

# El estado del arte de la terapia de células madre

Gonzalo Grebe Barros<sup>1</sup>

1. Asesor de Dirección del Instituto de Salud Pública de Chile.

Correspondencia a: Gonzalo Grebe, gonzalo.grebe@ispch.cl

La presente comunicación no pretende ser exhaustiva en lo que respecta a los formidables avances en el conocimiento especialmente científico básico en células madre. Así dicho, nos hemos centrado en lo que hoy se puede avalar como tratamientos eficaces en enfermedades específicas y señalar que en un sin número de patologías y de aplicaciones hoy existentes, aún no hay claras evidencias que demuestren su calidad, eficacia y seguridad.

Enfermedades como el Cáncer, Diabetes, Isquemia crítica crónica, Infarto del miocardio, Parkinson, Insuficiencia Cardíaca, Osteoartritis, Daño hepático crónico, degeneración macular etc., están siendo motivo de estudio en la búsqueda de una alternativa a la mejora de la salud de estos pacientes (1).

Así, en las últimas décadas las células madre han entusiasmado al mundo científico y a las personas con la esperanza de que se conviertan en una herramienta eficaz y eficiente en el campo de la medicina regenerativa.

Por otro lado el marketing de prácticas con células madre, sin evidencia científica, es especialmente preocupante en los casos de pacientes con enfermedades o lesiones graves y que viajan a otro país (turismo médico) o bien localmente se someten a tratamientos supuestamente basados en “terapias” o “curaciones” que caen fuera de la esfera de una práctica médica estándar (2,3).

Las clínicas que divulgan el uso de células madre con interés comercial, han sido ampliamente divulgadas en la prensa y operan extensamente en el mundo sin ninguna limitación o regulación. Esta industria comercial de células madre no regulada, no solamente es poten-

cialmente riesgosa para el ser humano sino que también dificulta la realización de estudios de terapia de células madre en ensayos clínicos (2).

Si bien las células madre derivadas de sangre periférica o médula hematopoyética su seguridad y eficacia están bien establecidas para aliviar o incluso curar enfermedades muy bien definidas, cada vez más se utilizan células madre somáticas (mesenquimales) provenientes de tejido adiposo o de otras fuentes para tratar múltiples enfermedades ortopédicas, neurológicas y cardiovasculares bajo la afirmación de una supuesta y revolucionaria capacidad para sanar, lo que aún no está sustentado en una evidencia convincente originada en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

La existencia de enfermedades aún incurables y la divulgación de terapias potencialmente salvadoras en base a células madre somáticas, han facilitado su aplicación por parte de algunos profesionales de la salud como “terapias milagrosas” a pacientes que están dispuestos a todo con tal de recuperarse (4). Para algunos esta opción es la única que ofrece esperanzas a pacientes con enfermedades para las cuales todavía no hay cura posible, a pesar que su efectividad es incierta, su aplicación muy onerosa como también tiene un elevado beneficio económico a los especialistas que la aplican.

En general la ISSCR (International Society for Stem Cell Research) condena el uso de células madre sin evidencia científica o sus derivados, fuera de un ensayo clínico, particularmente cuando los pacientes deben pagar por el servicio (5,6). Por su ética profesional, ningún científico o clínico deberían participar en estas actividades.

Los agentes reguladores en países donde se ofrecen estas terapias ilegítimas, tienen la responsabilidad de prevenir la explotación de los pacientes y si fuese necesario, cerrar clínicas fraudulentas y llevar a cabo acciones disciplinarias contra aquellas clínicas que estén involucradas (7).

La mayor parte de las células madre son productos novedosos, en que los científicos y clínicos no tienen una gran experiencia en tratamiento de pacientes. Todos los productos basados en células son y presentan nuevos retos en su procesamiento, producción y preparación. Aún no se han delineado todos los procedimientos estándares posibles para procesar estas células. Así, los productos mínimamente manipulados, como células mantenidas en cultivo por cortos períodos de tiempo, normalmente menos de 48 horas en condiciones de no-proliferación, requieren caracterizaciones menos tediosas y controles, que los productos celulares sometidos a extensas manipulaciones *ex vivo* (5). Se considerarán también condiciones y controles diferentes dependiendo de la fuente de células (autólogas o alogénicas), su potencial diferenciación (unipotente frente a multipotente), indicación de uso (para funciones homólogas frente a no homólogas), persistencia en el paciente e integración de las células en tejidos y órganos (encapsulación por ejemplo) (5).

Tanto científicos como clínicos que dirigen investigaciones con células madre, deberán asegurar que el material biológico humano ha sido obtenido de acuerdo con los principios aceptados de ética de la investigación (4). Además, según la normativa que regula la obtención de sangre, tejidos y órganos con las consideraciones adicionales específicas de la derivación de células humanas embrionarias.

El propósito de los estudios preclínicos es generar las evidencias de la seguridad del producto y establecer pruebas de concepto para el efecto terapéutico deseado. Así, antes de iniciar un estudio clínico con células madre en humanos, se debiera tener evidencias sólidas en modelos apropiados *in vitro* y/o en modelos animales similares que avalen los posibles resultados de una respuesta clínica positiva. Es un principio básico que los estudios preclínicos deben ser sometidos al criterio riguroso e independiente de evaluadores, y a controles reguladores antes de iniciar un ensayo clínico.

La integración fisiológica y reconstitución tisular estable son hitos de la terapia basada en células madre para la mayoría de sus aplicaciones a enfermedades. Por lo tanto, los estudios preclínicos deberán demostrar pruebas de concepto sólidas para un determinado efecto terapéutico.

En este contexto, hay quienes afirman que las células madre somáticas tienen una capacidad única para restaurar la salud, porque son capaces de percibir el ambiente donde se implantan y diferenciarse allí para reparar el tejido dañado, a pesar de que hasta ahora no hay pruebas científicas que respalden este argumento (8). Así, el mayor desafío ha sido la obtención de un número adecuado en calidad y cantidad de células madre somáticas. En los estudios iniciales se usó células obtenidas de gelatina de Wharton's, médula ósea y tejido adiposo.

Se demostró que células obtenidas de tejido adiposo tenían múltiples ventajas. En el caso de la médula ósea el porcentaje de células somáticas era de 0.001% a 0.004% de las células nucleadas. En contraste, las células somáticas representan aproximadamente el 2% de las células nucleadas de la grasa lipo aspirada (9). Así 1ml de médula ósea contiene entre 100 a 1000 células madre somáticas, 1 gramo de grasa contiene aproximadamente 5000 células madre. Además la médula ósea puede ser obtenida en cantidades limitadas, el tejido adiposo generalmente está disponible en abundancia. De esta manera, se puede estimar que la vía preferente de obtención de células madre somáticas sería el tejido adiposo, para la terapia experimental con células madre somáticas ya sea para afecciones hepáticas u otras (9).

Otro punto importante a considerar es la dosis de células madre somáticas "adecuada" a administrar para su uso clínico, la cual debiera ser de  $1 \times 10^8$ . Según autores se requieren 20 kg. de tejido adiposo para aislar esta cantidad (9). Para resolverlo se requiere realizar una expansión de la población celular extraída y aislada mediante cultivo celular del tejido lipo aspirado que se logra expandir a  $10^3$  después de cuatro pasajes durante 14 días (9).

En el caso de afecciones neurológicas, en estudios de Fase I/II trasplantando células madre somáticas a

pacientes portadores de esclerosis lateral amiotrofia (ELA) se ha demostrado que no tiene efectos colaterales indeseables y sería efectivo en disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad (10). En la enfermedad de Parkinson (EP), caracterizada por la reducción de neuronas dopaminérgicas en el núcleo estriado que se traduce en una disminución del control y capacidad motora. Usando un modelo de EP en rata, se ha demostrado que el trasplante de células fetales que expresan serotonina podría constituir una opción de tratamiento futuro (10,11).

Al inicio, las investigaciones sobre el comportamiento y características de las células madre somáticas, dependieron del uso de células madre extraídas de embriones humanos lo que provocó un gran dilema ético, científico y religioso (4). Este dilema fue superado con la introducción de las induced Pluripotential Stem Cells (iPS), generadas de otras células madre adultas, que fueron descubiertas por el científico japonés Shinya Yamanaka (12).

Yamanaka junto al británico John Bertrand Gurdon, obtuvieron el Premio Nobel de Medicina el año 2012 por su investigación y descubrimiento de las células iPS que poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado. El año 2006 en su laboratorio logró generar in vitro este tipo de células con características que hasta entonces eran exclusivas de células embrionarias. Sus primeros resultados los obtuvieron a partir de células adultas de piel de ratones, y el año 2007, obtuvo con éxito similares resultados al generar células iPS a partir de células de piel humana (12).

Al año 2015, algo más de una década desde el descubrimiento de Yamanaka (13) más de 5400 artículos relacionados se han publicado. Inicialmente muchos investigadores creyeron que la terapia regenerativa, usando células diferenciadas desde células iPS serían reconocidas como propias si eran implantadas en el donante original, eliminando así la necesidad de inmunosupresión prolongada. Sin embargo, estudios posteriores en animales han demostrado algún grado de inmunogenicidad por parte de células iPS, significando que estas pueden ser reconocidas y destruidas por el sistema inmune del hospedero. Por otro lado, el primer ensayo clínico humano en Japón, usando iPS derivada de células del epitelio retinal pigmentado,

para tratar la degeneración macular relacionado a la edad, dio la oportunidad para evaluar tanto su eficacia, como también observar resultados negativos (8).

Sin duda el uso de iPS constituye un modelo atractivo para modelar variantes genéticas para estudiar las consecuencias moleculares en un tipo celular. La tecnología iPSC reprograma una célula somática madura en una célula madre pluripotencial, que conserva las características genéticas del paciente. Estas células iPS entonces, pueden diferenciarse en múltiples diferentes tejidos (12,14). Esto puede ser logrado mediante la edición de un nucleótido, que introduce o revierte mutaciones en iPSC, y se observará cambios en el fenotipo de célula terminal diferenciada.

En el campo de la investigación mediante iPSC los estudios en acondroplasia publicados por Yamashita (14) han sido excitantes al establecer un método que permite diferenciar iPSC en condrocitos y formar cartílago. Esta etapa era crítica para luego desarrollar protocolos de diferenciación hacia células patológicas. Así han logrado producir cartílago anormal durante la diferenciación in vitro de iPSC derivadas de pacientes con acondroplasia, comparados con controles sanos (15). Además ha demostrado que las estatinas, medicamentos de uso habitual para controlar las anomalías del metabolismo lipídico, corrige el cartílago anormal generado de las células iPSC de esta experiencia (15).

En la actualidad, células madre somáticas de médula ósea y tejido adiposo están siendo usadas para tratar múltiples enfermedades como ortopédicas y neurológicas (1,16). A menudo estas células ya sean de fuentes autólogas o alogénicas son usadas en la práctica en base a mínimas evidencias clínicas en cuanto a inocuidad y eficacia, algunas veces bajo el argumento que constituye un tratamiento revolucionario para variadas patologías o condiciones. Las células progenitoras somáticas caracterizadas por Friedenstein durante los años setenta, son un grupo de células madre adultas que fueron aisladas en primer lugar desde médula ósea y descritas como células adherentes de morfología fibroblastoide, con capacidad de diferenciación hacia distintos tipos celulares de tipo mesodérmico como pueden ser los osteoblastos, adipocitos o condrocitos (17).

El año 2006 la Sociedad Internacional de Terapia Celu-

lar propuso cuatro criterios para definir este tipo de células: capacidad para ser adherente en cultivo; expresa los marcadores CD73, CD90 y CD105 en ausencia de los marcadores hematopoyéticos CD34, CD45; capacidad de diferenciarse en condiciones estándar de cultivo en osteoblastos, condrocitos y adipocitos, como también, deben tener la capacidad de auto renovación es decir, durante la división celular solamente una de las células hijas debe sufrir la diferenciación celular; por último, capacidad clonogénica o de diferenciación hacia los tejidos de las diferentes capas embrionarias como ectodermo y endodermo (5).

A pesar de la ausencia de ensayos clínicos controlados que evidencien su eficacia y riesgos, algunos clínicos aseguran que las células madre somáticas tienen la capacidad única de reparar el daño y restablecer la salud porque tienen la capacidad de “entrar en el ambiente tisular” y diferenciarse de manera que puedan reparar el defecto. También se ha argumentado que conducir ensayos controlados y seguir estándares regulatorios para estas terapias promisorias es tan complejo, que es preferible aceptar su uso generalizado en la práctica clínica mientras se desarrollan los ensayos clínicos controlados que al final garanticen su eficacia y se conozcan sus posibles riesgos. Quienes han realizado estas propuestas aseguran que la terapia con células madres es inocua, particularmente si las células tienen origen autólogo (1).

Como hemos señalado la reconstitución hematopoyética y unas pocas indicaciones bien establecidas, el aseverar que las células madre mesenquimales son intrínsecamente capaces de asentarse en el medio ambiente en que han sido inyectadas y adquirir la función que requiere reparar o reemplazar, ya sea cartílago de rodilla dañado, o déficit neurológico, no tiene alguna base científica sólida en humanos. Los datos publicados se refieren mayoritariamente a pequeños ensayos no controlados, frente a unos pocos ensayos controlados y randomizados que no siempre han demostrado la efectividad de los tratamientos de células madre, aún en algunos estudios en condiciones bien sistematizadas tales como en insuficiencia cardíaca y en la enfermedad de injerto versus huésped.

Las revisiones de la literatura recogidas por la Cochrane Heart Group, (2015) (18) referentes a tratamiento

con células madre en el Infarto Agudo de miocardio sugieren que hay evidencias insuficientes para un efecto beneficioso, si bien estas conclusiones provienen de ensayos pequeños que no demuestran diferencias relevantes con grupos control, es necesaria la realización de más estudios. Con respecto a la insuficiencia cardíaca crónica, la Cochrane Heart Group (2016) (19), en una revisión sistemática y meta análisis muestra evidencias de baja calidad, que las células madre derivadas de médula ósea reducen la mortalidad, mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un seguimiento a corto y largo plazo, reducen la incidencia de Infarto agudo de miocardio no fatal y que mejora la clasificación funcional según la Asociación Cardiovascular de Nueva York en estos pacientes.

La literatura está saturada de experiencias terapéuticas basadas en opiniones de expertos con la aceptación del paciente, que finalmente han demostrado la ineffectividad o riesgos frente a ensayos bien controlados de terapia estándar. Una de las más desafortunadas aventuras en tiempos contemporáneos fue el uso de células madre autólogas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, que se demostró ser ineffectivo, costoso y riesgoso.

La inocuidad de la terapia en indicaciones diferentes a la reconstitución hematopoyética aún no puede ser garantizada. En un caso reciente, un paciente fue tratado con múltiples inyecciones de células madres alogénicas de diferentes fuentes con la intención de reducir el déficit neurológico secundario a un infarto por obstrucción de la arteria cerebral media. Estas inyecciones se asociaron al desarrollo de una lesión glioproliferativa que lo condujo a la paraplejía que finalmente requirió Radioterapia (20).

Aunque las células madre autólogas pueden aparentemente ser inocuas sin complicaciones, se han reportado efectos adversos. Células madre autólogas inyectadas en un riñón de un paciente en insuficiencia renal secundaria a lupus eritematosos sistémico se ha asociado con el desarrollo de tumor angiomioproliferativo que motivó la nefrectomía (8).

En otra experiencia, las células madre autólogas derivadas de tejido adiposo e inyectadas en el humor vítreo en los ojos de pacientes portadores de degenera-

ción macular, se asoció a empeoramiento de la visión en que dos pacientes fueron declarados legalmente ciegos (8).

Aparentemente la terapia con células madre se debe asociar a una mayor frecuencia de efectos adversos, los que generalmente no son reportados dado que estas terapias son también administradas fuera de investigaciones clínicas.

Las células de mamíferos están compuestas de decenas de miles de proteínas, lípidos, carbohidratos y otras moléculas, todas ellas interactuando de manera compleja. Este problema es desafiante y dificulta el poder predecir el comportamiento celular a priori, al ser integradas a un nuevo ámbito y sólo datos empíricos documentan previamente su inocuidad.

La célula madre posee la capacidad de proliferación y diferenciación a múltiples líneas celulares, como también una función trófica que facilita la reparación tisular y de órgano. En el caso de células madre usadas para la reparación cardíaca comprenden: células madre de médula ósea no fraccionada y células mononucleares; células madre somáticas, células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales, células progenitoras miocárdicas, mioblastos esqueléticos, cardiomiocitos fetales y células madre embrionarias. Cada tipo celular tiene sus ventajas y desventajas en su aplicación como terapia celular (21).

Las aplicaciones terapéuticas de células madre en el paciente requieren de una minuciosa selección basada en el potencial de diferenciación, la relativa facilidad de seleccionarla, la capacidad de alcanzar una alta concentración y su potencial expansión in vivo.

Por ejemplo, las células madre mioesqueléticas (SkMbs) son aisladas de biopsias musculares y expandidas in vitro; las células madre endoteliales (EPCs) se ha demostrado que tienen mayor potencial para la angiogénesis y pueden aislarse desde la sangre. Las células madre cardíacas pueden ser aisladas de biopsias, expandidas clonalmente in vitro y diferenciadas en cardiomiocitos. La médula ósea contiene una población heterogénea que incluye ya células diferenciadas y células madre, tales como hematopoyéticas (HSCs), somáticas (MSCs) y células madre endoteliales (EPCs). Debido a su fácil extracción y procesamiento como

también su capacidad de transdiferenciarse a células miocárdicas o vasculares, ha sido la más usada en los ensayos clínicos (21).

Los resultados de los ensayos clínicos de terapias celulares en insuficiencia cardíaca han sido controversiales, en parte dado la falta de uniformidad metodológica, la incertidumbre sobre los mecanismos reparativos de las células madre, las interrogantes sobre el uso de la población celular más apropiada, el método de administración más apropiado y momento de aplicación, como también la baja sobrevivencia de las células madre e injerto especialmente en un ambiente patológico, lo que en general es reconocido como el mayor impedimento para cualquier forma de terapia celular. Ciertamente, el microambiente de la falla cardíaca consta de un medio hipóxico, más los factores estresantes de inflamación y de oxidación, que alteran la sobrevivencia de las células trasplantadas (22).

Aunque la diferenciación de las células madre a cardiomiocitos se ha observado en ciertas circunstancias experimentales, los beneficios reparativos predominantes serían consecuencia de mecanismos paracrinos que promueven la angiogénesis, la sobrevivencia celular, la diferenciación de células del huésped y modulan la respuesta inmune. Por lo tanto, para maximizar la funcionalidad reparativa, la manipulación ex vivo de las células madre mediante medios físicos, genéticos y farmacológicos se han propuesto como medios promisorios para permitir a estas células desarrollarse en el microambiente isquémico (22,23).

Las células madre somáticas son las que más frecuentemente se han empleado en la terapia celular para afecciones cardíacas dado su fácil aislamiento, su rápida expansión y seguridad. Tienen la potencialidad de diferenciarse en osteoblastos, condrocitos, miocitos, fibroblastos, adipocitos y otros fenotipos mesenquimáticos. También tienen efecto inmunosupresor permitiendo trasplantes alogénicos exitosos. Así, existen varias publicaciones que han demostrado mejor recuperación de la función ventricular después del infarto del miocardio en modelos animales, como también en algunos ensayos clínicos (19,24).

Sin embargo, la terapia con células madre somáticas tiene la fatal limitación de la escasa viabilidad de ellas



después de ser aplicada. Sólo el 5% de las células sobreviven a los 14 días en el corazón infartado de cerdo; y en el corazón dañado de rata menos del 0.5% a los 4 días (21).

La muerte de las células madre al ser implantadas puede comenzar aún en la etapa de preparación, ya que su crecimiento es dependiente en gran parte del ambiente de origen lo que se modifica en la preparación del inóculo. La adhesión de las células madre a la matriz es predominantemente vía moléculas integradoras que reprimen señales apoptóticas, mientras que la separación de la matriz tiene un efecto contrario (21). Este efecto es complementado por el microambiente hostil del miocardio dañado que comprende la deprivación de nutrientes y oxígeno, la desregulación de los mediadores inflamatorios y el bajo pH lo que conduce a una baja sobrevivencia celular. Más aún el daño miocárdico provoca una respuesta inflamatoria que integra neutrófilos y macrófagos los que producen citoquinas inflamatorias que influyen también en la muerte celular (22).

Las tesis originales indicaban que el efecto beneficioso sería resultado de las células madre administradas y su diferenciación en el miocardio del receptor. En cambio, en la actualidad comprendemos que los escasos efectos beneficiosos o ninguno, serían más bien las moléculas paracrinas producidas por las células madre, responsables de los efectos de reparación funcional y que estas biomoléculas también reducen la muerte celular de los cardiomiocitos y otras células, beneficiando el tejido dañado del receptor. Sabemos que las células madre secretan una variedad de citoquinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular que se comportan como autocrinas o paracrinas (22).

La osteoartritis es una patología degenerativa dolorosa que afecta a millones de pacientes. Los principales tratamientos se centran en el alivio sintomático o en el costoso reemplazo de rodilla que sigue cuando la terapia sintomática ha fracasado. Ha habido numerosos reportes en base a terapia con plasma rico en plaquetas y células madre somáticas orientados a la reducción y alivio del dolor articular (25,26).

Las células madre somáticas, además de su potencial

condrogénico, tienen un mecanismo de acción que incluye efectos tróficos e inmunomoduladores. Si bien el efecto terapéutico preciso no ha sido clarificado, su uso en la práctica clínica se ha incrementado dramáticamente y el concentrado de médula ósea puede representar la forma más inocua y fácil de obtener. Es muy interesante la experiencia publicada por la Clínica Mayo de un trabajo piloto con tratamiento ciego, control placebo y monitorizado por la FDA(27). En 25 pacientes se observó un efecto similar sobre el dolor, tanto en las rodillas tratadas con concentrado de médula ósea, como en las tratadas con placebo, lo que plantea interrogantes sobre el mecanismo de acción que no han sido resueltas. Existen estudios que demuestran que células de concentrado de médula ósea administradas por vía intravascular que circulan a sitios inflamatorios a distancia y se adhieren a los sitios dañados por la inflamación (27).

Las células embrionarias y células madre somáticas tienen un potencial efecto tumorigénico. Las células embrionarias forman teratomas cuando son inyectadas en ratas, y células madre neurales de origen murino pueden transformarse en gliomas malignos con mínimo cambios genéticos. Además, células que rápidamente se dividen en cultivo pueden adquirir mutaciones que predisponen a la transformación maligna (20).

Históricamente muchas innovaciones médicas han sido adoptadas por la práctica clínica sin un ensayo clínico formal. Algunas han sido muy significativas y han supuesto un enorme avance para el tratamiento clínico, mientras que otras han sido inefectivas o incluso perjudiciales.

En el caso de innovaciones médicas usando terapias celulares con células madre o sus derivados, su especial condición, justifica un elevado nivel de precaución. Debido a su novedad científica, pueden comportarse de forma impredecible cuando se inyectan a pacientes. Algunas pruebas médicas usando células madres, pueden inadvertidamente violar el principio ético de “no hacer daño”, produciendo más daño que beneficio (4). El mero hecho de que un procedimiento sea clínicamente innovador no califica como investigación clínica. Esta última persigue producir conocimiento general sobre nuevos tratamiento con células o con drogas o nuevas aproximaciones a la cirugía.

En contraste, la innovación médica, no está diseñada para producir un conocimiento global, sino tiene por objeto generar nuevas formas de cuidados médicos que tengan posibilidad razonable de éxito, para pacientes con pocas o no adecuadas alternativas médicas. Su principal objetivo es mejorar la condición individual del paciente. La innovación médica con células madre somáticas, si bien no es considerada investigación propiamente dicha, debiera igualmente estar sujeta a revisiones científicas y éticas y a la adecuada protección del paciente (28).

En el escenario actual es fundamental crear un clima favorable para la inversión, innovación y la creación de un marco económico y jurídico estable. Por ello es importante dar a conocer la normativa que permita la traslación de las investigaciones básica realizadas en laboratorios de investigación a la clínica y llevada a cabo en laboratorios específicos para la producción celular.

Actualmente, la mayoría de las producciones medicinales de terapias avanzadas están dirigidas a la producción de células humanas, enmarcándose en el ámbito no de la comercialización sino de I+D+I. Por otro lado, los primeros pasos en el desarrollo de las terapias avanzadas se enmarcan en la investigación básica y preclínica, sobre estudios de toxicidad y evaluación de la actividad biológica.

Sea cual sea el fin, ensayo clínico o comercialización, la producción de estos medicamentos debe realizarse en un marco legislativo donde las células, genes y tejidos, con un fin terapéutico, sean considerados medicamentos. Por lo que se requiere laboratorios específicos de producción de medicamentos de terapia celular. Además se deberá regir por las normas de buenas prácticas de fabricación de medicamentos estériles.

Así, nos hemos centrado específicamente en lo que hoy se puede avalar como tratamientos con células madre eficaces en enfermedades específicas y señalar que en un sin número de patologías y de aplicaciones hoy existentes, aún no hay claras evidencias que demuestren su calidad, eficacia y seguridad.

También nos hemos detenido para destacar la existencia de empresas de salud, que hoy exponen a la sociedad nacional sus terapias con células madre sin un

claro y evidente respaldo científico experimental en situaciones de salud y también en el área cosmética, promoviendo lo que se ha denominado internacionalmente el “turismo de células madre” (3).

Es muy entendible que en la sociedad exista una gran esperanza sobre el potencial efecto de las terapias con células madres para mejorar, recuperar la salud de pacientes y curación de enfermedades. Pero eso no es suficiente.

Sin embargo para avanzar y mantener el entusiasmo y responder adecuadamente a las esperanzas de la sociedad y pacientes en este campo emergente, se debiera conocer y entender los riesgos y beneficios después de realizar los procesos terapéuticos basados en los conocimientos científicos. Si no contamos con las evidencias generadas de ensayos terapéuticos serios y con base científica que sustenten el avance de la medicina, no veremos a la terapia de células madres en su total y real potencialidad.

## Referencias Bibliográficas

1. Andrews PW, Ben-David U, Benvenisty N, Coffey P, Eggen K, Knowles BB, et al. Assessing the Safety of Human Pluripotent Stem Cells and Their Derivatives for Clinical Applications. *Stem Cell Reports*. 11 de julio de 2017;9(1):1-4.
2. Pamo-Larrauri JM. Riesgo y seguridad de la terapia avanzada. *An Real Acad Farm*. 2014;80(4):683-93.
3. Ventura-Juncá P, Erices A, Santos MJ. Turismo con células madre y requisitos para su uso clínico: desafíos bioéticos más allá del embrión. *Revista médica de Chile*. agosto de 2013;141(8):1034-40.
4. Santos MJ, Ventura-Juncá P. Bioethical aspects of basic research and medical applications of human stem cells. *Biol Res*. 2012;45(3):317-26.
5. International Society for Stem Cell Research, ISSCR. Guía para la Traslación Clínica de las Células Madre [Internet]. International Society for Stem Cell Research; 2010. Disponible en: [https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/04-isscr\\_guia.pdf](https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/04-isscr_guia.pdf)
6. International Society for Stem Cell Research, ISSCR. Guidelines for stem cell research and clinical translation [Internet]. International Society for Stem Cell Research; 2016. Disponible en: <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=4>.
7. Matesanz R, Soratti C. Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin evidencia demostrada [Internet]. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Traslante; 2012. Disponible en: [https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/04-isscr\\_guia.pdf](https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/04-isscr_guia.pdf)
8. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 2017;376(11):1007-9.
9. Lin Y-C, Harn H-J, Lin P-C, Chuang M-H, Chen C-H, Lin S-Z, et al. Commercial Production of Autologous Stem Cells and Their Therapeutic Potential for Liver Cirrhosis. *Cell Transplant*. 13 de marzo de 2017;26(3):449-60.
10. Volkman R, Offen D. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells in Neurodegenerative Diseases. *Stem Cells*. agosto de 2017;35(8):1867-80.
11. Napoli E, Borlongan CV. Cell Therapy in Parkinson's Disease: Host Brain Repair Machinery Gets a Boost From Stem Cell Grafts. *Stem Cells*. junio de 2017;35(6):1443-5.
12. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 25 de agosto de 2006;126(4):663-76.

13. Wilson KD, Wu JC. Induced pluripotent stem cells. *JAMA*. 28 de abril de 2015;313(16):1613-4.
14. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell*. 14 de junio de 2012;10(6):678-84.
15. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, et al. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature*. 25 de septiembre de 2014;513(7519):507-11.
16. Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q, Bubela T. Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*. 9 de mayo de 2017;8(5):1190-201.
17. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol*. 1976;47:327-59.
18. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 de septiembre de 2015;(9):CD006536.
19. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 de 2016;12:CD007888.
20. Berkowitz AL, Miller MB, Mir SA, Cagny D, Chavakula V, Guleria I, et al. Glioproliferative Lesion of the Spinal Cord as a Complication of «Stem-Cell Tourism». *N Engl J Med*. 14 de julio de 2016;375(2):196-8.
21. Micheu MM, Dorobantu M. Fifteen years of bone marrow mononuclear cell therapy in acute myocardial infarction. *World J Stem Cells*. 26 de abril de 2017;9(4):68-76.
22. Der Sarkissian S, Lévesque T, Noiseux N. Optimizing stem cells for cardiac repair: Current status and new frontiers in regenerative cardiology. *World J Stem Cells*. 26 de enero de 2017;9(1):9-25.
23. Ying Q-L, Smith A. The Art of Capturing Pluripotency: Creating the Right Culture. *Stem Cell Reports*. 6 de junio de 2017;8(6):1457-64.
24. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Goset C, et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res*. 27 de octubre de 2017;121(10):1192-204.
25. Fierro FA, Nolte JA, Adamopoulos IE. Concise Review: Stem Cells in Osteoimmunology. *Stem Cells*. junio de 2017;35(6):1461-7.
26. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. mayo de 2014;32(5):1254-66.
27. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. enero de 2017;45(1):82-90.
28. Hamazaki T, El Roubi N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Concise Review: Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. *Stem Cells*. marzo de 2017;35(3):545-50.