

Trasplante autólogo de células madre de médula ósea al disco intervertebral

Autologous bone marrow stem cells transplant to intervertebral disc

Autogreffe de cellules souches de la moelle osseuse au disque intervertébral

Dr. Horacio Inocencio Tabares Neyra,^I Dr. Juan Miguel Díaz Quesada^{II}

^I Centro de Investigaciones en Longevidad, Envejecimiento y Salud. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital General Docente "Calixto García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: se realizó el trasplante de células madre en siete pacientes diagnosticados con enfermedad degenerativa de un solo disco intervertebral.

Objetivo: evaluar la seguridad del proceder y la tolerancia a las células trasplantadas.

Métodos: las células fueron extraídas de médula ósea del propio paciente, aisladas por el método de Ficoll-Hypaque e implantadas en los discos seleccionados como grados II y III de la clasificación de Pfirrmann por imágenes de resonancia. Se evaluaron los resultados al año del injerto.

Resultados: no se registraron eventos adversos importantes derivados del procedimiento ni del injerto de células. Con la utilización del índice de Oswestry se evaluaron los resultados clínicos como beneficiosos, así como la posible mejoría en las imágenes de resonancia magnética antes y un año después.

Conclusión: los resultados demuestran que las células madre obtenidas de médula ósea del propio paciente pueden ser trasplantadas de manera segura, con excelente tolerancia y sin complicaciones usando el método descrito.

Palabras clave: células madre, trasplante, degeneración del disco intervertebral, tolerancia, efectos adversos.

ABSTRACT

Introduction: stem cell transplant was performed in seven patients diagnosed with degenerative one intervertebral disc.

Objective: evaluate the safety and tolerance of the procedure to transplanted cells.

Methods: cells were extracted from the patient's own bone marrow. They were isolated by the Ficoll-Hypaque method and they were implemented in discs selected as grades II and III according to Pfirrmann classification resonance imaging. Graft outcomes were evaluated one year later.

Results: no significant adverse events were recorded from the procedure or graft cells. By using the Oswestry index, clinical outcomes were evaluated as beneficial, as well as the possible improvement in images from magnetic resonance imaging before and a year later.

Conclusion: these results show that stem cells derived from the patient's own bone marrow can be safely transplanted with excellent tolerance and no complications using the method described.

Keywords: stem cells, transplant, intervertebral disc degeneration, tolerance, adverse effects.

RÉSUMÉ

Introduction: une greffe de cellules souches a été réalisée chez sept patients diagnostiqués de maladie dégénérative sur un seul disque intervertébral.

Objectif: le but de cette étude est d'évaluer cette procédure et la tolérance aux cellules transplantées.

Méthodes: les cellules proviennent de la moelle osseuse du patient lui-même, isolées par la méthode de Ficoll-Hypaque et implantées au niveau des disques en grade II et III selon classification RM de Pfirrmann. Les résultats ont été évalués un an après la transplantation.

Résultats: il n'y a pas eu de complications importantes au cours de l'opération ni de la greffe de cellules. Au moyen de l'indice d'Oswestry, les résultats cliniques ont été classifiés de bons ; une amélioration potentielle des images par RM a été aussi remarquée avant et après un an.

Conclusions: les résultats montrent que les cellules souches prélevées de la moelle osseuse du propre patient peuvent être transplantées de manière sûre, avec une tolérance excellente, et sans complications, en utilisant la méthode décrite.

Mots clés: cellules souches, greffe, dégénérescence du disque intervertébral, tolérance, complications.

INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia de las enfermedades degenerativas, así como su alto costo social y económico ha llevado a la búsqueda de terapias efectivas para enfrentar las consecuencias de las mismas, lo que constituye uno de los más importantes aspectos dentro de las investigaciones biomédicas actuales. Por poseer características

distintivas y repercutir de manera importante sobre la calidad de vida de los pacientes con una incidencia que cada día es mayor, la enfermedad degenerativa del disco intervertebral es un problema no resuelto al que se enfrentan muchos cirujanos ortopédicos y neurocirujanos.^{1,2}

Dentro de las estrategias más utilizadas actualmente se destaca la utilización de células madre autólogas de diversos orígenes, que son trasplantadas al área afectada con la intención de restaurar los tejidos dañados a través, de la diferenciación y proliferación celular.³⁻⁵

El trasplante de células madre obtenidas de médula ósea ha sido empleado en la clínica, para tratar afecciones óseas, infartos miocárdicos, insuficiencias vasculares periféricas e incluso accidentes vasculares encefálicos; y aunque in vitro o en animales, los resultados han sido esperanzadores, no ocurre lo mismo en personas.⁶⁻¹¹ En nuestro país algunos investigadores del Centro Internacional de restauración neurológica y del Instituto de Hematología e Inmunología han trabajado en esta línea de trasplante de células madre originarias de médula ósea al cerebro, demostrando la seguridad, excelente tolerancia y ausencia de complicaciones del procedimiento. También se ha empleado el trasplante de células madre en el tratamiento de la isquemia severa de miembros inferiores.^{12,13}

El proceder de utilizar células autólogas posee la ventaja adicional de minimizar las posibles reacciones inmunes asociadas al injerto, además, de que la médula ósea constituye prácticamente una ilimitada fuente de células reconocidas por varios autores.¹⁴⁻¹⁷

La idea de trasplantar células del propio individuo al disco intervertebral, las cuales puedan diferenciarse en células nucleares y producir matriz intercelular regenerando el mismo y recuperando su función, es sin lugar a dudas una de las más novedosas investigaciones en este campo. Con estos criterios se han realizado múltiples investigaciones tanto en animales como en humanos.¹⁸⁻²²

El propósito de este trabajo es determinar la seguridad del procedimiento y la tolerancia en la implantación de células madre autólogas de médula ósea en discos intervertebrales lumbares, así como evidenciar mediante la aplicación de test funcional e imágenes de resonancia magnética los posibles efectos beneficiosos de dicha implantación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo limitado unicéntrico, tipo serie de casos, con siete pacientes atendidos por el diagnóstico de enfermedad degenerativa discal lumbar en el centro de investigaciones en Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED) en los meses de Julio, Agosto y Septiembre del 2010 para determinar la seguridad y tolerancia del trasplante autólogo de células madre obtenidas de médula ósea, así como evidenciar los efectos beneficiosos clínicos y sobre las imágenes de resonancia del disco intervertebral al año de realizado el proceder.

Fueron seleccionados todos los pacientes entre 30 y 60 años de edad que concurrieron a la consulta de Ortopedia, refiriendo dolor en la parte baja de la espalda con o sin irradiación a miembros inferiores, trastornos sensitivos o motores en muslo, piernas y pies; a los cuales se les indicó estudio de Resonancia Magnética de la

columna lumbar. Las imágenes de resonancia fueron clasificadas según el grado de degeneración discal tomando en cuenta los criterios de *Pfirrmann*.²³

Los pacientes fueron seleccionados por cumplir los criterios previos establecidos de inclusión y exclusión. Se incluyeron los pacientes con degeneración lumbar monodiscal leve de moderada correspondiente a los grados II y III de la clasificación de *Pfirrmann*. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas (ej. cardiopatías, hepáticas, renales), deterioro cognitivo severo, enfermedad psiquiátrica o que se negaron a participar en el estudio.

La investigación fue aprobada por el comité de bioética de la institución y cumple lo establecido por la Comisión Nacional de Ética Médica de Cuba. Siempre se obtuvo por escrito el consentimiento informado para participar del estudio, después que los pacientes recibieron una detallada explicación acerca del procedimiento, los posibles riesgos y beneficios, así como su derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de notificarlo. La confidencialidad de los datos de identificación personal de los pacientes fue preservada.

A todos los pacientes se les aplicó como escala de medida clínica el índice de discapacidad de Oswestry²⁴ antes del procedimiento y un año después de realizado el análisis para comparar los resultados, igualmente se repitió la resonancia magnética en igual periodo de tiempo con vistas a evaluar posibles cambios imaginológicos en el disco intervertebral.

El procedimiento para la obtención de las células madre de médula ósea trasplantar fue el siguiente: El día anterior al trasplante en salón de operaciones con condiciones de asepsia y bajo sedación con empleo de propofol 1 % (1,5 a 2,5mg/kg de peso corporal) se aspiran 100 mL de médula ósea de la cresta iliaca que son trasladados al laboratorio para ser procesados. Las células mononucleares son aisladas a través del método de gradientes de densidad de Ficoll-Hypaque y suspendidas en una solución salina heparinizada (10 000 UI/L) a 4 °C acorde con el procedimiento utilizado en el Instituto Cubano de Hematología e Inmunología.¹³

El concentrado de células mononucleares es trasplantado al disco intervertebral afectado igualmente, bajo condiciones de asepsia y sedación del paciente en el salón de operaciones, con empleo de catéter No 22 largo y con ayuda de intensificador de imágenes, que garantiza la correcta ubicación en el espacio determinado con la planificación previa (Fig.).

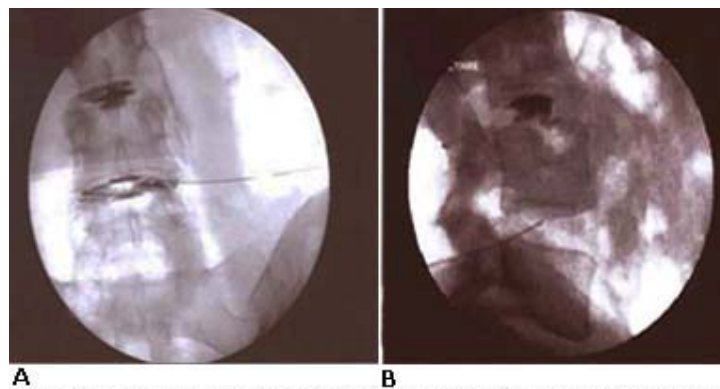


Fig. Imágenes que muestran la localización del catéter en el interior del disco intervertebral. A). Vista AP. B). Vista lateral.

Cualquier condición médica observada en los pacientes después de la cirugía y en un año de seguimiento fue anotada y descrita. Estos eventos se clasificaron según su posible relación con el proceder o el trasplante celular en: *relacionada, posible relación, poco relacionada o ninguna relación.*

RESULTADOS

Conforme al propósito declarado fueron reclutados de manera secuencial probabilística, siete pacientes comprendidos, todos ellos entre los 30 y los 45 años de edad de los cuales cuatro correspondieron al sexo femenino y tres al masculino, los detalles de la distribución estructural de esta serie se pueden apreciar en la [tabla 1](#), donde además es significativa la distribución muy semejante entre las razas blanca y mestiza con tres casos en cada una. En relación con el tiempo de evolución del padecimiento referido por los pacientes, se encontró que la mayoría refirió un tiempo mayor a los 18 meses, y solo un paciente reconoció padecer sintomatología de más de 24 con 30 meses.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en este estudio

No. Caso	Edad (años)	Sexo	Raza	Tiempo de evolución (meses)
1	39	M	Blanca	24
2	43	F	Mestiza	17
3	32	F	Blanca	24
4	30	M	Mestiza	12
5	45	F	Negra	18
6	40	M	Blanca	30
7	37	F	Mestiza	18

Fuente: Historias clínicas.

El implante quirúrgico de las células mononucleares en los espacios discales seleccionados en cada paciente, se realizó sin complicaciones el día siguiente a su extracción de la medula ósea. Las células fueron implantadas en los discos intervertebrales sin que ocurrieran complicaciones transoperatorias.

El volumen inyectado guardó relación con la localización anatómica del disco intervertebral donde se determinó realizar el trasplante. La [tabla 2](#) muestra dicha relación, correspondiendo mayor volumen a los discos localizados entre L5-S1 y lógicamente menor al disco entre L3-L4. Es muy significativo además, que los discos intervertebrales seleccionados en nuestra serie, se correspondieran proporcionalmente con los de mayor movimiento en la región lumbar de la columna vertebral.

Tabla 2. Localización anatómica y volumen inyectado

No. caso	Localización anatómica	Volumen inyectado
1	L4-L5	1,2 mL
2	L5-S1	1,7 mL
3	L4-L5	0,9 mL
4	L5-S1	1,8 mL
5	L5-S1	1,5 mL
6	L3-L4	0,7 mL
7	L5-S1	1,7 mL

Fuente: Historias clínicas.

Es importante destacar que no ocurrió ninguna infección neurológica, y los principales eventos adversos observados, pueden apreciarse en la [tabla 3](#) donde es significativo la existencia en todos los casos de dolor, tanto en el sitio de extracción en la pelvis como en el de punción de la región lumbar, para penetrar el catéter y acceder al disco intervertebral, lo cual fue clasificado como evento adverso relacionado con el procedimiento. El dolor desapareció aproximadamente a los diez días del posoperatorio, en tres pacientes apareció irritación cutánea derivada del contacto con la solución antiséptica empleada lo que se consideró como posible relación con el procedimiento, y que desapareció en todos los casos a las 48 horas posquirúrgicas.

Tabla 3. Sumario de los eventos adversos recogidos en cada paciente

Evento adverso	Casos con el evento	Desapareció en 48 horas	Desapareció en 10 días	Relación con el procedimiento
Dolor en área de extracción	1,2,3,4,5,6,7	-	X	Relacionada
Dolor en región lumbar	1,2,3,4,5,6,7	X	-	Relacionada
Irritación cutánea	1,3,6	X	-	Posible relación
Infección	6 (sup)	X	-	Relacionada
Fiebre	4	X	-	Ninguna relación
Trastorno sensitivo	2,5,7	X	-	Relacionada
Aumento de presión arterial	5	X	-	Poco relacionada
Hiperglucemia	2	X	-	Ninguna relación

Fuente: Historias clínicas.

Un paciente mostró infección superficial del sitio de introducción del catéter, lo cual fue tratado con antibióticos orales y resolvió en 48 horas. Otro paciente presentó febrículas, que al no existir otro síntoma se interpretó como con ninguna relación con el procedimiento. Tres casos refirieron trastornos sensitivos iniciales en el dermatoma de la raíz cercana lo cual desapareció a las 48 horas y se interpretó en relación con el procedimiento. Un caso presentó cifras tensionales elevadas en el posoperatorio inmediato, que se clasificó como poco relacionada y se controló en menos de 48 horas. Otro paciente mostró cifras elevadas de glicemia que igualmente se resolvió en 48 horas y que no se pensó tuviera relación alguna con el procedimiento.

La evaluación de la mejoría clínica de los pacientes se realizó a través, del índice de discapacidad de Oswestry que constituye una herramienta muy empleada por cirujanos ortopédicos y neurocirujanos en la evaluación de resultados de la cirugía de columna vertebral. La tabla 4 muestra la variación obtenida en dicho índice para cada paciente, donde antes de realizarse el proceder la mayoría de ellos se encontraba en porcentajes superiores al 41, lo cual clasifica como discapacidad severa, solo uno reflejó 38% de discapacidad correspondiente a la clasificación moderada y otro 61% correspondiente a clasificación de invalidez. En el posinjerto tres pacientes se ubicaron en valores porcentajes menores a 20, lo que los clasificó en el nivel mínimo de discapacidad y los cuatro restantes refirieron valores que los ubicaron en clasificación de discapacidad moderada entre 21 y 40 %.

La tabla 4 también muestra lo relativo a la posible variación en la clasificación imaginológica de la degeneración discal según los criterios empleados de Pfirrmann, es apreciable que en la mayoría de nuestros casos no se produjo variación en el nivel asignado según los hallazgos, solo los pacientes cuatro y cinco según el criterio subjetivo del autor mejoraron un grado en dicha clasificación por imágenes.

Tabla 4. Cambio en la evaluación por ODI y la imaginología

No. Caso	Oswestry preop.	Oswestry posop.	Imágenes resonancia preop. (Pfirrmann)	Imágenes resonancia posop. (Pfirrmann)
1	59 %	21 %	Grado III	Grado III
2	38 %	19 %	Grado II	Grado II
3	48 %	26 %	Grado III	Grado III
4	42 %	14 %	Grado III	Grado II
5	61 %	29 %	Grado III	Grado II
6	50 %	13 %	Grado III	Grado III
7	46 %	28 %	Grado II	Grado II

Fuente: Historias clínicas.

DISCUSIÓN

Las afecciones degenerativas son procesos continuos y progresivos en el tiempo. Es conocido que la degeneración del disco intervertebral comienza tan temprano como en la primera década de la vida con el cambio del tipo celular predominante, de células notocordales a células semejantes a los condrocitos, lo cual produce inevitablemente un cambio en la matriz intercelular.²⁵⁻²⁸ Esta progresión en el tiempo

explica el predominio en nuestros pacientes de edades comprendidas entre los 30 y los 45 años de edad, pues nos planteamos seleccionar discos intervertebrales degenerados con reflejo en la imaginología en grados no avanzados de la clasificación empleada de Pfirrmann (II y III) lo que guarda correspondencia con dichas edades.

Semejante relación explica también, los tiempos de padecer de sintomatología referidos por los pacientes, entre 12 y 30 meses, lo que debe corresponderse con los períodos iniciales de cambios en las imágenes de resonancia de la degeneración discal. No se ha encontrado en la escasa bibliografía sobre el tema existente ninguna mención relativa a posible relación del sexo y la raza con el grado de degeneración de los discos intervertebrales.

El segmento vertebral lumbar es el de mayor movilidad en el organismo, dentro de este segmento, los espacios intervertebrales más móviles son los inferiores, comenzando por L5-S1, seguido por L4-L5 y L3-L4. Es conocido que el proceso de envejecimiento y degeneración vertebral depende de factores genéticos, nutricionales y de los esfuerzos mecánicos a que es sometido cada espacio y disco intervertebral en el transcurso de la vida.^{29,30}

Es lógico lo encontrado en los pacientes, donde en cuatro, el disco con imágenes de cambios degenerativos se correspondió con el espacio L5-S1, el de mayor movilidad y sometido a mayores requerimientos mecánicos, seguido por L4-L5 con dos casos y L3-L4 en el restante paciente. Es igualmente conocido que el disco L5-S1 generalmente posee mayor superficie lo que explica que el volumen inyectado sea mayor que en los otros discos. Este volumen inyectado fue mayor que el reportado por Scott en su serie de 10 pacientes quien en todos los casos administro un ml.²²

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerancia del trasplante de células madre de origen medular al disco intervertebral afectado por enfermedad degenerativa, ubicados en los grados II y III de la clasificación por imágenes de resonancia descrita por Pfirrmann y colateralmente obtener evidencias preliminares de algún efecto beneficioso clínico o imaginológico de dicho proceder.

Los resultados muestran que con el método descrito en este trabajo se pueden obtener suspensiones de células mononucleares, e implantar las mismas satisfactoriamente en los discos intervertebrales degenerados, sin que ocurran complicaciones mayores ni en el transoperatorio, ni en el posoperatorio con seguimiento de un año. Los eventos adversos registrados fueron escasos, de moderada a mínima intensidad y nunca pusieron en riesgo la vida de los pacientes en esta serie de casos. Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores en este tipo de trasplante celular en otras localizaciones de la anatomía humana en nuestro país y el mundo.^{5,6,12,13}

De los efectos adversos registrados, todos menores, el dolor en el área de extracción y de aplicación del trasplante celular guarda lógica relación con el procedimiento, así como la infección superficial reportada en un paciente y los trastornos sensitivos temporales relacionados con el trayecto del catéter en la región intrarraquídea en otros tres casos.

La irritación cutánea se interpretó relacionada con la solución antiséptica empleada por lo que fue catalogada como de posible relación, y el aumento de la presión sanguínea de escasa relación, pues se considera su origen en características individuales del paciente. Los otros dos eventos adversos se consideraron sin ninguna relación, pues no existió otro síntoma clínico que explicara la febrícula momentánea de un paciente y lo mismo ocurrió con la hiperglicemia de otro caso.

La evaluación clínica a través del índice Oswestry mostró franca mejoría en todos los pacientes de este estudio, con un notable cambio en dicha clasificación hacia discapacidad moderada en cuatro casos y discapacidad mínima en los restantes tres. Esto contrasta grandemente con lo obtenido por *Scott*, quien refirió no encontrar mejoría clínica en ninguno de sus diez pacientes.²² *Hohaus* y *Meisel* en sus trabajos con células madre obtenidas de tejido adiposo, reflejaron que los pacientes que recibieron trasplantes celulares autólogo después de discectomía, referían menos dolor lumbar a los dos años que aquellos que no recibieron células después de la discectomía.^{31,32}

El criterio se fundamenta en que la terapia celular en la enfermedad degenerativa discal tiene su mayor indicación en los estadios iniciales, cuando la disminución y cambio en el tipo celular, aún no es muy marcado y existe matriz extracelular adecuada que estimule la diferenciación de las células madre injertadas en células discales. *Scott* realizó el trasplante celular tres meses después de efectuar discectomía endoscópica, lo que se contrapone con nuestro criterio, mientras que *Hohaus* y *Meisel* realizaron el trasplante en el mismo acto quirúrgico.^{22,31,32}

No se encontró en la bibliografía revisada ningún trabajo que refiriera mejoría en la imaginología después del injerto de células madre, se estableció la comparación entre lo hallado en las imágenes de resonancia antes y un año después del proceder y apreciamos, que solo dos pacientes mostraron modificación según la clasificación de *Pfirrmann* empleada, pasando de grados III a grados II ambos en discos localizados entre L5-S1, lo cual puede estar no exento de factor subjetivo pues la evaluación la realizó el autor.

La total ausencia de complicaciones severas en el estudio demuestra que las células son bien toleradas por los pacientes y que el procedimiento quirúrgico y los cuidados perioperatorios fueron seguros. Esto es una importante condición para desarrollar futuros estudios utilizando células madre de origen en la medula ósea como tratamiento de la enfermedad degenerativa discal vertebral. Sin embargo, el pequeño número de pacientes así como la metodología en su selección no nos permiten llegar a evidencias conclusivas acerca del efecto beneficioso del trasplante de células madre autólogas al disco intervertebral. Los resultados muestran que las células madre de origen en la medula ósea pueden ser trasplantadas al disco intervertebral de manera segura en aquellos pacientes que sufren enfermedad degenerativa lo que abre un camino a futuros trabajos en esta dirección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, Kreuter W, Goodman DC, Jarvik JG. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA*. 2010;303:1259-65.
2. Freemont AJ. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain. *Rheumatology*. 2009;48:5-10.
3. Ganey TM, Meisel HJ. A potential role for cell-based therapeutics in the treatment of intervertebral disc herniation. *Eur Spine J*. 2002;11(Suppl.2):S206-14.
4. Hsieh AH, Twomey JD. Cellular mechanobiology of the intervertebral disc: New directions and approaches. *J Biomechanics*. 2010;43: 137-45.

5. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J*. 2008;17(Suppl4):S492-503.
6. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 1999;5:309-13.
7. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7:430-6.
8. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-5.
9. Kelly S, Bliss TM, Shah AK, Sun GH, Ma M, Foo WC, et al. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:11839-44.
10. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science*. 2000;290:1779-82.
11. Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Ohnishi T, Tamagami H, Hida K, et al. Improved expression of gamma-aminobutyric acid receptor in mice with cerebral infarct and transplanted bone marrow stromal cells: an autoradiographic and histologic analysis. *J Nucl Med*. 2006;47:486-91.
12. Suarez Monteagudo C, Hernández Ramírez P, Álvarez González L, García Maeso I. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. *Rest Neur Neuroscience*. 2009;27:151-61.
13. Hernández Ramírez P, Cortina L, Artaza H, Pol N, Lam RM, Dorticós E, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: a comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. *Atherosclerosis*. 2007;194:e52-6.
14. Porada CD, Zanjani ED, Meida Porad G. Adult mesenchymal stem cells: a pluripotent population with multiple applications. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2006;1:365-9.
15. Feron F. Current cell therapy strategies for repairing the central nervous system. *Rev Neurol*. 2007;163(SpecNo1):3S23-30.
16. Hess DC, Borlongan CV. Stem cells and neurological diseases. *Cell Prolif*. 2008;41:94-114.
17. Rosser AE, Zietlow R, Dunnett SB. Stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:688-92.

18. Ganey T, Hutton W, Moseley T, Hedrick M, Meisel H-J. Intervertebral Disc Repair Using Adipose Tissue-Derived Stem and Regenerative Cells: Experiments in a Canine Model. *Spine*. 2009;34(21):2297-304.
19. Guehring T, Nerlich A, Kroeber M, Richter W, Omlor GW. Sensitivity of notochordal disc cells to mechanical loading: an experimental animal study. *Eur Spine J*. 2010;19:113–21.
20. Hee HT, Lim T, Goh JCH, Wong HK. Effects of implantation of bone marrow mesenchymal stem cells, disc distraction and combined therapy on reversing degeneration of the intervertebral disc. *JBJSurg B*. 2010;92(5):726-36.
21. Halloran DO, Grad S, Stoddart M, Dockery P, Alini M, Pandit AS. An injectable cross-linked scaffold for nucleus pulposus regeneration. *Biomaterials*. 2008;29:438–47.
22. Scott MW, Mork AR. Intradiscal Injection of Hematopoietic Stem Cells in an attempt to rejuvenate the Intervertebral Discs. *Stem Cells and Development*. 2006;15:136–7.
23. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*. 2001;26:1873–8.
24. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine*.2000;25:2940-52.
25. Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC, Landas SK. Ultrastructure of the human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age. *Tissue Cell*. 2009;14:359.
26. Trout J, Buckwalter J, Moore K. Ultrastructure of the human intervertebral disc II. Cells of the nucleus pulposus. *Anat Rec*. 2009;204:307.
27. Kim KW, Kim YS, Ha KY, Woo YK, Park JB, Park WS, et al. An autocrine or paracrine Fas-mediated counterattack: a potential mechanism for apoptosis of notochordal cells in intact rat nucleus pulposus. *Spine*. 2005;30:1247-51.
28. Capello R, Bird JL, Pfeiffer D, Bayliss MT, Dudhia J. Notochordal cell produce and assemble extracellular matrix in a distinct manner, wich may be responsible for the maintenance of a healthy nucleus pulposus. *Spine*. 2006;31:873-82.
29. Tabares Neyra H, Díaz Quesada J. Trasplante autólogo de células madres medulares al disco intervertebral. Reporte Preliminar. [CD]. XX Congreso Internacional Cubano de Ortopedia y Traumatología 2009 (memorias); 2009. ISBN 978-959-7158-88-2.
30. Garfin S, Herkowitz H, Mirkovic S. Spinal Stenosis,An Instructional CourseLecture, American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2000;49.
31. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J*. 2008;17(Suppl 4):S492–S503.

32. Meisel HJ, Ganey TM, Hutton WC, Libera J, Minkus Y, Alasevic O. Clinical experience in cell-based therapeutics: intervention and outcome. Eur Spine J. 2006; 15(Suppl. 3): S397–S405.

Recibido: 16 de abril del 2013.

Aprobado: 26 de agosto de 2013.

Dr. Horacio Tabares Neyra. Servicio de Cirugía. Centro de Investigaciones en Longevidad, Envejecimiento y Salud. Calle 27 y G, Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico: milahola@infomed.sld.cu