

EVIDENCIAS DE LOS
BENEFICIOS MÉDICOS
DE LAS **CÉLULAS MADRE**



Regencord



La revista **“Evidencias de los beneficios médicos de las células madre”**
es una publicación bienal del Centro de Células Madre y Biotecnología (Regencord)

No. 4 Abril de 2025

Pereira, Colombia

Editor

Centro de Células Madre y Biotecnología, Regencord.

www.regencord.com

gerencia@regencord.com

Autor

Carlos Alberto Isaza Mejía

Médico Farmacólogo PhD HC

Director Científico de Regencord

Correo: caisaza@regencord.com

Editorial

Grafitel y Cia S en C (Pereira)

ISSN: 3100-9328

Derechos reservados

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta revista a condición de que se cite la fuente.

CONTENIDO

| INTRODUCCIÓN

5 | ENFERMEDADES OSTEO-ARTICULARES Y DOLOR

Osteoartritis
Lesiones músculo-esqueléticas
Degeneración del disco intervertebral
Dolor en columna y espalda baja
Dolor

8 | ENFERMEDADES CARDÍACAS

Angina
Infarto del miocardio
Cardiomiopatía isquémica y no isquémica
Aterosclerosis y enfermedad arterial periférica

12 | ENFERMEDADES PULMONARES

Estrés respiratorio agudo
Fibrosis pulmonar
Asma
EPOC

14 | ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Hígado graso y cirrosis

16 | ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerativa

18 | DIABETES MELLITUS

20 | ENFERMEDAD RENAL

21 | ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

22 | ENFERMEDADES AUTO-INMUNES Y ALÉRGICAS

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Esclerosis sistémica

Síndrome de Sjögren

Psoriasis

Dermatitis atópica

25 | ENFERMEDADES NEURO-DEGENERATIVAS

Esclerosis múltiple
Esclerosis lateral amiotrófica
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Alzheimer
Epilepsia

29 | ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS PERINATALES

Encefalopatía isquémico-hipóxica
Parálisis cerebral

31 | AUTISMO

32 | ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR

34 | TRAUMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Trauma craneo encefálico
Trauma espinal

36 | INFERTILIDAD

Infertilidad femenina
Disfunción eréctil

38 | ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD

40 | TRASTORNOS DE PIEL Y ALOPECIA. MEDICINA ESTÉTICA

Cicatrices y úlceras de piel
Alopecia
Medicina estética

42 | VESÍCULAS EXTRACELULARES (VEs)



INTRODUCCIÓN

“La revolución de la medicina regenerativa está en marcha. Como el hierro y el acero para la revolución industrial, como el microchip para la revolución tecnológica, las células madre serán la fuerza que impulse la próxima revolución”.

Cade Hildreth, founder of BioInformant, a stem cell industry research firm. Citado por: Tony Robbins, Peter Diamandis and Robert Hariri. Life Force; Simon and Schuster, 2022.

“Las células madre constituyen la gran promesa de la medicina contemporánea y su descubrimiento podría ser tan significativo como el del ADN”.

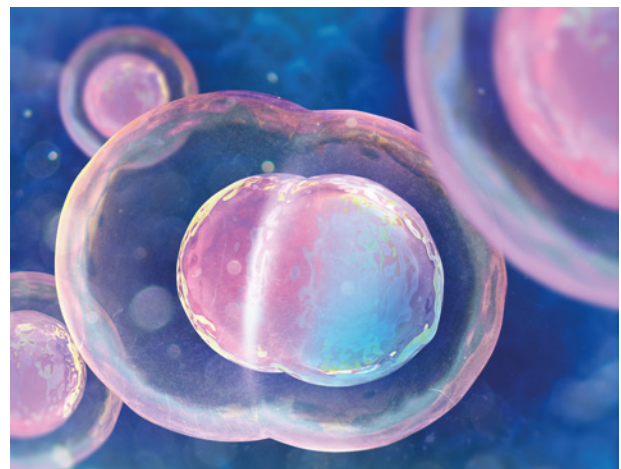
Kurpisz M. New Technologies Based on Stem Cell-Therapies in Regenerative Medicine and Reproductive Biology. Cells. 2022;12(1):95.

“La medicina regenerativa es la nueva frontera de la medicina”.

Lampiasi N. Mesenchymal Stem Cells: What We Have Learned and How to Manage Them. Biology (Basel). 2024;14(1):1.

Las células madre están presentes en todos los tejidos del cuerpo, donde permanecen en un estado quiescente e indiferenciado, en lugares específicos llamados “nichos de células madre”, pero con plena capacidad de producir descendencia en respuesta a los requerimientos del organismo. Ellas exhiben características únicas, que les confieren su inmenso potencial terapéutico. En primer lugar, pueden multiplicarse en forma indefinida, conservando su condición de células madre (división celular simétrica); en segundo lugar, bajo estímulos adecuados pueden diferenciarse en células de los diferentes órganos, por ejemplo, en células de cerebro, corazón, hígado, etc (división celular asimétrica); en tercer

lugar, pueden distribuirse por el cuerpo en forma direccionada, atendiendo las señales bioquímicas provenientes de los tejidos enfermos. Así que ellas nos acompañan durante toda la vida, aunque a medida que envejecemos o enfermamos van perdiendo vitalidad.



El avance clave en el desarrollo de la denominada “Medicina Regenerativa” fue conseguir aislar células madre de una persona, cultivarlas *in vitro*, potenciarlas y aplicarlas al propio donante (trasplante autólogo), o a otro individuo (trasplante allogenico), buscando que se beneficie de sus propiedades terapéuticas. De este modo se logró la producción a escala y la disponibilidad de células en las cantidades requeridas en los diferentes usos en los cuales estas células han venido demostrando su utilidad.

Las células madre autólogas tienden a utilizarse cada vez menos con fines terapéuticos, no solo porque la misma enfermedad del paciente puede debilitar sus propias células, sino porque, a medida que avanza la edad, las células madre también se van volviendo viejas; es más, se ha demostrado que a medida que las células madre envejecen van adquiriendo propiedades anti-regenerativas (por ejemplo, inductoras de

muerte celular). Por otro lado, entre las fuentes exógenas de células madre, las provenientes de tejidos fetales, y en particular de la pared del cordón umbilical, se destacan por ser una rica fuente de células “donantes universales” (no generan rechazo), con alta capacidad de proliferación, amplio potencial de diferenciación, prolongada conservación de las propiedades biológicas, disponibilidad en grandes cantidades a partir de fuentes no invasivas y sin los inconvenientes ético-legales de otras fuentes. Por último, estas células pueden ser criopreservadas y almacenadas en condiciones de laboratorio por largos períodos, sin que se afecte su identidad (perfil de marcadores de superficie y epigenético), así como su capacidad de proliferación y diferenciación y su potencial terapéutico.

¿CÓMO ACTÚAN LAS CÉLULAS MADRE?

Estas células ejercen sus funciones terapéuticas mediante cuatro mecanismos básicos:

1. Se diferencian en las correspondientes células del órgano enfermo y así reemplazan a las células nativas lesionadas o muertas.
2. Directamente mediante una interacción célula-célula transfieren a las células locales, que están en proceso de envejecimiento y muerte, organelos intracelulares. Tal es el caso de la transferencia de mitocondrias, organelos celulares con funciones vitales en la generación de energía, la regeneración y el envejecimiento celular; de este modo revitalizan a las células nativas enfermas y restauran el equilibrio biológico.
3. También mediante comunicación directa célula-célula transfieren factores de transcripción que llevan órdenes epigenéticos para que otras células presentes modifiquen su comportamiento dañino (por ejemplo, que glóbulos blancos pro-inflamatorios den el giro a glóbulos blancos de fenotipo anti-inflamatorio).
4. Una vez llegan al órgano enfermo pueden liberar en el entorno centenares de moléculas con

la actividad biológica necesaria para corregir el daño (por ejemplo, la inflamación, la oxidación, la fibrosis, la muerte celular).

Por último, como la ciencia y la tecnología avanzan sin pausa, debemos mencionar las llamadas vesículas extracelulares (VEs) provenientes de las células madre, las cuales están cargadas de moléculas biológicamente activas y, según la evidencia científica del momento, poseen prácticamente todas las virtudes terapéuticas de estas células, pero con importantes ventajas, tales como su pequeño tamaño que les permite alcanzar fácilmente el área lesionada y escapar de la destrucción por el sistema inmune, no inducir respuesta inmune en el paciente, no tener actividad tumorigénica (formación de tumores), pues no son organismos vivos que se auto-repliquen y, finalmente, ser partículas estables fácilmente modificables y almacenables por largos períodos. Por estas razones, muchos autores consideran que la terapia con base en las VEs constituye la “segunda generación” de la medicina regenerativa.

El amplio margen de seguridad y el promisorio potencial benéfico de las células madre/VEs nos permiten pensar que estamos *ad portas* de un nuevo paradigma terapéutico; sin embargo, es preciso reconocer que en muchos casos la evidencia clínica es todavía limitada y se requiere superar varios obstáculos, antes de que estas células sean adoptadas como protocolos oficiales de tratamiento. Conviene entonces dejar claro que esta revista no pretende hacer una revisión exhaustiva de la evidencia disponible acerca de los usos clínicos de las células madre, y que más bien se trata de citar en forma breve aquellas condiciones clínicas en las cuales existe un aceptable nivel de evidencia de seguridad/eficacia de las células madre/VEs, con sus respectivos soportes bibliográficos del más alto rigor científico.

**Centro de Células Madre y Biotecnología
-Regencord-**



ENFERMEDADES OSTEO-ARTICULARES Y DOLOR

Las enfermedades osteoarticulares, como la osteoartritis, las degeneraciones osteoarticulares de columna vertebral y las lesiones de tendones, están entre las más estudiadas por la medicina regenerativa, la cual se posiciona actualmente como una opción segura y costo-efectiva, capaz de regenerar tejidos y reparar el daño (1).

OSTEOARTRITIS

El cartílago articular es escaso en células madre y tiene pobre vascularización, lo que explica su poco potencial de auto-reparación. Las células madre logran la reparación del cartílago articular y restituyen la función articular mediante varios mecanismos: a) se diferencian fácilmente en nuevos condrocitos (las células normales del cartílago); b) controlan el microambiente articular inflamatorio; c) alivian el dolor (2,3).

El tratamiento convencional de la osteoartritis, basado en fisioterapia, agentes analgésicos y antiinflamatorios, muestra solo modestos beneficios clínicos, con alta incidencia de efectos secundarios de los fármacos o de la reparación quirúrgica. Por el contrario, decenas de estudios clínicos y meta-análisis que incluyen miles de pacientes, demuestran que la aplicación intraarticular de células madre resulta en franca recuperación del cartílago y de los parámetros clínicos (dolor y limitación funcional), imagenológicos, artroscópicos y de calidad de vida (4-19); de hecho, cada vez más opiniones autorizadas consideran que las células madre (o sus exosomas) pueden tener un efecto preventivo en la progresión de la osteoartritis y recomiendan no considerar la cirugía como única opción en ancianos con osteoartritis severa (20-22). Este puede ser el tratamiento con mejor relación costo-efectividad, comparado con opciones que



sobre todo de articulaciones en las cuales las células se puedan aplicar localmente (23-26). También es oportuno mencionar que la combinación de células madre con ácido hialurónico o con plasma rico en plaquetas tiene efecto analgésico y sobre la escala WOMAC superior a cualquiera de ellos independientemente (27).

LESIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Se ha demostrado que las células madre y los factores de crecimiento mejoran una amplia gama de lesiones músculo-esqueléticas, con menores efectos indeseables, en comparación con los cuidados tradicionales basados en analgésicos, antiinflamatorios, fisioterapia y, si el tratamiento conservador no es suficiente, cirugía. Con cierta frecuencia, cuando el tratamiento no quirúrgico es insatisfactorio, se recurre a la infiltración con

glucocorticoides en el sitio de lesión, cuya efectividad es transitoria y con el inconveniente de que dichos fármacos a la larga alteran el metabolismo del tejido, debilitándolo y aumentando el riesgo de agravar el problema. Con respecto a la medicina regenerativa, la mayoría de los estudios clínicos publicados muestra que la aplicación intralesional de células madre, con o sin factores de crecimiento, mejora el dolor, el desempeño funcional y los defectos estructurales del tejido lesionado. Entre las lesiones músculo esqueléticas que responden bien a la terapia regenerativa se encuentran la fascitis plantar, las tendinopatías, los desgarros músculo-tendinosos, los daños de ligamentos, la lesión del manguito rotador, la ruptura de ligamentos, las artritis y la necrosis avascular de la cabeza del fémur (28-33).

DEGENERACIÓN DEL DISCO INTERVERTEBRAL

El disco intervertebral evita que las vértebras se junten y tiene la función de amortiguar las fuerzas compresivas sobre la columna vertebral. La degeneración del disco intervertebral se acompaña de pérdida de la vitalidad de sus células madre, resultando en deformación del disco e inestabilidad, que puede provocar dolor local, o lesión de nervios incapacitante y dolorosa. Las opciones de tratamiento de la degeneración del disco son paliativas, con base en medicamentos, fisioterapia y, no pocas veces, cirugía, la cual puede dejar como secuelas problemas biomecánicos y aceleramiento de la degeneración de los segmentos vecinos. La aplicación intradiscal de células madre es un procedimiento seguro, mínimamente invasivo, de efectos benéficos duraderos, que no requiere cirugía u hospitalización y se compara favorablemente con los resultados obtenidos con intervenciones quirúrgicas, tales como la fusión espinal o el reemplazo del disco, a costos muy inferiores (34-38).

DOLOR EN COLUMNA Y ESPALDA BAJA

Aparte del disco, todas las demás estructuras que hacen parte de la anatomía de la columna

(músculos, articulaciones intervertebrales, raíces nerviosas, articulaciones sacroilíacas, etc) son capaces de provocar dolor en la región comprometida o irradiado a la extremidad inferior. En estos casos el beneficio de la infiltración local de células madre/exosomas ya ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados, con una relación riesgo/beneficio superior a otras alternativas convencionales (39-43).

DOLOR

Día a día se acumula evidencia clínica donde se muestran los beneficios de las células madre/exosomas en el manejo del dolor neuropático, incluyendo el dolor secundario a lesión medular completa o la neuropatía diabética, indicando que éste puede ser un nuevo abordaje al tratamiento de una condición que deteriora tanto la calidad de vida del paciente y para la cual la medicina convencional tiene poco que ofrecer (44). Se ha demostrado que, en los sitios de lesión, las células madre inhiben la producción de sustancias dolorígenicas, a la vez que liberan sustancias analgésicas, corrigiendo el desbalance entre mediadores químicos del dolor y analgésicos, constituyéndose así en una nueva estrategia para el tratamiento del dolor causado por una amplia variedad de enfermedades (45-57). Es útil saber que existe cierta evidencia de que, en dolores intratables asociados al cáncer, las células madre potencian el efecto analgésico de los opioides (58).

REFERENCIAS

1. Goulian AJ, Goldstein B, Saad MA. Advancements in Regenerative Therapies for Orthopedics: A Comprehensive Review of Platelet-Rich Plasma, Mesenchymal Stem Cells, Peptide Therapies, and Biomimetic Applications. *J Clin Med*. 2025;14(6):2061. doi: 10.3390/jcm14062061.
2. Tian R, Su S, Yu Y, Liang S, Ma C, Jiao Y, et al. Revolutionizing osteoarthritis treatment: How mesenchymal stem cells hold the key. *Biomed Pharmacother*. 2024;173:116458. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116458.
3. Zou X, Xu H, Qian W. Macrophage Polarization in the Osteoarthritis Pathogenesis and Treatment. *Orthop Surg*. 2024. doi: 10.1111/os.14302.
4. Lin J, Huang J, Jiao Z, Nian M, Li C, Dai Y, et al. Mesenchymal stem cells for osteoarthritis: Recent advances in related cell therapy. *Bioeng Transl Med*. 2024;10(1):e10701. doi: 10.1002/btm2.10701.
5. Zhang X, Cui C, Lin F. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell injections for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2024;29:55. doi: 10.4103/jrms.jrms_515_23.
6. Lee H, Lim Y, Lee SH. Rapid-acting pain relief in knee osteoarthritis: autologous-cultured adipose-derived mesenchymal stem cells outperform stromal vascular fraction: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):446. doi: 10.1186/s13287-024-04034-2.
7. Perez OF, Warburton C, Philippon MC Jr, Philippon MJ, Best TM. The Efficacy of Bone Marrow Stem Cell Therapy in Hip Osteoarthritis: A Scoping Review. *HSS J*. 2024;15563316241259035. doi: 10.1177/15563316241259035.
8. Xiao Z, Wang X, Li C, Luo L, Li W. Effects of the umbilical cord mesenchymal stem

- cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(46):e40490. doi: 10.1097/MD.00000000000040490.
9. Tabet CG, Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R, Hernandez AJ, Bueno DF, Fernandes TL. Advanced therapy with mesenchymal stromal cells for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Translat*. 2024;48:176-189. doi: 10.1016/j.jot.2024.07.012.
 10. Vadhan A, Gupta T, Hsu WL. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a Treatment Option for Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9149. doi: 10.3390/ijms25179149.
 11. Giorgino R, Alessandri Bonetti M, Migliorini F, Nannini A, Vaietti L, et al. Management of hip osteoarthritis: harnessing the potential of mesenchymal stem cells-a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024. doi: 10.1007/s00590-024-04089-0.
 12. Freitag J, Chamberlain M, Wickham J, Shah K, Cicuttini F, Wang Y, et al. Safety and efficacy of an allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell preparation in the treatment of knee osteoarthritis: A Phase I/IIa randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartil Open*. 2024;6(3):100500. doi: 10.1016/j.ocarto.2024.100500.
 13. Spasovski D, Spasovski V, Bascarevic Z, Stojiljkovic M, Andjelkovic M, Pavlovic S. Seven-Year Longitudinal Study: Clinical Evaluation of Knee Osteoarthritic Patients Treated with Mesenchymal Stem Cells. *J Clin Med*. 2024;13(13):3861. doi: 10.3390/jcm13133861.
 14. Tian X, Qu Z, Cao Y, Zhang B. Relative efficacy and safety of mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1366297. doi: 10.3389/fendo.2024.1366297.
 15. Ding QX, Wang X, Li TS, Li YF, Li WY, Gao JH, et al. Comparative Analysis of Short-Term and Long-Term Clinical Efficacy of Mesenchymal Stem Cells from Different Sources in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *Stem Cells Int*. 2024;2024:2741681. doi: 10.1155/2024/2741681.
 16. Epanomeritakis IE, Khan WS. Adipose-derived regenerative therapies for the treatment of knee osteoarthritis. *World J Stem Cells*. 2024;16(4):324-333. doi: 10.4252/wjsc.v16.i4.324.
 17. Jung SH, Jung M, Chung K, Kim S, Park J, Hong J, et al. Prognostic Factors for Clinical Outcome and Cartilage Regeneration after Implantation of Allogeneic Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Large-Sized Cartilage Defects with Osteoarthritis. *Cartilage*. 2024;19476035241231372. doi: 10.1177/19476035241231372.
 18. Cao M, Ou Z, Sheng R, Wang Q, Chen X, Zhang C, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):122. doi: 10.1186/s13287-025-04252-2.
 19. Ishak-Samrin M, Naina-Mohamed I, Zulfarina MS, Abdul Wahid SF, Mohd Don AF, Mohamad N, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis and Chondral Injury with Umbilical Cord/Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *J Funct Biomater*. 2025;16(3):84. doi: 10.3390/jfb16030084.
 20. Lee BW, Lee JJ, Jung JY, Ju JH. Intra-Articular Injection of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Cell Transplant*. 2025;34:9636897241303275. doi: 10.1177/09636897241303275.
 21. Wang X, Xu L, Wu Z, Lou L, Xia C, Miao H, et al. Exosomes of stem cells: a potential frontier in the treatment of osteoarthritis. *Precis Clin Med*. 2024;8(1):pb-ae032. doi: 10.1093/pjcm/edi/pbae032.
 22. Zampogna B, Parisi FR, Ferrini A, Zampoli A, Papalia GF, Shanmugasundaram S, et al. Safety and efficacy of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis in the elderly population: A systematic review. *J Clin Orthop Trauma*. 2024;59:102804. doi: 10.1016/j.jcot.2024.102804.
 23. Han JH, Jung M, Chung K, Moon HS, Jung SH, Byun J. Intra-Articular Stromal Vascular Fraction and Mesenchymal Stem Cell Injections Show Variable Efficacy and Higher Potential Complications Compared to Corticosteroid and Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2025;S0749-8063(25)00068-4. doi: 10.1016/j.arthro.2025.01.050.
 24. Zoghali M, Amini N, Babaei-Ghazani A, Forogh B, Joghataei MT, Babaei MR, et al. The Effects of Ultrasound-guided Corticosteroid Injection Compared to Mesenchymal Stem Cell Injection in Patients with Grade II and III Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-blind Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2025. doi: 10.1097/PHM.0000000000002691.
 25. Soufan S, Al Khoury J, Hamdan Z, Rida MA. Intra-articular interventions in osteoarthritis: Navigating the landscape of hyaluronic acid, mesenchymal stem cells, and platelet-rich plasma. *World J Orthop*. 2024;15(8):704-712. doi: 10.5312/wjov.v15.i8.704.
 26. Jin WS, Yin LX, Sun HQ, Zhao Z, Yan XF. Mesenchymal stem cells injection is more effective than hyaluronic acid injection in the treatment of knee osteoarthritis with similar safety: systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2024;S0749-8063(24)00555-3. doi: 10.1016/j.arthro.2024.07.027.
 27. Lamo-Espinosa JM, Suárez-López Del Amo Á, Núñez-Córdoba JM, Blanco JF, Sánchez M, Moreno V, et al. Effect of Hyaluronic Acid Compared to Platelet-Rich Plasma as Adjuvants to Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Treatment of Knee Osteoarthritis: Analysis from Two Clinical Trials. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(3):309. doi: 10.3390/diagnostics15030309.
 28. Quintero D, Perucca Orfei C, Kaplan LD, de Girolamo L, Best TM, Kouroupis D. The roles and therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cells and their extracellular vesicles in tendinopathies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;11:1040762. doi: 10.3389/fbioe.2023.1040762.
 29. Chen J, Wang Z, Yi M, Yang Y, Tian M, Liu Y, et al. Regenerative properties of bone marrow mesenchymal stem cell derived exosomes in rotator cuff tears. *J Transl Med*. 2025;23(1):47. doi: 10.1186/s12967-024-06029-2.
 30. Gopinath V, Boghosian T, Perugini JM, Smith MV, Knapik DM. Current Concepts in Orthobiologics for Achilles Tendon Injuries: A Critical Analysis Review. *JBJS Rev*. 2024;12(11). doi: 10.2106/JBJS.RVV.24.00144.
 31. Vieira MHC, de Carvalho Schweich-Adami L, Oliveira RJ, Antonioli-Silva ACMB. Effect of cell therapy with adipose-derived stem cells in the treatment of acute rupture of the Achilles tendon in humans. *Cell Tissue Bank*. 2024. doi: 10.1007/s10561-024-10141-4.
 32. Schneider N, Sinnott M, Patel N, Joseph R. The Use of Platelet-Rich Plasma and Stem Cell Injections in Musculoskeletal Injuries. *Cureus*. 2024;16(5):e59970. doi: 10.7759/cureus.59970.
 33. Wang X, Hu L, Wei B, Wang J, Hou D, Deng X. Regenerative therapies for femoral head necrosis in the past two decades: a systematic review and network meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):21. doi: 10.1186/s13287-024-03635-1.
 34. Jia Z, Liu D, Xu J, Wang Q, Zhang L, Yin S, et al. An international analysis of stem cell research in intervertebral disc degeneration. *Stem Cell Res*. 2023;67:103044. doi: 10.1016/j.scr.2023.103044.
 35. Manchikanti L, Knezevic E, Knezevic NN, Kaye AD, Atluri S, Sanapati MR, et al. Effectiveness of Intradiscal Regenerative Medicine Therapies for Long-Term Relief of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2024;27(10):E995-E1032.
 36. Zhao Y, Xia Q, Zhu L, Xia J, Xiang S, Mao Q, et al. Mapping knowledge structure and themes trends of non-surgical treatment in intervertebral disc degeneration. *Heliyon*. 2024;10(17):e36509. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36509.
 37. DesRochers J, DesRochers R, Patel D, Andruszka C, Manchanda S, Ernazarov A, Mobley A. Mesenchymal stem cells and thermal annular procedures for discogenic pain: a systematic review with pooled analysis. *Pain Manag*. 2024. doi: 10.2217/pmt-2023-0107.
 38. Randy R, Yosua K, Guntara A, Hardiansyah NP. Stem Cells Therapy as a Treatment for Discogenic Low Back Pain: A Systematic Review. *Int J Spine Surg*. 2025;86717. doi: 10.14444/86717.
 39. Wang F, Cheung CW, Wong SSC. Regenerative medicine for the treatment of chronic low back pain: a narrative review. *J Int Med Res*. 2023;51(2):3000605231155777. doi: 10.1177/03000605231155777.
 40. Ufundo W, Robinson CL, Hussain N, D'Souza RS, Karri J, Emerick T, Orhurhu VJ. Intradiscal Autologous Biologics for the Treatment of Chronic Discogenic Low Back Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2024. doi: 10.1007/s11916-024-01294-8.
 41. Gupta A. Exosomes for the Management of Low Back Pain: A Review of Current Clinical Evidence. *Cureus*. 2024;16(4):e57539. doi: 10.7759/cureus.57539.
 42. Navani A, Ambach M, Calodney A, Rosenthal R, Li G, Mahoney CB, Everts PA. The Safety and Effectiveness of Orthobiologic Injections for Discogenic Chronic Low Back Pain: A Multicenter Prospective, Crossover, Randomized Controlled Trial with 12 Months Follow-up. *Pain Physician*. 2024 Jan;27(1):E65-E77.
 43. Leão Monteiro R. Future of low back pain: unravelling IVD components and MSCs potential. *Cell Regen*. 2024;13(1):1. doi: 10.1186/s13619-023-00184-5.
 44. Zhang WJ, Pi XW, Hu DX, Liu XP, Wu MM. Advances and challenges in cell therapy for neuropathic pain based on mesenchymal stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1536566. doi: 10.3389/fcell.2025.1536566.
 45. Yin Q, Zou T, Sun S, Yang D. Cell therapy for neuropathic pain. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1119223. doi: 10.3389/fnmol.2023.1119223.
 46. Candido K, Prodromos C, Nenchev K. CT-Guided Foramen Ovale Injection of Mesenchymal Stem Cells: First Human Case Report of Trigeminal Neuralgia Relief. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2024. doi: 10.2174/011574888X335230241111061649.
 47. Kiabi FH, Khosravi T, Ahangar SG, Beiranvand S. The Importance of Stem Cells in the Treatment of Neuropathic Pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2024. doi: 10.2174/0118715249352882324111101137.
 48. Alizadeh SD, Jahani S, Rukerd MRZ, Tabrizi R, Masoomi R, Banihashemian SZ, et al. Human studies of the efficacy and safety of stem cells in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):442. doi: 10.1186/s13287-024-04033-3.
 49. Wijayanti IAS, Adnyana IMO, Widyadharma IPE, Wiratnaya IGE, Mahadewa TGB, Astawa INM. Neuroinflammation mechanism underlying neuropathic pain: the role of mesenchymal stem cell in neuroglia. *AIMS Neurosci*. 2024;11(3):226-243. doi: 10.3934/neuroscience.2024015.
 50. Montagnoli TL, Santos AD, Sudo SZ, Gubert F, Vasques JF, Mendez-Otero R, et al. Perspectives on Stem Cell Therapy in Diabetic Neuropathic Pain. *Neurol Int*. 2024;16(5):933-944. doi: 10.3390/neurolint16050070.
 51. D'Souza RS, Her YF, Hussain N, Karri J, Schatman ME, Calodney AK, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Regenerative Medicine Treatment for Chronic Pain: A Consensus Report from a Multispecialty Working Group. *J Pain Res*. 2024;17:2951-3001. doi: 10.2147/JPR.S480559.
 52. Zhang J, Wu P, Wen Q. Optimization strategies for mesenchymal stem cell-based analgesia therapy: a promising therapy for pain management. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):211. doi: 10.1186/s13287-024-03828-8.
 53. Xin GD, Liu XY, Fan XD, Zhao GJ. Exosomes repairment for sciatic nerve injury: a cell-free therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):214. doi: 10.1186/s13287-024-03837-7.
 54. Deng K, Hu DX, Zhang WJ. Application of cell transplantation in the treatment of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2024;S0306-4522(24)00298-7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.06.035.
 55. Kataria S, Patel U, Yabut K, Patel J, Patel R, Patel S, et al. Recent Advances in Management of Neuropathic, Nociceptive, and Chronic Pain: A Narrative Review with Focus on Nanomedicine, Gene Therapy, Stem Cell Therapy, and Newer Therapeutic Options. *Curr Pain Headache Rep*. 2024. doi: 10.1007/s11916-024-01227-5.
 56. Chang J, Yin XM, Zhang M, Liu JW, Zhao L. Bridging bioengineering and nanotechnology: Bone marrow derived mesenchymal stem cell-exosome solutions for peripheral nerve injury. *World J Stem Cells*. 2025;17(1):101161. doi: 10.4252/wjsc.v17.i1.101161.
 57. Akhlaghpasand M, Tavanaei R, Hosseinpour M, Heidari R, Mohammadi I, Chamanara M, et al. Effects of Combined Intrathecal Mesenchymal Stem Cells and Schwann Cells Transplantation on Neuropathic Pain in Complete Spinal Cord Injury: A Phase II Randomized Active-Controlled Trial. *Cell Transplant*. 2025;34:9636897241298128. doi: 10.1177/09636897241298128.
 58. Zhang WJ, Chen D. Mesenchymal stem cell transplantation plays a role in relieving cancer pain. *Front Pharmacol*. 2024;15:1483716. doi: 10.3389/fphar.2024.1483716.



ENFERMEDADES CARDÍACAS

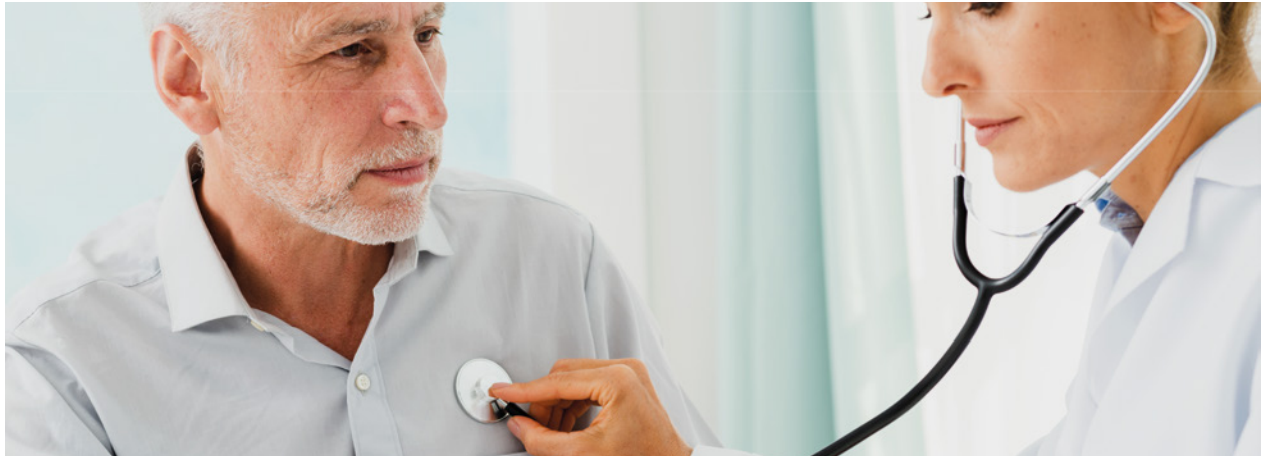


Ya ha sido demostrada la relación causal entre citoquinas inflamatorias y enfermedades cardiovasculares, entre ellas la angina estable e inestable, el infarto del miocardio y la insuficiencia cardíaca (1). Las acciones regenerativas y paracrinas (antiinflamatorias e inmunomoduladoras) de las células madre/exosomas, reflejadas en el control de la inflamación y la fibrosis, la preservación de la contractilidad del músculo cardíaco y la estimulación de formación de nueva circulación, incentivaron las investigaciones encaminadas a evaluar el papel de la medicina regenerativa en particular en la enfermedad cardíaca isquémica (angina, infarto) y la cardiomiopatía (insuficiencia cardíaca), ya que éstas se encuentran entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, pese a los grandes avances logrados en la tecnología, la cirugía y la farmacología cardiovascular (2). Es preciso aclarar, sin embargo,

que aún subsisten vacíos que deben ser superados antes de definir protocolos específicos (dosis, tipo de célula, momento de aplicación, vía de administración, por ejemplo) y que en algunos parámetros de largo plazo, como las tasas de sobrevida, los resultados no siempre son coincidentes, discrepancias que suelen atribuirse al origen de las células aplicadas, edad del donante, prácticas de laboratorio, vías de administración, etc. (3,4). Actualmente se exploran estrategias que potencien la capacidad regenerativa cardíaca de las células madre/exosomas, las cuales incluyen métodos de liberación regulada, modificaciones moleculares o genéticas, el uso de biomateriales, etc., que potencien los efectos aprovechables de la medicina regenerativa (5,6).

ANGINA REFRACTARIA

Denominada así debido a que persiste la angina aún después de varios meses del tratamiento estándar; los pacientes con frecuencia no son candidatos a revascularización por la presencia de lesiones coronarias difusas, o severa comorbilidad. La terapia con células madre se posiciona como un valioso recurso para el manejo de estos pacientes, y los ensayos clínicos así lo señalan (7). Al comparar pacientes en tratamiento estándar más células madre y pacientes con sólo el manejo convencional óptimo, los estudios encuentran mejoría de los indicadores de angina y de la frecuencia de ataques, aumento del tiempo de tolerancia al ejercicio y disminución de la mortalidad por todas las causas, sin incremento de reacciones adversas, entre quienes recibieron células madre. La *angina o la isquemia con enfermedad coronaria no obstructiva* (ANOCA/INOCA, por sus siglas en inglés) son condiciones cuyos mecanismos fisiopatológicos



no se conocen bien, pero están relacionadas con disfunción y espasmos de la microcirculación; aparte del tratamiento farmacológico convencional para la angina, la terapia con células madre constituye una nueva y prometedora propuesta terapéutica en estos casos (8,9).

INFARTO DEL MIOCARDIO (IM)

La muerte de células secundaria a IM provoca una fuerte reacción inflamatoria que busca la reparación del músculo cardíaco, pero que desata un proceso de remodelación ventricular, cuya duración e intensidad determina el pronóstico del infarto; en otras palabras, la remodelación ventricular inicia como un proceso adaptativo, que se prolonga en el tiempo con consecuencias negativas, tales como adelgazamiento y dilatación de la pared ventricular, que terminan en disfunción miocárdica; en este aspecto, la terapia farmacológica y las medidas de reperfusión ya probadas (trombolisis, angioplastia o revascularización quirúrgica) tienen beneficios limitados (10). De acuerdo con la evidencia disponible, la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora, por un lado, y la actividad regenerativa, por otro, explican por qué las células madre/exosomas restituyen el balance entre inflamación y reparación, controlan la remodelación cardíaca y mejoran el pronóstico del infarto (11-15). En meta-análisis que incluyen ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con miles de pacientes con IM que recibieron cirugía y/o medicación convencional oportunamente, la adición de células madre/exosomas se asocia con

significativa mejoría clínica y de variables indicadoras de la función cardíaca (fracción de eyección, tamaño del infarto, tasas de readmisiones hospitalarias, sobrevida, riesgo de eventos adversos mayores (muerte cardiovascular, reinfarto y ACV); pacientes con obstrucción microvascular que sufren IM con elevación ST parecen conformar un subgrupo de individuos que más se beneficia de la aplicación intracoronaria de células madre. Haber logrado este nivel de evidencia explica por qué cada vez más autoridades consideran la terapia regenerativa con células madre/exosomas como una opción para ser considerada en los protocolos de tratamiento del IM; es bueno mencionar que en el tratamiento de la falla cardíaca y del infarto del miocardio, las células madre provenientes del cordón umbilical han mostrado resultados más favorables, comparadas con las de médula ósea, y resultan más efectivas dos dosis que la dosis única (16-26).

CARDIOMIOPATÍA (ISQUÉMICA Y NO ISQUÉMICA)

Como se mencionó arriba, la lesión isquémica y la muerte de células del músculo cardíaco conducen a la fibrosis cardíaca, en la que el tejido dañado es reemplazado por una cicatriz fibrosa, la cual, si bien es importante para evitar la ruptura de la pared ventricular de la zona infartada, con el tiempo se va extendiendo hasta comprometer áreas no infartadas, que terminan empeorando la función cardíaca. Pese al manejo médico y quirúrgico óptimos, muchos pacientes con



enfermedad cardíaca quedan expuestos inevitablemente a este largo proceso de daño del músculo cardíaco, que empeora cada vez más su capacidad de contracción y relajación; es decir, los actuales protocolos de tratamiento son incapaces de impedir a lo largo del tiempo la pérdida de la vitalidad del músculo cardíaco (miocardiopatía). En estas condiciones era de esperarse que la comunidad médica quisiera explorar el potencial beneficio de las células madre/exosomas, dadas sus propiedades antiinflamatorias, antifibróticas, angiogénicas e inmunomoduladoras (27). En efecto, desde el año 2018 se han publicado varios meta-análisis, que incluyeron decenas de investigaciones y miles de pacientes con falla cardíaca, en los cuales se examinó el efecto de la terapia basada en células madre. Los resultados pueden resumirse en los siguientes términos: comparados con los controles tratados de la forma convencional, los pacientes que recibieron células madre mejoraron significativamente prácticamente todos los parámetros clínicos y para-clínicos de función cardíaca, independientemente de la causa de la falla cardíaca: la clasificación de severidad de la insuficiencia cardíaca, la distancia de marcha del paciente, su calidad de vida y la mortalidad; no se han reportado diferencias con el grupo control respecto a eventos adversos serios (28-34).

Mención aparte merece la llamada falla cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF, por su sigla en inglés) en cuya fisiopatología se han considerado tres mecanismos: a) daños en la microvasculatura, debidos a comorbilidad; b) inflamación de bajo grado en el corazón, como respuesta a estrés mecánico crónico; c) disfunción causada por actividad pro-inflamatoria intrínseca del corazón, debida a factores hereditarios. Evidencias crecientes sugieren que las células madre controlan la remodelación y mejoran la microcirculación de la HFpEF, constituyéndose en una promisorio opción terapéutica (35).

ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La aterosclerosis es una enfermedad vascular inflamatoria crónica, que representa la base patológica de la enfermedad vascular periférica, cerebrovascular y cardiovascular (36). La aterosclerosis tiene un doble componente inflamatorio e inmune causados por células y marcadores de inflamación que pueden ser medidos y usados para evaluar el riesgo de progresión de la placa ateromatosa (37). Por sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y angiogénicas (vasos sanguíneos nuevos), las células madre/exosomas resultan claves, porque controlan el proceso de formación del ateroma y estabilizan la placa ateromatosa ya formada, disminuyendo el riesgo de que ésta se inflame, se rompa y forme trombos (38,39). Por estas razones la terapia regenerativa basada en células madre/exosomas constituye un abordaje innovador en su tratamiento (40-44).

Por otro lado, en personas con *isquemia aterosclerótica de miembros inferiores* se ha informado que las células madre estimulan la neovascularización y el desarrollo de circulación colateral, mejorando la suplencia sanguínea a los tejidos, lo cual se ha reflejado en reducción de las tasas de amputación, aún en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores, no elegibles para revascularización (45).

1. Chen Y, Zhong A. Causal effects of inflammatory cytokines on cardiovascular diseases: Insights from genetic evidence. *Heliyon*. 2024 Jul 30;10(15):e35447. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35447.
2. Sun CK. Editorial: Application of stem cells in the treatment of myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1333732. doi: 10.3389/fcvm.2023.1333732.
3. Abouzid MR, Ali K, Kamel I, Esteghamati S, Saleh A, Ghanim M. The Safety and Efficacy of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure and Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Cureus*. 2023;15(11):e49645. doi: 10.7759/cureus.49645.
4. Barrère-Lemaire S, Vincent A, Jorgensen C, Plot C, Nargeot J, Djouad F. Mesenchymal stromal cells for improvement of cardiac function following acute myocardial infarction: a matter of timing. *Physiol Rev*. 2023. doi: 10.1152/physrev.00009.2023.
5. Yan W, Xia Y, Zhao H, Xu X, Ma X, Tao L. Stem cell-based therapy in cardiac repair after myocardial infarction: Promise, challenges, and future directions. *J Mol Cell Cardiol*. 2024;188:1-14. doi: 10.1016/j.jymcc.2023.12.009.
6. An C, Zhao Y, Guo L, Zhang Z, Yan C, Zhang S, et al. Innovative approaches to boost mesenchymal stem cells efficacy in myocardial infarction therapy. *Mater Today Bio*. 2025;31:101476. doi: 10.1016/j.mtbio.2025.101476.
7. Chen Y, Ge Y, Chao T, Huan N, Liu W, Chu G, Wang C. Refractory angina pectoris: a 20-year (2003-2022) bibliometric analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1228201. doi: 10.3389/fcvm.2023.1228201.
8. Corban MT, Toya T, Albers D, Sebaali F, Lewis BR, Bois J, et al. IMPROVE-CED Trial: Intracoronary Autologous CD34+ Cell Therapy for Treatment of Coronary Endothelial Dysfunction in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circ Res*. 2022;130(3):326-338. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319644.
9. Ashokprabhu ND, Quesada O, Alvarez YR, Henry TD. INOCA/ANOCA: Mechanisms and novel treatments. *Am Heart J Plus*. 2023;30:100302. doi: 10.1016/j.ahjplus.2023.100302.
10. Chepeleva EV. Cell Therapy in the Treatment of Coronary Heart Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16844. doi: 10.3390/ijms242316844.
11. Cortés-Morales VA, Vázquez-González WG, Montesinos JJ, Moreno-Ruiz L, Salgado-Pastor S, Salinas-Arreola PM, et al. Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Promote the M2 Phenotype in Macrophages Derived from STEMI Patients. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16257. doi: 10.3390/ijms242216257.
12. Yang Y, Wu A, Deng AN, Liu H, Lan Q, Mazhar M, et al. Macrophages after myocardial infarction: Mechanisms for repairing and potential as therapeutic approaches. *Int Immunopharmacol*. 2024;143(Pt 3):113562. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113562.
13. Matta A, Ohlmann P, Nader V, Moussallem N, Carrié D, Roncalli J. A Review of Therapeutic Approaches for Post-Infarction Left Ventricular Remodeling. *Curr Probl Cardiol*. 2024:102562. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102562.
14. Yu T, Xu Q, Chen X, Deng X, Chen N, Kou MT, et al. Biomimetic nanomaterials in myocardial infarction treatment: Harnessing bionic strategies for advanced therapeutics. *Mater Today Bio*. 2024;25:100957. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.100957.
15. Gao S, Li D, Wang B, Zhang H, Chen L. Two promising approaches in the treatment of myocardial infarction: stem cells and gene therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1540066. doi: 10.3389/fcvm.2025.1540066.
16. Ma J, Wang W, Zhang W, Xu D, Ding J, Wang F, et al. The recent advances in cell delivery approaches, biochemical and engineering procedures of cell therapy applied to coronary heart disease. *Biomed Pharmacother*. 2023;169:115870. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115870.
17. Davidson SJ, Roncalli J, Surder D, Corti R, Chugh AR, Yang PC, et al. Microvascular Obstruction Identifies a Subgroup of Patients Who Benefit from Stem Cell Therapy Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 2023;S0002-8703(23)00037-6. doi: 10.1016/j.ahj.2023.02.004.
18. Attar A, Farjoud Kouhanjani M, Hessami K, Vosough M, Kojuri J, Ramzi M, et al. Effect of once versus twice intracoronary injection of allogeneic-derived mesenchymal stromal cells after acute myocardial infarction: BOOSTER-TAHA7 randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):264. doi: 10.1186/s13287-023-03495-1.
19. Peng C, Yan J, Jiang Y, Wu L, Li M, Fan X. Exploring Cutting-Edge Approaches to Potentiate Mesenchymal Stem Cell and Exosome Therapy for Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Transl Res*. 2023. doi: 10.1007/s12265-023-10438-x.
20. Qin D, Wang X, Pu J, Hu H. Cardiac cells and mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles: a potential therapeutic strategy for myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1493290. doi: 10.3389/fcvm.2024.1493290.
21. Li P. Comparative breakthrough: Umbilical cord mesenchymal stem cells vs bone marrow mesenchymal stem cells in heart failure treatment. *World J Cardiol*. 2024;16(12):776-780. doi: 10.4330/wjcv.16.12.776.
22. Lee H, Cho HJ, Han Y, Lee SH. Mid- to long-term efficacy and safety of stem cell therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):290. doi: 10.1186/s13287-024-03891-1.
23. Safwan M, Bourgleh MS, Aldoush M, Haider KH. Tissue-source effect on mesenchymal stem cells as living biodrugs for heart failure: Systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol*. 2024;16(8):469-483. doi: 10.4330/wjcv.16.8.469.
24. Tonkin D, Yee-Goh A, Katara R. Healing the Ischaemic Heart: A Critical Review of Stem Cell Therapies. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(4):122. doi: 10.31083/j.rcm2404122.
25. Abouzid MR, Umer AM, Jha SK, Akbar UA, Khraisat O, Saleh A, et al. Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction and Heart Failure: A Comprehensive Systematic Review and Critical Analysis. *Cureus*. 2024;16(5):e59474. doi: 10.7759/cureus.59474.
26. Ali SA, Mahmood Z, Mubarak Z, Asad M, Sarfraz Chaudhri MT, Bilal L, et al. Assessing the Potential Benefits of Stem Cell Therapy in Cardiac Regeneration for Patients With Ischemic Heart Disease. *Cureus*. 2025;17(1):e76770. doi: 10.7759/cureus.76770.
27. Amirzadeh Gougheri K, Ahmadi A, Ahmabadadi MG, Babajani A, Yazdanpanah G, Bahrami S, et al. Exosomal Cargo: Pro-angiogenic, anti-inflammatory, and regenerative effects in ischemic and non-ischemic heart diseases - A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115801. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115801.
28. Krishna Mohan GV, Tirumandiyam G, Vemulapalli HS, Vajje J, Asif H, Saleem F. Mesenchymal Stem Cell Therapy for a Better Prognosis of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2023;15(8):e43037. doi: 10.7759/cureus.43037.
29. Kavousi S, Hosseinpour A, Bahmanzadegan Jahromi F, Attar A. Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation on major adverse cardiovascular events and cardiac function indices in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2024;22(1):786. doi: 10.1186/s12967-024-05352-y.
30. Seth J, Sharma S, Leong CJ, Vaibhav V, Nelson P, Shokravi A, et al. The Use of Hematopoietic Stem Cells for Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6634. doi: 10.3390/ijms25126634.
31. Ahmed ZT, Zain Al-Abeden MS, Al Abdin MG, Muqresh MA, Al Jowfi G, Eijssen LMT, Haider KH. Dose-response relationship of MSCs as living Bio-drugs in HFrEF patients: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):165. doi: 10.1186/s13287-024-03713-4.
32. Tao S, Yu L, Li J, Wu J, Yang D, Xue T, Zhang L, Xie Z, Huang X. Stem cell therapy for non-ischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):276. doi: 10.1186/s13643-024-02701-2.
33. Qayyum AA, Frljak S, Juhl M, Poglajen G, Zemljič G, Cerar A, et al. Mesenchymal stromal cells to treat patients with non-ischaemic heart failure: Results from SCIENCE II pilot study. *ESC Heart Fail*. 2024. doi: 10.1002/ehf2.14925.
34. Sawalha IA, Salih AQA, Bdour MA, Shimi RA, Slehat MA, Almansa A, et al. Safety and Efficacy of Transendocardial Stem Cells Therapy in Chronic Ischemic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Cardiol Rev*. 2025. doi: 10.2174/011573403X353157250115105436.
35. Domaszek O, Skwarek A, Wojciechowska M. In Search of the Holy Grail: Stem Cell Therapy as a Novel Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4903. doi: 10.3390/ijms24054903.
36. Nguyen NT, Phan HT, Le PM, Nguyen LT, Do TT, Phan TT, et al. Safety and efficacy of autologous adipose tissue-derived stem cell transplantation in aging-related low-grade inflammation patients: a single-group, open-label, phase I clinical trial. *Trials*. 2024;25(1):309. doi: 10.1186/s13063-024-08128-3.
37. Sun S, Liu F, Fan F, Chen N, Pan X, Wei Z, Zhang Y. Exploring the mechanism of atherosclerosis and the intervention of traditional Chinese medicine combined with mesenchymal stem cells based on inflammatory targets. *Heliyon*. 2023;9(11):e22005. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22005.
38. Dabralovski S, Sukhorukov VN, Glanz V, Pleshko E, Orekhov N, Sobenin I. Exosomes in Atherosclerosis: Role in the Pathogenesis and Targets for Therapy. *Curr Med Chem*. 2024. doi: 10.2174/0109298673302220240430173404.
39. Tariq H, Bukhari SZ, An R, Dong J, Ihsan A, Younis MR. Stem cell-derived exosome delivery systems for treating atherosclerosis: The new frontier of stem cell therapy. *Mater Today Bio*. 2024;30:101440. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101440.
40. Ma Y, Gu T, He S, He S, Jiang Z. Development of stem cell therapy for atherosclerosis. *Mol Cell Biochem*. 2023. doi: 10.1007/s11010-023-04762-8.
41. Pan Q, Chen C, Yang YJ. Top Five Stories of the Cellular Landscape and Therapies of Atherosclerosis: Current Knowledge and Future Perspectives. *Curr Med Sci*. 2023. doi: 10.1007/s11596-023-2818-2.
42. Saravanan S, Palaniyandi T, Palaniappan NA, Rajinikanth S, Shanmugam R, Wahab MRA. Emerging Therapeutic and Diagnostic Strategies for Coronary Artery Disease: Current Trends and Future Perspectives. *Curr Probl Cardiol*. 2024:102863. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102863.
43. Yuce K. The Application of Mesenchymal Stem Cells in Different Cardiovascular Disorders: Ways of Administration, and the Effectors. *Stem Cell Rev Rep*. 2024. doi: 10.1007/s12015-024-10765-9.
44. Egea V. Caught in action: how MSCs modulate atherosclerotic plaque. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1379091. doi: 10.3389/fcell.2024.1379091.
45. Park YM, Park JK, Kim HS, Yang SS, Kim JW, Kim DI. A Phase 1/2a Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Allogenic Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Clusters in Patients with Critical Limb Ischemia. *Int J Stem Cells*. 2025. doi: 10.15283/ijsc25002.



ENFERMEDADES PULMONARES



El pulmón tiene una extraordinaria capacidad de auto-reparación, pero está expuesto a numerosos factores dañinos medio ambientales y endógenos, que provocan enfermedades obstructivas, restrictivas e inflamatorias, agudas y crónicas, que van desde la neumonía y el síndrome de estrés respiratorio agudo, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hasta la hipertensión pulmonar y la fibrosis pulmonar. Puesto que la prevalencia de estas enfermedades aumenta en el mundo, la morbi-mortalidad es alta y las alternativas terapéuticas con algunas de ellas son escasas, no hay duda de que este es un escenario médico en el cual la medicina regenerativa, basada en células madre/exosomas, ha recibido la máxima atención, aprovechando su

doble rol en el control del daño asociado a inflamación y en la promoción de regeneración pulmonar después del daño; en efecto, los reportes de investigaciones clínicas se acumulan rápidamente, con resultados de seguridad y efectividad que sin duda están cambiando el panorama (1-4). Debe quedar claro, sin embargo, que en estados avanzados de las enfermedades mencionadas los beneficios de la medicina regenerativa son limitados y que aún no hay consenso sobre asuntos como la fuente óptima de células, las dosis, las vías de aplicación y la frecuencia de administración, entre otros.

La neumonía viral es la primera causa de **síndrome de estrés respiratorio agudo** (ARDS, por su sigla en inglés). Las células madre/exosomas de diferentes fuentes han mostrado beneficios en el control de la cascada inflamatoria que se desata en el ARDS (incluyendo el covid-19 y el virus de la influenza H1N1) al reducir la expresión de citoquinas pro-inflamatorias responsables del daño del tejido pulmonar (5-9). Los siguientes son los resultados de una reciente revisión y meta-análisis del papel de las células madre en el ARDS, en el que se incluyeron centenares de pacientes de estudios clínicos controlados y aleatorizados: mejoría clínica y de las pruebas de función pulmonar, disminución de marcadores de inflamación y de la mortalidad; no aumentaron los eventos adversos; no hubo diferencias estadísticas en los tiempos de permanencia en UCI o en los días libres de ventilación (10).

La **fibrosis pulmonar** es una enfermedad crónica y progresiva, caracterizada por remodelación del tejido pulmonar, acumulación de tejido fibroso, formación de cicatrices y la consecuente pérdida de la elasticidad pulmonar (11). Se ha establecido

la actividad anti-fibrótica pulmonar de las células madre/exosomas administradas por vía aérea o intravenosa, y recientemente se ha demostrado que esta terapia atenúa la fibrosis pulmonar idiopática (de causa desconocida) y la secundaria a ARDS, como la fibrosis pulmonar post-covid19, una reconocida complicación del long-covid (12-19).

En el **asma** se pierde el balance dinámico entre linfocitos Th1 y Th2, con inflamación, hiperreactividad y remodelación de la vía aérea (20). Pese a existir protocolos de tratamiento del asma comprobadamente efectivos y seguros, en un pequeño grupo de pacientes no es posible lograr metas con las opciones actuales (21). Las células madre/exosomas restauran el equilibrio entre estas poblaciones de linfocitos y han mostrado beneficios en el asma, al controlar la inflamación y la remodelación de la vía aérea. Es de destacar el potencial beneficio en forma nebulizada por vía aérea. Un hallazgo *in vitro* interesante es que, al exponer sangre de pacientes asmáticos a exosomas de células madre se obtuvieron efectos inmunomoduladores, medidos a través de inhibición de citoquinas pro-inflamatorias y expansión de la población de linfocitos antiinflamatorios (22-25).

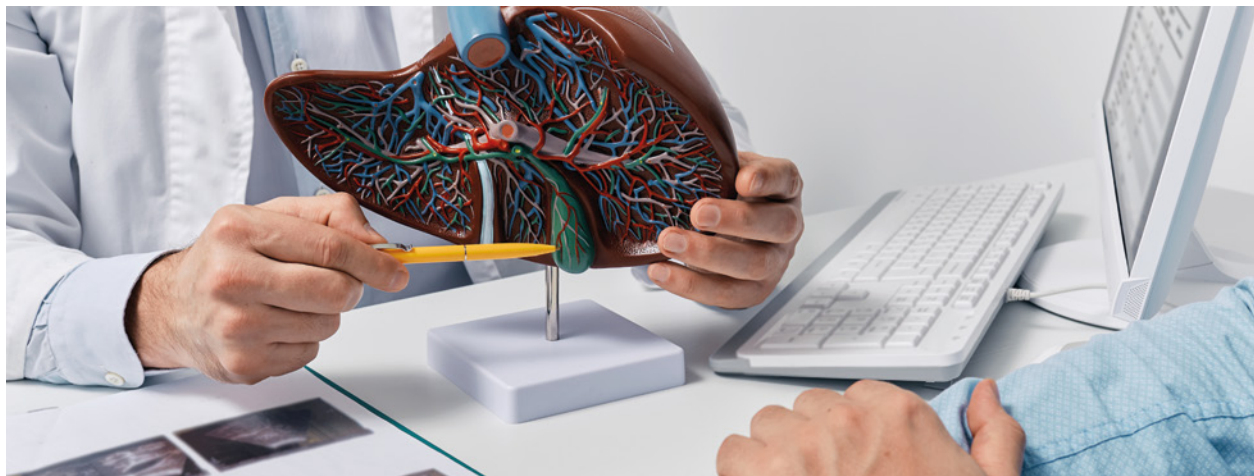
También en la **EPOC** las células madre/exosomas han mostrado un buen margen de seguridad/eficacia (26,27). En un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en pacientes en estado II a IV de EPOC, que mereció un comentario editorial de la revista JAMA (28), la aplicación de células madre en la vía aérea mejoró la función pulmonar, con los siguientes resultados: seis meses después los pacientes con células mejoraron la función pulmonar y la distancia de marcha a los 6 minutos, mientras en el grupo control decreció; eventos adversos mínimos. Un hecho que el editorialista enfatiza es que hasta ahora se había considerado que los daños pulmonares provocados por la EPOC eran irreversibles.

REFERENCIAS

- Hu Z, Zhu L, Zhu Y, Xu Y. Mesenchymal Stem Extracellular Vesicles in Various Respiratory Diseases: A New Opportunity. *J Inflamm Res*. 2024;17:9041-9058. doi: 10.2147/JIR.S480345.
- Meng M, Zhang WW, Chen SF, Wang DR, Zhou CH. Therapeutic utility of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells-based approaches in pulmonary diseases: Recent advancements and prospects. *World J Stem Cells*. 2024;16(2):70-88. doi: 10.4252/wjsc.v16.i2.70.
- Yuan D, Bao Y, El-Hashash A. Mesenchymal stromal cell-based therapy in lung diseases: from research to clinic. *Am J Stem Cells*. 2024;13(2):37-58. doi: 10.62347/JAWM2040.
- Liang X, Li Y, Wu Y, Wu T, Huang D, Tang Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles alleviate pulmonary fibrosis by inhibiting monocyte-macrophage migration through ERK1/2 signaling-mediated suppression of CCL2 expression. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):145. doi: 10.1186/s13287-025-04266-w.
- Liang TY, Lu LH, Tang SY, Zheng ZH, Shi K, Liu JQ. Current status and prospects of basic research and clinical application of mesenchymal stem cells in acute respiratory distress syndrome. *World J Stem Cells*. 2023;15(4):150-164. doi: 10.4252/wjsc.v15.i4.150.
- Liang D, Liu C, Yang M. Mesenchymal stem cells and their derived exosomes for ALI/ARDS: A promising therapy. *Heliyon*. 2023;9(10):e20387. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20387.
- Liang J, Dai W, Xue S, Wu F, Cui E, Pan R. Recent progress in mesenchymal stem cell-based therapy for acute lung injury. *Cell Tissue Bank*. 2024. doi: 10.1007/s10561-024-10129-0.
- Guo CY, Wang Y, Feng Q, Sun LJ, Feng YM, Dong YH, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Could Reduce Lung Damage Caused by H1N1 Influenza Virus Infection. *J Med Virol*. 2025;97(2):e70214. doi: 10.1002/jmv.70214.
- Wang S, Yang T, Li T, Shi L, Xu R, Zhang C, et al. Safety and efficacy of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in COVID-19 patients: A real-world observation. *Chin Med J (Engl)*. 2025. doi: 10.1097/CM9.0000000000003459.
- Fang L, Hu F, Li H, Chang W, Liu L. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome-a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2024;16(9):5802-5814. doi: 10.21037/jtd-24-281.
- Liang X, Li Y, Wu Y, Wu T, Huang D, Tang Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles alleviate pulmonary fibrosis by inhibiting monocyte-macrophage migration through ERK1/2 signaling-mediated suppression of CCL2 expression. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):145. doi: 10.1186/s13287-025-04266-w.
- Zhang H, Zhu Q, Ji Y, Wang M, Zhang Q, Liu W, et al. hucMSCs treatment prevents pulmonary fibrosis by reducing circANKRD42-YAP1-mediated mechanical stiffness. *Aging (Albany NY)*. 2023;15. doi: 10.18632/aging.204805.
- Efimenko AY, Shmakova AA, Popov VS, Basalova NA, Vigovskiy MA, Grigorieva OA, et al. Mesenchymal stem/stromal cells alleviate early-stage pulmonary fibrosis in a uPAR-dependent manner. *Cell Biol Int*. 2024. doi: 10.1002/cbin.12222.
- Le NT, Dunleavy MW, Kumar RD, Zhou W, Bhatia SS, El-Hashash AH. Cellular therapies for idiopathic pulmonary fibrosis: current progress and future prospects. *Am J Stem Cells*. 2024;13(4):191-211. doi: 10.62347/DAKS5508.
- Yang Y, Lv M, Xu Q, Wang X, Fang Z. Extracellular Vesicles in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis, Biomarkers and Innovative Therapeutic Strategies. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:12593-12614. doi: 10.2147/IJN.S491335.
- Duong-Ouy S, Nguyen Hai C, Huynh-Anh T, Nguyen-Nhu V. Tackling pulmonary fibrosis risks in post-COVID-19: cutting-edge treatments. *Expert Opin Pharmacother*. 2024. doi: 10.1080/14656566.2024.2438322.
- Silverstein E, Richmann M, Tyl D, Fiaoni A, Pfeifer K, Moussa H, et al. The Application of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Treating Pulmonary Fibrosis: A Scoping Review. *Cureus*. 2024;16(11):e74611. doi: 10.7759/cureus.74611.
- Zhang Z, Shan XY, Liang C, Zhao L, Shan XQ. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: A promising therapeutic strategy for acute respiratory distress syndrome-related pulmonary fibrosis? *World J Stem Cells*. 2025;17(1):101036. doi: 10.4252/wjsc.v17.i1.101036.
- Wan R, Liu Y, Yan J, Lin J. Cell therapy: A beacon of hope in the battle against pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2025;39(2):e70356. doi: 10.1096/fj.202402790R.
- Wang J, Yan K, Ma L, Yan X, Meng Z, Li JA, et al. Notch Signaling Pathway Interfering as a Possible Asthma Treatment: A Narrative Review. *J Asthma Allergy*. 2025;18:437-446. doi: 10.2147/JAA.S504925.
- Huang S, Li Y, Zeng J, Chang N, Cheng Y, Zhen X, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Asthma Therapy: Mechanisms and Strategies for Enhancement. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231180128. doi: 10.1177/09636897231180128.
- Sadeghi M, Mohammadi M, Tavakol Afshari J, Iranparast S, Ansari B, Dehnavi S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for allergic airway inflammation. *Cell Immunol*. 2024;397-398:104813. doi: 10.1016/j.cellimm.2024.104813.
- Jung JH, Kang SA, Park JH, Kim SD, Yu HS, Mun SJ, Cho KS. Immunomodulatory Effect of Adipose Stem Cell-Derived Extra-Cellular Vesicles on Cytokine Expression and Regulatory T Cells in Patients with Asthma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10524. doi: 10.3390/ijms251910524.
- Chen S, Gao J, Zhang T. From mesenchymal stem cells to their extracellular vesicles: Progress and prospects for asthma therapy. *Asian J Pharm Sci*. 2024;19(4):100942. doi: 10.1016/j.ajps.2024.100942.
- Chen QH, Zheng JY, Wang DC. Asthma and stem cell therapy. *World J Stem Cells*. 2025;17(2):103599. doi: 10.4252/wjsc.v17.i2.103599.
- Singh PV, Singh PV, Anjankar A. Harnessing the Therapeutic Potential of Stem Cells in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(8):e44498. doi: 10.7759/cureus.44498.
- Lai S, Guo Z. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: mesenchymal stem cells as a promising treatment option. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):312. doi: 10.1186/s13287-024-03940-9.
- Anderer S. Stem Cell Transplants Might Boost Lung Function in People With COPD. *JAMA*. 2024. doi: 10.1001/jama.2024.4447.



ENFERMEDADES HEPÁTICAS



Aunque el hígado tiene una extraordinaria capacidad regenerativa, infecciones virales, fármacos, tóxicos, trastornos metabólicos, enfermedades genéticas e inmunes, entre otras, pueden provocar falla hepática aguda, o evolucionar a inflamación crónica y cirrosis, pese al manejo médico y quirúrgico indicado (1). Para muchos pacientes el trasplante de hígado no es una opción accesible, debido a escasez de donantes, complicaciones relacionadas con la inmunosupresión, complejidad y altos costos de la intervención quirúrgica.

El hígado graso asociado a trastorno metabólico es la enfermedad hepática crónica más común, la cual puede progresar a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. Se han aprobado tratamientos para estas diferentes condiciones, pero todos ellos tienen efectividad limitada, lo que no es de extrañar dada la complejidad de vías metabólicas, inflamatorias e inmunes, comprometidas en la progresión de la enfermedad (2). Se acepta actualmente que una respuesta inmune anormal es determinante clave en el inicio y progreso de casi todas las enfermedades hepáticas; un ejemplo dramático es el de la caída de los linfocitos y la pérdida de la función de las células T, como predictores del

desarrollo inminente de falla hepática aguda en pacientes con cirrosis; de ahí que las estrategias enfocadas a normalizar la respuesta inmune anómala sean el foco de la atención en hepatología. Ya que las células madre/exosomas, aparte de sus propiedades regenerativas, tienen poderosa actividad inmunomoduladora, anti-inflamatoria, anti-oxidante y anti-fibrótica, la medicina regenerativa ha emergido como una promisorio opción de tratamiento de varias enfermedades del hígado, que incluyen hígado graso, enfermedad hepática no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, falla hepática aguda-en-crónica y cirrosis (3-14).

Otro aspecto clínicamente relevante es que el hígado graso no alcohólico está asociado con resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Además de las opciones farmacológicas e higiénico-dietéticas disponibles para tratar esta compleja disfunción metabólica y cardiovascular, la terapia con base en células madre/exosomas emerge como una alternativa terapéutica altamente costo/efectiva y segura (15,16).

Existe suficiente soporte en estudios preclínicos de la capacidad de las células madre de diferenciarse en células hepáticas, de sus propiedades antiinflamatorias, antifibróticas e inmuno-reguladoras y del efecto terapéutico en la falla hepática aguda, en diferentes modelos animales (17). Esta misma efectividad y seguridad de las células madre/exosomas se ha confirmado en varios ensayos clínicos y grandes meta-análisis, que incluyen miles de pacientes, en los que se confirman los beneficios en el tratamiento del hígado graso, la cirrosis hepática en diferentes estadios y la falla hepática aguda, con mejoría bioquímica, histológica, funcional y clínica. Los principales efectos benéficos reportados en las diferentes publicaciones pueden resumirse así (18-22): a) Mejoría clínica de signos y síntomas, como edema, fatiga, anorexia, distensión abdominal; b) Mejoría en parámetros bioquímicos, como la síntesis de proteínas (se elevan los niveles séricos de albúmina), la función de coagulación, la bilirrubina total y la actividad de enzimas que participan en el metabolismo de carbohidratos y lípidos; c) Reducción en los puntajes de la escala MELD (que mide severidad de la enfermedad); d) Aumento de las tasas de supervivencia; e) Disminución de la incidencia de cáncer hepático, aunque este efecto no es consistente entre los diferentes estudios; f) En ninguno de los estudios incluidos se reportaron efectos adversos severos.



REFERENCIAS

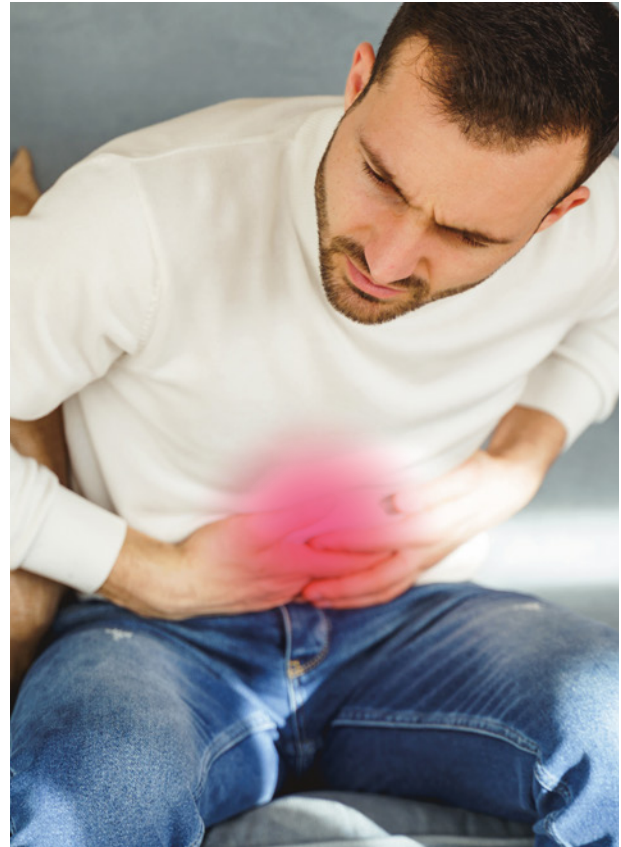
1. Rajpurohit S, Musunuri B, Mohan PB, Bhat G, Shetty S. Factors Affecting and Promoting Health-related Quality of Life in Patients With Liver Cirrhosis: An Underestimated Domain in Patient Care. *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(1):101264. doi: 10.1016/j.jceh.2023.07.417.
2. Wang J, Bao S, An Q, Li C, Feng J. Roles of extracellular vesicles from different origins in metabolic-associated fatty liver disease: progress and perspectives. *Front Immunol*. 2025;16:1544012. doi: 10.3389/fimmu.2025.1544012.
3. Yang X, Li Q, Liu W, Zong C, Wei L, Shi Y, Han Z. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023. doi: 10.1038/s41423-023-00983-5.
4. Yi Q, Yang J, Wu Y, Wang Y, Cao Q, Wen W. Immune microenvironment changes of liver cirrhosis: emerging role of mesenchymal stromal cells. *Front Immunol*. 2023;14:1204524. doi: 10.3389/fimmu.2023.1204524.
5. Lan T, Li S, Yu H, Kostallari E, Gao J. Editorial: Community series in hepatic immune response underlying liver cirrhosis and portal hypertension, volume II. *Front Immunol*. 2023;14:1305666. doi: 10.3389/fimmu.2023.1305666.
6. Chen L, Zhang N, Huang Y, Zhang Q, Fang Y, Fu J, et al. Multiple Dimensions of using Mesenchymal Stem Cells for Treating Liver Diseases: From Bench to Beside. *Stem Cell Rev Rep*. 2023. doi: 10.1007/s12015-023-10583-5.
7. Korkida F, Stamatoopoulou A, Roubelakis MG. Recent Advances in Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Based Therapy for Alcohol-Associated Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Stem Cells Transl Med*. 2023;szad082. doi: 10.1093/stcltm/szad082.
8. Jin YX, Hu HQ, Zhang JC, Xin XY, Zhu YT, Ye Y, Li D. Mechanism of mesenchymal stem cells in liver regeneration: Insights and future directions. *World J Stem Cells*. 2024;16(9):842-845. doi: 10.4252/wjsc.v16.i9.842.
9. Gao FQ, Zhu JQ, Feng XD. Innovative mesenchymal stem cell treatments for fatty liver disease. *World J Stem Cells*. 2024;16(9):846-853. doi: 10.4252/wjsc.v16.i9.846.
10. Wu L, Zhang L, Huang M, Wu Y, Jin S, Zhang Y, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Emerging as a Promising Cell-Free Therapeutic Strategy for Autoimmune Hepatitis. *Biomolecules*. 2024;14(11):1353. doi: 10.3390/biom14111353.
11. Jiang Y, Yusoff NM, Du J, Moses EJ, Lin JT. Current perspectives on mesenchymal stem cells as a potential therapeutic strategy for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Stem Cells*. 2024;16(7):760-772. doi: 10.4252/wjsc.v16.i7.760.
12. Mladenović D, Vesković M, Šutulović N, Hrncić D, Stanjlović O, Radić L, et al. Adipose-derived extracellular vesicles - a novel cross-talk mechanism in insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, and polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2024. doi: 10.1007/s12020-024-03702-w.
13. Hong J, Kim YH. Cutting-edge biotherapeutics and advanced delivery strategies for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease spectrum. *J Control Release*. 2025;S0168-3659(25)00114-2. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.02.008.
14. Chen Y, Yang F, Wang Y, Shi Y, Liu L, Luo W, et al. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles reduced hepatic lipid accumulation in MASLD by suppressing mitochondrial fission. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):116. doi: 10.1186/s13287-025-04228-2.
15. Nandula SR, Nylen ES, Sen S. Novel Therapeutics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Focus on Adult Stem Cells. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023. doi: 10.1089/met.2022.0069.
16. Yi S, Cong Q, Zhu Y, Xu Q. Mechanisms of Action of Mesenchymal Stem Cells in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Stem Cells Int*. 2023;2023:3919002. doi: 10.1155/2023/3919002.
17. Skuratov AG, Osipov BB, Lyzikov AN, Zinovkin DA, Adam IM, Kaplan ML, et al. Use of Mesenchymal Stem Cell Transplantation as a Treatment for Liver Cirrhosis in Animal Models. *Cureus*. 2024;16(10):e71720. doi: 10.7759/cureus.71720.
18. Xie Y, Li Y, Yao J, Song X, Wang H, Zhang J, Li X. Protein Lactylation Modification and Proteomics Features in Cirrhosis Patients after UC-MSC Treatment. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(10):8444-8460. doi: 10.3390/cimb45100532.
19. Lu W, Qu J, Yan L, Tang X, Wang X, Ye A, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):301. doi: 10.1186/s13287-023-03518-x.
20. Wang H, Yao W, Wang Y, Dong H, Dong T, Zhou W, et al. Meta-analysis on last ten years of clinical injection of bone marrow-derived and umbilical cord MSC to reverse cirrhosis or rescue patients with acute-on-chronic liver failure. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):267. doi: 10.1186/s13287-023-03494-2.
21. Wang Z, Yao L, Hu X, Yuan M, Chen P, Liu P, et al. Advancements in mesenchymal stem cell therapy for liver cirrhosis: Unveiling origins, treatment mechanisms, and current research frontiers. *Tissue Cell*. 2023;84:102198. doi: 10.1016/j.tice.2023.102198.
22. Li Z, Zhou X, Han L, Shi M, Xiao H, Lin M, et al. Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *J Gastrointest Surg*. 2023. doi: 10.1007/s11605-022-05528-1.



ENFERMEDAD INTESITAL INFLAMATORIA

Incluye la **colitis ulcerativa** (UC) y la **enfermedad de Crohn** (CD). Ellas comparten un trastorno autoinmune en el que diferentes células y mediadores de la respuesta inmune atacan su propio tracto digestivo, causando inflamación crónica, cambios en la microbiota y daño del tejido intestinal; por tanto, el tratamiento se enfoca en la normalización del sistema inmune y el control de la inflamación (1,2). Sin embargo, a pesar del creciente número de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores disponible, hasta el 30% de los pacientes con IBD no responde a los diferentes protocolos disponibles, y hasta la mitad de los pacientes que se beneficiaron inicialmente dejan de responder con el tiempo (3). En este escenario se han investigado las células madre/exosomas, por sus mecanismos de regeneración de tejidos, efectos paracrinos (liberación al entorno de moléculas que controlan el daño y contribuyen a la normalización de la microbiota intestinal), regulación inmune y efectos antiinflamatorios (4,5).

El beneficio del tratamiento con células madre/exosomas de la IBD ha sido confirmado en numerosos ensayos clínicos y meta-análisis con miles de pacientes, con la evidencia más sólida en la CD, incluyendo las formas severas refractarias y con formación de fístulas ano/recto/vaginales. Entre los resultados clínicos y paraclínicos mencionados en los diferentes estudios se encuentran el incremento de la duración de las remisiones, la mejoría histológica y radiológica con signos de regeneración del tejido, la reducción de hospitalizaciones y cirugías, y un perfil de seguridad comparable al de la terapia convencional (6-21).



Anotaciones al margen: a) Los mejores resultados se consiguieron en pacientes con una duración de la enfermedad menor de 5 años; un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 3 años se asoció con remisión completa (22); b) Aunque no todos los estudios que evalúan las potenciales interacciones entre las células madre y los medicamentos convencionales coinciden en los resultados y, por tanto, la evidencia no es concluyente, todo indica que la combinación de células madre con glucocorticoides o azatioprina (y quizás otros fármacos) potencia los beneficios en la IBD (23-25); c) En modelo animal de colitis ulcerativa los exosomas dieron mejores resultados que el infliximab (26).

REFERENCIAS

1. Liao HJ, Hsu PN. Immunomodulatory effects of extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells: Implication for therapeutic approach in autoimmune diseases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024. doi: 10.1002/kjm2.12841.
2. Kwon SJ, Khan MS, Kim SG. Intestinal Inflammation and Regeneration-Interdigitating Processes Controlled by Dietary Lipids in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1311. doi: 10.3390/ijms25021311.
3. Shi MY, Liu L, Yang FY. Strategies to improve the effect of mesenchymal stem cell therapy on inflammatory bowel disease. *World J Stem Cells*. 2022;14(9):684-699. doi: 10.4252/wjsc.v14.i9.684.
4. Tian CM, Zhang Y, Yang MF, Xu HM, Zhu MZ, Yao J, et al. Stem Cell Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Achievements and Challenges. *J Inflamm Res*. 2023;16:2089-2119. doi: 10.2147/JIR.S400447.
5. Saadh MJ, Mikhailova MV, Rasoolzadegan S, Falaki M, Akhavanfar R, Gonz  les JLA, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs)-based cell therapy for inflammatory bowel diseases (IBD) therapy. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):47. doi: 10.1186/s40001-023-01008-7.
6. Lightner AL, Dadgar N, Matyas C, Elliott K, Fulmer C, Khaitan N, et al. A phase IB/IIA study of remestemcel-L, an allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell product, for the treatment of medically refractory ulcerative colitis: an interim analysis. *Colorectal Dis*. 2022;24(11):1358-1370. doi: 10.1111/codi.16239.
7. Cheng F, Huang Z, Wei W, Li Z. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023. doi: 10.17235/reed.2023.9213/2022.
8. Li A, Liu S, Li L, Yu M. Mesenchymal Stem Cells Versus Placebo for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Surg Innov*. 2023;15533506231157167. doi: 10.1177/15533506231157167.
9. Deng C, Zhang H, Li Y, Cheng X, Liu Y, Huang S, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells containing berberine for ulcerative colitis therapy. *J Colloid Interface Sci*. 2024;671:354-373. doi: 10.1016/j.jcis.2024.05.162.
10. Karki C, Hantsbarger G, Turkstra E, Fenu E, Genenz K, Gilaberte I, Pan  s J. Predictive modeling to evaluate long-term treatment effectiveness of darvadstrocel in patients with complex perianal fistulas in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):479. doi: 10.1186/s12876-024-03513-3.
11. Bacsur P, Shaham D, Serclova Z, Res  l T, Farkas B, Sarl  s P, et al. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Mesenchymal Stem Cell Treatment in Fistulising Crohn's Disease: An International Real-Life Retrospective Multicentre Cohort Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024. doi: 10.1111/apt.18359.
12. Bertin L, Crepaldi M, Zancanato M, Lorenzon G, Maniero D, De Barba C, et al. Refractory Crohn's Disease: Perspectives, Unmet Needs and Innovations. *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:261-315. doi: 10.2147/CEG.S434014.
13. Taxonera C, García-Brenes MA, Olivares D, López-García ON, Zapater R, Alba C. Darvadstrocel for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2024. doi: 10.1002/ueg2.12673.
14. Hadizadeh A, Akbari-Asbagh R, Heirani-Tabasi A, Soleimani M, Gorovanchi P, Ebrahimi Daryani N, et al. Localized Administration of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for the Treatment of Refractory Perianal Fistula in Crohn's Disease Patients: A Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2024. doi: 10.1097/DCR.0000000000003502.
15. Thangavelu L, Mohan S, Alfaifi HA, Farasani A, Menon SV, Bansal P, et al. Safety and efficacy of stem cell therapy for Crohn's disease: An umbrella review of systematic reviews. *Int J Surg*. 2024. doi: 10.1097/JS9.0000000000002104.
16. Qiu Y, Li C, Sheng S. Efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):28. doi: 10.1186/s13287-024-03637-z.
17. Mazzaro MC, de Paula AEC, Pascoal LB, Genaro LM, Pereira IM, Rodrigues BL, et al. Optimizing Treatment Outcomes in Crohn's Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Regenerative Therapies with Emphasis on Platelet-Rich Plasma. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(11):1519. doi: 10.3390/ph17111519.
18. Herreros MD, Ramírez JM, Otero-Pi  eiro AM, Martí-Gallostra M, Badiola I, En  rriquez-Navascues JM, et al. Use of Darvadstrocel (Allogenic Stem Cell Therapy) for Crohn's Fistulas in Real Clinical Practice: The National Project to Implement Mesenchymal Stem Cell for the Treatment of Perianal Crohn's Fistula (the PRIME Study). *Dis Colon Rectum*. 2024. doi: 10.1097/DCR.0000000000003216.
19. Greco R, Alexander T, Del Papa N, M  ller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine*. 2024;69:102476. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102476.
20. Guisado D, Talware S, Wang X, Davis A, Fozilov E, Etra A, et al. Reparative immunological consequences of stem cell transplantation as a cellular therapy for refractory Crohn's disease. *Gut*. 2025;gutjnl-2024-333558. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333558.
21. Bhatnagar P, Elhariri S, Burud IAS, Eid N. Perianal fistulizing Crohn's disease: Mechanisms and treatment options focusing on cellular therapy. *World J Gastroenterol*. 2025;31(9):100221. doi: 10.3748/wjgv31.9.100221.
22. Fathallah N, Siproudhis L, Akaffi M, Haouari MA, Landemaine A, Pommaret E, et al. Allogenic stem cells for Crohn's anal fistulas: Treating early improves the deep remission rate. *Colorectal Dis*. 2023. doi: 10.1111/codi.16782.
23. Jafar H, Alqudah D, Rahmeh R, Al-Hattab D, Ahmed K, Rayyan R, et al. Safety and Potential Efficacy of Expanded Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Luminal Ulcerative Colitis Patients. *Stem Cells Dev*. 2024. doi: 10.1089/scd.2024.0102.
24. Wei S, Li M, Wang Q, Zhao Y, Du F, Chen Y, et al. Mesenchymal Stromal Cells: New Generation Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *J Inflamm Res*. 2024;17:3307-3334. doi: 10.2147/JIR.S458103.
25. Zeng L, Liu C, Wu Y, Liu S, Zheng Y, Hao W, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of autoimmune and rheumatic immune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):65. doi: 10.1186/s13287-025-04184-x.
26. Shaban SF, Abdel-Fattah EA, Ali MM, Dessouky AA. The therapeutic efficacy of adipose mesenchymal stem cell-derived microvesicles versus infliximab in a dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis rat model. *Ultrastruct Pathol*. 2024;1-24. doi: 10.1080/01913123.2024.2426566.



DIABETES MELLITUS



La génesis de la **diabetes mellitus tipo 1** (DM1) implica una compleja interacción entre las células β del páncreas (encargadas de producir la insulina) y las células del sistema inmune, que concluye en la destrucción autoinmune de las células β (1); por otro lado, el desbalance energético, con sobrepeso/obesidad, da inicio a un complejo desorden metabólico caracterizado por hiperglicemia, inflamación inmune y disfunción de las células β , resistencia a la insulina y, finalmente, el síndrome metabólico conocido como **diabetes mellitus tipo 2** (DM2) (2).

El potencial de diferenciación de las células madre, sus propiedades anti-inflamatorias e inmuno-reguladoras, su capacidad angiogénica y el impacto positivo sobre el metabolismo de los

carbohidratos y los lípidos (3-5), atrajeron la atención de investigadores y clínicos, lo que desató una ola de estudios preclínicos y clínicos, cuyos propósitos cubren desde evaluar la seguridad y la efectividad de las células madre y sus vesículas extracelulares en el tratamiento de la DM1 y DM2, pasando por la definición del mecanismo de acción de dichas células, así como sus fuentes óptimas, dosis, vías de administración, intervalos de dosis, etc. El resultado ha sido disponer de un caudal de evidencia científica que soporta el uso de las células madre/exosomas como una opción segura y costo-efectiva para el tratamiento de la diabetes mellitus.

En efecto, en numerosas investigaciones individuales, revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con centenares de pacientes, confirman la seguridad y eficacia de las células madre/exosomas en el tratamiento de la DM 1 y 2, con mejoría clínica y de calidad de vida, acompañadas de mejor control de las glicemias, disminución de la hemoglobina glicosilada y de los requerimientos diarios de insulina, así como aumento del péptido C; todo esto también acompañado de reducción del riesgo de complicaciones crónicas asociadas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia periférica y pie diabético, entre otras (6-31). Es más, la generación de células β a partir de células madre diseñadas y potenciadas se vislumbra como un tratamiento con potencial curativo de la DM1 (32-34). Es interesante mencionar que las concentraciones basales de péptido-C son predictoras de los resultados clínicos a las terapias modificadoras de enfermedad, como la terapia regenerativa (35,36).

REFERENCIAS

1. Lakey JRT, Wang Y, Alexander M, Chan MKS, Wong MBF, Casazza K, Jenkins I. Exosomes; a Potential Source of Biomarkers, Therapy, and Cure for Type-1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15713. doi: 10.3390/ijms242115713.
2. Singh A, Shadangi S, Gupta PK, Rana S. Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. *Compr Physiol.* 2025;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph.4.70003.
3. Esquivel D, Mishra R, Srivastava A. Mesenchymal stem cell therapy for treating the underlying causes of diabetes mellitus and its consequences. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023. doi: 10.2174/1574888X18666230411111320.
4. Tajali R, Eidi A, Tafti HA, Pazouki A, Kamarul T, Sharifi AM. Transplantation of adipose derived stem cells in diabetes mellitus; limitations and achievements. *J Diabetes Metab Disord.* 2023;22(2):1039-1052. doi: 10.1007/s40200-023-01280-8.
5. Yan D, Song Y, Zhang B, Cao G, Zhou H, Li H, et al. Progress and application of adipose-derived stem cells in the treatment of diabetes and its complications. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):3. doi: 10.1186/s13287-023-03620-0.
6. Carlsson PO, Espes D, Sisay S, Davies LC, Smith CIE, Svahn MG. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type 1 diabetes: a Phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2023. doi: 10.1007/s00125-023-05934-3.
7. Singh A, Afshan N, Singh A, Singh SK, Yadav S, Kumar M, et al. Recent trends and advances in type 1 diabetes therapeutics: A comprehensive review. *Eur J Cell Biol.* 2023;102(2):151329. doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151329.
8. Al Madhoun A, Koti L, Carrió N, Atari M, Al-Mulla F. Clinical Application of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Preserves β -cells in Type 1 Diabetes. *Stem Cells Transl Med.* 2023;szad077. doi: 10.1093/stcltm/szad077.
9. Lian XF, Lu DH, Liu HL, Liu YJ, Yang Y, Lin Y, et al. Safety evaluation of human umbilical cord-mesenchymal stem cells in type 2 diabetes mellitus treatment: A phase 2 clinical trial. *World J Clin Cases.* 2023;11(21):5083-5096. doi: 10.12998/wjcc.v11.i21.5083.
10. Arango-Rodríguez ML, Mateus LC, Sossa CL, Becerra-Bayona SM, Solarte-David VA, Ochoa Vera ME, et al. A novel therapeutic management for diabetes patients with chronic limb-threatening ischemia: comparison of autologous bone marrow mononuclear cells versus allogenic Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):221. doi: 10.1186/s13287-023-03427-z.
11. Zang L, Li Y, Hao H, Liu J, Zhang Q, Gao F, et al. Efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of type 2 diabetes assessed by retrospective continuous glucose monitoring. *Stem Cells Transl Med.* 2023;szad060. doi: 10.1093/stcltm/szad060.
12. Li L, Li J, Guan H, Oishi H, Takahashi S, Zhang C. Human umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus and its complications: applications and research advances. *Int J Med Sci.* 2023;20(11):1492-1507. doi: 10.7150/ijms.87472.
13. Liu J, Wan XX, Zheng SY, He HH, Khan MA, Feng YX, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes Treatment: Current Advances and Future Opportunity. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023. doi: 10.2174/011574888X268740231002054459.
14. Goyal P, Malviya R. Stem Cell Therapy for the Management of Type 1 Diabetes: Advances and Perspectives. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023. doi: 10.2174/0118715303256582230919093535.
15. Habiba UE, Khan N, Greene DL, Ahmad K, Shamim S, Umer A. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1380443. doi: 10.3389/fendo.2024.1380443.
16. Raoufinia R, Rahimi HR, Saburi E, Moghbeli M. Advances and challenges of the cell-based therapies among diabetic patients. *J Transl Med.* 2024;22(1):435. doi: 10.1186/s12967-024-05226-3.
17. Liu J, Yang Y, Qi Y. Efficacy of mesenchymal stromal cells in the treatment of type 1 diabetes: a systematic review. *Cell Tissue Bank.* 2024. doi: 10.1007/s10561-024-10128-1.
18. Leão IS, Dantas JR, Araújo DB, Ramos MEN, Silva KR, Batista LS, et al. Evaluation of type 1 diabetes' partial clinical remission after three years of heterologous adipose tissue derived stromal/stem cells transplantation associated with vitamin D supplementation. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):114. doi: 10.1186/s13098-024-01302-2.
19. Memarpour S, Raoufinia R, Saburi E, Razavi MS, Attaran M, Fakoor F, Rahimi HR. The future of diabetic wound healing: unveiling the potential of mesenchymal stem cell and exosomes therapy. *Am J Stem Cells.* 2024;13(2):87-100. doi: 10.62347/OVBK9820.
20. Bahal M, Pande V, Dua J, Mane S. Advances in Type 1 Diabetes Mellitus Management in Children. *Cureus.* 2024;16(8):e67377. doi: 10.7759/cureus.67377.
21. Hetta HF, Elsayghir A, Sijercic VC, Akhtar MS, Gad SA, Moses A, et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer: An updated comprehensive review. *Health Sci Rep.* 2024;7(4):e2036. doi: 10.1002/hsr.2.2036.
22. Li N, Hu L, Li J, Ye Y, Bao Z, Xu Z, Chen D, Tang J, Gu Y. The Immunomodulatory effect of exosomes in diabetes: a novel and attractive therapeutic tool in diabetes therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1357378. doi: 10.3389/fimmu.2024.1357378.
23. Wu Z, Huang S, Li S, Cai J, Huang L, Wu W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell and mononuclear cell combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study with 8-year follow-up. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):339. doi: 10.1186/s13287-024-03907-w.
24. Ning X, Munir KM, Davis SN. Drugs stimulating insulin secretion in early clinical development for the treatment of type 1 diabetes: what's new? *Expert Opin Investig Drugs.* 2024. doi: 10.1080/13543784.2024.2439501.
25. Nada AH, Ibrahim IA, Oteri V, Shalabi L, Asar NK, Aqeilan SR, Hafez W. Safety and efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2025;1-11. doi: 10.1080/17446651.2025.2457474.
26. Kim JE, Lee JW, Cha GD, Yoon JK. The Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes to Treat Diabetes Mellitus. *Biomimetics (Basel).* 2025;10(1):49. doi: 10.3390/biomimetics10010049.
27. Lu J, Cheng H, Chen K, Zhang F. From bench to bedside: future prospects in stem cell therapy for diabetes. *J Transl Med.* 2025;23(1):72. doi: 10.1186/s12967-024-06019-4.
28. Abbott A. Stem cells head to the clinic: treatments for cancer, diabetes and Parkinson's disease could soon be here. *Nature.* 2025;637(8044):18-20. doi: 10.1038/d41586-024-04160-0.
29. Tajabadi Z, Dadkhah PA, Gholami Chahkand MS, Esmaeilpour Moallem F, Karimi MA, Amini-Salehi E, Karimi M. Exploring the role of exosomes in diabetic neuropathy: From molecular mechanisms to therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2025;185:117959. doi: 10.1016/j.biopha.2025.117959.
30. Tong L, Tang L, Tang B, Zhang J. Impacts of stem cells from different sources on wound healing rate in diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2025;15:1541992. doi: 10.3389/fgene.2024.1541992.
31. Elainein MAA, Whdan MM, Samir M, Hamam NG, Mansour M, Mohamed MAM, et al. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2025;17(1):9. doi: 10.1186/s13098-024-01523-5.
32. Fujikura J, Anazawa T, Toyoda T, Ito R, Kimura Y, Yabe D. Toward a cure for diabetes: iPSC and ESC-derived islet cell transplantation trials. *J Diabetes Investig.* 2024. doi: 10.1111/jdi.14366.
33. O'Leary K. Stem cells reverse type 1 diabetes. *Nat Med.* 2024;30(12):3393. doi: 10.1038/s41591-024-03394-9.
34. Schaaf C, Sussel L. A Cure for Type 1 Diabetes: Are We There Yet? *Diabetes Technol Ther.* 2025. doi: 10.1089/dia.2024.0498.
35. Wang Y, Chen H, Li Y, Hao H, Liu J, Chen Y, et al. Predictive factors that influence the clinical efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Cytotherapy.* 2024;S1465-3249(24)00002-1. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.12.006.
36. Latres E, Greenbaum CJ, Oyaski ML, Dayan CM, Colhoun HM, Lachin JM, et al. Evidence for C-peptide as a Validated Surrogate to Predict Clinical Benefits in Trials of Disease-Modifying Therapies for Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2024;dbi230012. doi: 10.2337/dbi23-0012.



ENFERMEDAD RENAL



Aparte del trasplante renal, en el manejo del paciente con insuficiencia renal crónica no se dispone de un tratamiento que pueda revertir el avance de la enfermedad, sino sólo enlentecer su progresión y controlar la comorbilidad (hipertensión, desequilibrio electrolítico, anemia, etc); en estas circunstancias se hace imperativo desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que restauren la función renal (1,2).

El fenómeno patológico clave de la insuficiencia renal es la inflamación y la remodelación, proceso en el cual se reemplazan las estructuras normales por tejido fibroso y destrucción de vasos sanguíneos, con la consecuente pérdida de la función renal. Las células madre constituyen una opción terapéutica en la enfermedad renal por sus propiedades regenerativas y mediante mecanismos paracrinós que regulan la respuesta inmune, previenen la muerte de células renales, controlan el estrés oxidativo y estimulan la generación de nuevos vasos sanguíneos (3-6).

Los efectos nefroprotectores de las células madre, al promover la regeneración y mejorar la función renal, han sido reconocidos tanto en la **insuficiencia renal aguda** (IRA) como en la **insuficiencia renal crónica** (IRC) de causa desconocida, o secundaria a diabetes, lupus y síndrome nefrótico; en tales casos el beneficio parece ser mayor al combinar la terapia de células madre con los tratamientos ya establecidos (1,2,5,7-15).

REFERENCIAS

1. Ohtake T, Sato T, Tsukiyama T, Muraoka S, Mitomo A, Maruyama H, et al. Preliminary evidence of renal function improvement in chronic progressive kidney disease using autologous CD34⁺ cell therapy: A clinical trial. *World J Stem Cells*. 2024;16(12):1012-1021. doi: 10.4252/wjsc.v16.i12.1012.
2. Cheng J, Zhang C. Mesenchymal Stem Cell Therapy: Therapeutic Opportunities and Challenges for Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10540. doi: 10.3390/ijms251910540.
3. Chen F, Chen N, Xia C, Wang H, Shao L, Zhou C, Wang J. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Kidney Diseases: Potential and Challenges. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231164251. doi: 10.1177/09636897231164251.
4. Wang Y, Luo P, Wuren T. Narrative Review of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Renal Diseases: Mechanisms, Clinical Applications, and Future Directions. *Stem Cells Int*. 2024;2024:8658246. doi: 10.1155/sci/8658246.
5. Rajput S, Malviya R, Uniyal P. Advances in the Treatment of Kidney Disorders using Mesenchymal Stem Cells. *Curr Pharm Des*. 2024. doi: 10.2174/0113816128296105240305110312.
6. Li J, Wu M, He L. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell therapy in chronic kidney disease: a literature review. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):107. doi: 10.1186/s12882-025-04029-y.
7. Carstens MH, García N, Mandayam S, Workeneh B, Pastora I, Calderón C, et al. Safety of Stromal Vascular Fraction Cell Therapy for Chronic Kidney Disease of Unknown Cause (Mesoamerican Nephropathy). *Stem Cells Transl Med*. 2022;szac080. doi: 10.1093/stcltm/szac080.
8. Li J, Luo M, Li B, Lou Y, Zhu Y, Bai X, et al. Immunomodulatory Activity of Mesenchymal Stem Cells in Lupus Nephritis: Advances and Applications. *Front Immunol*. 2022;13:843192. doi: 10.3389/fimmu.2022.843192.
9. Morello W, Budelli S, Bernstein DA, Montemurro T, Montelatici E, Lavazza C, et al. First clinical application of cord blood mesenchymal stromal cells in children with multi-drug resistant nephrotic syndrome. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):420. doi: 10.1186/s13287-022-03112-7.
10. Hu Q, Chen Y, Deng X, Li Y, Ma X, Zeng J, et al. Diabetic nephropathy: Focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. *Biomed Pharmacother*. 2023;159:114252. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114252.
11. Perico N, Remuzzi G, Griffin MD, Cockwell P, Maxwell AP, Casiraghi F, et al. Safety and Preliminary Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell (ORBCEL-M Cell) Therapy in Diabetic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial (NEPHSTROM). *J Am Soc Nephrol*. 2023. doi: 10.1681/ASN.000000000000189.
12. Wang Y, Jin M, Cheng CK, Li Q. Tubular injury in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and potential therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1238927. doi: 10.3389/fendo.2023.1238927.
13. Salybekov AA, Kinzhebay A, Kobayashi S. Cell therapy in kidney diseases: advancing treatments for renal regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1505601. doi: 10.3389/fcell.2024.1505601.
14. Raleigh MJ, Pasricha SV, Nauth A, Ward MR, Connelly KA. Endothelial progenitor cells for diabetic cardiac and kidney disease. *Stem Cells Transl Med*. 2024;szac025. doi: 10.1093/stcltm/szac025.
15. Li S, Zhou L, Huang Y, Tang S. Emerging Frontiers in acute kidney injury: The role of extracellular vesicles. *Bioact Mater*. 2025;48:149-170. doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.02.018.



ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

El trasplante de células madre hematopoyéticas (de médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón) está indicado en el tratamiento de enfermedades como leucemias, linfomas, algunas anemias y desórdenes inmunes, entre otras. De hecho, la mayor prevalencia en viejos de varias de estas enfermedades se debe a envejecimiento y disfunción de sus propias células madre hematopoyéticas (1).



Sin embargo, la mortalidad postrasplante sigue siendo alta, debida principalmente a recaída de la enfermedad primaria, infecciones y la llamada enfermedad injerto contra huésped (graft versus host disease: GVHD), resultado de una compleja respuesta inmune, la cual puede ocurrir en forma aguda o crónica y, aunque algunos medicamentos inmunosupresores pueden reducir su incidencia, ésta sigue siendo alta, pues la forma aguda de GVHD, por ejemplo, se presenta entre 40% y 80% de los pacientes trasplantados, lo que hace necesario investigar nuevas alternativas terapéuticas.

Puesto que las células madre tienen fuerte actividad antiinflamatoria e inmuno-moduladora, se ha explorado el valor del trasplante de células

madre mesenquimales (por ejemplo, de la gelatina de Wharton), para tratar el GVHD. Aunque es necesario reforzar la evidencia con ensayos clínicos controlados y estandarizar aún más los protocolos de manejo (2), numerosas investigaciones reportan efectos benéficos de las células madre en la profilaxis y el tratamiento del GVHD agudo y crónico, en niños y adultos, solas o en combinación con otros inmunosupresores, con aumento de la sobrevida; es importante subrayar que el beneficio se extiende a pacientes con GVHD esteroide-resistente (3-11).

REFERENCIAS

1. Colom Díaz PA, Mistry JJ, Trowbridge JJ. Hematopoietic Stem Cell Aging and Leukemia Transformation. *Blood*. 2023. doi: 10.1182/blood.2022017933.
2. Alsultan A, Farge D, Kili S, Forte M, Weiss DJ, Grignon F, Boelens JJ. International Society for Cell and Gene Therapy Clinical Translation Committee recommendations on mesenchymal stromal cells in graft-versus-host disease: easy manufacturing is faced with standardizing and commercialization challenges. *Cytotherapy*. 2024;S1465-3249(24)00713-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2024.05.007.
3. Keklik M, Devci B, Celik S, Deniz K, Gonen ZB, Zararsiz G, et al. Safety and efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for multi-drug-resistant acute and late-acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2023. doi: 10.1007/s00277-023-05216-3.
4. Kubota H, Arakawa Y, Mizushima Y, Irikura T, Watakabe M, Ishikawa T, et al. Efficacy of off-the-shelf bone marrow mesenchymal stem cells for pediatric steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood Cell Ther*. 2023;7(1):1-9. doi: 10.31547/bct-2023-020.
5. Donadel CD, Pires BG, André NC, Costa TCM, Orellana MD, Caruso SR, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):512. doi: 10.3390/ph16040512.
6. Ding Y, Liu C, Cai Y, Hou C, Chen G, Xu Y, et al. The efficiency of human umbilical cord mesenchymal stem cells as a salvage treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Clin Exp Med*. 2023. doi: 10.1007/s10238-022-00983-1.
7. Ulu BU, Hindilerden IY, Yigenoglu TN, Tiryaki TO, Erkurt MA, Korkmaz G, et al. Are mesenchymal stem cells still effective in acute GvHD management? *Transfus Apher Sci*. 2024;64(1):104051. doi: 10.1016/j.transci.2024.104051.
8. Niu JW, Li Y, Xu C, Sheng H, Tian C, Ning H, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of steroid refractory grades III-IV acute graft-versus-host disease with long-term follow-up. *Front Immunol*. 2024;15:1436653. doi: 10.3389/fimmu.2024.1436653.
9. Kim N, Min GJ, Im KI, Nam YS, Song Y, Lee JS, et al. Repeated Infusions of Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells over 8 Weeks for Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Prospective, Phase I/II Clinical Study. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6731. doi: 10.3390/ijms25126731.
10. Fu H, Sun X, Lin R, Wang Y, Xuan L, Yao H, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab improve the response of steroid-refractory acute graft-versus-host disease as a second-line therapy: a multicentre, randomized, controlled trial. *BMC Med*. 2024;22(1):85. doi: 10.1186/s12916-024-03275-5.
11. Peltier D, Anh Do-Thi V, Devos T, Blazar BR, Toubai T. Cellular therapies for the prevention and treatment of acute graft-versus-host disease. *Stem Cells*. 2025 Mar 21:sxaf009. doi: 10.1093/stmcls/sxaf009.



ENFERMEDADES AUTO-INMUNES Y ALÉRGICAS

Una vez demostrada la actividad inmuno-moduladora y antiinflamatoria de las células madre en estudios *in vitro* y preclínicos, se inició la exploración del rol de dichas células en una serie de enfermedades autoinmunes en humanos, todas ellas caracterizadas por pérdida de la tolerancia inmune a los tejidos propios. Los mecanismos inmuno-moduladores de las células madre/exosomas comprenden: a) Inducen la diferenciación de linfocitos T pro-inflamatorios a linfocitos T reguladores; b) Inhiben la proliferación de los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas; c) Promueven la conversión de macrófagos pro-inflamatorios en macrófagos anti-inflamatorios; d) Inhiben el reclutamiento de neutrófilos; e) Evitan la maduración de las células dendríticas pro-inflamatorias (1-4).

En algunas enfermedades autoinmunes la evidencia actual sobre la seguridad/eficacia de la terapia basada en células madre/exosomas se considera lo suficientemente robusta como para que expertos de diferentes sociedades científicas hagan recomendaciones de consenso, como las siguientes: “la terapia celular puede ser considerada como una opción terapéutica en pacientes con enfermedad autoinmune severa, activa o progresiva, a pesar del uso de la terapia estándar basada en guías y/o aprobadas” ... “dependiendo de la vida media y la eficacia del producto celular, pueden ser necesarias dosis repetidas, como ya se demostró con las células madre” (5).

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

El 30-40% de los pacientes con AR no responde en forma apropiada o no tolera los tratamientos convencionales; en tales casos las células madre/exosomas se han venido posicionando

como una novedosa opción terapéutica. En efecto, cada vez se acumula mayor soporte de sus beneficios en pacientes con pobre respuesta al tratamiento estándar, con reducción de marcadores de inflamación, acompañados de mejoría clínica (6-19). Inclusive se ha demostrado efecto potenciado de las células madre con fármacos convencionales, como el gamma-interferón (20).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Esta es una de las enfermedades autoinmunes que cuenta con mayor soporte de beneficio y seguridad de las células madre/exosomas (21-27). Los resultados de los ensayos clínicos de seguridad y efectividad dan lugar a ser optimistas, por los siguientes efectos reportados: a) Mejoría de las manifestaciones clínicas y de los daños a nivel renal, pulmonar, hepático y de huesos; b) Mejoría en parámetros inmunes (como la conversión de linfocitos pro-inflamatorios en anti-inflamatorios) y disminución de niveles de autoanticuerpos (como los anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA) (28); c) Incremento en las tasas de supervivencia; d) amplio margen de seguridad. Debe subrayarse el hecho de que esta terapia basada en células madre/exosomas entra a ser en estos momentos la opción más viable en pacientes con lupus refractario al tratamiento convencional, que incluye glucocorticoides (18,29-31).

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES)

Es una enfermedad autoinmune caracterizada por daño vascular, disfunción del sistema inmune y fibrosis de la piel y múltiples órganos; sus opciones de tratamiento son muy limitadas y los medicamentos que pueden ser útiles tienen un

margen de seguridad estrecho. La terapia celular surge como una opción no solo segura sino capaz de corregir muchos de los trastornos inflamatorios, fibróticos y del sistema inmune, propios de la enfermedad. En estudios clínicos individuales y revisiones se ha confirmado la seguridad y se obtuvieron beneficios significativos, inclusive en algunos casos superiores a los agentes inmunosupresores tradicionales, sin incremento en la incidencia de eventos adversos, con la aplicación de células madre/exosomas a pacientes con ES (32-42).

SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

En esta enfermedad el sistema inmune del paciente ataca en primera instancia sus propias glándulas salivares y lagrimales, provocando boca y ojos secos, pero en sus formas severas puede causar inflamación crónica y disfunción de otros órganos, como pulmón, riñón, hígado y cerebro (43). El imbalance entre diferentes poblaciones de linfocitos T juega el papel central en la progresión de la enfermedad y no existe un tratamiento efectivo (44,45).

Aunque la evidencia clínica del riesgo/beneficio de la medicina regenerativa es todavía escasa, estudios recientes han demostrado que las células madre/exosomas son efectivas en el tratamiento del SS, al modular la respuesta inmune y promover la reparación tisular (46-50). De hecho, vale la pena mencionar que las células madre/exosomas también han mostrado beneficios en otras formas de xerostomía (boca seca), como la secundaria a irradiación (51).

PSORIASIS

Un importante número de pacientes con psoriasis no responde en forma satisfactoria a los tratamientos actualmente disponibles. Dado que se trata de una enfermedad autoinmune, en la cual están comprometidas las propias células madre del paciente, con producción excesiva y sostenida de sustancias inflamatorias, era de esperarse una buena respuesta a la terapia con

células madre/exosomas, por las acciones anti-inflamatorias e inmunomoduladoras de éstas. Actualmente no se discute el efecto terapéutico ni la seguridad de las células madre/exosomas en el tratamiento de la psoriasis; más bien los consensos de expertos tratan de precisar aspectos relacionados con la fuente de células/exosomas, dosis, vías de administración (inyectada o tópica), etc. (18,52-58).



DERMATITIS ATÓPICA

Las células madre/exosomas aparecen como potencial estrategia para el tratamiento de enfermedades alérgicas (asma, rinitis, dermatitis, conjuntivitis y anafilaxia), debido a sus características inmuno-reguladoras y antiinflamatorias (59). Dicho potencial terapéutico ha sido respaldado mediante estudios preclínicos y clínicos, pero la dermatitis atópica constituye la enfermedad alérgica que más soporte tiene de beneficio y seguridad en el tratamiento con células madre/exosomas (60-64).

REFERENCIAS

1. Wang Z, Yang C, Yan S, Sun J, Zhang J, Qu Z, et al. Emerging Role and Mechanism of Mesenchymal Stem Cells-Derived Extracellular Vesicles in Rheumatic Disease. *J Inflamm Res*. 2024;17:6827-6846. doi: 10.2147/JIR.S488201.
2. Liao HJ, Hsu PN. Immunomodulatory effects of extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells: Implication for therapeutic approach in autoimmune diseases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024. doi: 10.1002/kjm2.12841.
3. Li L, He Y, Zhao J, Yin H, Feng X, Fan X, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy: A Promising Approach for Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):21. doi: 10.1007/s12016-025-09030-9.
4. Feng Z, Yang Y, Liu XZ, Sun HJ, Wen BY, Chen Z, Wei B. Application of cell therapy in rheumatoid Arthritis: Focusing on the immunomodulatory strategies of Mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol*. 2025;147:114017. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114017.
5. Greco R, Alexander T, Del Papa N, Müller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine*. 2024;69:102476. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102476.
6. Shimizu Y, Ntege EH, Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, et al. Management of Rheumatoid Arthritis: Possibilities and Challenges of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies. *Cells*. 2023;12(14):1905. doi: 10.3390/cells12141905.
7. Rahimi Khorashad M, Ghoryani M, Gowhari Shabgah A, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol Afshari J, Mohammadi M. The Effects of Mesenchymal Stem Cells on the Gene Expression of TGF-beta and IFN-gamma in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2023;22(2):183-189. doi: 10.18502/ijaai.v22i2.12679.
8. Moghaddam MZ, Mousavi MJ, Ghotloo S. Cell-based therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(11):e1091. doi:

- 10.1002/jid3.1091.
9. Babaaahmadi M, Tayebi B, Gholipour NM, Kamardi MT, Heidari S, Baharvand H, et al. Rheumatoid arthritis: the old issue, the new therapeutic approach. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):268. doi: 10.1186/s13287-023-03473-7.
10. Qi W, Li F, Wang G, Yan Y, Tian J, Wang T, et al. The effects of mesenchymal stem cells-derived exosomes in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Exp Rheumatol.* 2023. doi: 10.55563/clinexpheumatol/149cgc.
11. Lee BW, Kwok SK. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Based Therapies in Systemic Rheumatic Disease: From Challenges to New Approaches for Overcoming Restrictions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10161. doi: 10.3390/ijms241210161.
12. Bakinowska E, Kielbowski K, Pawlik A. The Role of Extracellular Vesicles in the Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Cells.* 2023;12(23):2716. doi: 10.3390/cells12232716.
13. Abebaw D, Akelew Y, Aduana A, Teffera ZH, Tegegne BA, Fenta A, et al. Extracellular vesicles: immunomodulation, diagnosis, and promising therapeutic roles for rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2024;15:1499929. doi: 10.3389/fimmu.2024.1499929.
14. Bakinowska E, Bratborska AW, Kielbowski K, Ćmil M, Biniek WJ, Pawlik A. The Role of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2024;13(11):915. doi: 10.3390/cells13110915.
15. Li C, Sun Y, Xu W, Chang F, Wang Y, Ding J. Mesenchymal Stem Cells-Involved Strategies for Rheumatoid Arthritis Therapy. *Adv Sci (Weinh).* 2024:e2305116. doi: 10.1002/advs.202305116.
16. Pignatti E, Maccaferri M, Pisciotto A, Carnevale G, Salvarani C. A comprehensive review on the role of mesenchymal stromal/stem cells in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;1-23. doi: 10.1080/1744666X.2023.2299729.
17. Chasov V, Ganeeva I, Zmievskaya E, Davletshin D, Gilyazova E, Valiullina A, Bulatov E. Cell-Based Therapy and Genome Editing as Emerging Therapeutic Approaches to Treat Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2024;13(15):1282. doi: 10.3390/cells13151282.
18. Fu Y, Feng C, Qin S, Xing Z, Liu C, Liu Z, Yu H. Breaking barriers: advancing cellular therapies in autoimmune disease management. *Front Immunol.* 2024;15:1503099. doi: 10.3389/fimmu.2024.1503099.
19. Miao X, Ghafourian A, Karimi Khaneghah M, Ayyoubzadeh SM, Afrisham R, Ahmadi M. Extracellular vesicles as therapeutic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of current evidence. *Inflammopharmacology.* 2025. doi: 10.1007/s10787-025-01670-9.
20. Nie DQ, Yan GX, Wang ZY, Yan X, Yu GM, Gao JL, et al. Combination treatment with interferon- γ may be a potential strategy to improve the efficacy of cytotherapy for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2024;29:29. doi: 10.4103/jrms.jrms_697_21.
21. Barbado J. Mesenchymal stem cell transplantation may be able to induce immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Biomed J.* 2024:100724. doi: 10.1016/j.bj.2024.100724.
22. Dao LTM, Vu TT, Nguyen OT, Hoang VT, Nguyen TL. Current cell therapies for systemic lupus erythematosus. *Stem Cells Transl Med.* 2024;szae044. doi: 10.1093/stcltm/szae044.
23. Yordanova A, Ivanova M, Tumangelova-Yuzeir K, Angelov A, Kyurkchiev S, Belemezova K, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Secretome: A Potential Regulator of B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12515. doi: 10.3390/ijms252312515.
24. Wisnu Pradjoko Y, Putra A, Prasetyo A, Dina Amalina N. Hypoxic mesenchymal stem cells (MSCS)-induced interleukin (IL)-10 alleviate systemic lupus erythematosus (SLE) infli annation through inhibiting interferon (IFN)-gamma production. *Med Glas (Zemica).* 2024;21(1):1-7. doi: 10.17392/1608-23.
25. Rajeev Kumar S, Sakthiswary R, Lokanathan Y. Potential Therapeutic Application and Mechanism of Action of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles (EVs) in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2444. doi: 10.3390/ijms25042444.
26. Ginting AR, Munir D, Amin MM, Darlan DM, Putra A, Rusda M, et al. Mesenchymal stem cells for immune modulation in systemic lupus erythematosus: From bench research to clinical applications. *Narra J.* 2024;4(5):e994. doi: 10.52225/narrav4i3.994.
27. Ding M, Jin L, Cui S, Yang L, He J, Wang X, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus via Glucose Metabolism of CD4⁺T Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2025. doi: 10.1007/s12015-025-10848-1.
28. Zhang YH, Chen J, Mao WF, Yan LX, Long F, Li SH, Zhang RX. Harnessing miR-16-5p-Loaded Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells to Restore Immune Homeostasis in SLE Patients. *Immunobiology.* 2025;230(3):152885. doi: 10.1016/j.imbio.2025.152885.
29. Xia Y, Ye H, Li K, Shi B, Sun X, Wu J. Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy on Lupus Nephritis and Renal Function in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Clin Invest Med.* 2023;46(1):e24-35. doi: 10.25011/cim.v46i1.39561.
30. Zare Moghaddam M, Mousavi MJ, Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2024;8:100241. doi: 10.1016/j.jtauto.2024.100241.
31. Athanassiou P, Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Shoenfeld Y. Targeted Cellular Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Cells.* 2025;14(3):210. doi: 10.3390/cells14030210.
32. Laranjeira P, Dos Santos F, Salvador MJ, Simões IN, Cardoso CMP, Silva BM, et al. Umbilical-Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells Modulate 26 Out of 41 T Cell Subsets from Systemic Sclerosis Patients. *Biomedicines.* 2023;11(5):1329. doi: 10.3390/biomedicines11051329.
33. Zhao K, Kong C, Shi N, Jiang J, Li P. Potential angiogenic, immunomodulatory, and antifibrotic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1125257. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125257.
34. Zeng L, Yang K, Yu G, Chen J, Long Z, Xiang W, et al. Efficacy and safety of culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy in the treatment of 4 types of inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of 36 randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;68:152498. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152498.
35. Del Papa N, Cavalli S, Rindone A, Onida F, Saporiti G, Minniti A, et al. Long-term outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: a comparison with patients treated with rituximab and with traditional immunosuppressive agents. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):182. doi: 10.1186/s13075-024-03408-4.
36. Alip M, Wang D, Zhao S, Li S, Zhang D, Duan X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation in patients with systemic sclerosis: a 5-year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2024. doi: 10.1007/s10067-024-06865-z.
37. Maltez N, Wang M, Wells GA, Tugwell P, Baron M, Marjanovic Z, et al. Improvement in Skin Fibrosis and Lung Function with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Systemic Sclerosis. *Transplant Cell Ther.* 2025:S2666-6367(25)01011-5. doi: 10.1016/j.jtct.2025.02.005.
38. Foeldvari I, Torok KS, Furtado E Silva J, Denton CP, Henes J, Horvei P, et al. Guidance for stem cell therapy for juvenile systemic sclerosis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2025. doi: 10.1080/1744666X.2025.2474216.
39. Yuan W, Liu M, Yang D, Shi Y, Wang Z, Cao X, et al. Improvement in long-term survival with mesenchymal stem cell transplantation in systemic sclerosis patients: a propensity score-matched cohort study. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):128. doi: 10.1186/s13287-025-04237-1.
40. Napolitano F, Giudice V, D'Esposito V, Prevete N, Scala P, de Paulis A, et al. Cell-free regenerative medicine: identifying the best source of mesenchymal stem cells for skin therapy in Systemic Sclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1518412. doi: 10.3389/fcell.2025.1518412.
41. Bautista Sanchez R, Khader Y, Khanna D. Management of cutaneous manifestations of systemic sclerosis: current approaches and emerging therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2025. doi: 10.1097/BOR.0000000000001082.
42. Chen C, Nishitani A, Li E, Schultz WM, Baldrige AS, Groenendyk JW, et al. The effect of hematopoietic stem cell transplantation on cardiac mechanics in systemic sclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2025. doi: 10.1007/s10554-025-03365-2.
43. Harrell CR, Volarevic A, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Targeted Therapy for Severe Sjogren's Syndrome: A Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2024;25(24):13712. doi: 10.3390/ijms252413712.
44. Xie Y, Chai M, Xing Y, Zhou P, Wei P, Hua H. miRNA let-7f-5p-encapsulated labial gland MSC-derived EVs ameliorate experimental Sjögren's syndrome by suppressing Th17 cells via targeting RORC/IL-17A signaling axis. *J Nanobiotechnology.* 2025;23(1):228. doi: 10.1186/s12951-025-03308-y.
45. Ma ZX, Wu XF, Cao L, Jiao CY, Ma DP, Zhao YH, et al. Regenerative fibroblasts derived from autologous skin tissue for the treatment of Sjögren's syndrome: a case report. *Front Immunol.* 2025;16:1529883. doi: 10.3389/fimmu.2025.1529883.
46. Møller-Hansen M, Larsen AC, Wiencke AK, Terslev L, Siersma V, Andersen TT, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for dry eye disease in patients with Sjögren's syndrome: A randomized clinical trial. *Ocul Surf.* 2024;31:1-8. doi: 10.1016/j.jtos.2023.11.007.
47. Shahsavari A, Liu F. Diagnostic and therapeutic potentials of extracellular vesicles for primary Sjögren's Syndrome: A review. *Dent Res (N Y).* 2024;4(3):100150. doi: 10.1016/j.dentre.2024.100150.
48. Harrell CR, Volarevic A, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Targeted Therapy for Severe Sjogren's Syndrome: A Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2024;25(24):13712. doi: 10.3390/ijms252413712.
49. Cui X, Liu L, Duan C, Mao S, Wang G, Li H, et al. A review of the roles of exosomes in salivary gland diseases with an emphasis on primary Sjögren's syndrome. *J Dent Sci.* 2025;20(1):1-14. doi: 10.1016/j.jds.2024.10.001.
50. Zeng L, Liu C, Wu Y, Liu S, Zheng Y, Hao W, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of autoimmune and rheumatic immune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):65. doi: 10.1186/s13287-025-04184-x.
51. Arizli I, Konstantinidis I, Kyriakidou A, Garefis K, Sideris G, Delides A. The use of stem cells in treating xerostomia: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024. doi: 10.1007/s00405-024-08829-0.
52. Wang Z, Hu Y, Wang X, Chen Y, Wu D, Ji H, et al. Comparative Analysis of the Therapeutic Effects of Fresh and Cryopreserved Human Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Psoriasis. *Stem Cell Rev Rep.* 2023. doi: 10.1007/s12015-023-10556-8.
53. Bajouri A, Dayani D, Taj Sharghi A, Karimi S, Niknezhadi M, Moeinabadi Bidgoli K, et al. Subcutaneous Injection of Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Psoriasis Plaques: Clinical Trial Phase I. *Cell J.* 2023;25(6):363-371. doi: 10.22074/cellj.2023.1973793.1167.
54. Dairov A, Sekenova A, Alimbek S, Nurkina A, Shakhmatbayev M, Kumasheva V, et al. Psoriasis: The Versatility of Mesenchymal Stem Cell and Exosome Therapies. *Biomolecules.* 2024;14(11):1351. doi: 10.3390/biom14111351.
55. Song M, Lim KM, Song K, Kang GH, Kim SJ, Lee Y, et al. Efficient Treatment of Psoriasis Using Conditioned Media from Mesenchymal Stem Cell Spheroids Cultured to Produce Transforming Growth Factor- β 1-Enriched Small-Sized Extracellular Vesicles. *Int J Stem Cells.* 2024. doi: 10.15283/ijsc24089.
56. Meybodi MAM, Nilforoushadeh MA, KhandanDezfuly N, Mansouri P. The safety and efficacy of adipose tissue-derived exosomes in treating mild to moderate plaque psoriasis: A clinical study. *Life Sci.* 2024:122915. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122915.
57. Kuang YH, Zhu W, Lin G, Cheng LM, Qin Q, Huang ZJ, et al. Expert Consensus on the Application of Stem Cells in Psoriasis Research and Clinical Trials. *Aging Dis.* 2024. doi: 10.14336/AD.2024.0012.
58. Chandran NS, Bhupendrabhai MN, Tan TT, Zhang B, Lim SK, Choo ABH, Lai RC. A phase 1, open-label study to determine safety and tolerability of the topical application of mesenchymal stem/stromal cell (MSC) exosome ointment to treat psoriasis in healthy volunteers. *Cytotherapy.* 2025:S1465-3249(25)00031-3. doi: 10.1016/j.jcyt.2025.01.007.
59. Peng YQ, Deng XH, Xu ZB, Wu ZC, Fu QL. Mesenchymal stromal cells and their small extracellular vesicles in allergic diseases: from immunomodulation to therapy. *Eur J Immunol.* 2023;e2149510. doi: 10.1002/eji.202149510.
60. Yang J, Xiao M, Ma K, Li H, Ran M, Yang S, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells and their derivatives in common skin inflammatory diseases: Atopic dermatitis and psoriasis. *Front Immunol.* 2023;14:1092668. doi: 10.3389/fimmu.2023.1092668.
61. Seo HM, Lew BL, Lee YW, Son SW, Park CO, Park YL, ET AL. Phase 1/2 trials of human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells for treatment of adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(4):965-973. doi: 10.1016/j.jaci.2024.06.013.
62. He K, Zang J, Ren T, Feng S, Liu M, Zhang X, et al. Therapeutic Potential and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell and Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Atopic Dermatitis. *J Inflamm Res.* 2024;17:5783-5800. doi: 10.2147/JIR.S479444.
63. Dukharan V, Shah M, Broughton L, Stegura C, Samman L, Schur N, Schlesinger T. The Role of Exosomes in Medical Dermatology: Literature Review and Update. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(1):e16761. doi: 10.1111/jocd.16761.
64. Al-Masawa ME, Elfawy LA, Ng CY, Ng MH, Law JK. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Management of Atopic Dermatitis: A Scoping Review of Therapeutic Opportunities and Challenges. *Int J Nanomedicine.* 2025;20:2673-2693. doi: 10.2147/IJN.S494574.



ENFERMEDADES NEURO-DEGENERATIVAS



Se ha considerado que una serie de enfermedades neurodegenerativas (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, entre otras) son incurables y la medicina sólo puede ofrecer tratamiento paliativo; un caso particular es el de las medicaciones modificadoras de enfermedad, que logran controlar el avance de algunas formas de esclerosis múltiple, pero ninguna de ellas repara el daño ya instalado. En los últimos años ha habido gran interés por establecer el papel de las terapias con células madre/exosomas en varias enfermedades neurodegenerativas, así que *in vitro* y en diversos modelos animales se han confirmado las siguientes propiedades de diferentes tipos de células madre: restitución de la integridad de la barrera hemato-encefálica, formación de nueva mielina, transferencia de mitocondrias a las neuronas vulnerables y prolongación de la vitalidad neuronal, reducción

del estrés oxidativo, inmunomodulación, formación de nuevos vasos sanguíneos, todo lo cual se traduce en neuroprotección, aunque, en algunas de las enfermedades citadas, es necesario reforzar aún más la evidencia de seguridad/eficacia, tipo de células, dosis a emplear, vías de administración, etc, (1-8).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

Se debe a destrucción de la mielina, que daña la actividad eléctrica de las neuronas, con pérdida de la función cerebral. Su tratamiento con base en la medicina regenerativa ha alcanzado un nivel de evidencia tal, que ya ha sido recomendada por organizaciones científicas en formas severas de la enfermedad, ha sido aprobada por autoridades sanitarias de algunos países y buena parte de la atención actual está enfocada en precisar algunos aspectos, tales como subtipos de enfermedad con mejor respuesta (parece ser la RR: recaída-remitente), vías de administración, dosis, intervalos, interacción con las terapias convencionales, etc (9-16). En efecto, comparadas con la inmunoterapia estándar, las células madre/exosomas se han asociado con estabilización y retardo en el avance de la enfermedad, mejor calificación en la escala de discapacidad (EDSS), reducción del volumen de las lesiones cerebrales, mejoría de la función cognitiva y aumento de la expectativa de vida, todo ello acompañado de disminución de biomarcadores de actividad en sangre y líquido cefalo-raquídeo (17,29). Es más, cuando se compararon células madre hematopoyéticas *versus* terapia modificadora de la enfermedad (incluyendo los llamados fármacos de “alta eficacia”, como el natalizumab), el tratamiento con células resultó más efectivo y menos costoso, en pacientes con la forma agresiva de tipo RR (30,31).

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Es una enfermedad con determinantes genéticos y no genéticos, caracterizada por destrucción de las neuronas motoras del cerebro y de la médula espinal, daño neurovascular y degeneración muscular, que conduce a parálisis, falla respiratoria y muerte prematura (32). El tratamiento con células madre/exosomas se ha venido consolidando como un procedimiento seguro y una estrategia promisoría que protege la motoneurona, enlentece la pérdida de la función motora, reduce la severidad de los síntomas y mejora la sobrevida (33-39).

ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

Se estima que más de 10 millones de personas en el mundo están afectadas por la EP, la cual se caracteriza por pérdida progresiva de neuronas de centros específicos del cerebro. A nivel molecular la EP se ha relacionado con la formación de agregados anormales de la proteína α -sinucleína, disrupción de la barrera hemato-encefálica (b-HE, que selecciona las moléculas que entran y salen del cerebro y mantiene el funcionamiento normal del sistema nervioso central) que causan inflamación y destrucción neuronal. Las células madre/exosomas restauran la integridad de la b-HE y evitan la agregación de la α -syn, con la consecuente reducción de la inflamación y la toxicidad neuronal (40,41).

El actual enfoque de tratamiento de la EP consiste en la mejoría de los síntomas con medicamentos o neurocirugía, pero no en prevenir el daño de las neuronas implicadas, lo que significa que es necesario el desarrollo de estrategias neuroprotectoras y que brinden la posibilidad de reemplazar neuronas destruidas por la enfermedad. Los estudios de seguridad y efectividad del tratamiento con células madre/exosomas en modelos animales de la enfermedad fueron concluyentes, razón por la cual el empleo de la medicina regenerativa quedó en el foco de la atención de la comunidad médica.

Hasta ahora la evidencia mediante ensayos clínicos y meta-análisis puede resumirse así: i) Los estudios de seguridad de la aplicación en seres humanos no dejan dudas: se trata de una herramienta terapéutica con bajísima tasa de efectos indeseables y no relacionada con lo que pudieran considerarse efectos adversos serios; ii) La evidencia de los estudios de efectividad es cada vez más fuerte y las células madre se perfilan como una terapia asociada con mejoría de la condición clínica y de las imágenes radiológicas; iii) Se regeneran áreas del cerebro dañadas y proporcionan soporte neurotrófico; iv) Mejoran las puntuaciones neuropsicológicas de los pacientes (42-49). Es bueno mencionar que, de acuerdo con muchos hallazgos experimentales, las células madre inducidas (llamadas iPSCs, por su sigla en inglés) poseen un potencial terapéutico sin precedentes en la enfermedad de Parkinson y podrían convertirse rápidamente en la mejor opción de tratamiento regenerativo (50,51).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (AD)

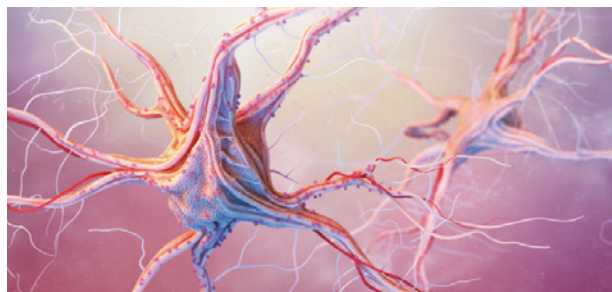
Es una enfermedad de alta prevalencia y una de las primeras causas de muerte en ancianos, caracterizada por deterioro cognitivo, pérdida de memoria, desorientación, trastornos del lenguaje y pérdida de la capacidad de resolver problemas. La acumulación de depósitos intra-neuronales de proteína tau y la formación de placas extra-neuronales de la proteína β -amiloide ($A\beta$) son los eventos moleculares centrales, que finalmente llevan a la inflamación y degeneración neuronal.

Desde luego que, tratándose de una enfermedad tan compleja, el abordaje terapéutico de la AD es multimodal, con componentes farmacológicos y no farmacológicos; sin embargo, los resultados de las intervenciones recomendadas son desalentadores y, a lo sumo, pueden controlar algunos síntomas, pero no pueden curar, reparar el daño, o detener la progresión de la enfermedad. En este escenario las células madre/exosomas emergen como una alternativa novedosa, ya que ellas han demostrado que pueden desactivar

muchas de las señales bioquímicas involucradas en el daño cerebral causado por la AD (52-57).

Estudios *in vitro* y preclínicos han confirmado los efectos neuro-protectores y neuro-regeneradores de las células madre/exosomas en modelo animal de AD, con resultados como: a) reducción del déficit cognitivo, con elevación de los niveles de factores neurotróficos; b) mejoría de la memoria; c) promoción de la neurogénesis y la plasticidad sináptica (lugar donde ocurre la comunicación entre neuronas); d) detención de la deposición de las placas A β y aumento de su degradación (58-60).

Aunque la evidencia en humanos todavía es limitada, dados los resultados de seguridad y eficacia hasta ahora obtenidos, las células madre/exosomas tienen asegurado un puesto preferencial en el tratamiento de la AD y el tema está en la mira de la comunidad científica, con numerosos ensayos clínicos publicados o actualmente en curso; de hecho, varias autoridades consideran que los resultados clínicos son tan positivos que actualmente avanzan firmemente en la identificación de biomarcadores que sirvan para predecir y/o para monitorizar la respuesta a esta terapia regenerativa (61-68).



EPILEPSIA

Es un trastorno eléctrico del cerebro, caracterizada por crisis convulsivas recurrentes, que causan daño progresivo de las neuronas. Aproximadamente el 70% de los pacientes responde satisfactoriamente a los agentes anti-epilépticos existentes, pero hasta un 30% son refractarios a la terapia farmacológica, la cual no está exenta de efectos indeseables importantes.

En estas circunstancias, el hallazgo de nuevas opciones terapéuticas está en la agenda prioritaria de la investigación en neurociencias.

A medida que se han venido confirmando los efectos anti-inflamatorios, anti-oxidantes, inmunomoduladores y neuroprotectores de las células madre, también se han consolidado las evidencias de seguridad/eficacia en estudios preclínicos y clínicos, incluyendo las formas fármaco-resistentes de epilepsia; en efecto, las células madre se asocian con disminución de la frecuencia, la intensidad y la duración de las convulsiones y el control de algunos trastornos neuro-psiquiátricos que a menudo resultan de esta condición (69-72).

REFERENCIAS

1. Jayaprakash B, Savira M, Mahmood AAR, Prasanna M. The Role of Stem Cell Therapies in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2024. doi: 10.2174/011574888X313112240510160102.
2. Khandia R, Gurjar P, Priyanka, Romashchenko V, Al-Hussain SA, Zaki MEA. Recent advances in stem cell therapy: efficacy, ethics, safety concerns, and future directions focusing on neurodegenerative disorders - a review. *Int J Surg*. 2024;110(10):6367-6381. doi: 10.1097/JS9.0000000000001609.
3. Bruno A, Milillo C, Anacleto F, Buccolini C, Dell'Elice A, Angilletta I, Gatta M, Ballerini P, Antonucci I. Perinatal Tissue-Derived Stem Cells: An Emerging Therapeutic Strategy for Challenging Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):976. doi: 10.3390/ijms25020976.
4. Manora L, Borlongan CV, Garbuzova-Davis S. Cellular and Noncellular Approaches for Repairing the Damaged Blood-CNS-Barrier in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*. 2024;13(5):435. doi: 10.3390/cells13050435.
5. Zhang X, Che X, Zhang S, Wang R, Li M, Jin Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for human diseases. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*. 2024;5(1):64-82. doi: 10.20517/evcna.2023.47.
6. Dadfar S, Yazdanpanah E, Pazoki A, Nemati MH, Eslami M, Haghmorad D, Oksenysh V. The Role of Mesenchymal Stem Cells in Modulating Adaptive Immune Responses in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2024;13(18):1556. doi: 10.3390/cells13181556.
7. Izrael M, Chebath J, Molakandov K, Revel M. Clinical perspective on pluripotent stem cells derived cell therapies for the treatment of neurodegenerative diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2025;115525. doi: 10.1016/j.addr.2025.115525.
8. Sun B, Li L, Harris OA, Luo J. Blood-brain barrier disruption: a pervasive driver and mechanistic link between traumatic brain injury and Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2025;14(1):16. doi: 10.1186/s40035-025-00478-5.
9. Jespersen F, Petersen SL, Andersen P, Sellebjerg F, Magyari M, Sørensen PS, Blinkenberg M. Autologous hematopoietic stem cell transplantation of patients with aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis: Danish nation-wide experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;76:104829. doi: 10.1016/j.msard.2023.104829.
10. Wu L, Lu J, Lan T, Zhang D, Xu H, Kang Z, et al. Stem cell therapies: a new era in the treatment of multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2024;15:1389697. doi: 10.3389/fneur.2024.1389697.
11. Ghareghani M, Arneaud A, Rivest S. The evolution of mesenchymal stem cell-derived neural progenitor therapy for Multiple Sclerosis: from concept to clinic. *Front Cell Neurosci*. 2024;18:1428652. doi: 10.3389/fncel.2024.1428652.
12. Rashid W, Ciccarelli O, Leary SM, Arun T, Doshi A, Evangelou N, et al. Association Of British Neurologists Multiple Sclerosis and Neuroinflammation Advisory Group. Using disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Association of British Neurologists (ABN) 2024 guidance. *Pract Neurol*. 2024;pn-2024-004228. doi: 10.1136/pn-2024-004228.
13. Braun B, Fischbach F, Pfeffer LK, Richter J, Janson D, Kröger NM, et al. Exploring the therapeutic potential of autologous hematopoietic stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis-a systematic review. *Eur J Neurol*. 2024;31(12):e16427. doi: 10.1111/ene.16427.
14. Burt RK, Alexander T, EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP). Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: no inflammation, no response. *Eur J Neurol*. 2025;32(1):e16565. doi: 10.1111/ene.16565.
15. Sheikh K, Ghaderi S, Firouzi H, Rahimibarghani S, Shabani E, Afkhami H, et al. Recent advances in mesenchymal stem cell therapy for multiple sclerosis: clinical applications and challenges. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1517369. doi: 10.3389/fcell.2025.1517369.
16. Muraro PA, Mariottini A, Greco R, Burman J, Iacobaeus E, Inglese M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025. doi: 10.1038/s41582-024-01050-x.
17. Islam MA, Alam SS, Kundu S, Ahmed S, Sultana S, Patar A, Hossain T. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(19):6311. doi: 10.3390/jcm12196311.

18. Msheik A, Assi F, Hamed F, Jibbawi A, Nakhil AM, Khoury A, et al. Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A 2023 Review of Published Studies. *Cureus*. 2023;15(10):e47972. doi: 10.7759/cureus.47972.
19. Hijal N, Fouani M, Awada B. Unveiling the fate and potential neuroprotective role of neural stem/progenitor cells in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2024;15:1438404. doi: 10.3389/fneur.2024.1438404.
20. Vaheh S, Afshin S, Ghoshouni H, Ghaffary EM, Farzan M, Shaygannejad V, et al. Neurological efficacy and safety of mesenchymal stem cells (MSCs) therapy in people with multiple sclerosis (pwMS): An updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;87:105681. doi: 10.1016/j.msard.2024.105681.
21. Boffa G, Inglese M, Mancardi GL. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2024;202:153-167. doi: 10.1016/B978-0-323-90242-7.00011-0.
22. Nawar AA, Farid AM, Wally R, Tharwat EK, Sameh A, Elkaramany Y, et al. Efficacy and safety of stem cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2024;14(1):12545. doi: 10.1038/s41598-024-62726-4.
23. Jamali F, Aldughmi M, Atiani S, Al-Radaideh A, Dahbour S, Alhattab D, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Multiple Sclerosis Patients: Phase I/II Dose-Finding Clinical Study. *Cell Transplant*. 2024;33:9636897241233045. doi: 10.1177/09636897241233045.
24. Harris VK, Stark J, Williams A, Roche M, Malin M, Kumar A, et al. Efficacy of intrathecal mesenchymal stem cell-neural progenitor therapy in progressive MS: results from a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):151. doi: 10.1186/s13287-024-03765-6. PMID: 38783390.
25. Pavlovic I, Zjukovskaja C, Nazir FH, Müller M, Wiberg A, Burman J. Cerebrospinal fluid mtDNA concentrations are increased in multiple sclerosis and were normalized after intervention with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;84:105482. doi: 10.1016/j.msard.2024.105482.
26. Pastelin-Martínez ML, Gallardo-Pérez MM, Gómez-de-León A, Olivares-Gasca JC, Hernández-Flores EJ, Sánchez-Bonilla D, et al. The consequences of delayed diagnosis and treatment in persons with multiple sclerosis given autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Diagnosis (Berl)*. 2024. doi: 10.1515/dx-2023-0157.
27. Katsarogiannis E, Axelsson H, Berntsson S, Rothkegel H, Burman J. Evoked potentials after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;83:105447. doi: 10.1016/j.msard.2024.105447.
28. Fan L, Zhang Y, Huang S, Chen J, Wang J, Meng F, et al. Effects of multiple treatments with stem cell therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;92:105944. doi: 10.1016/j.msard.2024.105944.
29. Noui Y, Zjukovskaja C, Silverberg T, Ljungman P, Kultima K, Tolf A, et al. Factors associated with outcomes following autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025;jnnp-2024-335512. doi: 10.1136/jnnp-2024-335512.
30. Hughes SL, Prettyjohns MJ, Snowden JA, Sharrack B. Economics of hematopoietic stem cell transplant in immune-mediated neurologic autoimmune diseases. *Handb Clin Neurol*. 2024;202:279-294. doi: 10.1016/B978-0-323-90242-7.00007-9.
31. Mariottini A, Nozzoli C, Carli I, Landi F, Gigli V, Repice AM, et al. Cost and effectiveness of autologous haematopoietic stem cell transplantation and high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2024. doi: 10.1007/s10072-024-07308-y.
32. Francesca S, De Marchi F, Mazzini L, Bendotti C. CELL THERAPY IN ALS: an update on preclinical and clinical studies. *Brain Res Bull*. 2023;S0361-9230(23)00012-6. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.01.008.
33. Nam JY, Chun S, Lee TY, Seo Y, Kim K, Park J, et al. Long-term survival benefits of intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells (Neuronata-R®: lenzumeastrocel) treatment in ALS: Propensity-score-matched control, surveillance study. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1148444. doi: 10.3389/fnagi.2023.1148444.
34. De Marchi F, Mareschi K, Ferrero I, Cantello R, Fagioli F, Mazzini L. Effect of mesenchymal stromal cell transplantation on long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Cytotherapy*. 2023;S1465-3249(23)00056-7. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.02.005.
35. Crose JJ, Crose A, Ransom JT, Lightner AL. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle infusion for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2024;14(3-4):111-117. doi: 10.1080/17582024.2024.2344396.
36. Al-Khayri JM, Ravindran M, Banadka A, Vandana CD, Priya K, Nagella P, Kukkemane K. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Insights and New Prospects in Disease Pathophysiology, Biomarkers and Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(10):1391. doi: 10.3390/ph17101391.
37. Frawley L, Taylor NT, Sivilis O, McPhillamy E, To TD, Wu Y, et al. Stem Cell Therapy for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Comparison of the Efficacy of Mesenchymal Stem Cells, Neural Stem Cells, and Induced Pluripotent Stem Cells. *Biomedicines*. 2024;13(1):35. doi: 10.3390/biomedicines13010035.
38. Zhang J, Guo R, Zhou Z, Fu Z, Akogo HY, Li Y, et al. Neural Stem/Progenitor Cell Therapy in Patients and Animals with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2025. doi: 10.1007/s12035-024-04682-8.
39. Alkhazali-Ali Z, Sahab-Negah S, Boroumand AR, Farkhad NK, Khodadoust MA, Ganjali R, Tavakoli-Afshari J. Evaluation of Safety and Efficacy of Repeated Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) by Investigating Patient's Specific microRNAs as Novel Biomarkers: A Clinical Trial Study. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2025. doi: 10.2174/011574888X330199250106081717.
40. Rangwala HS, Fatima H, Syed AM, Abbas SR, Rangwala BS. From Diagnosis to Treatment: A Comprehensive Review of Biomarkers and Therapeutic Advances in Parkinson's Disease. *Ann Neurosci*. 2025;32(1):51-57. doi: 10.1177/09727531251200733.
41. Marzookian K, Aliakbari F, Hourfar H, Sabouni F, Otzen DE, Morshedi D. The neuroprotective effect of human umbilical cord MSCs-derived secretome against α -synuclein aggregates on the blood-brain barrier. *Int J Biol Macromol*. 2025;140387. doi: 10.1016/j.jbiomac.2025.140387.
42. Zhuo Y, Li X, He Z, Lu M. Pathological mechanisms of neuroimmune response and multitarget disease-modifying therapies of mesenchymal stem cells in Parkinson's disease. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):80. doi: 10.1186/s13287-023-03280-0.
43. Sun J, Zhang W, Wei ZZ, Song X, Jian L, Jiang F, et al. Mesenchymal stromal cell biotherapy for Parkinson's disease premotor symptoms. *Chin Neurosurg J*. 2023;9(1):28. doi: 10.1186/s41016-023-00338-z.
44. Jiang S, Wang H, Yang C, Feng F, Xu D, Zhang M. Phase 1 study of safety and preliminary efficacy of intranasal transplantation of human neural stem cells (ANGE-S003) in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;jnnp-2023-332921. doi: 10.1136/jnnp-2023-332921.
45. Tambe P, Undale V, Sanap A, Bhonde R, Mante N. The prospective role of mesenchymal stem cells in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024;107087. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.107087.
46. Zhao J, Qu K, Jia S, Yang R, Cui Z, Li J, et al. Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:1329343. doi: 10.3389/fneur.2024.1329343.
47. Kim MS, Yoon S, Choi J, Kim YJ, Lee G. Stem Cell-Based Approaches in Parkinson's Disease Research. *Int J Stem Cells*. 2024. doi: 10.15283/ijsc.23169.
48. Cattaneo E, Besusso D. Stem Cell Revolutions: An Alliance For Parkinson's Disease Driven By European Commission Consortia. *Pharmacol Res*. 2024;107569. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107569.
49. Vij R, Kim H, Park H, Cheng T, Lotfi D, Chang D. Safety and efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in elderly Parkinson's disease patients: an intermediate-size expanded access program. *Cytotherapy*. 2024;S1465-3249(24)00885-5. doi: 10.1016/j.jcyt.2024.09.004.
50. Zhang S, Jiang X, Yan M, Cheng Z, Bi J, Wang Q, et al. Revealing induced pluripotent stem cells' potential as a better alternative to embryonic stem cells for Parkinson's disease treatment based on single-cell RNA-seq. *Braz J Med Biol Res*. 2024;57:e13482. doi: 10.1590/1414-431X2024e13482.
51. Yi LX, Woon HR, Saw G, Zeng L, Tan EK, Zhou ZD. Induced pluripotent stem cell-related approaches to generate dopaminergic neurons for Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2024. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00771.
52. Khan MI, Jeong ES, Khan MZ, Shin JH, Kim JD. Stem-cell-derived exosomes alleviate neurodegeneration and Alzheimer's pathogenesis by ameliorating neuroinflammation, and regulating the associated molecular pathways. *Sci Rep*. 2023;13(1):15731. doi: 10.1038/s41598-023-42485-4.
53. Gonçalves RGJ, Vasques JF, da Silva-Junior AJ, Gubert F, Mendez-Otero R. Mesenchymal stem cell- and extracellular vesicle-based therapies for Alzheimer's disease: progress, advantages, and challenges. *Neural Regen Res*. 2023;18(8):1645-1651. doi: 10.4103/1673-5374.361546.
54. Izayat EM, Shahien SA, El-Sherif AA, Hosney M. miRNAs and Stem Cells as Promising Diagnostic and Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2023. doi: 10.3233/JAD-221298.
55. Pandey K, Khare P, Pandey SK, Johari S, Bhatnagar P, Sonane M, Mishra A. Stem Cells as a Novel Source for Regenerative Medicinal Applications in Alzheimer's Disease: An Update. *Curr Mol Med*. 2024. doi: 10.2174/0115665240334785240913071442.
56. Ou CM, Xue WW, Liu D, Ma L, Xie HT, Ning K. Stem cell therapy in Alzheimer's disease: current status and perspectives. *Front Neurosci*. 2024;18:1440334. doi: 10.3389/fnins.2024.1440334.
57. Şevrea AS, Boşca AB, Dronca E, Constantini AM, Crintea A, Sufletel R, Ştefan RA, Ştefan PA, Onofrei MM, Tschall C, Crivii CB. Non-Drug and Non-Invasive Therapeutic Options in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2025;13(1):84. doi: 10.3390/biomedicines13010084.
58. Peng D, Liu T, Lu H, Zhang L, Chen H, Huang Y, et al. Intranasal delivery of engineered extracellular vesicles loaded with miR-206-3p antagonize ameliorates Alzheimer's disease phenotypes. *Theranostics*. 2024;14(19):7623-7644. doi: 10.7150/tno.103596.
59. Pan Y, Li L, Cao N, Liao J, Chen H, Zhang M. Advanced nano delivery system for stem cell therapy for Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2024;314:122852. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122852.
60. Abdi SMY, Al-Bakri SSM, Nordin N. Insights on the Characteristics and Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes for Mitigation of Alzheimer's Disease's Pathogenicity: A Systematic Review. *Cell Biochem Biophys*. 2024. doi: 10.1007/s12013-024-01598-x.
61. Jeyaraman M, Rajendran RL, Muthu S, Jeyaraman N, Sharma S, Jha SK, et al. An update on stem cell and stem cell-derived extracellular vesicle-based therapy in the management of Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2023;9(7):e17808. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17808.
62. Khan T, Waseem R, Shahid M, Ansari J, Ahanger IA, Hassan I, Islam A. Recent Advancement in Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease: Insights from Clinical Trials. *Ageing Res Rev*. 2023;102113. doi: 10.1016/j.arr.2023.102113.
63. Choi Y, Shin S, Son HJ, Lee NH, Myeong SH, Lee C, et al. Identification of potential biomarkers related to mesenchymal stem cell response in patients with Alzheimer's disease. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):178. doi: 10.1186/s13287-023-03410-8.
64. Oyebo OD, Tulay P. Mesenchymal Stem Cells Applications in Alzheimer's Disease. *Glob Med Genet*. 2023;10(4):382-387. doi: 10.1055/s-0043-1777087.
65. Feizi H, Hosseini MS, Seyed-Sahebari S, Karimi H, Mosaddeghi-Heris R, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review of clinical efficacy and safety of cell-based therapies in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2024;18:e20240147. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2024-0147.
66. Bhatt A, Bhardwaj H, Shrivastava P. Mesenchymal stem cell therapy for Alzheimer's disease: A novel therapeutic approach for neurodegenerative diseases. *Neuroscience*. 2024;S0306-4522(24)00332-4. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.07.019.
67. Cao Z, Kong F, Ding J, Chen C, He F, Deng W. Promoting Alzheimer's disease research and therapy with stem cell technology. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):136. doi: 10.1186/s13287-024-03737-w.
68. Rash BG, Ramdas KN, Agafonova N, Naioti E, McClain-Moss L, Zainul Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrol in mild Alzheimer's disease: a randomized controlled phase 2a trial. *Nat Med*. 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03559-0.
69. Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, Maury Y, Havlicek S, Kriks S, et al. Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy. *Cell Stem Cell*. 2023;30:1331-1350. e11.
70. Alayli A, Lockard G, Gordon J, Connolly J, Monsour M, Schimmel S, et al. Stem Cells: Recent Developments Redefining Epilepsy Therapy. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231158967. doi: 10.1177/09636897231158967.
71. Terman SW, Kirkpatrick L, Akiyama LF, Baajour W, Atigan D, Dorotan MKC, et al. Current state of the epilepsy drug and device pipeline. *Epilepsia*. 2024. doi: 10.1111/epi.17884.
72. Zhou Y, Wang Y, Yang L. Stem Cell Transplantation Represents a New Strategy for the Treatment of Epilepsy. *Neurosci Bull*. 2024. doi: 10.1007/s12264-024-01208-z.



ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS PERINATALES



ENCEFALOPATÍA ISQUÉMICO-HIPÓXICA (EIH)

Es una complicación neurológica del nacimiento pretérmino, con alta mortalidad y complicaciones a largo plazo, con enormes costos personales, familiares, médicos y socio-económicos. El daño es causado por factores que alteran la circulación sanguínea y la oxigenación del tejido nervioso, con la consecuente privación de fuentes energéticas y muerte celular en la región afectada. Si no resulta fatal, la gran mayoría de pacientes afectados padecerán déficit neurológico, tales como pérdida de la audición y la visión, retardo en el desarrollo, parálisis cerebral y epilepsia. La principal medida terapéutica actual es la hipotermia, la cual debe ser iniciada en las primeras horas después del nacimiento, no está exenta de riesgos y su papel es neuroprotector, no neurorreparador (1). Todo este devastador panorama refuerza la imperiosa necesidad de desarrollar nuevas estrategias para su manejo. Se sabe que las células madre en el sistema nervioso central tienen la capacidad de sensar el microambiente del sitio de daño y secretar factores paracrinos con funciones reparadoras, que controlan fenómenos como la inflamación, el estrés oxidativo, la muerte celular y

la fibrosis; por ejemplo, varios miRNA de las células madre y de los exosomas derivados de ellas controlan la neuroinflamación, evitan la muerte celular, promueven la reparación neuronal y mejoran la mielinización. Los resultados clínicos más destacados son la mejoría neuropsicológica y motora, la reducción de la severidad y frecuencia de las convulsiones, así como la disminución de las dosis de antiepilépticos; además, su combinación con hipotermia parece mejorar los resultados (2-9).



PARÁLISIS CEREBRAL Y RETARDO GLOBAL DEL DESARROLLO

También por su potencial de neuroprotección y neurorregeneración, en los últimos años el trasplante de células madre/exosomas ha surgido como una efectiva alternativa terapéutica para mejorar el desempeño de varios componentes de la gama de la lesión cerebral en niños (discapacidad intelectual, retardo global del desarrollo, parálisis cerebral), acompañada de los programas de rehabilitación usuales. Diferentes



estudios clínicos (series de casos, ensayos clínicos controlados y meta-análisis), que incluyen centenares de pacientes entre 6 meses y 15 años de edad, han confirmado la seguridad y la efectividad de varios tipos de células madre. Aunque todavía no existe un protocolo de consenso respecto a la fuente de las células, dosis óptima, vía de administración, tiempo y frecuencia de las aplicaciones, en la mayoría de ellas se han reportado respuestas positivas en las áreas cognitiva, lenguaje, auto-cuidado, función motora, sostenimiento del cuello, equilibrio sentado, tono postural, frecuencia de las convulsiones, adaptabilidad social y calidad de vida; cuando se hacen análisis por subgrupos se encuentra que las células de cordón umbilical y la administración intratecal muestran mejores resultados; asimismo, responden mejor los niños con menor discapacidad y los de menor edad. Los eventos adversos han sido mínimos y temporales (10-18).

REFERENCIAS

1. Sato Y, Shimizu S, Ueda K, Suzuki T, Suzuki S, Miura R, et al. Safety and tolerability of a Muse cell-based product in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with therapeutic hypothermia (SHIELD trial). *Stem Cells Transl Med*. 2024;szae071. doi: 10.1093/stcltm/szae071.
2. Thébaud B. Stem cell therapies for neonatal lung diseases: Are we there yet? *Semin Perinatol*. 2023;151724. doi: 10.1016/j.semperi.2023.151724.
3. Abe Y, Sato Y, Tanaka M, Ochiai D. Development of a new treatment for preterm birth complications using amniotic fluid stem cell therapy. *Histol Histopathol*. 2023;18607. doi: 10.14670/HH-18-607.
4. Luo BY, Zhou HS, Sun YF, Xiao QX, Chen L, She HQ, et al. The fate and prospects of stem cell therapy in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Neurosci*. 2023. doi: 10.1111/ejn.16040.
5. Cotten CM, Fisher K, Malcolm W, Gustafson KE, Cheatham L, Marion A, et al. A Pilot Phase I Trial of Allogeneic Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Stem Cells Transl Med*. 2023;szad027. doi: 10.1093/stcltm/szad027.
6. Mintoft A, Vallatos A, Robertson NJ. Mesenchymal Stromal Cell therapy for Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Future directions for combination therapy with hypothermia and/or melatonin. *Semin Perinatol*. 2024;151929. doi: 10.1016/j.semperi.2024.151929.
7. Al-Ward H, Chen W, Gao W, Zhang C, Yang X, Xiong Y, et al. Can miRNAs in MSCs-EVs Offer a Potential Treatment for Hypoxic-ischemic Encephalopathy? *Stem Cell Rev Rep*. 2024. doi: 10.1007/s12015-024-10803-6.
8. Milczarek O, Jarocha D, Starowicz-Filip A, Kasprzycki M, Kijowski J, Mordel A, et al. Bone Marrow Nucleated Cells and Bone Marrow-Derived CD271+ Mesenchymal Stem Cell in Treatment of Encephalopathy and Drug-Resistant Epilepsy. *Stem Cell Rev Rep*. 2024. doi: 10.1007/s12015-023-10673-4.
9. Yang M, Wang K, Liu B, Shen Y, Liu G. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Mol Neurobiol*. 2024. doi: 10.1007/s12035-024-04398-9.
10. Qu J, Zhou L, Zhang H, Han D, Luo Y, Chen J, et al. Efficacy and safety of stem cell therapy in cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1006845. doi: 10.3389/fbioe.2022.1006845.
11. Zarrabi M, Akbari MG, Amanat M, Majmaa A, Moaiedi AR, Montazerlotfelahi H, et al. The safety and efficacy of umbilical cord blood mononuclear cells in individuals with spastic cerebral palsy: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. *BMC Neurol*. 2022;22(1):123. doi: 10.1186/s12883-022-02636-y.
12. Suh MR, Min K, Cho KH, Kim J, Lim I, Park M, et al. Maintenance of the synergistic effects of cord blood cells and erythropoietin combination therapy after additional cord blood infusion in children with cerebral palsy: 1-year open-label extension study of randomized placebo-controlled trial. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):362. doi: 10.1186/s13287-023-03600-4.
13. Lv Z, Li Y, Wang Y, Cong F, Li X, Cui W, et al. Safety and efficacy outcomes after intranasal administration of neural stem cells in cerebral palsy: a randomized phase 1/2 controlled trial. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):23. doi: 10.1186/s13287-022-03234-y.
14. Yousif NG, Yousif MG, Mohsen AAU, El-Bakaa HS, Younise MH, Altimimi AN, et al. Prospective single center analysis of outcome stem cells transplants in patients with cerebral palsy. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(4):339-345. doi: 10.36740/Merkur202304107.
15. Chrościńska-Kawczyk M, Zdolińska-Malinowska I, Boruckiowski D. The Impact of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Motor Function in Children with Cerebral Palsy: Results of a Real-world, Compassionate use Study. *Stem Cell Rev Rep*. 2024. doi: 10.1007/s12015-024-10742-2.
16. Finch-Edmondson M, Paton MCB, Webb A, Reza Ashrafi M, Blatch-Williams RK, Cox CS Jr, et al. Cord Blood Treatment for Children With Cerebral Palsy: Individual Participant Data Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2025;e2024068999. doi: 10.1542/peds.2024-068999.
17. Li X, Li M, Qin X, Li Y, Wang Y, Han C, et al. Providing holistic care to children with cerebral palsy treated with transnasal neural stem cell transplantation. *Front Pediatr*. 2024;11:1297563. doi: 10.3389/fped.2023.1297563.
18. Nouri M, Zarrabi M, Masoumi S, Khodadoust E, Majmaa A, Amanat M, et al. Cell-Based Therapy for Cerebral Palsy: A Puzzle in Progress. *Cell J*. 2025;26(9):569-574. doi: 10.22074/cellj.2024.2032098.1600.



Los desórdenes de espectro autista (DEA) son un grupo de condiciones clínicas caracterizadas por alteraciones en la comunicación, cognición, percepción, habilidades motoras, función ejecutiva y control de las emociones. Pese a que la fisiopatología no está clara, ciertas evidencias sugieren que existe un trastorno del sistema inmune y neuroinflamación, que se inicia en la vida prenatal: la llamada “activación inmune materna”, en respuesta a inflamación durante el embarazo, genera señales inflamatorias que causan daños del neurodesarrollo, con alteraciones estructurales del cerebro del feto. De hecho, se han encontrado niveles elevados de marcadores de inflamación provenientes de células pro-inflamatorias en la sangre de individuos con autismo, en comparación con los controles normales (1-3).



Actualmente sus opciones de tratamiento son muy limitadas y prácticamente se reducen al control de algunos síntomas; de ahí la necesidad de explorar nuevas estrategias de tratamiento.

Con fundamento en la evidencia creciente de que el autismo es un trastorno neuro-inmune, se abren las posibilidades de ser tratado con agentes que modulen la neuroinflamación. En este escenario, las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las células madre/exosomas se presenta como una opción terapéutica promisorio para mejorar el desempeño cerebral de los pacientes con autismo (4,5). Un número creciente de investigaciones individuales y meta-análisis han estudiado los efectos de estas células en pacientes con DEA, encontrando beneficios, tanto en marcadores bioquímicos de neuroinflamación, como en escalas de medición de severidad de los síntomas del DEA (como el lenguaje, la comunicación social, el comportamiento repetitivo y la hiperactividad), en pacientes entre 2 y 15 años; en ninguno de los estudios clínicos hasta ahora publicados se han reportado efectos indeseables serios, relacionados con la intervención (6-10).

REFERENCIAS

1. Nabetani M, Mukai T, Taguchi A. Cell Therapies for Autism Spectrum Disorder Based on New Pathophysiology: A Review. *Cell Transplant.* 2023;32:9636897231163217. doi: 10.1177/09636897231163217.
2. Takada R, Toritsuka M, Yamauchi T, Ishida R, Kayashima Y, Nishi Y, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-induced macrophages of individuals with autism spectrum disorder adversely affect neuronal dendrites through the secretion of pro-inflammatory cytokines. *Mol Autism.* 2024;15(1):10. doi: 10.1186/s13229-024-00589-2.
3. Vacharasin JM, Ward JA, McCord MM, Cox K, Imitola J, Lizarraga SB. Neuroimmune mechanisms in autism etiology - untangling a complex problem using human cellular models. *Oxf Open Neurosci.* 2024;3:kva003. doi: 10.1093/oons/kvae003.
4. Darwish M, El Hajj R, Khayat L, Alaaeddine N. Stem Cell Secretions as a Potential Therapeutic Agent for Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Stem Cell Rev Rep.* 2024. doi: 10.1007/s12015-024-10724-4.
5. Wikarska A, Roszak K, Roszek K. Mesenchymal Stem Cells and Purinergic Signaling in Autism Spectrum Disorder: Bridging the Gap between Cell-Based Strategies and Neuro-Immune Modulation. *Biomedicines.* 2024;12(6):1310. doi: 10.3390/biomedicines12061310.
6. Qu J, Liu Z, Li L, Zou Z, He Z, Zhou L, et al. Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy in Children With Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:897398. doi: 10.3389/fped.2022.897398.
7. Shamim S, Khan N, Greene DL, Habiba UE, Umer A. The promise of autologous and allogeneic cellular therapies in the clinical trials of autism spectrum disorder. *Regen Med.* 2023. doi: 10.2217/rme-2022-0176.
8. Cha B, Kwak H, Bang JI, Jang SJ, Suh MR, Choi JI, et al. Safety and efficacy of allogeneic umbilical cord blood therapy for global development delay and intellectual disability. *Stem Cells Dev.* 2023. doi: 10.1089/scd.2022.0252.
9. Kale G, Addepalli V, Joshi S. A snapshot on introspection of autism spectrum disorder. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):610. doi: 10.1007/s11033-024-09514-5.
10. Kabatas S, Civelek E, Savrunlu EC, Karaaslan U, Yildiz Ö, Karaoz E. Advances in the treatment of autism spectrum disorder: Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation. *World J Methodol.* 2025;15(1):95857. doi: 10.5662/wjmv15.i1.95857.



ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR



No existe tratamiento efectivo para condiciones asociadas con muerte de neuronas y células gliales, porque la capacidad regenerativa de las células nerviosas es muy débil, así que uno de los focos de atención de la comunidad científica y clínica está en cómo reducir el daño, promover la reconstrucción del tejido nervioso y recuperar su estructura y función, tras una agresión de cualquier tipo (1). El ACV es el trastorno neurológico más común en adultos y su incidencia aumenta debido sobre todo al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de la enfermedad cardiovascular. Además, las medidas actuales para superar el ataque agudo disminuyen la mortalidad del ACV, pero muchos pacientes sobrevivientes quedan con discapacidad residual de tipo cognitivo, sensorial y/o motor. Así que las intervenciones encaminadas a prevenir, tratar la fase aguda o las secuelas del ACV se exploran con gran interés. La terapia regenerativa basada en células madre/exosomas representa una nueva opción para reducir la discapacidad provocada por el ACV.

Aunque el mecanismo de acción terapéutico de las células madre/exosomas en el **ACV isquémico**

aún no se comprende completamente, se sabe que está relacionado con: a) liberación de factores que mejoran la supervivencia de las neuronas (neurotróficos) y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénicos); b) inhibición de la inflamación y de la respuesta inmune activadas por la isquemia; c) regeneración de la mielina (la capa que recubre las neuronas y es esencial para la eficiente comunicación inter-neuronal); d) después de un ACV se produce disrupción de la barrera hemato-encefálica (que evita el ingreso al cerebro de sustancias potencialmente dañinas), deteriorando aún más la función neurológica; las células madre/exosomas restauran la integridad de esta barrera en la fase aguda del ACV (2-6). Ya ha sido confirmada la seguridad y la mejoría funcional en modelos animales de ACV isquémico (7). La evidencia en humanos se ha venido acumulando rápidamente, al punto en que la relación riesgo/beneficio del tratamiento de las diferentes modalidades de ACV isquémico con las opciones que ofrece la medicina regenerativa prácticamente no deja dudas de que el trasplante de células madre en ACV isquémico agudo, subagudo y crónico es seguro y se asocia con mejoría de la función neurológica, medida



mediante resultados finales tan sólidos como la severa discapacidad, el ACV recurrente y la mortalidad; dicho potencial terapéutico se hace extensivo a la llamada enfermedad cerebral de pequeños vasos, cuya patogénesis no está clara y se asocia con alteraciones cognitivas y demencia. Se ha reportado buena relación de seguridad y eficacia de las células madre aplicadas por diferentes rutas y en diferentes dosis, en las fases aguda, subaguda y crónica del ACV isquémico. Con respecto a las vías de administración, la terapia IV parece ser la vía más segura en la fase aguda y subaguda del ACV, mientras la intratecal es la preferida en la fase crónica; la vía intracarotídea también se ha utilizado en fase aguda (8,9). La evidencia actual incluye ensayos clínicos controlados y aleatorizados, revisiones y grandes meta-análisis (10-18).

REFERENCIAS

1. Pappolla MA, Wu P, Fang X, Poeggeler B, Sambamurti K, Wisniewski T, Perry G. Stem Cell Interventions in Neurology: From Bench to Bedside. *J Alzheimers Dis.* 2024;101(s1):S395-S416. doi: 10.3233/JAD-230897.
2. Zhu P, Tan H, Gao H, Wang J, Liu Y, Yang D, Wu T. Potential Mechanism and Perspectives of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Stroke: A Review. *Glob Med Genet.* 2024;11(4):278-284. doi: 10.1055/s-0044-1790231.
3. Vagionitis S, Káradóttir RT. Functional implication for myelin regeneration in recovery from ischaemic stroke. *Brain.* 2024;147(4):1118-1120. doi: 10.1093/brain/awae080.
4. Song J, Zhou D, Cui L, Wu C, Jia L, Wang M, et al. Advancing stroke therapy: innovative approaches with stem cell-derived extracellular

vesicles. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):369. doi: 10.1186/s12964-024-01752-1.

5. Li Y, Chen J, Quan X, Chen Y, Han Y, Chen J, et al. Extracellular Vesicles Maintain Blood-Brain Barrier Integrity by the Suppression of Caveolin-1/CD147/VEGFR2/MMP Pathway After Ischemic Stroke. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:1451-1467. doi: 10.2147/IJN.S444009.
6. Sprincl V, Romanyuk N. miRNA in blood-brain barrier repair: role of extracellular vesicles in stroke recovery. *Front Cell Neurosci.* 2025;19:1503193. doi: 10.3389/fncel.2025.1503193.
7. Zhang X, Guo Y, Fang K, Huang X, Lan D, Wang M, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Brain Res Bull.* 2025;111219. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111219.
8. Habib P, Steinberg GK. Clinical state and future directions of stem cell therapy in stroke rehabilitation. *Exp Neurol.* 2024;115132. doi: 10.1016/j.expneurol.2024.115132.
9. Ya J, Pellumbaj J, Hashmat A, Bayraktutan U. The Role of Stem Cells as Therapeutics for Ischaemic Stroke. *Cells.* 2024;13(2):112. doi: 10.3390/cells13020112.
10. Waseem A, Saudamini, Haque R, Janowski M, Raza SS. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Shaping the next era of stroke treatment. *Neuroprotection.* 2023;99-116. doi: 10.1002/nep3.30.
11. Lin HS, Sung PH, Huang SH, Lin WC, Chiang JY, Ma MC, et al. Long term outcomes of intracarotid arterial transfusion of circulatory-derived autologous CD34 + cells for acute ischemic stroke patients-A randomized, open-label, controlled phase II clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):443. doi: 10.1186/s13287-024-04021-7.
12. Shen Z, Tang X, Zhang Y, Jia Y, Guo X, Guo X, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2024;szae040. doi: 10.1093/stcltm/szae040.
13. Xiong Y, Guo X, Gao W, Ke C, Huang X, Pan Z, et al. Efficacy and safety of stem cells in the treatment of ischemic stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(12):e37414. doi: 10.1097/MD.00000000000037414. PMID: 38518043.
14. Chen DH, Huang JR, Su SL, Chen Q, Wu BY. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cerebral small vessel disease. *Regen Ther.* 2024;25:377-386. doi: 10.1016/j.reth.2023.11.002.
15. Afshar Hezarkhani L, Veysi K, Rahmani A, Salari N, Hasheminezhad R, Nasr V, Mohammadi M. Safety and Efficacy of Bone Marrow and Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Cardiol Rev.* 2024. doi: 10.1097/CRD.0000000000000671.
16. Pratiwi DIN, Alhajlah S, Alawadi A, Hjadi A, Alawsi T, Almalki SG, et al. Mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as emerging therapeutic tools in the treatment of ischemic stroke. *Tissue Cell.* 2024;87:102320. doi: 10.1016/j.tice.2024.102320.
17. Mulia GJ, Anna N, Wu JC, Ma HP, Chiang YH, Ou JC, Chen KY. Stem Cell-Based Therapies via Different Administration Route for Stroke: A Meta-analysis of Comparative Studies. *Cell Transplant.* 2025;34:9636897251315121. doi: 10.1177/09636897251315121.
18. Alrasheed AS, Aljahdali TA, Alghaffli IA, Alghaffli GA, Almuslim MF, AlMohish NM, et al. Safety and Efficacy of Stem Cell Therapy in Ischemic Stroke: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2025;14(6):2118. doi: 10.3390/jcm14062118.



TRAUMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Dada la limitada capacidad regenerativa del SNC, una característica sobresaliente de la medicina regenerativa basada en células madre/exosomas es su potencial para reemplazar neuronas perdidas, reconstruir circuitos neuronales, aparte de su actividad paracrina e inmunomoduladora, en muchos trastornos neurológicos, incluyendo los traumas del SNC (1,2).



TRAUMA CRÁNEO ENCEFÁLICO

Es el daño del cerebro causado por una fuerza externa, que resulta en disfunción física y cognitiva; sus alternativas terapéuticas tradicionales han dado resultados muy pobres y sólo recientemente las células madre/exosomas han emergido como un tratamiento promisorio (3).

No conocemos con precisión el mecanismo biológico mediante el cual las células madre/exosomas causan reducción del déficit neurológico y de las secuelas cognitivas del

trauma cráneo-encefálico; sin embargo, en modelos animales de trauma cerebral se ha encontrado que la aplicación temprana de exosomas (a los 90 min pos-trauma) se previene la neuroinflamación, se conserva la neurogénesis y se evita la pérdida de conexiones inter-neuronales, todo ello acompañado de aumento en la concentración del principal factor trófico del cerebro, conocido como BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (4).

Los estudios clínicos hechos hasta ahora muestran que la terapia con células madre/exosomas, administradas por vía intratecal, IV o nasal es más efectiva que los tratamientos tradicionales: los pacientes muestran mejoría clínica (en su función cognitiva, espasticidad muscular, fuerza muscular y función motora fina), radiológica y de marcadores biológicos (5,6).

TRAUMA ESPINAL

Puede ser una condición devastadora, que conduce a disfunción sensorial, motora y autonómica, por debajo del sitio de la lesión. Tan pronto ocurre el trauma se desata una cascada de eventos, conocida como “injuria secundaria”, consistente en hemorragia, daños por isquemia-reperfusión, estrés oxidativo, neuro-inflamación y degeneración del tejido nervioso. Las modalidades de tratamiento convencional tienen alcances muy limitados (7).

En el trauma espinal tanto las células madre como sus exosomas promueven la angiogenesis y el crecimiento axonal, regulan la inflamación y la respuesta inmune, son analgésicas, controlan la muerte celular y mantienen la integridad de la barrera hemato-encefálica (7-12).



Por estas razones la terapia regenerativa se ha venido convirtiendo en una opción con respaldo científico cada vez más fuerte; en efecto, la literatura confirma la seguridad/eficacia de esta terapia mediante investigaciones que van desde pequeños ensayos clínicos hasta meta-análisis con centenares de pacientes, lo cual ha hecho posible que el empleo de las células madre en el trauma cerebral y espinal haya sido ya autorizado por organismos sanitarios de varios países (13).

Los beneficios reportados de las células madre/exosomas incluyen mejoría funcional y de la calidad de vida en la fase aguda, subaguda o crónica del trauma espinal (14-19). Paralelamente se ha confirmado la seguridad del procedimiento de aplicación por diferentes rutas, a diferentes niveles de la columna y en una amplia gama de dosis. A propósito de la seguridad es muy dicente la siguiente declaración de los autores de una reciente revisión y meta-análisis relacionados con el tema: “concluimos que la frecuencia de eventos adversos que ponen en peligro la vida, después de la terapia celular para el trauma espinal, es muy escasa y puede ser ignorada” (20-23).

REFERENCIAS

1. Montoto-Mejjide R, Mejjide-Failde R, Díaz-Prado SM, Montoto-Marqués A. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11719. doi: 10.3390/ijms241411719.
2. Rahimi Darehbagh R, Seyedoshohadaei SA, Ramezani R, Rezaei N. Stem cell therapies for neurological disorders: current progress, challenges, and future perspectives. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):386. doi: 10.1186/s40001-024-01987-1.
3. Saboori M, Riaz A, Taji M, Yadegarfar G. Traumatic brain injury and stem cell

treatments: A review of recent 10 years clinical trials. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;239:108219. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108219.

4. Kodali M, Madhu LN, Reger RL, Milutinovic B, Upadhyay R, Attaluri S, et al. A single intranasal dose of human mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles after traumatic brain injury eases neurogenesis decline, synapse loss, and BDNF-ERK-CREB signaling. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1185883. doi: 10.3389/fnmol.2023.1185883.
5. Kabatas S, Civelek E, Boyalı O, Sezen GB, Ozdemir O, Bahar-Ozdemir Y, et al. Safety and efficiency of Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cell administration in patients with traumatic brain injury: First results of a phase I study. *World J Stem Cells.* 2024;16(6):641-655. doi: 10.4252/wjsc.v16.i6.641.
6. Zhang Y, Zheng Z, Sun J, Xu S, Wei Y, Ding X, Ding G. The application of mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury: mechanisms, results, and problems. *Histol Histopathol.* 2024;18716. doi: 10.14670/HH-18-716.
7. Huang LY, Sun X, Pan HX, Wang L, He CQ, Wei Q. Cell transplantation therapies for spinal cord injury focusing on bone marrow mesenchymal stem cells: Advances and challenges. *World J Stem Cells.* 2023;15(5):385-399. doi: 10.4252/wjsc.v15.i5.385.
8. Chen SY, Yang RL, Wu XC, Zhao DZ, Fu SP, Lin FQ, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation: Neuroprotection and Nerve Regeneration After Spinal Cord Injury. *J Inflamm Res.* 2023;16:4763-4776. doi: 10.2147/JIR.S428425.
9. Zeng CW. Advancing Spinal Cord Injury Treatment through Stem Cell Therapy: A Comprehensive Review of Cell Types, Challenges, and Emerging Technologies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14349. doi: 10.3390/ijms241814349.
10. An J, Chen B, Zhang R, Tian D, Shi K, Zhang L, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol.* 2024. doi: 10.1007/s12035-024-04490-0.
11. Yarahmadi A, Dorri Giv M, Hosseinienejad R, Rezaie A, Mohammadi N, Afkhami H, et al. Mesenchymal stem cells and their extracellular vesicle therapy for neurological disorders: traumatic brain injury and beyond. *Front Neurol.* 2025;16:1472679. doi: 10.3389/fneur.2025.1472679.
12. Zeng CW. Stem Cell-Based Approaches for Spinal Cord Injury: The Promise of iPSCs. *Biology (Basel).* 2025;14(3):314. doi: 10.3390/biology14030314.
13. Liu R, Peng B, Yuan J, Hu J, Yang J, Shan N, et al. Research on stem cell therapy for spinal cord injury: a bibliometric and visual analysis from 2018-2023. *Front Genet.* 2024;15:1327216. doi: 10.3389/fgene.2024.1327216.
14. Xia Y, Zhu J, Yang R, Wang H, Li Y, Fu C. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury: Mechanisms, current advances and future challenges. *Front Immunol.* 2023;14:1141601. doi: 10.3389/fimmu.2023.1141601.
15. Hirota R, Sasaki M, Iyama S, Kurihara K, Fukushi R, Obara H, et al. Intravenous Infusion of Autologous Mesenchymal Stem Cells Expanded in Auto Serum for Chronic Spinal Cord Injury Patients: A Case Series. *J Clin Med.* 2024;13(20):6072. doi: 10.3390/jcm13206072.
16. Akhlaghpasand M, Tavanaei R, Hosseiniipoor M, Yazdani KO, Soleimani A, Zoshk MY, et al. Safety and potential effects of intrathecal injection of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in complete subacute spinal cord injury: a first-in-human, single-arm, open-label, phase I clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):264. doi: 10.1186/s13287-024-03868-0.
17. Zhang C. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Opportunities for Spinal Cord Injury. *Bull Exp Biol Med.* 2024. doi: 10.1007/s10517-024-06095-y.
18. Yu T, Yang LL, Zhou Y, Wu MF, Jiao JH. Exosome-mediated repair of spinal cord injury: a promising therapeutic strategy. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):6. doi: 10.1186/s13287-023-03614-y.
19. Sugai K, Nakamura M, Okano H, Nagoshi N. Stem cell therapies for spinal cord injury in humans: A review of recent clinical research. *Brain Spine.* 2025;5:104207. doi: 10.1016/j.bas.2025.104207.
20. Ralph PC, Choi SW, Back MJ, Lee SJ. Regenerative Medicine Approaches for the Treatment of Spinal Cord Injuries: Progress and Challenges. *Acta Biomater.* 2024;S1742-7061(24)00613-5. doi: 10.1016/j.actbio.2024.10.021.
21. Macêdo CT, de Freitas Souza BS, Villarreal CF, Silva DN, da Silva KN, de Souza CLEM, et al. Transplantation of autologous mesenchymal stromal cells in complete cervical spinal cord injury: a pilot study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1451297. doi: 10.3389/fmed.2024.1451297.
22. Davoudi-Monfared E, Abolghasemi R, Allahyari F, Farzanegan G. Adverse events of cell therapy clinical trials in human chronic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Regen Ther.* 2024;27:381-397. doi: 10.1016/j.jreth.2024.03.012.
23. Bydon M, Qu W, Moinuddin FM, Hunt CL, Garlanger KL, Reeves RK, et al. Intrathecal delivery of adipose-derived mesenchymal stem cells in traumatic spinal cord injury: Phase I trial. *Nat Commun.* 2024;15(1):2201. doi: 10.1038/s41467-024-46259-y.



INFERTILIDAD



INFERTILIDAD FEMENINA

La infertilidad femenina, entendida como la incapacidad de lograr un embarazo con relaciones sexuales regulares durante al menos 12 meses, tiene múltiples causas y los tratamientos varían según el tipo de infertilidad. La falla ovárica prematura (POF: amenorrea antes de los 40 años de edad, acompañada de alteraciones endocrinas y síntomas menopáusicos), los desórdenes del endometrio (adherencias intrauterinas, endometrio delgado) y el síndrome de ovario poliquístico (aumento de hormonas masculinas, trastorno de la ovulación y resistencia a la insulina), son las causas más frecuentes de infertilidad femenina, y las células madre/exosomas se han venido consolidando como una solución innovadora para su tratamiento (1-3).

El mecanismo de acción en el caso de la POF no está claro, pero se sabe, por experimentos conducidos *in vitro* y en animales, que diferentes

tipos de células madre estimulan el crecimiento, la maduración y la viabilidad de folículos cultivados (4). En mujeres las células mejoran la función ovárica, con mayores beneficios en aquellas pacientes con amenorreas de menos de un año. Algunos autores consideran que, de acuerdo con la evidencia actual, la terapia celular ha probado ser la forma más eficiente de tratar la POF, comparada con otras opciones terapéuticas, mejorando las tasas de embarazos, con nacimientos de bebés sanos (5-14).

La falla recurrente de la implantación se define como la incapacidad para lograr el embarazo después de tres o más transferencias de embriones (15). Dos causas frecuentes de esta condición es el predominio local de factores pro-inflamatorios debido a desequilibrio del sistema inmune, o la acumulación de tejido fibroso en el endometrio, con oclusión parcial o completa de la cavidad uterina (16,17); por otro lado, estudios realizados a nivel bioquímico y celular han demostrado que las células madre endometriales de las mujeres con atrofia endometrial y adherencias intrauterinas son propensas a la diferenciación en células pro-fibróticas. En estos casos la aplicación de células madre/exosomas controla la inflamación local, mejora el grosor y la integridad del endometrio e incrementa la implantación y la probabilidad de embarazo (2,15,18-22).

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico la inyección intra-ovárica de células madre se ha asociado con disminución de los niveles de andrógenos, recuperación de la sensibilidad a la insulina y disminución de marcadores de inflamación (2,23,24).



DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La disfunción eréctil se debe a disfunción endotelial y trastornos de conductividad, usualmente asociadas a neuropatía y microangiopatía, secundarias a traumas del sistema nervioso, aterosclerosis, diabetes y otras enfermedades asociadas al envejecimiento. Si bien la evidencia de los beneficios de la medicina regenerativa en esta condición clínica es todavía limitada, varios reportes confirman, por un lado, la efectividad y la rápida respuesta a la administración intra-cavernosa de células madre/exosomas y, por otro lado, a su efecto potenciado con otras opciones terapéuticas reconocidas, como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (ej: sildenafil) o las “ondas de choque extracorpóreas de baja intensidad” (LI-ESWT, por sus siglas en inglés). También existe alguna evidencia de que las células promueven la regeneración nerviosa y vascular, más allá del control de los síntomas (25-32).

REFERENCIAS

- Hu L, Tan R, He Y, Wang H, Pu D, Wu J. Stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of animal and clinical studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. doi: 10.1007/s00404-023-07062-0.
- Gao G, Li L, Li C, Liu D, Wang Y, Li C. Mesenchymal stem cells: Guardians of women's health. *Regen Ther*. 2024;26:1087-1098. doi: 10.1016/j.reth.2024.10.011.
- Vakili S, Jafarinia M. Advances in Mesenchymal Stem Cell Research Applications for Female Infertility-Mechanisms, Efficacy Parameters, Challenges and Future Roadmap. *Galen Med J*. 2024;13:1-10. doi: 10.31661/gmj.v13i.3632.
- Cui X, Jing X. Stem cell-based therapeutic potential in female ovarian aging and infertility. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):171. doi: 10.1186/s13048-024-01492-3.
- Hu L, Tan R, He Y, Wang H, Pu D, Wu J. Stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of animal and clinical studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. doi: 10.1007/s00404-023-07062-0.
- Buigues A, Ramírez-Martin N, Martínez J, Pellicer N, Meseguer M, Pellicer A, et al. Systemic changes induced by autologous stem cell ovarian transplant in plasma proteome of women with impaired ovarian reserves. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(24):14553-14573. doi: 10.18632/aging.205400.

- Sadeghi S, Mosaffa N, Huang B, Ramezani Tehrani F. Protective role of stem cells in POI: Current status and mechanism of action, a review article. *Heliyon*. 2023;10(1):e23271. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23271.
- Kuchakzadeh F, Ai J, Ebrahimi-Barough S. Tissue engineering and stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency. *Regen Ther*. 2023;25:10-23. doi: 10.1016/j.reth.2023.11.007.
- Ljubić A, Dinčić M, Švraka D, Vujović S. Dual-Double Stem Cell Ovarian Therapy: A Comprehensive Approach in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci*. 2024;26(1):69. doi: 10.3390/ijms26010069.
- Yahyavi Y, Kheradi N, Karimi A, Ebrahimi-Kalan A, Ramezani F, Yousefi S, et al. Novel Advances in Cell-Free Therapy for Premature Ovarian Failure (POF): A Comprehensive Review. *Adv Pharm Bull*. 2024;14(3):543-557. doi: 10.34172/apb.2024.059.
- Umer A, Ahmad K, Khan N, Greene DL, Shamim S, Habiba UE. Meta-analysis highlight the therapeutic potential of stem cells for premature ovarian failure. *Regen Ther*. 2024;26:478-488. doi: 10.1016/j.reth.2024.07.001.
- Saharkhiz N, Hajizadeh N, Alkhafaji JS, Mohammadi MH. Evaluation of the therapeutic effect of very small stem cells from peripheral blood on the treatment of Premature Ovarian Failure: A pilot study. *JBRA Assist Reprod*. 2024. doi: 10.5935/1518-0557.20240021.
- Kim HK, Kim TJ. Current Status and Future Prospects of Stem Cell Therapy for Infertile Patients with Premature Ovarian Insufficiency. *Biomolecules*. 2024;14(2):242. doi: 10.3390/biom14020242.
- Hu HQ, Xin XY, Zhu YT, Fan RW, Zhang HL, Ye Y, Li D. Application of mesenchymal stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: Recent advances from mechanisms to therapeutics. *World J Stem Cells*. 2024;16(1):1-6. doi: 10.4252/wjsc.v16.i1.1.
- Garmendia JV, De Sanctis CV, Hajdúch M, De Sanctis JB. Exploring the Immunological Aspects and Treatments of Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3):1295. doi: 10.3390/ijms26031295.
- Song J, Li M, Tao Y, Li Y, Mai C, Zhang J, et al. Enhanced myofibroblast differentiation of eMSCs in intrauterine adhesions. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):35. doi: 10.1186/s13287-025-04183-y.
- Zheng X, Huang R, Yin L, Yao M, Chu J, Yang F, et al. Injectable antioxidant hyaluronan/chitosan hydrogel as a platelet-rich plasma and stem cell carrier to promote endometrial regeneration and fertility restoration. *Acta Biomater*. 2025;S1742-7061(25)00082-0. doi: 10.1016/j.actbio.2025.01.062.
- Hu L, Tan R, He Y, Wang H, Pu D, Wu J. Stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of animal and clinical studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. doi: 10.1007/s00404-023-07062-0.
- Mohamed Rasheed ZB, Nordin F, Wan Kamarul Zaman WS, Tan YF, Abd Aziz NH. Autologous Human Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy in Infertility: New Strategies and Future Perspectives. *Biology (Basel)*. 2023;12(1):108. doi: 10.3390/biology12010108.
- Wang Y, Yin LL, Sun XF, Yang Q, Yu YQ, Rong YX, et al. Retrospective analysis of autologous bone marrow mesenchymal stem cells as adjuvant therapy in recurrent intrauterine adhesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2025. doi: 10.1007/s00404-025-07952-5.
- Zhang WY, Wang HB, Deng CY. Advances in human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles and biomaterial assemblies for endometrial injury treatment. *World J Stem Cells*. 2025;17(1):97905. doi: 10.4252/wjsc.v17.i1.97905.
- Rajabloo Y, Al-Asady AM, Avan A, Khazaei M, Ryzhikov M, Hassanian SM. Unlocking Therapeutic Potential: Mesenchymal Stem Cells-derived Exosomes in IUA Treatment, Current Status and Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2025. doi: 10.2174/011381612837236241210080728.
- Busari KA, Tulay P. Polycystic ovary syndrome: emerging stem cell therapies. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024;70(6):e20231436. doi: 10.1590/1806-9282.20231436.
- Park H, Han JW, Kim GJ. Recent trends in polycystic ovary syndrome treatment based on adult stem cell therapies. *Clin Exp Reprod Med*. 2025. doi: 10.5653/cerm.2024.07248.
- Hu L, Tan R, He Y, Wang H, Pu D, Wu J. Stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of animal and clinical studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. doi: 10.1007/s00404-023-07062-0.
- Iskakov Y, Omarbayev R, Nugumanov R, Turgunbayev T, Yermaganbetov Y. Treatment of erectile dysfunction by intracavernosal administration of mesenchymal stem cells in patients with diabetes mellitus. *Int Braz J Urol*. 2024;50. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.0100.
- Daneshwar D, Lee Y, Nordin A. Stem cell assisted low-intensity shockwave for erectile dysfunction treatment: Current perspective. *Regen Ther*. 2024;26:1150-1158. doi: 10.1016/j.reth.2024.11.006.
- Zhang X, Yang M, Chen X, Lu M. Research progress on the therapeutic application of extracellular vesicles in erectile dysfunction. *Sex Med Rev*. 2024;qae022. doi: 10.1093/sxmrev/qae022.
- Chakra MA, Bailly H, Klampke F, Boaz J, Jida M, Yassine AA, et al. An update on the use of stem cell therapy for erectile dysfunction. *Asian J Urol*. 2024;11(4):530-544. doi: 10.1016/j.ajur.2023.07.005.
- Sonawane T, Kashte S, Khera S, Bahulkar A, Cuddapah C, Kadam S. Interrogating erectile dysfunction and evaluating novel therapeutic frontiers, with emphasis on stem cell strategies. *J Assist Reprod Genet*. 2024. doi: 10.1007/s10815-024-03165-y.
- Hinojosa-Gonzalez DE, Saffati G, Orozco Rendon D, La T, Kronstedt S, Muthigi A, Khera M. Regenerative therapies for erectile dysfunction: a systematic review, Bayesian network meta-analysis, and meta-regression. *J Sex Med*. 2024;qdae131. doi: 10.1093/sxmrev/qdae131.
- Patel AA, Shafie A, Mohamed AH, Ali SA, Tayeb FJ, Waggjallah HA, et al. The promise of mesenchymal stromal/stem cells in erectile dysfunction treatment: a review of current insights and future directions. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):98. doi: 10.1186/s13287-025-04221-9.



ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD



Las impresionantes conquistas de la biología y la medicina han logrado extender la expectativa de vida, provocando una transición demográfica con aumento en la población de ancianos en todos los países; paralelamente, sin embargo, se ha incrementado la prevalencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento ya que, a medida que avanza la edad, se produce una inevitable y progresiva pérdida de la capacidad de mantener el equilibrio biológico, con incremento de las enfermedades crónicas debilitantes y dolorosas (1). Existe entonces la necesidad de descubrir los mecanismos responsables del envejecimiento y de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a, por lo menos, hacerlo más llevadero. Por esta razón la Organización Mundial de la Salud está empeñada en impulsar las medidas que aseguren el llamado envejecimiento saludable, definido por la propia OMS como “el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez. La capacidad funcional consiste en tener los atributos que permiten a todas las personas ser y hacer lo que para ellas es importante” (<https://www.who.int/es/initiatives/decade-of-healthy-ageing>).

Si bien la edad cronológica se correlaciona con varias condiciones clínicas, ésta no siempre es un fiel reflejo de la capacidad funcional de un individuo, su estado de bienestar, o su riesgo de mortalidad. La edad biológica, por el contrario, proporciona mejor información sobre el estado de salud e indica qué tan rápido o lento una persona envejece. Los desarrollos tecnológicos han facilitado el descubrimiento de marcadores de envejecimiento, y los llamados “relojes biológicos” son algoritmos contruidos con dichos marcadores, permitiendo así estimar la edad biológica de una persona (2). Se han identificado más de una docena de marcadores de envejecimiento (como inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, inflamación crónica con excesiva producción de radicales libres, senescencia de las células madre, alteraciones de las microbiotas, entre otros), relacionados entre sí de una forma muy compleja, muchos de los cuales son blancos potenciales de la terapia anti-aging (1,3-5).

El síndrome de *fragilidad senil* se caracteriza por reducción del volumen, del tono y de la fuerza muscular, enlentecimiento de la movilidad y reducción de la actividad física, pérdida de peso, fatigabilidad, declinación de las funciones fisiológicas y elevación de marcadores moleculares de inflamación, constituyéndose en importante factor predisponente a caídas, incapacidades y hospitalizaciones de personas ancianas. Si bien los cuidados de salud oportunos (ejercicio, nutrición, vida social, fármacos) mejoran la calidad de vida y los costos de atención del paciente, no existe un tratamiento específico para el manejo del anciano frágil. Puesto que las células madre/exosomas tienen propiedades biológicas que pudieran ser útiles para controlar o revertir muchos de los signos y síntomas de la fragilidad senil, la medicina regenerativa ha despertado mucho interés como opción terapéutica, máxime cuando se ha demostrado que, a medida que las células madre se vuelven senescentes, empiezan a secretar factores degenerativos que afectan negativamente a las células madre jóvenes y van perdiendo sus virtudes terapéuticas.



La capacidad regenerativa, la modulación de la inflamación crónica, la reducción de marcadores bioquímicos de senescencia, la restitución de la función de las mitocondrias (las centrales de producción de energía de las células), el control de la inmuno-senescencia (envejecimiento del sistema inmune) y de la pérdida del tono y de la

masa muscular (sarcopenia), son acciones de las células madre/exosomas ya documentadas en la literatura científica, aunadas al hecho de que también han mostrado beneficios en otras condiciones clínicas frecuentemente asociadas con la fragilidad senil, tales como la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la osteoartritis, la osteoporosis, entre otras (2,6-20).

REFERENCIAS

1. Nunkoo VS, Cristian A, Jurcau A, Diaconu RG, Jurcau MC. The Quest for Eternal Youth: Hallmarks of Aging and Rejuvenating Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2024;12(11):2540. doi: 10.3390/biomedicines12112540.
2. Lyu YX, Fu Q, Wilczok D, Ying K, King A, Antebi A, et al. Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity. *Aging (Albany NY)*. 2024;16. doi: 10.18632/aging.206135.
3. Roato I, Visca M, Mussano F. Suppressing the Aging Phenotype of Mesenchymal Stromal Cells: Are We Ready for Clinical Translation? *Biomedicines*. 2024;12(12):2811. doi: 10.3390/biomedicines12122811.
4. Rasouli M, Naeimzadeh Y, Hashemi N, Hosseinzadeh S. Age-Related Alterations in Mesenchymal Stem Cell Function: Understanding Mechanisms and Seeking Opportunities to Bypass the Cellular Aging. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2023. doi: 10.2174/1574888X18666230113144016.
5. Conde L, Lucas C. The Benjamin Button effect on stem cells: Reversing the clock on aging immunity. *Sci Immunol*. 2024;9(95):eadq0013. doi: 10.1126/sciimmunol.adq0013.
6. Branco A, Moniz I, Ramalho-Santos J. Mitochondria as biological targets for stem cell and organismal senescence. *Eur J Cell Biol*. 2023;102(2):151289. doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151289.
7. Tian X, Pan M, Zhou M, Tang Q, Chen M, Hong W, et al. Mitochondria Transplantation from Stem Cell for Mitigating Sarcopenia. *Aging Dis*. 2023. doi: 10.14333/AD.2023.0210.
8. Li N, Liu G, Gao H, Wu Q, Meng J, Wang F, Jiang S, Chen M, Xu W, Zhang Y, Wang Y, Feng Y, Liu J, Xu C, Lu H. Geriatric syndromes, chronic inflammation, and advances in the management of frailty: A review with new insights. *Biosci Trends*. 2023. doi: 10.5582/bst.2023.01184.
9. Yuan HL, Chang L, Fan WW, Liu X, Li Q, Tian C, et al. Application and challenges of stem cells in cardiovascular aging. *Regen Ther*. 2023;25:1-9. doi: 10.1016/j.reth.2023.11.009.
10. El Assaad N, Chebly A, Salame R, Achkar R, Bou Atme N, Akouch K, et al. Anti-aging based on stem cell therapy: A scoping review. *World J Exp Med*. 2024;14(3):97233. doi: 10.5493/wjem.v14.i3.97233.
11. Nunes-Pinto M, Bandeira de Mello RG, Pinto MN, Moro C, Vellas B, Martinez LO, et al. Sarcopenia and the biological determinants of aging: A narrative review from a geroscience perspective. *Ageing Res Rev*. 2024;102587. doi: 10.1016/j.arr.2024.102587.
12. Rudnitsky E, Braiman A, Wolfson M, Muradian KK, Gorbunova V, Turgeman G, Fraifeld VE. Stem cell-derived extracellular vesicles as senotherapeutics. *Ageing Res Rev*. 2024;102391. doi: 10.1016/j.arr.2024.102391.
13. Chang L, Fan WW, Yuan HL, Liu X, Wang Q, Ruan GP, et al. Role of umbilical cord mesenchymal stromal cells in skin rejuvenation. *NPJ Regen Med*. 2024;9(1):20. doi: 10.1038/s41536-024-00363-1.
14. Zhu Y, Huang C, Zheng L, Li Q, Ge J, Geng S, et al. Safety and efficacy of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of patients with aging frailty: a phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):122. doi: 10.1186/s13287-024-03707-2.
15. Alibhai FJ, Li RK. Rejuvenation of the Aging Heart: Molecular Determinants and Applications. *Can J Cardiol*. 2024;S0828-282X(24)00201-0. doi: 10.1016/j.cjca.2024.03.004.
16. Zhang A, Li Q, Chen Z. Therapeutic Efficacy and Promise of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Aging and Age-Related Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024;26(1):225. doi: 10.3390/ijms26010225.
17. Wei B, Wei M, Huang H, Fan T, Zhang Z, Song X. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Strategy for Age-Related Diseases. *Cell Prolif*. 2024:e13795. doi: 10.1111/cpr.13795.
18. Quan J, Liu Q, Li P, Yang Z, Zhang Y, Zhao F, et al. Mesenchymal stem cell exosome therapy: current research status in the treatment of neurodegenerative diseases and the possibility of reversing normal brain aging. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):76. doi: 10.1186/s13287-025-04160-5.
19. Xiao N, Li Q, Liang G, Qian Z, Lin Y, Zhang H, et al. Regulatory Roles of Exosomes in Aging and Age-Related Diseases. *Biogerontology*. 2025;26(2):61. doi: 10.1007/s10522-025-10200-7.
20. Rogina B, Anderson R, Lebrasseur N, Curan S, Yousefzadeh MJ, Ghosh B, et al. Symposium Report of The Annual Biological Sciences Section Meeting of the Gerontological Society of America 2023, Tampa, Florida. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2025;glaf026. doi: 10.1093/gerona/026.



TRASTORNOS DE PIEL Y ALOPECIA. MEDICINA ESTÉTICA



LESIONES DE LA PIEL

El beneficio de las células madre/exosomas y los factores de crecimiento ha sido ampliamente estudiado y confirmado no solo en medicina estética sino en una amplia variedad de enfermedades cutáneas y lesiones provocadas por inflamación crónica, infecciones, traumas, quemaduras, cirugías, procedimientos estéticos, neuropatías e insuficiencia vascular, con resultados variables (1-4).

Diferentes revisiones y meta-análisis de los ensayos clínicos que han investigado los efectos de las células madre/exosomas en el tratamiento de úlceras y heridas crónicas de la piel, confirman que la terapia regenerativa es un procedimiento seguro y asociado con significativa mejoría, incluyendo las úlceras venosas, las del pie diabético y las secundarias a enfermedad isquémica severa, en cuyo caso disminuye la tasa de amputaciones. La aplicación intralesional de células madre/exosomas en el tratamiento de cicatrices es sencilla, segura y efectiva, no solo en términos clínicos sino histológicos. La aplicación

intradérmica profiláctica de células madre en heridas quirúrgicas impide la formación de cicatrices posquirúrgicas exageradas, con conservación de la estructura y la función normales de la piel.

Por estas razones muchas autoridades consideran la terapia regenerativa basada en células madre/exosomas como una novedosa y efectiva alternativa de tratamiento, desde luego acompañada de las medidas médicas y quirúrgicas correspondientes (5-9).

ALOPECIA

Dados los mecanismos regenerativos de las células madre y que se ha demostrado que ellas liberan factores que promueven el crecimiento del cabello, la regeneración capilar se ha convertido en un blanco de la medicina regenerativa, con resultados benéficos variables y mínimos efectos indeseables, lo que la convierte en una de las terapias más promisorias y potencialmente efectiva para el tratamiento de diferentes causas de alopecia (10-15).

MEDICINA ESTÉTICA

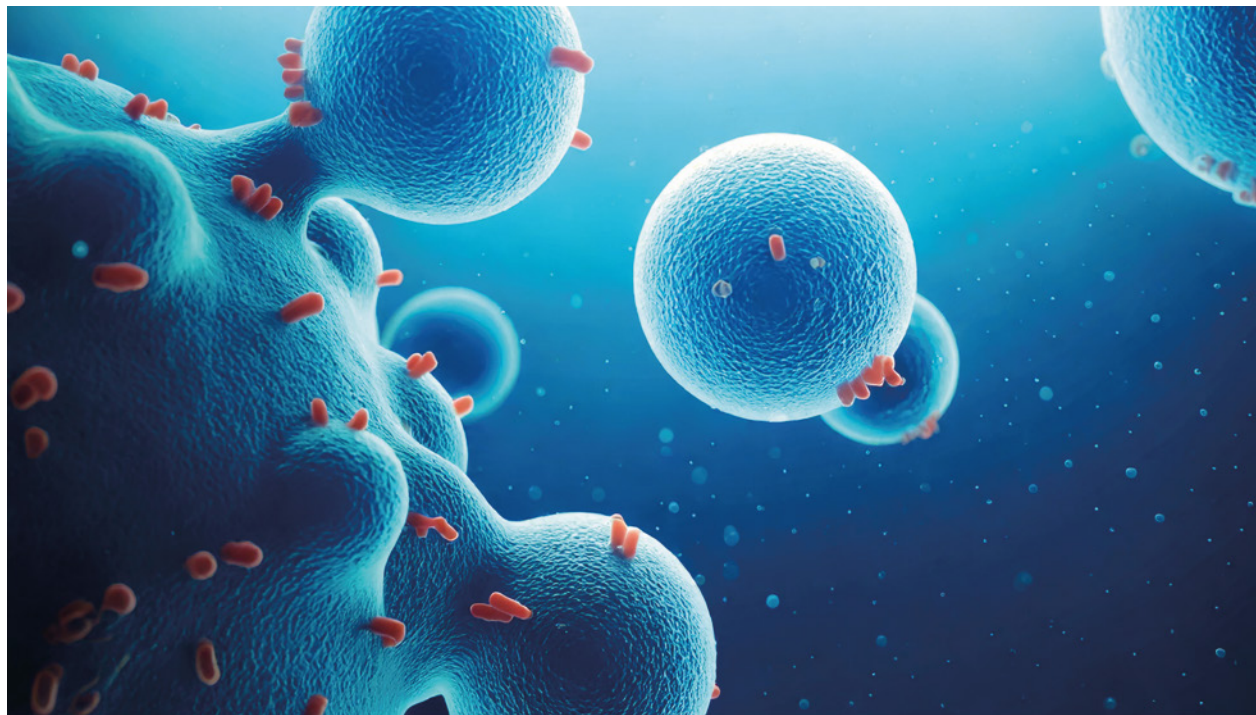
La piel es un tejido con alta capacidad de renovación, pero está expuesta continuamente a condiciones ambientales adversas (la exposición a rayos ultravioleta, por ejemplo), las cuales causan daños estructurales de la piel y pérdida de su vitalidad, de modo que su envejecimiento es inevitable, aunque puede ser lentificado. La medicina regenerativa se ha venido convirtiendo en una nueva estrategia para el rejuvenecimiento facial y relleno de surcos y líneas de expresión no deseados, eliminación de cicatrices, señales de acné y vitíligo, entre otros (10,14-25).

REFERENCIAS

1. Jafarzadeh A, Pour Mohammad A, Keramati H, Zeinali R, Khosravi M, Goodarzi A. Regenerative medicine in the treatment of specific dermatologic disorders: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):176. doi: 10.1186/s13287-024-03800-6.
2. Park SY, Yi KH. Exosome-mediated Advancements in Plastic Surgery: Navigating Therapeutic Potential in Skin Rejuvenation and Wound Healing. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12(8):e6021. doi: 10.1097/GOX.0000000000006021.
3. Dukharan V, Shah M, Broughton L, Stegura C, Samman L, Schur N, Schlesinger T. The Role of Exosomes in Medical Dermatology: Literature Review and Update. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(1):e16761. doi: 10.1111/jocd.16761.
4. Razavi ZS, Aliniay Sharafshadehi S, Yousefi MH, Javaheri F, Rahimi Barghani MR, Afkhami H, Heidari F. Application of novel strategies in chronic wound management with focusing on pressure ulcers: new perspective. *Arch Dermatol Res.* 2025;317(1):320. doi: 10.1007/s00403-024-03790-8.
5. Mrozikiewicz-Rakowska B, Szablowska-Gadomska I, Cysewski D, Rudziński S, Płoski R, Gasperowicz P, et al. Allogenic Adipose-Derived Stem Cells in Diabetic Foot Ulcer Treatment: Clinical Effectiveness, Safety, Survival in the Wound Site, and Proteomic Impact. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1472. doi: 10.3390/ijms24021472.
6. Wu S, Zhou Z, Li Y, Jiang J. Advancements in diabetic foot ulcer research: Focus on mesenchymal stem cells and their exosomes. *Heliyon.* 2024;10(17):e37031. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37031.
7. Huerta CT, Voza FA, Ortiz YY, Liu ZJ, Velazquez OC. Mesenchymal stem cell-based therapy for non-healing wounds due to chronic limb-threatening ischemia: A review of preclinical and clinical studies. *Front Cardiovasc Med.* 2023. doi: 10.3389/fcvm.2023.1113982.
8. Camesi A, Wettstein R, Valido E, Nyfeler N, Stojic S, Glisic M, et al. Advancements in cell-based therapies for the treatment of pressure injuries: A systematic review of interventional studies. *J Tissue Eng.* 2024;14:20417314231201071. doi: 10.1177/20417314231201071.
9. Li R, Wang H, Wang X, Yang Y, Zhong K, Zhang X, Li H. MSC-EVs and UCB-EVs promote skin wound healing and spatial transcriptome analysis. *Sci Rep.* 2025;15(1):4006. doi: 10.1038/s41598-025-87592-6.
10. Norouzi F, Aghajani S, Vosoughi N, Sharif S, Ghahremanzadeh K, Mokhtari Z, Verdi J. Exosomes derived stem cells as a modern therapeutic approach for skin rejuvenation and hair regrowth. *Regen Ther.* 2024;26:1124-1137. doi: 10.1016/j.reth.2024.10.001.
11. Gasteratos K, Kouzounis K, Goverman J. Autologous Stem Cell-derived Therapies for Androgenetic Alopecia: A Systematic Review of Randomized Control Trials on Efficacy, Safety, and Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12(2):e5606. doi: 10.1097/GOX.0000000000005606.
12. Ersan M, Ozer E, Akin O, Tasli PN, Sahin F. Effectiveness of Exosome Treatment in Androgenetic Alopecia: Outcomes of a Prospective Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2024. doi: 10.1007/s00266-024-04332-3.
13. Pozo-Pérez L, Tornero-Esteban P, López-Bran E. Clinical and preclinical approach in AGA treatment: a review of current and new therapies in the regenerative field. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):260. doi: 10.1186/s13287-024-03801-5.
14. Karimi N, Dinçsoy AB. The Role of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Skin Regeneration, Tissue Repair, and the Regulation of Hair Follicle Growth. *Adv Exp Med Biol.* 2025. doi: 10.1007/5584_2024_839.
15. Shah M, Dukharan V, Broughton L, Stegura C, Schur N, Samman L, Schlesinger T. Exosomes for Aesthetic Dermatology: A Comprehensive Literature Review and Update. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(1):e16766. doi: 10.1111/jocd.16766.
16. Park GH, Kwon HH, Seok J, Yang SH, Lee J, Park BC, et al. Efficacy of combined treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosome-containing solution and microneedling for facial skin aging: A 12-week prospective, randomized, split-face study. *J Cosmet Dermatol.* 2023. doi: 10.1111/jocd.15872.
17. Cai CS, He GJ, Xu FW. Advances in the Applications of Extracellular Vesicle for the Treatment of Skin Photoaging: A Comprehensive Review. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:6411-6423. doi: 10.2147/IJN.S433611.
18. Alquraisy A, Wilar G, Mohammed AFA, El-Rayyes A, Suhaidi C, Wathoni N. A Comprehensive Review of Stem Cell Conditioned Media Role for Anti-Aging on Skin. *Stem Cells Cloning.* 2024;17:5-19. doi: 10.2147/SCCAA.S480437.
19. Gui Q, Ding N, Yao Z, Wu M, Fu R, Wang Y, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells: the wine in Hebe's hands to treat skin aging. *Precis Clin Med.* 2024;7(1):pbae004. doi: 10.1093/pccmedi/pbae004.
20. Putri WE, Widyaswari MS, Prakoeswa CRS, Muhammad DS, Romadhani DF, Nisausholihah N. The Effect of Human Adipose Stem Cell-Conditioned Medium (hASC-CM) in Photoaged Skin. *J Stem Cells Regen Med.* 2024;20(2):47-52. doi: 10.46582/jism.2002006.
21. Almadori A, Butler PE. Scarring and Skin Fibrosis Reversal with Regenerative Surgery and Stem Cell Therapy. *Cells.* 2024;13(5):443. doi: 10.3390/cells13050443.
22. Yu H, Zhang B, Zhan Y, Yi Y, Jiang Q, Zhang Q, et al. Neutrophil extracellular trap-related mechanisms in acne vulgaris inspire a novel treatment strategy with adipose-derived stem cells. *Sci Rep.* 2024;14(1):1521. doi: 10.1038/s41598-024-51931-w.
23. Cheng L, Liu J, Wang Q, Hu H, Zhou L. The Protective Effect of a Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Supernatant on UVB-Induced Skin Photodamage. *Cells.* 2024;13(2):156. doi: 10.3390/cells13020156.
24. Bicer M. Revolutionizing dermatology: harnessing mesenchymal stem/stromal cells and exosomes in 3D platform for skin regeneration. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(6):242. doi: 10.1007/s00403-024-03055-4.
25. Jung H, Jung Y, Seo J, Bae Y, Kim HS, Jeong W. Roles of extracellular vesicles from mesenchymal stem cells in regeneration. *Mol Cells.* 2024;100:151. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100151.



VESÍCULAS EXTRACELULARES (VEs)



Todas las células tienen la capacidad de secretar al entorno moléculas biológicamente activas, cuyo propósito es contribuir a reparar daños y mantener la vitalidad del propio o de otros órganos a distancia (actividad paracrina). Una forma de optimizar esta función consiste en liberar centenares de moléculas activas, empaquetadas en vesículas cubiertas por membranas similares a la membrana celular. En el interior de estas vesículas se transportan proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y otros factores biológicamente activos, los cuales pueden ser transferidos al interior de otras células receptoras, con el fin de modificar su estado funcional, lo que significa que tales vesículas son protagonistas centrales de la actividad paracrina de las células y del proceso de comunicación célula-célula (1).

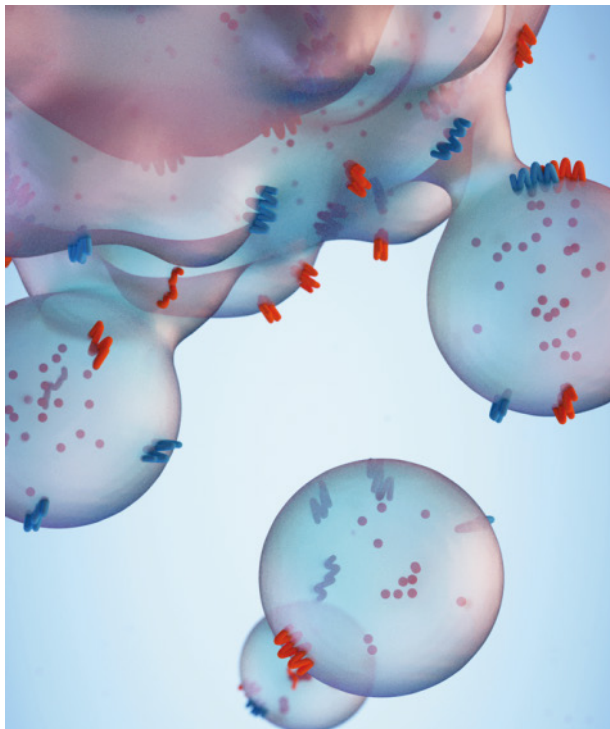
Dichas vesículas se han clasificado con base en su tamaño y el compartimento celular en el cual se originan. Los exosomas son vesículas entre 30 y 120 nm; las *microvesículas* (o *ectosomas*) tienen

diámetro entre 50 nm y 1 μ m, mientras los *cuerpos apoptóticos* tienen entre 50 nm y 2 μ m; aparte de su tamaño, sus diferencias radican también en la carga de moléculas biológicamente activas. Debe advertirse, sin embargo, que las técnicas de separación de las diferentes vesículas no están suficientemente refinadas, por lo que la clasificación de las vesículas en estas tres categorías resulta imprecisa, así que se propone, entre tanto, utilizar más bien el término genérico de “vesículas extracelulares” (VEs), aunque en la propia literatura se utiliza más el término “exosomas” (1,2).

Si bien las VEs son liberadas por todos los tipos de células, en esta sección nos referimos únicamente a las VEs procedentes de las células madre, ya que ellas exhiben características biológicas similares a las células que las originaron; es decir, conservan la capacidad de replicar prácticamente toda la actividad terapéutica demostrada con las células madre, así que todo indica que ellas pueden ser

usadas con las mismas indicaciones terapéuticas de las células de las cuales provienen (3).

Adicionalmente, las VEs poseen algunas características ventajosas en relación con las células madre. Por su pequeño tamaño y las propiedades físico-químicas de su membrana, ellas pueden atravesar toda clase de barreras biológicas, distribuirse sin dificultad por todo el organismo y penetrar profundamente en los tejidos; también por su pequeño tamaño y por no ser inmunogénicas pueden escapar fácilmente de su destrucción por parte del sistema inmune del paciente; no son organismos vivos, no son auto-replicables y no tienen potencial de inducir tumores, superando muchos cuestionamientos ético-legales del uso de células vivas; pueden fácilmente ser modificadas, son estables y pueden almacenarse por períodos prolongados (4,5).



Aparte de los atributos terapéuticos mencionados, el alcance médico de las VEs va más lejos: ellas pueden ser utilizadas para transportar y entregar en los tejidos fármacos que de otro modo son incapaces de alcanzar el órgano blanco o, por el contrario, pueden distribuirse a órganos donde podrían causar daño; como sistemas de liberación de fármacos, las VEs son menos

inmunogénicas y más biocompatibles que las partículas sintéticas utilizadas convencionalmente por la industria farmacéutica para el transporte de medicamentos en el cuerpo (6). Finalmente, puesto que cualquier célula es capaz de producir VEs, éstas pueden servir como biomarcadores para el diagnóstico temprano de varias enfermedades, entre ellas el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas (7,8).

Aunque el panorama de las VEs como instrumentos terapéuticos es muy prometedor, esta estrategia encara todavía muchos desafíos y limitaciones, que incluyen la disponibilidad de una fuente adecuada de células madre, dificultades en su identificación, métodos de aislamiento y purificación, condiciones de almacenamiento que preserven su actividad biológica, definición de dosis y vías de administración, así como la confirmación de su seguridad/eficacia a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Rai A, Claridge B, Lozano J, Greening DW. The Discovery of Extracellular Vesicles and Their Emergence as a Next-Generation Therapy. *Circ Res*. 2024;135(1):198-221. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323054
2. Li Z, Yan J, Li X, Chen H, Lin C, Zhang Y, Gao T, Zhang Y, Shu Y, Pan S, Zhang Y. Advancements in extracellular vesicles biomanufacturing: a comprehensive overview of large-scale production and clinical research. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13:1487627. doi: 10.3389/fbioe.2025.1487627.
3. Tan F, Li X, Wang Z, Li J, Shahzad K, Zheng J. Clinical applications of stem cell-derived exosomes. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):17. doi: 10.1038/s41392-023-01704-0.
4. Karimian A, Khoshnazar SM, Kazemi T, Asadi A, Abdolmaleki A. Role of secretomes in cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Cell Tissue Bank*. 2023. doi: 10.1007/s10561-023-10073-5.
5. Abdulmalek OAAY, Husain KH, AlKhalifa HKAA, Alturani MMAB, Butler AE, Moin ASM. Therapeutic Applications of Stem Cell-Derived Exosomes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3562. doi: 10.3390/ijms25063562.
6. Thakur A, Rai D. Global requirements for manufacturing and validation of clinical grade extracellular vesicles. *J Liq Biopsy*. 2024;6:100278. doi: 10.1016/j.jlb.2024.100278.
7. Rafanan J, Ghani N, Kazemeini S, Nadeem-Tariq A, Shih R, Vida TA. Modernizing Neuro-Oncology: The Impact of Imaging, Liquid Biopsies, and AI on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3):917. doi: 10.3390/ijms26030917.
8. Rajendran RL, Gangadaran P, Ghosh S, Nagarajan AK, Batabyal R, Ahn BC. Unlocking the secrets of single extracellular vesicles by cutting-edge technologies. *Pathol Res Pract*. 2025;269:155878. doi: 10.1016/j.prp.2025.155878.

GENERANDO
VIDA



Regencord

📍 Cra. 13 Av. 30 de Agosto, 105-31 Belmonte Bajo,
Clínica Central del Eje. Pereira, Colombia.

☎ Tel: +57 (606) 321 0051 / Cel: +57 313 870 3120