

# Creación de bancos de células troncales mesenquimales públicos en México; tecnología al alcance de las manos

Creation of public mesenchymal stem cell banks in Mexico; technology at hand

Héctor Díaz-García<sup>1</sup>  
Gisela Gutiérrez-Iglesias<sup>1\*</sup>

## RESUMEN

Las células troncales mesenquimales (CTM) son un grupo específico de células que tienen la propiedad de formar cada una de las células del cuerpo, por lo que son utilizadas ampliamente en experimentos sobre regeneración de órganos y tejidos. Los principales avances relacionados con células troncales se han dado en el área de hematología, como tratamiento en la “reconstrucción” del nicho hematopoyético cuando la médula ósea tiene que ser completamente eliminada en pacientes con leucemia. Es por esto que la preservación a largo plazo (meses e incluso años) de las muestras es una actividad relativamente cotidiana en instituciones de salud pública en México, así como los registros para disponer de ellas cuando se requieran. Sin embargo, las células troncales mesenquimales utilizadas en medicina regenerativa necesitan de mayor manipulación. No obstante, a pesar de los grandes avances sobre el entendimiento de las CTM, existe escasa regulación que limita el tratamiento de pacientes que requieran terapia celular, es por ello que se pretende implementar mejoras significativas en los sistemas de cultivo y criopreservación a largo plazo. En este trabajo se plantean los puntos clave para el desarrollo de tecnología que permite la creación de bancos de células troncales en México con fines terapéuticos, así mismo, se describe de forma general la trascendencia y relevancia de los bancos de células troncales mesenquimales sobre la salud pública en México.

**Palabras clave:** células troncales mesenquimales, bancos de células, medicina regenerativa.

## ABSTRACT

Mesenchymal Stem Cells (MSC) are a specific group of cells with the property of forming each one of the cell types of the body, which constitute a main reason to be widely used in experiments on regeneration of organs and tissues. The main advances related to stem cells has been performed in the field of Hematology as a treatment in the “reconstruction” of the hematopoietic niche, when bone marrow has to be completely eliminated in patients with leukemia. This is why the long-term preservation (months and even years) of the samples is an everyday activity in institutions of public health in Mexico, as well as records to dispose of them when required. However, mesenchymal stem cells used in regenerative medicine require more manipulation. Despite the great progress in the understanding of the MSC, there is scant regulation that limits the treatment of patients requiring cell therapy, and it is required to implement significant improvements in cultivation and long term cryopreservation systems. This work raises the key points for the development of technology that enables the creation of banks of stem cells in Mexico for therapeutic purposes, likewise it is described in a general way the significance and relevance of the banks of mesenchymal stem cells on public health in Mexico.

**Keywords:** Mesenchymal Stem Cells (MSC), Cell Banks, Regenerative Medicine.

---

<sup>1</sup> Instituto Politécnico Nacional, México.

\* Correo de contacto: iglesiasg@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

Las células troncales mesenquimales (CTM) (Arévalo *et al.*, 2007), son un grupo de células reservorio del organismo que tienen la capacidad de diferenciarse hacia distintos tipos celulares más especializados y con funciones definidas (Dominici *et al.*, 2006), por lo que resulta atractivo utilizarlas como terapia en diferentes áreas de la medicina (Flores-Figueroa *et al.*, 2006; Salem y Thiemermann, 2010).

El conocimiento de las células troncales mesenquimales inició con las investigaciones realizadas por Friedenstein y cols., quienes las describieron como células en forma alargada que se mantenían adheridas al recipiente donde las cultivaban (Friedenstein *et al.*, 1968; Fridenshtein *et al.*, 1973). Investigaciones posteriores demostraron que este tipo de células tenían la capacidad de derivar a células de tejido adiposo (adipocitos), de hueso (osteoblastos) o cartílago (condroblastos), entre otros (Prósper y Herreros, 2004; Salem y Thiemermann, 2010). En un principio, las células troncales mesenquimales se aislaron de médula ósea de ratas y cobayos (Friedenstein *et al.*, 1968), pero pronto se descubrió que podían ser aisladas de diferentes tejidos y órganos como: músculo, tejido adiposo, médula ósea, sangre periférica, cerebro, corazón, etc., e incluso de tejidos extraembrionarios como placenta, cordón umbilical o sangre de cordón umbilical (SCU). Aunque existe la opción de utilizar diversas fuentes para obtener CTM, por cuestiones éticas y legales en México, está prohibido el estudio de las células troncales derivadas de tejido embrionario (CTE) (Chaparro y Beltrán, 2009), es por ello que los protocolos de investigación clínica se realizan con células de tejidos adultos y extraembrionarios, en tanto que la investigación con CTE se restringe a animales de experimentación.

Debido a la capacidad de las CTM para originar células de diferentes tejidos, fenómeno que se conoce como “plasticidad celular”, atrajo la atención de investigadores y clínicos para emplearlas como terapia en la regeneración de tejidos u órganos dañados, principalmente por la poca disponibilidad de donadores o falta de tratamientos eficientes para recuperar las funciones del corazón, páncreas, cerebro, ojos, pulmones, hígado, riñones, piel, hueso, etc. (Atala *et al.*, 2012). Esto no es novedad, ya que tan sólo en el 2013 estaban registrados 344 ensayos clínicos con células troncales mesenquimales (Wei *et al.*, 2013).

En la clínica el uso de células troncales mesenquimales y no mesenquimales se ha restringido al tratamiento de algunas enfermedades del sistema inmunológico y ciertos tipos de leucemias (Mahindra *et al.*, 2012; DOF, 2013; Vela-Ojeda *et al.*, 2015).

## ASPECTOS SOCIALES

La importancia sobre el uso de las CTM en la medicina es una realidad que en países desarrollados como EE.UU., Inglaterra, Japón y China ha generado importantes investigaciones (DOF, 2013). Sin embargo, existen diferentes aspectos sociales y económicos que deben tomarse en cuenta

sobre su investigación y aplicación en pacientes (Roura *et al.*, 2015). En estos momentos, la terapia celular en diferentes enfermedades ha demostrado múltiples ventajas sobre los tratamientos convencionales, es por ello que las investigaciones sobre este tema se están incrementando, aunque una desventaja de la globalización que esto genera, conlleva sobre todo a que las empresas privadas busquen la creación de bancos de células o biobancos que les permitan obtener grandes ganancias, aprovechando tejidos residuales como la sangre de cordón umbilical o placentas, con el fin de vender el producto final para su aplicación en pacientes (The Leukemia & Lymphoma Society, 2007).

#### TRASPLANTES DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS

En cuanto al desarrollo de la tecnología necesaria para el aislamiento, conservación y aplicación de CT bajo condiciones de calidad y control, estos no son procedimientos complejos, y en México se emplean para obtener células troncales con capacidad de originar células sanguíneas (Células Troncales Hematopoyéticas, CTH) (Ruiz-Argüelles, 2005; Navarro-Luna y Villegas-Cravioto, 2006), por ejemplo, en instituciones como: el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (CNTS), el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), diferentes instituciones privadas como Fundación Comparte Vida A.C., entre otros (Roura *et al.*, 2015). Es sobresaliente que las instituciones antes mencionadas reportaron tener el resguardo de aproximadamente 2068 (CNTS, 2015), 589 (Guerra-Márquez *et al.*, 2011) y 445 (Fundación Comparte Vida A.C., 2015) unidades de sangre de cordón umbilical o sangre de cordón umbilical (SCU) respectivamente, mismos que cumplen con los criterios de calidad para poder ser utilizados como trasplantes, lo que equivaldría idóneamente a tratar al mismo número de pacientes que necesitaran de esta terapia, siempre y cuando se cumplieran con los criterios de compatibilidad que para este caso se requieren (Montaño-Figueroa *et al.*, 2011). Más aun, el trasplante con este tipo de células ha tenido grandes avances en nuestro país, ya que datos de la página oficial del CNTS muestran que hasta el 31 de diciembre de 2014 se habían realizado un total de 336 trasplantes con CTH derivadas de sangre de cordón umbilical (CNTS, 2015), mientras que en el CMN la “Raza” del IMSS ya se habían reportado 36 trasplantes en el 2011 (Guerra-Márquez *et al.*, 2011), sin embargo, las instituciones particulares no revelan información sobre el número de cordones trasplantados, lo que ocasiona que en México no se cuenten con datos exactos sobre el número de personas beneficiadas (Ruiz-Argüelles, 2005; Ruiz-Argüelles y Gómez-Almaguer, 2006). Cabe mencionar que los reportes varían debido al número de cordones que son recolectados y utilizados. Para poner un ejemplo preciso del potencial terapéutico de la SCU; si se pudieran utilizar todos los cordones, 3 102 pacientes con leucemia podrían ser tratados.

Los avances sobre la investigación de trasplante de SCU (Ruiz-Argüelles, 2005) han ocasionado que el número de instituciones que ofrecen estos servicios se incremente, actualmente en la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), se puede consultar una lista de las instituciones acreditadas (COFEPRIS, 2015). En la Figura 1 se aprecia el porcentaje de instituciones que pueden llevar a cabo procesos de extracción, procuración o trasplante de células troncales hematopoyéticas de diferentes fuentes. Con esta información se puede inferir que al contar con accesibilidad tecnológica para realizar trasplantes y que debido al aumento en la demanda de este tipo de terapias, el número de instituciones privadas supera al de instituciones públicas, aunque esto no significa necesariamente que en ellas se realicen mayor número de trasplantes que en las públicas (Ruiz-Delgado *et al.*, 2011).

**Distribución porcentual de las Instituciones autorizadas por la COFEPRIS**

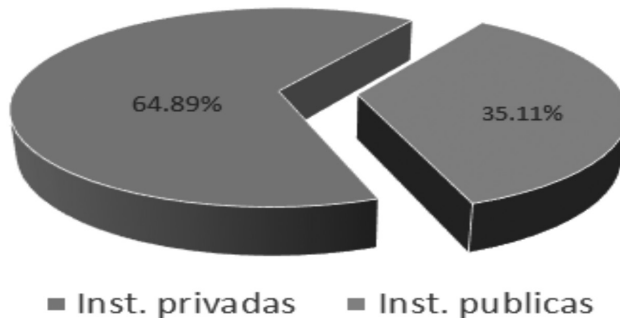


Figura 1. Distribución porcentual de las instituciones públicas y privadas aprobadas por la COFEPRIS para la procuración o trasplantes de células troncales hematopoyéticas hasta el 2015, de las cuales 33 instituciones son públicas (35.11%) y 61 son privadas (64.89%). Los porcentajes mostrados fueron obtenidos de la Licencia Sanitaria para Establecimiento de Atención Médica con Disposición y/o Banco de Órganos, Tejidos y Células, mediante la selección de empresas que contenían en sus descripciones palabras clave como: Células Progenitoras Hematopoyéticas o Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Médula Osea o Trasplante de Médula Osea, Disposición o Extracción (procuración) de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Banco de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Disposición e Células Progenitoras Mesenquimales para Trasplante autólogo y/o heterólogo, Banco de Células Troncales con fines de trasplante, extracción de sangre de cordón umbilical o Extracción de tejido amniótico.

Fuente: COFEPRIS, 2015.

#### VENTAJAS SOBRE LA TERAPIA CON CT VS. CTH

A pesar del incremento en el número de beneficiarios generados por el desarrollo de este tipo de tecnología, la cantidad de trasplantes registrados es menor a los reportes internacionales, a pesar de ello, los resultados obtenidos del tratamiento son similares a los de países desarrollados (Ruiz-Argüelles *et al.*, 2011). Interesantemente, los factores que limitan el trasplante de CTH derivadas de sangre de cordón umbilical son: la compatibilidad entre antígenos presentes en las células del donador y receptor, el número suficiente de células, la terapia farmacológica que abata el sistema

inmunológico del receptor y los cuidados especiales necesarios post trasplante (Montaño-Figueroa y Rojo-Medina, 2011; Nikiforow y Ritz, 2016; Wagner *et al.*, 2016), no son requeridos para el trasplante de células troncales mesenquimales. A diferencia de las CTN, el número necesario para un trasplante puede ser obtenido mediante cultivo y expansión (Bieback *et al.*, 2008), o mejor aún, podrían producirse cantidades superiores a las requeridas y criopreservarse (mantenidas a -180 °C con medios especiales) para posteriores terapias, por lo que el número de pacientes que pueden beneficiarse es considerablemente más elevado que en el caso de los trasplantados con CTN de cordón umbilical. Un punto importante es que las células troncales tienen la capacidad de modular la respuesta inmunológica, así que el rechazo de las mismas es prácticamente ausente, por lo que no se requiere de fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo (Chamberlain *et al.*, 2007). Otro punto fundamental es que se pueden extraer grandes cantidades de CTM de una muestra de cordón umbilical, particularmente de la gelatina de Wharton, el tamaño del cordón umbilical no es una limitante, porque a diferencia de la sangre de cordón umbilical, se pueden colectar y almacenar una gran cantidad de muestras (Malgieri *et al.*, 2010; Lavrentieva *et al.*, 2010; Mafi-R *et al.*, 2011).

#### ASPECTOS TÉCNICOS SOBRE EL CULTIVO DE CTM

Actualmente los elementos básicos para los cultivos celulares incluyen: recipientes de cultivo (cajas Petri o frascos de Carrel), incubadoras para mantener los estrictos parámetros de cultivo (esterilidad, temperatura, humedad y pH) y medios de cultivo líquidos que aportan los nutrientes celulares necesarios, además de un gran esfuerzo físico, aunque una de las limitaciones más importantes es que el número de células dependen del área de los recipientes y no del volumen de los mismos, además, la manipulación constante de los cultivos puede ocasionar alteraciones en las células o contaminación de las mismas (King y Miller, 2007; Tandon *et al.*, 2013). Por ello, se necesitan implementar sistemas de cultivo que permitan expandir y mantener grandes cantidades de células *in vitro*, optimizando en la mayor proporción posible el medio de cultivo y los espacios de los contenedores (Chase y Vemuri, 2013). Tecnología más avanzada son los biorreactores, dispositivos que mantienen a las células cultivadas en suspensión para aprovechar las tres dimensiones de los medios de cultivo, a diferencia de los métodos tradicionales en los que únicamente son útiles dos dimensiones (es decir, la superficie de adherencia) (Figura 2), ya que estos dispositivos pueden emplearse también para cultivar células adherentes como las CTM, dichos contenedores diseñados por alta tecnología pueden ser aprovechados cuando se requiere producir grandes cantidades de células de una sola muestra, por lo que es fundamental el trabajo de especialistas de diferentes áreas de ingeniería para llevar a cabo innovaciones en estos aparatos (Azarina y Palecek, 2010; Tandon *et al.*, 2013).

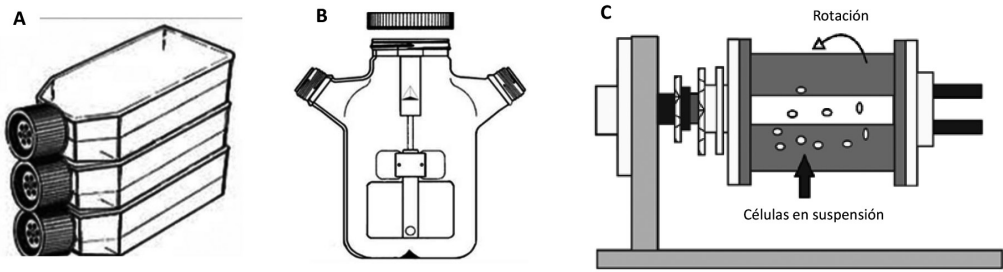


Figura 2. Esquemas que representan los métodos de cultivo, desde los frascos de Carrel de varios pisos (A), biorreactor de “frasco giratorio” (B), y biorreactor de “paredes giratorias” diseñado por la NASA (C) (por sus siglas en inglés, *National Agency of Spatial and Aeronautical*).

Fuente: Tomado y adaptado de Barzegari y Saei (2012) y Schelden (2015).

Además de contar con los componentes de cultivo, los biobancos deben equiparse con “refrigeradores” especiales de muy bajas temperaturas, que proporcionen condiciones favorables para mantener a las CTM en criopreservación durante tiempos prolongados, y aunque este tipo de equipo ya se utiliza para almacenar CTH, por el momento no se cuenta con sistemas especializados para criopreservar CTM (Hanna y Hubel, 2009).

De forma general, los bancos de células troncales se pueden agrupar en públicos o privados, en el primero de ellos las muestras son obtenidas de donadores altruistas, en el segundo caso los donadores solicitan el servicio de criopreservación de sus muestras (Roura *et al.*, 2015). Independientemente de la forma de financiamiento, un banco de células troncales se puede definir como un centro de almacenamiento a largo plazo de muestras biológicas, o para este caso células troncales mesenquimales, con fines de investigación o aplicación clínica (Benítez-Arbizú *et al.*, 2014). Aunque la formación de un banco requiere de una compleja organización de muestras biológicas, datos personales, políticas, protocolos técnicos y planificación de investigaciones, el elemento medular es su capacidad de criopreservar las muestras a  $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$  y mantenerlas bajo estas condiciones hasta su aplicación (Benítez-Arbizu *et al.*, 2014; Roura *et al.*, 2015).

#### INGENIERÍA DE TEJIDOS CON CTM

La ingeniería de tejidos se ha favorecido significativamente por el estudio con CTM, ya que la fabricación de órganos es un proceso complejo que requiere de estructuras (andamios) de origen natural o artificial que asemejen la arquitectura de los órganos a construir, donde las CTM puedan llevar a cabo los procesos de diferenciación (Leijten y Khademhosseini, 2016; Yin *et al.*, 2016) y dar origen a diferentes piezas anatómicas (Figura 3) (Taylor, 2009; Perán *et al.*, 2013). La trascendencia radica en la posibilidad de realizar trasplantes de órganos sólidos creados *in vitro* (Ott *et al.*, 2008), lo que aseguraría su completa funcionalidad y compatibilidad, así

mismo se cubriría la demanda de órganos que actualmente existe (Amaya y Navarrete, 2006; Atala *et al.*, 2012). Aunque pareciera sencillo, algunas de las investigaciones en nuestro laboratorio con la finalidad de proponer nuevos materiales como andamios celulares, mostraron que no todos los polímeros sintetizados para estos fines mantienen vivas las células a largo plazo (datos no mostrados).

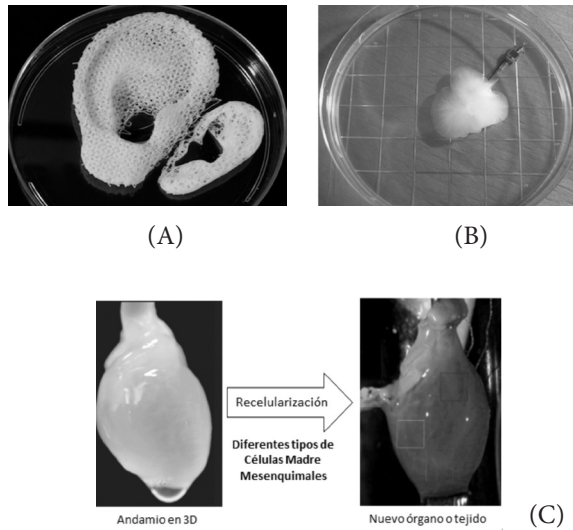


Figura 3. Estructuras anatómicas creadas mediante impresiones en 3D de orejas (A) e hígado (B), y corazón (C) creado a partir de un andamio y células troncales mesenquimales.

Fuente: (A) (B) WFIRM, 2016, y (C) Taylor, 2009; Ott *et al.*, 2008.

## SALUD PÚBLICA Y CTM

Son grandes las perspectivas que se tienen sobre la aplicación de CTM en padecimientos para los cuales actualmente no existe una terapia efectiva que sea económica o accesible a la mayoría de la población. La creación de bancos de células que puedan proveer CTM en cantidad y calidad es una oportunidad que podría atenderse de forma inmediata y que se encuentra al alcance de las instituciones, ya que al poner en marcha centros especializados en esta área podrían representar un punto clave en el desarrollo social y en la salud pública de México (Córdova-Villalobos *et al.*, 2008; ESANUT, 2012), principalmente porque la mayoría de la población es atendida en instituciones de salud pública (91.13%) y sólo una minoría por el sector privado (1.04%) (Figura 4).

**Distribución porcentual de la población que es atendida en las diferentes instituciones de salud**

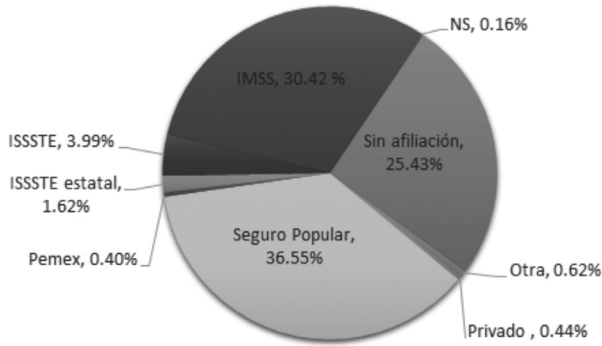


Figura 4. Distribución del porcentaje de la población entre las diferentes instituciones de salud públicas y privadas en México, donde una gran parte de la población tiene acceso a atención médica de algún tipo (92.17%) y aún queda un porcentaje importante sin recibir ningún tipo de asistencia (7.83%). De acuerdo con ENSANUT (2012), el número de personas afiliadas al seguro popular tiende a incrementarse.

Fuente: Tomado y adaptado de ENSANUT, 2012.

De acuerdo con los reportes epidemiológicos, la diabetes mellitus (DM) es la principal causa de muerte y discapacidad en México que ocupó en el 2014 el 2do lugar a nivel mundial con casi 9 millones de personas diagnosticadas con esta enfermedad (ENSANUT, 2012; INEGI, 2013; IDF, 2015), cifra que de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se incrementará considerablemente para el 2030 (INEGI, 2013), lo que representará una gran carga económica para el sector salud (Tabla 1) (Meléndez *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2010). Además, el desarrollo de las complicaciones asociadas a DM representan un importante problema de salud pública (Barquera *et al.*, 2013), un ejemplo muy estudiado es el desarrollo de lesiones en la región plantar, condición clínica conocida como pie diabético (Rathur y Boulton, 2007), en este tipo de lesiones la probabilidad de curación es muy baja debido a la recurrencia de infecciones y a las alteraciones metabólicas propias de la DM, motivo por el cual la amputación de la extremidad es algo relativamente común. En el 2012 el pie diabético fue la principal causa de amputación no traumática con un total de 128 000 procedimientos quirúrgicos (Hernández-Ávila *et al.*, 2013) y se ha estimado que el 15% de los pacientes con DM presentará esta condición durante el transcurso de su vida y lo que es preocupante; de éstos el 85% será sometido a amputación (Kirsner *et al.*, 2010; Rathur y Boulton, 2007). En países desarrollados ya se realizan ensayos de medicina regenerativa (DOF, 2013) con CTM para tratar pies diabéticos (Yoshikawa *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2013).



Tabla 1. Gastos atribuidos a diabetes para México en el 2030			
2010		2030	
Dólares americanos	Dólares internacionales	Dólares americanos	Dólares internacionales
4,836,480.08-8,280,355.91	7,397,569.74-12,665,101.33	8,513,062.13-14,695,229.29	13,021,033.85-22,476,880.24
Costos atribuidos a diabetes y sus complicaciones de acuerdo al estudio realizado por Zhang <i>et al.</i> , (2010) para el 2010 y 2030, donde los gastos en salud pública relacionado a esta enfermedad se duplicarán para el 2030 con respecto al 2010.			

Fuente: Zhang *et al.*, 2010.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS, MÉDICAS Y LEGALES

Otra de las ventajas de la obtención y aplicación de CTM no embrionarias, es que el uso de éstas no genera problemas éticos, médicos o legales (Mafi *et al.*, 2011; Malgieri *et al.*, 2010; Lavrentieva *et al.*, 2010), de hecho, la COFEPRIS ha desempeñado un papel importante en la regulación de este tipo de tratamientos, por lo que en México la legislación en esta área se encuentra en vías de consolidación. Por lo pronto, la normatividad se rige mediante la aprobación de protocolos experimentales por comités de ética e investigación de las instituciones donde se desee realizar trabajos de investigación de dicha área, de manera que los avances más notables y científicamente comprobados son presentados en el Congreso de Células Troncales y Medicina Regenerativa, evento organizado anualmente desde el 2013 por la recientemente formada Sociedad Mexicana para la Investigación en Células Troncales A.C. (SOMICET, 2015).

#### CONCLUSIONES

Como se ha descrito, el desarrollo de productos derivados de células troncales con fines terapéuticos, podría proporcionar soluciones a muchos problemas de salud que actualmente afectan a la población, sin embargo, la adquisición de patentes para la extracción y purificación de células madre podría generar un monopolio de este tipo de recurso (Glaser, 2013), es por ello que se deben gestionar leyes e implementar programas regulados que promuevan y alienten la investigación, producción, desarrollo y aplicación de células madre mesenquimales en institutos de investigación de salud públicos y privados (Benítez *et al.*, 2014), con el objetivo de que este tipo de tecnología se encuentre a disposición de las personas que así lo requieran (Pérez-Tamayo, 2011). Mientras tanto, es posible que con el trabajo de instituciones de salud pública, privada y centros especializados en investigación, se tenga acceso a estos avances científicos, que en beneficio de la población mexicana, ocuparán un lugar trascendente en la terapia de enfermedades que actualmente no cuentan con tratamiento eficiente.

## REFERENCIAS

- Amaya, V. E. F. & Navarrete, O. L. (2006), "Del alotransplante al xenotransplante: la compatibilidad antigénica donante-receptor por medio del Complejo Mayor de Histocompatibilidad CMH", *NOVA*, 4(6), 84-93.
- Arévalo Romero, J. A., Páez Guerrero, D. M. & Rodríguez Pardo, V. M. (2007), "Células madre mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas", *Redalyc*, 5(8), 1794-2470.
- Atala, A., Kurtis Kasper, F. & Mikos, A.G. (2012), "Engineering Complex Tissues", *Sci Transl Med*, 4(160), 160rv12, 1-10.
- Azarina, S. M. & Palecek, S. P. (2010), "Development of scalable culture systems for human embryonic stem cells", *Biochemical Engineering Journal*, 48(3), 378-384.
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Aguilar-Salinas, C., Lopez-Ridaura, R., Arredondo, A. & Rivera-Dommarco, J. (2013), "Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy", *Global and Health*, 9(3), febrero 2013.
- Benítez Arbizú, G., Palma Lara, I. & Alcántara Quintana, L. E. (2014), "Biobancos de células troncales para terapia celular. Una realidad en México", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 52(3), 244-247.
- Benítez Arbizú, G., Palma Lara, I., Vázquez Campos, R., Sesma Villalpando, R. A., Parra Barrera, A. & Gutiérrez Iglesias, G. (2015), "Células troncales mesenquimales autólogas e injerto cutáneo autólogo para tratamiento de una úlcera crónica secundaria a diabetes mellitus", *Rev Cir Cir*, 86 (6), 532-536, ISSN 0009-7411, <http://dx.doi.org/10.1016/.,circir.2015.05.036> (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001127>).
- Barzegari, A. & Saei, A. A. (2012), "An Update to Space Biomedical Research: Tissue Engineering in Microgravity Bioreactors", *Bio Impacts*, 2(1), 23-32.
- Bieback, K., Schallmoser, K., Klüter H. & Strunk, D. (2008), "Clinical Protocols for the Isolation and Expansion of Mesenchymal Stromal Cells", *Transfus Med Hemother*, 35(4), 286-294.
- Córdova-Villalobos, J. A.; Barriguete-Meléndez, J. A.; Lara-Esqueda, A.; Barquera, S.; Rosas-Peralta, M.; Hernández-Avila, M.; León-May, María Eugenia de, Admon, L. & Aguilar-Salinas, C. A. (2008), "Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: Sinopsis epidemiológica y prevención integral", *Salud Pública de México*, (50)5, 419-427.
- Chase, L. G.; Vemuri, M. C. (eds.) (2013), "Mesenchymal Stem Cell Therapy", *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*, DOI10.1007/978-1-62 703-200-1, Springer Science+Business Media New York.
- Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B. & Middleton, J. (2007), "Mesenchymal Stem Cells: Their Phenotype, Differentiation Capacity, Immunological Features, and Potential for Homing", *Stem Cells*, 25(11), 2739-2749.
- Chaparro, O. & Beltrán, O. (2009), "Reprogramación nuclear y células pluripotentes inducidas", *Rev Fac Med*, 17(2), 252-263.

- COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) (2015), “Disposición y/o Banco de Órganos, Tejidos y Células”, [En línea], disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Servicios%20de%20Salud/Servicios-de-Salud.aspx>, (consultado el 17 de septiembre de 2015).
- DOF (Diario Oficial de la Federación) (2013), “Iniciativa con proyecto de decreto por el cual se reforman y adicionan diversos Artículos de la Ley General de Salud para la Regulación de los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical”, [En línea], disponible en [http://www.diputados.gob.mx/sedia/biblio/prog\\_leg/028\\_DOF\\_24ene13.pdf](http://www.diputados.gob.mx/sedia/biblio/prog_leg/028_DOF_24ene13.pdf) (consultado el 17 de septiembre de 2015).
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D.J. & Horwitz, E. (2006), “Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement”, *Cytotherapy*, 8(4), 315-317.
- ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) (2012), *Resultados Nacionales*, México.
- Hanna, J. & Hubel, A. (2009), “Preservation of stem cells”, *Organogenesis*, 5(3), 134-137.
- INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía Aguascalientes, Ags.) (2013), “Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes”, en INEGI, 14 de noviembre de 2013.
- Flores-Figueroa, E., Montesinos J.J. & Mayani, H. (2006), “Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica”, *Revista de Investigación Clínica*, 58(5), 498-511.
- Friedenstein, A.J., Petrakova, K.V., Kurolesova, A.I. & Frolova, G.P. (1968), “Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues”, *Transplantation*, 6(2), 230-247.
- Fridenshtein, A.Ya., Deriglazova, Yu.F. & Kulagina N.N. (1973), “Cloning of precursor cells for fibroblasts in monolayer cell cultures”, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 76(4), 1212-1215.
- Glaser R. (2013), *Fármacos genéricos, protección mediante patentes de medicinas originales y polimorfismos en fármacos cristalinos. Diseño y producción de fármacos*. El Colegio Nacional. Primera reimpresión, México.
- Guerra-Márquez, A., Novelo-Garza, B., Malagón-Martínez, A., Limon-Flores, A., Luna-Bautista, F., Juan-Shum, L., Montero-Ponce, I., Sánchez-Valle, E., Peñaflor, K., Vélez-Ruelas, M.A., Romero-Juárez, Y. & Mayani, H. (2011), “Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: the first 5 years”, *Transfusion*, 51(2), 328-332.
- Hernández-Ávila M., Gutiérrez, J.P. & Reynoso-Noverón, N. (2013), “Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia”, *Salud Pública de México*, 55(1), 129-136.
- CNTS (Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea) (2015), “Disposición de Células Progenitoras y Troncales de Sangre de Cordón Umbilical (scu)”, [En línea], disponible en [http://cnts.salud.gob.mx/interior/bscu\\_estadi.html](http://cnts.salud.gob.mx/interior/bscu_estadi.html) (consultado el 13 de septiembre de 2015).
- IDF (International Diabetes Federation) (2015), “ATLAS de la DIABETES de la FID; 6ta edición”, [En línea] disponible en [http://www.idf.org/sites/default/files/DA-regional-factsheets-2014\\_SP.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/DA-regional-factsheets-2014_SP.pdf) (consultado el 17 de septiembre de 2015).

- King J.A. & Miller W.M. (2007), "Bioreactor development for stem cell expansion and controlled differentiation", *Current Opinion in Chemical Biology*, 11(4), 394-398.
- Kirsner, R.S., Warriner, R., Michela, M., Stasik, L. & Freeman, K. (2010), "Advanced Biological Therapies for Diabetic Foot Ulcers", *Arch Dermatol*, 146(8), 857-862.
- Lavrentieva, A., Majore, I., Kasper, C. & Hass, R. (2010), "Effects of hypoxic culture conditions on umbilical cord-derived human mesenchymal stem cells", *Cell Communication and Signaling*, 8 (8).
- Leijten, J. & Khademhosseini, A. (2016), "From Nano to Macro: Multiscale Materials for Improved Stem Cell Culturing and Analysis", *Cell Stem Cell*, 18(1), 20-4.
- Li, X.Y., Zheng, Z.H., Li, X.Y., Guo, J., Zhang, Y., Li, H., Wang, Y.W., Ren, J. & Wu, Z.B. (2013), "Treatment of foot disease in patients with type 2 diabetes mellitus using human umbilical cord blood mesenchymal stem cells: response and correction of immunological anomalies", *Curr Pharm Des*, 19(27), 4893-4899.
- Mafi, R., Hindocha, S., Mafi, P., Griffin, M. & Khan, W.S. (2011), "Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells Applicable for Musculoskeletal Applications - A Systematic Review of the Literature", *The Open Orthopaedics Journal*, 5(2-M2), 242-248.
- Mahindra, A., Kalaycio, M.E., Vela-Ojeda, J., Vesole, D.H., Zhang, M.J., Li, P., Berenson, J.R., Bird, J.M., Dispenzieri, A., Gajewski, J.L., Gale, R.P., Holmberg, L., Kumar, S., Kyle, R.A., Lazarus, H.M., Lonial, S., Mikhael, J., Milone, G.A., Munker, R., Nath, R., Saccaro, S., To, L.B., Vogl, D.T., Wirk, B. & Hari, P. (2012), "Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research", *Leukemia*, 26(5), 1091-1097.
- Malgieri, A., Kantzari, E., Patrizia Patrizi, M. & Gambardella, S. (2010), "Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art", *Int J Clin Exp Med*, 3(4), 248-269.
- Meléndez, H.E., Sánchez, D.B.G., Ramírez P. M., Cravioto, A. & Cervantes, E. (2007), "Diabetes mellitus: aspectos modernos de la problemática", *Rev Fac Med UNAM*, 50(3), 121-124.
- Montaño-Figueroa, E.H. & Rojo-Medina J. (2011), "Células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical", *Rev Med Hosp Gen Méx*, 74(2), 101-107.
- Navarro-Luna, J. & Villegas-Cravioto, M.C. (2006), "Banco de sangre de cordón umbilical. Gestión de calidad", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 44(Supl 2), 99-105.
- Nikiforow, S. & Ritz, J. (2016), "Dramatic Expansion of HSCs: New Possibilities for HSC Transplants?", *Cell Stem Cell*, 18(1), 10-12.
- Ott, H.C., Matthiesen, T.S., Goh, S.K., Black, L.D., Kren, S.M., Netoff, T.I. & Taylor, D.A. (2008), "Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart", *Nat Med*, 14(2), 213-221.
- Perán, M., García, M.A., Lopez-Ruiz, E., Jiménez, G. & Marchal, J.A. (2013), "Review: How Can Nanotechnology Help to Repair the Body? Advances in Cardiac, Skin, Bone, Cartilage and Nerve Tissue Regeneration", *Materials*, 6(4), 1333-1359.

- Pérez Tamayo R. (2011), *Temas de ética médica (tomo I)*, El Colegio Nacional, México.
- Prósper, F. & Herreros, J. (2004), “Células madre adultas”, *Rev Argent Cardiol*, 72(1), 68-73.
- Rathur, Haris M.; Boulton, Andrew J. M. (2007), “The diabetic foot”, *Clinics in Dermatology*, (25)1, January-February, pages 109-120, [En línea] disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.015>. (<http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sciarttex&pid=50036-36342008000500015&lng=es&tling=es>).
- Roura, S. Puja, J.M., Gálvez-Montón, C. & Bayes-Genis, A. (2015), “The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review”, *Stem Cell Research & Therapy*, 6(123).
- Ruiz-Argüelles, G. J. (2005), “Historia del trasplante de médula ósea en México”, *Rev Biomed*, 16(3), 207-213.
- Ruiz-Argüelles, G. J., Cazares-Ordoñez, Y. & Ruiz-Delgado, J. G. (2011), “Algunas observaciones sobre el rezago en la práctica de los trasplantes hematopoyéticos en México”, *Rev Hematol Mex*, 12(1), 1-4.
- Ruiz-Argüelles, G. J. & Gómez-Almaguer, D. (2006), “Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México”, *Acta médica*, 4(1), 25-28.
- Ruiz-Delgado, G., Cázares Ordoñez, Y., Gómez Almaguer, D., Vela Ojeda, J., Limón Flores, A., Olaya Eucario, P., Rodríguez, L., Rivas Llamas, R., Gómez Morales, E. & Ruiz-Argüelles, G. (2011), “Algunos datos de la actividad de los centros de trasplante de células hematopoyéticas en México (abstract 12)”, *Rev Hematol Mex*, 12(3), 153.
- Salem, H.K. & Thiemermann, C. (2010), “Mesenchymal Stromal Cells: Current Understanding and Clinical Status”, *Stem Cells*, 28(3), 585-596.
- Schelden, L. (2015), “Engineering Life: Bioreactor Designs for Tissue Engineered Bone”, [En línea] disponible en <https://lukeschelden.wordpress.com/portfolio-2/bioreactor/> (consultado el 22 de octubre de 2015).
- Tandon, N., Marolt D., Cimetta E. & Vunjak-Novakovic G. (2013), “Bioreactor engineering of stem cell environments”, *Biotechnology Advances*, 31(7), 1020-1031.
- Taylor, D.A. (2009), “Cells for the Treatment, Prevention, and Cure of Cardiovascular Disease”, *Texas Heart Institute Journal*, 36(2), 148-149.
- The Leukemia & Lymphoma Society (2007), “Cord Blood Stem Cell Transplantation”, No. 2, IRC 800.955.4572.
- Vela-Ojeda, J. & García Ruiz-Esparza, M.A. (2015), “Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple”, *Revista de Investigación Clínica*, 57(2), 305-3013.
- Wagner, J.E. Jr., Brunstein, C.G., Boitano, A.E., DeFor, T.E., McKenna, D., Sumstad, D., Blazar, B.R., Tolar, J., Le, C., Jones, J., Cooke, M.P. & Bleul, C.C. (2016), “Phase I/II Trial of StemRegenin-1 Expanded Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells Supports Testing as a Stand-Alone Graft”, *Cell Stem Cell*, 18(1), 144-155.
- Wei, X., Yang, X., Han, Z.P., Qu, F.F., Shao, L. & Shi, Y.F. (2013), “Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy”, *Acta Pharmacol Sin*, 34(6), 747-754.

- WFIRM (Wake Forest Institute for Regenerative Medicine) (2016), “An International Leader in Regenerative Medicine”, [En línea] disponible en <http://www.wakehealth.edu/WFIRM/> (consultado el 18 de septiembre de 2015).
- SOMICET (Sociedad Mexicana para la Investigación en Células Troncales) (2015), “Quiénes somos”, [En línea] disponible en <https://sociedadmexicanaparalainvestigacionencelulastroncales.godaddysites.com/quienes-somos.html> (consultado el 27 de septiembre de 2015).
- Fundación Comparte Vida A.C. (2015), “Qué es el BACECU (Banco Altruista Mexicano de Células Progenitoras de Cordón Umbilical)”, [En línea] disponible en <http://www.fundacioncompartevida.org/bacecu/> (consultado el 29 de septiembre de 2015).
- Yin, X., Mead, B.E., Safae, H., Langer, R., Karp, J.M. & Levy, O. (2016), “Engineering Stem Cell Organoids”, *Cell Stem Cell*, 18(1), 25-38.
- Yoshikawa, T., Mitsuno, H., Nonaka, I., Sen, Y., Kawanishi, K., Inada, Y., Takakura, Y., Okuchi, K. & Nonomura, A. (2008), “Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation”, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 121(3), 860-877.
- Zhang, P., Zhang, X., Brown, J., Vistisen, D., Sicree, R., Shaw, J. & Nichols, G. (2010), “Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030”, *Diabetes Res Clin Pract*, 87(3), 293-301.