

Tratamiento con células madre adultas autólogas en lesiones raquimedulares

Treatment with autologous adult stem cells for spinal cord injuries

Alberto Benítez Herrera,¹ Raúl Garcés Yero,¹ Porfirio Hernández²

¹ Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

² Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La lesión de la médula espinal es una condición devastadora que se produce por traumatismos raquimedulares con alta morbilidad y mortalidad, para la cual no existe un tratamiento efectivo disponible mediante las terapéuticas convencionales. En la actualidad, se han desarrollado algunas estrategias neuroregenerativas, entre las que se encuentra la implantación de células madre. Este proceder ha creado nuevas expectativas en la búsqueda de un tratamiento efectivo para este tipo de lesión.

Objetivo: Evaluar la factibilidad y seguridad de la implantación en la médula espinal lesionada de células madre autólogas derivadas de la médula ósea.

Métodos: Las células madre autólogas provenientes de la médula ósea se implantaron a cielo abierto en el sitio de la lesión; combinadas o no con citocinas neuroestimulantes (factor estimulador de colonias de granulocitos o eritropoyetina recombinante) administradas por vía sistémica.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes adultos con lesión completa de la médula espinal secundaria a traumatismos raquimedulares. El mecanismo de producción más frecuente fue el accidente de tráfico. Después del tratamiento se observaron evolutivamente en los pacientes cambios sensitivos y motores, más significativos en los casos tratados con células madre asociadas con las citocinas neuroestimulantes.

Conclusiones: Se demostró la factibilidad y seguridad del implante celular y su mayor efectividad en asociación con citocinas neuroestimulantes, sin complicaciones de importancia.

Palabras clave: médula espinal; traumatismos raquimedulares; células madre; citocinas neuroestimulantes.

ABSTRACT

Introduction: Spinal cord injury is a devastating condition caused by spinal cord injury with high morbidity and mortality, and for which there is no effective treatment available through conventional treatments. At present, some neuroregenerative strategies have been proposed, among them the implantation of stem cells. This procedure has created new expectations in the search for an effective treatment for this type of injury.

Objective: To evaluate the feasibility and safety of implantation in the injured spinal cord of autologous stem cells derived from the bone marrow.

Methods: Autologous stem cells from the bone marrow were implanted at open-air into the site of the lesion, combined or not with systemic administration of the neurostimulant cytokines (granulocyte colony-stimulating factor and recombinant erythropoietin).

Results: Twenty-five adult patients with chronic complete spinal cord injury were included. The most frequent mechanism of production was the traffic accident. After treatment, many significant evolutionary changes in the sensory and motor evolution, were observed in the patients treated with stem cells combined with the neurostimulant cytokines.

Conclusions: The feasibility and safety of the cellular implant and its association with neurostimulant cytokines were demonstrated, since there were no major complications.

Keywords: spinal cord; spinal cord injury; stem cells; neurostimulant cytokines.

INTRODUCCIÓN

La lesión de la médula espinal es un trastorno que se produce por traumatismos raquímedulares con alta morbilidad y mortalidad, que con frecuencia causa discapacidad grave, como tetraplejía o paraplejía, incompleta o completa. Hasta hace poco tiempo estos pacientes solo eran tratados mediante métodos convencionales que, en general, no resultan efectivos.¹ Sin embargo, en la actualidad se han planteado algunas estrategias neuroregenerativas, entre las que se encuentra la implantación de células madre. Proceder que ha creado grandes perspectivas de aportar un tratamiento efectivo para este tipo de lesión.

El principal objetivo de la terapia celular en las lesiones de la médula espinal es obtener la regeneración del tejido neuronal dañado.

En modelos experimentales de lesiones de la médula espinal el trasplante de células madre se ha usado como una nueva estrategia para resolver los trastornos físicos y promover mejorías neurológicas. Varios estudios han indicado los beneficios obtenidos con la aplicación en la médula espinal dañada de diferentes tipos de células madre incluidas las provenientes de la médula ósea.²⁻¹¹ También mediante estudios experimentales se han señalado las posibilidades que pueden ofrecer otros tipos de células madre, entre ellas las células madre pluripotentes inducidas con características semejantes a las células embrionarias.¹²⁻¹⁵

El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados del implante de células madre hematopoyéticas adultas autólogas, asociadas o no a citocinas con potencialidad neuroestimulante en lesiones traumáticas medulares crónicas.

MÉTODOS

En esta investigación se incluyeron 25 pacientes adultos con lesiones crónicas de la médula espinal, secundarias a traumatismos raquimedulares, que se distribuyeron de forma aleatorizada en 3 grupos de tratamiento.

El grupo 1(G1) incluía a los enfermos que recibirían tratamiento completo: implantación de las células madre en la región medular lesionada, más infusión de las células madre por vía endovenosa complementada con ciclos terapéuticos con los factores neuroregenerativos: factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) y eritropoyetina recombinante.

El grupo 2 (G2) comprendía a los enfermos que recibirían la implantación, la infusión endovenosa de las células madre, que se complementaba solamente con el FEC-G.

El grupo 3 (G3) incluía a pacientes que solo recibirían el tratamiento con implantación de las células madre.

Las células mononucleares autólogas derivadas de la médula ósea, que contienen el conjunto de células madre adultas existentes en ella, se movilizaron a la sangre periférica mediante la aplicación subcutánea del FEC-G de producción nacional (Hebervital, Heber Biotec S A, La Habana, Cuba) que se administró en una dosis total de 40 µg/kg de peso corporal, subdividida en 4 subdosis de 10 µg/kg que se inyectaron cada 12 h. Las células se concentraron y se prepararon para su administración según métodos previamente establecidos.¹⁶⁻¹⁸

La implantación de las células mononucleares se realizó en el salón de operaciones y el paciente recibió anestesia general. Las células se inyectaron sin seccionar la duramadre, por encima y por debajo del sitio lesionado, a una profundidad aproximada de 2 mm dentro del tejido medular. Se inyectó en la región un volumen total de 2,4 mL distribuido en 6 alícuotas de 0,4 mL cada una, que se administraron en 6 sitios diferentes situados alrededor de la lesión.

Inmediatamente que el paciente se pasó a la unidad de recuperación postquirúrgica se le administró por vía endovenosa el resto de las células mononucleares obtenidas en su conjunto. Esto se hizo mediante una infusión por una vena periférica del pliegue del codo en un tiempo de 30 min.

Treinta días después de efectuada la intervención quirúrgica se inició la administración del FEC-G de producción nacional (Hebervital, Heber Biotec S. A, La Habana, Cuba) por vía subcutánea. Se dio a razón de 5 µg/kg/d y se inyectó a partir del primer día del mes de operado durante 5 días. Se dieron 6 ciclos mensuales de este medicamento a razón de un ciclo de 5 días al mes.

En los casos que recibieron la eritropoyetina recombinante de producción nacional (EpoCIM, Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba) los ciclos de administración se iniciaron 72 h después de realizada la intervención quirúrgica. La dosis que se utilizó fue de 30 000 UI diluidas en 100 mL de solución salina fisiológica que se administró una vez a la semana por infusión endovenosa de 30 min de duración. Estos ciclos se administraron semanalmente durante 12 semanas y cada 15 días a partir de la semana 13 hasta la semana 24.

El estado neurológico del paciente se determinó de acuerdo a la escala ASIA (*American Spinal Injury Association*), para los grados de limitaciones (*Impairment Scale, AIS*).⁴ Como criterio de respuesta primaria se consideró el cambio positivo con mejoría de la estadificación ASIA en relación con el estado basal, en cualquier momento dentro del año después del inicio del tratamiento.

Para el análisis estadístico inferencial, se aplicaron pruebas de hipótesis para identificar diferencias y asociación utilizando el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. Para la comparación de las proporciones en los grupos de estudio se usó la prueba chi cuadrado de homogeneidad. Además, se evaluaron las diferencias en la proporción de pacientes complicados y no complicados las diferencias en la proporción de pacientes complicados tratados con FEC-G + Eritropoyetina y con FEC-G solamente. Se agruparon los pacientes complicados tratados y no tratados complementariamente. También se evaluaron las diferencias en la proporción de pacientes con y sin fracaso y las diferencias en la proporción de pacientes con y sin mejoría.

Para comparar los resultados de los 3 tratamientos en las diferentes evaluaciones (al inicio, al año y a los dos años) se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, con un nivel de significación del 5 % ($\alpha = 0,05$)

Para evaluar la calidad de vida alcanzada por los pacientes después de transcurridos 2 años de la implantación celular se empleó el cuestionario de salud SF-36.

RESULTADOS

El volumen promedio de las extracciones de sangre realizadas en el total de pacientes tratados fue de $166 \pm 12,7$ mL (rango 150-185 mL) y el volumen de los concentrados preparados fue siempre de 5 mL con un número absoluto promedio de células mononucleares (CMN) de $150 \pm 108 \times 10^6/\text{mL}$ (rango $21-360 \times 10^6/\text{mL}$). El porcentaje promedio de células CD34+ por mL del concentrado fue $1,5 \pm 1,1\%$ (rango 0,3-4,4 %) y el número absoluto de células CD34+ por mL del concentrado fue $2,3 \times 10^6/\text{mL}$ (rango 0,45 - $6,6 \times 10^6/\text{mL}$).

De los 25 casos incluidos 23 (92 %) fueron masculinos y 2 (8 %) femeninos, con el mayor número entre los 21 y 40 años (17 pacientes, 68 %).

El mecanismo de producción de lesión de la médula espinal más frecuente fue por accidente de tránsito (8 casos), por inmersión en agua de poca profundidad (4 casos), derrumbe y aplastamiento (4 casos) y caída de altura (4 casos). Predominaron las lesiones torácicas con 16 casos (64 %) que ocasionaron en ellos paraplejia. Las lesiones cervicales con cuadriplejia fueron en 9 pacientes (36 %) y de estos 4 (45 %) fueron producidas por inmersión en agua de poca profundidad.

En el mayor número de pacientes, (14 casos, 56 %), el tiempo transcurrido desde la fecha de la lesión hasta la operación fue de 1,5 a 4 años. En ellos se apreciaron altos porcentajes de mejorías en la micción, la sensibilidad y el hábito intestinal, sin diferencias significativas relacionadas con el tiempo transcurrido desde la lesión. Del total de pacientes incluidos 13 obtuvieron mejoría en el hábito intestinal, 12 en la micción, 11 en la sensibilidad y 4 en la motilidad.

Los cambios neurológicos se evaluaron al año y después de dos años de tratamiento. La mejoría en el estado neurológico se evaluó de acuerdo a la escala ASIA y al tipo de tratamiento. La mejoría en la escala ASIA se pudo apreciar tanto al año de tratamiento como a los 2 años, con mayor mejoría de los pacientes tratados en el grupo 1 en comparación con el resto.

Un sumario de los resultados destaca la mejoría de los pacientes tratados en el grupo 1 en comparación con el resto. Los grupos 2 y 3 tuvieron mejorías significativas al año, pero estas se mantenían estables en el segundo año. Se hizo la comparación de los resultados de los 3 tratamientos al año y a los dos años, mediante la aplicación de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, y se comprobó que existen diferencias significativas entre las evaluaciones ($p= 0,000$). La prueba *a posteriori* de Bonferroni, evidenció que en la evaluación a los dos años solo en el grupo 1 se comprobaron diferencias significativas con la evaluación en el primer año ($p= 0,013$) (tabla).

Tabla. Evaluación de la mejoría según el tratamiento

Grupos	1 año				2 años			
	No mejora		Mejora		No mejora		Mejora	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Grupo 1 (n= 9)	2	22,2	7	77,8	0	0,0	9	100,0
Grupo 2 (n= 11)	2	18,2	9	81,8	2	18,2	9	81,8
Grupo 3 (n= 5)	2	40,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0
Grupo 4 (n= 25)	6	24,0	19	76,0	4	16,0	21	84,0

En el 72 % de los pacientes tratados no se observó ningún tipo de complicación y en el resto, fueron mínimas y de poca importancia.

Un dato de gran interés es que el 68 % del total de pacientes refirieron mejoría significativa de su calidad de vida, más expresada en el grupo 1.

DISCUSIÓN

Las lesiones traumáticas de la médula espinal presentan una incidencia mundial de 15-40 casos por millón de habitantes al año. Anualmente más de 130 000 personas sufren este tipo de lesión con una edad promedio de 30 años, lo que evidencia que esta lesión inhabilita a personas en edades tempranas de la vida. En los Estados Unidos, la incidencia aproximada de las lesiones de la médula espinal es de 32 por cada millón de habitantes, lo que supone 10 000 personas afectadas al año y alrededor de 200 000 estadounidenses incapacitados debido a estas lesiones. En Cuba, la incidencia de accidentalidad en edades comprendidas entre 15 y 49 años es de 16,4 por 100 000 habitantes, para ocupar el tercer puesto entre las causas de muerte en el Anuario Estadístico de Cuba del año 2016.^{19,20}

Hasta el momento, no hay un tratamiento curativo para estos individuos, por lo que ellos se mantienen incapacitados por un largo periodo de su vida. Ante esta situación se ha planteado ampliar las investigaciones para la búsqueda de un tratamiento que pueda ser efectivo.

Se ha señalado que el mayor porcentaje de los pacientes paralizados por estas lesiones son varones.²¹ Estos datos concuerdan con nuestro estudio, donde los jóvenes masculinos representaron el 92 %, posiblemente por la gran actividad que tienen en esta época de la vida. Se ha informado que el porcentaje de varones afroamericanos e hispanos que sufren paraplejia o tetraplejia es muy alto en relación con otros grupos étnicos, y solo es superado por los pacientes caucásicos.^{21,22}

Las causas de traumatismo de la médula espinal en los pacientes incluidos en este estudio concuerdan con las más frecuentes comunicadas en la literatura que en orden de frecuencia son por caída de escaleras, accidente al zambullirse en el agua, accidentes de automóvil, accidentes industriales de aplastamiento, heridas de armas de fuego o arma blanca y traumatismo del parto. La mayor causa en nuestros pacientes fue por accidente de tránsito seguida por inmersión en aguas poco profundas, derrumbes, aplastamiento y caída de gran altura. Las variaciones recientes en la epidemiología de las lesiones de la médula espinal indican un aumento en el porcentaje de pacientes parapléjicos y, por lo tanto, una disminución concomitante del porcentaje de personas tetrapléjicas. El porcentaje de pacientes con lesiones de la médula espinal causadas por actos violentos también ha aumentado, aunque los accidentes de tráfico aún son la causa más común de estos traumatismos

Tomando en consideración la ausencia internacional de evidencias científicas sobre un tratamiento efectivo para estas lesiones ha surgido como una gran promesa la terapia regenerativa basada en la aplicación de las células madre.⁴⁻¹⁰

Diferentes tipos de células madre se han estudiado en modelos animales y en algunos ensayos clínicos. En varios de estos estudios se han usado las células mononucleares derivadas de la médula ósea, extraídas directamente de la médula ósea o bien obtenida de la sangre periférica mediante su movilización con el FEC-G. Estas células tienen varias ventajas que incluyen un rápido y sencillo método de aislamiento con manipulación mínima, contienen un amplio número de células madre adultas, por lo que se consideran un verdadero "coctel" de células madre, y con un bajo costo de producción.^{16,23} La utilización del FEC-G para la obtención de las CMN autólogas de sangre periférica es simple, no costoso, no doloroso poco traumática y sin molestias significativas para el paciente. Otras células que se han utilizado son las mesenquimales, pero los resultados han sido objeto de discusión y además su obtención es más compleja y costosa.²⁴⁻²⁸ En nuestra investigación hemos empleado el conjunto de células madre presentes en la médula ósea, en el que se destaca la asociación de células madre hematopoyéticas, endoteliales y mesenquimales.²³

Por tanto, ante la inexistencia de mejores opciones terapéuticas para las lesiones de la médula espinal, el uso de células madre autólogas acompañado o no de factores neuroprotectores y neuroestimulantes pudiera ser prometedora en la terapia regenerativa de estas lesiones, hasta el momento sin un tratamiento efectivo.

El injerto de células madre autólogas provenientes de la médula ósea se ha estudiado activamente en modelos experimentales de lesión de la médula espinal; y se ha observado que podían mejorar el déficit neurológico en los modelos experimentales utilizados.²⁹ Además, estas células pueden producir citocinas neuroprotectoras capaces de rescatar a las neuronas de la inminente muerte celular después de la lesión.^{30,31}

Esta acción protectora de factores aportados por diferentes células se ha observado en varios estudios experimentales.³²⁻³⁵

Existen estudios que han planteado que el trasplante de estas células madre es una opción útil para mejorar el estado funcional de los pacientes con lesiones de la médula espinal en la fase crónica.³⁶

En los últimos años, se ha informado que algunas citocinas hematopoyéticas que incluyen al factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos (FEC-MG), el FEC-G y la eritropoyetina tienen un efecto neurotrófico o neuroprotector con capacidad para mejorar la función neurológica después de una lesión del sistema nervioso central.³⁷⁻⁴⁰ Estos hallazgos sugieren que estos factores aisladamente o en su conjunto pudieran resultar de utilidad en el tratamiento de las lesiones de la médula espinal.

Ante las situaciones señaladas y la necesidad de continuar las investigaciones para la búsqueda de un tratamiento más efectivo para las lesiones de la médula espinal, nuestra investigación se fundamentó en el empleo del conjunto de células madre derivadas de la médula ósea complementado con la asociación de dos factores neuroprotectores y neuromoduladores como son la eritropoyetina y el FEC-G.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio, en que se obtuvieron los mejores resultados, fueron aquellos en los que el tiempo transcurrido desde la fecha de la lesión hasta la operación fue de 1 ½ años a 4 años, lo que apoya el criterio de que en los pacientes con lesiones por traumatismos raquimedulares el tratamiento se debe iniciar lo más precozmente posible.⁴⁰

El resultado integral más importante es que en el grupo en que los pacientes recibieron las células madre complementadas con las dos citocinas neuromoduladoras y neuroprotectoras como la eritropoyetina y el FEC-G, todos los pacientes mejoraron significativamente en la evaluación a los 2 años en comparación a los otros dos grupos de tratamiento. Otro resultado que se debe destacar es el alto porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría de su calidad de vida.

Estos resultados, por tanto, apoyan este proceder como un método factible, seguro y efectivo que puede contribuir notablemente al tratamiento de los pacientes con lesiones de la médula espinal, para los que hasta el momento no hay un tratamiento totalmente eficaz. Los datos aportados también evidencian que con el tratamiento precoz de estos casos se pueden obtener resultados eficientes más rápidamente; no solo de su estado clínico sino también de su calidad de vida.

Además, en la situación particular de nuestro país puede ser una notable contribución a nuestro Sistema Nacional de Salud, por la alta incidencia reportada de pacientes con estas lesiones, sus frecuentes complicaciones, alto porcentaje de mortalidad y hasta ahora sin mejores opciones terapéuticas.^{41,42}

Tomando en consideración los favorables resultados obtenidos se recomienda ampliar este estudio con un mayor número de casos para obtener mayores evidencias sobre su factibilidad, seguridad y eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim BG, Hwang DH, Lee SI, Kim EJ, Kim SU. Stem cell-based cell therapy for spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2007;16(4):355-64.
2. Barnabé-Heider F, Frisén J. Stem cells for spinal cord repair. *Cell Stem Cell*. 2008;3:16-24.

3. Ide C, Nakano N, Kanekiyo K. Cell transplantation for the treatment of spinal cord injury - bone marrow stromal cells and choroid plexus epithelial cells. *Neural Regen Res.* 2016 Sep;11(9):1385-8.
4. Libro R, Bramanti P, Mazzon E. The combined strategy of mesenchymal stem cells and tissue-engineered scaffolds for spinal cord injury regeneration. *Exp Ther Med.* 2017 Oct;14(4):3355-68.
5. Garbossa D, Boido M, Fontanella M, Fronda C, Ducati A, Vercelli A. Recent therapeutic strategies for spinal cord injury treatment: possible role of stem cells. *Neurosurg Rev.* 2012 Jul;35(3):293-311.
6. Kan E, Ling E, Lu J. Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Curr Med Chem.* 2010, Dec 17(36):4492-510.
7. Fu Q, Liu Y, Liu X, Zhang Q, Chen L, Peng J, Ao J, Li Y, Wang S, Song G, Yu L, Liu J, Zhang T. Engrafted peripheral blood-derived mesenchymal stem cells promote locomotive recovery in adult rats after spinal cord injury. *A m J Transl Res.* 2017 Sep 15;9(9):3950-66.
8. Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury - Are we there yet? *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 Sep 28. pii: S0169-409X(17)30202-8. doi:10.1016/j.addr.2017.09.021.
9. Vawda R, Wilcox J, Fehlings MG. Current stem cell treatments for spinal cord injury. *Indian J Orthop.* 2012 Jan-Feb;46(1):10-8.
10. Hu SL, Luo HS, Li JT, Functional recovery in acute traumatic spinal cord injury after transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2181-9.
11. Sun Kyu Oh, Sang Ryong J. Current Concept of Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury: A Review. *Korean J Neurotrauma.* 2016 Oct;12(2):40-6.
12. Nagoshi N, Okano H. iPSC-derived neural precursor cells: potential for cell transplantation therapy in spinal cord injury. *C ell Mol Life Sci.* 2017 Oct 9. doi:10.1007/s00018-017-2676-9.
13. Nagoshi N, Okano H. Applications of induced pluripotent stem cell technologies in spinal cord injury. *J Neurochem.* 2017 Jun;141(6):848-60.
14. Feitosa MLT, Sarmiento CAP, Bocabello RZ, Beltrão-Braga PCB, Pignatari GC, Giglio RF, et al. Transplantation of human immature dental pulp stem cell in dogs with chronic spinal cord injury. *Acta Cir Bras.* 2017 Jul;32(7):540-9.
15. Manley NC, Priest CA, Denham J, Wirth ED 3rd, Lebkowski JS. Human Embryonic Stem Cell-Derived Oligodendrocyte Progenitor Cells: Preclinical Efficacy and Safety in Cervical Spinal Cord Injury. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Oct;6(10):1917-29.
16. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz A, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(1)139-63.
17. Boyum A, Lovhaug D, Tresland L, Nordlie EM. Separation of leukocytes: Improved cell purity by fine adjustments of gradient medium density and osmolality. *Scand J Immunol.* 1991;34:697-712.

18. Hernández P, Artaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, et al. Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. *Rev Esp Invest Quirur.* 2007;10:204-11.
19. Rowland JW, Hawryluk GWJ, Kwon B, Fehlings MG. Current Status of Acute Spinal Cord Injury Pathophysiology and Emerging Therapies: Promise on the Horizon. *Neurosurg Focus.* 2008;25(5):E2. doi:10.3171/FOC.2008.25.11.E2.
20. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud de Cuba [Internet]. 2016 (Consultado 11 May 2016). Disponible en: <http://www.sld.cu/noticia/2017/04/13/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2016>
21. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol.* 2014;6:309-31.
22. Rick Hamsen Spinal Cord Injury Registry. Spinal cord injury facts and statistics. (Consultado 11 May 2017). Disponible en: https://sci-bc-database.ca/wp-content/uploads/2011/11/SCI_Facts_and_Stats_2005.pdf
23. Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Ventajas de la terapia celular con células mononucleares derivadas de la médula ósea, aplicadas en su conjunto. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(4):407-12.
24. Khan S, Mafi P, Mafi R, Khan W. A systematic review of mesenchymal stem cells in spinal cord injury, intervertebral disc repair and spinal fusion. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017 Sep 7. doi:10.2174/1574888X11666170907120030.
25. Chotivichit A, Ruangchainikom M, Chiewvit P, Wongkajornsilp A, Sujirattanawimol K. Chronic spinal cord injury treated with transplanted autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells tracked by magnetic resonance imaging: a case report. *J Med Case Rep.* 2015 Apr;9:79.
26. Mendonça MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, Villarreal CF, Silva LF, Matos AC, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Nov 17;5(6):126-42.
27. Wang L, Wang Q, Zhang XM. Progress on bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for spinal cord injury. *Zhongguo Gu Shang.* 2014 May;27(5):437-40.
28. Cho SR, Kim YR, Kang HS, Yim SH, Park CI, Min YH, et al. Functional Recovery after the Transplantation of Neurally Differentiated Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Cell Transplant.* 2016 Jul;25(7):1423. doi:10.3727/096368916X692078.
29. Akiyama Y, Radtke C, Kocsis JD. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci.* 2002;22:6623-30.
30. Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, Morita Y, Fujita J, Fukuda K, et al. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation* 2006;113:701-10.
31. Xiong LL, Liu F, Deng SK, Liu J, Dan QQ, Zhang P, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells Promotes Functional Improvement Associated with NT-3-MEK-1 Activation in Spinal Cord-Transected Rats. *Front Cell Neurosci.* 2017 Jul 19;11:213. doi:10.3389/fncel.2017.00213.

32. Razavi S, Ghasemi N, Mardani M, Salehi H. Remyelination improvement after neurotrophic factors secreting cells transplantation in rat spinal cord injury. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 Apr;20(4):392-8.
33. Han D, Chen S, Fang S, Liu S, Jin M, Guo Z, Yuan Y, Wang Y, Liu C, Mei X. The Neuroprotective Effects of Muscle-Derived Stem Cells via Brain-Derived Neurotrophic Factor in Spinal Cord Injury Model. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1972608. doi:10.1155/2017/1972608
34. Stewart AN, Kendzierski G, Deak ZM, Brown DJ, Fini MN, Copely KL, et al. Co-transplantation of mesenchymal and neural stem cells and overexpressing stromal-derived factor-1 for treating spinal cord injury. *Brain Res.* 2017 Oct 1;1672:91-105.
35. Kanekiyo K, Wakabayashi T, Nakano N, Yamada Y, Tamachi M, Suzuki Y, et al. Effects of intrathecal injection of the conditioned medium of bone marrow stromal cells on spinal cord injury of rats. *J Neurotrauma.* 2017 Oct 20. doi:10.1089/neu.2017.5201.
36. Sykova E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konrádová SL, Kobylka P, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant* 2006;15:675-687.
37. Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005;11:913-22.
38. Grasso G, Sfacteria A, Passalacqua M, Morabito A, Buemi M, Macrì B, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression after experimental spinal cord injury encourages therapy by exogenous erythropoietin. *Neurosurgery* 2005;56:821-7.
39. Gibson CL, Jones NC, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1beta expression after cerebral ischemia in mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:763-9.
40. Wing PC, Dalsey W C, Alvarez E, Bombardier CH, Burns SP, Fitzpatrick MK, et al. Early Acute Management in Adults with Spinal Cord Injury. A Clinical Practice Guideline for Health-Care Professionals- *J Spinal Cord Med.* 2008;31(4):403-79.
41. González Corrales LI, García Gómez A, Gutiérrez Gutiérrez L, Morales Jiménez EL, Machado Trujillo V. Causas de muerte en traumatizados graves del Hospital Dr. Carlos J. Finlay. *Panorama Cuba y Salud.* 2008;3(2):31-8.
42. García Gómez A, Gutiérrez Gutiérrez L, Barthelemy Mirabal MA, Pradere Pensado J C, Díaz Gómez E. Caracterización de pacientes con traumatismo de médula espinal. *Rev Cubana Med Mil [Internet].* 2013 Jun [citado 2018 Jul 11]; 42(2):201-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200009&lng=es

Recibido: 28 de octubre de 2017.

Aprobado: 9 de mayo de 2018.

Dr. Alberto Benítez Herrera. Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.
Correo electrónico: abenith@infomed.sld.cu