masivo de tejidos, para eso se abrió y se pelo la membrana superficial, extrayendo la vena y arteria umbilicales, eliminando la sangre y enjuagando con solución salina. Posteriormente se corta y coloca en placas para incubar durante 2 hrs para encajar tejido en la placa de cultivo, se añade medio y se deja entre 7 a 10 días, observando crecimiento células que se siguen cultivando de forma individual.
USO TERAPÉUTICO.	Utilizar las células madre mesenquimales del cordón como herramienta para mejorar problemas en endometrio lesionado
RESULTADOS.	En el estudio se observa, que las células madre mesenquimales del cordón umbilical restaura el grosor del endometrio y de las glándulas, mejora la implantación de embriones, alivia fibrosis causada por lesiones endometriales, promueve el crecimiento de vasos sanguíneos

	además de la proliferación de células endoteliales y regula positivamente factores antiinflamatorios para restaurar la estructura y función del útero.
CONCLUSIÓN.	Se logra determinar que las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano, tienen resultados positivos en las lesiones endometriales en ratas, dando un posible tratamiento con gran valor clínico para las mujeres.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	PUBMED.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	A Robust and Highly Efficient Approach for Isolation of Mesenchymal Stem Cells From Wharton’s Jelly for Tissue Repair.
PAÍS.	China.
ESPECIE.	Roedor.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Comparar 6 métodos existentes de aislamiento de gelatina de Wharton con un nuevo método llamado Mince-Soak-Digest (MSD) con respecto a la morfología celular, rendimiento, pureza y tasa de proliferación. Además, investigar a fondo el potencial terapéutico en ratas con lesión en el endometrio.
TAMAÑO MUESTRAL.	12 ratas.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Gelatina de Wharton.
MATERIAL Y MÉTODO.	Obtención de muestras del cordón umbilical: Se recuperaron muestras de cordón umbilical de mujeres con embarazos fisiológicos en sus cesáreas recogiendo muestras en solución salina tamponada con fósforo, más heparina, penicilina y estreptomina para su traslado. Aislamiento en el laboratorio: El cordón se transfirió a campaña de flujo, se lavó dos veces en PBS para eliminación de células sanguíneas contaminadas, el cordón se corta en segmentos de 5 cm de largo exponiendo así la vena umbilical extrayendo do vena y arterias de cada segmento separando exitosamente la gelatina de Wharton. Trasplante celular: Se asignaron aleatoriamente 12 ratas con lesiones endometriales en dos grupos, uno de control y uno de trasplante. Se les inyectó un medio de cultivo células madre mesenquimales como control. Las ratas en celo se aparearon con machos fértiles de 10 semanas de edad y luego a los 15-19 días de gestación y se examinaron los cuernos uterinos para registrar el número de embriones.
USO TERAPÉUTICO.	Reparación de tejido endometrial y recuperación de la fertilidad.
RESULTADOS.	La comparación de los diferentes métodos demostró que M1 y M2 (métodos de explante) generan números celulares similares después del cultivo y el proceso adicional de homogeneización adicional de M2 no es beneficioso para liberar más células similares de la gelatina de wharton. M3 digiere el tejido mediante colagenasa no parece ser un aislamiento fiable ya que el rendimiento celular varía significativamente entre repeticiones técnicas, además la gelatina después del tratamiento permanece con colagenasa y las células pueden quedar atrapadas dentro de ella. M4 combina la digestión con y tripsina y método de explante, generan el menor número de células. M5 y M6 son métodos enzimáticos, los cuales producen más células en comparación con los

	métodos de explante y enzimáticos. El método MSD tiene ventaja en comparación con los otros ya que genera un número de células significativamente mayor, su rendimiento es de 4 a 10 veces mayor. Destaca que las células madre mesenquimales de la gelatina de Wharton aisladas por este método tiene una tasa de proliferación comparable con M6.
CONCLUSIÓN.	En resumen, hemos establecido un enfoque robusto y altamente eficiente, "Mince-Soak-Digest", para aislar WJ-MSCs. En comparación con los métodos actuales más utilizados, MSD puede aumentar significativamente el rendimiento celular de 4 a 10 veces con alta pureza y consistencia. Y lo que es más importante las MSC aisladas tienen un potente potencial regenerativo para la reparación del tejido endometrial. En conjunto, este estudio contribuye a la estandarización del aislamiento de WJ-MSC, que asegura la abundancia de células madre mesenquimales de gelatina de Wharton y elimina las discrepancias debidas a los procedimientos de aislamiento, facilitando así la evaluación de la eficacia de las células madre mesenquimales de gelatina de Wharton en diversas aplicaciones clínicas humanas.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD".	
TÍTULO.	Umbilical cord mesenchymal stem cells (hUCMSCs) promotes the recovery of ovarian function in a rat model of premature ovarian failure (POF).
PAÍS.	China.
ESPECIE.	Roedor.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Este estudio se realizó con el fin de evaluar la eficacia del uso de células madre mesenquimales de cordón umbilical como un tratamiento preventivo para la falla ovárica prematura.
TAMAÑO MUESTRAL.	80 ratas.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Agrupación de animales: 80 ratas hembra se dividieron de forma aleatoria en 4 grupos, A, B, C y D. Las ratas del grupo A se designaron como grupo control normal, sin ningún tipo de operación o tratamiento, los grupos B, C y D recibieron una inyección de glicoproteína 3 de la zona pelúcida (pZP3) para inducir la falla ovárica prematura (FOP), el grupo B no recibió más intervenciones, al grupo C le dieron PBS en los ovarios y al grupo D se le trasplantaron células madre mesenquimales de cordón umbilical en los ovarios Fuente e identificación de células madre mesenquimales de cordón umbilical: Las células madre se cultivaron en placas de cultivo de 60mm después de ser descongeladas a baño de agua a 37°C y suspenderlas en un medio águila modificado de Delbecco (DMEM), el traspaso celular se llevó a cabo después de la confluencia celular. Modelado de falla ovárica prematura: Se administró por vía subcutánea de glicoproteína 3 de la zona pelúcida en la planta de los pies a las ratas del grupo B,C y D. Trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical: A 20 ratas del grupo D se le implantaron células madre mesenquimales de cordón umbilical y 20 ratas del grupo C fueron inyectadas con una solución salina. Observación del ciclo de estró: A todas las ratas se les realizó un frotis vaginal desde el día 0

	al 20 para realizar seguimiento de su ciclo de estro. Detección de hormonas sexuales en suero: tomaron muestras de sangre para evaluar los niveles de hormonas sexuales como, luteinizante, folículo estimulante y estradiol identificadas mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Recuento y detección de folículos ováricos mediante tinción por hematoxilina eosina: Al final de los 20 días se sacrificó a las ratas y se diseccionan los ovarios para ser estudiados el microscopio para ver su recuento folicular. Los portaobjetos se tiñeron de hematoxilina y se enjuagaron con agua corriente, luego se incubaron con una solución de etanol de ácido clorhídrico al 1% por 30 segundos, se añadió hidróxido de amonio al 1%. Después los portaobjetos se incubaron con eosina por un minuto, para posteriormente observar el recuento folicular.
USO TERAPÉUTICO.	Demostrar el uso de células madre mesenquimales de cordón umbilical como un tratamiento para prevenir falla ovárica prematura.
RESULTADOS.	Al finalizar el estudio se pudo descubrir que las células madre mesenquimales de cordón umbilical se diferenciaron en mesodermo, osteoblastos, condrocitos, músculo esquelético, entre otros. Todas las ratas presentaron un ciclo estral completo, esto demostró que el trasplante mejora los trastornos del ciclo sexual. También así se vio un aumento en los niveles de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) y la cantidad de folículos presentes en los ovarios de las ratas.
CONCLUSIÓN.	Este estudio demostró que el uso de células madre mesenquimales de cordón umbilical son una terapia que previene de manera eficaz la falla ovárica prematura, por medio de la capacidad de diferenciación de estas células, la mejora en los ciclos estrales, el aumento de los folículos y la mejora de los niveles de las hormonas folículo estimulantes y luteinizante.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	WEB OF SCIENCE.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD".	
TÍTULO.	HucMSC-Derived Exosomes Mitigate the Age-Related Retardation of Fertility in Female Mice.
PAÍS.	China.
ESPECIE.	Roedor.
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Analizar efectos estimulantes de los exosomas derivados de células madre mesenquimales de cordón umbilical en la reserva ovárica y calidad de los ovocitos favoreciendo la fertilidad en ratones hembra envejecidas.
TAMAÑO MUESTRAL.	30 ratas.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Recolección de animales de experimentación: Se utilizaron ratones de laboratorio de Vital River Laboratories en Beijing, China. Los ratones se mantuvieron bajo condiciones controladas de luz, temperatura y acceso a alimentos y agua. Todos los procedimientos con animales fueron aprobados por el Comité de Ética de Experimentos con Animales de la Universidad Médica de Nanjing. Se emplearon diferentes cepas y edades de ratones para diversas etapas del estudio,

	incluyendo hembras y ratones hembra de 10 meses de edad. Se recolectaron ovocitos de hembras para la fertilización in vitro. Los ratones machos adultos se utilizaron como donantes de esperma en el proceso de fertilización in vitro. Los experimentos de apareamiento se llevaron a cabo con ratones machos adultos de la misma cepa. Aislamiento y cultivo de células madre mesenquimales de cordón umbilical: Se recolectaron cordones umbilicales frescos de madres al momento del parto bajo consentimiento. Los tejidos del cordón umbilical se lavaron con una solución de buffer fosfato salino (0.01 M, pH 7.4) que contenía 100 U/ml penicilina y 100 mg/ml estreptomina y se cortaron en pequeños trozos de (1 mm³). Estos se sembraron en placas y se cultivaron en un medio de cultivo DMEM/F-12 con un 10% de suero bovino fetal, penicilina y estreptomina al 1%, a una temperatura de 37 °C con un 5% de CO₂. El medio de cultivo se cambió cada 2 días hasta que las células crecieron y mostraron una adherencia del 70% al 80%, las células adherentes se pasaron utilizando tripsina al 0.25% y EDTA al 0.02%. Se utilizaron pasajes de 3 a 7 de células madre mesenquimales de cordón umbilical para aislar los exosomas. Se evaluó el perfil fenotípico de estas mediante análisis de citometría de flujo utilizando anticuerpos que marcaban los siguientes: CD44, CD73, CD90, CD105 (marcadores positivos) y CD11b, CD19, CD34, CD45, antígeno leucocitario humano (HLA)-DR/DQ (marcadores negativos). Las células se diferenciaron en diferentes tipos celulares utilizando medios de diferenciación osteogénico, adipogénico, condrogénico, y se identificaron mediante la tinción con rojo alizarina, rojo aceite y azul alcian. Aislamiento y la caracterización de los exosomas derivados de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano: Cuando las células alcanzaron un 60% - 70% de confluencia en el cultivo, se retiró el medio de cultivo y se lavaron con buffer fosfato salino tres veces y se cultivaron con medio condicionado durante un período de 48 horas. Después se llevaron a cabo una serie de centrifugaciones para eliminar las células muertas, residuos celulares y vesículas extracelulares grandes. Esto incluyó centrifugaciones a 500 x g durante 10 minutos, 2,000 x g durante 20 minutos y 12,000 x g durante 30 minutos. Luego se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0.22 micrómetros, los sobrenadantes resultantes se sometieron a un ultracentrifugado a 120,000 x g durante 2 horas utilizando una máquina eléctrica para aislar los exos. Los pellets resultantes se suspendieron y se lavaron nuevamente mediante otro ultracentrifugado a 120,000 x g durante 2 horas. Los exosomas producidos se diluyeron finalmente en 150 mL de buffer fosfato salino. Para caracterizar los exosomas, se midió su tamaño y concentración de partículas mediante análisis de Tamaño de Partículas por Nanopartículas. Todos estos procedimientos se llevaron a cabo a una temperatura de 4°C. Los pellets de exos obtenidos por ultracentrifugación se suspendieron y fijaron en 100 mL de glutaraldehído al 2.5% durante la noche a 4°C. se depositaron en una rejilla de cobre con recubrimiento de carbono y se tiñeron con acetato de uranilo al 2% durante 2 minutos. Después de lavar con agua ultrapura, la rejilla se examinó utilizando un microscopio electrónico de transmisión. Captación de exosomas derivados de células madre mesenquimales por los Ovarios Recién Nacidos en Cultivo: Los pellets de exosomas obtenidos mediante ultracentrifugación se suspendieron en un tinte de etiquetado fluorescente verde, que se realizó a temperatura ambiente. Luego, se bloquearon los exosomas marcados con una solución de 1% de albúmina sérica bovina en buffer de solución fosfato. Después se aplicó otra ronda de ultracentrifugación durante 2 horas a 120,000 x g para eliminar el tinte no conjugado y asegurar que solo los exosomas estuvieran marcados, estos se agregaron al medio de cultivo y se incubaron con los ovarios recién nacidos durante diferentes intervalos de tiempo, incluyendo 3, 6, 12 y 24 horas, se utilizó heparina sódica a 5,000 IU/mL para prevenir resultados falsos positivos. Después del tratamiento, se recolectaron los ovarios y se fijaron en formaldehído al 4% para preparar secciones congeladas. Para observar la captación de los exosomas, los núcleos celulares se tiñeron con Hoechst 33342 a una concentración de 0.01 mg/mL. Se calculó la intensidad relativa de fluorescencia (en verde) mediante un microscopio de barrido láser confocal. Aislamiento de los ovocitos primordiales de los ovarios recién nacidos: Se recolectaron los ovarios cuidadosamente, retirando las trompas de Falopio y la bolsa ovárica, en una solución salina balanceada de Hank, libre de calcio y magnesio. Estos se transfirieron a una solución salina balanceada de Hank que contenía un 0.25% de tripsina, 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y un 0.01% de DNasa I, y se incubaron a 37°C durante 8
--	---

	minutos con agitación suave. Después de retirar el sobrenadante, los ovarios se lavaron inmediatamente dos veces con HBSS. Luego, los ovarios se transfirieron a un medio DMEM/F-12 suplementado con un 0.05% de colagenasa IV durante 10 minutos con pipeteo frecuente hasta que los tejidos se dispersaron por completo. La mezcla de células y ovocitos se lavó dos veces y se cultivó en una placa de cultivo de tejido de 6 cm durante 4 horas para permitir que las células somáticas se adhirieran al plástico. El medio de cultivo que contenía los ovocitos no adheridos se centrifugó para recoger los ovocitos. Estos se suspendieron en un nuevo medio DMEM/F-12 suplementado con 3 mg/mL de albúmina sérica bovina, 100 U/mL de penicilina y 100 mg/mL de estreptomina, y se dejaron en ayuno durante 12 horas antes del tratamiento con los exosomas derivados de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano, ya sea con o sin diferentes inhibidores de PI3K o mTOR. Los ovocitos de cada grupo se recogieron para análisis adicionales después de 24 horas de tratamiento. Maduración y fertilización in vitro: Los ovocitos en estadio de vesícula germinal se recolectaron de ovarios trasplantados y se cultivaron en medio M2 a 37°C bajo aceite mineral en una atmósfera de 5% de CO₂. Después de 16 horas de incubación, se evaluó la proporción de ovocitos maduros en estadio de metafase II en comparación con los ovocitos de vesícula germinal. Los ovocitos metafase II maduros se recogieron para estudios morfológicos e inmunofluorescencia. Las ratonas receptoras, 18 días después del trasplante de ovarios, recibieron una inyección única de 5 UI de hCG, los ovarios trasplantados se recolectaron 14 horas después y se trató con un medio M2 que contenía un 0.1% de hialuronidasa. Los ovocitos MII se obtuvieron directamente mediante punción mecánica con agujas finas. Los ovocitos de vesícula germinal y MII de control se recolectaron de ratones en el día 25 después de superovulación con inyecciones de gonadotropina sérica de yegua gestante (PMSG) y hormona gonadotropina coriónica. Los ovocitos Metafase II se colocaron en un medio con espermatozoides. Después de 6-8 horas de incubación, se evaluó la fertilización mediante la presencia de pronúcleos claros. Los cigotos con pronúcleos claros se transfirieron a un nuevo medio HTF y se mantuvieron durante la noche hasta llegar al estadio de dos células. Los embriones de dos células se cultivaron en pequeñas gotas de medio KSOM hasta llegar al estadio de blastocisto. El desarrollo embrionario se evaluó mediante la proporción de embriones de dos células en relación a los cigotos y la proporción de blastocistos en relación a los cigotos. Inyección Intrabursal y Prueba de Fertilidad: Los ratones fueron anestesiados con tribromoetanol. Se hicieron dos pequeñas incisiones en el peritoneo para exponer los ovarios y se preparó una solución con 10 mg de exosomas de células madre mesenquimales o solución buffer fosfato salino y se inyectó en el tejido adiposo de la bolsa ovárica utilizando una aguja de insulina. Los ovarios se recolectaron 3 semanas después para evaluar el desarrollo folicular. Luego, se realizaron experimentos de prueba de fertilidad inyectando células madre mesenquimales de cordón umbilical humano-exos o PBS en las bolsas ováricas bilaterales y apareando a las hembras con machos fértiles de la misma cepa 3 semanas después. Las pruebas de apareamiento se llevaron a cabo durante 4 meses y se registró el número de crías entregado por hembra semanalmente para trazar una curva reproductiva. Al final de la prueba, se obtuvieron ovocitos Metafase II de ratones en ambos grupos con superovulación. Luego se llevaron a cabo análisis de PCR cuantitativa en tiempo real para cuantificar la expresión de ARN mensajeros y ARN pequeños no codificantes (miARN) en los ovocitos y los ovarios, para después realizar una inmunohistoquímica para detectar y visualizar proteínas específicas en secciones de tejido.
USO TERAPÉUTICO.	Infertilidad – reserva ovárica disminuida
RESULTADOS.	Al ser trasplantados los exosomas de células madre mesenquimales de cordón umbilical en ratas hembras de edad avanzada se observó efectos similares a la reserva ovárica junto con una mejora significativa de la calidad de los ovocitos, ya que, 40% de los ovocitos ovulados en los ratones de control tenían una morfología anormal, mientras que el porcentaje disminuyó al 20% en los ratones tratados, así demostró efectos beneficioso en la disminución relacionada con la edad de la fertilidad y calidad de los ovocitos.
CONCLUSIÓN.	En conclusión, este estudio nos demuestra una relación directa del trasplante de exosomas de células madre mesenquimales de cordón umbilical con la regulación y activación de folículos disfuncionales. Además de mejorar su calidad, esto puede significar un nuevo

	enfoque como posible tratamiento para la fertilidad en relación con la reserva ovárica disminuida, pero, aun así, son necesarios más estudios para corroborar la efectividad de este tratamiento.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	Mesenchymal Stem Cell Therapy Using Human Umbilical Cord in a Rat Model of Autoimmune-Induced Premature Ovarian Failure
PAÍS.	China
ESPECIE.	Roedor
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Analizar el uso de las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano como terapia celular para la insuficiencia ovárica prematura en ratas.
TAMAÑO MUESTRAL.	120 ratas
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Recolección de animales: Se utilizaron 120 ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley de 8 semanas de edad. Aislamiento y Cultivo de Células Madre Mesenquimales de Cordón Umbilical: Las células madre mesenquimales se descongelaron y se cultivaron en un medio específico. Se realizaron pruebas de identificación de estas células, incluyendo marcadores positivos y negativos, se indujo la diferenciación en células osteogénicas, adipogénicas y condrogénicas. Antígeno Ovárico: Se recolectaron tejidos ováricos de las ratas y se procesaron para obtener proteínas ováricas. Las proteínas se liberaron mediante pulverización ultrasónica. Modelo de Rata con insuficiencia ovárica prematura: Se estableció un modelo de insuficiencia ovárica prematura en las ratas mediante inmunización con antígeno ovárico. Trasplante de Células Madre mesenquimales: Dos semanas después de la inyección de antígeno ovárico, se realizaron los trasplantes a diferentes concentraciones en grupos de ratas del modelo de insuficiencia ovárica prematura. Examen de los Ciclos de celo de las ratas: Se examinaron para evaluar el efecto del tratamiento y se determinaron las etapas del ciclo de celo en función de las características de las células vaginales. Análisis Hormonal: Se recolectó sangre de las ratas para medir los niveles séricos de estradiol (E2), progesterona (P4) y hormona antimülleriana (AMH), a través de kits ELISA para las mediciones. Tinción Inmunohistoquímica de PCNA: Se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica para evaluar la proliferación celular en el tejido ovárico. Se prepararon secciones de tejido, se realizaron etapas de desparafinado y reparación térmica del antígeno, y se utilizaron anticuerpos específicos. Se realizó una tinción con DAB y hematoxilina, y se observaron las secciones con microscopía de fluorescencia. Ensayo de Apoptosis: Se detectó la apoptosis celular mediante un ensayo de muerte celular in situ (TUNEL). Las secciones de parafina se prepararon, se incubaron con proteinasa K y se utilizaron nucleótidos marcados con fluoresceína para detectar el ADN fragmentado de las células apoptóticas. qRT-PCR: Se extrajo ARN total del tejido ovárico y se utilizó para la síntesis de ADN. Se diseñaron cebadores y sondas para analizar la expresión de genes específicos y así analizar

	la expresión relativa de los genes. Análisis Estadístico: Los datos se analizaron utilizando software estadístico (SPSS 23.0). Se realizaron pruebas estadísticas, como la prueba t de Student y el análisis de varianza de un factor, para comparar los resultados entre grupos y determinar la significancia estadística.
USO TERAPÉUTICO.	Insuficiencia ovárica prematura.
RESULTADOS.	Se examinaron los ciclos reproductivos de las ratas en cada grupo en un plazo de 2 semanas y se observó que el grupo de control con placebo mostró que un 20,0% de las ratas tenía ciclos regulares después del trasplante; de la dosis baja el 33,3% mostraron circulación regular después del trasplante, el grupo de dosis media, el 66,6% mostraron circulación regular después del trasplante y el grupo de dosis alta un 86,6% mostraron ciclos regulares después del trasplante, por lo que los grupos de dosis baja, media y alta presentaron aumento en comparación a el grupo control con placebo. Además, se realizó un examen histológico de tejidos ováricos después del trasplante en el que se observó el ovario que contenía una gran cantidad de folículos sanos en todas las etapas, en contraste el grupo de control con placebo mostraron ovarios atroficos y un menor número de folículos sanos, por lo que la estructura ovárica de las ratas después del trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical mejoró significativamente, al igual que sus niveles hormonales.
CONCLUSIÓN.	Podemos concluir que las células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical cumplen una función significativa como tratamiento para la insuficiencia ovárica prematura, pudiendo mejorar la fertilidad, restaurando la disfunción ovárica inducida por lesiones autoinmunitarias explorando el sistema regulador de las células madre en las ratas, pero aún no hay estudios suficientes para aprobar su realización en humanos y así comprobar su uso terapéutico.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	WEB OF SCIENCE.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA "USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD".	
TÍTULO.	Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency
PAÍS.	China
ESPECIE.	Humana
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Investigar la restauración de la función ovárica y los resultados clínicos, luego de un trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano a pacientes con insuficiencia ovárica prematura (POI), a través de seguimientos.
TAMAÑO MUESTRAL.	61 pacientes con insuficiencia ovárica prematura.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical y placenta humana.
MATERIAL Y MÉTODO.	Preparación células madre: Las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano, se aislaron y cultivaron de acuerdo con los estándares del laboratorio, luego se trasplantaron al ovario de las pacientes mediante inyección ortotópica bajo la guía de ultrasonido vaginal. Diseño del estudio clínico: Todas las pacientes recibieron el régimen estándar de sustitución hormonal con estradiol (Femoston, Pharaoh solvay-maceuticals BV, 2 mg/día) durante todo el tratamiento con células madre mesenquimales de cordón umbilical. Todas las personas incluidas en el estudio recibieron inyecciones intra ováricas de células madre mesenquimales

	de cordón umbilical. en la primera ronda de inyecciones; algunas continuaron recibiendo segundas inyecciones intra ováricas de células madre mesenquimales de cordón umbilical. Por último, algunas pacientes recibieron terceras inyecciones intra ováricas de células madre mesenquimales de cordón umbilical. Las inyecciones de células madre mesenquimales contenían 0,5×10⁷ células madre mesenquimales de cordón umbilical en 100µL de solución salina con 5% de plasma AB para ovarios unilaterales y 1×10⁷ células madre mesenquimales de cordón umbilical para ováricos bilaterales. Criterios inclusión: Se escogió una población ≤35 años de edad, con intención de embarazo; ciclo menstrual previo-muy regular; oligomenorrea o amenorrea durante al menos 4 meses con un nivel elevado de FSH>25 UI/L en dos ocasiones>4 semanas de diferencia; casada, con un marido que pudiera producir espermatozoides. Seguimiento: Un cirujano que no participó en los procedimientos de tratamiento y no conocía la asignación de las pacientes, evaluó los resultados clínicos y las evaluaciones del ensayo durante 6 meses. El desarrollo folicular se examinó mediante ecografía transvaginal los días 3 y 14 del ciclo menstrual. Si se encontraban folículos en los ovarios, se administraba HMG (Lebaode, Livzon Pharmaceutical Factory) 300 UI/día para la estimulación ovárica. El tercer día de la menstruación de cada mes se examinaron los niveles séricos de hormona antimülleriana, folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol, la función hepática, la función renal y las rutinas de los análisis de sangre. Se realizaron ecografías de ovarios, útero y mamas, ECG, análisis de sangre rutinarios, pruebas rutinarias de coagulación, hepatitis B y C, SIDA, sífilis, marcadores tumorales, función hepática y renal antes de la inscripción y 6 meses después de la terapia celular. Resultados: El criterio de valoración primario del ensayo fue el número de folículos maduros (CMM) al mes. Los resultados secundarios del ensayo incluyeron el número de folículos dominantes (DFC) y el recuento de folículos antrales (AFC) al mes; el tamaño ovárico; los niveles séricos de hormona antimülleriana, hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante y estradiol; el número de embarazos y nacidos vivos; el número de ovocitos recuperados, ovocitos madurados, ovocitos de alta calidad, altas tasas de fecundación, embarazo clínico, aborto espontáneo y nacidos vivos en los ciclos de fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides; y el número de acontecimientos adversos, como fiebre, erupción cutánea, hemorragia pélvica, cefalea, enfermedades infecciosas, neoplasias, función hepática anormal y función renal anormal.
USO TERAPÉUTICO.	Insuficiencia ovárica prematura
RESULTADOS.	Todos los pacientes mostraron un comportamiento clínico normal, sin efectos secundarios graves o complicaciones relevantes para el tratamiento. El trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical rescató la función ovárica de las pacientes con POI, como lo indica el aumento del desarrollo folicular y la mejora de la recolección de óvulos. Las pacientes con POI que experimentaron duraciones de amenorrea más cortas (< 1 año) parecieron obtener folículos maduros más fácilmente después de la terapia con células madre, y las pacientes con mejores afecciones ováricas tenían más probabilidades de obtener los mejores resultados mediante la inyección de células madre de cordón umbilical. Se obtuvo éxito en 4 partos clínicos de pacientes con insuficiencia ovárica prematura después del trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical y todos estos bebés se desarrollaron normalmente.
CONCLUSIÓN.	El resultado del ensayo clínico sugiere una posible terapia para la insuficiencia ovárica prematura mediante trasplante de células madre mesenquimales del cordón umbilical. Algunas cuestiones planteadas por la investigación actual necesitan ser abordadas o confirmadas como la duración de la eficacia de las células madre, la distinción de los casos clínicos más apropiados para esta terapia, la validación de la dosis de células madre del cordón umbilical, sin embargo, el estudio proporciona definitivamente un posible protocolo terapéutico futuro para la insuficiencia ovárica prematura y especifica ciertos principios de atención al paciente.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility.
PAÍS.	China.
ESPECIE.	Roedor
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Evaluar el potencial uso de las fibras de colágeno con células mesenquimales de cordón umbilical humano para la terapia regenerativa del endometrio dañado por las adherencias intrauterinas.
TAMAÑO MUESTRAL.	72 ratas.
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales.
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Monocultivo de células madre mesenquimales, análisis de citometría de flujo y análisis de diferenciación multipotente: Las células madre de cordón umbilical se obtuvieron de tejido ya congelado, este se sometió a un proceso de descongelación y puestas en placas de cultivo en medio Eagle modificado por Dulbecco, suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/mL y eritromicina 100 µg/mL. En el análisis de citometría de flujo se pudieron detectar ciertos marcadores, CD34 antihumano, CD45 anti humano, CD19 anti humano, CD11b antihumano, CD90 anti humano conjugado con PE/CF594 y CD105 anti humano conjugado con PE/Cy7. Para el análisis de la diferenciación adipogénica y de condroblastos, las células se incubaron en medio de diferenciación adipogénica o en medio de diferenciación condrogénica y se observó una inducción positiva mediante tinción con rojo aceite y tinción con azul Alcian. Aislamiento, cultivo y análisis de inmunofluorescencia de células del estroma endometrial humano: Las células se obtuvieron de muestras de endometrio frescas por medio de biopsia en mujeres con ciclos menstruales normales y se enjuagaron con solución salina equilibrada de Hank en hielo. Las muestras se trituraron a <1 mm 3 y se incubaron en DMEM/F12 que contenía collagenasa al 0,25 % a 37 °C durante 90 min. Los fenotipos se confirmaron mediante análisis de inmunofluorescencia, las muestras se fijaron en paraformaldehído al 4% durante 10 minutos, se impermeabilizaron con Triton X-100 al 0,2% y se bloquearon con albúmina sérica bovina al 2% por 1 hora y se tiñeron con anticuerpos anti-vimentina de conejo diluidos en BSA al 2% a 4 °C. Las secciones se incubaron con IgG anti-conejo de cabra conjugada con Alexa Fluor 488 y IgG anti-ratón de cabra conjugada con DyLight 549 diluido en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Fabricación de células madre mesenquimales de cordón umbilical : Se utilizó colágeno tipo I que se obtuvo de tendón bovino mediante digestión triptica y disolución ácida como se describió anteriormente, la solución de colágeno se inyectó en un molde de politetrafluoroetileno, se congeló a -20 °C durante 12 h y luego se liofilizó durante 24 horas para obtener fibras de colágeno. Para fabricar la unidad de células madre mesenquimales de cordón umbilical con fibras de colágeno se colocaron 50 µl de células de cordón umbilical en un segmento de CS esterilizado y se cultivaron. Caracterización de células madre mesenquimales del cordón umbilical: Las unidades de células mesenquimales de cordón umbilical con fibras de colágeno se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 24 horas, se deshidrataron con etanol graduado, se incluyeron en parafina y se seccionaron en trozos de 5 µm, esto trozos se tiñeron con hematoxilina y eosina. Las unidades se observaron mediante microscopía electrónica de barrido y la actividad proliferativa se evaluó utilizando un ensayo del kit de recuento celular-8. Efecto de células madre mesenquimales de cordón umbilical sobre la proliferación y apoptosis de HESC in vitro: Para el ensayo de proliferación celular , se sembraron células del

	estroma endometrial en una placa de 24 pocillos que contenían DMEM/F12 y se cultivaron durante 2 horas. Se colocó un inserto de poro de 0,4 µm que contenía las unidades de células madre mesenquimales de cordón umbilical con fibras de colágeno encima de la placa sembrada con células del estroma endometrial y se utilizó un ensayo CCK-8 para evaluar la proliferación. Para estudiar la apoptosis celular, se sembraron células del estroma endometrial en placas de 6 que contenían unidades de células madre mesenquimales de cordón umbilical con fibras de colágeno y se cultivaron hasta un 80% de confluencia. utilizando un procedimiento similar al ensayo de proliferación celular. Se utilizó un kit I de detección de apoptosis de anexina V de PE para evaluar la apoptosis. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA): Se utilizó este sistema para evaluar las concentraciones de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), el factor de crecimiento transformante (TGF-β1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB) para así poder cuantificarlas. Modelo de rata de daño endometrial y trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical Para las pruebas en animales, se seleccionó un grupo de 72 ratas, 9 ratas fueron designadas como grupo simulado, 18 ratas como grupo de restauración natural, que no recibió ningún trasplante de células, el grupo de 18 ratas que fueron implantadas solo con fibras de colágeno y por último un grupo de 27 ratas en las cuales se implantaron las células madre mesenquimales de cordón umbilical humano modificadas con fibras de colágeno. Esto se llevó a cabo por medio de una incisión de 3 cm en el útero de estas. Seguimiento in vivo de células madre mesenquimales de cordón umbilical implantadas: Para rastrear las células implantadas, se recolectaron los úteros de las ratas sacrificadas y se fijaron en paraformaldehído al 4% y se cortaron en trozos de 5 µm. Para el rastreo por inmunofluorescencia las muestras se congelaron en nitrógeno líquido para crioseccionamiento, los núcleos celulares se tiñeron con DAPI y se observaron utilizando un microscopio de fluorescencia. Análisis histológico e inmunohistológico: Se recogieron muestras con una longitud de 0,5 cm de los sitios de las heridas uterinas cerca del cuello uterino de las ratas, se tiñeron con HE y tricrómico de Masson, los portaobjetos se lavaron en una solución simple que contenía Tween 20 al 0,1 %, se bloquearon en BSA al 5 % durante 1 hora a temperatura ambiente y se incubaron 4 °C. Los anticuerpos primarios utilizados fueron anti-Ki67, anti-pancitoqueratina, anti-receptor de estrógeno α, receptor anti-progesterona, anti-VEGF-A, anti-TGFβ1, anticuerpos anti-PDGF-BB. Prueba de fertilidad: En la prueba de fertilidad se utilizaron un total de 60 ratas, al día 60 después del tratamiento, las ratas se aparearon con ratas macho durante 4 días y a los días 18 a 20 después de la gestación, se expusieron los úteros bajo anestesia para confirmar la presencia de embriones.
USO TERAPÉUTICO.	Restablecer la fertilidad regenerando el endometrio dañado.
RESULTADOS.	Los análisis del estudio se obtuvieron a los 18-20 días después de que las ratas se aparearon, se pudieron ver embriones de al menos 1 centímetro, la tasa de embarazo e implantación de embriones fue de un 95,0% y 90,4%. Con esto podemos decir que estas células modificadas con fibras de colágeno podrían regenerar el endometrio hasta que este sea funcional para la implantación de embriones y promover la restauración de la fertilidad.
CONCLUSIÓN.	Las células trasplantadas regeneraron la estructura y función del endometrio, en este se pudieron observar cambios como el aumento del su grosor, estructuras luminales obvias, entre otros. Podemos concluir con este estudio que existe una mejora en la restauración de la fertilidad.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	WEB OF SCIENCE.

EVIOSIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	Effects of single and multiple transplantations of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the recovery of ovarian function in the treatment of premature ovarian failure in mice
PAÍS.	China
ESPECIE.	Roedor
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Estudiar el uso de células madre mesenquimales de cordón umbilical en ratas con falla ovárica prematura provocada por la quimioterapia.
TAMAÑO MUESTRAL.	200 ratas
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre mesenquimales
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón umbilical humano.
MATERIAL Y MÉTODO.	Aislamiento y cultivo de células madre mesenquimales de cordón umbilical: Se obtuvieron muestras de cordón umbilical humano de bebés nacido por cesárea, las muestras se lavaron en una solución salina para eliminar restos de sangre, del cordón se extrajo la vena y arterias, las cuales fueron cortadas en pequeños trozos y puestas en placa Petri e incubadas a 37°C con 5% de CO₂. Para el cultivo las células se pusieron en un medio con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 0,1 mg/ml. Establecimiento del modelo y agrupación del ratón con falla ovárica prematura: Se dividieron aleatoriamente cuatro subgrupos: grupo de tratamiento simulado al cual se le inyectó solución salina; al grupo con falla ovárica prematura se les inyectaron por vía intraperitoneal fármacos quimioterapéuticos; al grupo trasplantado con células madre mesenquimales se le administraron medicamentos quimioterapéuticos y células mesenquimales de cordón umbilical; y el cuarto grupo se subdividió en 2 grupos de los cuales a uno se les trasplantó 1 unidad de células mesenquimales (1x MSC) y al segundo grupo se le trasplantaron 3 unidades (3x MSC), a estos últimos dos se le trasplantaron células mesenquimales de cordón umbilical luego de la quimioterapia. Para las pruebas se extirparon los ovarios de 5 ratones de cada grupo a los 28 y 60 días luego de la quimioterapia, y 5 ratones de cada grupo fueron sometidos a experimentos de apareamiento para pruebas de fertilidad por medio de frotis vaginales para controlar el ciclo estral. Coeficiente de órganos y tasa de embarazo: Luego de sacrificar a los ratones, sus ovarios fueron extirpados y pesados para calcular el coeficiente del órgano que es igual a el peso del ovario dividido por el peso del ratón y su resultado multiplicado por cien. Para calcular la tasa de embarazos se esperó que los ratones preñados parieran su crías, la fórmula de cálculo es el número de ratones preñados dividido por el número de ratones multiplicado por cien. Análisis inmunofenotípico: Se usó un kit de análisis de células madre mesenquimales humanas para la detección de estas, estas células se suspendieron en soluciones específicas para detectar diferentes marcadores CD90 antihumano de ratón FITC, CD44 antihumano de ratón, CD105 antihumano de ratón PerCP-Cy™5.5, CD73 antihumano de ratón APC, cóctel de control de isotipo positivo de hMSC y hMSC de PE y cócteles hMSC positivo y PE hMSC negativo, esto se llevó a cabo en un ambiente oscuro durante 30 minutos a 20 °C. Los resultados se analizaron mediante citometría de flujo. Diferenciación osteogénica: Para esto las células se sembraron en portaobjetos de 12 cámaras y se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía una solución simple al 10 %. Cuando las células alcanzaron una confluencia del 70 al 80%, el medio se reemplazó con medio de diferenciación osteogénica. Dos semanas después, la matriz extracelular calcificada se tiñó con rojo de alizarina al 2% para confirmar la diferenciación

	osteogénica. Diferenciación adipogénica: Las células se cultivaron en un medio de células mesenquimales hasta que alcanzaron el 90% de confluencia, se indujeron en un medio de inducción adipogénico durante 3 días, luego se reemplazó con un medio de mantenimiento que contenía insulina 10 μM y medio para células mesenquimales. Después de 1 semana, las gotitas de lípidos intracelulares formadas se tiñeron usando tinción con rojo aceite O. Detección ELISA de estradiol en ratones y hormona folículo estimulante: Se recolectaron muestras de sangre después de la inducción de falla ovárica, estas se incubaron durante la noche a 4 °C, se centrifugaron a 4000 rpm durante 5 minutos y se recogió el sobrenadante. Los niveles de estradiol y hormona folículo estimulante se midieron utilizando el kit ELISA Mouse E 2 y el kit ELISA Mouse FSH. Tinción histológica y recuento de folículos: Los ovarios se fijaron en paraformaldehído al 4%, se incluyeron en parafina mediante deshidratación y para luego ser cortados en trozos de 5 μm, obteniéndose cada uno cada 20 μm. Se utilizaron tres cortes por ratón para la tinción con hematoxilina y eosina. Los folículos ováricos primordiales, primarios, secundarios y maduros se observaron y contaron bajo un microscopio de fase inversa TE2000-u. Se contó el número de folículos y se determinó la clasificación y características de todas las etapas del desarrollo del folículo. Análisis inmunohistoquímico: Los cortes de ovario se desparafinaron, se hidrataron y se presurizaron por 2 minutos para determinar la antigenicidad. Luego, las muestras se incubaron con peróxido de hidrógeno al 3% durante 10 minutos para apagar la actividad de la peroxidasa endógena, se incubaron con anticuerpo anti-Ki67 o AMH antihumana de ratón en una cámara humidificada a 4 °C. Los controles negativos se incubaron con suero de cabra al 10% a 4 °C. El número de células proliferativas marcadas con Ki67 y el número total de células se contaron en al menos tres campos los se escogieron aleatoriamente, y se contaron al menos 100 células. La proporción de células en proliferación se expresó como la relación entre el número de células positivas para Ki67 y el número total de células. Para detectar la hormona antimülleriana se analizó utilizando el software ImageJ, se convirtió una imagen RGB de 24 bits en una imagen en escala de grises de 8 bits, la señal de hormona antimülleriana se expresó como la relación entre el área de tinción positiva de hormona antimülleriana y el área completa del campo de visión. Tinción de inmunofluorescencia: Las muestras de ovario y se fijaron en paraformaldehído al 4% a 4 °C y se deshidrataron con sacarosa al 30% durante 1 semana. Las células madre mesenquimales se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 15 minutos, posteriormente estas muestras se fijaron en un compuesto Tissue-Tek OCT a -80 °C y se cortaron en secciones de 7 μm de espesor a -25 °C, estas se pusieron en portaobjetos con suero de cabra al 10% durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se incubaron con anticuerpo monoclonal de ratón anti-núcleos humanos a 4 °C. Como control negativo se utilizó suero de cabra, el anticuerpo primario para evaluar la especificidad del anticuerpo, además se realizó una tinción de control negativo reemplazando el anticuerpo primario con suero de cabra normal y se usaron células de cordón umbilical como control positivo para la tinción contra el antígeno nuclear humano. Hibridación de microarrays y análisis de datos: Para esto se utilizó un kit miRNA easy Mini y así aislar el ARN total de los ovarios de tres ratones, se realizó la micromatriz de miARN, incluido el etiquetado de sondas, hibridación, escaneo de imágenes de hibridación y análisis de datos iniciales, para llevar a cabo un análisis estadístico de los datos de los microarrays. Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa: Se utilizó el método TRIzol para extraer ARN del tejido ovárico, usando un kit de transcripción inversa que transcribió de forma inversa el ADNc para la detección de ARN qRT, para la detección por PCR se establecieron tres orificios replicados paralelos para cada ratón y se seleccionaron cinco muestras.
USO TERAPÉUTICO.	Uso de células madre de cordón umbilical para mitigar los efectos de la FOP y mejorar la función del ovario restableciendo la fertilidad.
RESULTADOS.	Las células madre mesenquimales luego del trasplante lograron que los índices de fertilidad se vieran mejorados significativamente, dentro de los hallazgos se encontró que la función ovárica y el desarrollo folicular se vieron mejoradas y la tasa de embarazo en ratones con falla ovárica prematura se vio aumentada.

CONCLUSIÓN.	Según los resultados indicados en el estudio las células mesenquimales de cordón umbilical pueden restaurar la estructura del tejido ovárico lesionado y su función en ratones FOP inducidos por quimioterapia mejorando la fertilidad.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA “USO TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL HUMANO EN INFERTILIDAD”.	
TÍTULO.	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Premature Ovarian Insufficiency in Rats
PAÍS.	China
ESPECIE.	Roedor
OBJETIVO DE ESTUDIO.	Explorar la viabilidad y eficacia del trasplante de células madre mesenquimales de cordón umbilical para el tratamiento de la Insuficiencia ovárica prematura en un modelo de rata.
TAMAÑO MUESTRAL.	48 ratas hembra adultas
TIPO DE CÉLULAS MADRE UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	Células madre embrionarias
FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE.	Cordón Umbilical
MATERIAL Y MÉTODO.	Modelos animales: Se proporcionó cuarenta y ocho ratas hembra adultas que pesaban 200 ± 10 g. Estos animales se mantuvieron bajo control de luz (ciclos de luz/oscuridad de 12 h cada uno) a 22 ± 2 °C de temperatura ambiente y 55%-60% de humedad. Después de una semana de aclimatación, las 48 ratas se dividieron en dos grupos: (1) un grupo modelo (n = 36), donde los animales recibieron una inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de ciclofosfamida el primer día y posteriormente 8 mg/kg/día durante 14 días consecutivos; y (2) un grupo de control (n = 12), donde los animales recibieron una inyección intraperitoneal de solución salina normal al 0,9% . Trasplante de células madre: Después de dos semanas de modelado, se inició el tratamiento de trasplante de células. La preparación de células madre de cordón umbilical humano y los materiales y muestras relacionados se obtuvieron de S-Evans Bioscience. Además, 36 animales en el grupo modelo fueron igualmente aleatorizados en tres grupos: un grupo de insuficiencia ovárica prematura, un grupo de células madre de cordón umbilical intravenoso y el último se inyectaron las células madre en ovario. Observación de peso: Se pesaron las ratas los días 0, 7, 14 y 28 después de la inyección de Ciclofosfamida y se observaron cambios en el peso corporal antes y después de la administración del fármaco. Examen del ciclo del estral de la rata: Se tomaron frotis vaginales de ratas diariamente alrededor de las 8:00 a.m. y se observó el ciclo estral. Los pasos específicos fueron los siguientes: a, presionar la espalda de la rata y levantar la cola; b, insertar un hisopo de algodón humedecido con cloruro de sodio al 0,9% en la vagina de la rata hasta una profundidad de aproximadamente 1 a 2 cm, girar el hisopo suavemente antes de retirarlo y esparcir uniformemente las células vaginales exfoliadas en un portaobjetos de vidrio limpio; y c, secar el frotis al aire de forma natural y luego realizar una tinción de Papanicolaou. Experimento de tratamiento: Dos semanas después del trasplante de células madre, las ratas utilizadas para el experimento de tratamiento fueron sacrificadas. Se tomó una muestra de sangre de la vena cava inferior y se extirparon ambos ovarios. Localización de Células Madre: Estas se ubicaron en tejido ovárico de las ratas a través de la inmunohistoquímica
USO TERAPÉUTICO.	Tratamiento para insuficiencia ovárica prematura

RESULTADOS.	Efecto del trasplante de células madre del cordón umbilical humano sobre el peso corporal en las ratas: El peso en el grupo de control en diferentes días aumentó de manera constante y se encontraron significados en los grupos de insuficiencia ovárica prematura, en el de células madre inyectadas en sangre y en el grupo de células madre inyectadas en ovario después del trasplante ($p > 0,05$ vs. grupo control). Cambio en el nivel hormonal sérico después del trasplante de células madre de cordón umbilical: Se encontraron diferencias significativas entre los grupos control, para las hormonas Folículo estimulante, Luteinizante y Estradiol 2. Los niveles séricos de Estradiol 2 disminuyeron significativamente, y los niveles séricos de Folículo estimulante y Luteinizante aumentaron significativamente en el grupo de insuficiencia ovárica prematura en relación con los controles
CONCLUSIÓN.	Se ha demostrado que las células madre de cordón umbilical pueden mejorar significativamente el estado anormal de los niveles hormonales en ratas con Insuficiencia ovárica prematura, promover el crecimiento y desarrollo de los folículos, e inhibir la atresia folicular excesiva y la apoptosis de las células de la granulosa. Las células madre de cordón umbilical humano deben considerarse una valiosa fuente de células madre que pueden utilizarse para restaurar el potencial de fertilidad.
FUENTE BIBLIOGRÁFICA.	SCOPUS

DISCUSIÓN

Existen diferentes orígenes para obtener células madre mesenquimales, a lo largo del tiempo la médula ósea ha sido considerada como la fuente principal, sin embargo, según el estudio de (Lai et al., 2020) hoy en día se pueden aislar a partir de distintos tejidos adultos como médula ósea, tejido adiposo, sangre menstrual, pulpa dental y sangre de cordón umbilical. En este sentido, destacan las células madre de cordón umbilical humano siendo fáciles de obtener sin necesidad de un procedimiento invasivo, además de presentar una proliferación celular más rápida (Lai et al., 2020). Se analizaron distintos artículos científicos, donde se describen aspectos morfológicos y funcionales de las células madre de cordón umbilical, y además se estudiaron aspectos generales de su uso terapéutico en enfermedades hematológicas e infertilidad.

Borghesi et al., 2013 y Thaweesapphithak et al., 2019, mencionan que las células madres mesenquimales poseen una morfología alargada, delgada, con cuerpos celulares pequeños y forma de huso. Las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano exhiben una morfología típica de células madre mesenquimales. Además, estas células tienen la notable capacidad de proliferar rápidamente en respuesta a su entorno, lo que nos permite verificar la eficacia de estas células al lograr una mayor producción en un período de tiempo menor. Por ende, esto demuestra que estas células son un nuevo recurso prometedor para diversos tratamientos (Borghesi et al., 2013; Thaweesapphithak et al., 2019).

Las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano tienen múltiples funciones, Yan et al., 2020 y Fazzina et al., 2015, coinciden señalando que gracias a las propiedades de inmunomodulación, regeneración de tejidos, su capacidad para liberar citoquinas y factores de crecimiento, así como también la facultad de localizar los tejidos dañados, con isquemia o inflamación; estas células permiten promover la angiogénesis y por tanto reparar los tejidos, reafirmando su potencial para la medicina regenerativa (Yan et al., 2020; Fazzina et al., 2015).

Por otro lado, los estudios de Ding et al., 2013 y Li et al., 2015, analizaron diferentes sitios de extracción de células madre del cordón umbilical humano para utilizarlas en el trasplante en humanos. El primero corresponde a la gelatina de Wharton, tras la

eliminación de la membrana del cordón umbilical. En segundo lugar, las células madre se obtuvieron mediante una venopunción directa en la vena umbilical inmediatamente después del parto (Ding et al., 2013) y (Li et al., 2015). Sin embargo, Lai et al., 2020 y Rhéaume et al., 2022, señalan que no existen procedimientos uniformes para recolectar, almacenar y entregar estas células; tampoco hay protocolos estandarizados para la preparación de derivados de sangre de cordón umbilical en cuanto a las concentraciones de factores de crecimiento agregadas al medio de cultivo para favorecer su proliferación. Por lo tanto, es crucial enfocarse en estos puntos para garantizar que todos los usuarios que accedan a esta oportunidad lo hagan de manera segura, igualitaria y sin enfrentar mayores inconvenientes (Lai et al., 2020; Rhéaume et al., 2022).

Luego de la obtención de estas células debemos utilizar distintos métodos de aislamiento. Según Fazzina et al., 2015, existen 2 métodos: la disociación manual y la disociación semiautomática. En este estudio se obtuvo como resultado que el método con mayores beneficios es el método semiautomático, dado que es más rápido en el periodo de incubación de las células teniendo un tiempo límite de 1 hora y 30 minutos, en comparación con el método manual este tarda 2 horas 30 minutos para homogeneizar el tejido del cordón umbilical. Además, posee una filtración más rápida y sencilla, lo cual es sumamente importante desde la perspectiva de los bancos de sangre, ya que se necesita maximizar el rendimiento sin alterar las características y funciones de las células madre (Fazzina et al., 2015). En contraste, en el estudio de Iftimia-Mander et al., 2013, se compararon diversos métodos de aislamiento celular, siendo la digestión enzimática y el cultivo de explantes los más destacados. Los resultados indicaron que la digestión enzimática supera al método de explante en términos de utilidad, mostrando un rendimiento celular superior. Se observaron diferencias significativas en la proliferación celular entre los dos métodos, mientras que, en cuanto al potencial de diferenciación, no se encontraron diferencias importantes (Iftimia-Mander et al., 2013). Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar más investigaciones en el campo del aislamiento celular, con el objetivo de establecer procedimientos estandarizados, lo cual es esencial para garantizar un rango seguro y minimizar las diferencias en los trasplantes de células madre del cordón umbilical, asegurando así una extracción uniforme y segura para los pacientes.

En esta revisión se realizó un análisis de diversos estudios llevados a cabo en humanos en los que se describe la eficacia del uso terapéutico de las células madre de cordón umbilical para diversas enfermedades, incluyendo aquellas que afectan al sistema hematológico, de las cuales destacamos la leucemia mieloide aguda, síndromes mieloplásicos y anemia aplásica grave (Wada et al., 2021.).

Ding et al., 2022, Ramirez et al., 2013, Rafii et al., 2016 y Wada et al., 2021, estudiaron un régimen de acondicionamiento más eficaz para el trasplante de células madre de cordón umbilical, con el fin de mitigar los efectos producidos por estas patologías, y así evitar las recaídas post trasplantes (Ding et al., 2022; Ramirez et al., 2013; Rafii et al., 2016; Wada et al., 2021).

Ding et al., 2022, realizó dos acondicionamientos, en primer lugar realizó el régimen fludarabina - busulfan - citarabina, el cual consiste en administrar cuatro dosis de 0.8 mg/kg de busulfán, para un total de 14 dosis, fludarabina en dosis de 30 mg/m²/d y citarabina en dosis única de 2-4 g/m²/d por vía intravenosa, el segundo régimen de acondicionamiento dual mejorado consistió en la administración de ciclofosfamida a una dosis de 50 mg/kg y una profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped, en la que se administró ciclosporina 3 mg/kg y micofenolato de mofetilo 14 mg/kg. (Ding et al., 2022). En el momento del trasplante se infundieron a los pacientes una cantidad de $5,5 \times 10^7$, por kilogramo de células nucleadas totales (Ding et al., 2022). Los resultados obtenidos indican que la tasa de supervivencia para los 42 pacientes fue de un 75.3%, cinco pacientes murieron a causa de complicaciones relacionadas con el trasplante, cuatro pacientes experimentaron la recaída de su enfermedad con una incidencia del 9.52% y el régimen de doble acondicionamiento utilizado logró una alta tasa de quimerismo completo en los pacientes, lo cual se define como un organismo formado por células procedentes de diversos individuos, para evaluar la eficacia del trasplante (Ding et al., 2022).

Por otro lado en el estudio de Ramirez et al., 2013, se realizó este proceso dividido en tres etapas, primero llevó a cabo el acondicionamiento mieloablativo con fludarabina 25 mg/m²/d, ciclofosfamida 60 mg/kg/d y radioterapia de cuerpo entero 165 cGy dos veces al día, y el acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina 40 mg/m²/día, ciclofosfamida 50 mg/kg/d y radioterapia de cuerpo entero 200 cGy según

los criterios establecidos, la segunda etapa era realizar la profilaxis de injerto contra huésped en la que administró ciclosporina 2.5 mg/kg y micofenolato mofetilo 1.5 gr. Por último, se administró la profilaxis de enfermedades infecciosas, y se utilizaron varios medicamentos para la prevención de infecciones, bacterianas, fúngicas y virales, con levofloxacino 500 mg, aciclovir 400 mg, fluconazol 200 mg y trimetoprima-sulfametoxazol QD (Ramirez et al., 2013). En este estudio se realizaron 11 trasplantes de unidades simples de cordón umbilical con un total de células nucleadas infundida $4,2 \times 10^7$, 17 trasplantes de doble unidad de células de cordón umbilical con un total de células nucleadas de $4,4 \times 10^7$, trasplantadas, y un trasplante de triple unidad de células de cordón umbilical de $5,2 \times 10^7$, (Ramirez et al., 2013). Para evaluar los resultados de este estudio, se hizo un seguimiento de 16,7 meses, ningún paciente presentó un fallo primario o secundario del injerto, 12 pacientes vivos sin recaídas por la enfermedad base, la tasa de muerte al año fue del 42%, las principales causas de muerte fueron las infecciones y las recaídas post trasplante. (Ramirez et al., 2013).

Rafii et al., 2016, al igual que los autores mencionados anteriormente buscó estudiar el uso de la profilaxis antes de un trasplante de células madre de cordón umbilical en pacientes con leucemia mieloide aguda, la diferencia es que este autor centró su investigación en paciente de entre 50 a 70 años, realizando un acondicionamiento de intensidad reducida acompañado de radioterapia de baja intensidad con ciclofosfamida y fludarabina, además de una profilaxis para injerto contra huésped basada en inhibidores de calcineurina, usando ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetilo (Rafii et al., 2016). En el momento del trasplante se dividieron en tres grupos etarios, de 50 a 59 años se infundieron 76 pacientes con doble unidades de sangre de cordón umbilical de 584 por kilogramo de células nucleadas totales y 24 pacientes con 182 unidades simples de sangre de cordón umbilical por kilogramo de células nucleadas totales, de los 60 a 69 años se infundieron 79 pacientes con doble unidades de sangre de cordón umbilical de 454 por kilogramo de células nucleadas totales y 21 pacientes con 119 unidades simples de sangre de cordón umbilical por kilogramo de células nucleadas totales y de los 70 o más años se infundieron 75 pacientes con doble unidades de sangre de cordón umbilical de 47 por kilogramo de células nucleadas totales y 12 pacientes con 19 unidades simples de sangre de cordón umbilical por kilogramo de células nucleadas totales (Rafii et al., 2016). Para los resultados de este estudio se evaluó a pacientes de edad avanzada después de un

trasplante, obteniendo una tasa de supervivencia general y libre de enfermedad a los tres años de aproximadamente el 28% y el 30% en receptores de unidad de sangre de células madre de cordón umbilical, con tasas aceptables de mortalidad relacionadas con el trasplante de un 35% y una baja tasa de la enfermedad injerto contra huésped crónica, lo que se describe como una reacción adversa en la cual el cuerpo del receptor reconoce a las células del donante como un antígeno extraño, por lo que activa el sistema inmune tratando de eliminarlas (Rafii et al., 2016).

A diferencia de los estudios mencionados con anterioridad, en el estudio de Wada et al., 2021, buscó determinar si el trasplante de sangre de cordón umbilical es una opción viable para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas, especialmente en pacientes de alto riesgo, en comparación al trasplante de médula ósea, para este estudio se realizó un régimen de acondicionamiento mieloablativo en el cual se utilizó irradiación corporal total > 8 cGy, busulfán oral 9 mg/kg, busulfán intravenoso 7.2 mg/kg, melphalan >140 mg/m² o tiotepa 10 mg/kg (Wada et al., 2021). En el momento del trasplante se infundieron a los pacientes una cantidad de $0,72 \times 10^7$, por kilogramo de células nucleadas totales (Wada et al., 2021). Según los resultados obtenidos el trasplante de sangre de cordón umbilical suele ser más favorable debido a que la supervivencia sin recaída postrasplante fue significativamente mejor con tasas del 53,1% independiente del grado de riesgo de la enfermedad, a diferencia del trasplante de médula ósea con una tasa de supervivencia sin recaída de un 50,9% (Wada et al., 2021).

De esto podemos concluir que los estudios realizados con respecto a el acondicionamiento y profilaxis, son beneficiosos para disminuir los efectos secundarios que se presentan luego de un trasplante de células madre de cordón umbilical, como tratamiento para enfermedades hematológicas, ya sea por infecciones adquiridas post trasplante o la enfermedad de injerto contra huésped, pero aún así estos estudios no han sido concluyentes en relación a los porcentajes de mortalidad y supervivencia de los pacientes, señalados con anterioridad, por lo que aún es necesario la realización de más estudios con el fin de complementar los avances médicos ya obtenidos. (Ding et al., 2022; Ramírez et al., 2013; Rafii et al., 2016; Wada et al., 2021)

En diferentes artículos sobre posibles tratamientos se analizaron variados enfoques dependiendo de las enfermedades causantes de la infertilidad. Las enfermedades encontradas en los estudios presentes en la revisión bibliográfica incluyeron insuficiencia ovárica prematura, reserva ovárica disminuida, adherencias intrauterinas y daño endometrial; donde las investigaciones fueron realizadas en roedores y solo un estudio se desarrolló en humanos.

La insuficiencia ovárica prematura afecta a innumerables mujeres en el mundo, causando amenorreas, bajos niveles de estrógeno, falta de folículos maduros y altos niveles de gonadotrofinas (Shareghi-Oskouie et al., 2021). Existen tratamientos que no son tan exitosos y es aquí donde las células madre mesenquimales pueden aportar un tratamiento más eficaz.

Un proceso que cambia durante la insuficiencia ovárica prematura es la foliculogénesis, proceso donde los folículos crecen, se desarrollan y se preparan para la ovulación, hay dos tipos de insuficiencia ovárica, la primera donde existen pocos o ningún folículo y la segunda donde hay demasiados folículos, y ambas pueden ser causadas por diferentes factores como quimioterapia, trastornos endocrinos, entre otros (Shareghi-Oskouie et al., 2021).

Lo primero que efectuaron los investigadores, fue determinar la fuente de obtención de las células madre mesenquimales del cordón umbilical, (sangre del cordón umbilical). Según el estudio de Buigues et al., 2021, se utilizaron tres tipos de fuente para realizar el estudio: plasma de sangre periférica, plasma de sangre periférica luego de tratamiento farmacológico y sangre de cordón umbilical (Buigues et al., 2021). Otra fuente de obtención de células, es a través de tejido del cordón umbilical como se presentó en el estudio de Yang et al., 2020, donde se utilizaron exosomas derivados de la células madre mesenquimales del cordón umbilical humano. Se entiende que para distintos tratamientos de la insuficiencia ovárica las células madre mesenquimales pueden ser obtenidas tanto de la sangre como del tejido del cordón umbilical, lo que podría ser beneficioso ya que se utilizará la totalidad del cordón umbilical, dejando de ser un desecho biológico (Yang et al., 2020).

Un aspecto importante para la gran mayoría de los estudios, fue incluir el proceso de citometría de flujo, un procedimiento mediante el cual se analizan las células, sus

características y donde se identifican diferentes marcadores específicos presentes en las células. En este contexto, uno de los criterios para definir células madre mesenquimales es la expresión de ciertos antígenos o marcadores (que en baja expresión no se diferencian específicamente en tejidos mesenquimales) y la ausencia de otros antígenos hematopoyéticos, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B. Yan y Lv señalan la existencia de marcadores positivos y negativos, ya que su presencia entrega información en relación a su potencial uso terapéutico. Los marcadores positivos son aquellos que se diferencian específicamente en células madre mesenquimales y algunos de ellos son CD44, CD73, CD90 y CD105; y, los marcadores negativos son aquellos que no se diferencian específicamente para células madre mesenquimales, que por el contrario serían marcadores específicos a células madre hematopoyéticas, como CD11b, CD19, CD34, CD45 y HLADR (Yan et al., 2020; Lv et al., 2021). Según el estudio de Zhang et al., 2021, las células madre mesenquimales del cordón umbilical expresaron los marcadores positivos, y se nombran como marcadores progenitores de células mesenquimales, al igual que explican que las células madre mesenquimales de cordón umbilical pueden diferenciarse en variedades de tipos de células como mesodermo, incluidos osteoblastos, condrocitos, adipocitos, cardiomiocitos, células de músculo esquelético y células endoteliales (Zhang et al., 2021). En los estudios anteriormente mencionados, se encontró una gran cantidad de expresión de marcadores típicos/positivos de células madre mesenquimales y una baja expresión de marcadores negativos, demostrando de esta forma que las células para el trasplante poseen el potencial de diferenciación en tejidos mesenquimales (Yan et al., 2020; Lv et al., 2021; Zhang et al., 2021).

Dentro de los resultados de las investigaciones, uno de los más reiterativos fue el aumento del desarrollo folicular posterior al trasplante de células madre mesenquimales. Shareghii-Oskoue et al., 2021, observaron folículos aumentados en volumen y calidad, además del incremento de la proliferación de las células de la granulosa (Shareghi-Oskoue et al., 2021).

A su vez el estudio de Wang et al., 2020, señaló que el grupo experimental tiene gran cantidad de folículos sanos durante todas sus etapas de la foliculogénesis, por el contrario, en el grupo control de este se observaron ovarios atrofiados con menor

cantidad de folículos sanos (Wang et al., 2020). En esta misma línea, el estudio de Zhang et al., 2022, observó una gran cantidad de folículos primarios y secundarios al igual que de folículos antrales antes de la ovulación (Zhang et al., 2022).

Según los estudios analizados, se describen cambios positivos en cuanto a un aumento de desarrollo folicular a través del trasplante de células madre mesenquimales, lo cual favorece la recuperación de la fertilidad en roedores con insuficiencia ovárica prematura (Wang et al., 2020; Zhang et al., 2022).

El estudio de Yang et al., 2020, fue el único encontrado con resultados enfocados a los ovocitos, donde se describe que el 40% de los ratones con insuficiencia ovárica prematura, fueron diagnosticados con ovocitos anormales. Luego del trasplante de células madre mesenquimales del cordón, se observó que hubo una disminución al 20% de los ratones con insuficiencia ovárica (ovocitos anormales). Demostrando así que el trasplante benefició a las ratas que presentaban la enfermedad (Yang et al., 2020).

En ratas con insuficiencia ovárica se evidenció una disminución de las hormonas sexuales como estrógeno y progesterona debido a la enfermedad, sin embargo posterior al trasplante de células madre mesenquimales se observó una expresión elevada de los niveles hormonales. Según el artículo de Wang et al., 2020, hubo un aumento en los niveles de estradiol, hormona antimulleriana y en la progesterona (Wang et al., 2020). En cambio, en el estudio de Yan et al., 2020, solo se observó una elevación de los niveles de hormona antimulleriana. El aumento en la concentración de estas hormonas, señala un cambio positivo con el tratamiento con células madre mesenquimales, ya que la hormona antimulleriana al estar aumentada indica una mejora en la reserva ovárica de las ratas que tenían insuficiencia ovárica, al igual que hormonas tales como el estradiol y progesterona quienes participan en la preparación del endometrio para posible implantación embrionaria (Yan et al., 2020).

Se analizaron estudios sobre las adherencias uterinas que pueden ser causadas por legrados recurrentes, cirugías o infecciones esto causa daño en la capa basal del endometrio que a su vez dificulta la regeneración de la capa funcional encargada del engrosamiento normal del endometrio en la edad reproductiva. Los autores Buigues et al., 2021, Xin et al., 2019, Zheng et al., 2022 y Zhang et al., 2018, se enfocaron en

tratar las lesiones y daños en el endometrio acompañado generalmente de cicatrices y adherencias uterinas que pueden provocar infertilidad o abortos espontáneos, al utilizar las células madre mesenquimales del cordón umbilical humano se espera un aporte para la regeneración del endometrio y mejora en la infertilidad de mujeres en edad reproductiva, ya que no existen tratamientos que restaure la estructura y función del endometrio de forma permanente (Buigues et al., 2021; Xin et al., 2019; Zheng et al., 2022; Zhang et al., 2018).

El estudio de Xin et al., 2019, se centró en la fabricación de una unidad compuesta por células madre mesenquimales derivadas del cordón y una fibra de colágeno mediante liofilización y tratamiento térmico para la regeneración endometrial. En base a los experimentos realizados *in vitro* se identificó que las células creadas en este estudio promovieron la proliferación de las células estromales del endometrio e inhibieron la apoptosis, a la vez las células madre mesenquimales derivadas del cordón con una fibra de colágeno promovieron la regeneración del endometrio (Xin et al., 2019).

En cambio, en el estudio de Zheng et al., 2022, se desarrolló un nuevo enfoque para el aislamiento de células madre mesenquimales, el cual busca aumentar significativamente el rendimiento de las células, al igual que se compararon diferentes métodos existentes sobre el aislamiento de células de la gelatina de Wharton y desarrollar así un mejor método, obteniendo mejores resultados en términos de morfología celular, rendimiento celular, tasa de proliferación celular y pureza celular. Con estos datos positivos se realizaron experimentos en ratas para la regeneración del endometrio y restauración de la fecundidad, sus resultados se confirman por tinción en donde el endometrio de las ratas se ve aumento en grosor y el número de glándulas uterinas. Además, se evaluó la restauración de la fertilidad de las ratas, para comprobar la función del endometrio donde se entrega un resultado positivo puesto que se logra una tasa de embarazo aumentado en un 80% en comparación al grupo control con una tasa de embarazo de 7% (Zheng et al., 2022).

Comparando el estudio de Zhang et al., 2018, con los estudios anteriores, este también se realizó sobre ratas con lesiones en el endometrio sometidas a un trasplante de células madre mesenquimales previamente cultivadas provenientes de cordón

umbilical. A diferencia de otros estudios donde se realizó un trasplante único de células madres, en este se agrupó a roedores para ser sometidos a trasplantes únicos o múltiples comparando su efectividad, obteniendo que el tratamiento múltiple es el más eficaz. Los resultados han sido similares a los descritos, por medio del trasplante de células madre mesenquimales del cordón umbilical se logra reparar la lesión endometrial, promover la proliferación, la regeneración de las células endometriales y la angiogénesis (Zhang et al., 2018).

Según el análisis de los artículos utilizados anteriormente a lo largo de esta revisión bibliográfica, todos se han enfocado al uso de células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical para tratar endometrio de ratas lesionado (Zhang et al., 2018), reparación de tejidos endometriales (Zheng et al., 2022; Xin et al., 2019) y rescate de folículos, los que han concluido a resultados positivos para posibles tratamientos efectivos, logrando beneficios y una estandarización en pos de mejores resultados.

De acuerdo con el artículo 118° del código sanitario: “Los consultorios de matronas podrán ser destinados al control de la evolución del embarazo y quedarán incluidas en la reglamentación sobre maternidades particulares” . En este contexto, uno de los principales roles de las matronas en la atención primaria es la realización de consejerías en el área de salud sexual y reproductiva considerando los aspectos gineco obstétricos (Ministerio de Salud Pública, 1968).

En relación al uso de células madre de cordón umbilical, sería fundamental que las matronas pudieran incluir en el control prenatal una consejería enfocada en la importancia del uso del cordón umbilical como fuente de obtención de células madres, explicar su importancia a futuro, educar en relación a su extracción, tanto de la sangre como del tejido y su mantención a lo largo del tiempo.

Según el estudio de Senapati et al., 2014, se realizaron consejerías con respecto a la preservación de la fertilidad, en donde un 42% de los pacientes que acudieron a la consulta optaron por tratamientos que implican tecnologías de reproducción asistida como la opción a bancos de ovocitos, embriones o tejido ovárico. Se observaron resultados significativos en cuanto a la educación y su relevancia, ya que los usuarios se muestran interesados en la conservación de su fertilidad, por lo que sería de gran

importancia educar respecto a la preservación y utilidad del cordón umbilical con sus células para el tratamiento de diversas patologías como las nombradas durante esta revisión bibliográfica (Senapati et al., 2014).

Cada vez aumenta la relevancia de las células madre mesenquimales como un tratamiento ya que en un futuro pueden abrir nuevas oportunidades en salud para mejorar la calidad de vida de las personas.

En el estudio de L. Machin, 2016, surge un debate con respecto a la importancia de la extracción de sangre del cordón umbilical y el momento óptimo para realizar su pinzamiento. Por un lado, las matronas argumentan la relevancia de que el recién nacido reciba la sangre del cordón umbilical por al menos 3 a 5 minutos, ya que previene un retraso en el desarrollo neurológico del bebé y disminuye el riesgo de anemia e ictericia; en cambio los recolectores y bancos de sangre, dan más importancia al pinzamiento precoz del cordón para obtener suficientes unidades de sangre y de mejor calidad. Este debate busca lograr un consenso de cómo realizar la recolección de la sangre de cordón umbilical sin poner en riesgo la salud materna o neonatal, manteniendo un parto humanizado (L. Machin, 2016).

Por último; se podría incluir dentro del rol de la matrona la importancia de realizar investigaciones científicas que beneficien nuestra formación integral como profesionales de la salud. en base a la evidencia científica, información y educación de manera protocolizada sobre las opciones que existen en relación a usos terapéuticos de las células madre mesenquimales aumentando significativamente el área de desempeño con un enfoque humanizado.

Dentro de las limitaciones presentadas a lo largo de la esta revisión bibliográfica, se identificó que en estudios relacionados a la infertilidad hay deficiencia en cuanto a estudios realizados en humanos, ya que la mayoría fue realizado en ratas. Al mismo tiempo, en cuanto al análisis de patologías hematológicas, no se obtuvieron los resultados esperados en relación a la mortalidad de los pacientes debido a complicaciones posteriores al trasplante de células madre mesenquimales. Además, los estudios en general acerca de las células madre del cordón umbilical han sido en su mayoría del continente asiático por lo que urge la necesidad aumentar las

investigaciones del tema y relacionarlo con la salud sexual y reproductiva, en Latinoamérica y en particular en Chile.

CONCLUSIÓN

En términos generales, la utilidad de las células madre del cordón umbilical humano en el tratamiento de patologías hematológicas muestra no tener grandes diferencias en comparación con otros tipos de trasplante de células madre. Por otro lado, se evidencia la utilidad de las células madre de cordón umbilical en el tratamiento de la infertilidad en modelos animales al observar cambios en la morfología de los ovocitos, aumento de la función ovárica y mejora en la expresión de hormonas sexuales.

Con respecto a la morfología y la función de las células madre del cordón umbilical humano, estas demuestran adaptarse al entorno por una rápida capacidad de proliferación, también así, en los estudios se realizaron citometrías de flujo para identificar la presencia de marcadores específicos para células madre mesenquimales, los cuales son CD44, CD73, CD90 y CD105, indicando el trasplante de células madre mesenquimales como un procedimiento prometedor para diversos tratamientos (Yan et al., 2020; Lv et al., 2021). Por otro lado, destacar que la obtención y el aislamiento de las células madre provenientes del cordón umbilical es de manera sencilla y simple, ya que no requiere la realización de procedimientos invasivos.

En cuanto a la investigación de la utilidad de células madre mesenquimales de cordón umbilical en patologías hematológicas, su uso terapéutico demostró que, a pesar de los acondicionamientos y profilaxis médicas a base de medicamentos, no se observan grandes cambios, ya que los métodos no demuestran ser totalmente seguros debido a la recaída de la enfermedad e infecciones, por lo que no asegura la sobrevivencia del paciente posterior al trasplante de células.

En relación al uso terapéutico de las células madre de cordón umbilical humano en la infertilidad se ha demostrado que el trasplante a roedores, entrega resultados beneficiosos como el aumento del desarrollo folicular y regeneración en el daño endometrial, esto indica que es una alternativa como tratamiento, pero aún es necesario desarrollar más estudios, sobretodo en humanos, para asegurar efectividad en su totalidad. También se evidenció el aumento de las hormonas antimülleriana, estradiol y progesterona, las cuales son beneficiosas en la estimulación ovárica y la preparación del endometrio para una posible implantación embrionaria.

Por último, en base al rol de matrones delimitado por el Código Sanitario de Chile, es esencial que los matrones investiguen las células madre del cordón umbilical para posibles tratamientos, profundizando en el desarrollo de protocolos sobre la extracción y guías ministeriales para el personal de salud acerca de las células madre del cordón umbilical humano, abordando sus usos y beneficios, brindándole al personal de salud las herramientas necesarias para entregar a sus pacientes una educación y consejería en el control prenatal sobre la importancia del cordón umbilical como fuente de obtención de células madres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alatyat, S., Alasmari, H., Aleid, O., Abdel-Maksoud, M., & Elsherbiny, N. (2020). Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell*, 65.
2. Arutyunian, I., Fatkhudinov, T., & Sukhikh, G. (2018). Umbilical cord tissue cryopreservation: a short review. *Stem Cell Res Ther*, 9(1).
3. Bahamondes, L., & Makuch, M. (2014). Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings. *Reprod Biol Endocrinol*, 12.
4. Borghesi, A., Avanzini, M. A., Novara, F., Lenta, E., Achille, V., Cerbo, R. M., . . . Stronati, M. (2013, Noviembre). Genomic alterations in human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells call for stringent quality control before any possible therapeutic approach. *Cytotherapy*, 15(11), 1362-1373. From <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84884922980&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=42a688486c8f2371e380d1d000e31f0a&sot=b&sdt=b&cluster=scosubtype%2C%22ar%22%2Ct%2Bscolang%2C%22English%22%2Ct&s=ALL%28%22umbilical+cord+blood%22+AND+%22>
5. Buigues, A., Marchante, M., Miguel-Gómez, L., Martinez, J., Cervelló, I., Pellicer, A., & Herraiz, S. (2021). Stem cell-secreted factor therapy regenerates the ovarian niche and rescues follicles. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(1), 65.
6. Ding, J., Fang, Y., Zhou, R., Gu, Y., Du, S., Lu, Q., & Yue, Q. (2022). Cord-Blood Engraftment Using an Enhanced Dual-Conditioning Regimen for Malignant Hematologic Diseases. *Cell Transplantation*, 31(1), 1-10.
7. Ding, Y., Yang, H., Feng, J. B., Qiu, Y., Li, D. S., & Zeng, Y. (2013, Diciembre). Human umbilical cord-derived MSC culture: the replacement of animal sera with human cord blood plasma. *In vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 49(10), 771-777.
8. Esfandyari, S., Chugh, R. M., Park, H.-s., Hobeika, E., Ulin, M., & Al-Hendy, A. (2020, octubre 8). Mesenchymal Stem Cells as a Bio Organ for Treatment of Female Infertility. *Cells*, 9(10), 2253 -2254.
9. Fazzina, R., Mariotti, A., Procoli, A., Fioravanti, D., Iudicone, P., Scambia, G., . . . Bonanno, G. (2015, Diciembre). A new standardized clinical-grade protocol for banking human umbilical cord tissue cells. *Transfusion*, 55(22), 2864-2873.
10. Heo, J. S., Choi, Y., Kim, H. S., & Kim, H. O. (2016). Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *International journal of molecular medicine*, 37(1), 115-25.
11. Iftimia-Mander, A., Hourd, P., Dainty, R., & Thomas, R. J. (2013, Octubre). Mesenchymal stem cell isolation from human umbilical cord tissue: understanding and minimizing variability in cell yield for process optimization. *Biopreservation and Biobanking*, 11(5), 291-8.
12. Jahan, S., Kaushal, R., Pasha, R., & Pineault, N. (2021). Current and Future Perspectives for the Cryopreservation of Cord Blood Stem Cells. *Transfusion Medicine Reviews*, 35(2), 95-102.
13. Kalynychenko, T. (2017). Umbilical cord blood banking in the worldwide hematopoietic stem cell transplantation system: perspectives for Ukraine. *Exp Oncol*, 39(3), 164-170.

14. Kumar, A., & Ameh, C. (2022). Start here- principles of effective undergraduate training. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 80(pp), 114-125.
15. L. Machin, L. (2016). The collection of "quality" umbilical cord blood for stem cell treatments: conflicts, compromises, and clinical pragmatism. *New Genetics and Society*, 35(3), 307-326.
16. Lai, B., Huang, J., Chen, J., Li, W., Wu, H., & Xu, J. (2020, Julio). Cost-effective storage solution for delivering umbilical cord with efficient isolation of mesenchymal stem cells. *Biotechniques*, 69(1), 410-413.
17. Li, S., Wang, Y., Guan, L., & Ji, M. (2015, Septiembre). Characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells during ex vivo expansion. *Molecular Medicine Reports*, 12(3), 4320-4325.
18. Lv, X., Guan, C., Li, Y., Su, X., Zhang, L., Wang, X., . . . Ma, X. (2021). Effects of single and multiple transplantations of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the recovery of ovarian function in the treatment of premature ovarian failure in mice. *Journal of Ovarian Research*, 14(119), 1-20.
19. Mafruchati, M., & Makuwia, J. (2022). Potential of Stem Cells in Overcoming Infertility Problems in Women. *Pharmacogn Journal*, 14(2), 296-300.
20. Marquez-Curtis, L. A., Janowska-Wieczorek, A., McGann, L. E., & Elliott, J. A. (2015, Julio). Cryopreservation of mesenchymal stromal cells derived from various tissue. *Cryobiology*, 71(2), 181-197.
21. Matsumoto, M. M., Dajani, R., & Matthews, K. R. (2015). Cord Blood Banking in the Arab World: Current Status and Future Developments. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(7), 1188-1194.
22. Ministerio de Salud Pública. (1968). *Código Sanitario* (2023 ed., Vol. 31). From <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=5595&idParte=8655882&idVersion=>
23. Moore, K. L., Persuad, T., & Torchia, M. G. (2013). *Embriología Clínica* (9 ed.). ELSEVIER.
24. Organización Mundial de la Salud. (2023). *Infertilidad*. From Organización Mundial de la Salud: https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_1
25. Organización Panamericana de la Salud. (n.d.). *Comité Clínico de Leucemia (Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil en Perú)*. From Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/comite-clinico-leucemia>
26. Peberdy, L., Young, J., Massey, D., & Kearney, L. (2018). Parents' knowledge, awareness and attitudes of cord blood donation and banking options: an integrative review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 395.
27. Pelcovits, A., & Niroula, R. (2020). Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode Island medical journal*, 103(3), 38-40. From <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/>
28. Rafii, H., Ruggeri, A., Volt, F., Brunstein, C., Carreras, J., Eapen, M., . . . Weisdorf, D. (2016). Changing Trends of Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Diseases in Patients Older than Fifty Years: A Eurocord-Center for International Blood and Marrow Transplant Research Survey. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(9), 1717- 1720.
29. Ramirez, P., Nervi, B., Bertin, P., Poggi, H., Lagos, M., Selman, C., . . . Barriga, F. (2013). Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Diseases in Patients Over 15 Years Old: Long-term Experience at the Pontificia Universidad Católica de Chile. *Transplantation Proceedings*, 45(10), 3734-3739.

30. Rhéaume, M.-E., Perreault, J., Fournier, D., & Trépanier, P. (2022). Preparation and growth factor characterization of cord blood-derived plasma, serum, growth factor-rich plasma and induced serum. *Cytokine*, 149.
31. Rodríguez, A., Gómez, M., Francés, E., Romeu, M., Ferrero, H., Seli, E., & Cervelló, I. (2022). Human Umbilical Cord-Based Therapeutics: Stem Cells and Blood Derivatives for Female Reproductive Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15942.
32. Roh, E. Y., Shin, S., Kim, B. J., Kim, M., Hong, J. J., & Yoon, J. H. (2014). Roles of obstetricians in quality management of cord blood collection and informing potential donors: a survey on obstetricians' understanding of cord blood in Korea. *Transfusion*, 54(12), 3164-3172.
33. Sadler, T., & Langman, J. (2016). *Embriología Médica* (13 ed.). From https://ldigital-uss-cl.bdigitaluss.remotexs.co/ebooks/39939-Langman_embriologia_medica/12/#zoom=z
34. Saeed, Y., & Liu, X. (2022, septiembre). Mesenchymal stem cells to treat female infertility; future perspective and challenges: A review. *International journal of reproductive biomedicine*, 20(9), 709 - 722.
35. Saha, S., Roy, P., Corbitt, C., & Kakar, S. S. (2021, Junio 28). Application of Stem Cell Therapy for Infertility. *10(7)*, 1613.
36. Senapati, S., Morse, C., Sammel, M. D., Kim, J., Mersereau, J., Efymow, B., & Gracia, C. (2014). Fertility preservation in patients with haematological disorders: A retrospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(1), 92-98.
37. Shang, Y., Guan, H., & Zhou, F. (2021). Biological Characteristics of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and Its Therapeutic Potential for Hematological Disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 570179.
38. Shareghi-Oskouie, O., Aghebati-Maleki, L., & Yousefi, M. (2021). Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 454.
39. Shi, L., Zhang, Z., Deng, M., Zheng, F., Liu, W., & Ye, S. (2022, Agosto 12). Biological mechanisms and applied prospects of mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Medicine*, 101(32), e30013.
40. Tao, T., Li, Z., Chu, X.-L., Zhu, W.-J., Xu, Y., Wu, D.-P., . . . Xue, S.-L. (2019). Clinical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease Following Haploidentical Transplantation Combined with Infusion of a Cord Blood. *Stem cells and development*, 28(11), 745-753.
41. Thaweesapphithak, S., Tantrawatpan, C., Kheolamai, P., Tantikanlayaporn, D., Roytrakul, S., & Manochantr, S. (2019, Marzo). Human serum enhances the proliferative capacity and immunomodulatory property of MSCs derived from human placenta and umbilical cord. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 1757-6512.
42. Vasconcellos Machado, C. d., Silva Telles, P. D., & Olivera Nascimento, I. L. (2013). Immunological characteristics of mesenchymal stem cells. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 35(1), 62-67.
43. Wada, F., Kanda, J., Watanabe, M., Arai, Y., Hishizawa, M., Kondo, T., . . . Takaori, A. (2021). Favorable Outcomes after Single Cord Blood Transplantation for Patients with High-Risk Hematologic Diseases: A Single-Institute Retrospective Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(6), 495.

44. Wang, Z., Wei, Q., Wang, H., Han, L., Dai, H., Qian, X., . . . Qi, N. (2020). Mesenchymal Stem Cell Therapy Using Human Umbilical Cord in a Rat Model of Autoimmune-Induced Premature Ovarian Failure. *Stem Cells International*, 2020, 1-13.
45. Xin, L., Lin, X., Pan, Y., Zheng, X., Shi, L., Zhang, Y., . . . Zhang, S. (2019). A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility. *Acta Biomaterialia*, 92, 160-171.
46. Yan, L., Wu, Y., Li, L., Wu, J., Zhao, F., Gao, Z., . . . Wang, H. (2020, Diciembre). Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency. *Cell Proliferation*, 53(12).
47. Yang, W., Zhang, J., Xu, B., He, Y., Liu, W., Li, J., . . . Li, J. (2020). HucMSC-Derived Exosomes Mitigate the Age-Related Retardation of Fertility in Female Mice. *Cell Press*, 28(4), 1200-1213.
48. Zhang, L., Li, Y., Guan, C.-Y., Tian, S., Lv, X.-D., Li, J.-H., . . . Xia, H.-F. (2018). Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase. *Stem cell research & therapy*, 9, 1-31.
49. Zhang, M., Xie, T., Dai, W., Zhao, B., Zheng, Y., Hu, J., . . . Wang, L. (2022). Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Premature Ovarian Insufficiency in Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1-12.
50. Zhang, X., Zhang, L., Li, Y., Yin, Z., Feng, Y., & Ji, Y. (2021). Human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUCMSCs) promotes the recovery of ovarian function in a rat model of premature ovarian failure (POF). *Gynecol Endocrinol*, 37(4), 353-357.
51. Zheng, S., Gao, Y., Chen, K., Liu, Y., Xia, N., & Fang, F. (2022). A Robust and Highly Efficient Approach for Isolation of Mesenchymal Stem Cells From Wharton's Jelly for Tissue Repair. *Cell Transplantation*, 31, 1-16.
52. Zhu, X., Tang, B., & Sun, Z. (2021). Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem cells translational medicine*, 10(2), 62-74.

ANEXOS

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO ACADÉMICO.

Identificación del autor.

Nombre (s): Catalina de los Ángeles Lastra Gómez Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 9 94807019 Email: clastrag@correo.uss.cl
Nombre (s): Sofía Daniela Miranda Muñoz Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 9 94771843 Email: smirandam4@correo.uss.cl
Nombre (s): Francisca Solange Rebolledo Torres Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 9 66105328 Email: frebolledot@correo.uss.cl
Nombre (s): Sofía Andrea Robinson Bolvarán Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 9 78230050 Email: srobinsonb@correo.uss.cl
Nombre (s): Francisca Alejandra Soto Rodríguez Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 9 91493099 Email: fsotor5@correo.uss.cl
Nombre (s): Catalina Elisa Valdivia Valdivia Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 9 87486266 Email: cvaldiviav2@correo.uss.cl

Identificación del Trabajo de Titulación

Título: Uso terapéutico de las células madre del cordón umbilical humano en salud reproductiva:
Revisión bibliográfica, 2013-2023

Facultad: Ciencias para el cuidado de la salud

Carrera: Obstetricia y Matronería

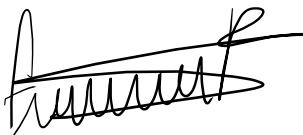
Título o grado al que opta: Licenciatura en Obstetricia y Matronería

Profesor guía: Dr. Carlos Ignacio Godoy Guzmán

Fecha de entrega: 17 de noviembre de 2023

A través del presente formulario se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Autorizo su publicación (marcar con una X según corresponda).	
☒	Inmediata
☐	Desde esta fecha: _____ (mes/año)
☐	NO autorizo su publicación completa, solo resumen y metadatos.

Nombre, rut y firma de autores:		
 Catalina de los Ángeles Lastra Gómez 20.833.105-1	 Sofía Daniela Miranda Muñoz 19.446.661-7	 Francisca Solange Rebolledo Torres 20.574.505-K
 Sofía Andrea Robinson Bolvarán 20.473.218-3	 Francisca Alejandra Soto Rodríguez 20.396.846-9	 Catalina Elisa Valdivia Valdivia 19.388.596-9