

La mucosa nasal como vía y fuente para la medicina regenerativa

Nasal mucosa as pathway and source for regenerative medicine

Prof. Dr. C. Porfirio Hernández-Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se mencionan los pilares fundamentales que sustentan a la medicina regenerativa y se señala que de ellos, sin lugar a dudas, el que más ha avanzado es el representado por las células madre, en particular las adultas, que de manera progresiva se han ido extendiendo en la práctica clínica. Se destaca que recién se ha explorado la mucosa nasal como una vía útil y sencilla para el acceso al organismo de elementos potencialmente útiles en la medicina regenerativa, y también como fuente de células madre con posibilidades de introducción en el área clínica. Se comentan las características fundamentales de la mucosa nasal, se mencionan algunos medicamentos que se han usado a través de la ruta intranasal y se refiere la posibilidad de usar esta vía para la administración de células madre que puedan ejercer sus acciones sobre el sistema nervioso central. Estos datos se complementan con los promisorios resultados que se han obtenido con el trasplante de células procedentes de la mucosa nasal

Palabras clave: mucosa nasal, medicina regenerativa, células madre, medicamentos intranasales.

ABSTRACT

The fundamental pillars of the regenerative medicine were set forth in this paper. One of the most advanced is undoubtedly the field of stem cells, particularly adult stem cells, which has progressively spread into the clinical practice. It was underlined that the nasal mucosa has been recently explored as a useful simple

pathway through which the potentially useful elements of regenerative medicine may have access to the body; and also as a source of stem cells with possibilities of being introduced in the clinical area. Comments were made on the fundamental characteristics of the nasal mucosa; some drugs that have been administered through intranasal route were mentioned together with the possibility of using this pathway for stem cells that might have their impact on the central nervous system. All these data were completed with the promising results of transplantation of stem cells from the nasal mucosa.

Key words: nasal mucosa, regenerative medicine, stem cells, intranasal drugs.

INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa no se limita al empleo de las células madre, porque también incluye la aplicación terapéutica de diversos factores solubles que intervienen en varios procesos biológicos, la terapia génica y la ingeniería de tejidos.¹ De todos estos procedimientos, sin lugar a dudas, el que más ha avanzado y en un corto tiempo es el de las células madre.

Aunque ya se han logrado importantes resultados experimentales con las células madre embrionarias y más reciente con la reprogramación de células madre adultas para la generación de células madre pluripotenciales inducidas, con características semejantes a las embrionarias,² aún falta algún tiempo para que estas células puedan ser debidamente caracterizadas y bien definida su posible potencialidad oncogénica. Por tanto, se considera que todavía no está cercano el momento de su introducción en la práctica clínica.

Por otra parte, se ha ido ampliando de manera progresiva, en general con buenos resultados, el uso terapéutico de las células madre adultas autólogas, sobre todo de las hematopoyéticas, y más reciente de las mesenquimales.^{3,4} Paralelamente se han identificando distintos tipos de células madre adultas con capacidad regenerativa, en varios tejidos del organismo. Entre ellos están: médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, gelatina de Wharton, líquido amniótico, placenta, sistema nervioso central, ojo, mucosa nasal, mucosa bucal, dientes, corazón, pulmón, tejido gastrointestinal, páncreas, hígado, riñón, endometrio, hueso, músculo, grasa, piel, folículo piloso.⁵⁻¹⁶

Asimismo, se han usado diferentes vías para su aplicación como son: local intrahística, subcutánea, intraarterial, endovenosa, intraperitoneal, intratecal, y en ocasiones, una asociación de algunas de ellas. En algunas situaciones se ha sugerido realizar una movilización endógena de las células madre autólogas procedentes de la médula ósea, mediante la aplicación de determinados factores que incrementen su concentración en la sangre periférica y faciliten su traslado hacia sitios dañados sin necesidad de ser extraídas, procesadas y administradas después.^{4,17}

Recientemente se ha explorado la mucosa nasal como otra vía de acceso al organismo, de elementos útiles de modo potencial en la medicina regenerativa y también como fuente de células madre con posibilidades de introducción en el área clínica.¹⁸⁻²¹

FOSAS NASALES

De acuerdo con sus diferentes funciones y estructuras místicas, cada cavidad nasal puede ser subdividida en 3 regiones nombradas: el vestíbulo, la región respiratoria y la región olfatoria. Estas 2 últimas integran la fosa nasal propiamente dicha.

El vestíbulo constituye la parte anterior de la cavidad nasal, y su orificio superior comunica la abertura nasal con la fosa nasal adecuada. El vestíbulo carece prácticamente de función de absorción.

Las paredes de las fosas nasales propiamente dichas están revestidas sin interrupción, por la pituitaria, denominada también mucosa nasal y mucosa olfatoria. En esta mucosa se pueden considerar 2 partes, una superior de color amarillento debido a su riqueza en terminaciones nerviosas y que se ha calificado como pituitaria amarilla u olfatoria, y una parte inferior de coloración rojiza debida a su acentuada vascularización y que corresponde a la región respiratoria, cuya función primordial es el calentamiento y la humidificación del aire inspirado; normalmente su superficie está recubierta de mucus segregado por sus células caliciformes. El mucus, junto con las partículas de polvo que se le adhieren, se desplaza hacia atrás por acción de los cilios de las células de revestimiento epitelial. La mucosa olfatoria está formada por una membrana epitelial y una lámina propia densa. En su capa superficial o epitelial tiene 3 clases de células: las epiteliales, llamadas también células de sostén o sustentaculares, las olfatorias o sensoriales y las basales.

Las células olfatorias o sensoriales (neuronas olfativas periféricas) son del tipo de las células nerviosas bipolares con un cuerpo celular y una fibra nerviosa que sale de cada extremo; una de ellas periférica muy corta de conducción sensitiva centripeta que es la dendrita y, la otra, el axón, que es una prolongación central de conducción centrífuga. Estas células destinadas a recoger las impresiones olorosas transmiten la información sensorial desde el ambiente periférico hasta el sistema nervioso central (SNC). Las finas prolongaciones constituidas por las dendritas ascienden hacia la parte superficial siguiendo las hendiduras que quedan entre las células de sostén y terminan en finísimas fibras llamadas cilios olfativos. Por su parte el axón va desde la membrana epitelial hacia la lámina propia. Los axones en la lámina propia se reúnen para formar haces de fibras nerviosas olfatorias que se extienden hasta el bulbo olfatorio. Estas fibras en su conjunto constituyen el nervio olfatorio. En el bulbo, las fibras del nervio olfatorio terminan en una arborización libre y flexuosa. La terminación de cada fibra queda incluida en una formación redondeada llamada glomérulo olfativo. En esta formación hace sinapsis con la arborización dendrítica de las células mitrales presentes en la zona interna del bulbo. Estas células mitrales, por su parte opuesta, emiten los cilindroejes que avanzan hacia la región posterior del bulbo olfatorio para constituir la cinta olfativa, que se divide en 4 raíces. Cada una de ellas sigue un trayecto especial que la conecta a uno de los 4 centros corticales: calloso, hipocámpico, temporal y orbitario, que representan los centros corticales del olfato. Desde la mucosa nasal las impresiones olfativas se trasladan a la corteza cerebral siguiendo este trayecto nervioso que en su conjunto constituye la vía olfativa²²⁻²⁴ (Fig. 1).

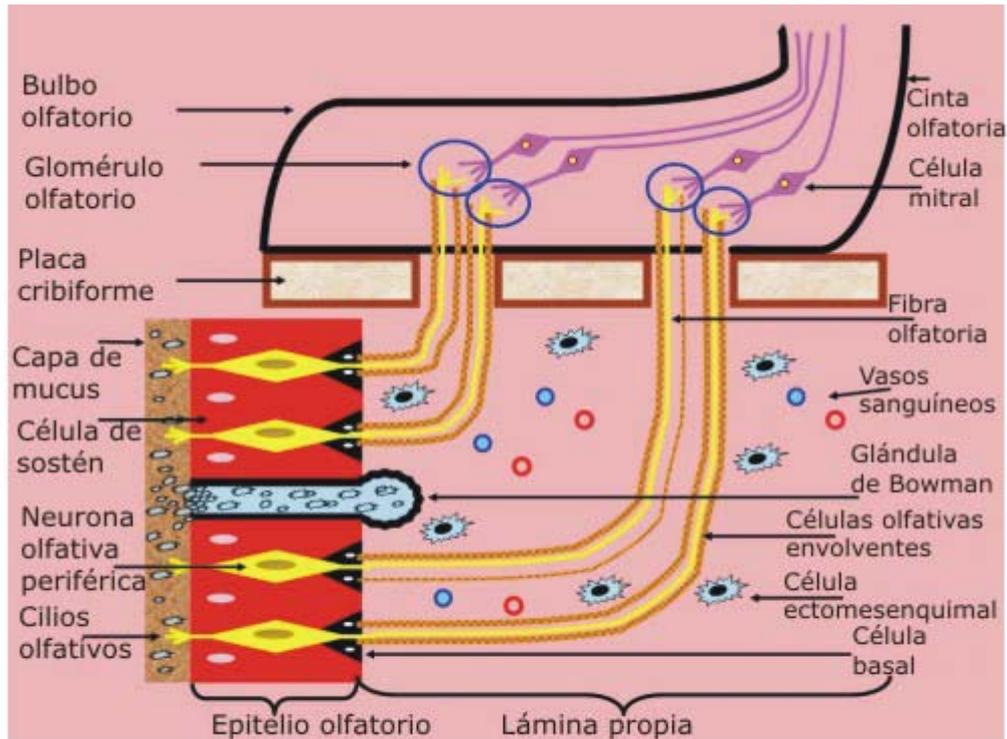


Fig. 1. Esquema representativo de la estructura de la región olfatoria de la mucosa nasal y de los elementos que en su conjunto conforman la vía olfatoria.

Se ha sugerido que las células basales son células madre que permiten reemplazar las células epiteliales perdidas al concluir su período vital o por lesiones históricas.

En la lámina propia de la región olfatoria humana, se encuentran las glándulas mucosas de Bowman que poseen unos conductos alargados y estrechos, los cuales llegan a la superficie del epitelio olfatorio y sirven para transportar la secreción glandular de mucus que humedece esta superficie y facilita la solubilización de las sustancias odoríferas. En la lámina propia hay también vasos sanguíneos y se han identificado células madre multipotentes con capacidad para diferenciarse en células neurales. Mediante el empleo de diferentes marcadores específicos, se observó que estas células madre de la mucosa nasal están muy relacionadas con las células mesenquimales de la médula ósea. Se pudo apreciar que estas células madre olfatorias presentan un alto grado de proliferación, inclinación a la diferenciación en células óseas y poca propensión a la transformación en condrocitos y adipocitos. Por las características de estas células madre olfatorias recientemente se ha propuesto llamarlas células madre olfatorias ectomesenquimales.¹⁶

Por otra parte, están las células olfativas envolventes (OEC, del inglés *olfactory ensheathing cells*), que solo se encuentran en el sistema olfativo y son células gliales, con características parecidas a las de las células de Schwann. Ellas recubren los axones de las neuronas olfativas periféricas o primarias, conformando canales perineurales continuos llenos de líquido, desde la capa epitelial hasta el bulbo olfatorio. En esta última formación se encuentran restringidas al nervio olfatorio y a los glomérulos del bulbo olfatorio donde han migrado durante su desarrollo.²⁵ Estas células retienen unas características excepcionales que favorecen la neurogénesis olfatoria, porque pueden inducir neuroprotección, engrosamiento de axones, tanto

intactos como lesionados, activación de la angiogénesis e inducción de la remielinización axonal después de lesiones desmielinizantes.²⁶ Hasta hace muy poco tiempo se pensaba que las OEC procedían del epitelio de la mucosa nasal, pero estudios recientes han sugerido que ellas provienen de la cresta neural.²⁷

La mucosa olfatoria es un tejido adulto que está durante toda la vida en continuo proceso de regeneración y reparación con la finalidad de poder mantener la integridad del sentido del olfato. Se ha planteado con un criterio integral que cuando las neuronas sensitivas del epitelio olfatorio mueren, ellas son reemplazadas por la proliferación de células madre asistidas por las OEC.

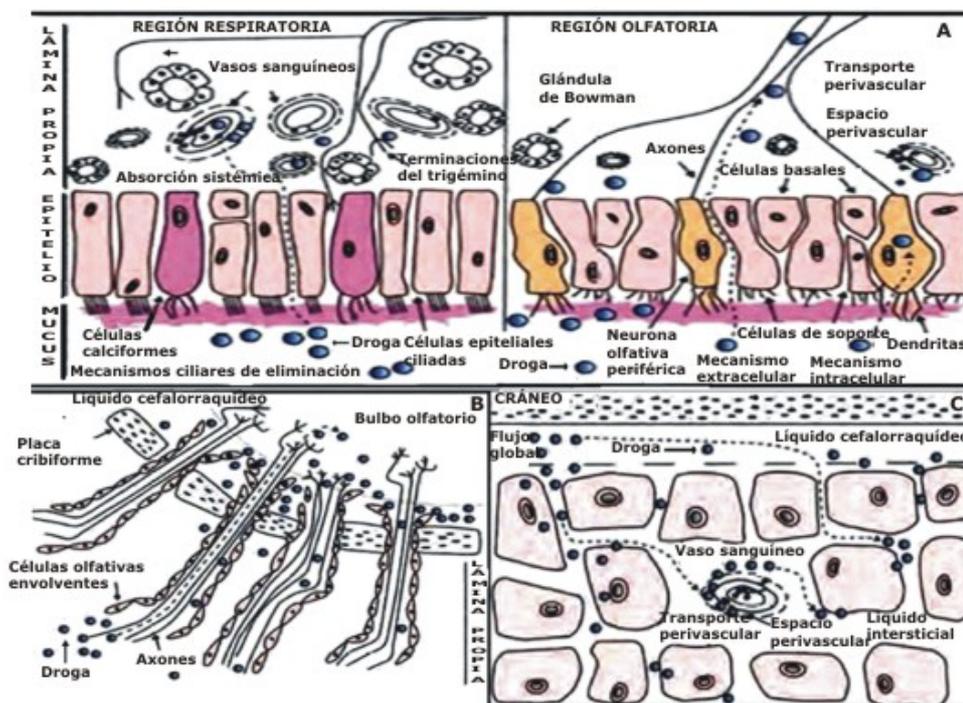
Los nervios olfatorios y trigéminos inervan la cavidad nasal y proporcionan una conexión directa con el SNC. El trigémino no aporta ramas a la región olfatoria pero inerva el epitelio respiratorio y el vestíbulo de la cavidad nasal, también establece conexión con el SNC, especialmente con la región caudal del cerebro, el tallo cerebral y la médula espinal, y transmite la información sensorial desde la cavidad nasal hasta estas regiones.²²

Todo esto le da a la mucosa nasal unos atributos anatómicos y fisiológicos muy particulares, que facilitan introducir en el organismo medios terapéuticos que pueden alcanzar el SNC después de la instilación nasal, y de esta forma eludir la barrera hematoencefálica. En la región olfativa se pueden producir mecanismos de transporte intracelulares, extracelulares y perivascuales. La ruta intracelular hacia el SNC se hace a través de la captación de las drogas por las dendritas de las neuronas olfativas, por pinocitosis o por simple difusión, y posterior traslado por el nervio olfatorio. El mecanismo de transporte extracelular o paracelular facilita el paso de la droga entre las células del epitelio nasal y su rápida entrada en los canales perineurales, creados por las OEC que rodean a las ramas del nervio olfatorio y de esta forma, alcanza al LCR y al bulbo olfatorio. Las drogas pueden también llegar a la circulación sistémica mediante su absorción a través de la amplia red capilar existente en la mucosa nasal. Es posible la asociación de algunos de estos mecanismos.^{22,28}

Desde el LCR las drogas se pueden mezclar con el líquido intersticial presente en el cerebro que facilita su distribución por todo este órgano; además, ellas pueden entrar en los espacios perivascuales existentes en la mucosa nasal y en el tejido cerebral para distribuirse rápido en todo el SNC (Fig. 2).

Administración de medicamentos por vía intranasal

En los últimos años la administración intranasal se ha ido convirtiendo en una opción muy atractiva para el empleo de diversos agentes terapéuticos, debido a la facilidad para su acceso y la efectividad que se ha logrado. Es una vía de administración simple, porque la aplicación medicamentosa no resulta molesta para el enfermo y se puede emplear para obtener acciones locales y en muchos casos también, sistémicas. Además, se evita la degradación que podría tener el medicamento en el tracto gastrointestinal y los cambios metabólicos que pudieran ocurrir en el hígado.^{18,19}



A (imagen izquierda): transmisión de la información hacia el sistema nervioso central por las terminaciones del trigémino existentes en la región respiratoria. Las drogas pueden llegar a la circulación sistémica mediante su absorción a través de la red capilar de esta región.
 A (imagen derecha): mucosa olfatoria. Representación del mecanismo intracelular, extracelular y de transporte perivascular.
 B: tránsito de las drogas a través de los canales perineurales constituidos por las células olfativas envolventes.
 C: paso de las drogas desde el líquido cefalorraquídeo hacia el líquido intersticial cerebral, y su entrada en los espacios perivasculares después de haber alcanzado el cerebro.

Fig. 2. Representación de los diferentes mecanismos de transporte de las sustancias administradas por la vía nasal. (Figura modificada de la bibliografía 28).

Esta ruta se ha estado investigando de modo considerable para la distribución sistémica de algunos productos terapéuticos como una alternativa a la intravenosa, lo que se ha basado sobre todo en la superficie relativamente amplia de la mucosa nasal que posee zonas porosas y muy vascularizadas. Así, se ha señalado que después de la aplicación intranasal se produce una rápida absorción y distribución sistémica del producto administrado.

Entre los medicamentos aplicados por vía intranasal que se han evaluado recientemente, con posibilidades prometedoras, se encuentran los antihistamínicos para el tratamiento de la rinitis alérgica,²⁹ medicamentos potentes como el fenantano para proporcionar una rápida y efectiva analgesia,³⁰ vacunas³¹ y también se ha usado la insulina administrada en individuos sanos por una sola fosa nasal o por las dos. En este estudio se señaló que las dosis repetidas aplicadas en una sola fosa nasal intensificaban su absorción.³²

En trabajos experimentales se ha evidenciado que la insulina intranasal puede actuar sobre el péptido beta-amiloide y mejorar el estado cognitivo en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer.³³ También se ha evaluado el efecto de la oxitocina sobre la conducta social humana.²²

Como ya se comentó previamente, la vía intranasal proporciona un procedimiento práctico y no invasivo que facilita el acceso de los medicamentos al SNC en pocos

minutos. Con esto es posible prescindir de la administración sistémica y así disminuir un mayor riesgo de efectos adversos. En varios modelos animales se ha usado con éxito la ruta intranasal para hacer llegar al SNC diferentes medicamentos; entre ellos, el factor de crecimiento neural,³⁴ el factor de crecimiento similar a la insulina,³⁵ el interferón³⁶ y la eritropoyetina (EPO).^{22,37,38} Todo esto ha creado un gran interés para el empleo por esta vía de medicamentos neuroprotectores y se ha considerado que entre las estrategias actuales la más prometedora es la administración intranasal de EPO. Así se evita la barrera hematoencefálica y puede llegar al SNC más rápido que cuando se hace por administración intravenosa. Estos resultados abren nuevas perspectivas para el tratamiento de trastornos cerebrovasculares y neurodegenerativos.²²

En los últimos años, la EPO ha creado un gran interés, particularmente por sus importantes actividades no hematopoyéticas: antiapoptótica, estimuladora de las células endoteliales, angiogénica, antiinflamatoria, disminución del estrés oxidativo, y además neurogénica, neurotrófica y neuroprotectora.^{22,39}

En diferentes modelos animales de lesiones cerebrovasculares se ha evidenciado el efecto neuroprotector de la EPO humana recombinante original (EPO- rHu) o de otros tipos de EPO carentes de actividad estimuladora de la hemopoyesis, pero que retienen la acción sobre el sistema nervioso; entre ellas, la asialoeritropoyetina, la EPO carbamilada y la Epo con bajo contenido en ácido siálico que ha sido obtenida y patentada en Cuba con el nombre de NeuroEpo. A diferencia de las otras variantes, la NeuroEpo no tiene modificaciones químicas que la diferencien biológicamente de la EPO endógena.³⁸

Hasta el momento, la EPO-rHu y la NeuroEpo han sido las dos únicas formas de EPO que se han utilizado por vía intranasal.²²

Administración intranasal de células madre

Además del uso de la vía nasal para la aplicación de medicamentos, desde hace relativamente poco tiempo se ha planteado la posibilidad de emplearla también para la administración de células madre.

En una investigación reciente se pudo demostrar la eficacia terapéutica del suministro de células madre mesenquimales por vía intranasal en ratas «hemiparkinsonizadas» por la lesión unilateral de un hemisferio cerebral con 6-hidroxidopamina. Se comprobó que estas células llegaban al cerebro y se localizaban en el bulbo olfatorio, corteza, hipocampo, núcleo estriado, cerebelo, tallo cerebral y en la médula espinal. Se apreció que este proceder prevenía la disminución de los niveles de dopamina en el hemisferio cerebral lesionado, mientras que en el lesionado de los animales controles se producía una disminución significativa de la dopamina. En los animales tratados se comprobó una significativa mejoría de la función motora en la extremidad anterior "parkinsonizada" y en el hemisferio lesionado se apreció una disminución de las citocinas inflamatorias, del factor de necrosis tumoral, del interferón gamma y del factor estimulador de colonias de granulocitos y monolitos, que alcanzaron niveles similares a los presentes en el hemisferio intacto. Estos resultados estimulan la continuación de estudios evaluativos de este nuevo proceder en la enfermedad de Parkinson.^{40,41}

La administración intranasal ofrece una alternativa no invasiva para el trasplante celular al SNC y además, este método puede ser usado repetidamente con la finalidad de mejorar los resultados terapéuticos. En fecha reciente, los beneficios

del trasplante celular por vía intranasal también se han puesto de manifiesto en un modelo animal de daño cerebral isquémico neonatal.⁴²

En otra investigación reciente se ha empleado con éxito la administración de células madre mediante atomización nasal. Se señaló que una vez que las microgotas portadoras de las células madre son inhaladas a través de la nariz, la solución evade la barrera hematoencefálica y las células madre se asientan en el cerebro. Se comprobó que el uso de la enzima hialuronidasa antes de la atomización celular, aumentaba notablemente el número de células que llegaban al cerebro. La administración por este método de células madre de ratas a ratones logró que las células de las ratas se pudieran identificar en el cerebro de los ratones 1 h después de su inhalación. La repetición del experimento, pero esta vez empleando células humanas, mostró iguales resultados. Se planteó la posibilidad de que las células madre arriben al cerebro a través de la vía olfativa.²¹

Además de las investigaciones relacionadas con el empleo de la vía intranasal para la administración de medicamentos y de células madre, también se han hecho algunos trabajos destinados a evaluar el trasplante de células madre obtenidas de la mucosa nasal.

La mucosa nasal como fuente de células madre con capacidad regenerativa

En algunas investigaciones realizadas en roedores con diferentes modelos de lesiones agudas y crónicas del SNC, se observó que cuando se hacía un trasplante de tejido procedente de mucosa olfatoria autóloga o bien de OEC purificadas, se promovía un alto grado de recuperación. Sin embargo, se ha planteado que en la mucosa olfatoria, además de las OEC hay muchas otras células, entre ellas células madre, lo que dificulta la identificación precisa de la célula que interviene en la regeneración.^{26,43,44}

Estos antecedentes han llevado a la ejecución de varios ensayos clínicos en pacientes con lesiones de la médula espinal provocadas por traumatismos raquimedulares, en los que se ha observado gran variación en los resultados. Se ha señalado que este es aún un tema muy discutido, por lo que se considera necesario ampliar las investigaciones y resolver varios aspectos prácticos antes de proponer la extensión de su empleo clínico.⁴⁵

En ratas adultas en las cuales se provocó una lesión traumática parcial del nervio óptico se pudo comprobar una recuperación funcional de este nervio cuando en él se implantaron OEC. La recuperación de la función visual fue más notable cuando las células se administraron asociadas con el factor neurotrófico derivado de una línea de células gliales. Esto añade datos a las posibilidades regenerativas y neurotróficas que tiene el trasplante de estas células.⁴⁶

Otras Investigaciones recientes han evidenciado por primera vez que la inyección de células madre procedentes de la mucosa nasal, en el oído interno de ratones con pérdida de la audición neurosensorial en fase temprana, tenía la capacidad de mejorar la audición, lo que no sucedía en los animales controles. En ningún momento la mejoría alcanzó los niveles de audición normal. Los ratones empleados tienen una pérdida de la audición muy similar a la sordera infantil de los humanos.

Se plantea que al parecer las células administradas liberan sustancias solubles que contribuyen a preservar la función de las células cocleares por un proceso paracrino sin que se produzca una implantación de las células madre en el tejido del oído interno. Esta actividad está incluida dentro de los posibles mecanismos de acción de

las células madre.^{1,47,48} También se ha señalado que la implantación de células madre podría contribuir a mejorar la hipoacusia inducida por ruidos.⁴⁹ Estos resultados abren promisorias perspectivas para introducir este proceder en la prevención y el tratamiento de la pérdida de la audición en los seres humanos.

En otro estudio efectuado en un pequeño número de pacientes con cicatrices en la superficie ocular, se hizo el trasplante de mucosa nasal autóloga en el sitio de la lesión, después de retirar el tejido cicatricial. En todos los pacientes se logró una recuperación de la estabilidad de la superficie ocular sin manifestaciones secundarias importantes. Estos resultados merecen ser confirmados en estudios con una mayor casuística, por la repercusión que este método pudiera tener en la optimización del tratamiento de pacientes con lesiones de la superficie ocular.⁵⁰

Toda la información que se ha aportado muestra la importancia que se está dando al uso de la mucosa nasal como una vía útil y sencilla para la administración de medicamentos que de otra forma requerirían una ruta más compleja o riesgosa; y también para la aplicación de células madre que puedan ejercer sus acciones sobre el SNC. Además, esto se complementa con los promisorios resultados que se han obtenido con el trasplante de células procedentes de la mucosa nasal. Todos estos avances, en su conjunto, destacan la relevancia que la mucosa nasal puede adquirir en el campo de la medicina regenerativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2009[citado 12 Abr 2011];25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es
2. Lavaut-Sánchez K, Hernández-Ramírez P. Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010[citado 01 Abr 2011];26(4):293-305. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2892010000400005&lng=es
3. Hemmat S, Lieberman DM, Most SP. An introduction to stem cell biology. Facial Plast Surg. 2010 Oct;26(5):343-9.
4. Hernández P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2006 [citado 21 Abr 2011];22(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es
5. Nekanti V, Rao VB, Bahirvani AG, Jan M, Totey S, Ta M. Long-term expansion and pluripotent marker array análisis of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem-cells. Stem Cell Dev. 2010;19(1):117-30.
6. Kuçi S, uCCI Z, Latifi-Pupovci H, Niethammer D, Handgretinger R, Schumm M, et al. Adult stem cells as an alternative source of multipotential (pluripotential) cells in regenerative medicine. Curr Stem Cell Res Ther. 2009;4(2):107-17.

7. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: hype and reality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;369-91.
8. Prosper F, Verfaillie CM. Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar* 2003;26(3):345-56.
9. Morris RJ, Liu Y, Marles L, Yang Z, Trempus C, Li S, et al. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol*. 2004;22(4):411-7.
10. Mina M, Braut A. New insight into progenitor/stem cells in dental pulp using Col 1a1-GFP transgenes. *Cells Tissues Organs*. 2004;176(1-3):120-33.
11. Hernández P. Medicina Regenerativa y enfermedades renales. En: Arce Bustabad S, editor. *Trasplante renal y enfermedad renal crónica. Sistemas de leyes integradoras*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2009. p. 298-323.
12. Garrido C. Estado actual de la investigación con células madre. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:552-8.
13. Musina RA, Belyavski AV, Tarusova OV, Solovyova EV, Sukhikh GT. Endometrial mesenchymal stem cell isolated from the menstrual blood. *Bull Exp Biol Med*. 2008;145(4):539-43.
14. Huang YC, Yang ZM, Chen XH, Tan MY, Wang J, Li XQ, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from human placental decidua basalis and resistance to hypoxia and serum deprivation. *Stem Cell Rev*. 2009;5(3):247-55.
15. Cervelló I, Simón C. Somatic stem cells in the endometrium. *Reprod Sci*. 2009;16(2):200-5.
16. Delorme B, Nivet E, Gaillard J, Häupl T, Ringe J, Devèze A, et al. The human nose harbours a niche of olfactory ecto-mesenchymal stem cells displaying neurogenic and osteogenic properties. *Stem Cells Dev*. 2010;19(6):853-66.
17. Caplan I. Mesenchymal stem cells: Cell based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng*. 2005;11(7-8):1198-211.
18. Türker S, Onur E, Ozer Y. Nasal route and drug delivery systems. *Pharm World Sci*. 2004;26(3):137-42.
19. Bitter C, Suter-Zimmermann K, Surber C. Nasal drug delivery in humans. *Curr Probl Dermatol*. 2011;40:20-35.
20. Radtke C, Wewetzer K. Translating Basic research into clinical practice or what else do we have to learn about olfactory ensheathing cells? *Neurosci Lett*. 2009;456(3):133-6.
21. Danielyan L, Schafer R, von Ameln-Mayerhofer A, Buadze M, Geisler J, Klopfer T, et al. Intranasal delivery of cells to the brain. *Eur J Cell Biol*. 2009;88(6):315-24.
22. Genc S, Zadeoglugary Z, Oner Mg, Genc K, Digicaylioglu M. Intranasal erythropoietin therapy in nervous system disorders. *Expert Opin Drug Delivery*. 2011;8(1):19-32.
23. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH II. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci*. 2010;99(4):1654-73.

24. Ham AW. Tratado de Histología. 5ª ed. La Habana: Instituto del Libro; 1968. p. 685-710, p. 899-994.
25. Blanchart A, Martín-López E, De Carlos JA, López-Mascaraque L. Peripheral contributions to olfactory bulb cell populations (migration toward the olfactory bulb). *Glia*. 2011;59(2):278-92.
26. Richter MW, Roskams AJ. Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *Exp Neurol*. 2008;209(2):353-67.
27. Barraud P, Seferiadis AA, Tyson LD, Zwart MF, Szabo-Rogers HL, Ruhrberg C, et al. Neural crest origin of olfactory ensheathing glia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(49):21040-5.
28. Dhuria SV, Hanson LR, Frey II WH. Intranasal delivery to the central nervous: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci*. 2010;99(4):1654-73.
29. Kaliner M A, Berger W E, Ratner P H, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(2 Suppl):S6-S11.
30. Saunders M, Adelgais K, Nelson D. Use of intranasal fentanyl for the relief of pediatric orthopedic trauma pain. *Acad Emerg Med*. 2010;17(11):1155-61.
31. Jabbal-Gill I. Nasal vaccine innovation. *J Drug Target*. 2010;18(10):771-86.
32. Stote R, Miller M, Marbury T, Shi L, Strange P. Enhanced absorption on Nasulin™ an ultrarapid-acting intranasal insulin formulation, using single nostril administration in normal subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(1):113-9.
33. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology*. 2008;70(6):440-8.
34. Frey HW, Liu J, Chen X, Thoner RG, Fawcett JR, Ala TA, et al. Delivery of 125 I-NGF to the brain via the olfactory route. *Drug Delivery*. 1997;4:87-92.
35. Liu XF, Fawcett JR, Thorne RG, Defor TA, Frey WH 2nd. Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood-brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage. *J Neurol Sci*. 2001;187(1-2):91-7.
36. Ross TM, Martinez PM, Renner JC, Thorne RG, Hanson LR, Frey WH. Intranasal administration of interferon beta bypasses the bloodbrain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2004;151(1-2):66-77.
37. Fletcher L, Kohli S, Sprague SM, Scranton RA, Lipton SA, Parra A, et al. Intranasal delivery of erythropoietin plus insulin-like growth factor-I for acute neuroprotection in stroke. Laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2009;111(1):164-70.
38. Garcia-Rodriguez JC, Sosa-Teste I. The nasal route as a potential pathway for delivery of erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke in humans. *Scientific World J*. 2009;9:970-81.
39. Chatagner A, Hüppi PS, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S. Erythropoietin and neuroprotection. *Arch Pediatr*. 2010;17(Suppl 3):S78-84.

40. Danielyan L, Schäfer R, von Ameln-Mayerhofer A, Bernhard F, Verleysdonk S, Buadze M, et al. Therapeutic efficacy of intranasally delivered mesenchymal stem cells in a rat model of Parkinson disease. *Rejuvenation Res.* 2011;14(1):3-16.
41. Kikuchi A, Takeda A, Kimpara T, Nakagawa M, Kawashima R, Sugiura M, et al. Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2001;193(1):29-36.
42. van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ. Nasal administration of stem cells: a promising novel route to treat neonatal ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 2010;68(5):419-22.
43. Mackay-Sim A, St John JA. Olfactory ensheathing cells from the nose: Clinical application in human spinal cord injuries. *Exp Neurol.* 2011;229(1):174-80.
44. Mackay-Sim A. Stem cells and their niche in the adult olfactory mucosa. *Arch Ital Biol.* 2010;148(2):47-58.
45. Lima C, Escada P, Pratas-Vital J, Branco C, Arcangeli CA, Lazzeri G, et al. Olfactory mucosal autografts and rehabilitation for chronic traumatic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24(1):10-22.
46. Liu Y, Gong Z, Liu L, Sun H. Combined effect of olfactory ensheathing cell (OEC) transplantation and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) intravitreal injection on optic nerve injury in rats. *Mol Vis.* 2010;16:2903-10.
47. Sydney's Garvan Institute of Medical Research. How nasal stem cells might prevent Childhood deafness.[Internet]. [Citado 13 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/216315.php> [visitado 13 Abr 2011]
48. Pandit SR, Sullivan JM, Egger V, Borecki AA, Oleskevich S. Functional effects of adult human olfactory stem cells on early-onset sensorineural hearing loss *Stem Cells.* 2011;29(4):670-7.
49. Sullivan JM, Cohen MA, Pandit SR, Sahota RS, Borecki AA, Oleskevich S. Effect of epithelial stem cell transplantation on noise-induced hearing loss in adult mice. *Neurobiol Dis.* 2011;41(2):552-9.
50. Kim JH, Chun YS, Lee SH, Mun SK, Jung HS, Lee SH, et al. Ocular surface reconstruction with autologous nasal mucosa in cicatricial ocular surface disease. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(1):45-53.

Recibido: 22 de abril de 2011.

Aprobado: 14 de mayo de 2011.

Porfirio Hernández-Ramírez. Instituto de Hematología e Inmunología. AP 8070. CP 10800. La Habana, Cuba. Teléf.: (537) 643 8695, 8268. Fax: (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu