



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“CÉLULAS PROGENITORAS EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
ISQUÉMICO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAYANNA ELIZABETH QUINDE ORDÓÑEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIÁN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“CÉLULAS PROGENITORAS EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
ISUQUÉMICO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAYANNA ELIZABETH QUINDE ORDÓÑEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

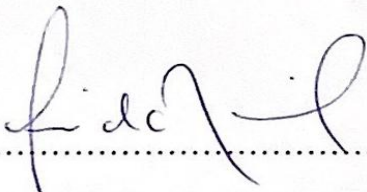
2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Dayanna Elizabeth Quinde Ordoñez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105782809**. Declaro ser el autor de la obra: **“Células progenitoras en el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: una revisión bibliográfica”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 26 de febrero de 2024

F: 


Dayanna Elizabeth Quinde Ordoñez

C.I. 0105782809

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Células progenitoras en el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: una revisión bibliográfica**" realizado por **Dayanna Elizabeth Quinde Ordóñez** con documento de identidad No. **0105782809**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 26 de febrero de 2024


F:

Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico esta investigación a mis padres, Edita y Dionicio, fuente infinita de amor, sostén y sacrificio. Su dedicación indeleble ha sido mi mayor inspiración.

A mis hermanas Angie y Nicole, que han compartido mis alegrías y han sido un faro de luz en los momentos difíciles.

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a mi director de tesis Dr. Esteban Reibán, por su guía experta, paciencia y constante estímulo. Sus valiosas sugerencias y dirección han sido imprescindibles para el desarrollo de esta investigación.

A mis docentes, en la facultad de medicina, quienes han compartido sus conocimientos y experiencias, contribuyendo significativamente a mi formación académica y profesional.

RESUMEN

Introducción: los accidentes cerebrovasculares isquémicos, representan una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a nivel mundial, su incidencia sigue en ascenso. Las estrategias terapéuticas actuales ofrecen pocos beneficios puesto que tienen una ventana terapéutica muy corta. Durante los últimos años se han realizado investigaciones sobre las posibles alternativas terapéuticas como el uso de células progenitoras en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, obteniendo resultados en animales y humanos, que podrían contribuir a futuras terapias.

Materiales y métodos: resulta indispensable analizar la evidencia actual sobre el papel de las células progenitoras en la reparación del tejido cerebral dañado en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos, mediante la revisión bibliográfica y el análisis crítico de estudios preclínicos y clínicos, a través de la búsqueda de 38 artículos publicados en los últimos 5 años en bases de datos como Pubmed, Springer, Cochrane y Web of Science. Con la finalidad de recopilar información importante, que permita entender el potencial terapéutico que se puede obtener del uso de las células madre en el abordaje de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, proporcionando así conocimientos valiosos para el desarrollo de nuevas terapias.

Conclusión: los estudios clínicos realizados con células progenitoras mesenquimales y neuronales han demostrado gran eficacia para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, gracias a sus capacidades de autorenovación y diferenciación, los efectos adversos presentados fueron leves, lo que podría garantizar la seguridad de esta terapia.

Palabras clave: accidente cerebrovascular isquémico, células progenitoras, terapia celular.

ABSTRACT

Introduction: Ischemic strokes are a leading cause of mortality and disability worldwide, and their incidence is steadily increasing. Current therapeutic strategies offer limited benefits due to a narrow therapeutic margin. Recent research has explored potential alternatives, such as using progenitor cells in treating stroke, with promising results in animal and human studies, offering potential ways for future therapies.

Materials and Methods: It is crucial to examine the existing evidence regarding the role of progenitor cells in repairing damaged brain tissue in patients with ischemic stroke. This involves a literature review and critical analysis of preclinical and clinical studies, encompassing articles published in the last five years, sourced from databases including PubMed, Springer, Cochrane, and Web of Science. The objective is to compile relevant information, enhancing our understanding of the therapeutic potential derived from stem cell use in treating ischemic stroke and providing valuable information for developing new therapies.

Conclusion: Clinical studies with mesenchymal and neural progenitor cells have demonstrated significant efficacy in treating ischemic stroke. Their self-renewal and differentiation capabilities, coupled with mild adverse effects, suggest the safety of this therapy.

Keywords: ischemic stroke, progenitor cells, cell therapy.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
METODOLOGÍA.....	11
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	12
- Fisiopatología	12
- Evaluación	13
- Terapias convencionales	13
- Resultados.....	15
- Células progenitoras	15
- Seguridad y eficacia de las células progenitoras	18
- Discusión.....	19
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22
GLOSARIO.....	26
ANEXOS.....	27

INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACVi) son una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a nivel mundial, en la actualidad, la trombectomía y la trombolisis han sido empleadas como alternativas terapéuticas de primera elección a pesar de las complicaciones que presentan, los estrechos criterios de admisibilidad de los pacientes, resultando imperiosa la investigación y utilización de nuevos tratamientos para esta patología (1,2).

Los ACVi, son una emergencia neurológica que causa más de 5 millones de muertes de forma anual, su incidencia va en aumento debido a la a las comorbilidades que presenta la población adulta mayor, lo que provoca una obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, produciendo daño y muerte irreversible del tejido cerebral, no obstante, aun cuando existen grandes esfuerzos por ampliar la cantidad de pacientes idóneos para las terapias de recanalización solo el 5% puede recibir esta alternativa terapéutica (2,3).

Las terapias con células progenitoras surgen como una alternativa promisoriosa enfocada en la regeneración celular, cabe mencionar, que los estudios realizados demostraron que este tipo de células puede proporcionar más efectos beneficiosos para los ACVi, como la reducción de los procesos inflamatorios, disminución del tejido cicatrizal, perfeccionamiento de la autofagia, optimización de los perfiles metabólicos y de la liberación de citosinas y presuntamente sustituir las células afectadas por procesos isquémicos (4).

Las células progenitoras poseen un amplio potencial de autorenovación y diferenciación, que les brinda la capacidad de ser utilizadas en amplios campos clínicos, no obstante, aún es necesaria la implementación de protocolos que garanticen la seguridad y eficacia al momento de administrar esta terapia, además de establecer qué tipo de células deberían ser utilizadas para los ACV(5).

El objetivo de esta revisión es explorar la evidencia actual sobre el papel de las células progenitoras en la reparación del tejido cerebral dañado en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos, mediante la revisión exhaustiva y el análisis crítico de estudios preclínicos y clínicos que permitan una comprensión completa de los avances y limitaciones en este campo de investigación.

METODOLOGÍA

Este estudio corresponde a una revisión bibliográfica tipo narrativa documental, la revisión siguió una estructura clara y organizada, en donde se utilizaron diferentes secciones para abordar los objetivos planteados, y se consideró la inclusión de tablas para resumir y analizar la información recopilada de los estudios revisados.

Por otro lado, se seleccionaron 38 artículos escritos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 5 años, además se incluyó artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos relacionados con el uso de células madres en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos. Consecuentemente se dio prioridad a aquellos estudios que poseían investigaciones en humanos donde se reproduzcan las condiciones de la terapia de células progenitoras para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos.

Se excluyeron artículos que no estaban directamente relacionados con el uso de células progenitoras en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos y que no proporcionaron información relevante para los objetivos específicos de esta revisión, como aquellos que se centraron en enfermedades no relacionadas y que no utilizaron células madre como intervención terapéutica. Las palabras clave y términos de búsqueda se seleccionaron utilizando vocabularios controlados como MeSH y/o DeCS adaptados al tema de células madre y accidentes cerebrovasculares isquémicos. Se utilizaron operadores booleanos (AND, OR, NOT) que permitieron combinar los términos de búsqueda de manera efectiva y se utilizaron bases de datos relevantes, como PubMed, Springer, Cochrane y Web of Science.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Los ACVi es una oclusión del flujo sanguíneo cerebral por un trombo, ocasionando la muerte del tejido cerebral, produciendo millones de casos de discapacidad y mortalidad a nivel mundial, es por esto, que cada vez se exploran más terapias que permitan la reperfusión del flujo sanguíneo, siendo las terapias celulares las candidatas más elegibles para los pacientes debido a su potencial renovación del tejido cerebral (6).

- Fisiopatología

La fisiopatología del ACVi, se produce de forma consecutiva a una interrupción del flujo sanguíneo, se origina una lesión en el sitio de infarto que podría ser reparada con intervenciones precoces que restituyan el flujo sanguíneo, todo el proceso antes mencionado involucra la estimulación nociva de diversas cascadas de señalización, además de una disminución marcada de oxígeno y glucosa que originan la liberación de neurotransmisores excitadores que en grandes cantidades resultan perjudiciales, ocasionando la muerte neuronal (7).

El descenso de oxígeno y glucosa conlleva una perturbación de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) que subsiguientemente, produce una deficiencia de energía y una alteración ácido base, resultando en la formación de edema cerebral, siendo una de las principales causas de déficits neurológicos graves e irreversibles (8).

Los coágulos que ocluyen el flujo de las arterias, provocan además que los vasos sanguíneos sufran rupturas aumentando el sangrado, esto contribuye con la muerte del tejido cerebral, varios estudios sugieren además, que los ACV poseen una estrecha relación con el desarrollo de patologías como depresión y demencia (9).

Las neuronas y las células gliales, también sufren cambios durante la isquemia, como la desaparición de cuerpos celulares, nucléolos y axones, las neuronas isquémicas también presentan la disgregación de los ribosomas endoplasmáticos y de los cuerpos de Nissl, en consecuencia existen cambios en la barrera hematoencefálica (BHE) (8).

Los estudios clínicos han permitido observar que durante un ACV, existen modificaciones de la BHE, siendo este proceso el responsable de la formación de edemas y de reacciones inflamatorias que involucra una elevación de citosinas y quimiocinas, además de la acumulación de células inmunes que incrementan la permeabilidad de la BHE (10,11).

Las interleucinas (IL), poseen diversos efectos biológicos, durante los ACV las IL-1 pueden relacionarse con los atrociitos produciendo una mayor estimulación de citosinas, factor de crecimiento nervioso (NGF), activación de plaquetas y angiogénesis, por el contrario, cuando son asociadas a las células endoteliales se relacionan con una disminución de la neurogénesis y del flujo sanguíneo lo que podría lesionar más la BHE exacerbando los ACVi (11,12).

- **Evaluación**

Como sucede en cualquier patología neurológica, es fundamental que se realice una adecuada historia clínica, esta debe ejecutarse de manera eficaz y se deben obtener los principales datos que nos orienten sobre el tiempo del ACVi, pues esto determinará si el paciente se encuentra dentro de la ventana terapéutica necesaria para la administración de los tratamientos convencionales, además se debe obtener información sobre los posibles factores de riesgo como la historia de tabaquismo, hipercolesterolemia o hipertensión que permitan establecer un diagnóstico etiológico del ictus (13).

La sintomatología es variable y espontánea, se debe prestar especial interés en este apartado, sobre todo en la evaluación del nivel de conciencia, debido a que los síntomas no específicos pueden producir un diagnóstico erróneo como sucede con frecuencia en los ACVi de circulación posterior, del mismo modo, se debe establecer si se trata de un episodio recurrente, puesto que los ACV de origen cardioembólico y aterosclerótico poseen altas estadísticas de recurrencia, mientras que el de oclusión de vasos pequeños tiene pocas probabilidades de producirla (13,14).

La escala empleada con mayor frecuencia para la evaluación del déficit neurológico es la de NIHSS, esta se debe ejecutar en un tiempo inferior a 10 minutos, y es útil para la identificación, monitorización y selección de pacientes previa terapia de reperfusión, su puntuación máxima es de 42 puntos, y suele ser más sensible en los ACVi de circulación anterior (15).

- **Terapias convencionales**

El principal propósito del tratamiento del ACVi consiste en salvar el tejido cerebral mediante la recanalización de grandes vasos que se encuentren ocluidos además de vascularizar las zonas isquémicas, las dos técnicas más usadas son la trombectomía mecánica (TM) y la trombolisis con alteplasa o con activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (tPA) teniendo una ventana terapéutica de 4 a 6 horas desde que se originó el ACVi (15,16).

Las terapias actuales poseen varias limitaciones, puesto que los pacientes deben cumplir una serie de requisitos para ser candidatos a una terapia, la trombolisis por ejemplo, se encuentra contraindicada en personas con presiones arteriales sistólicas (TAS) mayores a 185mmHg, y presiones arteriales diastólicas (TAD) mayores a 110mmHg, el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en las 48 horas previas al ACV también representa una contraindicación absoluta, del mismo modo que poseer un valor inferior de 100 000/mm³ plaquetas (15).

La TM busca restablecer el flujo sanguíneo por medio de la eliminación del coágulo que produce la oclusión de la arteria cerebral, el procedimiento se realiza mediante un dispositivo de revascularización combinado con anticoagulantes, una de sus principales complicaciones es el sangrado, a pesar de esto, este procedimiento ha sido altamente recomendado por varias guías internacionales por su eficacia, pero lamentablemente no se tienen estadísticas precisas sobre su rentabilidad (17).

Este procedimiento ha sido recomendado en ACVi incapacitantes y principalmente cuando la oclusión se localiza en la arteria basilar o cerebral posterior, con una ventana terapéutica de 24 horas, es importante mencionar que aún no ha sido determinado el mejor tipo de anestesia durante la TM, sin embargo, varios estudios sugieren que el uso de anestesia general puede resultar perjudicial (15).

Durante los últimos años, estudios sugieren que la constitución del trombo puede influir en la trombectomía y trombolisis, debido a su alta densidad mediada por la gran acumulación de fibrina, la contracción plaquetaria, la compactación de los glóbulos rojos y la liberación de citosinas que incrementan la coagulación, dando como resultado una mayor resistencia del trombo y disminuyendo la efectividad de las terapias convencionales mencionadas (18).

Se puede establecer entonces, que los trombos sustanciosos en fibrina representan una trombectomía más difícil de realizar, además presentarán una escasa infiltración del activador tisular de plasminógeno (tPA), y aquellos que sean sustanciosos en eritrocitos, por el contrario, serán más frágiles a la fragmentación durante la terapia (18).

En los casos de ACV menores, el tratamiento puede incluir anti plaquetarios para la prevención de ACV recurrentes, los ensayos clínicos establecen que existe mayor eficacia cuando se utilizan anti plaquetarios duales (DAPT) específicamente la terapia de clopidogrel y aspirina frente a la terapia única con ticagrelor, por otro lado, se tiene evidencia de que el clopidogrel podría empeorar el pronóstico temprano puesto que aumenta la posibilidad de alteraciones vasculares (19,20).

Durante los últimos años, se ha investigado y se ha intentado perfeccionar agentes neuroprotectores, basados en pleiotrópicos, sin embargo la toxicidad que poseen estos agentes suele ser muy alta, las nuevas tecnologías además plantean nuevos tratamientos basados en la inmunología que permitan reparar los cambios moleculares producidos durante un ACVi (21).

Las terapias convencionales siguen siendo dependientes del tiempo de evolución del ACVi, por lo que se estima que solo una pequeña parte de pacientes son candidatos a estas, además estas alternativas únicamente evitan que la lesión se extienda, pero son incapaces de disminuir la respuesta inflamatoria y estimular la neuroregeneración (22).

- **Resultados**

- **Células progenitoras**

Como se mencionó en la fisiopatología del ACVi, durante el periodo de isquemia existe una zona cerebral donde las células pueden mantenerse viables por un tiempo un poco más prolongado que en el resto de zonas infartadas, esto debido a que en las zonas de penumbra el agotamiento de glucosa y oxígeno es menor, las células progenitoras surgen como una nueva alternativa de tratamiento que permite una disminución de las cascadas inflamatorias, promueve la supervivencia de las células y su diferenciación, lo que podría evitar que dichas zonas sufran muerte neuronal (2).

Las células progenitoras o también llamadas células madre, son capaces de autor regenerarse, diferenciarse y repararse, se pueden clasificar en células omnipotentes, pluripotentes y especializadas, las investigaciones actuales evalúan el uso de células progenitoras endógenas (in vivo) y exógenas (in vitro) para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares (23,24).

Las células madre neurales (NSC) se recolectan durante la primera semana posterior a la concepción, estas pueden llegar a diferenciarse en células neuronales y astrocitos, se pueden obtener separando la corteza, la médula ósea o el mesencéfalo fetal, y deben cultivarse con factor de crecimiento epidérmico (EGF), los estudios preclínicos han demostrado que poseen la capacidad de reconstruir el circuito neuronal, sin embargo, su recolección implica varios dilemas éticos, pues su obtención representa un riesgo considerablemente alto para el donador (25,26).

Para la aplicación de NSC exógenas aún es necesario que se resuelvan varios dilemas éticos y clínicos, los estudios preclínicos ejecutados en modelos animales demuestran que la aplicación de este tipo de células mejora la funcionabilidad y reduce la extensión del infarto cerebral, los

posibles mecanismos de acción son la compensación del daño nervioso mediante la estimulación de células madres endógenas, y el perfeccionamiento del microambiente inmune inflamatorio cerca de las lesiones isquémicas mejorando la reconstrucción de la red neuronal (24).

Las principales limitaciones de esta terapia incluyen su método de recolección, puesto que esta debe hacerse desde el cerebro del donador y resulta difícil obtener un conjunto significativo de células in vitro, las células también deben ser alogénicas para evitar que los antígenos leucocitarios humanos (HLA) activen a los linfocitos T produciendo una destrucción de las células trasplantadas, y el principal conflicto es posiblemente el potencial de formar tumores especialmente teratomas cuando las células madre son de origen embrionario (24).

Las células progenitoras mesenquimales (MSC), pueden ser obtenidas de donadores adultos, de casi todos los tejidos vivos, los ensayos clínicos han indicado que este tipo de célula pueden modular la respuesta inflamatoria en estadios precoces e incluso podrían reparar la BHE si son obtenidas de la médula ósea, pues estas son las únicas capaces de diferenciarse en neuronas y células gliales (25,26).

Las MSC de médula ósea son quizá la mejor opción como terapia para ACVi, puesto que son de sencilla recolección, poseen baja respuesta inmunológica, y no presentan dilemas éticos, su mecanismo de acción puede ser explicado mediante la inhibición de la apoptosis, además de la estimulación de factores neurotróficos y de la diferenciación de células nerviosas que pueden ser reemplazadas en las zonas de isquemia con nuevos vasos sanguíneos y conexiones sinápticas (24).

Las células progenitoras pluripotentes inducidas (iNPC) son células de origen somático, por lo tanto, son más fáciles de obtener y su recolección no implica procedimientos invasivos, su cultivo al ser más sencillo favorece la obtención de un número adecuado de células, y no se presentan reacciones inmunológicas posterior a la administración, sin embargo estas células aún conservan el potencial de tumorigenicidad (26).

A continuación, en la tabla 1, se incluyen estudios clínicos y preclínicos realizados en humanos y en ratas con modelos de accidentes cerebrovasculares (MCAO), donde se detalla la forma de utilización de varios tipos de células progenitoras, su dosis y la vía de administración. En la tabla 2, se detalla el tipo de ACVi de cada grupo de estudio, así como su eficacia y seguridad.

Tabla 1. Principales características de ensayos clínicos de terapias de células progenitoras para ACVi.

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Célula madre	Dosis de células	Vía de administración
Mu J, et al. 2019 (30).	Experimental	97 ratas SD macho	ASC	2 millones de células/1 ml de NaCl al 0,9%	Intravenosa
Salehi MS, et al. 2020 (31).	Experimental	82 ratas SD macho	BM-MSC o ASC	2 millones de células en un volumen de 0.5 ml de PBS	Intravenosa e intraarterial
Nalamolu KR, et al 2021 (28).	Experimental	100 ratas SD macho/hembra	MSC	0.25 millones	Intravenosa
Fang J, et al 2019 (32).	ECA	18 humanos	EPC Y BMSC	5 millones de células/kg de peso corporal	Intravenosa
Boncoraglio GB, et al 2019 (33).	ECA	401 humanos	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Savitz SI, et al 2019 (34).	ECA	100 humanos	BMC	rango de 1.6×10^5 a 7.5×10^7	Intracarótida

SD: sprague dawley

ASC: células madre de tejido adiposo

BM-MSC: células madre mesenquimales de médula ósea

PBS: solución salina tamponada con fosfato

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EPC: células progenitoras endoteliales

BMSC: células del estroma de la médula ósea

BMC: células de médula ósea

Elaborado por: Quinde D, Reibán E.

Tabla 2. Eficacia y efectos adversos de la terapia con células progenitoras reportados en ensayos clínicos de ACVi.

Autor	Tipo ACV	Eficacia	Efectos adversos
Mu J, et al. 2019 (30).	MCAO- MCA derecha	Mejoran la recuperación funcional No hubo neuroprotección	No hubo mortalidad ni efectos secundarios.
Salehi MS, et al. 2020 (31).	MCAO - MCA	Disminución del volumen del infarto, relativa mejora funcional	No se reportaron
Nalamolu KR, et al 2021 (28).	Agudo (1 día posterior)	Recuperación neuronal, somatosensorial y motor en ambos sexos	Manifestaciones clínicas más pronunciadas en machos.
Fang J, et al 2019 (32).	Agudo (7 días posteriores)	Mejora recuperación funcional a los 48 meses.	No hubo efectos adversos
Boncoraglio GB, et al 2019 (33).	Agudo, subagudo, crónico	Deterioro neurológico reducido	No fueron concluyentes
Savitz SI, et al 2019 (34).	Subagudos	Reparación cerebral nativa	Mayor tasa de convulsiones, TVP, embolias pulmonares
MCAO: modelos de accidentes cerebrovasculares MCA: arteria cerebral media TVP: trombosis venosa profunda			

Elaborado por: Quinde D, Reibán E.

- Seguridad y eficacia de las células progenitoras

Como ya se ha mencionado la necesidad de nuevas terapias para los ACV es apremiante, las NSC administradas por vía intracerebral en ratones ha mostrado una tasa de seguridad muy alta, y su eficacia ha sido comprobada pues han producido efectos neuroregenerativos e incluso neuroprotectores evitando que las lesiones isquémicas se propaguen (27).

Las MSC también ha demostrado su eficacia, se han realizado estudios en roedores machos y hembras, donde se ha ocluido la arteria cerebral media y posteriormente se han administrado

células madres durante 14 días, observando mayor afectación del ACVi en machos, pero la eficacia de la terapia mostró una recuperación motora y sensorial en ambos sexos (28).

Se debe mencionar que las MSC han demostrado tener mayor seguridad, puesto que su método de recolección es menos complejo, sin embargo, se necesitan más estudios en modelos animales y en seres humanos que permitan evaluar la eficacia de estas terapias desde la fase 1, pudiendo así establecer la dosis, forma de administración y técnica de recolección más apropiada, se estudian además nuevas vías de administración como la intraventricular o intranasal que permitan que las células madre lleguen de manera más eficaz al sitio de la lesión (29).

- **Discusión**

Los estudios realizados en la actualidad, muestran una eficacia relativa en la utilización de células progenitoras para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, en la tabla 1 se recopilan 6 investigaciones donde las 3 primeras corresponden a los estudios experimentales en animales que utilizaron ratas SD a las cuales se les ocluyó la arteria cerebral media produciendo un MCAO, posteriormente se restituyó el flujo sanguíneo y se administró células progenitoras de tejido adiposo y mesenquimales humanas en dosis de 0,25 a 2 millones de células mediante vía intravenosa por medio de su cola, los resultados de estos estudios organizados en la tabla 2 muestran que la terapia celular si mejoro el deterioro funcional de las ratas, además de lograr una disminución del volumen del infarto, esto posiblemente atribuido a la restitución precoz del flujo sanguíneo, además de la rápida administración de células progenitoras, en cuanto a su seguridad, no se observaron efectos adversos relacionados, pero uno de los estudios logró establecer que las manifestaciones clínicas posteriores a un ACVi son más pronunciadas en ratas machos (28,30,31).

Los siguientes 3 ensayos clínicos aleatorizados descritos en las tablas 1-2, fueron realizados en humanos con ACVi en etapas agudas, subagudas y crónicas, se administraron vía intravenosa células madre de diferentes tipos que sean de fácil de recolección como las endoteliales y de médula ósea en dosis desde los 5 millones hasta los 8 millones de células aproximadamente, obteniendo que esta terapia se asocia con un menor deterioro neurológico y una relativa recuperación funcional a largo plazo, la mayoría de ensayos no describió efectos adversos asociados con la terapia, aunque se sugiere que puede existir una mayor riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y convulsiones posteriores a la administración celular (32–34).

Durante el análisis de diferentes revisiones, se logró obtener resultados promisorios en cuanto a seguridad, puesto que varios ensayos informan de efectos secundarios mínimos tras la utilización de células madre, sin embargo, es necesario que se realicen estudios clínicos más grandes para comprobar su eficacia y seguridad a gran escala (35).

Un metaanálisis realizado en el año 2022 incluyó 19 estudios donde se estableció que la terapia de células madres posee una mayor eficacia que la monoterapia convencional, los efectos adversos dependieron de los factores de riesgo individuales, de forma general los efectos secundarios reportados fueron leves, no obstante, es necesario realizar un análisis de estudios que posean muestras extensas y seguimientos a largo plazo, que permitan descartar efectos secundarios más graves como la generación de tumores, además de establecer las condiciones óptimas para su administración (36).

Una revisión sistemática, analizó la administración de células madre en 401 pacientes con ACVi agudo y crónico, reportando una mejoría en el deterioro neurológico de los pacientes medido mediante la escala de NIHSS, hallando mayor eficacia en los pacientes en fase crónica y donde la administración fue mediante vía intracerebral y subaracnoidea, sin embargo, los estudios incluidos presentaban alta heterogeneidad (33).

Los estudios también demuestran que las células progenitoras más utilizadas son las MSC, obtenidas de forma intracerebral, intratecal e intravenosa, siendo más segura la vía intravenosa, y prefiriéndose la obtención de células madre mesenquimales de médula ósea, las posibles complicaciones de este método incluyen crecimiento tumoral y embolia pulmonar (37).

Finalmente, una revisión sobre los avances recientes del ACVi, mostró que las inyecciones intravenosas de MSC de médula ósea, no solo mejoraron el deterioro neurológico, sino que además redujeron la mortalidad de los pacientes, estableciendo que la terapia de células madres usada en conjunto con el terpeno borneol reducen de forma drástica la muerte celular y estimulan la generación de nuevas neuronas, pudiendo ser utilizadas como terapias neuroprotectoras, varios de estos modelos de tratamiento ya están siendo utilizados en MCAO en roedores (38).

CONCLUSIONES

El ACVi posee un gran porcentaje de mortalidad, y su incidencia va en ascenso, las terapias de trombectomía y trombolisis buscan restituir el flujo sanguíneo cerebral, no obstante, estas terapias no son accesibles a todos los pacientes.

Es por esto, que la necesidad de crear nuevas alternativas terapéuticas es indispensable, en los últimos años, las células progenitoras han sido una alternativa esperanzadora debido a sus capacidades de autorenovación y diferenciación, los estudios clínicos y preclínicos muestran resultados favorables, ya que las células progenitoras mesenquimales y neuronales actúan regulan

do la respuesta inflamatoria, mejorando así la funcionabilidad de los pacientes que sufren un ACVi, sin embargo, es importante mencionar que las MSC, presentan menos desafíos al momento de recolectar la muestra y cultivarla.

Las dosis establecidas en los ensayos revisados muestran que la dosis óptima es de $1,5 \times 10^6$ /kg a 2×10^7 /kg por vía intravenosa, existen nuevos estudios donde se analizan modificaciones genéticas en los receptores que mejoren la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica de las células, la ventana terapéutica no se ha establecido con claridad, pero se ha visto beneficios en pacientes con ACVi agudo y crónico. La eficacia y seguridad ha sido favorable, presentando efectos secundarios leves, finalmente, es importante expresar la necesidad de ensayos clínicos más amplios que permitan establecer las condiciones inequívocas para administrar células progenitoras en accidentes cerebrovasculares isquémicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou L, Zhu H, Bai X, Huang J, Chen Y, Wen J, et al. Potential mechanisms and therapeutic targets of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther* 2022 131 [Internet]. 2022 May 12;13(1):1–15.
2. Nistor-Cseppentő DC, Jurcău MC, Jurcău A, Andronie-Cioară FL, Marcu F. Stem Cell- and Cell-Based Therapies for Ischemic Stroke. *Bioengineering* [Internet]. 2022 Nov 1;9(11).
3. Zhou L, Wang J, Huang J, Song X, Wu Y, Chen X, et al. The role of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke and recent research developments. *Front Neurol* [Internet]. 2022 Nov 16;13.
4. Li Z, Dong X, Tian M, Liu C, Wang K, Li L, et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020 Jun 26;11(1):252.
5. Valeri A, Mazzon E. State of the Art and Future of Stem Cell Therapy in Ischemic Stroke: Why Don't We Focus on Their Administration? *Bioengineering* [Internet]. 2023 Jan 1;10(1).
6. Toman NG, Grande AW, Low WC. Neural Repair in Stroke. *Cell Transplant* [Internet]. 2019 Sep 1;28(9–10):1123.
7. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging Neuroprotective Strategies for the Treatment of Ischemic Stroke: An Overview of Clinical and Preclinical Studies. *Exp Neurol* [Internet]. 2021 Jan 1;335:113518.
8. Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 Dec 1;7(1).
9. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Oct 2;21(20):1–24.
10. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med* [Internet]. 2022 Feb 1;49(2).
11. Qiu YM, Zhang CL, Chen AQ, Wang HL, Zhou YF, Li YN, et al. Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Front*

- Immunol [Internet]. 2021 Jun 23;12.
12. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jan 31;13.
 13. Grotta JC. Fifty Years of Acute Ischemic Stroke Treatment: A Personal History. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021 Dec 1;50(6):666.
 14. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021 Aug 1;30(8):105935.
 15. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* [Internet]. 2020 Aug 1;20(4):304.
 16. Zhang S, Shang D, Shi H, Teng W, Tian L. Function of Astrocytes in Neuroprotection and Repair after Ischemic Stroke. *Eur Neurol* [Internet]. 2021 Nov 1;84(6):426–34.
 17. Candio P, Violato M, Leal J, Luengo-Fernandez R. Cost-Effectiveness of Mechanical Thrombectomy for Treatment of Nonminor Ischemic Stroke Across Europe. *Stroke* [Internet]. 2021 Feb 1;52(2):664.
 18. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2021 Mar 3;52(3):1131.
 19. Lun R, Dhaliwal S, Zitikyte G, Roy DC, Hutton B, Dowlatshahi D. Comparison of Ticagrelor vs Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Network Meta-analysis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2022 Feb 1;79(2):1.
 20. Wiśniewski A, Filipiska K. The Phenomenon of Clopidogrel High On-Treatment Platelet Reactivity in Ischemic Stroke Subjects: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Sep 1;21(17):1–13.
 21. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging Neuroprotective Strategies for the Treatment of Ischemic Stroke: An Overview of Clinical and Preclinical Studies. *Exp Neurol* [Internet]. 2021 Jan 1;335:113518.
 22. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol* [Internet]. 2022 Sep 1;85(5):349–66.
 23. Li T, Zhu G. Research progress of stem cell therapy for ischemic stroke. *Ibrain* [Internet]. 2021 Sep 1;7(3):245.
 24. Zhang GL, Zhu ZH, Wang YZ. Neural stem cell transplantation therapy for brain ischemic stroke: Review and perspectives. *World J Stem Cells* [Internet]. 2019 Oct 10;11(10):817.

25. Nistor-Cseppentő DC, Jurcău MC, Jurcău A, Andronie-Cioară FL, Marcu F. Stem Cell- and Cell-Based Therapies for Ischemic Stroke. *Bioengineering* [Internet]. 2022 Nov 1;9(11).
26. Zhou G, Wang Y, Gao S, Fu X, Cao Y, Peng Y, et al. Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 Apr 1;9:646927.
27. Chrostek MR, Fellows EG, Crane AT, Grande AW, Low WC. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res*. 2019 Nov 1;1722:146362.
28. Nalamolu KR, Chelluboina B, Fornal CA, Challa SR, Pinson DM, Wang DZ, et al. Stem cell treatment improves post stroke neurological outcomes: a comparative study in male and female rats. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 2021 Dec 1;6(4):519.
29. Gu BJ, Kung DK, Chen HCI. Cell Therapy for Stroke: A Mechanistic Analysis. *Neurosurgery* [Internet]. 2021 Apr 1;88(4):733.
30. Mu J, Bakreen A, Juntunen M, Korhonen P, Oinonen E, Cui L, et al. Combined Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy and Rehabilitation in Experimental Stroke. *Front Neurol* [Internet]. 2019 Mar 26;10:235.
31. Salehi MS, Pandamooz S, Safari A, Jurek B, Tamadon A, Namavar MR, et al. Epidermal neural crest stem cell transplantation as a promising therapeutic strategy for ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2020 Jul 1;26(7):670–81.
32. Fang J, Guo Y, Tan S, Li Z, Xie H, Chen P, et al. Autologous Endothelial Progenitor Cells Transplantation for Acute Ischemic Stroke: A 4-Year Follow-Up Study. *Stem Cells Transl Med* [Internet]. 2019 Jan 1;8(1):14–21.
33. Boncoraglio GB, Ranieri M, Bersano A, Parati EA, Giovane C Del. Stem cell transplantation for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 May 5;2019(5).
34. Savitz SI, Yavagal D, Rappard G, Likosky W, Rutledge N, Graffagnino C, et al. A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial of Internal Carotid Artery Infusion of Autologous Bone Marrow-Derived ALD-401 Cells in Patients With Recent Stable Ischemic Stroke (RECOVER-Stroke). *Circulation* [Internet]. 2019 Jan 8;139(2):192–205.
35. Gautam J, Alaref A, Hassan A, Kandel RS, Mishra R, Jahan N. Safety and Efficacy of Stem Cell Therapy in Patients With Ischemic Stroke. *Cureus* [Internet]. 2020 Aug 21;12(8).
36. Permana AT, Bajamal AH, Parenrengi MA, Suroto NS, Lestari P, Fauzi A Al. Clinical outcome and safety of stem cell therapy for ischemic stroke: A systematic review and

- meta-analysis. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2022;13(206).
37. Gong P, Zhang W, He Y, Wang J, Li S, Chen S, et al. Classification and Characteristics of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Therapeutic Mechanisms and Applications against Ischemic Stroke. *Stem Cells Int* [Internet]. 2021;2021.
 38. Li Y, Zhong W, Tang X. Strategies to Improve the Efficiency of Transplantation with Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Ischemic Stroke: A Review of Recent Progress. *Stem Cells Int* [Internet];2021.

GLOSARIO

1. ACOD: anticoagulantes orales directos
2. ACV: accidente cerebrovascular
3. ACVi: accidentes cerebrovasculares isquémicos
4. ATP: adenosín trifosfato
5. aTP: activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante
6. BHE: barrera hematoencefálica
7. DAPT: antiplaquetarios duales
8. EGF: factor de crecimiento epidérmico
9. HLA: antígeno leucocitario humano
10. IL: interleucina
11. iNPC: células progenitoras pluripotentes inducidas
12. NCS: células madres neuronales
13. NGF: factor de crecimiento nervioso
14. MCAO: modelos de accidentes cerebrovasculares
15. MCS: células madres mesenquimales
16. mRS: puntuación de Rankin modificada
17. TAD: tensión arterial diastólica
18. TAS: tensión arterial sistólica
19. TM: trobectomía mecánica

ANEXOS

Tabla 3: artículos sobre terapia de células madre para accidente cerebrovascular isquémico.

Autor	Título	Año
Zhou L, Zhu H, Bai X, et al.	Potential mechanisms and therapeutic targets of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke.	2022
Nistor-Cseppentő DC, Jurcău MC, et al.	Stem Cell- and Cell-Based Therapies for Ischemic Stroke.	2022
Zhou L, Wang J, Huang J, et al.	The role of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke and recent research developments.	2022
Li Z, Dong X, Tian M, et al.	Stem cell-based therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.	2020
Valeri A, Mazzon E.	State of the Art and Future of Stem Cell Therapy in Ischemic Stroke: Why Don't We Focus on Their Administration?	2023
Paul S, Candelario-Jalil E.	Emerging Neuroprotective Strategies for the Treatment of Ischemic Stroke: An Overview of Clinical and Preclinical Studies.	2021
Zhang S, Shang D, Shi H, et al.	Function of Astrocytes in Neuroprotection and Repair after Ischemic Stroke.	2021

Salehi MS, Pandamooz S, et al.	Epidermal neural crest stem cell transplantation as a promising therapeutic strategy for ischemic stroke.	2020
P Savitz SI, Yavagal D, et al.	A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial of Internal Carotid Artery Infusion of Autologous Bone Marrow-Derived ALD-401 Cells in Patients With Recent Stable Ischemic Stroke (RECOVER-Stroke).	2019
Muir KW, Bulters D, et al.	Intracerebral implantation of human neural stem cells and motor recovery after stroke: multicentre prospective single-arm study (PISCES-2).	2020
Vahidy FS, Haque ME, et al.	Intravenous Bone Marrow Mononuclear Cells for Acute Ischemic Stroke: Safety, Feasibility, and Effect Size from a Phase I Clinical Trial.	2019

Elaborado por: Quinde D, Reibán E.

Tabla 4: efectos adversos y limitaciones de la terapia de células madre para accidente cerebrovascular isquémico

Autor	Título	Año
Li T, Zhu G.	Research progress of stem cell therapy for ischemic stroke.	2021
Mosconi MG, Paciaroni M.	Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future.	2022
Gautam J, Alaref A, et al.	Safety and Efficacy of Stem Cell Therapy in Patients With Ischemic Stroke.	2020

Elaborado por: Quinde D, Reibán E.

Tabla 5: eficacia de la terapia de células madre para accidente cerebrovascular isquémico.

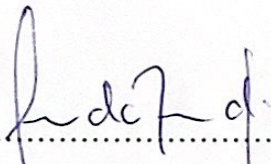
Autor	Título	Año
Hurford R, Sekhar A, et al.	Diagnosis and management of acute ischaemic stroke.	2020
Mu J, Bakreen A, et al.	Combined Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy and Rehabilitation in Experimental Stroke.	2019
Candio P, Violato M, et al.	Cost-Effectiveness of Mechanical Thrombectomy for Treatment of Nonminor Ischemic Stroke Across Europe.	2021
Lun R, Dhaliwal S, et al.	Comparison of Ticagrelor vs Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Network Meta-analysis.	2022
Zhang GL, Zhu ZH, Wang YZ.	Neural stem cell transplantation therapy for brain ischemic stroke: Review and perspectives.	2019
Zhou G, Wang Y, et al.	Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies.	2021
Muir KW, Saposnik G.	Current State and Future for Emerging Stroke Therapies: Reflections and Reactions.	2022
Qiu YM, Zhang CL, et al.	Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy?	2021

Elaborado por: Quinde D, Reibán E.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Dayanna Elizabeth Quinde Ordóñez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105782809**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Células progenitoras en el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: una revisión bibliográfica”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de febrero de 2024

F: 

Dayanna Elizabeth Quinde Ordóñez
C.I. 0105782809