

Ética en el ámbito de la investigación en medicina regenerativa

Ethics in the field of regenerative medicine research

Lidyce Quesada Leyva^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8919-7054>

Clara Gracia Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0001-7400-0984>

Zaily Fuentes Diaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-6410-869X>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lidyce.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La medicina regenerativa se basa en la sustitución o regeneración de células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restablecer una función normal. Es una terapia basada en el tratamiento con células madre. Las estrategias terapéuticas basadas en la terapia celular permiten su empleo en diferentes enfermedades que no resuelven o tardan más en resolver por tratamientos médicos convencionales.

Objetivos: Analizar aspectos éticos de la investigación que contribuyen a la reflexión cognitiva y ética de la ciencia en el ámbito de la medicina regenerativa.

Métodos: Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en la última década, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Cuba. Se emplearon los descriptores del Medical Subject Headings y de Ciencias de la Salud.

Análisis y síntesis de la información: Se abordan las aplicaciones y generalidades relacionadas con las células madre y los avances en la medicina regenerativa, así como los procedimientos y tratamientos con células madre para diferentes enfermedades con la aplicación de los conocimientos destinados al beneficio social del ser humano.

Conclusiones: Se señala la importancia de una postura ética en la medicina regenerativa para la valoración adecuada de los avances en el tratamiento de diversas enfermedades, el impacto de la adquisición de nuevos conocimientos, así como una

actitud más responsable y el desarrollo de valores sociales que forman parte de la humanidad.

Palabras clave: células madre; medicina regenerativa; ética; células madre embrionarias.

ABSTRACT

Introduction: regenerative medicine is based on the replacement or regeneration of human cells, tissues or organs in order to restore normal function; it is a therapy based on stem cell treatment. Therapeutic strategies based on cell therapy allow their use in different diseases that do not resolve or take longer to resolve by conventional medical treatments.

Objectives: to address ethical aspects of research those contribute to cognitive and ethical reflection of science in the field of regenerative medicine research.

Methods: A review was carried out that considered original and experimental articles published in the last decade, in some databases of the Virtual Health Library (VHL) of Cuba. The descriptors of the Medical Subject Headings and Descriptors in Health Sciences were used.

Analysis and synthesis of the information: Applications and generalities related to stem cells and advances in regenerative medicine are summarized, as well as procedures and treatments with stem cells for different diseases with the application of knowledge aimed at the social benefit of the human being.

Conclusions: the importance of an ethical posture in regenerative medicine was pointed out for the adequate assessment of the advances in the treatment of various diseases, the impact of the acquisition of new knowledge, as well as a more responsible attitude and the development of social values that they are part of humanity.

Keywords: stem cell; regenerative medicine; ethics

Recibido: 21/01/2021

Aceptado: 22/03/2021

Introducción

La medicina regenerativa (MR) es un campo interdisciplinario emergente, que se basa, en la sustitución o regeneración de células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal. Los avances que han ocurrido en esta rama se deben en gran parte a la investigación con células madre.⁽¹⁾

La medicina regenerativa versa sobre la capacidad de las células madre (CM) de diferenciarse en células de varios tejidos; así el organismo puede reemplazar células dañadas por otras sanas, lo que permite diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano como hueso, cartílago, válvula cardíaca, vejiga, etc.

Las células madre se clasifican según su estado evolutivo (embrionarias o adultas) y se han señalado con propiedades terapéuticas las embrionarias, las fetales, las amnióticas, las de la sangre del cordón umbilical, las adultas, las derivadas del tejido adiposo y más recientemente, las llamadas células madre pluripotentes inducidas (células adultas reprogramadas). La capacidad de las células madre para diferenciarse y transformarse en prácticamente cualquier tipo de célula humana ha generado gran expectativa respecto a su utilización clínica.⁽²⁾

La medicina regenerativa ofrece un enfoque transformador en los tratamientos que combina el potencial de las células madre y las capacidades regenerativas del cuerpo para restaurar la función de los tejidos y órganos dañados. En otras palabras, la medicina regenerativa es el “*proceso de reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos humanos para restablecer o establecer una función normal*”.⁽³⁾ Incluye un grupo de enfoques biomédicos para terapias clínicas que pueden involucrar el uso de células madre. Es la rama de la bioenergía que se sirve de la combinación de células, métodos de ingeniería de materiales y bioquímica para reparar y reemplazar funciones biológicas.⁽⁴⁾

El campo de la MR abarca numerosas estrategias, la respuesta curativa innata del cuerpo también puede aprovecharse para promover la regeneración. Los trasplantes de órganos, la muerte encefálica, la reproducción asistida, las investigaciones con células madre embrionarias y otras esferas de la investigación han ocasionado

innumerables debates éticos y por esta causa se han formulado modificaciones en la legislación de diferentes países. Las anteriores circunstancias han motivado la institucionalización de la ética, que representa una nueva fase de la ciencia, en la cual esta se relaciona con las leyes en forma de moralización de la política. Es conocido que la medicina necesita asistencia ética ahora más que nunca, pues los conflictos de valores y la incertidumbre que han creado ciertas investigaciones biomédicas han conducido a cuestiones de regulación tratadas como problemas éticos.⁽²⁾

De ahí que el objetivo de este trabajo sea analizar los aspectos éticos en el ámbito de la investigación en medicina regenerativa.

Métodos

Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en la última década, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Cuba de la página (www.infomed.sld.cu/)

Se emplearon los descriptores del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). La estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras clave; los operadores lógicos: 1. ética, 2. células madre, 3. medicina regenerativa, 4. células madre embrionarias y las combinaciones de términos: 1 AND 3; 2 OR 3; 1 AND 2 1 AND4.

Se revisaron un total de 59 artículos, de ellos 15 en EBSCOhost, 5 artículos de revisión y 10 artículos originales; 10 artículos originales en PubMed; 14 artículos originales en Clinical Key y 20 bibliografías en SciELO, de ellas dos libros, dos artículos de revisión y tres artículos originales.

Para su selección se consideró la relación directa con el tema a desarrollar, con mayor énfasis en los artículos originales y algunos libros que avalaran criterios clínicos y diagnósticos expuestos en la revisión.

Análisis y síntesis de la información

La ética es, un campo tradicional de la filosofía, la ciencia y la tecnología. En años recientes han aumentado las controversias sociales acerca del desarrollo de la ciencia y la tecnología en ramas de la investigación de las ciencias biológicas.⁽⁵⁾

El aspecto ético más discutido es el relacionado con la obtención de las células madre embrionarias, pues esto significa acabar con la vida de los embriones de los que se obtengan las células.⁽⁶⁾ Estos embriones pueden tener distintas procedencias; con mayor frecuencia son embriones sobrantes de fertilizaciones in vitro como procedimiento para la reproducción asistida, pero también pudieran ser embriones obtenidos in vitro con la única finalidad de experimentar con ellos o bien creados por clonación, proceso que corresponde a lo que se ha denominado “clonación terapéutica”, en oposición a la llamada “clonación reproductiva”, cuyo objetivo es crear un embrión para la obtención de un ser humano.⁽⁷⁾

De acuerdo con muchas religiones y sistemas éticos, la vida humana comienza en la fecundación. Según sus argumentos, cualquier medida intencional para detener el desarrollo después de la concepción se considera como la destrucción de una vida humana. Otros consideran un problema moral la investigación con células madre humanas, pero temen que se sienta un precedente para la experimentación humana.⁽⁸⁾

Algunos autores apoyan la idea de la investigación, pero quieren que se impongan estrictas normas legales que impidan la experimentación genética con humanos, como la clonación, y que garanticen que los embriones humanos solo se obtengan a través de fuentes apropiadas. Prevenir que la investigación con células madre humanas se convierta en una pendiente resbaladiza hacia experimentos genéticos humanos es considerado por la mayoría un punto importante en la controversia de las células madre humano.⁽⁹⁾

El hecho de que estas células actualmente implican el uso de embriones humanos y de tejido cadavérico fetal conlleva un cuidadoso examen de las cuestiones éticas relacionados con el progreso de la investigación biomédica. Contrariamente, las investigaciones médicas opinan que es necesario proceder con las investigaciones de

las células madre embrionarias porque las tecnologías resultantes podrían tener un gran potencial médico, y que el exceso embrionario creado por la fertilización *in vitro* puede ser donado para las investigaciones. Esto en cambio, produjo conflictos con el movimiento Pro-Vida (*Pro-Life*), quienes promueven la protección de embriones humanos.⁽¹⁰⁾

El constante debate ha propiciado que autoridades de todo el mundo busquen regularidad en los trabajos y marquen el hecho, de que las investigaciones de las células madre embrionarias, representan un desafío ético y social. Los blastocitos o embriones son organismos vivos que dentro de 9 meses serán seres humanos con derechos, por esto, no es ético el destruir el blastocito o embrión para obtener las células madre.^(11,12)

Además de los problemas éticos que conlleva la destrucción del blastocito resulta antiético el hecho de que se necesita gran cantidad de óvulos para la creación de embriones, que luego serán destruidos; así como la forma en que se obtienen esos óvulos. La donante es tratada primero con drogas y hormonas para estimular la producción de una mayor cantidad de óvulos; dichas drogas pueden provocar afectaciones a su salud, lo cual se-constituye también un problema ético.⁽¹³⁾

Estos aspectos éticos tienen la posibilidad de solucionarse, así lo demostró *Yamanaka*,⁽¹⁴⁾ en estudio realizado al convertir las células de la piel a estadios embrionarios, hallazgo que condujo al descubrimiento de las células madre pluripotenciales inducidas, por sus siglas en inglés (iPSCs)), que ha sido calificado de un avance extraordinario en la investigación de células madre, ya que permite a los científicos obtener células madre para usos terapéuticos sin necesidad de recurrir al controvertido uso de embriones.^(15,16)

El origen de las iPSCs tiene un fundamento ético, puesto que trata de evitar el uso de embriones sobrantes de la fertilización *in vitro*. Además, los investigadores toman en consideración las anteriores teorías científicas y abren la posibilidad de la desdiferenciación celular experimental.^(16,17,18)

Los estudios preclínicos en animales y los ensayos clínicos se deben hacer con el debido respeto y teniendo en cuenta la dignidad absoluta de las personas.⁽¹⁶⁾ Ello implica actuar con estos criterios y, en lo posible, procurar extrapolar los datos obtenidos con animales al ser humano, para evitar la utilización de células de origen embrionario. Solo como último recurso se aprueba la comparación de las iPSCs con las embrionarias, partiendo de líneas celulares ya existentes. Por otra parte, se advierte sobre un mal uso de su descubrimiento para obtener ovocitos y espermatozoides que puedan dar lugar a embriones humanos.⁽¹⁷⁾

La finalidad natural, primaria y principal de la medicina y del progreso técnico-científico es la defensa y la protección de la vida humana. La ciencia tiene sentido en la medida que se ajusta a la ética natural salvaguardando la vida. Una ciencia sin la guía de los criterios éticos acaba revertiéndose en contra del ser humano, para cuyo servicio nació.⁽¹³⁾

La aplicación de las células madre adultas se ha ido incrementando. Estas células pueden extraerse directamente de la médula ósea, de la sangre periférica a la que se han movilizado previamente mediante el uso de factores estimuladores del crecimiento, como es el factor estimulador de colonias granulocíticas, y también pueden ser colectadas de la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Recientemente se han conseguido resultados también prometedores con las células madre provenientes del tejido adiposo extraído mediante liposucción.⁽¹⁸⁾

La utilización creciente de las células madre en diversos tratamientos, trae aparejado, el desarrollo de aspectos éticos relacionados con la protección de los pacientes, en estos casos, las restricciones éticas son las que habitualmente se emplean en los ensayos clínicos, y que se evidencian a través del consentimiento informado del paciente donante/receptor de las células, que por ser autólogas, no presentan las desventajas de las alogénicas.⁽¹⁹⁾

En los menores de edad, el consentimiento informado debe ser firmado por los padres o tutores. Este consentimiento también debe ser emitido cuando se extrae sangre del cordón umbilical y firmado por la madre del recién nacido o por ambos padres, según

se regule. En todas estas situaciones, se explica a los signatarios del documento los posibles beneficios y riesgos del proceder, lo que debe quedar bien detallado en el texto que se debe firmar.^(20,21)

El deber ético reforzado de la información en este tipo de tratamientos, tiene su reflejo como norma general en el documento de información destinado al paciente, que debe formar parte de las hojas de consentimiento informado que cada institución hospitalaria tenga homologadas por sus respectivos Comités de Ética Asistencial para cada uno de los procedimientos en los que se administre un medicamento de esta naturaleza.^(1,21)

En investigación clínica, el consentimiento informado, es un documento legal y un mecanismo para respetar la dignidad y proteger los derechos y el bienestar de los sujetos participantes. Debe incluir información sobre el propósito de la investigación, la justificación, los riesgos y beneficios, que le permitan a un sujeto decidir voluntariamente su participación. Como es deber del investigador velar por la protección de la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de los sujetos que enrole en un estudio, tiene que establecer un diálogo permanente con estos, para valorar los riesgos y la seguridad de la participación. Esta condición se convierte en un proceso dinámico que no comienza ni termina únicamente con la firma del documento, y que no solamente debe trascender la legalidad, sino acercarse a la ética y la legitimidad.⁽²²⁾

Para la aplicación clínica, el protocolo debe estar previamente aprobado por el Comité de Ética de la institución donde se ejecutará, de forma tal que esté completamente avalado por criterios éticos y científicos y se garantice el cumplimiento de los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.^(20,21)

El campo de la medicina regenerativa es amplio y en evolución. Podemos afirmar que cualquier investigación que se centre en aprovechar la capacidad de curación natural del cuerpo es medicina regenerativa. La medicina moderna se ha centrado en ayudar

al cuerpo a utilizar sus propios mecanismos inmunes para combatir infecciones o cáncer en el ámbito de la inmunología.

El empleo de la medicina regenerativa

Dada la vertiente ética que tiene el uso de la medicina regenerativa, en lo referido al conocimiento de la biología y la fisiología de las células madre, para restaurar o restablecer una función normal, combinada con los principios de la ingeniería y la biología celular, se sientan base para la nueva terapia génica, que a muchos puede parecerles extremadamente novedosa, pero en constante evolución.^(13,19)

Los tratamientos basados en medicina regenerativa básicamente buscan generar una inmunomodulación⁽²³⁾ que afecte directamente a los mecanismos fisiopatológicos que han llevado a generar una enfermedad en uno o varios tejidos, al tratar de revertir esas condiciones o situaciones patológicas de forma natural, imitando y potenciando los mecanismos naturales que llevan a la curación.

La medicina regenerativa puede ser aplicada a en todos los campos y especialidades de la medicina, y por lo tanto, la gran mayoría de enfermedades conocidas van a poder ser tratadas de forma única o coadyuvante, con este tipo de terapia. Es una medicina mucho más eficaz, ya sea aplicada de forma única o en cooperación con otras terapias, en función de la enfermedad que se esté tratando, por lo que va a aportar en multitud de enfermedades una solución eficaz y es mucho más barata.⁽²⁵⁾

El término “barato” hemos de entenderlo en dos sentidos: el abaratamiento económico consiguiendo disminuir los costos directos farmacéuticos y por otro lado, la carencia de efectos secundarios en el uso de esta terapia; siendo además, prometedores las oportunidades que ofrecen a pacientes aquejados de diversas enfermedades crónicas que no responden a la terapia convencional para su dolencia.⁽²⁴⁾

Es de destacar los resultados satisfactorios del tratamiento con células madre en pacientes con insuficiencia arterial grave de los miembros inferiores, así como en

periodontitis, paraplejia por traumatismos de la columna vertebral con lesión de la médula espinal, y distrofia muscular de Duchenne.⁽²⁴⁾

Dentro de la medicina regenerativa se incursiona, además, en el uso de las plaquetas y sus componentes aplicados con fines regenerativos, en el dolor crónico osteomioarticular, en el caso específico de la oftalmología empleando en el tratamiento del ojo seco como sustituto de las lágrimas artificiales, y en afecciones conjuntivales.⁽²⁵⁾

El plasma rico en plaquetas (PRP) se define como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel plasmático basal (150 - 350 x 10⁹/L). En el año 2007, el PRP fue introducido como término en el acrónimo de *Medical Subject Headings* (MeSH). El concepto asume que las plaquetas son la principal fuente de factores cicatrizantes en el coágulo de sangre, por tanto se pueden conseguir concentraciones suprafisiológicas de factores cicatrizantes concentrando las plaquetas en un volumen determinado de plasma y aplicándolo en el lugar de la lesión.⁽²⁶⁾

La terapéutica con el PRP se basa en la utilización de plaquetas del propio paciente como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología celular, como son la fibronectina y otras proteínas adhesivas.

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos pequeños y sin núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Aunque tradicionalmente han sido consideradas como agentes responsables de la hemostasia, las plaquetas juegan también un papel muy importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos (hueso, cartílago, tendones, ligamentos, etcétera).

La activación plaquetaria tras un daño tisular o vascular produce: 1) un tapón plaquetario y un coágulo que permite la homeostasis y 2) la secreción de una gran variedad de moléculas (factores de crecimiento y otras citoquinas). Las plaquetas sanguíneas contienen diferentes tipos de gránulos, denominados alfa y densos, con

diferentes funciones. Estos gránulos constituyen el lugar de almacenamiento de proteínas biológicamente activas.⁽²⁷⁾

La introducción del tratamiento basado en el empleo de plaquetas revolucionó la denominada medicina regenerativa a nivel internacional en los últimos años, al mostrar favorables resultados en disímiles dolencias, y tener la ventaja adicional de ser más sencillo, seguro, efectivo y de bajo costo entre los disponibles en tan prometedor campo, elementos que avalan su creciente uso.

El plasma rico en plaquetas es útil en enfermedades osteomioarticulares que se caracterizan por degeneración, pérdida del cartílago y alteración del hueso subcondral, asociada a cambios en los tejidos blandos.⁽²⁸⁾ Es una causa importante de discapacidad y dependencia que genera un alto costo y es dentro de las enfermedades músculo-esqueléticas, la más frecuente, por lo que constituye un importante problema de salud en el mundo.⁽²⁹⁾

Los conocimientos más recientes sobre la biología del tejido articular destacan la regulación compleja de factores de crecimiento (FC)⁽⁵⁾ para la estructura de tejido normal y la reacción al daño tisular.⁽²⁸⁾ Los procedimientos que involucran diferentes niveles de concentración de plaquetas, constituyen un método simple y mínimamente invasivo que permite obtener un concentrado natural a partir de sangre autóloga.^(30,31)

Consideraciones éticas en el uso de los factores de crecimiento (PRP)

La medicina regenerativa debe ser una medicina totalmente personalizada con soluciones diseñadas ex profeso para un paciente determinado que se encuentre en una situación patológica concreta.⁽³²⁾ Es por esto que las formas que existen en la actualidad para demostrar la evidencia científica con nuevos medicamentos, a través de los ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, etc., no sea la forma más apropiada para demostrar la evidencia científica en esta nueva especialidad, ya que la generalización de una fórmula terapéutica concreta en medicina regenerativa, puede no resultar totalmente efectiva por no haber atendido al principio de medicina individualizada en el que deberían basarse estas técnicas.⁽³³⁾

En consecuencia, la medicina regenerativa y la terapia celular como nuevos campos de la medicina, utilizan tratamientos personalizados. Diferentes fuentes de células madre que incluyen las células madre mesenquimales, las células madre embrionarias y las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) han sido considerados en terapias dirigidas que podrían dar muchas ventajas. Las iPSC como células madre pluripotentes novedosas e individuales se han introducido como las candidatas adecuadas para terapias celulares personalizadas.⁽³²⁾

La terapia celular individualizada debe ajustarse de acuerdo con el perfil específico del paciente, con el fin de lograr los mejores resultados terapéuticos. Varios factores deben ser considerados para lograr una terapia personalizada con células madre como: factores del receptor, factores del donante y el entorno corporal en el que las células madre podrían estar activas y funcionales. Además de estos factores, la fuente de células madre debe elegirse cuidadosamente en función de criterios funcionales y físicos que conducen a un óptimo resultado.⁽³²⁾

El aspecto ético sobre el uso racional del PRP autólogo más que un plasma homólogo ó materiales alogénicos, es explicado por *Lacci K* y otros,⁽³⁴⁾ que refieren que, al ser el PRP una preparación autóloga, es más segura que una preparación alogénica u homóloga ya que se encuentra libre de enfermedades trasmisibles como VIH, hepatitis, etc.

El plasma rico en plaquetas no requiere consideraciones especiales en cuanto a la formación de anticuerpos ya que proviene de sangre propia del paciente y efectivamente previene el riesgo de enfermedad injerto contra huésped y por último promueve una mejor aceptación por los pacientes.⁽³⁵⁾

Al utilizar una fuente autóloga, el producto celular se deriva de un paciente adulto, que puede tener múltiples comorbilidades, las que pueden influir en su calidad. El producto celular depende del grado de aptitud del donante y de la calidad del procedimiento utilizado en su obtención. Durante el procedimiento de la terapia autóloga, el paciente no tiene que ser sometido a anestesia ni llevarlo al salón quirúrgico para la recolección celular. Es un método manual sencillo de fácil

realización y relativamente económico, no requiere gran manipulación ni cultivo celular por lo que el riesgo de contaminación es mínimo, con una rápida disposición del concentrado celular para su administración lo que permite su aplicación en situaciones de urgencias.⁽³⁶⁾

La terapia alogénica es un procedimiento por el que un paciente recibe células formadoras de sangre (células madre) sanas para reemplazar sus propias células madre destruidas por radioterapia o dosis altas de quimioterapia.⁽³⁷⁾ En el trasplante alogénico, las células madre sanas se obtienen de la sangre o la médula ósea de un donante emparentado que no es un gemelo del paciente, o de un donante no emparentado que tiene características genéticas similares a las del paciente. Este tipo de trasplante es la regla de oro del tratamiento del cáncer que se originan en células de la sangre, como las leucemias y los linfomas, así como para el tratamiento de determinados tipos de trastornos de la sangre y del sistema inmunitario.⁽³⁷⁾

Consideraciones finales

La exploración de varios contextos: investigación, obtención, producción e inoculación de producto final y consentimiento informado como aspecto ético de la investigación, intervienen en el estudio de las decisiones humanas vinculadas a intereses capaces de contribuir a la reflexión ética y política de la ciencia. Una adecuada postura ética en la medicina regenerativa brinda la posibilidad de medir el impacto de los nuevos conocimientos y avances en el tratamiento de diversas enfermedades con una actitud más responsable y respetuosa para la humanidad.

Referencias bibliográficas

1. Quesada Leyva L, León Ramentol CC, Fernández Torres S, Nicolau Pestana E. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MediSan. [Internet]. 2017 [acceso 22/03/2021]; 21(5):574-81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000500009&lng=es.
2. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Rev Cubana Med [Internet]. 2011 [acceso

22/03/2021]; 50(4):338-40. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400001

3. Bellei B, Migliano E, Tedesco M, Caputo S, Papaccio F, Lopez G, et al. Adipose tissue-derived extracellular fraction characterization: biological and clinical considerations in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Aug;9(1):207.

DOI: <https://10.1186/s13287-018-0956-4>

4. Cao XY, Xiao SY. Chronic lung disease, lung regeneration and future therapeutic strategies. *Chronic Dis Transl Med.* 2018 Jun 11;4(2):103-108. DOI:

<https://10.1016/j.cdtm.2018.05.001>

5. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord.* 2018 Jan;4(1):18-24. DOI:

<https://10.1159/000477353>

6. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, Armstrong L, Djonov V, Lako M, Stojkovic M. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *Int J Med Sci.* 2018 Jan 1;15(1):36-45. DOI:

<https://10.7150/ijms.21666>

7. Zheng YL. Some Ethical Concerns About Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Sci Eng Ethics.* 2016 Oct;22(5):1277-1284. DOI: <https://10.1007/s11948-015-9693-6>

8. Humphreys E. Las implicancias del derecho y la ética respecto del embrión, en especial referencia a los derechos reales. *Ratio Iuris. Rev Derecho Privado.* 2015 [acceso 26/03/2021];3(2):56-87. Disponible en:

<http://dspace.uces.edu.ar:8180/jspui/handle/123456789/3402>

9. Lavado Landeo LE. Aspectos éticos del uso de células madre embrionarias. [TESIS Para optar el Grado Académico de Doctor en Filosofía] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012. [acceso 26/03/2021]. Disponible en:

http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/7906/Lavado_ll.pdf?sequence=1&isAllowed=y

10. Collazo-Santos M. El embrión humano y su uso en la investigación con células madre: valoraciones ético/morales a considerar de éste como vértice y epifenómeno. *Rev. Umbral.* 2014 [Internet]. [acceso 26/03/2021];(9):129-5.

Disponible en: <https://revistas.upr.edu/index.php/umbral/article/view/8415>

11. Solano Barona AC, Jaramillo Cañadas DD, Moreira Cusme KG, Jácome Vera KG. Desarrollo embriológico humano. RECIAMUC [Internet]. 2019 [acceso

26/03/2021];3(1):22-0. Disponible en:

<https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/215>

12. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. 11na. ed. Barcelona: Elsevier; 2020.

13. Pila Hernández SM, Rosell Lazo RE, Ruas Octavio O. Terapia Regenerativa con células madres. Antecedentes Históricos. Aplicaciones terapéuticas y futuras. Preprint 2019. DOI: [10.13140/RG.2.2.27120.71682](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27120.71682) [acceso 26/03/2021]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/332157919_Terapia_Regenerativa_con_celulas_madres_Antecedentes_HistoricosAplicaciones_terapeuticas_y_futuras

14. Yamanaka S. Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. Nature. 2009 [acceso 26/03/2021],460(7251):49-52. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/nature08180>

15. [Millás Mur J](#). Las células madre y la medicina regenerativa. De las células madre embrionarias a la reprogramación celular. Therapeía. 2010 [acceso 26/03/2021];(2):13-27. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3757444>

16. López Moratalla NL. La investigación con células troncales y la creatividad científica. Arbor. 2019;195(792):505. DOI: <https://doi.org/10.3989/arbor.2019.792n2006>

17. Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. Cell. 2009 [acceso 26/03/2021];137(1):13-7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286740900333X>

18. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa II: Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2006 Abr [acceso 26/03/2021];22(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892006000100002&lng=es.

19. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2004 Dic [acceso 26/03/2021];20(3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892004000300001&lng=es.

20. Hernández Ramírez P. Aspectos éticos en el empleo de las células madre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2007 Ago [acceso 26/03/2021];23(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000200002&lng=es.
21. Caballos AP, Alonso LEE. La formalización del consentimiento informado en investigación y la pérdida sentimental del paciente. Persona y bioética. 2015 [acceso 26/03/2021];19(2):198-226. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5749833>
22. Carreño-Dueñas JA. Consentimiento informado en investigación clínica: un proceso dinámico. Persona y Bioética. [Internet].2016, July [acceso 26/03/2021];20(2):232-43. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-31222016000200232&lng=en
23. Alfonso Alfonso Y, Plaín Pazos C. Aplicaciones de las células madre en la angiología cubana. Rev Univ Médica Pinareña [Internet]2017, Mayo [acceso 26/03/2021];14(3):276-288. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/505>.
24. Hernández Ramírez P. Tratamiento con plaquetas: otra cara de la medicina regenerativa. Granma. 2019 marzo 1;sección. ciencia. Disponible en: <http://www.granma.cu/ciencia/2019-03-01/tratamiento-con-plaquetas-otra-cara-de-la-medicina-regenerativa-01-03-2019-20-03-53>
25. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. Front Biosci. 2008 May 1;13:3532-48. DOI: <https://10.2741/2947>
26. Garriga Xavier M. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación. Atención primaria. 2014 [acceso 26/03/2021];46:3-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021265671470037X>
27. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull [acceso 26/03/2021].2013;105:185-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23337796/>
28. Orth P, Rey-Rico A, Venkatesan JK, Madry H, Cucchiari M. Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair. Stem Cells Cloning. 2014 Jan 16;7:1-17. DOI: <https://10.2147/SCCAA.S42880>

29. Riestra A, Alonso-Herreros J, Merayo-Lloves J. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. Arch Soc Española Oftalmol. 2016 [acceso 26/03/2021];91(10):475-90. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0365669116001283>
30. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2011 [acceso 26/03/2021];19(4):528-35. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00167-010-1238-6>
31. Arjmand B, Goodarzi P, Mohamadi-Jahani F, Falahzadeh K, Larijani B. Personalized regenerative medicine. Acta Medica Iranica. 2017 [acceso 26/03/2021]:144-9. Disponible en:
<https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6212/4913>
32. Ochoa Serrato D, Aguilar Nieto R, Méndez Aguilar A. Ingeniería de tejidos: Una nueva disciplina regenerativa. Investigación y Ciencia: de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. 2015.[acceso 26/03/2021];(64):61-9. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5470165>
33. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. The Yale journal of biology and medicine. 2010 [acceso 26/03/2021];83(1):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844688/>
34. Páez Verdezoto MF. Aplicación del Plasma Rico en Fibrina en Regeneración Ósea a Nivel Periodontal [Tesis en Odontología]. Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo, 2019.[acceso 26/03/2021]Disponible en:
<http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/5416/1/UNACH-EC-FCS-ODT-2019-0005.pdf>
35. Cruz-Cruz E. Células madre y terapia celular. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2015 [acceso 26/03/2021]; 40 (3) Disponible en:
<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/83>
36. Freed J, Talano J, Small T, Ricci A, Cairo MS. Allogeneic cellular and autologous stem cell therapy for sickle cell disease: 'whom, when and how'. Bone Marrow Transplant. 2012 Dec;47(12):1489-98. DOI: <https://10.1038/bmt.2011.245>

37. Karantalis V, Schulman IH, Balkan W, Hare JM. Allogeneic cell therapy: a new paradigm in therapeutics. Am Heart Assoc; 2015 [acceso 26/03/2021];116(1):12-5. Disponible en:

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCRESAHA.114.305495>

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Lidyce Quesada Leyva: Búsqueda y organización de la información, diseño del trabajo, selección de la bibliografía utilizada, revisión crítica de su contenido y revisión de la metodología utilizada y realización del informe final.

Clara Gracia Barrios: Búsqueda de la información, redacción del borrador del artículo y aprobación de la versión a publicar.

Zaily Fuentes Diaz: Organización de la información, hizo aportes importantes a la selección de la bibliografía, revisión de la metodología utilizada y aprobación final de la versión a publicar.