

## ¿Es realmente útil el tratamiento con la terapia celular regenerativa?

## Is it really useful the treatment with regenerative cell therapy?

**Porfirio Hernández Ramírez**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

### RESUMEN

La *Medicina Regenerativa* se apoya fundamentalmente en la terapia celular, en la administración de factores bioactivos, en la ingeniería de tejidos y en la terapia génica. Según su estado evolutivo, las células madre pueden clasificarse en embrionarias y adultas. Recientemente se obtuvieron células con características embrionarias mediante la reprogramación de células adultas que se llamaron células madre pluripotentes inducidas. Se han obtenido importantes avances con la terapia con células madre adultas que tienen notables ventajas sobre las embrionarias, pues su manipulación resulta más simple y se pueden obtener del propio individuo que va a ser tratado. Los resultados obtenidos en Cuba evidencian los beneficios que la terapia celular puede aportar en pacientes sin otras opciones terapéuticas y sobre todo bajo un estricto control científico.

**Palabras clave:** medicina regenerativa, células madre, médula ósea, sangre periférica.

---

### ABSTRACT

Regenerative Medicine is fundamentally based on cell therapy, administration of bioactive factors, tissue engineering and gene therapy. According to their evolutionary state, stem cells can be classified into embryonics and adults. Recently were obtained cells with embryonic characteristics by reprogramming adult cells and have been called induced pluripotent stem cells. Already have been made significant progress in cell therapy using adult stem cells, which have significant advantages over embryonic cells, because its handling is simpler, and can be obtained from the own individual to

be treated. The results obtained in Cuba show the benefits that cell therapy can bring to patients with no other therapeutic options and especially under strict scientific control.

**Keywords:** regenerative medicine, stem cells, bone marrow, peripheral blood, Filgrastim.

---

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un extraordinario avance en los conocimientos relacionados con la *Medicina Regenerativa*. El elemento básico de este tipo de medicina, es que se sustenta en las mismas conductas que el organismo emplea para reemplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos. Ella se apoya fundamentalmente en la terapia celular, en la administración de factores bioactivos, en la ingeniería de tejidos, y en la terapia génica<sup>1-4</sup>. Según su estado evolutivo, las células madre pueden clasificarse en embrionarias y adultas.<sup>5</sup> Recientemente se han obtenido células con características embrionarias mediante la reprogramación de células adultas y que se han llamado células madre pluripotentes inducidas<sup>2</sup>.

Ya se han obtenido importantes avances en el estudio y aplicación de las células madre adultas que tienen notables ventajas sobre las embrionarias, pues su manipulación resulta más simple y se pueden obtener del propio individuo que va a ser tratado. Varios estudios han sugerido que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor que lo esperado, pues han mostrado capacidad para diferenciarse en células de diferentes linajes, en determinadas condiciones; lo que las acercan a la potencialidad de las células embrionarias. Una desventaja adicional de las células embrionarias es su conocida potencialidad teratogénica, que también pueden tener las células madre pluripotentes inducidas<sup>5</sup>.

Se conoce que en las células mononucleares de médula ósea (CMN-MO) existe un grupo heterogéneo de células madre adultas. Ante esta composición tan heterogénea, las CMN-MO pueden verse en su conjunto como un "coctel" celular<sup>6</sup>. Para la movilización de CMN-MO a la sangre periférica (CMN-SP) se usa el factor estimulador de colonias de granulocitos (*G-CSF*, del inglés *granulocyte colony stimulating factor*).

En la actualidad hay gran tendencia a plantear el uso de subpoblaciones individuales de células madre, en particular de las células madre mesenquimales (CMM). Sin embargo, su manipulación es compleja pues requiere su separación del resto de las células presentes en el microambiente de donde se extraen, necesitan ser cultivadas con frecuentes cambios de medios de cultivo para su expansión, mayores riesgos de contaminación y mayor demora para su aplicación<sup>6</sup>. Pueden provenir además de la médula ósea de otras fuentes, como el tejido adiposo, que es el que con más frecuencia se usa en medicina regenerativa<sup>7,8</sup>. Varias investigaciones han sugerido que las CMM-MO tienen su origen en las células madre hematopoyéticas. Se ha planteado que la coadministración de estas células puede mejorar la regeneración de tejidos dañados por su acción sinérgica; vinculación que favorece el criterio de la acción sinérgica con otros tipos celulares existentes en la médula ósea<sup>9,10</sup>.

---

El trasplante con células obtenidas de la sangre periférica ofrece una serie de ventajas sobre el uso de las aspiradas directamente de la médula ósea (CMN-MO), como que no hay necesidad de salón de operaciones ni de anestesia. Los buenos resultados aportados por la implantación de CMN-SP movilizadas con el G-CSF, ha sido informado por varios autores <sup>11-14</sup>.

En Cuba, se comenzaron los primeros ensayos con células madre adultas autólogas derivadas de la médula ósea a partir del 2004, y se fue incrementado progresivamente su uso, particularmente el de las CMN-SP movilizadas a la sangre periférica con el G-CSF <sup>15</sup>.

## **APLICACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR**

El potencial angiogénico de las células madre adultas se ha podido apreciar no solo en el tratamiento de las afecciones de las arterias periféricas, sino también de enfermedades de las coronarias <sup>11-14,16</sup>. Una investigación en que se comparó la aplicación de células madre de la médula ósea con la de células madre procedentes de la sangre periférica movilizadas, comprobó la efectividad de ambas conductas en el tratamiento de la isquemia de miembros inferiores, sin diferencias significativas entre los resultados de estos métodos <sup>17,18</sup>.

La terapia celular se ha considerado un método integral para enfrentar el estado isquémico, pues puede influir en la liberación de varios factores angiogénicos y citosinas; además, aporta progenitores de células endoteliales capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico. En la isquemia crónica de los miembros inferiores, en estado crítico, la terapia celular permite disminuir el índice de amputaciones <sup>19-22</sup>. En los pacientes estudiados, se evitó una amputación mayor, como promedio, en el 72 % (rango 58-85 %) de los individuos con esta indicación <sup>17,23-25</sup>.

La aplicación de la terapia celular resulta más efectiva cuando los pacientes están en estadios menos avanzados de la enfermedad <sup>17</sup>. En los casos con claudicación invalidante, los resultados positivos obtenidos en alrededor del 94 % (rango 85-100%), de los casos, ejemplifican los beneficios de la aplicación precoz de la terapia celular <sup>24-26</sup>. Tanto la administración intramuscular de las células como su inyección intrarterial, fueron muy efectivas y con resultados sin diferencias significativas. Estos resultados coinciden con trabajos publicados en la literatura <sup>18, 27,28</sup>.

La tromboangieitis obliterante, también conocida como enfermedad de Buerger, es una enfermedad vasoclusiva, inflamatoria, no aterosclerótica. Su tratamiento convencional resulta generalmente inefectivo. Con la aplicación en estos pacientes de células madre autólogas provenientes de la médula ósea, se ha obtenido notable mejoría y en muchos de ellos se evitó la amputación de la extremidad comprometida. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros investigadores <sup>29,30</sup>.

Los resultados positivos en el tratamiento de las lesiones tróficas en diabéticos son notables <sup>31</sup> y concuerdan con lo publicado por autores extranjeros<sup>32</sup>. En los pacientes diabéticos en que se aplicaron CMN-MO, la respuesta terapéutica fue más efectiva que en el grupo en que se usaron solamente CMN-SP no movilizadas. La mayor efectividad de las CMN-MO, en comparación con las de SP, sin movilización celular, ya había sido señalada en pacientes con isquemia de los miembros inferiores <sup>33</sup>. La implantación celular se hizo en una sola ocasión, sin reacciones secundarias. En estos casos la terapia celular puede ser una estrategia integral, y eficaz, pues puede

aportar no solo células madre, sino también diversas moléculas activadoras y reguladoras que contribuirían a una regeneración más fisiológica del tejido dañado <sup>4,34</sup>.

El síndrome posflebítico, también conocido como síndrome posttrombótico, aparece después de una trombosis venosa en una de las venas de la pierna, es de difícil tratamiento y con las medidas convencionales tiene un alto costo, sin mejoras importantes <sup>35</sup>. Hasta donde se conoce, los pacientes tratados en nuestro país son los primeros donde se aplica la terapia celular y aportan las evidencias de que con este procedimiento se pueden obtener resultados favorables.

Los resultados obtenidos en 30 enfermos con linfedema crónico de miembros inferiores, resultan muy alentadores. Hasta donde se conoce, los casos tratados con terapia celular en nuestro país son los primeros comunicados en la literatura y representan un importante aporte para el tratamiento de estos pacientes. Los estudios realizados mediante linfoangiografía isotópica antes y después del tratamiento han mostrado notable mejoría o normalización de la circulación linfática. La respuesta terapéutica coincide con la informada por otros autores en casos con linfedema crónico de miembros superiores <sup>36,37</sup>.

El uso de la terapia celular se ha señalado como una conducta promisoriosa en el campo de la ortopedia <sup>38-40</sup>. En los pacientes tratados en Cuba con afectaciones ortopédicas o traumáticas, la terapia celular ha resultado muy prometedora y segura. Se ha observado rápida regeneración de los quistes óseos y buena evolución de las pseudoartrosis (VII Congreso Cubano de Hematología. La Habana, Cuba, 2013). Los resultados obtenidos en el tratamiento de la osteoartrosis de la rodilla abren muy buenas perspectivas <sup>41</sup>. Estudios recientes realizados en animales con necrosis de la cabeza del fémur han demostrado que la descompresión de la zona necrótica más implantación de células mesenquimales produce mejores resultados que la simple descompresión <sup>42</sup>. En un estudio en que se incluyeron 342 pacientes (534 caderas tratadas) con osteonecrosis isquémica de la cadera, se informó la efectividad de la terapia celular aplicada principalmente en su etapa poco avanzada <sup>43</sup>. Los casos con necrosis aséptica de la cabeza del fémur, tratados en nuestro país con CMN-MO concuerdan plenamente con esos datos, ya que se logró una notable recuperación clínica en los pacientes tratados, fundamentalmente en los que estaban en un estado menos avanzado de la enfermedad (VII Congreso Cubano de Hematología. La Habana, Cuba, 2013) <sup>44</sup>.

La mejoría que se logró en los pacientes con lesiones por traumatismos raquimedulares, tratados con células madre procedentes de la médula ósea, fue apreciable y repercutió positivamente en su calidad de vida (VII Congreso Cubano de Hematología. La Habana, Cuba, 2013). En general, los estudios clínicos comunicados previamente hechos con CMM, han sido discordantes y, en ocasiones sin diferencias significativas cuando se han comparado con un grupo control <sup>45</sup>.

La periodontitis constituye un proceso crónico en el que la pérdida ósea es el signo más significativo y de no recibir adecuada atención lleva a la pérdida dentaria. El uso de células madre ha dado lugar a un nuevo tipo de tratamiento en los trastornos periodontales <sup>46,47</sup>. En Cuba se trataron 84 pacientes con periodontitis, la mitad recibió tratamiento con CMN-SP movilizadas con G-CSF, que se depositaron en los defectos óseos y en la encía adyacente afectada y el resto tratamiento convencional. Los resultados fueron significativamente mejores en los casos con la implantación celular <sup>23,48</sup>.

La terapia celular en cardiología es un tema muy discutido. Sin embargo, en la literatura médica hay varios trabajos que apoyan el uso de células madre para la regeneración cardíaca <sup>49,50</sup>. En las cardiopatías isquémicas tratadas en Cuba, aunque

los casos son pocos, se apreció mejoría de la función ventricular de los enfermos tratados <sup>51-53</sup>.

Se ha planteado la posibilidad de usar terapia celular en pacientes con accidentes cerebrovasculares. En varios ensayos clínicos, se han usado fundamentalmente células mesenquimales o células derivadas de la médula ósea, pero se ha señalado que los resultados no se pueden considerar concluyentes <sup>54,55</sup>. Hasta donde se tiene conocimiento, los casos evaluados en Cuba están entre los primeros en que se han implantado satisfactoriamente en el cerebro CMN-MO autólogas <sup>56,57</sup>.

La terapia celular también se ha utilizado en otras afecciones del sistema nervioso, entre ellas la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la esclerosis múltiple (EM) <sup>58-60</sup>. En nuestro país los estudios preliminares en un pequeño número de pacientes con EP que recibieron CMN-SP movilizadas autólogas, mostraron ligera mejoría, pero transitoria. En 8 casos de ELA la administración endovenosa de CMN-SP movilizadas autólogas, proporcionó también alguna mejoría clínica, excepto en los pacientes con toma bulbar. Por otra parte, 9 pacientes con ELA y 4 con EM se trataron con CMN-MO autólogas aplicadas mediante un método acupuntural. En ellos se obtuvo alguna mejoría clínica que se mantuvo un año después del implante <sup>61</sup>. Se ha planteado que es posible que la acupuntura con aplicación de células madre, pueda ser una conducta regenerativa efectiva <sup>62,63</sup>.

El tratamiento de la retinosis pigmentaria es un tema muy discutido <sup>64</sup>. En modelos animales con retinopatías no se han observado efectos adversos de la terapia celular <sup>64</sup>. En Cuba, ya se han tratado 90 pacientes en quienes las CMN-SP movilizadas autólogas se inyectaron por varias vías que incluyeron la intravítrea y la endovenosa. En 48, que tenían un año de trasplantados, se obtuvieron resultados muy satisfactorios en 10 (20,8 %) satisfactorios; en 26 (54,2 %) y 12 pacientes no mejoraron (25 %). Estos resultados son muy alentadores y sin ningún efecto adverso significativo <sup>65</sup>. Hasta donde se conoce, Cuba es uno de los dos únicos países que emplea este método terapéutico <sup>66, 67</sup>.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) se caracteriza por la pérdida funcional de la proteína distrofina, que motiva que los músculos degeneren progresivamente. Esta condición conduce eventualmente a una muerte prematura. Se han planteado las posibilidades terapéuticas que puede ofrecer la administración de terapia celular, basadas en ensayos realizados en modelos animales, y en un estudio en un número pequeño de enfermos en que se implantaron mesangioblastos por vía intrarterial <sup>68-70</sup>. En Cuba se han tratado alrededor de 50 pacientes con DMD, con implantación intrarterial de CMN-MO autólogas. Después del tratamiento, la mayor parte puede deambular y ha mejorado su calidad de vida (Simposio de Medicina Regenerativa. Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.2014). Hasta donde se conoce estos son los primeros casos tratados con éxito a nivel internacional.

Otra especialidad en que se ha propuesto el uso de la terapia celular es en Neumología <sup>71, 72</sup>. En Cuba se trató un niño de 9 años con una fibrosis pulmonar idiopática que tenía indicación de trasplante de pulmón. Se aplicaron CMN-MO autólogas mediante administración orotraqueal. Hubo una mejoría progresiva y se evitó el trasplante indicado (Jornada por el Día de la Ciencia Cubana. Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.2011). Este resultado evidenció las posibilidades que la terapia celular puede ofrecer para el tratamiento de la fibrosis pulmonar y de otras enfermedades pulmonares crónicas.

También se ha planteado el uso de la terapia celular en enfermedades hepáticas, entre ellas la cirrosis hepática (CH) <sup>73,74</sup>. Se ha podido comprobar la efectividad de la terapia celular para mejorar la función hepática en pacientes en espera de un

trasplante hepático, que les permite que puedan aumentar el tiempo de espera por el hígado que necesita <sup>75</sup>. En nuestro país, ya se ha iniciado la aplicación de la terapia celular en pacientes con CH, pero aún son pocos los casos y corto el tiempo de evolución para sacar conclusiones <sup>76</sup>.

En las diferentes enfermedades que se ha aplicado la terapia celular en Cuba y que se han seguido evolutivamente, al menos durante 2 años, no se han producido neoplasias que se puedan atribuir al tratamiento empleado. Esto coincide con otros trabajos en los que tampoco se ha comunicado actividad oncogénica relacionada con las células madre adultas <sup>77</sup>.

El balance realizado al finalizar el primer semestre de 2016, evidenció que la aplicación de la medicina regenerativa ya se introdujo en las 15 provincias del país y también en el municipio especial de la Isla de la Juventud.

La utilización de la medicina regenerativa y del tratamiento con células madre ha constituido una verdadera Revolución Científica en el campo de la medicina. En los últimos años se han obtenido progresos en los estudios basados en células madre que han aportado nuevas perspectivas y esperanzas para el tratamiento de enfermedades sin mejores opciones terapéuticas.

Una evaluación integral de todos los datos antes expuestos, permite concluir que el uso de la terapia celular regenerativa, particularmente con células madre adultas, es realmente útil cuando se emplea con una base racional y científica y es una conducta que vale la pena continuar. Tomando en consideración los resultados publicados en revistas científicas, puede señalarse que la aplicación de la terapia celular es útil en muchos pacientes, pero como era de esperar no en todos y solamente la experiencia adquirida con su uso correcto puede aportar los datos necesarios para la mejor selección de los enfermos y para su uso en los estadios de la enfermedad en que pueda ser más efectiva. Estos conceptos se deben destacar, para evitar el auge que han tomado algunas instituciones fraudulentas que recomiendan la terapia celular para cualquier tipo de enfermedad, sin experiencia alguna demostrada, y solo con fines de lucro. Esa conducta ha contribuido a desacreditar en cierta medida el empleo de la terapia celular y hay que expresarlo así, para que esas instituciones no continúen esas prácticas ilegales que afectan a los pacientes <sup>78</sup>.

En general, los resultados obtenidos en Cuba son comparables con los comunicados por otros países con la aplicación de métodos más costosos. También debe destacarse, que en varias enfermedades los resultados favorables obtenidos en Cuba han sido los primeros o están entre los primeros que se han comunicado en la literatura, y todos siempre basados en evidencias científicas. Debe también destacarse que la aplicación de la terapia celular ha tenido un gran impacto social, pues gran número de enfermos sin otras opciones terapéuticas se han beneficiado en mayor o menor grado e incrementado su calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [revista en la Internet]. 2009 Abr [citado 2016 Feb 16] ; 25(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es)
2. Huang GT . Induced Pluripotent Stem Cells - A New Foundation in Medicine. J. Exp. Clin. Med. 2010 Oct 22; 2(5):202-17.
3. Bao-Guo X, Chuan-Zhen L, Hans L. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection. J. Cell. Mol. Med. 2007;11(6):1272-90.
4. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana HematolInmunolHemoter (Internet) 2006 Abr 22; (1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es) .
5. Hernández Ramírez P, Dorticós-Balea E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [Internet]. 2004 Dic [citado 2016 Jul 06];20(3): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001&lng=es) .
6. Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Ventajas de la terapia celular con células mononucleares derivadas de la médula ósea, aplicadas en su conjunto. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [revista en Internet]. 2013 [citado 2016 Jun 2];29(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/127>
7. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. Arthritis Res Ther. 2007; 9:204.
8. AasthaS, Abhishek S, Dwaipayan S . Mesenchymal stem cells in cardiac regeneration: a detailed progress report of the last 6 years (2010-2015) Stem Cell Res Ther. 2016;7:82. doi: 10.1186/s13287-016-0341-0 .
9. Urbán VS, Kiss J, Kovács J, Gócza E, Vas V, Monostori E, et al. Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. Stem Cells 2008;26(1):24453.
10. Moioli EK, Clark PA, Chen M, Dennis JE, Erickson HP, Gerson SL, et al. Synergistic Actions of Hematopoietic and Mesenchymal Stem/Progenitor Cells in Vascularizing Bioengineered Tissues. PLoS ONE. 2008;3(12):e3922. doi: 10.1371/journal.pone.0003922.
11. Huang PP, Li SZ, Han MZ, Xiao ZJ, Yang RC, Qiu LG, et al. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities. ThrombHaemost. 2004;91:606-9.

12. Huang PP, Li SZ, Han MZ, Xiao ZJ, Yang RC, Han ZC. Autologoustransplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2155-60.
13. Lenk K, Adams V, Lurz P, Erbs S, Linke A, Gielen S, et al. Therapeutical potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia. *Eur Heart J*. 2005;26:1903-9.
14. Fam NP, Verma S, Kutryk K, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation*. 2003; 108:2613-8.
15. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [revista en Internet]*. 2013 [citado 2016 Jun 2];29(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/83>
16. Yoon YS, Lee N, Scadova H. Myocardial regeneration with bone-marrow-derived stem cell. *BiolCell*. 2005;97:253-63.
17. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter [revista en la Internet]*. 2011 Mar [citado 2016 Jun 2] ;27(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S08642892011000100012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642892011000100012&lng=es) .
18. Gu Y, Zhang J, Qi L. Comparative study on autologous implantation between bone marrow stem cell and peripheral blood stem cells for treatment of lower limb ischemia. *ZhongguoXiu Fu Chong JianWaiKeZaZhi*. 2007 Jul;21(7):675-8.
19. Ismail AM, Abdou SM, Aty HA, Kamhawy AH, Elhinedy M, Elwageh M, et al. Autologous transplantation of CD34+ bone marrow derived mononuclear cells in management of non-reconstructable critical lower limb ischemia. *Cytotechnology*. 2016 Aug;68(4):771-81. doi: 10.1007/s10616-014-9828-7.
20. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, Dalsing MC, Klein J, Wilson MG, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011 Jun;53(6):1565-74.
21. Dubsy M, Jirkovska A, Bem R, Fejfarova V, Pagacova L, Sixta B, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):369-76.
22. Schiavetta A, Maione C, Botti C, Marino G, Lillo S, Garrone A, et al. A phase II trial of autologous transplantation of bone marrow stem cells for critical limb ischemia: results of the Naples and PietraLigure Evaluation of Stem Cells study. *StemCellsTransIMed*. 2012 Jul;1(7):572-8.
23. Hernández Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter*. 2014 Sep;30(3):298-303.



24. León-Amado L, Díaz-Díaz AJ. La medicina regenerativa en Cuba. Una revolución que partió del occidente. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter.* 2013 Sep;29(3): 213-7.
25. Cruz-Tamayo F. ¡Que no se detenga la Ola Regenerativa! *Rev Cubana HematolInmunolHemoter.* 2013 Mar;29(1):1-2.
26. Pol-Marrón N, Vargas-Machirán E, Hernández-Ramírez P, Bello R, Matamoros-Martínez de Pinillos MA, Fernández-Boloña A, et al. Evaluación clínica y hemodinámica del autotrasplante de células madre intrarterial en la insuficiencia arterial crónica. *Rev Cubana AngioCirCardiovasc [revista en la Internet].* 2011 [citado 2016 Jun 2];12(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12\\_01\\_11/ang071111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang071111.htm)
27. Chochola M, Pytlík R, Kobylka P, Skalická L, Kideryová L, Beran S, et al. Autologous intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with critical leg ischemia. *IntAngiol.* 2008;27:281-90.
28. Bartsch T, Falke T, Brelum M, Zeus T, Kögler G, Wernet P, et al. Transplantation of autologous adult bone marrow stem cells in patients with severe peripheral arterial occlusion disease. *MedKlin.* 2006;101(Suppl 1):195-7.
29. Saito Y, Sasaki K, Katsuda Y, Murohara T, Takeshita Y, Okazaki T, et al. Effect of autologous bone-marrow cell transplantation on ischemic ulcer in patients with Buerger's disease. *Circ J.* 2007 Aug;71(8):1187-92.
30. Motukuru V, Suresh KR, Vivekanand V, Raj S, Girija KR. Therapeutic angiogenesis in Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells. *J Vasc Surg.* 2008 Dec;48(6 Suppl):53S-60S.
31. Blanco AM, Artaza H, Goicoechea P, Sainz J, Hernández P, Lam RM. Autotrasplante de células mononucleares en pacientes diabéticos con lesiones en miembros inferiores. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter [serie en internet].* 2009;25 (Supl. Resumen 3-3-11): [citado 1 marzo 2010] Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25\\_04\\_09/hih02409.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm)
32. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J ClinPract.* 2012 Apr;66(4):384-93.
33. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda V, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:427-35.
34. Mironow V, Visconti R, Markwald R. What is regenerative medicine? Emergence of applied stem cell and developmental biology. *Expert OpinBiolTher* 2004;4:773-81.
35. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J ThrombThrombolysis.* 2016 Jan;41(1):144-53.

36. Goicoechea P, Artaza HM, Blanco A, García S, Atencio E, Hernández P, et al. Implantación de células madre autólogas obtenidas de sangre periférica en pacientes con linfedema crónico de miembros Inferiores. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [serie en internet]. 2009 [citado 1 marzo 2010]; 25(Supl):. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25\\_04\\_09/hih02409.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm)
37. Hou C, Wu X, Jin X. Autologous bone marrow stromal cells transplantation for the treatment of secondary arm lymphedema: A prospective controlled study in patients with breast cancer related lymphedema. Jpn J ClinOncol. 2008;38:670-4.
38. Girolamo de L, Kon E, Filardo G, Marmotti AG<sup>4</sup>, Soler F, Peretti GM, et al. Regenerative approaches for the treatment of early OA. Knee Surg Sports TraumatolArthrosc. 2016 Jun; 24(6):1826-35.
39. Qi Y, Feng G, Yan W. Mesenchymal stem cell-based treatment for cartilage defects in osteoarthritis. MolBiol Rep. 2012 May; 39(5):5683-9.
40. Stanovici J, Le Nail LR, Brennan MA, Vidal L, Trichet V, Rosset P, et al. Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. Curr Res TranslMed. 2016 Apr-Jun; 64(2):83-90.
41. Cruz-Sánchez PM, Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta CA, González-Portales Y, López-González E, Pérez-Mesa DS, et al. Impacto del tratamiento con células madre adultas en la osteoartrosis de la rodilla. Rev Cubana HematolInmunol. Hemoter 2013 Sep; 29(3):272-283.
42. Cui DP, Zhao DW. Treatment of early osteonecrosis of femoral head by core decompression and autograft of mesenchymal stem cell cultured in vitro under arthroscopy: Experiment with rabbits. Zhonghua Yi XueZaZhi. 2009; 89:338-41.
43. Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Indian J Orthop. 2009; 43:405.
44. Baganet A, Pérez E, Hernández P, Dorticós E, Luaces L, Del Valle L. Implante de células mononucleares hematopoyéticas en necrosis aséptica de la cadera. II Simposio Internacional de Medicina Regenerativa. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [serie en internet]. 2009; 25 (Supl): [citado 1 marzo 2010] Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25\\_04\\_09/hih02409.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm)
45. Sykova E, Homola A, Mazanec R. Autologous bonemarrowtransplantation in patientswithsubacute and chronicspinalcordinjury. Cell Transplant 2006; 15:675-87.
46. Yu M, Ge S, Wang F, Wen Y, Yan X, Zeng Q, et al. The role of systemically delivered bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the regeneration of periodontal tissues. Int J Oral Maxillofac Implants. 2013 Nov-Dec; 28(6):e503-11.
47. Wang Y, Zhou L, Li C, Xie H, Lu Y, Wu Y, Liu H. Bone marrow-derived cells homing for self-repair of periodontal tissues: a histological characterization and expression analysis. Int J ClinExpPathol. 2015 Oct 1; 8(10):12379-89.
48. Pérez-Borrego A, Ilisástigui-Ortueta ZT, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N, González-Iglesias AI, et al. Terapia celular regenerativa con

células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. Rev HabanCiencMéd. 2013 Jun; 12(2):227-36.

49. Prockop DJ, Olson SD. Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions. Blood. 2007;109:3147-51.

50. Collins JM, Russell B. Stem cell therapy for cardiac repair. J CardiovascNurs. 2009;24:93-7.

51. Obregón-Santos A, Wilford de-León M, Ronald-Aroche A, Isla-García R, Conde-Cerdeira H, Vila-García E. Implante de células madre en el tratamiento del infarto agudo del miocardio. InvestMedicoquirúrgicas. 2007;2(2):6-12.

52. Hernández-Cañero A, Hidalgo-Díaz J. La regeneración del corazón y la terapia celular con células madre. Rev CENIC Ciencias Biológicas, 2004; 35 (3);210-11

53. Peix A, Hidalgo J, Dorticós E, Llerena L, Paredes A, Torres M, et al. Reparación del miocardio mediante la terapia con células madre. Article Nº AJ 32-1 Alasbimn J. 2006;8(32): [citado 10 julio 2009] Disponible en: [http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec\\_b/0,1206,SCID%253D16340,00.html](http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_b/0,1206,SCID%253D16340,00.html)

54. Wang Q, Duan F, Wang MX, Wang XD, Liu P, Ma LZ . Effect of stem cell-based therapy for ischemic stroke treatment: A meta-analysis. ClinNeurolNeurosurg. 2016 Jul;146:1-11.

55. Bang OY. Clinical Trials of Adult Stem Cell Therapy in Patients with Ischemic Stroke. J ClinNeurol. 2016 Jan;12(1):14-20.

56. Suárez-Monteagudo C, Hernández-Ramírez P, Alvarez-González L, García-Maeso I, de la Cuétara-Bernal K, Castillo-Díaz L, et al. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. RestorNeurolNeurosci. 2009;27(3):151-61. doi: 10.3233/RNN-2009-0483.

57. Bringas ML, Suarez C, Sanchez C, Alvarez LM, Valdés P, Salazar S, et al. Cognitive changes after stem cell transplantation in a patient with subcortical stroke. *BMJ Case Reports*2011; doi:10.1136/bcr.03.2011.3944

58. Shen Y, Huang J, Liu L, Xu X, Han C, Zhang G, et al. A Compendium of preparation and application of stem cells in Parkinson's disease: Current Status and Future Prospects. Front AgingNeurosci. 2016 May 31;8:117.

59. García Santos JM, Inuggi A, Gómez Espuch J, Vázquez C, Iniesta F, Blanquer M, et al. Spinal cord infusion of stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: Magnetic resonance spectroscopy shows metabolite improvement in the precentralgyrus. Cytotherapy. 2016 Jun;18(6):785-96.

60. Meamar R, Nematollahi S, Dehghani L, Mirmosayyeb O, Shayegannejad V, Basiri K, et al. The role of stem cell therapy in multiple sclerosis: An overview of the current status of the clinical studies. AdvBiomed Res. 2016 Mar 16;5:46.

61. Gámez Pérez A. Tratamiento con células madre: nuevo paso de avance en el occidente cubano. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter.* 2015 Mar; 31(1): 1-3.
62. Ho TJ, Chan TM, Ho LI, Lai CY, Lin CH, Macdonald I, et al. The possible role of stem cells in acupuncture treatment for neurodegenerative diseases: a literature review of basic studies. *Cell Transplant.* 2014; 23(4-5):559-66.
63. Johnston L. Stem cell influencing spinal cord injury therapies. [citado 2016 Jun 2]. HUMAN SPINAL CORD INJURY: NEW & EMERGING THERAPIES. Disponible en: <http://www.sci-therapies.info/stem.htm>
64. Jeon S, Oh IH. Regeneration of the retina: toward stem cell therapy for degenerative retinal diseases. *BMB Rep.* 2015 Apr; 48(4): 193-9.
65. Pérez- Guerrero RM, Vázquez-Pérez R, González-Leyva M, Avelaira-Ortiz BA, Acosta-Góngora A. Resultados del Implante de células madre adultas autólogas en degeneraciones de retina. Intercambio interamericano de células madre. IV Simposio internacional de Medicina Regenerativa y Terapia Celular. Palacio de las Convenciones de La Habana, Cuba, octubre 13-15, 2016.
66. Weiss JN. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS). *Clinical Trial.* NCT01920867. [citado 2016 Jun 2]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920867>
67. Pérez Guerrero RM, Pérez Rivero R, Avelaira Ortiz BD, González Leyva M, Vázquez Pérez R. Células madre adultas en la terapia de enfermedades de la retina. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. MarinelloVidaurreta* [revista en Internet]. 2014 [citado 2016 Jun 29]; 39(11): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/130>
68. Cossu G, Previtali SC, Napolitano S, Cicalese MP, Tedesco FS, Nicastro F, et al. Intra-arterial transplantation of HLA-matched donor mesoangioblasts in Duchenne muscular dystrophy. *EMBO Mol Med.* 2015 Nov 5; 7(12): 1513-28.
69. Kunkel LM, Bachrach E, Bennett RR, Guyon J, Steffen L. Diagnosis and cell-based therapy for Duchenne muscular dystrophy in humans, mice, and zebrafish. *J Hum Genet.* 2006; 51(5): 397-406.
70. Meregalli M, Farini A, Sitzia C, Beley C, Razini P, Cassinelli L, et al. Stem Cell-Mediated Exon Skipping of the Dystrophin Gene by the Bystander Effect. *Curr Gene Ther.* 2015; 15(6): 563-71.
71. Carvalho Abreu S, Maron-Gutierrez T, Baez Garcia CSN, Marcos Morales M, Macedo Rocco P R. Stemcells and respiratorydiseases. *Braz arch biol technol.* 2008 Dec; 51(spe): 23-30.
72. Ribeiro-Paes JT, Bilaqui A, Greco OT, Ruiz MA, Marcelino MY, Stessuk T, et al. Unicentric study of cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease/pulmonary emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011 Jan 1; 6: 63-71. doi: 10.2147/COPD.S15292.

73. Huebert RC, Rakela J. Cellular Therapy for Liver Disease. *Mayo Clin Proc.* 2014 March ;89(3):414-24.
74. Pan XN, Zheng LQ, Lai XH. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for decompensated liver cirrhosis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):14051-7.
75. Kumar A, Pati NT, Sarin SK . Use of stem cells for liver diseases-current scenario. *J Clin Exp Hepatol.* 2011 Jun;1(1):17-26.
76. Juventud Rebelde. Diario de la Juventud Cubana. Ciego de Ávila avanza en medicina regenerativa. 2016, 15 de abril. [citado 2016 Jun 2]. Disponible en : <http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2016-04-15/ciego-de-avila-avanza-en-medicina-regenerativa/>
77. Li Q, Wijesekera O, Salas SJ, Wang JY, Zhu M, Aprhys C, et al. Mesenchymal stem cells from human fat engineered to secrete BMP4 are nononcogenic, suppress brain cancer, and prolong survival. *ClinCancer Res.* 2014 May 1;20(9):2375-87.
78. Red / Consejo Iberoamericano de Donación y trasplante. Secretaría Permanente. Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin evidencia demostrada. Quito, Ecuador, 26 de octubre de 2012 [citado 2016 Jun 2]. Disponible en : [http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/03-rcidt\\_declaracion\\_quito\\_terapia\\_celular.pdf](http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/03-rcidt_declaracion_quito_terapia_celular.pdf)

Recibido: junio 22, 2016.

Aceptado: diciembre 28, 2016.

*Prof. DrC. Porfirio Hernández Ramírez.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)