

**HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA****Células madre. Generalidades (Parte II)****Stem cells. Generalities (Part II)**

José Antonio Camacho Assef^I, Lilian Camacho Escalante^{II}, Noslen Gómez Mantilla^{III}, Volfredo Camacho Assef^{IV}, Keidi López Borroto^V, Liliana García González^{VI}.

RESUMEN

Introducción: en Cuba la recolección de células madre autólogas se realizaba mediante punción de las crestas ilíacas. Para ello se requería anestesiarse al paciente y disponer de un quirófano con el personal capacitado y entrenado en la técnica. La introducción de un método simplificado permitió extender el proceso a todas las provincias del país.

Objetivo: analizar información actualizada sobre el proceso de movilización y el método manual para la recolección y procesamiento de las células mononucleares de la médula ósea.

Método: se revisó la literatura nacional e internacional sobre el tema en los últimos 12 años, en español e inglés y en formatos impreso y digital. La búsqueda en Internet abarcó varias bases de datos y el buscador Google Académico. A partir de los materiales seleccionados se elaboró una reseña estructurada.

Desarrollo: las diferentes modalidades de trasplante de células madre hematopoyéticas surgieron como alternativa terapéutica ante los efectos adversos de las altas dosis de quimioterapia y radioterapia en pacientes oncológicos. Sin embargo, mediante el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es posible administrar al paciente dosis farmacológicas intensas con una toxicidad hematopoyética y orgánica tolerable.

Conclusiones: los conocimientos actuales sobre el proceso de movilización celular, y el método manual para la recolección y procesamiento de las células mononucleares de la médula ósea, abren posibilidades alentadoras en la investigación básica y clínica. Las propiedades exclusivas de estas células y la sencillez de su procesamiento posibilitan su utilización en el tratamiento de diferentes enfermedades.

Palabras clave: CÉLULAS MADRE, CÉLULAS MADRE DE SANGRE PERIFÉRICA, CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS, MOVILIZACIÓN DE CÉLULA MADRE HEMATOPOYÉTICA/métodos, MOVILIZACIÓN, FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS/uso terapéutico, TRASPLANTE AUTÓLOGO, TRASPLANTE HOMÓLOGO, LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: in Cuba the collection of autologous stem cells was performed by puncture of the iliac crests. To do this, it was necessary to anesthetize the patient and have an operating room with qualified personnel trained in the technique. The introduction of a simplified method allowed extending the process to all the provinces of the country.

Objective: to analyze updated information about the mobilization process and the manual method for the collection and processing of the bone marrow mononuclear cells.

Method: the national and international literature on the subject was reviewed in the last 12 years, in Spanish and English, and in printed and digital formats. The search on the Internet covered several databases and the Google Scholar search engine. A structured review was prepared from the selected materials.

Development: the different modalities of hematopoietic stem cell transplantation emerged as a therapeutic alternative to the adverse effects of high doses of chemotherapy and radiotherapy in cancer patients. However, through autologous hematopoietic stem cell transplantation, it is possible to administer intense pharmacological doses to the patient with tolerable hematopoietic and organic toxicity.

Conclusions: current knowledge about the process of cell mobilization, and the manual method for the collection and processing of bone marrow mononuclear cells, open up encouraging

possibilities in basic and clinical research. The exclusive properties of these cells and the simplicity of their processing make possible their use in the treatment of different diseases.

Keywords: STEM CELLS, PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS, HEMATOPOIETIC STEM CELLS, HEMATOPOIETIC STEM CELL MOBILIZATION/methods, GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR/therapeutic use, AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS TRANSPLANTATION, REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

- I. Máster en Enfermedades infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Especialista de Primer Grado en Periodoncia. Profesor Asistente. Clínica Estomatológica Docente "Dr. Luis Páez Alfonso". Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Máster en Emergencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- IV. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Ciencias de la Educación Superior y en Urgencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Profesor Titular. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- V. Especialista de Primer Grado en Imagenología. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- VI. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

En Cuba, hace poco más de una década, la recolección de células madre (CM) autólogas se realizaba mediante punción de las crestas ilíacas. Para efectuar este procedimiento se requería anestesiarse al paciente y disponer de un quirófano con el personal capacitado y entrenado en la técnica. La introducción de un método simplificado permitió extender el proceso a todas las provincias del país.

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es recopilar información actualizada sobre el proceso de movilización y el método manual para la recolección y procesamiento de las células mononucleares de la médula ósea.

MÉTODO

Se revisó la literatura nacional e internacional sobre el tema, publicada básicamente durante los últimos 12 años, en español e inglés y en formatos impreso y digital. La búsqueda en Internet abarcó la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba, las bases de datos Medline, EBSCO, PUBMED CUMED y LILACS y el buscador Google Académico. Como criterios de búsqueda se emplearon "células madre", "movilización", "factor estimulador de colonias de granulocitos", "trasplante autólogo" y trasplante alogénico. A partir de los materiales seleccionados se elaboró una reseña estructurada.

DESARROLLO

Antecedentes del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las diferentes modalidades de trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) surgieron como alternativa terapéutica ante los efectos adversos de las altas dosis de quimioterapia y radioterapia en pacientes oncológicos. Las dosis elevadas e intensificadas de estas terapias causan toxicidad en diferentes órganos (médula ósea, corazón, pulmones). Sin embargo, mediante el trasplante autólogo de CMH es posible administrar al paciente dosis farmacológicas intensas con una toxicidad hematopoyética y orgánica tolerable.⁽¹⁾

La expresión trasplante autólogo de CMH se utiliza a menudo de manera intercambiable con las expresiones trasplante autólogo de médula ósea (TaMO), trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (TaCMSP) y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH). "Autólogo" significa que las células donantes utilizadas en el procedimiento se obtienen del propio paciente.

En el caso del alotrasplante, el donante celular es distinto del paciente.⁽¹⁾ Una variante del alotrasplante, conocida como trasplante singénico, se realiza a partir de un donante gemelo idéntico del paciente (figura 1). En estos procedimientos alogénicos se emplea como fuente de CMH la sangre proveniente del cordón umbilical y la placenta (con posterioridad al parto).⁽²⁾

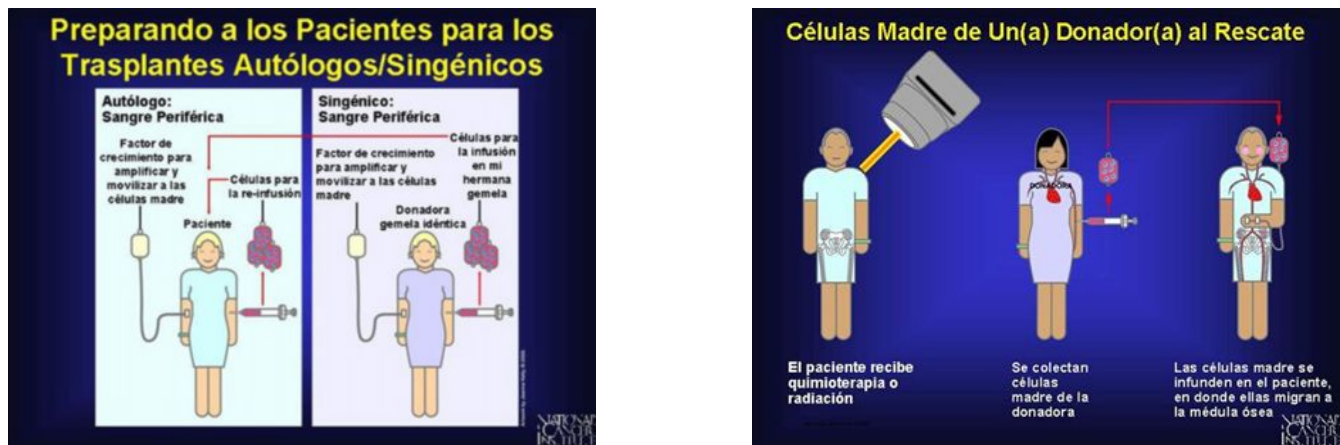


Figura 1. Tipos de trasplante hematopoyéticos

Fuente: <https://www.pinterest.es/pin/506584658056831629/>

Los resultados de los trasplantes de CMH evidenciaron que en la médula ósea (MO) existe un grupo heterogéneo de células madre adultas (CMA) que abarca, además de las hematopoyéticas, las endoteliales, mesenquimales (CMM), de población lateral, ovales y las progenitoras adultas multipotentes (MAPC por sus siglas en inglés). Estas últimas son CM muy pequeñas con potencialidades similares a las embrionarias. Precisamente por esta composición tan heterogénea, las células mononucleares (CMN) derivadas de la MO se consideran una especie de coctel de diferentes CMA.⁽³⁾

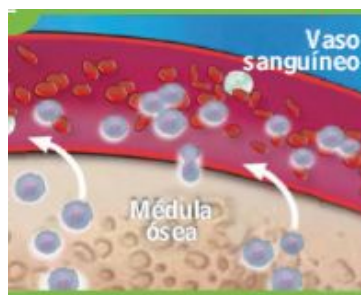
En Cuba el primer implante de CM de MO para tratar una enfermedad que no era hematológica se efectuó el 24 de febrero de 2004. El paciente, que padecía insuficiencia arterial crítica en la extremidad inferior derecha (con criterios de amputación mayor) fue tratado con CMN extraídas directamente de su propia MO. Para ello se le implantaron, por vía intramuscular, las CMN autólogas en los músculos gemelos de la extremidad afectada. Transcurridas 72 horas de realizado el procedimiento se constató marcada mejoría, con incrementos progresivos, y se evitó la amputación mayor.⁽⁴⁾

Fases del proceso de trasplante de células madre procedentes de médula ósea

El proceso de trasplante de CM comprende varias fases consecutivas:⁽⁵⁾ administración de agentes de movilización tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), movilización, extracción, preparación del producto para su conservación y crioconservación. La última fase es la realización, por diversas vías, del trasplante de CM (figura 2).



1. Administración de FEC-G.



2. Movilización.



3. Extracción.



4. Preparación.



5. Crioconservación.



6. Trasplante de células.

Figura 2. Proceso de trasplante de células madre⁽⁵⁾ (modificado por el autor).

Fuente: Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados. European Group for Blood and Marrow Transplantation.

En Cuba, la recogida de CM autólogas precisaba de la extracción de células de la MO de la región posterior de las crestas ilíacas del paciente, bajo anestesia general, en un quirófano hospitalario. Con la introducción de un método simplificado para extraer CM de sangre periférica (CMSP), que consiste en una técnica manual sencilla, se recolectan y procesan las CMN y las células movilizadas a la sangre periférica mediante el FEC-G, que se extraen por autodonación de sangre en un sistema cerrado de bolsas colectoras. Este procedimiento se puede hacer de manera ambulatoria y se asocia a menores tasas de morbimortalidad.⁽⁶⁻¹⁰⁾

Método simplificado para el aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (CMN-SP)

Inicialmente las CMN movilizadas a la sangre periférica se procesaban y recolectaban por aféresis mediante una máquina separadora de células. Esto fue un importante obstáculo para la extensión del procedimiento a otras instituciones de salud, ya que pocas poseían esta tecnología y su adquisición era significativamente costosa.

Cortina⁽¹⁰⁾ diseñó un método simplificado de aislamiento de CMNSP para trasplante, a partir de su experiencia en las técnicas de bancos de sangre y trasplantes de progenitores hematopoyéticos. La movilización celular en personas que no padecen enfermedades oncológicas se realiza con citocinas (la más utilizada es el FEC-G o Hebevital®). Esta técnica es menos riesgosa para el paciente, se puede realizar de forma ambulatoria y sus efectos adversos suelen ser ligeros: cefalea, mialgias, dolor osteomuscular y ardor o dolor en el punto de inoculación del medicamento, de acuerdo con lo reportado en la literatura.

En la ejecución de este método se emplean técnicas manuales. Inicialmente se incluyó la adición de hidroxietil almidón (HES) al 6 %, para la sedimentación celular. La mezcla de la MO con HES permite agrupar los eritrocitos de forma semejante a una pila de monedas, promueve su rápida sedimentación y facilita la separación de la capa leucoplaquetaria. Posteriormente se optimizó el procedimiento (en lugar de la sedimentación celular se empleó la centrifugación celular) y fue posible obtener el concentrado más rápidamente. El método es sencillo, fácil de ejecutar y más económico que los procedimientos convencionales. El FEC-G producido en el país es de eficacia similar a los comercializados en el mercado internacional y está disponible en todas las instituciones de salud que lo requieren.^(10,11)

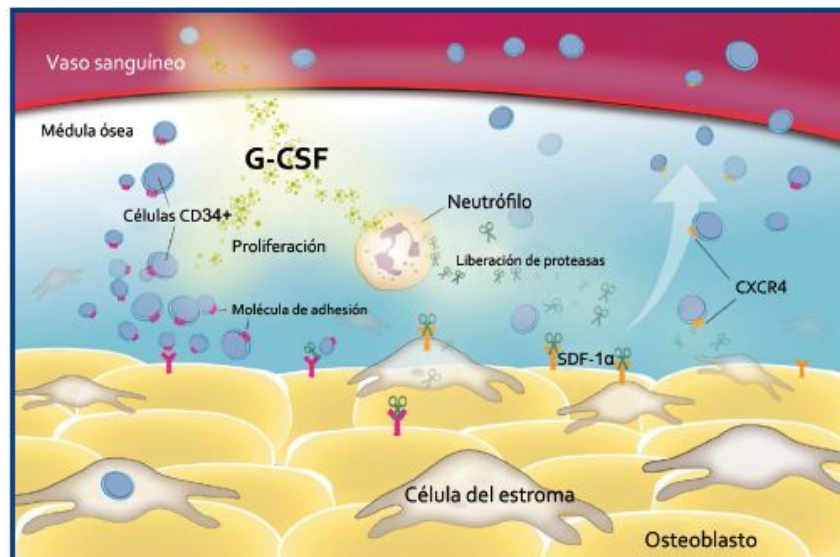
Las CM existentes en la MO se pueden movilizar a la sangre periférica por el FEC-G. Estas células se extraen como componentes de las CMN y se les aplica el marcador CD34+ como referencia de las células madre hematopoyéticas obtenidas. Las otras células madre presentes no se tipifican. A este respecto, a varios pacientes con isquemia de extremidades inferiores se les inyectaron CMN autólogas movilizadas con FEC-G. Se comprobó que el número de CMN movilizadas resultó mejor indicador de la efectividad terapéutica que el número de células CD34+. Este dato evidencia la ventaja de emplear las CMN en su conjunto y que no es imprescindible cuantificar las células CD34+.⁽¹²⁾

Movilización

Las concentraciones de CMH son de 10 a 100 veces superiores en la MO, en comparación con la

circulación periférica. Por consiguiente, se requiere incrementar las concentraciones circulantes de CMH con el fin de asegurar extracciones adecuadas y satisfactorias. Los agentes utilizados para movilizar las CMH son las citosinas o FEC-G, tales como el filgrastim (Neupogen® e ior® LeukoCIM) y lenograstim (Granocyte®).⁽¹³⁻¹⁵⁾

Los FEC-G estimulan la movilización de las células madre hematopoyéticas mediante la disminución de la expresión del gen del SDF-1 α y de los niveles de proteínas a la vez que aumentan las proteasas que pueden romper las interacciones entre las CMH y el ambiente de la MO (figura 3).⁽¹⁶⁾



CXCR4, receptor de quimiocina 4; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; SDF-1 α , factor derivado de las células del estroma 1 α .

Figura 3. Mecanismo de acción del FEC-G.⁽⁵⁾

Fuente: Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados. European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Recientemente fue aprobado en la Unión Europea para su uso junto con el FEC-G, el plerixafor (Mozobil®). Se recomienda usar este agente en pacientes cuyas células se movilizan poco (enfermos de linfoma y mieloma múltiple), con el objetivo de movilizar las CM de la MO hacia la sangre periférica para su extracción y trasplante autólogo. El plerixafor es una molécula pequeña antagonista del CXCR4 que inhibe de manera reversible la interacción entre el CXCR4 y el SDF-1 α . Se ha demostrado que el uso de plerixafor en combinación con el FEC-G mejora las extracciones de células CD34+ en los pacientes con linfoma y mieloma múltiple, en comparación con el empleo del FEC-G solo.^(17,18) El Hebevital® recombinante (filgrastim) producido en Cuba por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología se utiliza como agente movilizador en el sistema de salud nacional con resultados, seguridad y equivalencia terapéutica comparables al Neupogen® (considerado el producto líder a nivel internacional).

La capacidad regenerativa de las células mononucleares de la médula ósea (CMN-MO) en su conjunto, y los resultados de la administración de células mononucleares de sangre periférica (CMN-SP) autólogas movilizadas con FEC-G, fueron evaluados por Hernández Ramírez⁽¹⁹⁾ como satisfactorios. Se ha planteado que la coadministración de estas células puede mejorar la regeneración de tejidos dañados debido a la acción sinérgica entre ellas. El uso de las CMN incluye todas las subpoblaciones de CM progenitoras derivadas de la MO, de cuya interrelación, balance, y coadministración puede depender una respuesta funcional más fisiológica e integral⁽¹⁹⁾.

La coadministración de estas células tiene ventajas en comparación con el uso individual de la subpoblación de CM (entre ellas las CMM que han sido las más empleadas en la práctica clínica). Aunque es posible obtener las CMM de otras fuentes alternativas (tejido adiposo, sangre del cordón umbilical, músculo esquelético, dermis, membrana sinovial y pulpa dental), su manipulación es más compleja. Para ello se requiere separarlas del resto de las células presentes

en el microambiente de la MO. Generalmente necesitan ser cultivadas con frecuentes cambios de medios de cultivo para su expansión. Por tanto, aumentan los riesgos de contaminación y la demora para su aplicación. Estos procedimientos requieren laboratorios con equipamiento y reactivos específicos, lo que redundará en un incremento de los costos. La demora en el procesamiento de las células puede interferir en el tratamiento oportuno de pacientes en condiciones clínicas para las que una administración terapéutica rápida pudiera dar mejores resultados (tabla 1).^(20,21)

Tabla 1. Ventajas de la obtención de CMN-SP

Ventajas de la obtención de CMN-SP
Procedencia autóloga
El paciente no tiene que ser sometido a anestesia ni llevado al salón quirúrgico para la recolección celular
Método manual, sencillo, de fácil realización y relativamente económico
El FEC-G (Hebervital [®]) se produce en el país y está a disposición de toda institución nacional que lo requiera
No requiere inmunofenotipificación
No requiere gran manipulación ni cultivos celulares, por lo que el riesgo de contaminación es mínimo
Disposición rápida del concentrado celular para su administración, ello permite su aplicación en situaciones de urgencias

Fuente: elaborada por los autores

Filgrastim (Hebervital[®])

Los factores estimuladores de colonias hematopoyéticas se utilizan en diferentes tratamientos médicos y actualmente se encuentran en curso ensayos clínicos para emplearlos como adyuvantes en la mejora de los efectos de la vacuna de la hepatitis B.⁽²²⁾ El FEC-G humano recombinante es uno de los más utilizados en estudios clínicos por diferentes laboratorios y hospitales. Este medicamento estimula la activación, diferenciación y proliferación de las células hematopoyéticas en el organismo, al aumentar las defensas del huésped en respuesta a patógenos. Por otra parte tiene efecto antiinflamatorio inmunomodulador.⁽²³⁾

La movilización de las CM de la MO desde su entorno natural hacia el torrente circulatorio se realiza mediante la administración del FEC-G filgrastim (Hebervital[®]). Este medicamento se obtiene desde 1986 a partir de la recombinación del filgrastim en la *Escherichia coli*.^(24,25) Su secuencia aminoacídica es idéntica a la del FEC-G humano endógeno. Solo difiere en la presencia de un residuo metionina N-terminal, necesario para la expresión del gen G-CSF en la *E. coli* y la ausencia de glicosilación, porque el sistema de expresión en bacterias carece de esa capacidad.⁽²⁴⁾

La dosis recomendada para la movilización celular es de 5-10 µg/Kg de peso (en algunos casos es necesario individualizarla), por vía subcutánea o endovenosa, sin sobrepasar nunca los 1 200 µg/día. La duración del tratamiento dependerá del objetivo y la condición clínica a tratar. Se puede aplicar un esquema de movilización rápida (48 horas) o realizar una movilización más prolongada durante cinco, siete, 10 ó 15 días, en dependencia de la finalidad del tratamiento y la respuesta del paciente. Esta última se deberá evaluar periódicamente para determinar el conteo global de leucocitos, que es el parámetro de mayor valor para evaluar respuesta farmacológica.⁽²⁶⁾

La última dosis se administrará entre tres y seis horas antes de la extracción. Previamente a la movilización, y tres horas después de última dosis de FEC-G, al paciente se le debe hacer un hemograma. Si el conteo de leucocitos es mayor de $20 \times 10^9/L$ y el resto de los parámetros son normales se procede a la extracción de sangre periférica. Si es menor se continúa con la movilización hasta lograr el conteo de leucocitos antes mencionado. Se suspenderá la aplicación de FEC-G si el recuento absoluto de neutrófilos, en cualquiera de las determinaciones, sobrepasa la cifra de 90000 cels./mm^3 .⁽²⁶⁾

Administración y trasplante de células madres

Para la aplicación de las CMA presentes en la MO se pueden emplear dos métodos generales: la movilización desde la MO hacia la sangre periférica de CM y progenitoras hematopoyéticas y el trasplante celular (autoinjerto). En cuanto a los procedimientos para su ejecución, existen cinco. De ellos tres se emplean con regularidad en los ensayos preclínicos y clínicos realizados actualmente.⁽²⁷⁾

1. Inyección de las CM directamente en el órgano lesionado o en sus proximidades,
2. Perfusión intravascular local con CM del tejido lesionado,
3. Incremento sistémico, durante un tiempo prolongado, de la concentración de CM circulantes, con la finalidad de facilitar y aumentar su acceso al sitio lesionado (movilización),
4. Combinación de algunos de estos procedimientos, particularmente aquellos que resulten más efectivos. Esta asociación pudiera incrementar la disponibilidad de CM en el sitio lesionado,
5. Una opción, aún experimental, sería la manipulación microambiental del tejido dañado, como una forma de incrementar la atracción de CM exógenas circulantes.

CONCLUSIONES

Los conocimientos actuales sobre el proceso de movilización celular, y el método manual para la recolección y procesamiento de las células mononucleares de la médula ósea, abren posibilidades alentadoras en la investigación básica y clínica. Las propiedades exclusivas de estas células y la sencillez de su procesamiento posibilitan su utilización en el tratamiento de diferentes enfermedades.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, editores. Thomas' hematopoietic cell transplantation [Internet]. 4ta ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2009. p. 8-14. [citado 20 Abr 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/9781444303537.ch2/asset/ch2.pdf?v=1&t=jb2h1t8&s=5a6a04139fb8884596e63cb80bba313ccff21298>
2. Byrne M, Savani BN, Mohty M, Nagler A. Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation: A perspective from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Exp Hematol [Internet]. Jul 2016 [citado 27 Jul 2016];44(7):567-73. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0301472X16300777.pdf?locale=es_ES
3. 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 [Internet]. Dic 2013 [citado 20 Abr 2016];29(4):407-12. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n4/hih10413.pdf>
4. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E, Hernández Padrón C, Cortina Rosales L, Marsán Suárez V, Macías Abraham C, et al. Transplant of autologous stem cells in the ischemic lower limb of a patient with severe arteriosclerosis obliterans. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Abr 2005 [citado 20 Abr 2016];21(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v21n1/hih07105.pdf>
5. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals [Internet]. Barcelona: EBMT; 2004 [citado 20 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesfornurses/Documents/Haematopoietic%20Stem%20Cell%20Mobilisation%20and%20Apheresis%20Handbook.pdf>
6. Lemoli RM, D'Addio A. Hematopoietic stem cell mobilization. Haematologica [Internet]. Mar 2008 [citado 20 Abr 2016];93(3):321-4. Disponible en:

<http://www.haematologica.org/content/93/3/321>

7. Bensinger W, Di Persio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Feb 2009 [citado 20 Abr 2016];43(3):181-95. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bmt2008410.epdf>
8. De Clercq E. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol* [Internet]. Jun 2009 [citado 20 Abr 2016]; 77(11):1655-64. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00493482/document>
9. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. Sep 2008 [citado 20 Abr 2016];14(9):1045-56. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S1083879108002905/1-s2.0-S1083879108002905-main.pdf?tid=b517079e-de84-11e7-9fcd-00000aacb361&acdnat=1513004901_11866b0cc2b34dbc1046d1dcb745266a
10. Cortina Rosales L, Hernández Ramírez P, López De Roux MR, Artaza Sanz HM, Dorticós Balea E, Macías Abraham C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Dic 2008 [citado 20 Abr 2016];24(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v24n3/hih04308.pdf>
11. González Iglesias AI, Forrellat Barrios M, González Suárez T, Salgado Arozena O, Fernández Delgado ND, Hernández Ramírez P, et al. Obtención y procesamiento de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para terapia celular en enfermedades angiológicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Sep 2011 [citado 20 Abr 2016];27(3):356-64. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v27n3/hih12311.pdf>
12. Hoggatt J, Speth JM, Pelus LM. Concise review: sowing the seeds of a fruitful harvest: hematopoietic stem cell mobilization. *Stem Cells* [Internet] Dic [citado 20 Abr 2016];31(12):2599-606. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/stem.1574/asset/stem1574.pdf?v=1&t=jayeptq4&s=90f1f702e8369029618a0e42e17f918d9275f8>
13. Kopf B, De Giorgi U, Vertogen B, Monti G, Molinari A, Turci D, et al. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Sep 2006 [citado 20 Abr 2016];38(6):407-12. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Emanuela_Scarpi/publication/6837674_A_randomized_study_comparing_filgrastim_vs_lenograstim_vs_molgramostim_plus_chemotherapy_for_peripheral_blood_progenitor_cell_mobilization/links/00b7d5375a9ad2b030000000.pdf
14. Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. Feb 2007 [citado 20 Abr 2016];5(2):127-36. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Michele_Fox/publication/6461700_Mobilization_and_collection_of_autologous_hematopoietic_progenitorstem_cells/links/02e7e51a4ea2a9a051000000.pdf
15. Ataergin S, Arpacı F, Turan M, Solchaga L, Cetin T, Ozturk M, et al. Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *Am J Hematol* [Internet]. Ago 2008 [citado 27 Jul 2016];83(8):644-8. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ajh.21206/asset/21206_ft.pdf?v=1&t=jb2nvsg6&s=c65e96211e38ad46aa7e5c5079e5c1730ad70ad9
16. Lévesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following

- hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. Blood [Internet]. Sep 2001 [citado 20 Abr 2016];98(5):1289-97. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/98/5/1289.full.pdf?sso-checked=true>
17. Uy GL, Rettig MP, Cashen AF. Plerixafor, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. Expert Opin Biol Ther. Nov 2008 [citado 20 Abr 2016];8(11):1797-804.
 18. Cashen AF, López S, Gao F, Calandra G, McFarland R, Badel K, DiPersio J. A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. Nov 2008 [citado 20 Abr 2016];14(11):1253-61. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Gary_Calandra/publication/23403016_A_Phase_II_Study_of_Plerixafor_AMD3100_plus_G-CSF_for_Autologous_Hematopoietic_Progenitor_Cell_Mobilization_in_Patients_with_Hodgkin_Lymphoma/links/0deec526ad5fdc8adf000000.pdf
 19. 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 [Internet]. Dic 2013 [citado 20 Abr 2016];29(4):407-12. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n4/hih10413.pdf>
 20. Socarrás Ferrer BB, del Valle Pérez LO, de la Cuétara Bernal K, Marsán Suárez V, Sánchez Segura M, Macías Abraham C. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Mar 2013 [citado 20 Abr 2016];29(1):16-23. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n1/hih03113.pdf>
 21. Socarrás Ferrer BB, del Valle Pérez LO, de la Cuétara Bernal K, Galván Cabrera JA, Bencomo Hernández A, Macías Abraham C. El tejido adiposo como fuente alternativa en la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Dic 2013 [citado 20 Abr 2016];29(4):340-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n4/hih04413.pdf>
 22. Tanwar S, Thursz M. Granulocyte colony-stimulating factor as a novel adjunct to improve hepatitis B vaccination. World J Hepatol [Internet]. Mar 2010 [citado 20 Abr 2016]; 2(3):136-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999275/pdf/WJH-2-136.pdf>
 23. Pérez N, Cruz Y, Moya G, Costa L, Betancourt L, Besada V, et al. Caracterización estructural del factor estimulador de colonias de los granulocitos, Hebevital. Vaccimonitor [Internet]. Abr 2014 [citado 20 Abr 2016];23(1):1-2. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v23n1/vac02114.pdf>
 24. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. Science [Internet]. Abr 1986 [citado 20 Abr 2016];232:61-5. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/232/4746/61/tab-pdf>
 25. Socarrás Ferrer BB, Macías Abraham C, del Valle Pérez L, Marsán Suárez V, Vergara Castellanos J, Lam Díaz RM, et al. Comparación de la actividad de 2 factores estimuladores de colonias de granulocitos de producción nacional: Hebevital y Leukocim. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Dic 2011 [citado 20 Abr 2016]; 27(4):429-34. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v27n4/hih07411.pdf>
 26. Lugo González AO, Arce González MA, Hernández Moreno VJ, Díaz Suárez AM, Díaz Hernández M. Medicina regenerativa en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Experiencias en Villa Clara. Medicentro Electrónica [Internet]. Sep 2015 [citado 20 Abr 2016];19(3):171-3. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v19n3/mdc08315.pdf>
 27. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair. A new therapeutic concept ? N Engl J Med 2003;349:570-82.

Recibido: 20 de junio de 2016

Aprobado: 15 de febrero de 2017

MsC. José Antonio Camacho Assef
Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200
Correo electrónico: jac@ali.cav.sld.cu