



Terapia celular regenerativa. Retos y perspectivas en la cirrosis hepática

Regenerative cell therapy. Challenges and perspectives in liver cirrhosis

Dr. José Antonio Camacho Assef. Especialista 2^{do} Grado en Gastroenterología. Profesor asistente. Investigador agregado. MCs en Enfermedades infecciosas.

gmail: camachoassefj@gmail.com Móvil: 53774137 59934680 (corporativo)

Dra. Milagros Cárdenas Quintana. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. MCs. Medios Diagnósticos.

Dra. Niurka Porben Cao. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología.

Dra. Yelec Estrada Guerra. Especialista 2do Grado en Gastroenterología. Profesor auxiliar. Investigador agregado. MCs. Procederes Diagnósticos en el primer nivel de atención.

RESUMEN

Introducción: la cirrosis hepática (CH) representa la etapa final de distintas enfermedades crónicas que afectan al hígado. Sus causas más frecuentes con los virus hepatotropos C y B y el alcoholismo. Hasta el momento el trasplante hepático se ha establecido como el único tratamiento curativo para los enfermos.

Método: se realiza revisión de la literatura internacional relacionada con los resultados y perspectivas de la terapia celular regenerativa en esta enfermedad, con el objetivo de conocer las evidencias disponibles que apoyen el diseño de un proyecto de investigación acerca del alcance de la terapia celular en estos enfermos.

Conclusiones: los resultados alcanzados a nivel internacional permiten afirmar que la terapia celular podría cambiar el espectro de tratamiento de la cirrosis hepática y modificar su historia natural a favor del paciente, siendo necesario continuar diseñando investigaciones para abordar la temática.

PALABRAS CLAVE: CÉLULAS MADRE, CÉLULAS TRONCALES, MEDICINA REGENERATIVA, CIRROSIS HEPÁTICA

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) representa la etapa final de distintas enfermedades crónicas que afectan al hígado. Su concepto es fundamentalmente morfológico y se define como una alteración difusa de la arquitectura hepática por la existencia de necrosis, fibrosis y nódulos de regeneración que condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa de tejido funcional, cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal y la aparición de insuficiencia hepática (1).

La mortalidad por cirrosis se cifra entre 5 y 30 fallecidos por 100 000 habitantes por año (2). Se calcula que a nivel mundial causa la muerte de casi 150 000 personas cada año (3,4).

En Cuba, desde el año 2000 la cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado, representan la 10^{ma} causa de muerte, con una tendencia ascendente y sostenida desde el año 1970. En el año 2014 la tasa de mortalidad se situó en 12,7 por cada 100 000 habitantes. En Ciego de Ávila, en este propio año la cirrosis hepática ocupó la 9^{na} causa de muerte (5).



El trasplante hepático se ha establecido como el único tratamiento curativo para los enfermos con cirrosis hepática, pero sus riesgos y limitaciones, justifican la búsqueda de tratamientos alternativos menos invasivos.

La terapia con células madre resulta una opción atractiva. Su estado actual, desafíos y perspectivas en los pacientes con cirrosis hepática, constituye el objetivo de la presente revisión.

DESARROLLO

Actualmente el trasplante hepático se ha establecido como el único tratamiento curativo para los enfermos con cirrosis hepática, pero tiene limitaciones como la escasez de donantes (en Estados Unidos más de 97.000 pacientes están en lista de espera y en el período de 2001 a 2005 murieron 7.000 pacientes de dicha lista), los altos costos para los sistemas hospitalarios y la necesidad de terapia inmunosupresora de por vida, entre otras. La terapia inmunosupresora post trasplante es obligatoria durante toda la vida, para evitar el rechazo y ello representa comprometer el sistema inmune del paciente. A largo plazo pueden ocurrir complicaciones renales, cardiovasculares e infecciosas así como enfermedad linfoproliferativa post-trasplante. Este problema ha sido experimentado globalmente y es la causa de la alta mortalidad de los pacientes. La extensa lista de problemas del trasplante hepático resalta la naturaleza beneficiosa de una alternativa (6, 7, 8).

Con una posición tan obviamente visible, una ola en investigación de un tratamiento alternativo para la enfermedad del hígado tiene sentido lógico. El tratamiento alternativo debe no solo ser menos invasivo sino también no producir la respuesta inmune comúnmente asociada con el trasplante. El uso de la terapia de células madre puede ser una opción futura viable que podría cambiar el espectro del tratamiento de la cirrosis hepática, de ahí la afirmación: *"La terapia con CM se presenta como el futuro de la medicina personalizada y el seguro biológico para los humanos"*(9, 10, 11).

El desarrollo de la Medicina Regenerativa, en la última década ha sido vertiginoso basado fundamentalmente en los nuevos conocimientos sobre las células madre y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos.

Durante varios años se consideró que la célula madre hematopoyética era la única célula en la médula ósea con capacidad regenerativa. Sin embargo estudios posteriores demostraron que la composición de la médula ósea es más compleja, pues en ella se identificaron un grupo

heterogéneo de células madre adultas, entre las que se encuentran las: las hematopoyéticas (CMH), las mesenquimales (estromales), las endoteliales, las células ovales, las de población lateral y las células progenitoras adultas multipotentes. Estas últimas con potencialidad o capacidad de diferenciación similar a las células embrionarias y que no enfrentan los problemas éticos, religiosos e incluso políticos para su aplicación (12).

Internacionalmente existe la tendencia a plantear el uso de subpoblaciones individuales de células madre, en particular de las células madre mesenquimales (CMM), alegándose su efectiva capacidad regenerativa. Así, existen múltiples investigaciones, que emplean esta subpoblación celular en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, además de otras opciones como se muestran en la tabla (13, 14, 15).



Table 1 Different Types of Stem Cells and their Differentiation Potential.

Type of stem cell	Source	Differentiation potential
Embryonic	Human embryos	Pluripotent
Induced pluripotent	Reprogramming human somatic cells	Pluripotent
Hematopoietic	Bone marrow	Multipotent
Mesenchymal	Bone marrow	Multipotent
Hepatic progenitor	Human umbilical cord blood	Multipotent
Endothelial progenitor	Bone marrow	Multipotent

Sin embargo existen investigaciones que han opacado la clara distinción que hasta el momento se ha señalado entre las células madre hematopoyéticas (CMH) y las CMM, pues han sugerido que las CMM tienen su origen en las CMH. Se ha planteado que el cotrasplante de estas células puede mejorar la regeneración de tejidos dañados mediante una acción sinérgica de las CMH y de las CMM. Sin embargo, esa vinculación CMH-CMM también favorece el criterio de la acción sinérgica que se puede establecer entre los diferentes tipos celulares existentes en la médula ósea, acción que mejora la capacidad regenerativa de ese conjunto celular (16).

En una investigación en que se usaron células mononucleares de médula ósea (CMN-MO) autólogas como tratamiento regenerativo en un pequeño número de pacientes con úlceras por presión, lesiones óseas o úlceras del pie diabético, las evidencias aportadas sugerían que la efectividad terapéutica era independiente del número de CMM presentes entre las CMN-MO inyectadas, observación esta que también apoya la efectividad de las CMN aplicadas en su conjunto (17).

Todas las evidencias comentadas justifican la alternativa más simple de aplicar el conjunto de CMN derivadas de la MO como un método práctico para la regeneración de tejidos dañados y que se ha ido generalizando en nuestro país con resultados muy prometedores sin necesidad de la tipificación de las células madre aportadas y controlando su uso mediante el número de células movilizadas y el número absoluto de CMN presentes en el concentrado final obtenido (18).

Inicialmente las CMN derivadas de la MO autóloga se extrajeron directamente por punción de las crestas ilíacas, pero poco después su obtención se hizo de la sangre periférica. Con este fin se introdujo un método manual, simple, de recolección y procesamiento de CMN movilizadas a la sangre periférica mediante el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G). De esta forma, el paciente no tiene que ser sometido a anestesia ni llevado al salón quirúrgico para la recolección celular (19, 20).

La diversidad de células madre en cuanto a su origen, características y potencial de diferenciación abre un amplio abanico de posibilidades para el tratamiento de las enfermedades hepáticas.



El trasplante de células madre puede ir dirigido a: a) el reemplazo de hepatocitos dañados o no funcionales, b) la promoción de la regeneración endógena del parénquima, y c) la modulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica (Fig. 1) (21).

El potencial terapéutico y regenerativo que ofrecen las células madre como tratamiento para las enfermedades digestivas, y en particular las hepatopatías crónicas avanzada es enorme. Actualmente se está estudiando con gran interés por múltiples grupos de investigación en todo el mundo. En el campo de la Hepatología, se dan los primeros pasos, pero se necesitan muchas más investigaciones para poder aplicar sus beneficios con seguridad demostrada en humanos (22, 23, 24).

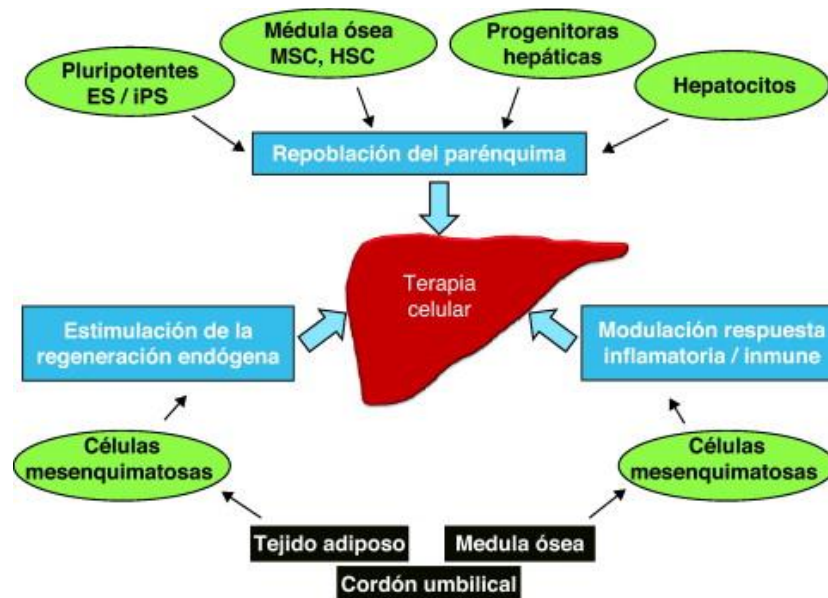


Fig. 1 Acciones de la terapia celular regenerativa en el hígado.

Los hepatocitos en el hígado cirrótico todavía tienen la capacidad de regenerarse pero el desequilibrio entre regeneración y fibrosis es responsable de la disfunción clínica y bioquímica del hígado. Es cuestionable si el incremento solamente del número de hepatocitos tendría un beneficio positivo para el paciente, permaneciendo la arquitectura hepática alterada por la presencia de áreas importantes de fibrosis. Una hipótesis potencial es que un compartimiento funcional será creado a través de la proliferación de las células madre, permitiendo el retorno de la función hepática. Esto suena prometedor para permitir a la comunidad médica considerar seguir esta opción de tratamiento novedoso (24).

No encontramos referencias en la literatura especializada cubana sobre la utilización de CM en pacientes con cirrosis hepática, pero como se ha mostrado en párrafos anteriores, los resultados comunicados hasta ahora son unánimes en afirmar que su utilización, resulta útil en el tratamiento de la cirrosis hepática y para algunos especialistas esta evidencia científica puede resultar suficiente para justificar su utilización. No obstante, se refiere la necesidad de valorar esta terapia con ensayos clínicos de calidad (que no existen hasta la fecha), para demostrar con evidencia científica la dimensión real del potencial terapéutico de las CM en esta enfermedad.



EXPERIENCIAS CLÍNICAS DE LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

Lyra A y col. evaluaron la seguridad y factibilidad del trasplante de células mononucleares de la médula ósea (CMN-MO), en enfermos en lista de espera para trasplante hepático por enfermedad hepática crónica avanzada. Un total de 10 pacientes (8 del sexo masculino) fueron estudiados, distribuidos según la clasificación pronóstica de ChildPugh en 7 pacientes Child B y 3 pacientes como Child C. La obtención de las CMN se realizó a partir de la aspiración de 50 ml de médula ósea de las crestas ilíacas. La administración se realizó por infusión en la arteria hepática usando la misma técnica que para la quimioembolización de tumores hepáticos malignos. Cuatro meses después de la terapia se obtiene mejoría en los niveles séricos de albúmina y bilirrubina. Al mes se constata una leve reducción del INR (International normalized ratio). Los autores concluyen que la infusión arterial de CMN-MO es segura y factible, recomendando realizar estudios con mayor número de pacientes que permitan confirmar sus resultados (25).

En Cuba, inicialmente las CMN derivadas de la MO autóloga se extrajeron directamente por punción de las crestas ilíacas, y se procedía a la separación y obtención de las células madre hematopoyética (CMH) y de las mesenquimales (CMM) según los objetivos de la terapia en relación con la enfermedad a tratar. Poco después su obtención se hizo de la sangre periférica y con este fin se introdujo un método manual, simple, de recolección y procesamiento de CMN movilizadas a la sangre periférica mediante el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G). De esta forma, el paciente no tenía que ser sometido a anestesia ni llevado al salón de operaciones para la recolección celular. Además se evaluó la capacidad regenerativa de todas las subpoblaciones de CM derivadas de la MO administradas en su conjunto. Los resultados obtenidos permitieron concluir que la coadministración de estas células mejora la regeneración de tejidos dañados por una acción sinérgica entre ellas (18, 19, 26, 27).

Los resultados obtenidos en sus investigaciones por Salama H y col, demuestran convincentemente los beneficios y tolerancia de la terapia celular en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Un diseño metodológico mejor concebido y una casuística más numerosa, representada por 140 pacientes, distribuidos aleatoriamente en dos grupos avalan sus conclusiones. El grupo 1 representado por 90 pacientes, recibió tratamiento con FEC-G seguido de la infusión en la vena porta de células madre autólogas CD 34+ y CD 133+. El grupo 2 comprendido por 50 pacientes recibió tratamiento convencional (grupo control). Más del 50% de los enfermos tratados experimentaron mejoría, en contraste con el grupo control en el cual ningún paciente experimentó mejoría. El tratamiento fue bien tolerado por los pacientes. La infusión de células madre constituye un tratamiento beneficioso y tolerable en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, concluyen los autores (28).

La infusión en la arteria hepática de CMN autólogas movilizadas con el FEC-G, mejora parámetros como INR, creatinina y la puntuación del modelo pronóstico MELD (model for end-stage liver disease), sin embargo la elevación de la albúmina sérica no fue sostenida en el tiempo, disminuyendo en el corte evolutivo de los 3 meses. El comportamiento de las aminotransferasas no mostró diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control. Concluyen Sharma y col que la infusión de células madre autólogas CD 34+ es segura y mejora eficazmente la función hepática en un término corto, por lo que puede servir como "puente" en espera del trasplante hepático (29).



Las experiencias acumuladas en los últimos años se resumen en las tablas 1, 2, 3 y 4. Los resultados internacionales que en ellas se muestran, nos permiten afirmar que nos encontramos en la cúspide de nuevos paradigmas de la terapia celular para la enfermedad hepática crónica avanzada (22).

Tabla 1. Ensayos con células madre mesenquimales de médula ósea (CM-MO) en pacientes con cirrosis hepática

Referencia	T. celular	Dosis, vía	Nº pacientes	Tipo de estudio	Resultados
Amer et al 2011	CMM-MO	Dosis única intrahepática intraespléni-ca	10 intrahepática 10 intraesplénica 10 control	Ensayo controlado	Disminuyen los edemas y la ascitis. Aumenta albúmina sérica
Zhang et al 2012	CMM-CU	Dosis múltiples en vena periférica	30 tratamiento 15 control	Ensayo controlado aleatorizado	Menos ascitis Disminuye puntuación MELD
Mohamad-nejad et al 2007	CMM-MO	Dosis única vena periférica	4	Ensayo no controlado	Disminuye MELD en 2 pacientes
Khara-Ziha et al 2009	CMM-MO	Dosis única vena portal	8	Ensayo no controlado	Disminuye MELD
Peng et al	CMM-MO	Dosis única arteria hepática	53 tratamiento 105 control	Ensayo controlado aleatorizado	Disminuye bilirrubina total Mejora INR y puntuación MELD
Mohamad-nejad et al 2013	CMM-MO	Dosis única vena periférica	15 tratamiento 12 placebo	Ensayo controlado aleatorizado	No diferencias entre los grupos

CMN-MO: células mononucleares de médula ósea; CMN-CU: células mononucleares del cordón umbilical

Tabla 2. Ensayos con células mononucleares de médula ósea (CMN-MO) en pacientes con cirrosis hepática

Referencia	T. celular	Dosis, vía	Nº pacientes	Tipo de estudio	Resultados
Lyran et al 2007	CMN-MO	Dosis única, Arteria hepática	10	Ensayo no controlado	Disminuye BT Aumenta albúmina
Terait et al 2006	CMN-MO	Dosis única, Vena periférica	9	Ensayo no controlado	Mejora albúmina sérica y Puntuación ChildPugh
Kim et al 2010	CMN-MO	Dosis única, Vena periférica	10	Ensayo no controlado	Menos ascitis Mejora Puntuación ChildPugh
Saito et al 2011	CMN-MO	Dosis única, Vena periférica	5 tratamiento 5 control	Ensayo controlado aleatorizado	Mejora albúmina sérica, INR y Puntuación



Lyra et al 2010	CMN-MO	Dosis única, Arteria hepática	15 tratamiento 15 control	Ensayo controlado aleatorizado	ChildPugh Mejora albúmina sérica y Puntuación ChildPugh
Spahr et al 2013	CMN-MO + FEC-G	Dosis única, Arteria hepática	28 tratamientos 30 controles	Ensayo controlado aleatorizado	No diferencias significativas entre los grupos de estudios

CMN-MO: células mononucleares de médula ósea; FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos

Tabla 3. Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con cirrosis hepática

Referencia	Terapia celular	Dosis, vía	Nº pacientes	Tipo de estudio	Resultados
Gordan et al 2006	CD34+	Dosis única Vena porta o Arteria hepática	5	Ensayo no controlado	Mejora la albúmina sérica y bilirrubina total
Mohamadnejad et al 2007	CD34+	Dosis única Arteria hepática	4	Ensayo no controlado	Mejora la albúmina sérica, INR y bilirrubina total
Pai et al 2008	CD34+	Dosis única Arteria hepática	9	Ensayo no controlado	Mejora puntuación ChildPugh Disminuye bilirrubina total
Levicar et al 2008	CD34+	Dosis única Arteria hepática	5	Ensayo no controlado	Mejora bilirrubina total

Tabla 4. Trasplante de células madre hematopoyéticas movilizadas con FEC-G

Referencia	Terapia celular	Dosis, vía	Nº pacientes	Tipo de estudio	Resultados
Yannaki et al 2006	FEC-G + CMN-SP	Dosis única Arteria hepática	2	Ensayo nocontrolado	Mejora puntuación ChildPugh y MELD
Gaia et al 2006	FEC-G	Múltiples dosis de FEC-G	8	Ensayo no controlado	Estudio de factibilidad-seguridad
Khan et al 2007	FEC-G + CD34+	Dosis única Arteria hepática	4	Ensayo no controlado	Mejora Albúmina sérica, bilirrubina total y ALT
Han et al 2008	FEC-G + CMN-SP	Dosis única Arteria hepática	20 FEC-G 20 FEC-G +	Ensayo controlado aleatorizado	El grupo FEC-G+ CMN-SP presentó los



			Infusión de CMN-SP		mejores resultados
Garg et al 2012	FEC-G	Dosis múltiples	23 FEC-G 24 placebos	Ensayo controlado aleatorizado	Mejora puntuación MELD Mayor supervivencia de los pacientes*

CMN-SP: células mononucleares de sangre periférica; FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos
 *Relacionado con una menor incidencia de ascitis, síndrome hepato renal, encefalopatía hepática y sepsis

La experiencia acumulada en nuestro país, con la aplicación de la terapia celular en diversas enfermedades desde el año 2004, unido a las fortalezas de disponer de un método simplificado y económico, disponible en todos los Bancos de Sangre Provinciales, para la obtención y procesamiento de células madre autólogas, movilizadas a la circulación periférica, con el empleo de un Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos (FEC-G), de producción nacional, con eficacia terapéutica y seguridad, comparable con el fármaco líder a nivel internacional (Neupogen), crea nuevas perspectivas para aplicar esta modalidad terapéutica, en enfermedades como la Cirrosis hepática, en la cual hasta el momento actual, no se dispone de un tratamiento médico efectivo para mejorar su morbimortalidad.

RETOS

No existe experiencia, al menos no está documentado, el empleo de la terapia celular en la cirrosis hepática. La glándula hepática, constituye el órgano de mayores dimensiones del ser humano. Representa una verdadera "fábrica metabólica", que pierde una proporción importante de su población celular funcional, la que es sustituida por nódulos de regeneración y fibrosis.

Aunque el hígado cirrótico, aún conserva hepatocitos con capacidad de regenerarse, un verdadero desafío representa desplazar el desequilibrio que existe entre regeneración y fibrosis a favor de la primera. Es cuestionable si el incremento solamente del número de hepatocitos tendría un beneficio positivo para el paciente, permaneciendo la arquitectura hepática alterada por la presencia de áreas importantes de fibrosis. Una hipótesis potencial es que comportamientos celulares podrían ser creados, permitiendo el retorno de la función hepática. Esta atractiva consideración motivó la realización de un proyecto de investigación para evaluar los resultados (25).

A todo lo anterior, se suma, que no encontramos referencia de la utilización de la vía intraperitoneal, para el implante de las células madre en la vecindad del órgano ni disponemos de técnicas imagenológicas para caracterizar la magnitud del tejido dañado y medir la eficacia de la terapia (30).

Por último, dentro de las causas más frecuentes de cirrosis hepática en Cuba e internacionalmente, se encuentran las hepatitis víricas B y C. No disponemos de información que documente que la terapia celular pueda ejercer acción sobre estos virus hepatotropos.

CONCLUSIONES

"Para cualquier camino, siempre hay que dar el primer paso". Los resultados alcanzados a nivel internacional permiten afirmar que la terapia celular podría cambiar el espectro de tratamiento de la cirrosis hepática y modificar su historia natural a favor del paciente. Por lo tanto, sin exceso de optimismo, se puede señalar que en nuestro país están dadas las



condiciones para iniciar esta modalidad de tratamiento en estos enfermos, máxime si tenemos en cuenta, que contamos con un método simplificado para la recolección y procesamiento de las células mononucleares movilizadas desde la médula ósea, gracias a la disponibilidad en todos los hospitales provinciales de FEC-G Hebevital (Filgrastim) producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ampurdanés S, Bruguera M. Cirrosis hepática compensada. En: Berenguer J editor. Gastroenterología y Hepatología. 3th ed. Barcelona: Elsevier Science; 2002. p.643-645. Disponible en:
2. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, et al. The Importance of HCV on the Burden of Chronic Liver Disease in Italy: A Multicenter Prevalence Study of 9,997 Cases. Journal of Medical Virology [Internet]. 2005 [citado 12 Mar 2016]; 75:522-527. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nicola_Coppola2/publication/258989912_Characteristics_of_HCV_positive_subjects_referring_to_hospitals_in_Italy_A_multicentre_prevalence_study_on_6_999_cases/links/5469b7f70cf20dedafd0ed9d.pdf
3. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. J Stud Alcohol [Internet]. 1997 [citado 12 Mar 2016]; 58:486-94. Disponible en: <http://www.jsad.com/doi/abs/10.15288/jsa.1997.58.486>
4. Division of Epidemiological Surveillance and Health Situation and Trend Assessment Global Estimates for Health Situation: Assessment and Project—1990. Geneva: World Health Organization; 1990.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Departamento Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de salud 2014 [Internet]. 2014 [citado 12 Mar 2016]: [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
6. Shapiro RS. Future issues in transplantation ethics: ethical and legal controversies in xenotransplantation, stem cell, and cloning research. Transplant Rev (Orlando) [Internet]. 2008 [citado 12 Mar 2016]; 22(3):210-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955470X08000323>
7. Londoño Agudelo JM, Niño Pulido CD, Hoyos Vanegas NA, Restrepo Gutiérrez JC. Terapia con células madre en cirrosis [Internet]. 2011 [citado 12 Mar 2016]; 24(4): 378-388. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v24n4/v24n4a05>
8. Kisseleva T, Gigante E, Brenner DA. Recent advances in liver stem cell therapy. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2010 [citado 2 Mar 2016]; 26(4):395-402. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/David_Brenner2/publication/44623577_Recent_advances_in_liver_stem_cell_therapy/links/55ad3e2d08ae98e661a42384.pdf



9. AhmerI, IrfanA. Could Stem Cell Therapy be the Cure in Liver Cirrhosis?.J ClinExpHepatol[Internet]. 2015[citado 12 Mar 2016];5(2):142-146. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491605/>
10. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. Nati Vital Stat Rep[Internet]. 2013[citado 12 Mar 2016];61(6): 324-329. [http://refhub.elsevier.com/S0973-6883\(14\)00219-9/sref1](http://refhub.elsevier.com/S0973-6883(14)00219-9/sref1)
11. Takami T, Terai S, Sakaida I. Stem cell therapy in chronic liver disease. Currentopinion in gastroenterology[Internet]. 2012[citado 12 Mar 2016];28(3):203-208. Disponible en:http://journals.lww.com/co-gastroenterology/Abstract/2012/05000/Stem_cell_therapy_in_chronic_liver_disease.6.aspx
12. Hernández Ramírez P, Dórticos Balea E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana HematolInmunolHemoter[Internet]. 2004[citado 12 Mar 2016];20(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001
13. Eom YW, Kim G, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for cirrhosis: Present and future perspectives. World J Gastroenterol[Internet]. 2015 Sep 28[citado 12 Mar 2016];21(36):10253-61. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4579873/>
14. Lukashyk SP. Mesenchymal Bone Marrow-derived Stem Cells Transplantation in Patients with HCV Related Liver Cirrhosis.JClinTranslHepatol[Internet]. 2014 Dec[citado 12 Mar 2016];2(4):217-21. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521237/>
15. Kantarcioğlu M. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. Turk J Gastroenterol[Intenrte]. 2015 May[citado 12 Mar 2016];26(3):244-50. Disponible en:<http://www.turkjgastroenterol.org/sayilar/285/buyuk/244-250y.pdf>
16. Ogawa M, Larue AC, Watson PM, Watson DK. Hematopoietic stem cell origin of mesenchymal cells: opportunity for novel therapeutic approaches. Int J Hematol[Internet]. 2010 Apr[citado 12 Mar 2016];91(3):353-9. Disponible en:https://www.researchgate.net/profile/Amanda_Larue/publication/42542571_Hematopoietic_stem_cell_origin_of_mesenchymal_cells_opportunity_for_novel_therapeutic_approaches/links/0912f50c73ff137eac000000.pdf
17. Alvarez Viejo M, MenendezMenendez Y, Blanco-Gelaz M A, Ferrero-Gutierrez A, Fernandez Rodriguez M A, Gala J. Quantifying Mesenchymal Stem Cells in the Mononuclear Cell Fraction of Bone Marrow Samples Obtained for Cell Therapy. Transplantation Proceedings[Internet]. 2013[citado 12 Mar 2016];45: 434-439. Disponible en:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134512012845>
18. 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,



InmunolHemot[Internet]. 2013[citado 12 Mar 2016]; 29 (4):407-412. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892013000400010&script=sci_arttext

19. Cortina L, Hernández P, López De Roux MR, Artaza HM, Dorticós E, Macías C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [Internet]. 2008[citado 12 Mar 2016];24(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20. Pelus LM. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand. CurrOpinHemato[Internet]. 2008 Jul[citado 12 Mar 2016]; 15(4): 285-292. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806229/>

21. Berenguer Guirado R, Moreno Arco A. Tratamiento con células madre enGastroenterología y Hepatología. Actual Med[Internet].2014[citado 12 Mar 2016];99(791):31-34. Disponible en:http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/36268/1/791_31.pdf

22.Huebert RC, Rakela J. Cellular Therapy for Liver Disease. Mayo ClinProc[Internet]. 2014 March[citado 12 Mar 2016];89(3):414-424. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212517/>

23. Cai T, Deng Q, Zhang S, Hu A, Gong Q, Zhang X. Peripheral blood stem cell transplantation improves liver functional reserve. Med SciMonit [Internet].2015 May 13[citado 12 Mar 2016]; 21:1381-6. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444145/>

24. Bru PS. Posibilidades terapéuticas de las células madre en el tratamiento de las enfermedades hepáticas. GastroenterologiaHepato[Internet]. 2011[citado 12 Mar 2016];34(10):701-710. Disponible en:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570511001701>

25. Lyra A. Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease. World J Gastroenterol[Internet]. 2007 February[citado 12 Mar 2016];13(7): 1067-1073. Disponible en:<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10080/2/Lyra%20A%20C%20Feasibility%20%20and%20safety....pdf>

26. Ferrer B. Comparación de la actividad de 2 factores estimuladores de colonias de granulocitos de producción nacional: Hebevital y Leukocim. Rev Cubana HematolInmunolHemoter[Internet]. 2011[citado 12 Mar 2016];27(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000400007



27. Rigacci L. Feasibility and safety of a reduced duration of therapy of colony stimulating factor in a dose-dense regimen. SupportCareCancer[Internet]. 2014[citado 12 Mar 2016]; 22: 2557-2561. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2237-9/fulltext.html>
28. Salama H. Autologous CD34+ and CD133+ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease. World J Gastroenterol[Internet]. 2010 Nov[citado 12 Mar 2016]; 16(42):5297-5305. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Abdel-Rahamn-Zekri/publication/47756752_Autologous_CD34_and_CD133_stem_cells_transplantation_in_patients_with_end_stage_liver_disease/links/02e7e5227a94a96acf000000.pdf
29. Sharma M. Autologous mobilized peripheral blood CD34⁺ cell infusion in non-viral decompensated liver cirrhosis. World J Gastroenterol[Internet]. 2015 Jun 21[citado 12 Mar 2016]; 21(23): 7264-7271. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476889/>
30. Naumova A, Modo M, Moore A, Murry C, Frank J. Clinical imaging in regenerative medicine. NatureBiotechnol[Internet]. 2014[citado 12 Mar 2016];32(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164232/>