



## Células madre hematopoyéticas. Implicaciones y retos de su trasplante en la medicina actual

### *Hematopoietic stem cells. Implications and challenges of its transplantation in current medicine*

Annier Jesús Fajardo Quesada<sup>1</sup> , María de los Ángeles Licea González<sup>2</sup> ,  
Ilianet Cedeño Torres<sup>2</sup> .

**Citación:**  
Fajardo Quesada AJ,  
Licea González MA,  
Cedeño Torres I.  
Células madre  
hematopoyéticas.  
Implicaciones y retos  
de su trasplante en  
la medicina actual.  
Revdosdic [Internet].  
2022 [citado: fecha  
de acceso];5(3):  
e294[aprox. 9 p.].

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Granma, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Granma, Cuba.

#### RESUMEN

**Introducción:** las células madre hematopoyéticas tienen una increíble capacidad de multiplicación y de dar origen a todas las células de la sangre. Esto las ha hecho centro de atención en investigaciones por todo el mundo, sobre todo estudios de su trasplante, lo que arroja resultados prometedores. **Objetivo:** describir los principales mecanismos, implicaciones y retos del trasplante de células madres hematopoyéticas en la medicina actual. **Métodos:** se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos SciELO, SCOPUS y PubMed entre los meses de junio y agosto del 2021. Se consultaron 78 artículos, de los cuales fueron escogidos 29. **Desarrollo:** el método más usado y a la vez antiguo, es la extracción directa del donador para ser implantadas seguidamente, hay otras alternativas que incluyen modificación genética. La inmunosupresión que conlleva realizar el trasplante clásico representa la barrera principal en la realización de este. Se ha usado para enfrentar enfermedades hematológicas y no hematológicas como la COVID-19 basándose en objetivos celulares específicos. **Conclusiones:** el trasplante de células madre hematopoyéticas está revolucionando la manera en la que la medicina actual se enfrenta a diferentes enfermedades, sin embargo, se ha vuelto un reto encontrar procedimientos seguros y eficaces para su realización; esto no impide que los métodos clásicos de trasplante sean utilizados con resultados satisfactorios.

#### ABSTRACT


**Introduction:** hematopoietic stem cells have an incredible capacity to multiply and give rise to all blood cells. This has made them the focus of worldwide research attention, especially transplantation research, with promising results. **Objective:** to describe the main mechanisms, implications and challenges of hematopoietic stem cell transplantation in medicine today. **Methods:** an exhaustive search was performed in the SciELO, SCOPUS and PubMed databases between June and August 2021. Seventy-eight articles were consulted, of which 29 were selected. **Development:** the most used and at the same time ancient method is the direct extraction from the donor to be implanted later, there are other alternatives that include genetic modification. The immunosuppression involved in classic transplantation represents the main barrier to its performance. It has been used to deal with hematologic and non-hematologic diseases such as COVID-19 based on specific cellular targets. **Conclusions:** hematopoietic stem cell transplantation is revolutionizing the way in which current medicine deals with different diseases, however, it has become a challenge to find safe and effective procedures for its performance; this does not prevent classical transplantation methods from being used with satisfactory results.




#### Correspondencia a:


Annier Jesús  
Fajardo Quesada  
[annierfq01@gmail.com](mailto:annierfq01@gmail.com)

#### Revisado por:

Carlos Jesús   
Aragón Ayala  
Universidad Nacional  
de San Agustín de  
Arequipa

Wendy Dayanna   
Cuji Galarza  
Universidad de Cuenca.

#### Editora correctora:

Ismara Zamora León   
Universidad de Ciencias  
Médicas de Granma.

#### Palabras clave:

Células Madre Hemato-  
poyéticas; Trasplante de  
Células Madre Hemato-  
poyéticas; Trasplante Homó-  
logo; Trasplante Autólogo;  
Infecciones; Infecciones  
por Coronavirus.

#### Key words:

Hematopoietic Stem  
Cells; Hematopoietic  
Stem Cell Transplantation;  
Homologous  
transplant; Autologous  
Transplantation;  
Infections; Coronavirus  
Infections.

**Recepción:** 2021/10/01

**Aceptación:** 2022/05/26

**Publicación:** 2022/09/30



## INTRODUCCIÓN

Las células madre tienen la capacidad de autorrenovarse y producir diversas líneas celulares; de acuerdo con este criterio se clasifican en unipotentes, multipotentes, pluripotentes y totipotentes según su potencialidad.<sup>(1)</sup> Las multipotentes tienen menos potencial proliferativo que las dos últimas, pueden producir una variedad de células que se limitan a una capa germinal o simplemente a una línea celular específica como las hematopoyéticas.<sup>(2)</sup>

Las células madre hematopoyéticas residen en la médula ósea y reponen todos los linajes hematopoyéticos adultos a lo largo de la vida del ser humano mediante la hematopoyesis.<sup>(2)</sup> Se caracterizan por su capacidad de auto-renovación, diferenciación en múltiples linajes y su extenso potencial proliferativo.<sup>(3)</sup> Estas características peculiares las pondrían en la mirilla de científicos de todo el mundo desde su descubrimiento, sobre todo su trasplante para tratar enfermedades.

En 1908 empieza la historia de las células madre; fue el histólogo ruso Alexander Maximow el que propuso el término "células madre" tras descubrir células humanas que generaban células sanguíneas. Luego de esto se desarrollaron investigaciones sobre el trasplante de células hematopoyéticas basadas en métodos empíricos, razón por la cual fracasan; sin embargo, estos fracasos crearon la experiencia que dio lugar a los descubrimientos que conforman en la actualidad las bases teóricas de la medicina regenerativa.<sup>(4)</sup> Las investigaciones modernas sobre este tema comienzan en 1961, fueron James Till y Ernest McCullough los que establecieron las propiedades de dichas células para la realización del trasplante de médula ósea en ratones.<sup>(5)</sup> La evolución de la medicina regenerativa ha sido evidente en los últimos años, resultado de los nuevos conocimientos obtenidos en relación con dichas células, sobre todo, con las hematopoyéticas.<sup>(6)</sup>

Cada vez se apuesta más en el uso de células madres hematopoyéticas para el tratamiento de diferentes enfermedades. Un número significativo de estos tratamientos tienen una elevada y comprobada eficacia, como algunas dirigidas a enfrentar la infección por SARS-CoV-2; otra parte de estos se encuentran en fase experimental con varios retos por superar y en los cuales debe trabajar la comunidad científica.

La gran cantidad de información disponible en las redes científicas sobre el tema no deja de crecer. Aun así, muchas instituciones médicas y sus profesionales

desconocen cómo avanzan dichos estudios.<sup>(6)</sup> La presente investigación se realizó con el objetivo de describir los principales mecanismos, implicación y retos del trasplante de células madres hematopoyéticas en la medicina actual.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva, para ello se empleó de manera automatizada el motor de búsqueda Google Académico, las principales bases de datos utilizadas fueron SciELO, SCOPUS y PubMed. La búsqueda no hizo limitación lingüística o geográfica, aunque se seleccionaron las publicaciones más recientes de cada tema tratado; esta se restringió a los últimos 5 años, salvo en la búsqueda de conceptos, en las que se extendió hasta 10 años atrás. Los artículos seleccionados se encuentran accesibles y en su mayoría son de acceso gratuito. Se realizó una valoración crítica del contenido encontrado.

Las estrategias de búsqueda incluyeron los términos: células madre hematopoyéticas, trasplante de células madre hematopoyéticas, terapia con células madre hematopoyéticas, infección por trasplante de médula ósea y otros términos afines tanto en español como en inglés. Se hizo exclusión de artículos no actualizados o inaccesibles. Para seleccionar las palabras claves se usó el tesauro Descriptor en Ciencias de la Salud DesCS.

El periodo de búsqueda comprendió los meses ente junio y agosto del 2021. Se consultaron 78 artículos, de los cuales solo fueron escogidos 29 con un 96,5 % de actualización en los últimos 5 años y un 68,96 % en los últimos 3.

## DESARROLLO

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es la infusión de dichas células con el objetivo de que germinen en la médula del receptor, de esta manera se restablece la hematopoyesis en el paciente.<sup>(7)</sup> Esto ayuda a aumentar la función de la médula ósea y permite, en dependencia de la enfermedad que se esté tratando, destruir las células tumorales con malignidad o generar células funcionales que pueden reemplazar las disfuncionales.<sup>(8)</sup> Se usa para enfrentar enfermedades malignas hematológicas y no malignas adquiridas de la médula ósea.<sup>(9)</sup>

Los beneficios de este procedimiento hacen que sea

adoptado por muchas personas, lo que ha provocado un aumento de los donantes a nivel mundial. Esto último implica una disponibilidad de células madre hematopoyéticas (CMH) más significativa, algo muy relevante al ser su obtención uno de los grandes problemas para los que requieren un trasplante urgente.<sup>(10)</sup>

Para todo lo anteriormente planteado han surgido variantes muy ingeniosas en cuanto a la fuente de las células, el modo de infusión, la preparación del paciente, vertiginosos métodos que sitúan a la medicina basada en CMH en una de las más estudiadas y con más importantes descubrimientos en los últimos años.

### Obtención

El método más antiguo y usado por su relativo nivel de complejidad, comparado con los otros métodos, es el trasplante de un donador al receptor, ambos compatibles. Se puncionan ambos coxales por sus crestas ilíacas y se extrae una parte de la médula ósea. El procedimiento se realiza bajo anestesia general.<sup>(11)</sup> Las bibliografías disponibles sobre este tema no están muy actualizadas pues el procedimiento no ha variado en los últimos años. Por la necesidad de la existencia de un donador compatible, que dificulta e imposibilita el desarrollo del TCMH, con obtención de las células de la manera clásica, se ha trabajado en eliminar esta dependencia al buscar fuentes de obtención alternativas.

Uno de los últimos descubrimientos de la Medicina Regenerativa son las células madre de pluripotencia inducida. Para su obtención se toman células sin mucho grado de diferenciación y se les implanta el núcleo de un embrión o se modifican genes específicos para crear células embrionarias, el segundo con menos discordantes éticas y religiosas. Ambos procedimientos han sido probados ya con animales y solo quedan pequeños problemas por resolver para ser usados en la formación de células adultas en humanos, como las sanguíneas.<sup>(12)</sup>

Tanto la placenta humana como el cordón umbilical, fueron considerados por muchos años un material de desecho posparto. Sin embargo, a partir de las investigaciones realizadas en la década del 70 del siglo XX, las CMH provenientes de las unidades de sangre de cordón umbilical se utilizan en la terapia de diversas enfermedades hematológicas, así como en enfermedades quimio y radiosensibles.<sup>(13)</sup>

Este procedimiento no tiene ninguna discordante ética o religiosa, no es costoso el método de obtención, no es doloroso y tampoco es difícil de aplicar. El problema de este método está en que se necesita de una embarazada con CMH compatibles y que esté en fecha de parto para realizar la extracción luego de este. Estas células son compatibles con el recién nacido por lo que si se almacenan mientras sean viables pueden usarse cuando sean requeridas; con tal objetivo fueron creados los bancos de sangre de cordón umbilical.<sup>(14)</sup>

Otros estudios recientes buscan tomar células madre y multiplicarlas en ambientes controlados, o como son llamados: "nichos"; lo que permitiría ubicarlas en un linaje específico según se requiera y en una cantidad significativa. El éxito de estos estudios eliminaría la dependencia que actualmente se tiene de los donantes y disminuiría significativamente las complicaciones que suelen presentarse por rechazo del hospedero.<sup>(15)</sup> De este procedimiento la cuestión más importante que debe resolverse es: ¿Qué tan costoso es mantener el ambiente controlado para que las células sean capaces de multiplicarse y diferenciarse si es requerido? Y ¿vale la pena el esfuerzo-beneficio?

El método tradicional de obtención de células madre tiene muchas limitantes a pesar de que es el más económico; la más importante de ellas es encontrar a un donador compatible, otra es el dolor derivado del procedimiento de punción para la extracción de médula ósea. Estos problemas no están presentes con los otros procedimientos que son actualmente estudiados.

Un hecho importante es que estos últimos métodos son costosos y algunos están en fase de prueba, por lo que su uso no puede generalizarse aún. Entonces uno de los retos que se deben resolver en cuanto a la obtención de CMH es crear procedimientos económicos, y a la vez, seguros y eficientes que puedan satisfacer la demanda.

Mientras tanto una promoción para elevar el número de donantes voluntarios ayudaría bastante a aumentar su disponibilidad lo que implicaría un aumento del uso de dichas células para la terapia de muchas enfermedades que actualmente se tratan con métodos que no aportan ninguna mejoría significativa.

### Uso en la práctica clínica

El uso de las CMH para tratar enfermedades se ha incrementado significativamente en los últimos 20 años.

<sup>(16)</sup> Estas se utilizan para casos en los que la población de células sanguíneas es deficiente o se encuentran alteradas en su totalidad o una línea celular específica.

El TCMH es el precursor de las terapias celulares y génicas, que dependen del deslizamiento de componentes potencialmente extraños.<sup>(17)</sup> La mayoría de las enfermedades hereditarias de las células sanguíneas como las inmunodeficiencias primarias, hemoglobinopatías, citopenias congénitas, los trastornos metabólicos, y defectos de las células madre; pueden tratarse mediante este procedimiento. Las CMH genéticamente normales trasplantadas pueden servir como una fuente continua de células sanguíneas de todos los linajes, lo que elimina estos trastornos después de un solo tratamiento con beneficios que duran toda la vida.<sup>(18)</sup>

Un ejemplo de enfermedad que requiere de TCMH es el síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia primaria recesiva ligada al cromosoma X que tiene como característica la microtrombocitopenia, infección recurrente e inmunodeficiencia compleja. Al expresarse en todas las células hematopoyéticas este procedimiento es muy eficaz.<sup>(19)</sup>

El TCMH se clasifica en alogénico y en autólogo de acuerdo con el procedimiento empleado. Cada uno con características peculiares que los hacen favoritos para tratar determinadas enfermedades.

**Trasplante alogénico versus trasplante autólogo**

El trasplante alogénico, también llamado trasplante homólogo, de CMH es un enfoque curativo para

**Tabla 1.** Objetivos celulares específicos, enfermedades y genes relevantes para la terapia génica.

Objetivo celular	Enfermedad	Objetivo específico	Gen modificado
CMH	Anemia de Fanconi	Gen FANC A-F	FANC A-F
Plaquetas	Hemofilia A	Factor VIII	F8
	Hemofilia B	Factor IX	F9
	Deficiencia de factor X	Factor X	F10
Neutrófilos	Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X	Cadena beta del citocromo B-245	CYBB
	Síndrome de Kostmann	Elastasa neutrófilo expresado	ELANE
Eritrocitos	alfa-talasemia	Subunidad alfa de hemoglobina	HBA
	Beta-talasemia y anemia de células falciformes	Subunidad beta de hemoglobina	HBB
	Anemia de Diamond-Blackfan	Proteína ribosómica S19	RPS19
Monocitos	Adrenoleucodistrofia ligada a X	Miembro 1 de la subfamilia D del casete de unión a ATP	ABCD1
	Enfermedad de Gaucher	Glucosilceramidasa beta	GBA
	Síndrome de Hunter	Iduronato 2-sulfatasa	IDS
Células B	Inmunodeficiencia combinada severa deficiente en adenosina desaminasa	Adenosina desaminasa	ADA
	Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X	Subunidad gamma del receptor de interleucina 2	IL2RG
Células T	Inmunodeficiencia combinada grave		ADA
	Cáncer	Receptores de células T artificiales	TCR
	VIH	Receptor de quimiocina del motivo C-C 5	CCR5

Fuente: Morgan RA, et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Progress and Lessons Learned. 2017 <sup>(18)</sup>

muchas enfermedades malignas y no malignas, como leucemia, linfoma, anemia aplásica, talasemia y otras enfermedades genéticas; en él se pasan las células del donador al hospedero. En varias enfermedades malignas, se recomienda este trasplante debido al amplio efecto antitumoral de las células inmunitarias del donante sobre las células cancerosas del receptor.

Existen diferentes objetivos para este: reemplazar el sistema hematopoyético del paciente por el del donante; para tratar a un paciente con cáncer de los efectos secundarios tóxicos de la quimioterapia y/o radiación; potenciar el ataque inmunológico hacia las células malignas por parte de las células inmunitarias del donante y abolir la autoinmunidad.<sup>(20)</sup>

En el TCMH autólogo, se introduce una copia de tipo salvaje de un gen mutado, ya sea mediante vectores virales o mediante edición de genes en las propias CMH del receptor en condiciones ex vivo y se transfieren de nuevo al receptor para producir células funcionales diferenciadas.<sup>(20, 18)</sup> Se busca modificar genes específicos de las células hematopoyéticas con fines terapéuticos. Estos fines podrían ser desórdenes genéticos u otras afectaciones que alteren el funcionamiento de la sangre como un órgano.<sup>(21)</sup> Los objetivos celulares específicos y las enfermedades y genes relevantes para la terapia génica incluyen los mostrados en la tabla 1.

El TCMH autólogo se está convirtiendo en un enfoque alternativo al TCMH alogénico para tratar a pacientes con diversas enfermedades monogénicas hereditarias y ciertos tumores neoplásicos. Por ejemplo, el TCMH autólogo es una opción preferida para el mieloma múltiple, ya que esta intervención terapéutica permite la inyección de quimioterapia en dosis altas sin aplasia prolongada de la médula ósea.

Además, el TCMH autólogo evita la supresión inmunitaria y el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), no requiere la existencia de un donante, menor toxicidad relacionada con el proceder, se le puede efectuar a pacientes de edad avanzada (60-65 años) y proporciona una ventaja de supervivencia sobre el TCMH alogénico. Este tipo de TCMH comenzó más tardíamente, pero actualmente es el más utilizado, fundamentalmente con células de la sangre periférica.<sup>(20, 22)</sup>

Para la edición genética la endonucleasa Cas9 ha jugado un papel protagónico en estos últimos años. Esta es guiada por un ARN de guía única (sgRNA) a un sitio específico en el genoma, lo que resulta en una ruptura de la doble hebra, que asegura la edición de genes dirigida

o la integración de transgenes terapéuticos controlados por elementos reguladores naturales del promotor.<sup>(23)</sup>

### **Peligros del trasplante de células madre hematopoyéticas**

En los trasplantes hematopoyéticos se pueden dar posibles reacciones bidireccionales entre el receptor y el donante: el rechazo de las células del donante (la respuesta del huésped contra el injerto) y el ataque del huésped por las células del inóculo del donante (respuesta de injerto frente al anfitrión). La EICH ocurre cuando se atacan los tejidos normales del huésped.<sup>(17)</sup>

La reducida compatibilidad entre el receptor y el donante aumenta los riesgos de rechazo del injerto y de la EICH. El rechazo de un injerto de CMH generalmente deja al paciente en una posición peligrosa, con una necesidad urgente de restaurar la hematopoyesis para prevenir complicaciones por pancitopenia prolongada.

La EICH es una causa importante de morbilidad e incluso mortalidad de los trasplantes y puede imponer una enfermedad inflamatoria/fibrótica de tipo reumatológico crónico, con necesidad de inmunosupresión persistente y los riesgos concomitantes de infección y toxicidad. Inmediatamente antes y después del alotrasplante, son necesarios altos niveles de inmunosupresión para reducir los riesgos inmunológicos, pero estos tratamientos también aumentan la morbilidad.<sup>(18)</sup>

Las infecciones son la consecuencia más frecuente y grave después de un TCMH, con una mortalidad de aproximadamente 8 % en el trasplante autólogo y entre 17 y 20 % en el alogénico. Los pacientes que reciben el trasplante sufren de un periodo largo de disfunción inmunológica provocada por el acondicionamiento y la infusión de progenitores hematopoyéticos. Por ello, el paciente trasplantado será susceptible a agentes infecciosos en etapas posteriores al TCMH.<sup>(24)</sup>

Hay estudios que se enfocan un trasplante sin inmunosupresión y han tenido buenos resultados, como en la diabetes tipo 1. Lograr rebasar la barrera que la inmunosupresión representa para estos tipos de trasplante sería un paso gigante en la medicina.<sup>(25)</sup>

Independientemente de si el TCMH tiene riesgos que pueden provocar la muerte del paciente, es el tratamiento de elección de muchas enfermedades y los



beneficios son más marcados que los riesgos. No por gusto, este y sus variedades son tan estudiados en todo el mundo. Las complicaciones que se dan luego de su aplicación pueden ser evitables por un buen estudio de compatibilidad y del historial del paciente. Entonces el reto no solo sería buscar buenas fuentes de obtención de CMH y cómo aplicarlas mejor, sino también como bajar la incidencia de complicaciones post-trasplante sobre todo las producidas por el rechazo bidireccional.

### **Influencia de la COVID-19 el trasplante de células madre hematopoyéticas**

El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19, ha provocado en los últimos dos años una pandemia que ha afectado drásticamente todo el mundo. En la búsqueda de soluciones se han probado numerosos métodos, y no sería de extrañar que las terapias celulares fueran estudiadas para tales fines.

Las células madre hematopoyéticas (HSC) mantienen la producción de células inmunitarias durante toda la vida y pueden responder directamente a la infección.<sup>(26, 27)</sup> Basados en este principio se han hecho estudios sobre el efecto que tienen las células madre obtenidas del cordón umbilical cuando son infundidas de manera intravenosa a pacientes con COVID-19 y se han obtenido muy buenos resultados.<sup>(28)</sup> Estos estudios se hacen sin producir la inmunosupresión que se induce cuando se realiza un TCMH para tratar otras patologías pues no se busca una sustitución hematopoyética, pero ¿qué sucede cuando el trasplante tiene como objetivo dicha sustitución y la inmunosupresión es necesaria?

Un problema importante en el TCMH es la inmunosupresión post-trasplante, independientemente si luego de esta el sistema inmune se encuentra más fortalecido que antes del trasplante, esto implica que un paciente positivo al SARS-CoV-2 que se le realice un TCMH corre peligro de desarrollar una infección grave y morir.

En los pacientes negativos la inmunosupresión prolongada, la enfermedad de injerto contra huésped y el tiempo transcurrido desde el TCMH se encuentran entre los factores que los predisponen a adquirir la infección por SARS-CoV-2.<sup>(29)</sup> Todo esto demuestra una vez más cómo el virus ha alterado la manera de ver y hacer la medicina. Un trasplante por muy exitoso que resulte puede matar al paciente inmunosuprimido si contrae la enfermedad.

Las células madre son ampliamente estudiadas en todo el mundo, sobre todo las hematopoyéticas, de las que se buscan métodos eficientes y seguros para su obtención y posterior trasplante. Su modificación genética, para ser tratada en diversas terapias de trasplante, es un hecho que aunque esté mayormente en fase experimental, promete volverse uno de los descubrimientos más importantes en la medicina del futuro, un futuro no muy lejano.

Por el momento se usa de forma segura en algunas enfermedades, hematológicas principalmente, y es esta su más importante implicación. EL SARS-CoV-2 alteró todo este proceso de trasplante y agravó la incidencia de infecciones en los casos que se inducía la inmunosupresión, aun así se sigue empleando por ser la única forma de tratar determinadas patologías.

Este tema no es nuevo, pero sí hay muchas incertidumbres en estos tratamientos y futuras investigaciones deberían enfocarse en esclarecerlas, buscar soluciones factibles y eficientes para la obtención de células madre hematopoyéticas, eliminar las discordancias éticas y religiosas, soluciones que bajen la incidencia de la COVID-19 para evitar complicaciones por este; entre otras que constituyen retos que la medicina moderna tiene.

### **CONCLUSIONES**

Las CMH se pueden obtener de un donador por punción de los huesos coxales, creación por implante del núcleo de un embrión en una célula adulta diferenciada, del cordón umbilical y placenta o multiplicando las células del mismo receptor en ambientes controlados.

El trasplante implica una sustitución de las CMH del aceptor por las del donante donde, el método clásico incluye una inmunosupresión, pero se buscan alternativas para saltar esta barrera. Su implicación más importante es en el tratamiento de enfermedades hematológicas. Los retos más significativos en este tema implican crear procedimientos más seguros que abarquen el tratamiento a más enfermedades.

### **FINANCIACIÓN**

No se recibió financiación por parte de ningún organismo e institución.



## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

AJFQ conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción, revisión y edición. Aprobación

de la versión del manuscrito. MALG conceptualización, investigación, metodología, visualización, redacción, revisión y edición. Aprobación de la versión del manuscrito. ICT conceptualización, investigación, metodología, supervisión, visualización, redacción, revisión y edición. Aprobación de la versión del manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pimentel Parra GA, Murcia Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. 2017 [citado 14 Sep 2022];31(1):28–33. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0187533717300560?token=302CFB534423D95DCC9A85084343A1D10E16A7F726CA7A913BB605054363F5467DC23C027BDDBE4AECE-47F57B9A92863&originRegion=us-east-1&originCreation=20220914142449>
2. Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Investig* [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2022];6(6):18-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691074/pdf/sci-06-2019.06.04.pdf>
3. Rey Caro LA, Pinzón P, Cruz Rodríguez N. Mecanismos moleculares emergentes y células madre leucémicas en la quimiorresistencia de tumores hematológicos. *Rev Salud Uis* [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2022];52(2):131-46. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7476098.pdf>
4. Roque Pérez L, Alfonso Alfonso Y, Plain Pasos C. Aplicaciones de las células madre en la angiología cubana. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2022];14(3):276–88. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/download/298/pdf>
5. Roque Pérez L, Alfonso Alfonso Y, García López I, González Escudero M. Desarrollo histórico de la medicina regenerativa en Cuba [Internet]. *Morfovirtual2018 - Convención Internacional Virtual de Ciencias Morfológicas*. La Habana: Sociedad Cubana de Ciencias Morfológicas; 2018 [citado 14 Sep 2022]. Disponible en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/view/161/187>
6. Quesada Leyva L, León Ramentol CC, Fernández Torres S, Nicolau Pestana E. Células madre una Revolución en la Medicina Regenerativa. *MEDISAN* [Internet]. 2017 [citado 14 Sep 2022];21(5):574–81. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n5/san09215.pdf>
7. García García A, Hernández Cruz C, Carnot Uria J, Cepero Llauger K, Pardo Ramirez I, Allué Flores L. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico haploidéntico en aplasia medular, reporte del primer caso en Cuba. *Rev Cuban Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2022];36(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/1277/1244>
8. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 14 Sep 2022]. Disponible en: <http://europepmc.org/article/NBK/NBK536951>
9. Cedeño Cevallos MA, Godoy Villalva AS, Rojas Realpe RR, Hernandez Almeida ME. Trasplante de células madres hematopoyética. Tratamiento de neoplasias malignas. *RECIMUNDO* [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2022];4(1):4–12. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7402175.pdf>
10. Lambis Loaiza LA. Revisión literaria sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas, opciones para mejorar la asimilación y su impacto en la supervivencia de los pacientes. *Arch Med (Manizales)* [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2022];19(2):407-19. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2738/273860963021/273860963021.pdf>  
<https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/2775/5108>
11. Santillan Juárez JD. Técnica de aspirado de médula ósea en niños. [Internet]. México D.F: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2014 [citado 14 Sep 2022]. 20. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2014/abril/0711743/0711743.pdf>



12. Hidalgo Díaz JR, Chachques JC, Paredes Cordero Á. Actualidad en terapia regenerativa: Células madre embrionarias y pluripotenciales inducidas, factor de crecimiento angiogénico y terapia génica. CorSalud [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2022];11(4):302–6. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/download/559/1029>  
<http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/559/1060>
13. Quesada Leyva L, Fonseca Rey YL, Fernández Torres S, León Ramentol CC, Nicolau Pestana E, Quintana Verdecía E. Caracterización morfológica de las células de sangre de cordón umbilical. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2022];36(1):1–10. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/1090/919>
14. Martínez Sánchez LM, Vergara Yanez D, Herrera Almanza L. Células madre mesenquimatosas y sus diferentes usos. CySa [Internet]. 2021 [citado 14 Sep 2022];5(2):45–55. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2211/2579>
15. Chatterjee C, Schertl P, Frommer M, Ludwig Husemann A, Mohra A, Dilger N, et al. Rebuilding the hematopoietic stem cell niche: Recent developments and future prospects. Acta Biomater [Internet]. 2021 [citado 14 Sep 2022];132(9):129–48. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1742706121002117?token=2536FAE3A2F5269A5799C6BF5EE0EA08B2B1667494FE84C3C28B66158A83A7ED1E89135FD8827F989F1BE56778A9438F&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220915174050>
16. García Samartino C, Carminati SA, Aguilera M, Moras M, Ostuni MA, Fader CM. Método de obtención de células madre de cordón umbilical y su potencial uso en la odontología y hematología. Rev Facult Odont [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2022];13(2):13–9. Disponible en: [https://bdigital.uncuyo.edu.ar/objetos\\_digitales/15481/garcia-samartinorfo-1322019.pdf](https://bdigital.uncuyo.edu.ar/objetos_digitales/15481/garcia-samartinorfo-1322019.pdf)
17. Simpson E, Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957–2019. Front Immunol [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2022];10(1246):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/71887/2/Bone%20Marrow%20Transplantation%201957-2019.pdf>
18. Morgan RA, Gray D, Lomova A, Kohn DB. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Progress and Lessons Learned. Cell Stem Cell [Internet]. 2017 [citado 14 Sep 2022];21(5):574–90. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1934590917304277?token=96F959BBA2F9B096906F5D960A447E570B4FCE39762D610C1C28AFBEA24E5CA4906258F3EFAAAF4E6362AEB1E48D279D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220915175917>
19. Rai R, Romito M, Rivers E, Turchiano G, Blattner G, Vetharoy W, et al. Targeted gene correction of human hematopoietic stem cells for the treatment of Wiskott - Aldrich Syndrome. Nat Commun [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2022];11(1):1–15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17626-2.pdf>
20. Moreno AD, Lamsfus Calle A, Raju J, Antony JS, Handgretinger R, Mezger M. CRISPR/Cas9-modified hematopoietic stem cells—present and future perspectives for stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2022];54(12):1940–50. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0510-8>
21. Zeng J, Wu Y, Ren C, Bonanno J, Shen AH, Shea D, et al. Therapeutic base editing of human hematopoietic stem cells. Nat Med [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2022];26(4):535–41. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0790-y>
22. Martell Martorell LC, Leyva Perdomo Y, Larduet Hernández L. El trasplante de médula ósea autólogo con melfalán desde la óptica de enfermería. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 14 Sep 2022];36(Supl.):14. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/665/854>
23. Antony JS, Ashqul Haque AKM, Lamsfus Calle A, Moreno AD, Mezger M, Kormann MSD. CRISPR/Cas9 system: A promising technology for the treatment of inherited and neoplastic hematological diseases. Adv Cell Gene Ther [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2022];1(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acg2.10>



24. Colunga Pedraza PR, Colunga Pedraza JE, Bugarin Estrada E, Yáñez Reyes JM, Gutiérrez Aguirre CH. Complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Rev Hematol Mex [Internet]*. 2018 [citado 14 Sep 2022];19(4):215–30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184e.pdf>
25. Mesples A, Zhang Y, Hu X. Long Term Benefit of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation without Immunosuppression in Chronic Type 1 Diabetic Patients. *Stem Cell Discov [Internet]*. 2020 [citado 14 Sep 2022];10(1):1-14. Disponible en: [https://www.scirp.org/pdf/scd\\_2020121015425802.pdf](https://www.scirp.org/pdf/scd_2020121015425802.pdf)
26. Laval B de, Maurizio J, Kandalla PK, Brisou G, Simonnet L, Huber C, et al. C/EBP $\beta$ -Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells. *Cell Stem Cell [Internet]*. 2020 [citado 14 Sep 2022];26(5):657-74. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1934590920301065?token=1EA016B649D6FAEAB-5DEBF0D2B0E895DF4F4926116BA795BC998B540B16D48177D8D4D9CC72FCD438728D672B92A2B8C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220915184216>
27. Khavinson VK, Kuznik BI, Trofimova SV, Volchkov VA, Rukavishnikova SA, Titova ON, et al. Results and Prospects of Using Activator of Hematopoietic Stem Cell Differentiation in Complex Therapy for Patients with COVID-19. *Stem Cell Rev Rep [Internet]*. 2021 [citado 14 Sep 2022];17(1):285–90. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877506/pdf/12015\\_2020\\_Article\\_10087.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877506/pdf/12015_2020_Article_10087.pdf)
28. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ILL COVID-19 patients: The case for compassionate use. *Pain Physician [Internet]*. 2020 [citado 14 Sep 2022];23(2):71-84. Disponible en: [http://sah.org.ar/pdf/covid-19/2020\\_23\\_E71-E83.pdf](http://sah.org.ar/pdf/covid-19/2020_23_E71-E83.pdf)
29. Sahu KK, Siddiqui AD. A review on recipients of hematopoietic stem cell transplantation patients with COVID-19 infection. *Ther Adv Infect Dis [Internet]*. 2021 [citado 14 Sep 2022];8(1):[aprox. 8 p]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111517/pdf/10.1177\\_20499361211013252.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111517/pdf/10.1177_20499361211013252.pdf)