

Regeneración tisular en el paciente quemado mediante el uso de células madre obtenidas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical humano

Tissue regeneration in the burned patient using stem cells obtained from Wharton's jelly of the human umbilical cord

CARLOS FERNANDO SUÁREZ FRANCO*, MD; ELSA MARÍA VÁSQUEZ TRESPALACIOS**, MD; JOSÉ ENRIQUE PALACIO VÉLEZ***, MD

Palabras clave: quemaduras, células madre, mesenquimales, cordón umbilical, gelatina de Wharton.

Keywords: burns, stem cells, mesenchymal, umbilical cord, Wharton's jelly.

Resumen

Introducción: Los pacientes afectados por grandes quemaduras ocasionadas por diversos agentes térmicos constituyen un gran reto para los cirujanos plásticos, quienes deben restaurar no solo la función sino el aspecto estético en las áreas traumatizadas. En la actualidad, las células madre son consideradas una herramienta muy útil para los tratamientos reconstructivos tisulares.

Objetivo: Analizar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de las células madre mesenquimales obtenidas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical en la regeneración tisular de pacientes afectados por quemaduras.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa de estudios prospectivos observacionales y narrativos, que evaluaron la efectividad y seguridad del uso de las células madre mesenquimales obtenidas de la gelatina de Wharton en la regeneración tisular necesaria para el tratamiento del paciente quemado.

Resultados: Pocos trabajos de investigación han abordado el desarrollo y la efectividad del tratamiento con células madre obtenidas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical en procesos regenerativos tisulares. En consecuencia, dos tipos de estudios enfocados en la efectividad clínica y la seguridad derivada de la intervención fueron evaluados, particularmente enfocados en el tratamiento con células madre mesenquimales para la reconstrucción de pacientes quemados.

Conclusión: Las células madre obtenidas de fuentes como la médula ósea y el tejido adiposo han mostrado óptimos resultados en el tratamiento de las lesiones por quemaduras, gracias al enorme potencial regenerativo de estos grupos celulares, especialmente por sus propiedades pluripotenciales y migratorias que favorecen el proceso de cicatrización.

Abstract

Introduction: Patients affected by large burns caused by various thermal agents present a great challenge for plastic surgeons, who must reconstruct and restore both function and aesthetic appearance in the traumatized areas. At present, stem cells have become a very useful tool for tissue reconstructive treatments, as they are undifferentiated cell populations capable of self-renewal and differentiation into specialized cells.

Objective: To evaluate the efficacy of mesenchymal stem cells obtained from Wharton's jelly of the umbilical cord in the tissue regeneration of patients affected by burns.

Methodology: A comprehensive narrative review of prospective observational and narrative studies was carried out, which evaluated the effectiveness and safety of the use of mesenchymal stem cells obtained from Wharton's gelatin in the tissue regeneration necessary for the optimal treatment of the burn patient.

Results: Few research works have addressed the development and effectiveness of treatment with stem cells obtained from Wharton's jelly of the umbilical cord in tissue regenerative processes, despite being a developing model that promises optimum results. Consequently, two types of studies focused on the clinical effectiveness and safety derived from the intervention were evaluated, particularly focused on the treatment with mesenchymal stem cells for the reconstruction of burn patients.

Conclusions: Stem cells obtained from sources such as bone marrow and adipose tissue have shown excellent results in the treatment of burn injuries, thanks to the enormous regenerative potential of these cell groups, especially due to their pluripotential and migratory properties that favor the process of cicatrization.

Introducción

En las últimas décadas, el paciente quemado se ha constituido en un gran reto para el cirujano plástico debido a que este no solo debe tratar las lesiones sino recuperar la funcionalidad y la estética del área afectada. Las quemaduras por trauma siguen siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad incluso en los países desarrollados. En realidad, el riesgo de sufrir alguna quemadura está influenciado por raza, edad, género, nivel socioeconómico y comorbilidades adyacentes¹, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En el año 2004, casi once millones de individuos alrededor del mundo recibieron atención médica por quemaduras y, a su vez, fueron reportadas en promedio 265.000 muertes por esta causa cada año²⁻⁶; además, los costos inherentes al tratamiento de un paciente adulto quemado en Estados Unidos pueden ser muy altos: en promedio US\$73,552⁷. Por otro lado, en el Reino Unido, los análisis con respecto a los pacientes quemados en el período comprendido entre 2003 y 2011 evidenciaron que los pacientes que recibieron atención médica por quemaduras fueron 81.181⁸.

En los últimos 50 años el tratamiento clínico y quirúrgico de las quemaduras cutáneas severas tuvo avances significativos. En realidad, el progreso fue evidente con el advenimiento y el desarrollo de las unidades de quemados, el uso de antimicrobianos tópicos, la implementación de métodos de resucitación, las escarectomías tempranas y los injertos de piel. A pesar de todo, el tratamiento actual de las quemaduras severas sigue siendo complejo, costoso e incluso desmotivante debido a que los pacientes presentan complicaciones con frecuencia, y entre ellas se pueden destacar los injertos cutáneos fallidos, las infecciones, la disfunción multiorgánica y la cicatrización hipertrófica⁹⁻¹³.

Las lesiones por quemaduras pueden ser clasificadas, en primer lugar, según su agente causal, en quemaduras térmicas y quemaduras químicas. En segundo lugar, por el grado de profundidad, se encuentran las quemaduras de primer grado, que son aquellas que involucran solo la epidermis; las de segundo grado, es decir, aquellas que comprometen la dermis, y las de tercer grado, o sea, las que afectan más allá de la dermis (hipodermis,

músculo, hueso, etc.), dejando como secuela, casi siempre, la formación de cicatrices anómalas con alto riesgo de infección y sepsis¹⁴⁻¹⁶.

Ahora bien, en la actualidad el tratamiento con células madre se ha convertido en un nuevo paradigma de casi todas las especialidades médicas. De hecho, en los últimos años ha habido un enorme desarrollo, particularmente en el terreno de la investigación básica, preclínica y clínica. En consecuencia, la evidencia ha sido creciente y se destaca el potencial uso de células madre en la reingeniería de tejido y en la regeneración cutánea de las heridas¹⁷⁻¹⁹.

A partir de 1970 el campo de la medicina regenerativa ha tenido un progreso significativo y su punto de partida tiene relación con la caracterización de las células madre mesenquimales^{17,20}. Las células MSCs (células madre mesenquimales) son clonogénicas y tienen la capacidad de diferenciarse en varios linajes de células entre las que se encuentran las del músculo, el cartílago, el tejido graso, y el óseo^{21,22}. En realidad, los investigadores han evaluado rigurosamente el potencial terapéutico de las células MSC en lesiones medulares, enfermedades inflamatorias y síndromes neurodegenerativos¹⁴. Adicionalmente, estas células pueden ser aisladas a partir de una gran variedad de tejidos adultos, tales como la médula ósea, el tejido adiposo, el tendón, las membranas sinoviales, el ligamento periodontal y, por último, la piel²³.

Las células madre mesenquimales tienen como características relevantes el ser indiferenciadas, ser capaces de autorrenovarse y diferenciarse en células especializadas. Su mayor potencial reside en la capacidad de autorrenovarse cuando se trata de alcanzar un verdadero efecto terapéutico. Su versatilidad y multipotencialidad pueden ser usadas a la hora de regenerar gran cantidad de tejidos lesionados^{24,25}. Particularmente, la seguridad y el efecto terapéutico de las células mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano se han ido incrementando gracias a las investigaciones y el conocimiento adquirido sobre la célula regenerativa y el fenómeno de la inmunomodulación²⁶⁻²⁸). Experimentos *in vivo* han mostrado que dichas células pueden reparar tejido isquémico promoviendo la neovascularización y la reendotelización; sin embargo, el mecanismo de acción

exacto de este proceso está aún bajo investigación, pero se sabe que estas células secretan factores angiogénicos y se transforman en células endoteliales que promueven la diferenciación tisular²⁹⁻³².

En las dos últimas décadas, las células madre mesenquimales han sido el objeto central de muchas investigaciones, y su presencia en la gelatina de Wharton, como rica fuente, ha sido destacada. En realidad, su relevancia reside en altos rendimientos celulares de las grandes unidades formadoras de colonias, y en los cortos tiempos de duplicación de la población, según se concluye en varias publicaciones³³⁻³⁵.

El principal objetivo clínico del empleo de las células madre mesenquimales en el tratamiento de las quemaduras y en el cuidado de heridas debe estar enfocado en lograr el cierre temprano de las lesiones, en la formación de una cicatriz de buena calidad y con mínima contractura, mediante una adecuada regeneración de la piel y sus apéndices²⁶. Una utilidad extendida del manejo de quemaduras con células madre mesenquimales reside en su gran potencial de atenuar la respuesta inflamatoria en las quemaduras severas, lo cual disminuye el riesgo de infecciones y mejora los resultados en los pacientes³⁶⁻³⁹.

Otro aspecto importante del manejo con células madres provenientes del cordón umbilical es que cada año la raza humana produce alrededor de 10 millones de litros de células provenientes del cordón umbilical³⁹. Es un recurso natural gratuito, el cual tiene la propiedad de diferenciarse en queratinocitos bajo condiciones *in vitro*^{40,41}. El potencial de la infusión sistémica de células provenientes del cordón compatibles con los grupos ABO, y la aplicación tópica de las mismas, abre la posibilidad de una promisoriosa, barata y accesible terapia a nivel mundial, para pacientes quemados de escasos recursos^{42,43}.

La ingeniería de nuevos tejidos asociada a células madre es un campo amplio

Debido a los muchos problemas éticos y biológicos relacionados con esta promisoriosa terapia, pasarán algunos años para que se puedan observar resultados adecuados en este campo; en efecto, su investigación no está siendo promovida como debería ser⁴⁴.

El desarrollo de nuevas corrientes en la ingeniería de tejidos hace que este sea un campo promisorio en el uso de técnicas como cocultivo celular, autoinjertos epiteliales cultivados y sustitutos de piel elaborados⁴⁵. Sin embargo, estas nuevas tecnologías presentan diferentes limitaciones, tales como costos elevados, microestructura de la piel anormal y falla del injerto, por lo que las grandes farmacéuticas se han visto obligadas a desarrollar métodos como suspensiones celulares, *spray* y matrices celulares⁴⁶.

Si bien hoy en día no se documentan muchos estudios aplicados hacia el manejo con células madre, entre mayo de 2012 y mayo de 2017, 11 estudios han reportado la mejoría en el manejo de heridas crónicas, como en pie diabético, úlceras, dermatitis atópica, incluidas las quemaduras, siendo la forma inyectable la más estudiada con su consiguiente reporte⁴⁷. Esto demuestra que la ingeniería de tejidos es un campo en desarrollo y aplicable para el manejo de heridas crónicas, en especial, en este caso, en el manejo del paciente quemado.

Nos estamos dirigiendo hacia una promisoriosa era en el cuidado y el manejo de quemaduras severas, en los cuales los esfuerzos deben de ir enfocados a definir la fuente adecuada de obtención de células madre, el método de proceso y la vía de administración de ellas⁴⁸⁻⁵⁰. Se han venido administrando células madre provenientes de la gelatina de Wharton en transfusiones para el manejo de enfermedades como malaria, cáncer, diabetes, tuberculosis, y artritis degenerativa⁵¹⁻⁵³. ¿Por qué no en el manejo de quemaduras? Por eso, con esta revisión buscamos analizar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de las células madre mesenquimales obtenidas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical en la regeneración tisular de pacientes afectados por quemaduras.

Metodología

Enfoque metodológico de la investigación

El enfoque metodológico de esta investigación es un enfoque empírico analítico.

Tipo y diseño de estudio

Revisión narrativa.

Población

Se hizo una revisión narrativa de los estudios observacionales y de las revisiones narrativas, que evaluaron la efectividad y la seguridad del uso de las células madre mesenquimales, obtenidas de la gelatina de Wharton, en regeneración tisular en el paciente quemado.

Luego de realizar la recolección de la información se hizo una intervención evaluada, que busca analizar el nuevo enfoque terapéutico que puede tener el manejo de las quemaduras severas mediante el uso de células madre mesenquimales obtenidas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical.

Resultados evaluados

Se consideraron dos tipos de resultados: los relacionados con la efectividad clínica y los asociados a la seguridad derivada de la intervención. Para este efecto, fue necesario evaluar el desarrollo y la efectividad de las células madre mesenquimales en el tratamiento de las lesiones causadas por quemaduras. Es importante destacar que hay pocos estudios publicados hasta la fecha, relacionados con el uso específico de la gelatina de Wharton del cordón umbilical para la obtención de estas células, aunque se considera un campo en desarrollo que promete grandes resultados.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para la búsqueda sistemática del estudio fueron los siguientes:

- Diseño de estudios: Estudios o revisiones del tema, en los cuales se destaque la aplicabilidad de las células madre mesenquimales en pacientes adultos quemados.
- Formato de publicación.
- Fecha de publicación.
- Idioma de publicación: inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Literatura gris.

Técnicas de recolección de la información

Fuentes de información

Para este estudio se utilizó una fuente de información secundaria y se realizó una búsqueda sistemática en la literatura, utilizando bases de datos electrónicas como PubMed, LILACS y Cochrane (cuadro 1).

Instrumento de recolección de la información

Para la adecuada recolección de la información se diseñó un formato en Excel, en el cual mediante el uso de una tabla se realizó la extracción de las variables más importantes para el análisis de cada estudio. De cada variable se tomaron título, año, nombre de los autores, país de desarrollo del estudio, muestra, fechas en las cuales se llevaron a cabo, además del objetivo o intervención que se realizó.

Cuadro 1.

	Búsqueda específica	
PUBMED	((((Stem cell) AND transplantation)) AND mesenchymal) AND Whartons jelly	186
LILACS	((((Stem cell) AND transplantation)) AND mesenchymal) AND Whartons jelly	23
SCOPUS	((((Stem cell) AND transplantation)) AND mesenchymal) AND Whartons jelly	6
COCHRANE	((((Stem cell) AND transplantation)) AND mesenchymal) AND Whartons jelly	155

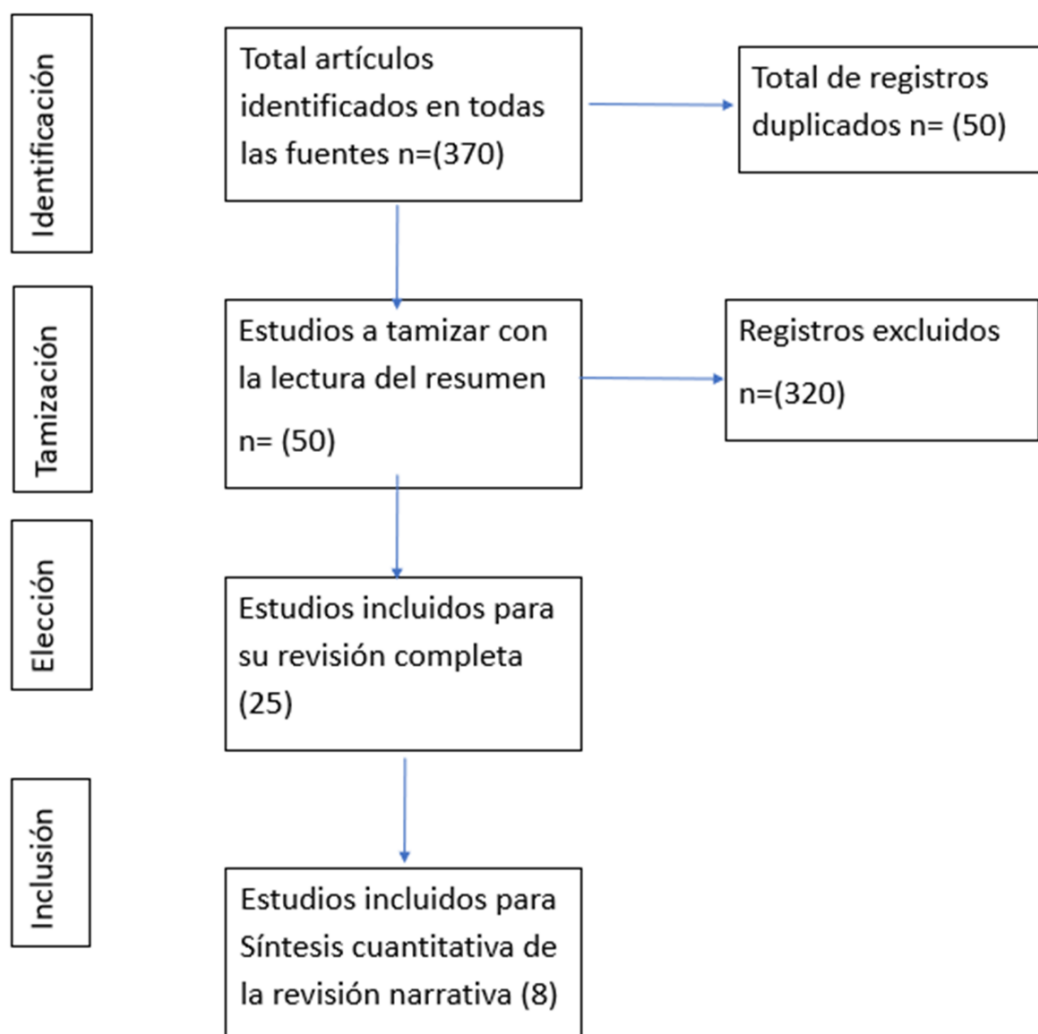
Proceso de obtención de la información

Se hizo una revisión exhaustiva de la literatura para identificar ensayos clínicos relacionados con el tema, escritos solo en español e inglés.

La identificación de los artículos fue realizada mediante una estrategia de búsqueda altamente sensible que incluyó diferentes combinaciones de términos en MESH y DeCs, como Stem cell, transplantation, burns, mesenchymal, Wharton's jelly; además, se utilizaron conectores booleanos como AND, OR, NOT, con el objetivo de asociar los diferentes términos y obtener los mejores resultados (Stem cell) AND transplantation), AND mesenchymal, AND Wharton's jelly.

Luego de haber realizado la búsqueda en las bases de datos antes mencionadas, se hizo una cuidadosa selección de los estudios teniendo en cuenta el título y el resumen. Posteriormente, mediante el uso de los criterios de inclusión y exclusión ya definidos, se logró una selección final. Cuando se presentaron dudas en cuanto a la elección de algún estudio, se acudió a un tercer revisor, quien determinó finalmente cuáles debían ser incluidos. De igual manera, los artículos seleccionados fueron de nuevo evaluados por las dos personas revisoras, y al final no hubo discrepancias sobre su presencia en el texto completo.

Flujograma de recolección de la información



Resultados de los estudios seleccionados

Titulo	Autor	País(es)	Muestra	Objetivo	Conclusiones y resultados
Therapeutic use of stem cells in treatment of burn injuries⁹	Jasmine Z. Cheng, BSc, Ali Farrokhi, MSc, Aziz Ghahary, PhD, Reza B. Jalili, MD, PhD	Canadá «Vancouver»	88 pacientes con quemaduras de grandes superficies corporales en 18 años	Resaltar los últimos avances en el tratamiento de heridas por quemaduras utilizando células madre.	La combinación de células madre y sustitutos de tejido favorece la cicatrización en un 72,7%.
An update review of stem cell applications in burns and wound care²⁶	Lin Huang y Andrew Burd	China	Comparación con artículo de revisión «Estrategia con células Madre», 2007	Realizar una actualización en la aplicación de células madre en la terapia de heridas por quemaduras.	La terapia con células madre, mejora el tiempo y la calidad de la cicatrización.
Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter?⁵⁴	Sinan Ozturk, Huseyin Karagoz	Turquía	Artículos en Pubmed entre 1966 y marzo de 2014 con los términos en inglés («stem cells» OR «stem cell» cells») AND («burn» OR «burn wound» OR «scald»)	Revisar la biología de las células madre e investigar discrepancias en estudios con células madre con animales en heridas por quemaduras, además de la variación en su obtención.	Las células madre del tejido adiposo son la mejor fuente de obtención de células madre en el manejo del paciente quemado.
Mesenchymal stromal cell preconditioning: The next step towards a customized treatment for severe burn⁵⁵	Brice Magne, Jean-Jacques Lataillade, Marina Trouillas	Francia	Reporte de caso en 2005	Presentar las limitaciones del manejo clásico de las quemaduras y el uso de terapias alternativas con células madre.	El tratamiento de quemaduras severas con células madre mesenquimales favorece la cicatrización.
Role of mesenchymal stem cells in dermal repair in burns and diabetic wounds¹⁷	Eric L. Maranda, Luis Rodriguez-Menocal and Evangelos V. Badiavas	Estados Unidos	9 estudios clínicos y preclínicos en el manejo de quemaduras y úlceras diabéticas	Explorar la función de las células madre resistentes a la cicatrización, como quemaduras y úlceras diabéticas.	El manejo con células madre mesenquimales favorece la angiogénesis y la migración de células reparadoras en el manejo de úlceras diabéticas.
Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells²⁴	L. L. Liaua, B. H. I. Ruzymaha, M. H. Ngb, J. X. Lawb	Malasia	28 ensayos clínicos de distintas patologías utilizando las células obtenidas de la gelatina de Wharton	Discutir las diferencias entre las células madre obtenidas de la gelatina de Wharton y las células madre adultas.	Células madre derivadas del cordón umbilical tienen mejor potencial proliferativo y velocidad reparadora que células madre obtenidas de adipocitos o médula ósea.
Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: A systemic analysis of clinical trials²⁹	Alp Can, Ferda topal Celikkan, Ozgur Cinar	Turquía	93 estudios clínicos	Revisar los resultados publicados sobre las limitaciones y obstáculos del trasplante de células madre del cordón umbilical.	El 37% de los estudios fueron reporte de casos donde concluyen que el trasplante de células madre obtenidas del cordón umbilical mostró mejoría de los síntomas en gran número de pacientes comparado con las otras técnicas convencionales.
Stem Cells: Umbilical Cord/Wharton's Jelly Derive³³	John T. Walker, Armand Keating, and John E. Davies	Canadá	Publicaciones entre 2003 y 2016 evaluando la gelatina de Wharton como vía de tratamiento	Discutir la estructura del cordón umbilical y su riqueza en células mesenquimales.	La terapia con células madre mesenquimales está siendo objeto de múltiples ensayos clínicos en espera de resultados beneficiosos en el manejo de heridas.

Conclusión

El tratamiento con células madre obtenidas de fuentes como la médula ósea y el tejido adiposo ha mostrado resultados muy satisfactorios en el campo de la regeneración tisular y el manejo de las lesiones inherentes al paciente quemado, gracias a sus propiedades pluripotenciales y migratorias que favorecen el proceso de cicatrización. Investigaciones recientes han demostrado que el tratamiento de las quemaduras mediante el uso de células madre mesenquimales, obtenidas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical, viene recibiendo gran aceptación en la comunidad científica, a pesar de ser un terreno en el que falta aún mucho por explorar y del que se tienen pocos registros en la literatura, en muchos casos debido a limitaciones éticas, técnicas y biológicas. Aún así, los resultados se muestran promisorios y con grandes beneficios para el paciente con quemaduras. Ahora los esfuerzos deberán estar enfocados en incrementar y patrocinar las diferentes investigaciones en torno a este innovador tratamiento y tratar de superar los dilemas éticos y biológicos a los cuales está subyugada la investigación.

Referencias

- Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*. 2017 Mar;43(2):249-57.
- Ghieh F, Jurjus R, Ibrahim A, Geagea AG, Daouk H, El Baba B, et al. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: A Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-9.
- Jayaraman P, Nathan P, Vasanthan P, Musa S, Govindasamy V. Stem cells conditioned medium: a new approach to skin wound healing management: Stem cells conditioned medium. *Cell Biol Int*. 2013 Oct;37(10):1122-8.
- Markeson D, Pleat JM, Sharpe JR, Harris AL, Seifalian AM, Watt SM. Scarring, stem cells, scaffolds and skin repair: Repairing full-thickness skin wounds. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 Jun;9(6):649-68.
- Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011 Nov;37(7):1087-100.
- Peck MD. Epidemiology of burns throughout the World. Part II: Intentional burns in adults. *Burns*. 2012 Aug;38(5):630-7.
- Ahn CS, Maitz PKM. The true cost of burn. *Burns*. 2012 Nov;38(7):967-74.
- Correction: *A review of the international burn Injury Database (iBID) for England and Wales: descriptive analysis of burn injuries 2003–2011*. *BMJ Open*. 2019 Nov;9(11):e006184corr1.
- Cheng JZ, Farrokhi A, Ghahary A, Jalili RB. Therapeutic Use of Stem Cells in Treatment of Burn Injuries. *J Burn Care Res*. 2018 Feb 20;39(2):175-82.
- Gardien KL, Middelkoop E, Ulrich MM. Progress towards cell-based burn wound treatments. *Regen Med*. 2014 Mar;9(2):201-18.
- Piccolo NS, Piccolo MS, de Paula Piccolo N, de Paula Piccolo P, de Paula Piccolo N, Daher RP, et al. Fat Grafting for Treatment of Facial Burns and Burn Scars. *Clin Plast Surg*. 2020 Jan;47(1):119-30.
- Faraklas I, Lam U, Cochran A, Stoddard G, Saffle J. Colloid Normalizes Resuscitation Ratio in Pediatric Burns: *J Burn Care Res*. 2011 Jan;32(1):91-7.
- Costantini TW, Min E, Box K, Tran V, Winfield RD, Fortlage D, et al. Dose adjusting enoxaparin is necessary to achieve adequate venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients: *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jan;74(1):128-35.
- World Health Organization. World Health Association Burns Fact Sheet. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/>; accessed Aug 2017.
- Larson DL. Closure of the burn wound. *J Trauma*. 1965 Mar;5(6):254-66.
- Venkateshwaran N. Principles and practice of burn care. *Indian J Burns*. 2012;20:79-80.
- Maranda E, Rodriguez-Menocal L, Badiavas E. Role of Mesenchymal Stem Cells in Dermal Repair in Burns and Diabetic Wounds. *CSCR*. 2016 Dec;12(1):61-70.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: Their Phenotype, Differentiation Capacity, Immunological Features, and Potential for Homing. *Stem Cells*. 2007 Nov;25(11):2739-49.
- Prockop DJ. Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues. *Science*. 1997 Apr;276(5309):71-4.
- Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of Guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Prolif*. 1970 Oct;3(4):393-403.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Eng*. 2001 Apr;7(2):211-28.
- Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*. 1968 Mar;6(2):230-47.
- Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not: *Adult Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*. *Br J Haematol*. 2003 Apr;121(2):368-74.
- Liau LL, Ruzzymah BHI, Ng MH, Law JX. Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells. *Curr Res Transl Med*. 2020 Jan;68(1):5-16.
- Wan W, Cao L, Kalionis B, Xia S, Tai X. Applications of Induced Pluripotent Stem Cells in Studying the Neurodegenerative Diseases. *Stem Cells Int*. 2015;2015:1-11.
- Huang L, Burd A. An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Indian J Plast Surg*. 2012 May;45(02):229-36.
- Tobita M, Tajima S, Mizuno H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: stem cell transplantation methods that enhance stemness. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Dec;6(1):215.
- Dominici M, Paolucci P, Conte P, Horwitz EM. Heterogeneity of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells: From Stromal Cells to Stem Cells and Vice Versa: *Transplantation*. 2009 May;87(Supplement):S36-42.
- Can A, Celikkan FT, Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: A systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy*. 2017 Dec;19(12):1351-82.
- Wang M, Yang Y, Yang D, Luo F, Liang W, Guo S, et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro*. *Immunology*. 2009 Feb;126(2):220-32.
- Prasanna SJ, Gopalakrishnan D, Shankar SR, Vasandan AB. Pro-Inflammatory Cytokines, IFN γ and TNF α , influence immune properties of human bone marrow and Wharton jelly mesenchymal stem cells differentially. *PLoS ONE*. 2010 Feb;5(2):e9016.
- Zhou C, Yang B, Tian Y, Jiao H, Zheng W, Wang J, et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived

- mesenchymal stem cells on lymphocytes. *Cell Immunol.* 2011 Jan; 272(1):33-8.
33. Walker JT, Keating A, Davies JE. Stem Cells: Umbilical Cord/Wharton's Jelly Derived. In: Gimble JM, Marolt D, Oreffo R, Redl H, Wolbank S, editores. *Cell Engineering and Regeneration* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 26 de enero de 2020]. p. 1-28. Available from http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-37076-7_10-1
 34. Mikaeili Agah E, Parivar K, Nabiuni M, Hashemi M, Soleimani M. Induction of Human Umbilical Wharton's Jelly-Derived Stem Cells Toward Oligodendrocyte Phenotype. *J Mol Neurosci.* 2013 Oct; 51(2):328-36.
 35. Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, et al. Naïve human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Lett.* 2009 Jul;280(1):31-7.
 36. Butler KL, Goverman J, Ma H, Fischman A, Yu Y-M, Bilodeau M, et al. Stem Cells and Burns: Review and Therapeutic Implications. *J Burn Care Res.* 2010 Nov;31(6):874-81.
 37. Salinas J, Drew G, Gallagher J, Cancio LC, Wolf SE, Wade CE, et al. Closed-loop and decision-assist resuscitation of burn patients. *J Trauma.* 2008 Apr;64(Supplement):S321-32.
 38. White CE, Renz EM. Advances in surgical care: Management of severe burn injury. *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(Suppl):S318-24.
 39. Burd A, Ahmed K, Lam S, Ayyappan T, Huang L. Stem cell strategies in burns care. *Burns.* 2007 May;33(3):282-91.
 40. Kamolz L-P, Kolbus A, Wick N, Mazal PR, Eisenbock B, Burjak S, et al. Cultured human epithelium: Human umbilical cord blood stem cells differentiate into keratinocytes under *in vitro* conditions. *Burns.* 2006 Feb;32(1):16-9.
 41. Heng BC, Cao T, Liu H, Phan TT. Directing stem cells into the keratinocyte lineage *in vitro*. *Exp Dermatol.* 2005 Jan;14(1):1-16.
 42. McGuckin CP, Forraz N, Baradez M-O, Navran S, Zhao J, Urban R, et al. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. *Cell Prolif.* 2005 Aug;38(4):245-55.
 43. Lewis ID. Clinical and experimental uses of umbilical cord blood: Cord blood transplantation. *Inter Medicine Journal.* 2002 Dec; 32(12):601-9.
 44. Jones N, Cyranoski D. Investigation says Hwang lied. *News* [doi:10.1038/news051219-17].
 45. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *IJMS.* 2017 Apr;18(4):789.
 46. Chocarro Wrona C, López Ruiz E, Perán M, Gálvez Martín P, Marchal JA. Therapeutic strategies for skin regeneration based on biomedical substitutes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Mar;33(3):484-96.
 47. Wu SC, Pollak R, Frykberg RG, Zhou W, Karnoub M, Jankovic V, et al. Safety and efficacy of intramuscular human placenta-derived mesenchymal stromal-like cells (cenplacel [PDA-002]) in patients who have a diabetic foot ulcer with peripheral arterial disease: Safety of cenplacel (PDA-002) in diabetic foot ulcer. *Int Wound J.* 2017 Oct;14(5):823-9.
 48. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconi's Anemia by Means of Umbilical-Cord Blood from an HLA-Identical Sibling. *N Engl J Med.* 1989 Oct;321(17):1174-8.
 49. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang M-J, Champlin RE, et al. Outcomes after Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. *N Engl J Med.* 2004 Nov;351(22):2265-75.
 50. Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan K-W, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. *Exp Hematology.* 2004 Apr;32(4):397-407.
 51. Bhattacharya N, Mukherjee K, Chettri MK, Banerjee T, Mani U, Bhattacharya S. A study report of 174 units of placental umbilical cord whole blood transfusion in 62 patients as a rich source of fetal hemoglobin supply in different indications of blood transfusion. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001;28(1):47-52.
 52. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion: A safe and genuine blood substitute for patients of the under-resourced world at emergency. *J Am Coll Surgeons.* 2005 Apr;200(4):557-63.
 53. Bhattacharya N. Placental umbilical cord blood transfusion: a new method of treatment of patients with diabetes and microalbuminuria in the background of anemia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006; 33(3):164-8.
 54. Ozturk S, Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter? *Burns.* 2015 Sep;41(6):1133-9.
 55. Magne B, Lataillade J-J, Trouillas M. Mesenchymal Stromal Cell Preconditioning: The Next Step Toward a Customized Treatment For Severe Burn. *Stem Cells Dev.* 2018 Oct;27(20):1385-405.

Datos de contacto del autor

Carlos Fernando Suárez Franco, MD
Correo electrónico: Calofer2@gmail.com