



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN
UMBILICAL PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES “**

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

AUTOR: BETZABETH BELÉN CASTRO PACURUCU

DIRECTOR: DR. CRISTIAN RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN
UMBILICAL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES “

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

AUTOR: BETZABETH BELÉN CASTRO PACURUCU

DIRECTOR: DR. CRISTIAN RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

BETZABETH BELEN CASTRO PACURUCU portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106866692**. Declaro ser el autor de la obra: **"CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **25 de marzo de 2022**



C.I. **0106866692**

DEDICATORIA

A lo largo d mi recorrido por la vida me je dado cuenta de que existen muchas cosas en las que soy buena, encontré destrezas y habilidades que jamás pensé que estaban en mí, pero lo realmente importante de todo ello es que me encontré conmigo misma al término de esta etapa ya que he llegado a comprender las palabras que alguien muy especial me las dijo “ llegarás a realizar grandes cosas por lo que me siento muy orgulloso de ti”; por lo tanto, todo este esfuerzo y sacrificio ha tenido sus recompensas siendo una de ellas la culminación de esta tesis.

Por eso quiero dedicar mi tesis a mi abuelo, por ser un gran pionero de enseñanzas, alentador de sueños y por apoyarme con todo tu ser en este duro camino, gracias por dejar en mí grandes conocimientos, por ti hoy con mucha satisfacción presento esta tesis.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por brindarme la oportunidad de estar junto a los seres que más amo que son aquellas personas que siempre están junto a mí, apoyándome, aconsejándome, gracias por estar ahí cuando me aflijo por el presente porque están a mi lado para mirar el futuro.

A mis padres y a mi hermana, por ser los guías de mi aprendizaje inculcándome buenos valores, siendo mi centro de inspiración del trabajo duro y de la lucha constante, de ser los pioneros de una educación integral para cumplir los sueños con esfuerzo, amor, dedicación y sentir con pasión los frutos de una educación.

Además, de manera muy especial agradezco al Dr. Cristian Ramírez, tutor de esta tesis, por brindarme de su tiempo, conocimientos y paciencia quien supo guiarme de forma muy cordial en el desarrollo de la presente investigación.

RESUMEN

Antecedentes: En el año 1961 las células madre fueron descritas por primera vez, al ser obtenidas a partir de la médula ósea por medio de estudios realizados en ratones, lo que ayudo a determinar sus propiedades de diferenciación, por lo tanto, se la considera una terapia muy controvertida dentro de la investigación en los últimos años, todo ello gracias a su potencial avance dentro de la medicina, así como su desarrollo para el tratamiento de diversas enfermedades, proporcionando así grandes expectativas dentro de la medicina regenerativa.

Objetivo: Analizar los beneficios de la utilización de Células Madre Mesenquimales obtenidas a partir del cordón umbilical para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Materiales y Métodos: Se realizó una investigación de tipo bibliográfica donde se analizaron artículos en base a términos médicos MeSH y Descriptores de la Salud en distintas bases de datos como PubMed, Science Direct, Scielo y Scopus obteniendo 10 artículos para elaborar esta revisión bibliográfica

Resultados: Se determinó que las células madre pueden ser fetales o somáticas, es decir, que pueden presentarse en distintas partes del cuerpo de las personas, además se identificaron las células madre mesenquimales derivadas a partir de médula ósea, las cuales han demostrado participar activamente de la regeneración y reparación de varios tejidos corporales, de modo que se las incorporó como componente principal en terapias regenerativas.

Conclusiones: Actualmente existe mayor prevalencia de terapias regenerativas en el tratamiento de enfermedades cardíacas, ya que se ha comprobado su eficacia en la reparación de varios tejidos y una mejoría significativa en el funcionamiento del corazón. De este modo, gracias a los constantes ensayos existe la posibilidad de mejorar el rendimiento de estas terapias a largo plazo

Palabras claves: células madre, obtención, Mesenquimales, cordón umbilical

ABSTRACT

Background: In the year 1961 stem cells were described for the first time, when they were obtained from bone marrow through studies performed in mice, helping to determine their differentiation properties, therefore, it is considered a controversial therapy. Thanks to its potential advance in medicine and its development for the treatment of various diseases, it provides great expectations in regenerative medicine.

Objective: To analyze the benefits of using Mesenchymal Stem Cells obtained from the umbilical cord for the treatment of cardiovascular diseases.

Materials and Methods: A bibliographic research was carried out; articles were analyzed based on MeSH medical terms and Health Descriptors in different databases such as PubMed, Science Direct, Scielo, and Scopus, obtaining 10 articles to prepare this bibliographic review.

Results: It was determined that stem cells can be fetal or somatic, i.e. they can occur in different parts of the body, furthermore mesenchymal stem cells were identified as actively involved in the regeneration and repair of various body tissues, so they were incorporated as a major component in regenerative therapies.

Conclusions: There is currently a greater prevalence of regenerative therapies in the treatment of cardiac diseases, due to their efficacy in repairing various tissues and with significant improvement in heart function. Thus, thanks to ongoing trials, there is the possibility of improving the long-term performance of these therapies.

Keywords: stem cells, stem cell procurement, mesenchymal, umbilical cord

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	IV
AGRADECIMIENTO.....	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	5
Objetivo General	5
Objetivo Específico.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
Métodos de obtencion	6
Utilidad en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares	8
Ventajas, desventajas y efectos de las células madre mesenquimales	10
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIORAFÍA	26

INTRODUCCIÓN

Diversos eventos clave han sido los impulsores del progreso histórico del estudio de las células madre, en el año 1961 fueron descritas por primera vez, investigación llevada a partir de estudio en ratones, los cuales se obtuvieron de la médula ósea, en donde se apreciaron sus propiedades de diferenciación (1).

A partir de los años 1960-1970 se utilizó el término “mesenquimal” originalmente para describir al tejido conectivo laxo de un embrión en desarrollo, el cual principalmente se deriva del mesodermo y es capaz de dar lugar a células del tejido conectivo, caracterizado a partir de su obtención de la médula ósea de ratones. Desde entonces, se les atribuye como un subconjunto de células progenitoras con la capacidad de diferenciarse en tipos de células derivadas del tejido mesodérmico que pueden restaurar el tejido in vivo (2).

Uno de los casos más reconocidos del empleo de las células madre surgió en el año de 1996 cuando clonaron la oveja Dolly, en donde validaron la transferencia nuclear de células somáticas, por medio de la fertilización de huevos de mamíferos cuando se encuentra enonulceado y no fertilizado, con resultados de una modificación genética irreversible, decidiendo así utilizar este procedimiento para obtener el nacimiento de corderos vivos provenientes de poblaciones de células las cuales estaban establecidas a partir de glándulas mamarias adultas, fetos y embriones (1).

Por ende, para la identificación de células madre mesenquimales se deben cumplir criterios como: el crecimiento de células in vitro el cual debe estar adherido al sustrato empleado, poseer un fenotipo caracterizado por presencia de antígenos de superficie, expresión de proteínas, complejos de histocompatibilidad y tener la capacidad de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condroblastos (2).

También es necesario determinar su función, es decir, como actúa durante el rescate, reparación de órganos y tejidos lesionados. Definiendo así varios mecanismos para lograr esta reparación y rescate de tejidos los cuales incluye actividad paracrina que involucra la secreción de proteínas, péptidos y hormonas; la transferencia de mitocondrias por medio de formación de túneles o microvesículas; transmisión de exosomas o microvesículas que contienen ARN,

resultando una terapia celular muy prometedora con desarrollo de potentes terapias para la regeneración de medicamentos (3).

Siendo así, que en los últimos años la terapia con células madre ha sido un tema muy controvertido dentro de la investigación por ser un tema prometedor y de gran avance dentro de la medicina, por el desarrollo de métodos para tratamiento de diversas enfermedades generando grandes expectativas (4).

Por lo tanto, las células madre mesenquimales (por sus siglas en inglés MSC) son un tipo celular de gran ~~capaci~~ capacidad in vitro para inducir a la formación de variados fenotipos y tejidos mesodérmicos, por lo que, se las considera células multipotentes ya que estas se ubican en sitios de una lesión o enfermedad y secretan factores de tipo bioactivos de tipo inmunomoduladores y tróficos, es decir, que pueden ser empleadas para procedimientos terapéuticos (5).

Por lo que su fuente principal la médula ósea, pero su aplicación clínica se restringida por ser un procedimiento invasivo además presenta disminución en su capacidad de proliferación y diferenciación dependiente de la edad y en aquellos pacientes con enfermedades hereditarias (6).

En menor cuantía se las encuentran en sangre periférica y a partir del cordón umbilical la cual es una fuente rica en progenitores hematopoyéticos y con mayor capacidad proliferativa a diferencia de las obtenidas de la medula ósea. Al inicio estas células eran empleadas para el tratamiento de enfermedades hematológicas, pero por su potencial se las considero para terapias extramedulares, en donde se incluye las enfermedades cardiovasculares. Debido a ello se decidió emplearlo en cirugías cardíacas ya que tienen la capacidad de diferenciación en cardiomiocitos (7).

La terapéutica con este tipo de células para enfermedades cardiovasculares en estudios experimentales se informan mejoras en el funcionamiento y generación del tejido cardíaco dañado por medio de mecanismos que incluyen transdiferenciación, células de infusión y modulación de paracrina, por lo que se sugiere que esta terapia es segura, además se ve vinculada a beneficios clínicos como supervivencia, función ventricular izquierda y en calidad de vida de los pacientes (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares están dentro de las primeras causas de morbimortalidad en la población en general, si bien existen diversos tratamientos para estas enfermedades se debe tener presente que estos solo ayudan a controlar la enfermedad mas no regeneran o reparan el daño ocasionado.

La terapia con este tipo de células madre nos pueden ayudar en cierta medida a tratar enfermedades o aquellos trastornos en los cuales no existe un tratamiento eficaz o alternativas para ser tratado. Por lo que, estas células al tener un alto potencial de diferenciación en varios tipos de linajes o tejidos, pueden llegar a reparar, reemplazar, y regenerar células perdidas, es decir, podrían ser utilizadas para tratar varias enfermedades.

Por ende, el uso y la utilidad de este tipo de células madre del cordón umbilical para la recuperación del tejido cardíaco ayudaría a mejorar la función del órgano, por ende, podría aumentar la esperanza de vida de estas personas.

Por ello, resulta de vital importancia analizar y estructurar los beneficios que estas células proporcionan para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ya que con ello se facilitará datos relevantes sobre su manejo y aplicación que potencien el tratamiento de dichas enfermedades.

Formulación del problema

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los beneficios de la utilización de células madre mesenquimales para el abordaje de pacientes con enfermedades cardiovasculares?

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocará en el estudio de la aplicación y el impacto que ha generado en la última década el empleo de células madre mesenquimales en la terapia de enfermedades cardiovasculares, pues resulta importante conocer de forma detallada los avances significativos que ha tenido este campo de la investigación, así como también el surgimiento en su desarrollo tecnológico en el mundo actual.

Las células madre al ser un tema muy estudiado dentro de los diseños experimentales de la medicina moderna, y de las terapias tanto regenerativas como celulares resulta una aplicación interesante, prometedora y desafiante para aquellos que buscan una orientación en la planificación o dirección de una investigación futura, además, porque su enfoque para tratar enfermedades cardiovasculares es alentador, ya que estos son uno de los principales contribuyentes a la carga mundial por presentar altas tasas de morbilidad y mortalidad, y que a pesar del progreso científico, los avances en las técnicas quirúrgicas, y tratamientos farmacológicos estos no pueden restablecer la función de las células cardíacas afectadas sino que simplemente retrasan la progresión de la enfermedad.

Siendo así que la única cura para estos pacientes es el trasplante de corazón, pero a causa de la baja tasa de donantes de órganos y el costo que esta implica limita el desarrollo de dicho método, por ende, este estudio es conveniente para la ampliación de conocimientos de su aplicación como un nuevo método alternativo y eficaz para tratar este tipo de enfermedades que ayudarían a optimizar las condiciones de vida de estas personas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar los beneficios de la utilización de Células Madre Mesenquimales obtenidas a partir del cordón umbilical para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Objetivo Específico

- Describir el método más usado para la obtención de las células madres mesenquimales.
- Identificar la utilidad del uso de células madres mesenquimales en enfermedades cardiovasculares.
- Detallar las ventajas y las desventajas de la realización de este tratamiento como medicina tradicional o alternativa en estas patologías.

MARCO TEÓRICO

Dentro de las características relevantes de las células madre mesenquimales tenemos su latente potencial de plasticidad para originar múltiples linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos, estas se pueden extraer tanto de la médula ósea, sangre proveniente del cordón umbilical, así como del tejido adiposo, de los cuales se ha logrado establecer cultivos que estudian tanto de sus propiedades funcionales como fenotípicas, por lo que la persistencia de estudio y conocimiento llevarán a dar un giro importante sobre la medicina regenerativa (9).

Las células madre mesenquimales son células que presentan varios tipos de linajes, autorregeneración y diferenciación que desempeñan una función clave en la curación de tejidos y en la medicina regenerativa, por lo que, representan una fuente primordial para la terapia celular, procesos regenerativos y en medicamentos. Debido a resultados prometedores para la reparación de tejidos afectados en varias enfermedades degenerativas, evidencia que se ha obtenido a partir de varios ensayos clínicos tanto en humanos como en animales (10).

MÉTODOS DE OBTENCIÓN

Como se ha indicado, su fuente substancial es la médula ósea para obtener estas células, pero debido a la limitada tasa de crecimiento, variación en su capacidad de diferenciación ya que esta es dependiente de la edad del donante y sobre todo por el riesgo que implica realizar este procedimiento para adquirir la muestra, por lo que se ha guiado a obtenerlos en otros tejidos como el adiposo y a través de cordón umbilical (11).

Además, resulta de vital importancia dar a conocer los aspectos primordiales de las diversas formas de obtener las células madre mesenquimales. Presencia en el cultivo monocapa adherente en la médula ósea es de 4-5 días; sangre del cordón umbilical 2-3 semanas; tejido adiposo 4-5 días. Su capacidad de diferenciación de la sangre de cordón umbilical a nivel osteogénico de 100; adipogénico: 0; condrogénico: 100 (10).

Cordón Umbilical

Las células madre mesenquimales han sido aislados de diferentes partes del cordón umbilical, que incluye la sangre de la vena umbilical, el aislamiento enzimático puede producir una duplicación ligeramente más corta que el promedio, sin embargo, debido a las variaciones entre la categoría enzimática o explante no se las puede comparar debido a las múltiples factores los cuales se ven vinculados a la variación del donante, composición del medio, y las variaciones del protocolo a emplear, no obstante, existen pocos estudios que lo hacen en donde han empleado solución de colagenasa tipo II al 0.05% o solución de colagenasa tipo I al 0.075% en ambos, en donde los resultados informan una morfología similar y tiempos de duplicación comparable entre ambos, pero no son significativos como para escoger que estrategia de aislamiento es la adecuada (12).

En donde se encuentra principalmente estas células es en el tejido que recubre los vasos sanguíneos del cordón umbilical, pero debido a aspectos éticos en su obtención son tópicos de cuestionamientos, pero es muy común guardar o donar la sangre de dicha fuente para ser empleada posteriormente, por ende, los cordones umbilicales se obtienen de donaciones, se recogen en frascos esterilizados y son trasladados a bancos de tejidos dentro de un plazo de 24 horas, en donde se deben mantener en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a 4°C hasta que puedan ser procesados (10) (11) .

Para poder aislar las células madre mesenquimales primero se debe lavar el cordón con PBS cortarlo de manera transversal fragmentado de 0.5 a 1 centímetro, para posterior entrar en proceso de digestión enzimática por 3 horas a una temperatura de 37 ° con agitación rotatoria en combinación con colagenasa, hialurinasasa, tripsina para eliminar el tejido sobrante en el cual se utiliza un filtro de 100 micrómetros; para determinar el número de células viables, el mismo que se realiza en un medio rico en penicilina, estreptomycin y anfotericina, para cultivarla en una incubadora a 37°C y al 5% de CO₂. Luego de dos días de estar en cultivo se debe reemplazar el medio y se procede a observar al microscopio para presenciar la formación de células adherentes (11).

Una vez que se comprueba la viabilidad y se encuentra ajustada la concentración, se debe transferir nuevamente a frascos de cultivo para lograr su expansión (13).

UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El mecanismo del efecto que ocasiona las células madre mesenquimales del cordón umbilical en el corazón no está del todo comprendido, pero estudios previos documentaron que estas tienen un efecto anti-apoptótico, Por lo que, los cardiomiocitos inducidos pueden formar discos intercalados con los miocitos de la célula huésped generando un sincitio funcional los cuales participaran en la contracción del corazón (14).

La administración de células madre mesenquimales a personas con enfermedades cardiovasculares mejora la función cardíaca y reduce el tamaño del daño ocasionado, ya que los efectos que estas generan estimulan los mecanismos de reparación endógenos, la regulación de la respuesta inmunitaria, perfusión tisular y la proliferación de la frecuencia cardíaca residente, para ello se requiere enfoques terapéuticos, a pesar de lograr grandes avances todavía se requiere establecer de manera concreta, vía óptima de administración y dosis con la finalidad de aumentar la eficacia terapéutica (15).

De acuerdo a criterios de elegibilidad se evaluó a 65 pacientes, a los cuales se les emplearon dicha terapéutica y a otros placebos, en donde, la miocardiopatía isquémica fue la etiología predominante del HFrEF (Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida), sin diferencia de agentes terapéuticos, entonces, aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección reducida de forma aleatoria se les realizó infusión intravenosa de células madre mesenquimales de cordón umbilical alogénicas o placebo, obteniendo como resultado que estas tienen un aumento de expresión en el factor de crecimiento de los hepatocitos que participan en la miogénesis, migración células e inmunorregulación mayor que el que se evidencia en las células de la médula ósea, no presentaron eventos adversos con la infusión celular (8).

Por lo que concluyeron que la infusión venosa es segura para pacientes con insuficiencia cardíaca y con una fracción de eyección reducida, además, vislumbraron mejoras en la función ventricular izquierda, estado funcional y calidad de vida de los pacientes (8).

El crecimiento insuficiente de vasos que se asocia con la isquemia continua siendo un problema en las enfermedades cardiovasculares y la formación de los nuevos vasos sanguíneos resultan la bases para reparar los tejidos dañados, por ende los estudios del trasplante de células madre mesenquimales se diferencian en células endoteliales, lo cual aumenta la densidad microvascular y por ende mejoran la función cardíaca, por medio de liberación de factores de angiogénesis y factores de arteriogénesis. El trasplante de las células aumentó significativamente la densidad vascular en un 80% y reduce el contenido de colágeno en un 33 % (16).

Por lo que, se concluye que estas células trasplantadas migran a las zonas infartadas, reducen la respuesta inflamatoria, reducen la fibrosis, promueven la formación de sangre nueva al regeneran vasos sanguíneos y se diferencian en células similares a los cardiomiocitos los cuales contribuyen a la reparación del miocardio infartado (16).

Además, un estudio demostró que el manejo sistémico de estas células madre mesenquimales de cordón umbilical en la semana octava después del infarto agudo de miocardio se demostró una reducción significativa del acortamiento fraccional en dosis altas 1.5×10^6 células/kg, en cambio, tanto en dosis altas y bajas mejoraba la zona del infarto a nivel de ventrículo izquierdo pero en su defecto no existía una mejora significativa en el defecto de la perfusión miocárdica, también se evidencia una reducción del área de fibrosis, reducción de los biomarcadores inflamatorios (17).

Dentro de estudios que hacen mención de insuficiencia cardíaca congestiva decidieron seleccionar a tres pacientes con miocardiopatía isquémica para realizar su administración por medio de infusión intravenosa, en donde, dos de ellos demostraron un aumento de 65.1% la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, al cabo de tres meses permaneció en aumento hasta un 47.8% luego de doce meses.

En cambio, del paciente sobrante la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo disminuyó periódicamente durante el periodo de observación, a estos pacientes luego de su periodo de observación se realizó una comparación entre ellos con una prueba de caminata de seis minutos, en donde solo uno de los dos pacientes que demostraron una mejoría se acoplo significativamente a la prueba (18).

VENTAJAS, DESVENTAJAS Y EFECTOS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Existen varios cuestionamientos vinculados a la aplicación de esta terapia en enfermedades cardiovasculares como el momento, cantidad, modo de administración de las células trasplantadas, movilización, ubicación de células, seguridad y el plazo de los resultados del trasplante a largo plazo. Por ende, se requiere de más estudios sobre el mecanismo subyacente a los efectos terapéuticos de este tipo de células para pacientes cardiovasculares (14).

También es de vital importancia recalcar que esta terapia con gran potencial para la ingeniería del tejido óseo esto porque no existe controversias éticas, accesibilidad, origen ya que no se requiere de procedimientos no invasivos para el donante, representa un riesgo reducido de contaminación, capacidad de diferenciación osteogénica y una mayor capacidad inmunomoduladora. Pero debido a la falta de protocolos para la realización de cultivos se puede decir que puede hacer al método inefectivo ya que no se aprovecha al máximo los tejidos del cordón umbilical (19).

También se describe dentro de sus ventajas clínicas:

- De gran disponibilidad y fácil obtención a partir del estroma de todos los órganos como medula ósea, tejido adiposo, sangre de cordón umbilical, sangre periférica, placenta y líquido amniótico.
- Fácil aislamiento
- Diferenciación de tipo multilineal
- Potente efecto inmunosupresor
- Se puede realizar tanto el autoinjerto como el aloinjerto

- Libre de problemas éticos
- Sin posibilidad de transformación maligna luego de su infusión.
- Secretan varios factores de crecimiento y citocinas que actúan en el sistema endocrino y paracrino que contribuyen en su efecto terapéutico (20).

También es de vital importancia mencionar que tanto las células madre mesenquimales de roedores como de los seres humanos presentan sus ventajas debido a que poseen características inmunomoduladoras tanto in vitro como en trasplante in vivo, lo que le permite actuar como una reserva universal de células donantes (20).

Además, se debe tener presente factores que puedan limitar la troncalidad de dichas células, los cuales están vinculados a la senescencia celular ya que para ser aplicadas en terapias se requiere de un número sustancial de células, por lo que se va a requerir una expansión ex vivo mayor, sin embargo, la proliferación que presentan es limitada y un cultivo a largo plazo evoca un continuo cambio en las células mesenquimales provocando senescencia (21).

Por lo tanto, están muestran un marcado deterioro en sus funciones migratorias y de alojamiento también pueden exacerbar la respuesta inflamatoria a nivel sistémico lo que va disminuyendo la actividad de modulación inmune de las células madre mesenquimales, promover la proliferación o migración de células cancerosas y conducir a una sepsis (20) (21).

METODOLOGÍA

Diseño: estudio bibliográfico con método analítico – sintético.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

- Artículos provenientes de las bases científicas como PubMed, Science Direct, Scielo y Scopus.
- Tiempo de publicación: Artículos publicados desde el año 2016 al 2021.
- Idioma: Artículos en español o inglés.
- Tipos de Publicación: meta- análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas, cuantitativas, diseños analíticos, siendo prospectivos o retrospectivos y/o casos y controles.

Criterios de exclusión

- Tipos de publicación: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, tesis de pregrado (literatura gris).

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos de PubMed, Science Direct, Scielo y Scopus. Términos de la búsqueda o palabras Clave: la búsqueda de documentos se realizará en base de los términos Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

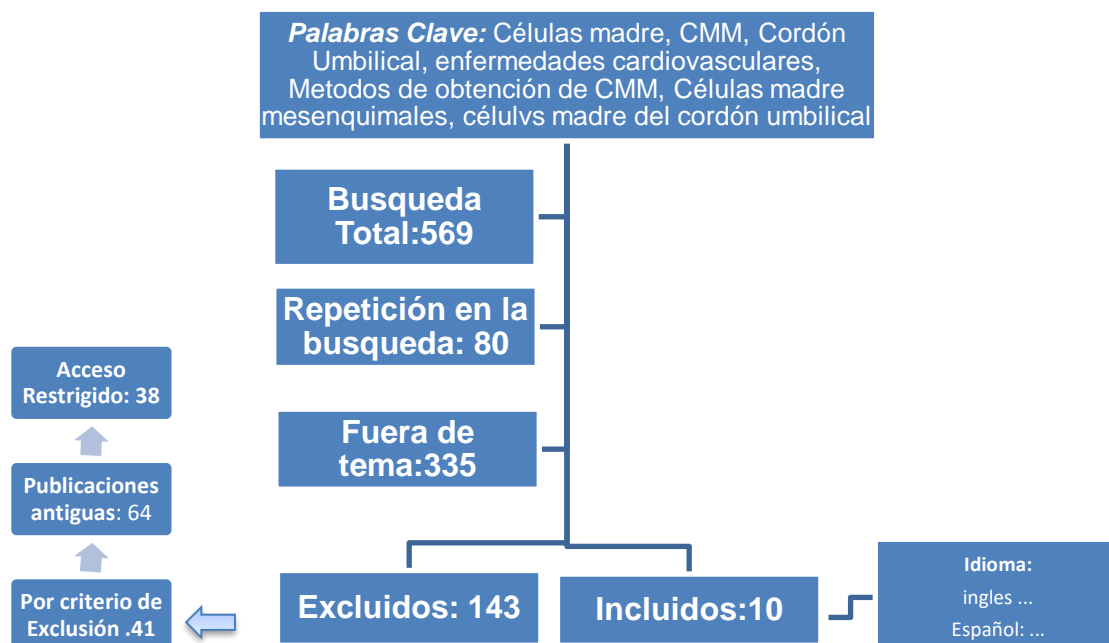
- Términos MeSH: Stem cells, MSCs, Umbilical Cord, cardiovascular diseases, Methods of obtaining MSCs, Mesenchymal stem cells, umbilical cord stem cells.
- Términos DeCS: Células madre, CMM, Cordón Umbilical, enfermedades cardiovasculares, Metodos de obtención de CMM, Células madre mesenquimales, células madre del cordón umbilical

Síntesis y Presentación de los Resultados

Mediante el método PRISMA, se evaluará y seleccionará los diferentes artículos científicos, los cuales deben de cumplir con las especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de estudio. El proceso de selección de estudios debe de ser en base a la lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación según la proposición PRISMA. Dicho proceso va a constar de un diagrama de flujo, que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de la bibliografía obtenida.

Búsqueda de Información

Cabe mencionar que, la determinación de los artículos a ser revisados, se detallara un flujograma como el que se detalla a continuación:



Características del Estudio

Los respectivos estudios incluidos en esta revisión bibliográfica se ordenaron en base a su importancia y relevancia clínica, por lo que, se extrae de cada uno de estos: autor/es, año de publicación, base de datos, tipo de estudio, muestra, resultados, conclusiones.

Financiamiento: Este trabajo fue autofinanciado.

Conflictos de interés: La autora no presenta conflictos de interés

RESULTADOS

En el anexo N° 1 se evidencia que fueron incluidos 10 artículos para esta revisión bibliográfica, exponiéndose a continuación:

Tabla N°1. Diseño del mapa organizacional de la revisión bibliográfica sobre “células madre mesenquimales de cordón umbilical para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares”

Autor, año, base de datos	Diseño	Objetivo	Muestra	Resultados	Conclusión
Martínez et al. (2020). Scielo. (22)	Revisión Sistemática	Describir el estado del arte del marcapasos biológico y las perspectivas para crear tejido cardíaco de marcapasos utilizando tecnologías genéticas y de ingeniería de tejidos	36 estudios. Bases: PubMed, Scopus, Scielo, LILACS, EMBASE, Web of Science	Los estudios analizados incluyeron 2.625 pacientes con cardiopatía isquémica demostrando mejoría significativa a largo plazo en parámetros cardíacos, además se evidencia disminución de mortalidad cardíaca en pacientes que se tratan con células madre.	Los marcapasos biológicos modifican los miocitos para proporcionar automaticidad mediante terapia génica, o agregan sincitios de marcapasos al corazón. Los desafíos actuales incluyen dificultad para garantizar el injerto a largo plazo y el potencial de proarritmias.

<p>Bao et al. (2017). PubMed (23)</p>	<p>Experimental</p>	<p>Comprobar nuestra hipótesis de que las CSC y/o las BM-MSC reparan el corazón dañado mediante la potenciación de la angiogénesis post-infarto de miocardio (IM) de forma paracrina.</p>	<p>Ratas Fisher (F344) (220 15 g, hembra, 10-12 semanas)</p>	<p>La función cardíaca tras el IM reducía el tamaño del infarto. Experimentos adicionales in vitro e in vivo demostraron que trasplante de CSCs mejoran la expresión de factores pro-angiogénicos y potenciaba la angiogénesis en el miocardio. Las CSC y las BM-MSC inhibieron sinérgicamente la apoptosis de las CSC/BM-MSC y aumentaron su proliferación de forma paracrina.</p>	<p>El trasplante de células madre cardíacas C-kit+ y/o BM-MSC puede mejorar la función cardíaca tras un infarto de miocardio de forma paracrina. La coinyección mejora la función de CSC y BM-MSC cardíaca de forma más significativa que el trasplante de CSC o el trasplante BM-MSC por separado, mejorando la expresión de múltiples factores proangiogénicos.</p>
<p>Chang et al. (2021). PubMed (24)</p>	<p>Revisión y análisis de una investigación</p>	<p>Analizar las aplicaciones de las láminas de MSC para el tratamiento del tejido cardíaco isquémico</p>	<p>1 investigación respecto al tema</p>	<p>Se pueden trasplantar láminas celulares para mejorar la función cardíaca. Sin embargo, el elevado coste y el tiempo necesario para fabricar de cada lámina dificultan la difusión de la medicina regenerativa. Tras el trasplante de una lámina</p>	<p>Las hojas de UC-MSC tienen el potencial de convertirse en un producto listo para usar. Su aplicación se puede convertir en patrón de uso como un "medicamento vivo", que podría ser viable y seguro.</p>

				celular la angiogénesis y la regulación de la inflamación se logran por vía paracrina.	
Shafei et al. (2017). PubMed. (25)	Revisión Sistemática	Resumir los tipos de MSCs involucrados en la terapia de IM, sus posibles efectos de mecanismos especialmente uno paracrino en IM centrándose en los estudios (humanos y animales) realizados en los últimos 10 años.	Artículos sobre el tema de investigación de los últimos 10 años	Ayuda a la regeneración cardíaca, ya sea revitalizando las células madre cardíacas o revascularizando las arterias y venas del corazón. Podrían producir factores de crecimiento paracrinos que aumenten los cardiomiocitos, así como la angiogénesis al reclutar células madre e induciendo el crecimiento de vasos. Es una terapia prometedora para mejorar la localización y regeneración tisular.	Aunque la terapia con MSCs ha logrado una atención y un progreso considerables, hay retos críticos que deben superarse para conseguir una terapia basada en células más eficaz en IM.
Gubert et al. (2021). PubMed. (26)	Revisión Sistemática	Describir la investigación preclínica y clínica del potencial terapéutico de las MSC para mejorar la disfunción ventricular derivada de diversas	Investigaciones de preclínica y clínica	Su seguridad y eficacia a largo plazo, evaluado en un ensayo de un solo grupo con un seguimiento de 3 años, los pacientes mostraron importantes mejoras clínicas con una	Aunque se confirma la seguridad de la terapia la eficacia en las enfermedades cardíacas sigue siendo controvertido. Los ensayos clínicos de

		enfermedades cardíacas.		reducción del número de ataques de angina, un aumento del tiempo de ejercicio y de la calidad de vida, en relación con los datos de referencia antes del tratamiento. Además, se registró una mejora de los síntomas de la angina de pecho.	fase III más amplios se estiman que los resultados determinen el potencial terapéutico de las MSC en cardiología.
Singh et al. (2016). PubMed (27)	Revisión sistemática	Resumir las principales fuentes de células madre mesenquimales implicadas en la regeneración miocárdica, los mecanismos significativos que intervienen en el proceso con un enfoque en los estudios (humanos y animales) realizados en los últimos 6 años y los retos que quedan por abordar.	41 ensayos clínicos y más de 120 estudios en modelos animales desde 2010	Las MSC tienen el potencial de diferenciarse en varias líneas mesodérmicas (por ejemplo, osteoblastos, adipocitos y condrocitos) y en linajes mieloides. La característica inmunomoduladora de las CMM las convierte en competidoras en el campo de la terapéutica regenerativa.	A pesar de los efectos terapéuticos de las MSC, en algunos casos no se observaron mejoras en la función cardíaca en una insuficiencia cardíaca isquémica crónica, sin diferencias en el área de la cicatriz, el acortamiento fraccional.

Yang et al. (2021). PubMed (28)	Revisión documental, encuesta transversal y análisis descriptivo	Brindar una descripción general de los ensayos registrados que investigan la terapia con células madre para enfermedades cardíacas	Ensayos clínicos en ClinicalTrials desde 01/10/2020	Con un total de 241 ensayos determinaron que la patología más común fue la enfermedad de las arterias coronarias (57,68%). La mayoría de las publicaciones de los ensayos demostraron su eficiencia y confiabilidad en la terapia con células madre para enfermedades del corazón.	Esta terapia resulta eficaz pero la mayoría de los ensayos tienen un tamaño de muestra pequeño y pocos tienen una duración de más de 121 meses.
Tompkins et al. (2018). PubMed (29)	Comparación de datos	Comparar la eficiencia de las células madre mesenquimales en la miocardiopatía dilatada isquémica y en la no isquémica	Pacientes ICM (46), pacientes DCM (33)	De 3 ensayos clínicos de fase I/II demuestra que MSCs proporciona un beneficio clínico tanto en la disfunción del VI isquémica como en la no isquémica. La administración de MSC mejora los parámetros estructurales y funcionales. Se optimizaron los parámetros en la función sistólica cardíaca-VS, FE y VES-, pacientes con MCI experimentaron un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco.	Esta terapia resulta beneficiosa en DCM y ICM en fenotípicos cardíacos. La función cardíaca mejoró preferentemente en pacientes con DCM, los pacientes con ICM, mejoraron la calidad de vida y la capacidad funcional en ambas etiologías.

				Además, se destaca la calidad de vida y la capacidad funcional que mejoro en ambas cohortes.	
Gholamzadeh et al. (2020). PubMed (30)	Revisión	Determinar la importancia de las MSC y sus exosomas secretores para el tratamiento de enfermedades cardíacas	Estudios que incluyan MSC y exosomas secretores	Proveen una condición favorable a la regeneración permitiendo que las células madre innatas reparen los tejidos dañados. Son fuente celular adecuada en medicina regenerativa. En la plétora de experimentos, MSC y MSC-EXO se han utilizado para el tratamiento y la regeneración de enfermedades cardíacas y lesiones miocárdicas.	La administración de MSC se ha convertido en una opción terapéutica sustitutiva para la regeneración cardíaca, obteniendo una gran atención entre el investigador básico y los médicos.
Huang et al. (2019). PubMed (31)	Experimental	Demostrar la eficacia del tratamiento combinado de células madre y sus exosomas en el infarto agudo de miocardio	1 rata	La administración intramiocárdica de Exo seguida de un trasplante de MSC, mejora la función cardíaca, reduce el tamaño del infarto y aumenta la neovascularización. La inyección intramiocárdica de Exo 30 minutos después del IAM combinado con el trasplante de MSC en el día	La administración combinatoria de exosomas y células madre de manera secuencial reduce de manera efectiva el tamaño de la cicatriz y restaura la función cardíaca después de un IAM. Puede representar una

				3 después del IAM logra mejoría en la función cardíaca. Además, mejora la supervivencia de las MSC y reduce apoptosis tanto in vitro como in vivo.	alternativa para la reparación y la terapia del corazón basadas en células madre.
--	--	--	--	--	---

DISCUSIÓN

La investigación bibliográfica realizada por Martínez et al (2020). (20) acerca del estado del arte de los avances en marcapasos biológicos basados en tecnologías genéticas y de ingeniería de tejidos; dentro de los estudios analizados se incluían 2.625 pacientes con cardiopatía isquémica, quienes se sometieron a un tratamiento de injertos con células madre embrionarias o adultas) provenientes de la médula ósea); los resultados demostraron una mejoría en parámetros cardíacos como, eyección ventricular, tamaño del infarto, diámetro diastólico final y diámetro sistólico final: además de una reducción de la muerte cardíaca. Sin embargo, se necesitan más estudios para garantizar el funcionamiento del injerto a largo plazo y garantizar la calidad del marcapasos biológico.

Por otro lado, el estudio realizado por Bao et al (2017).(21), acerca de la efectividad de células madre de tipo cardíacas positivas C-Kit y mesenquimales se evidencia una mejoría sinérgica en la angiogénesis y la función cardíaca después de un infarto de miocardio de manera paracrina; con una población de ratas Fisher, demuestra que la coinyección de los dos tipos de células, mejora significativamente la expresión de factores pro-angiogénicos después de producirse el infarto, además de reducir el tamaño del mismo, es decir, que el trasplante de estos dos tipos de células incrementa y mejora el funcionamiento cardíaco.

Chang et al (2021).(22), analiza las aplicaciones de las láminas de células madre mesenquimales para la terapia de reparación del tejido cardíaco isquémico mediante una revisión de investigación, a través de la cual se obtiene que los principales mecanismos que funcionan dentro de la reparación del tejido cardíaco con ayuda de láminas de células madre en cardiopatías isquémicas son: estimulación de la angiogénesis, disminución de la fibrosis, incremento de acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras y la liberación de moléculas que señalan lesiones; demostrando que las células madre mesenquimales manifiestan actividades regenerativas adecuadas en cardiopatías isquémicas.

Así mismo Shafei et al (2017). (23), realiza una revisión sistemática sobre las tipologías de MSC y sus efectos paracrinos ante un infarto de miocardio, analizando estudios ejecutados en humanos y animales durante los últimos 10 años; de esto obtienen que estas células pueden contribuir a la regeneración

cardíaca y revascularización de arterias y venas, así como incrementar la angiogénesis y producir factores de crecimiento paracrinos. A pesar de estos avances, se deben realizar más estudios para garantizar la efectividad de estas células en las personas.

Mediante la revisión sistemática efectuada por Gubert et al (2021).(24), acerca de la descripción del funcionamiento de células madre mesenquimales en enfermedades cardíaca como cardiopatías fibróticas, se obtiene que estas células realizan actividades seguras y eficaces a largo plazo en pacientes con enfermedad coronaria estable grave, enfermedades de angina refractaria y enfermedades de isquemia miocárdica reversible, mostrando mejoras en el estilo de vida, ya que disminuyen el número de ataques de angina e incrementan el bienestar personal.

Mientras que en la investigación sistemática realizada por Singh et al (2016). (25), para conocer las principales fuentes de células madre mesenquimales que se utilizan en la regeneración miocárdica tanto en estudios con humanos y animales, se obtiene que estas células presentan un gran potencial de diferenciación en líneas mesodérmicas como, osteoblastos, adipocitos y condrocitos, su característica inmunomoduladora las posiciona como adecuadas y esenciales en el área de la terapia regenerativa; sin embargo, se deben realizar más investigaciones para que funcionen en otras enfermedades cardiovasculares de manera efectiva y a largo plazo

Yang et al (2021). (26), ejecutan una investigación documental con encuesta transversal y análisis descriptivo sobre los ensayos que estudian la terapia de células madre en enfermedades cardíacas, a través de los cuales se demuestra la eficiencia e infalibilidad de las terapias con células madre para enfermedades del corazón, sobre todo en enfermedades de arterias coronarias, ya que disminuyen el número de infartos y aumentan la actividad angiogénica.

Tompinks et al (2018). (27), demuestran que el tratamiento consistente en la utilización de células madre de tipo mesenquimales produce beneficios en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y no isquémica; la función cardíaca mejoró significativamente en pacientes que presentaban miocardiopatía dilatada isquémica, mientras que en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica se presentó una remodelación inversa; pero en los dos casos se

demonstró un mejoramiento del estilo de vida y la capacidad funcional de la persona.

Gholamzadeh et al (2020). (28), realizan un estudio de revisión sobre la trascendencia de las MSC y sus exosomas secretores en la terapia para enfermedades cardíacas, en donde demostraron que estos exosomas promueven actividades de regeneración permitiendo que las células reparen los tejidos dañados, catalogándolas como elementos principales en terapia regenerativa. De esta forma, las células madre mesenquimales se han considerado esenciales en investigaciones sobre terapia regenerativa en enfermedades y lesiones cardíacas.

Finalmente, Huang et al (2019). (29), realizan un estudio acerca de la eficacia del tratamiento combinado de células madre y sus exosomas para el infarto agudo de miocardio, obteniendo que la administración conjunta de exosomas y MSC en pacientes con infarto de miocardio mejoró la función cardíaca e incrementó la neovascularización; este tipo de combinación reduce significativamente el tamaño de la cicatriz y restaura la función cardíaca después del infarto; reportando una terapia alternativa en reparaciones del corazón.

Respecto a los estudios revisados y analizados, se observa que la mayor parte de ellos han sido revisiones sistemáticas de las terapias regenerativas con células madre, así mismo han sido practicados tanto en humanos como en animales; ya que este tipo de células han reportado varios beneficios en reparación, incremento del funcionamiento y mejora de ciertos aspectos del sistema cardiovascular en enfermedades cardíacas.

CONCLUSIONES

Se determina que las células madre son aquellas que pueden presentarse en distintas partes del cuerpo con varios tipos de linajes de autorregeneración y diferenciación de varios tejidos, por lo que, se las considera como un componente primordial en terapias regenerativas, mismas que son incorporadas por medio de inyecciones, trasplantes a órganos o tejidos dañados.

Su principal fuente de obtención de células madre es por medio de la médula ósea, pero se considera la utilización del cordón umbilical especialmente del tejido que recubre los vasos sanguíneos, todo ello porque estas podrían ser donadas y se aislarían una cantidad de muestras considerables.

Para su debido aislamiento se debe considerar varios factores los cuales se vinculan con la variación del donante, el tipo de medio, los protocolos para obtener las muestras, la solución a emplear para garantizar su conservación, duplicación y formación, con la finalidad de establecer una vía de administración y dosis efectiva.

Concluyendo que la infusión venosa es una terapia segura para tratar enfermedades cardiovasculares, ya que se evidencia un efecto anti-apoptótico, reducción del tamaño de la lesión, mejoramiento de la función cardíaca por medio de la regulación de la respuesta inmunitaria, una adecuada perfusión tisular y activación de factores de crecimiento.

Por ende, en la actualidad la utilización de este tipo de terapias para el tratamiento de enfermedades cardíacas permitiría reducir el uso de componentes mecánicos y farmacéuticos. De modo que, la constancia de realizar múltiples ensayos genera la posibilidad de mejorar el rendimiento de estas terapias a largo plazo y así poder emplearlas como primera alternativa de tratamiento, lo que disminuiría la desventaja que aún se presenta, ya que todavía no se especifica un efecto funcional en un tiempo prolongado debido a la falta de la realización de más estudios en seres humanos para garantizar su eficacia.

BIBLIORAFÍA

1. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(1):3-32.
2. Trohatou O, Roubelakis MG. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Regenerative Medicine: Past, Present, and Future. *Cell Reprogramming.* 2017;19(4):217-24.
3. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):125.
4. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68.
5. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name!: Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(6):1445-51.
6. Song Y, Lim JY, Lim T, Im KI, Kim N, Nam YS, et al. Human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow exert immunomodulatory effects in different mechanisms. *World J Stem Cells.* 2020;12(9):1032-49.
7. Hidalgo JR, Hernández A, Chachques JC, Paredes Á. Células madre mesenquimales de médula ósea y de cordón umbilical en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *CorSalud.* 2018;10(1):47-51.
8. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Goset C, et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res.* 2017;121(10):1192-204.
9. Socarrás BB, del Valle LO, de la Cuétara K, Marsán V, Sánchez M, Macías C. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(1):16-23.
10. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song A G. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells.* 2019;8(8):784.
11. Bustos S, Montenegro Y, Swirgside C, Trigueros D, Vargas R, Mora JJ, et al. Obtención de células madre mesenquimales y participación de estas en la modulación de la respuesta inmune. *Rev Tecnol En Marcha.* 2018;31(3):29-40.
12. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A.* 2018;93(1):19-31.

13. Ceron W, Lozada I, Ventocilla K, Jara S, Pinto M, Cabello M, et al. Células tronco mesenquimales: definiciones, cultivo y aplicaciones potenciales. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(4):758-71.
14. Xie Q, Liu R, Jiang J, Peng J, Yang C, Zhang W, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment?. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):519.
15. Bagno L, Hatzistergos KE, Balkan W, Hare JM. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Cardiovascular Disease: Progress and Challenges. *Mol Ther*. 2018;26(7):1610-23.
16. Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death Dis*. 2020;11(5):349.
17. Lim M, Wang W, Liang L, Han ZB, Li Z, Geng J, et al. Intravenous injection of allogeneic umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells reduces the infarct area and ameliorates cardiac function in a porcine model of acute myocardial infarction. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):129.
18. Fang Z, Yin X, Wang J, Tian N, Ao Q, Gu Y, et al. Functional characterization of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treatment of systolic heart failure. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):3328-32.
19. Chang Z, Hou T, Xing J, Wu X, Jin H, Li Z, et al. Umbilical Cord Wharton's Jelly Repeated Culture System: A New Device and Method for Obtaining Abundant Mesenchymal Stem Cells for Bone Tissue Engineering. *PLoS ONE*. 2014;9(10): e110764.
20. Turinetto V, Vitale E, Giachino C. Senescence in Human Mesenchymal Stem Cells: Functional Changes and Implications in Stem Cell-Based Therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1164.
21. Kim HJ, Park J-S. Usage of Human Mesenchymal Stem Cells in Cell-based Therapy: Advantages and Disadvantages. *Dev Reprod*. 2017;21(1):1-10.
22. Martínez K, Ortega A, Mendoza F, Reynolds J. Células madre como alternativa al marcapaso transvenoso. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020; 27(4).
23. Bao L, Meng Q, Li Y, Deng S, Yu Z, Liu Z, et al. Las células madre cardíacas positivas C-Kit y las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea mejoran sinérgicamente la angiogénesis y mejoran la función cardíaca después de un infarto de miocardio de manera paracrina. *Journal of Cardiac Failure*. 2017.
24. Chang D, Fan T, Gao S, Jin Y, Zhang M, Ono M. Aplicación de células madre mesenquimales. *The University of Tokyo Hospital*. 2021.
25. Shafei A, Ali M, Ghanem H, Shehata A, Abdelgawad A, Handal H, et al. Terapia con células madre mesenquimales: una terapia prometedora

basada en células para el tratamiento del infarto de miocardio. *Gene Med.* 2017; 19(12).

26. Gubert F, Soares J, Vasques J, Goncalves R, Silva R, Paes M, et al. Terapias con células madre mesenquimales en cardiopatías fibróticas. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22.
27. Singh A, Singh A, Sen D. Células madre mesenquimales en cardiología. *StemCell Research & Therapy.* 2016; 7(82).
28. Yang R, Zhang Y, Liao X, Guo R, Yao Y, Li Qi C. Encuesta transversal de ensayos clínicos de terapia con células madre para enfermedades cardíacas registrada en ClinicalTrials, gov. *Front Cardiovasc Med.* 2021.
29. Tompkins B, Rieger , Victoria F, Banrjee M, Natsumeda M, Noche E, et al. Comparación de la eficacia de las células madre mesenquimales en la miocardiopatía dilatada isquémica frente a la no isquémica. *American Heart Association.* 2018; 7(14).
30. Gholamzadeh , Saeideh , Karimi F, Malí S, Fayazi N, Sheykhhasan M. El uso de células madre mesenquimales y sus vesículas extracelulares derivadas en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *Current Stem Cell Research & Therapy.* 2020; 15(7).
31. Huang p, Wang L, Li , Qing , Xu J, Xu J, et al. El tratamiento combinado del infarto agudo de miocardio con células madre y sus exosomas derivados dio como resultado un mejor rendimiento cardíaco. *Terapia de células madre.* 2019; 10(1).



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **BETZABETH BELEN CASTRO PACURUCU**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **0106866692**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de marzo de 2022

F: 

BETZABETH BELEN CASTRO PACURUCU

C.I. 0106866692