

Use of mesenchymal stem cells as recovery therapy in neonates with brain injuries: advances and therapeutic potential
Uso de células madre mesenquimales como terapia de recuperación en neonatos con lesiones cerebrales: avances y potencial terapéutico

Autores:

Guisha-Vergara, Luis Joel
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interno Rotativo de Medicina
Ambato – Ecuador



lguisha5537@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0005-6368-6040>

Nieto-Gómez, Patricia Graciela
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Especialista en Pediatría y neonatología
Docente Tutor de la carrera de Medicina
Ambato – Ecuador



pg.nieto@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0001-8491-7112>

Fechas de recepción: 06-DIC-2024 aceptación: 10-ENE-2025 publicación: 15-MAR-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Las lesiones cerebrales neonatales, como la encefalopatía hipóxico-isquémica y la hemorragia intraventricular, tienen un impacto significativo en el desarrollo neurológico. Los tratamientos actuales presentan limitaciones en la restauración funcional a largo plazo por lo que este estudio analiza la efectividad de las células madre mesenquimales (CMM) como el futuro de la terapéutica. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Cochrane Library, seleccionando estudios entre 2019 y 2024. Se incluyeron investigaciones preclínicas y clínicas sobre el uso de CMM en neonatos, priorizando ensayos controlados y estudios clínicos de fase I y II. Los resultados muestran que las CMM mejoran significativamente la función motora y sensoriomotora, con un perfil de seguridad favorable, estudios preclínicos destacan su capacidad regenerativa y antiinflamatoria, mientras que ensayos clínicos reportan beneficios en la reducción de complicaciones neurológicas, sin embargo, los resultados varían según la fuente celular, dosis y vía de administración. En conclusión, las CMM representan una intervención prometedora en neonatología, aunque su implementación clínica requiere investigaciones adicionales que estandaricen protocolos y evalúen su seguridad a largo plazo, además de abordar desafíos éticos y técnicos asociados.

Palabras clave: Células madre mesenquimales; lesiones cerebrales neonatales; encefalopatía hipóxico-isquémica; terapias regenerativas; hemorragia intraventricular

Abstract

Neonatal brain injuries, such as hypoxic-ischemic encephalopathy and intraventricular hemorrhage, have a significant impact on neurodevelopment. Current treatments have limitations in long-term functional restoration, which is why this study analyzes the effectiveness of mesenchymal stem cells (MSC) as the future of therapeutics. A bibliographic review was carried out in scientific databases such as PubMed, Scopus and Cochrane Library, selecting studies between 2019 and 2024. Preclinical and clinical investigations on the use of MSCs in neonates were included, prioritizing controlled trials and phase I and II clinical studies. . The results show that MSCs significantly improve motor and sensorimotor function, with a favorable safety profile, preclinical studies highlight their regenerative and anti-inflammatory capacity, while clinical trials report benefits in the reduction of neurological complications, however, the results vary depending on the cellular source, dose and route of administration. In conclusion, MSCs represent a promising intervention in neonatology, although their clinical implementation requires additional research that standardizes protocols and evaluates their long-term safety, in addition to addressing associated ethical and technical challenges.

Keywords: Mesenchymal stem cells; neonatal brain injuries; hypoxic-ischemic encephalopathy; regenerative therapies; intraventricular hemorrhage



Introducción

Las lesiones cerebrales en neonatos representan un conglomerado de trastornos que afectan la estructura y función del cerebro en los recién nacidos, afectando su desarrollo neurológico y motor a mediano y largo plazo. (Brossard-Racine, 2023)

Estas lesiones son el resultado de múltiples factores, principalmente prenatales como la asfixia, infecciones maternas; trastornos del desarrollo placentario; complicaciones durante el nacimiento que resultan en privación de oxígeno e incluso factores posnatales como las extremas condiciones de prematuridad o patologías que inciten a la estancia del neonato en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

El tratamiento de lesiones cerebrales en recién nacidos es complejo y deben recibir terapéutica de manera inmediata para evitar daños adicionales resultando en la pérdida duradera de funciones cerebrales, además de la poca efectividad de los fármacos disponibles y la poca viabilidad de las opciones quirúrgicas en la mayoría de los casos. Una novedosa alternativa terapéutica es el uso de células madre mesenquimales, mismas que se obtienen de tejidos humanos; la principal ventaja es la capacidad de reparar o reemplazar células y tejidos dañados. Actualmente se han realizado varios estudios tanto en personas como en animales, se han utilizado para evaluar su efectividad en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como encefalitis autoinmune, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia crónica y lesiones hipóxico-isquémicas (Marín Córdova, 2020).

El presente estudio tiene como objetivo revisar los tratamientos actuales para lesiones cerebrales en neonatos, analizando la efectividad y limitaciones de los enfoques farmacológicos y quirúrgicos utilizados, así como su impacto a corto y largo plazo. Además, se busca explorar las causas subyacentes del desarrollo de la encefalopatía epiléptica en neonatos, particularmente aquellas relacionadas con la asfixia perinatal, y sus consecuencias neurológicas y cognitivas. Asimismo, se pretende examinar el papel de las células madre mesenquimales en la terapia de lesiones cerebrales, evaluando estudios preclínicos y clínicos sobre su capacidad para reparar y regenerar tejidos dañados, y analizar los principales desafíos científicos, técnicos y éticos en su aplicación clínica.

Material y métodos



El siguiente trabajo es un estudio de tipo descriptivo, basado en una revisión bibliográfica, para la obtención de información se utilizarán bases de datos científicas como PubMed, Cochrane, Google Scholar, UptoDate, National Library of Medicine, para la inclusión de artículos para la revisión de información se tomará en cuenta trabajos que traten de células mesenquimales y su aplicación en terapia de recuperación en neonatos con lesiones cerebrales terapia , posterior a esto se realizara la selección de estudios teniendo en cuenta la eliminación de duplicados, evaluación del título y resumen y posterior revisión de los artículos que cumplan los criterios de inclusión y selecciona los que realmente ofrezcan comparaciones relevantes.

Estrategias de búsqueda

Se realiza la búsqueda en bases de datos académicas relevantes como, PubMed/Medline, Cochrane Library, Scopus, Embase y Google Scholar (como fuente complementaria), se utilizara palabras clave y términos MeSH para mejorar la precisión de la búsqueda como: Células madre mesenquimatosas (CMM), Terapia celular, Neuroregeneración, Plasticidad celular.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre CMM en el contexto de la regeneración celular en enfermedades neurológicas.
- Estudios que aborden la aplicación de CMM en trastornos neurológicos
- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Estudios que incluyan participantes humanos o modelos animales relevantes para la investigación en neurología.
- Investigaciones que utilicen métodos experimentales y/o clínicos que permitan evaluar la eficacia de las CMM en la regeneración neuronal.

Criterios de Exclusión

- Artículos que no sean investigaciones originales o revisiones sistemáticas (ej. editoriales, comentarios breves).



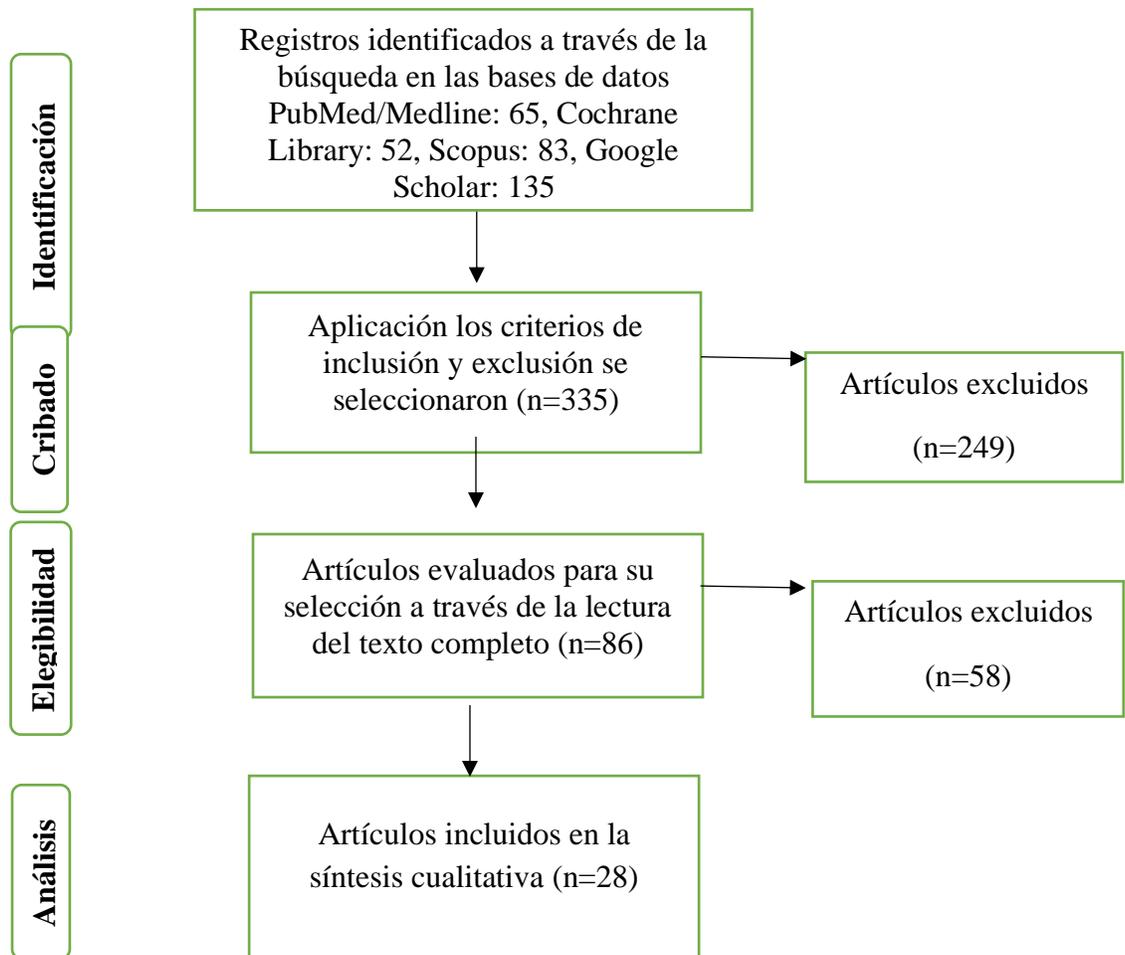
- Estudios que no estén directamente relacionados con la aplicación de CMM en la regeneración celular neurológica.
- Trabajos que sean desactualizados

Interpretación de los Resultados

Los hallazgos extraídos se integrarán para ofrecer una visión global de la utilidad y posibles beneficios del uso de células mesenquimales en el manejo de lesiones neurológicas en neonatos, Se discutirán los beneficios y riesgos asociados a cada tratamiento, proporcionando una base sólida para futuras recomendaciones clínicas. Se evaluarán las limitaciones metodológicas y la calidad de los estudios, lo que influirá en la fortaleza de las conclusiones.

Figura 1

Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA



Fuente: Elaboración propia

Resultados

Las lesiones cerebrales en neonatos representan un conglomerado de trastornos que afectan la estructura y función del cerebro en los recién nacidos, estas lesiones se manifiestan a través de diversos síndromes, como la leucomalacia periventricular (LMPV) o las hemorragias intraventriculares (HIV); ambas condiciones especialmente prevalentes en neonatos prematuros, afectando su desarrollo neurológico y motor a mediano y largo plazo. La leucomalacia periventricular (LMPV), es una condición caracterizada por la muerte del tejido cerebral alrededor de los ventrículos y, normalmente se asocia a la hipoxia isquémica. Se observa comúnmente en bebés prematuros, afectando la mielinización y propagando déficits motores y cognitivos. La hemorragia intraventricular (HIV) es otro tipo frecuente de lesión cerebral en neonatos, especialmente en aquellos que nacen antes de las 32 semanas de gestación, puede resultar en daños significativos al tejido cerebral y frecuentemente está relacionada con un aumento en la presión intracraneal que puede llevar a complicaciones adicionales. (Brossard-Racine, 2023)

Las lesiones cerebrales en neonatos son el resultado de múltiples factores, principalmente prenatales como la asfixia, infecciones maternas, trastornos del desarrollo placentario, complicaciones durante el nacimiento que resultan en privación de oxígeno, condiciones de extrema prematurez y patologías que provoquen que el paciente tenga que permanecer en la unidad de cuidados intensivos neonatales como infecciones y enfermedades sistémicas. (Mukai, 2023)

Estas lesiones en neonatos representan un problema de salud pública que afecta a miles de recién nacidos cada año e inspiran un creciente interés en la investigación epidemiológica, especialmente en contextos donde la atención neonatal es limitada. A nivel mundial, se estima que entre el 1% y el 4% de los neonatos sufren alguna forma de lesión cerebral al momento del nacimiento; en el caso de los neonatos prematuros, esta cifra se eleva al 25-30% debido a factores de riesgo como la inmadurez pulmonar y la hipoxia. Las hemorragias intraventriculares son particularmente comunes, ocurriendo en hasta el 50% de los recién nacidos con menos de 28 semanas de gestación (Drommelschmidt et al, 2024)



En Latinoamérica, la prevalencia de lesiones cerebrales en neonatos varía significativamente entre países debido a diferencias en la infraestructura de salud y en las prácticas obstétricas. Un estudio realizado en Brasil reveló que aproximadamente el 20% de los neonatos prematuros experimentan hemorragias intraventriculares (De Figueiredo et al., 2022). La carga de estas patologías es mayor en contextos de pobreza y acceso limitado a atención neonatal especializada.

Las lesiones cerebrales en neonatos pueden variar ampliamente en términos de origen y localización. Según una de las clasificaciones más aceptadas (Paneth, 1999), se identifican varias patologías que afectan a diferentes regiones del cerebro, las lesiones en la sustancia blanca (LSB) se presentan como lesiones periventriculares leucomalácicas (LPV) y las hemorragias intraparenquimatosas (IHP) y son consideradas las más graves, además de pequeños infartos periventriculares, posiblemente isquémicos, en algunos neonatos prematuros. Estas lesiones pueden ser detectadas por ultrasonido, aunque algunos cambios neuropatológicos, como la hipertrofia de astrocitos o la rarefacción, pueden no ser visibles en la neuroimagen. La Hemorragia no parenquimatosa incluye hemorragias en la matriz germinal y en el plexo coroideo las cuales se pueden extender al sistema intraventricular o al espacio subaracnoideo. Aunque se presta más atención a la hemorragia de la matriz germinal/hemorragia intraventricular (HMG/HIV), las hemorragias en el plexo coroideo y subaracnoidea son hallazgos frecuentes en estudios de autopsia (Marín-Padilla, 2000). Y finalmente, las lesiones en otras localizaciones como el cerebelo, los ganglios basales y el tallo cerebral, estas áreas a menudo no se detectan con ultrasonidos convencionales, sin embargo, en estudios necrópsicos se ha reportado una alta incidencia de lesiones en el cerebelo (28%), necrosis en ganglios basales (17%) y daños en el tallo cerebral (16%), aunque su impacto en el neurodesarrollo aún no se comprende completamente (Huseynov et al, 2024)

La IHP se caracteriza por la necrosis hemorrágica de la sustancia blanca periventricular, siendo más frecuente en el mismo lado donde ocurre una hemorragia intraventricular grave (HMG/HIV), se detecta en aproximadamente el 15% de los neonatos prematuros con HMG/HIV y se asocia a grandes hemorragias; se desarrolla como consecuencia de la



obstrucción de las venas terminales provocando congestión e isquemia periventricular (Huseynov et al, 2024)

Fisiopatológicamente la LPV implica necrosis de la sustancia blanca en las zonas dorsales y laterales de los ventrículos laterales, afectando especialmente regiones cercanas a los trígonos y el cuerpo occipital, su prevalencia varía entre el 25% y el 75%, lo que sugiere una posible infravaloración del diagnóstico en aquellos casos donde solo se identifican lesiones quísticas. La persistente hiperecogenicidad periventricular con ensanchamiento ventricular irregular es un indicio importante de LPV. (Reddy et al, 2022).

La HMG/HIV, es la lesión cerebral más común en neonatos prematuros, especialmente en aquellos con un peso inferior a 1500 gramos. Su incidencia varía entre el 20% y el 30%, aunque las diferencias en cuidados perinatales y neonatales influyen en su prevalencia, sin embargo la frecuencia de formas graves ha disminuido, entre ellas las hemorragias de grado III que a menudo están asociadas con complicaciones como el IHP o la ventriculomegalia posthemorrágica (Egesa, 2021).

La ventriculomegalia posthemorrágica (VPH), es una condición que puede desarrollarse tras una HMG/HIV, en particular en casos de mayor severidad, afectando al 35% de los neonatos con hemorragias grado III. La VPH puede ocurrir días o semanas después de un evento hemorrágico inicial y está relacionada con alteraciones en la circulación o absorción del líquido cefalorraquídeo, lo que aumenta el riesgo de problemas en el neurodesarrollo (Lai et al, 2022).

Las lesiones cerebrales en neonatos requieren intervención terapéutica inmediata para prevenir daños adicionales. La demora en el inicio del tratamiento puede agravar las condiciones patológicas, llevando a una pérdida duradera de funciones cerebrales. Este hecho limita la efectividad de las terapias, ya que depende en gran medida de la capacidad del sistema nervioso central para recuperarse funcionalmente.

En los últimos años, ha surgido un creciente interés en el uso de células madre, particularmente las células madre mesenquimatosas (CMM), como una alternativa terapéutica. Estas células, provienen del mesodermo, tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y ofrecer neuroprotección a través de la liberación de factores neurotróficos. Además, presentan características inmunológicas que las hacen idóneas para



evitar respuestas adversas del sistema inmune, sin embargo, a pesar del prometedor potencial de las células madre mesenquimatosas en el tratamiento de lesiones cerebrales, es crucial reconocer los significativos desafíos técnicos y científicos que persisten. Las interacciones entre las células madre implantadas y los tejidos lesionados pueden afectar su eficacia, lo que resalta la importancia de seguir investigando los mecanismos subyacentes a estos tratamientos para optimizar sus resultados clínicos. (Rodríguez-Fuentes, 2021)

El uso de las CMM para el tratamiento de lesiones y enfermedades ha evolucionado considerablemente en la última década, actualmente se ha centrado en sus propiedades regenerativas y su capacidad para modular inflamación. Fueron identificadas durante los años entre 1960 – 1990, en la médula ósea, se demostró su capacidad de diferenciación en diversos tipos de células aunque, su potencial terapéutico no se exploró hasta finales del siglo XX. (Rodríguez-Fuentes, 2021) A principios del siglo XXI, la investigación sobre CMM creció exponencialmente. Los estudios iniciales mostraron la capacidad de estas células para diferenciarse en células del tejido conectivo y su habilidad para secretar factores neurotróficos, promoviendo la reparación de tejidos dañados. Entre los años 2010 – 2019 inicia su aplicación en diversas disciplinas, incluidas ortopedia, cardiología, y neurología, evaluando su efectividad en el tratamiento de lesiones y enfermedades degenerativas. Durante este período, se empezaron a establecer protocolos estandarizados para la recolección y la administración de CMM. La investigación más reciente ha resaltado no solo la capacidad de las CMM para regenerar tejido, sino también su potencial inmunomodulador. En lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas han mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos y algunos ensayos clínicos.

Una célula madre se caracteriza por ser una célula progenitora no especializada, con la capacidad de autorrenovarse y dividirse indefinidamente, lo que le permite dar origen a diferentes tipos de células especializadas. Estas células se clasifican de acuerdo a su capacidad de diferenciación en tres grupos: totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Además, se agrupan según su origen en células madre embrionarias y células madre adultas. Las células madre totipotentes pueden diferenciarse en cualquier tipo de célula, incluida una célula completa, y son las que se encuentran en las primeras etapas del desarrollo embrionario, las células madre pluripotentes por otro lado tienen la capacidad de convertirse



en casi todos los tipos de células del cuerpo, pero no pueden formar un organismo completo y, las células madre multipotentes se limitan a diferenciarse en un rango más restringido de células, típicamente dentro de un mismo tejido o sistema (Zhang et al, 2022).

El Comité de Células Madre de la Sociedad Internacional de Terapia Celular estableció criterios específicos para clasificar a las CMM, estos criterios incluyen la capacidad de adherirse a superficies plásticas bajo condiciones estándar de cultivo, la expresión de antígenos específicos en su superficie y la demostración de potencial de diferenciación celular multipotente in vitro. Las CMM tienen una morfología en forma de huso, una notable capacidad de autorrenovación y se consideran una opción terapéutica prometedora. No solo pueden diferenciarse en múltiples tipos de células, sino que también ejercen efectos paracrinos que favorecen la angiogénesis, previenen la apoptosis, suprimen la inflamación y modulan la matriz extracelular, lo que les permite reprimir en cierta medida el sistema inmunológico en situaciones de lesión e iniciar el proceso de regeneración tisular (Jiang, 2020). Estas células pueden obtenerse del cordón umbilical, médula ósea, tejido adiposo, gelatina de Wharton, placenta, músculo esquelético, líquido amniótico, pulpa dental, ligamentos periodontales entre otros. (Yaghoubi, 2019). Es especialmente importante destacar que el cordón umbilical es una fuente rica en CMM, que puede ser preservada mediante criopreservación en el momento del nacimiento, permitiendo su conservación para futuros usos (Zakrzewski, 2019). La capacidad de diferenciación de las CMM ha llevado al desarrollo de una amplia gama de posibles terapias para diversos tejidos del organismo, originados de las capas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo (Romantsik et al, 2023)

La capacidad reparadora de las CMM en tejidos lesionados se ha atribuido principalmente a su capacidad para implantarse y diferenciarse en células específicas. Sin embargo, investigaciones recientes han sugerido un mecanismo alternativo de reparación conocido como efecto paracrino. Este mecanismo sostiene que los factores de crecimiento, factores neurotróficos, citoquinas y otras moléculas de señalización secretadas por las MSC pueden ejercer efectos terapéuticos. Estos compuestos actúan activando vías que promueven la angiogénesis y la regeneración tisular, al mismo tiempo que inhiben la fibrosis, la apoptosis y la inflamación (Zhang et al, 2022).



El efecto paracrino es fundamental, ya que permite que las MSC ejerzan sus beneficios terapéuticos sin necesariamente diferenciarse en el tipo de células que se requieren para la reparación de tejidos. Esta propiedad abre nuevas perspectivas para el uso de MSC en tratamientos para diversas condiciones patológicas (Mintoft et al, 2024).

Una de las fuentes más relevantes de células madre mesenquimatosas (CMM) es la sangre del cordón umbilical humano, que se recolecta durante el parto junto con la placenta y las membranas fetales, siendo almacenada en solución salina hasta su procesamiento. Otras fuentes de CMM incluyen el estroma corneal, el tejido dental, la piel, los folículos pilosos, las amígdalas, la médula ósea y las células foliculares del ovario. El tejido adiposo también es una valiosa fuente de CMM, ya que se puede extraer de un paciente sano sin necesidad de considerar su grupo sanguíneo. Este tejido se lava, se incuba y, a través de una enzima recombinante, se recuperan las CMM que luego se colocan en un medio de cultivo. Una vez que se obtienen las células, se procede a su aislamiento, introduciéndolas en un medio de cultivo que cumpla con las condiciones ideales de almacenamiento, incluyendo los compuestos necesarios, la temperatura y el tiempo adecuado. Posteriormente, se lleva a cabo un lavado con un fosfato amortiguador para eliminar las células no adheridas. Finalmente, las células adheridas se separan utilizando tripsina o colagenasa (Romantsik et al, 2023).

Para evaluar la morfología de las células, se emplea un microscopio electrónico de barrido. La viabilidad de estas células se determina mediante una coloración con calceína-éster de acetoximetilo y homodímero de etidio, que permite observar la fluorescencia en un microscopio láser de barrido, siendo esta fluorescencia directamente proporcional a la viabilidad celular. Las CMM se identifican por la expresión de marcadores de membrana como CD105, CD73 y CD90. Para caracterizar el fenotipo celular, se utiliza citometría de flujo o, en su defecto, un análisis por western blot. La citometría de flujo permite identificar la presencia o ausencia de marcadores, lo que asegura que las células recolectadas son CMM con la capacidad de diferenciarse en diversos tejidos, incluyendo adipocitos, osteocitos, condrocitos y cardiomiocitos, entre otros (Malhotra et al, 2023).

Utilizar el cordón umbilical (CU) como fuente de células madre mesenquimatosas (CMM) ofrece la ventaja de obtener estas células sin la necesidad de realizar biopsias o procedimientos invasivos en los pacientes. Además, las CMM derivadas del CU muestran una mayor preferencia en los procesos de diferenciación y no presentan mutaciones. En años recientes, el uso de esta terapia ha permitido evaluar la eficacia y seguridad de las CMM obtenidas del CU, demostrando que, independientemente del sitio de administración, su éxito en la regeneración de tejidos y en la modulación de la inflamación es total. El suero derivado de estas muestras biológicas se combina con CMM extraídas del líquido amniótico, lo que potencia el crecimiento y la proliferación celular en varios tejidos y órganos, gracias a su rica composición en factores de crecimiento y proteínas (Malhotra et al, 2023).

Diferenciación neuronal

La antigua creencia de que el cerebro adulto no tiene capacidad de regeneración ha sido reemplazada por evidencia que demuestra la formación y diferenciación de nuevas neuronas en la zona subgranular del hipocampo y la zona subventricular lateral a lo largo de la vida. Asimismo, se solía pensar que las células comprometidas a un tipo específico de diferenciación, al estar en un órgano determinado, no podían cambiar su destino. Investigaciones recientes han utilizando células extraídas de médula ósea (MO) humana y murina, han logrado inducir diferenciación neuronal. Por ejemplo, Sánchez-Ramos (2002) describe que células de médula ósea o de sangre de cordón umbilical, cuando son inducidas in vitro a convertirse en células mesenquimatosas, pueden diferenciarse en glías y neuronas. Además, el autor demuestra en un modelo murino la capacidad de corregir defectos neurológicos previamente inducidos, destacando el potencial terapéutico de estos hallazgos (Ahn et al, 2023).

Países pioneros en el uso de células madre para el tratamiento de lesiones cerebrales

Varios países, principalmente aquellos que son líderes en la industria mundial, han emergido desde años atrás como pioneros en la investigación y aplicación clínica de terapias basadas en células madre, impulsando avances significativos en su eficacia y seguridad. Naciones como Estados Unidos, Japón, y España se han situado a la vanguardia en la implementación de protocolos innovadores y en la regulación de prácticas terapéuticas que involucran células

madre, lo que ha permitido la mejora de resultados clínicos y ha contribuido al desarrollo de una sólida base científica que respalda estas prácticas.

Estados Unidos es uno de los principales países en explorar terapias con células madre para lesiones cerebrales, como la parálisis cerebral y la encefalopatía hipóxico-isquémica, llevando a cabo investigaciones y ensayos clínicos en diversas universidad y hospitales de gran reconocimiento como la universidad de California, Irvine (UC, Irvine) y the University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth). Este tipo de terapias están estrictamente reguladas por la Food and Drug Administration (FDA) lo que limita su disponibilidad comercial, pero a su vez, asegura altos estándares de seguridad (Bravo et al, 2023).

En la actualidad, China se ha posicionado como el líder en la implementación de terapias con células madre, tanto en el ámbito clínico como en el experimental. Numerosos centros de salud en el país ofrecen tratamientos con células madre para lesiones cerebrales, y las regulaciones son menos rigurosas en comparación con las de Estados Unidos. Esta situación ha facilitado un desarrollo acelerado de estas terapias en China (Luo et al., 2021).

Alemania, Japón, Corea del Sur y Emiratos Árabes Unidos son naciones reconocidas por su investigación avanzada en medicina regenerativa y terapias con células madre. Varias clínicas especializadas han reportado resultados prometedores en el tratamiento de neonatos con lesiones cerebrales en los últimos años, sin embargo, tienen costos elevados debido a los altos estándares tecnológicos y de calidad, aunque en países occidentales los costos suelen ser más accesibles. México y España también se encuentran incursionando en el mundo de estos tratamientos, sin embargo, sus estudios aún se encuentran en etapas experimentales, una de sus grandes particularidades son los costos más bajos y regulaciones menos estrictas (Renukaradhya et al, 2019).

Costos económicos de las terapias con células madre mesenquimales a nivel mundial

El costo de las terapias con CMM presenta una gran variabilidad. Oscilan entre \$5,000 hasta \$500,000 en dependencia de ciertos factores como la fuente de las células madre que es determinante; el método de obtención, sea este de tejido adiposo, sangre del cordón umbilical o médula ósea lo que impacta significativamente en los costos asociados al tratamiento. Otro factor es la complejidad del procedimiento ya que los tratamientos que requieren enfoques



más sofisticados o personalizados tienden a ser más costosos y finalmente, la ubicación geográfica influye en gran manera, los precios pueden variar considerablemente de acuerdo con los estándares de la infraestructura médica, la demanda de tratamientos y los costos operativos de las clínicas en cada región. En Europa, los costos pueden ser más bajos en comparación con otros continentes, mientras que en países en desarrollo, los precios pueden ser más elevados debido a la falta de infraestructura y regulaciones adecuadas (Yusuke et al, 2022)

Complicaciones en las terapias con CMM

En los últimos cinco años, aunque las terapias con células madre mesenquimatosas (CMM) han demostrado un notable potencial en la medicina regenerativa, también se han documentado una serie de complicaciones relacionadas con su aplicación. Una de las principales preocupaciones es el riesgo de formación de tumores, un efecto adverso que se ha evidenciado con mayor frecuencia en el uso de células madre embrionarias, debido a su pluripotencialidad. En cambio, las células madre mesenquimatosas, por su naturaleza multipotente, presentan un riesgo reducido en este sentido (Aly, 2020).

Otra complicación significativa asociada a las terapias con CMM se relaciona con sus propiedades inmunomoduladoras, ya que existe la posibilidad de que el sistema inmunológico del receptor las considere agentes extraños, disparando así una respuesta inmunitaria negativa. Este rechazo puede resultar en inflamación y daño tisular, así como en un deterioro del sistema inmunológico, lo que aumenta el riesgo de infecciones. Además, la inyección errónea de las CMM o la utilización inadecuada de la técnica de administración pueden provocar daños en los tejidos circundantes, hemorragias o la formación de hematomas (Baranovskii et al., 2022).

Estas terapias también tienen el potencial de interactuar de manera inesperada con otros medicamentos que el paciente esté tomando, lo que podría comprometer la eficacia de los tratamientos o intensificar efectos secundarios indeseados. Finalmente, el aumento en las regulaciones estatales sobre el uso de estas terapias ha generado complicaciones adicionales y presenta barreras para su implementación en diferentes países (Baranovskii et al., 2022).

Discusión

Autores y año	Nombre de la investigación	Metodología	Resultados
Terada, K., Sasaki, M., Nagahama, H., Kataoka-Sasaki, Y., Oka, S., Ukai, R., Yokoyama, T., Iizuka, Y., Sakai, T., Fukumura, S., Tsugawa, T., Kocsis, JD. & Honmou, O. 2023	Therapeutic efficacy of intravenous infusion of mesenchymal stem cells in rat perinatal brain injury	Estudio preclínico experimental. Se utilizaron ratas preñadas de raza Sprague-Dawley (SD) adquiridas en Charles River Laboratories (Yokohama, Japón). Se inyectaron ipopolisacáridos de <i>Escherichia coli</i> intraperitoneales (100 µg/kg) disueltos en solución salina el día 18 del embarazo, las crías nacieron mediante parto vaginal espontáneo el día 21 como ratas a término; fueron anestesiadas con isoflurano al 2% en aire el 7mo día posnatal. Se aisló la arteria carótida común izquierda del nervio vago, se ligó doblemente la arteria con seda 6-0 y se seccionó entre ligaduras. Después de 1 hora, las crías se mantuvieron en una incubadora durante 120 minutos donde se mantuvieron con 8% de oxígeno y 92% de nitrógeno a 36°C. Para las ratas de control, se inyectó solución salina por vía	La función motora se evaluó mediante la prueba Rotarod que evalúa rendimiento motor, coordinación motora y aprendizaje, se realizó en los días posnatales (PND) 28-49 cada 7 días, y la prueba de elevación del cilindro para resultados sensoriomotores se realizó en PND49 en el control (n = 17), grupos de vehículos (n = 16) y MSC (n = 16). En rotarod, el tiempo de latencia fue significativamente menor en el grupo de MSC que en el grupo de vehículos en PND28, PND35, PND42 y PND49,



intraperitoneal el día 18 y aumentó nacieron por parto vaginal el día 21. Los cachorros de control fueron sometidos a una incisión en el cuello en la línea media y suturados sin ligadura de CCA ni hipoxia. En la prueba de crianza del cilindro la preferencia de la pata delantera intacta (UFP) en PND49 en el grupo de vehículo fue significativamente mayor que en el grupo de MSC. Esto indica que las ratas tratadas con MSC utilizaron la extremidad anterior deteriorada (extremidad anterior derecha) con más frecuencia que los animales tratados con vehículo. Las ratas de control utilizaron ambas extremidades anteriores con simetría bilateral.

El cultivo de MSC extraídas de la médula ósea de los huesos femorales de quince ratas de la misma raza (SD), de tipo salvaje, de 6 a 8 semanas de edad. Se diluyó con medio Eagle modificado por Dulbecco para un volumen de 15 ml y suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %, l-glutamina 2 mm, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 0,1 mg/ml. Se incubó durante 7 días a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenga 5% de CO2. Cuando los cultivos casi alcanzaron la confluencia, las células adherentes se separaron con una solución de ácido tripsina-etilendiaminotetraacético y se subcultivaron a 1 x 10⁴

células/ml de medio. Después de Estos resultados tres pases, se utilizaron las MSC. sugieren que la Las ratas modelo de lesión infusión intravenosa cerebral perinatal recibieron una de MSC induce la única infusión intravenosa de recuperación tanto MSC a $1,0 \times 10^6$ en $200 \mu\text{L}$ de del rendimiento vehículo (DMEM fresco) o motor como de los vehículo solo (DMEM fresco resultados $200 \mu\text{L}$ sin MSC) a través de la sensoriomotores, y la vena femoral izquierda tres días eficacia de las MSC después de la lesión con una puede persistir aguja de calibre 33 y un tubo durante mucho Hamilton de $250 \mu\text{L}$ jeringa. Para tiempo. el grupo de control de ratas PND10, se hizo una incisión en la piel que recubría la vena femoral izquierda y se suturó. Dos días antes de la infusión de MSC o vehículo, a todas las ratas, incluidos los animales de control, se les inyectó ciclosporina A (10 mg/kg , IP) en días alternos.

Romantsik, Stem cell- Metaanálisis que incluyeron La terapia con células O., Moreira, based ensayos controlados aleatorios, madre A., interventions ensayos controlados mesenquimales Thébaud, for the cuasialeatorios y ensayos (MSC) obtenidas del B., Áden, prevention and grupales que compararan 1. cordón umbilical en U., Ley, D., treatment of intervenciones basadas en neonatos y niños & intraventricular células madre versus control; 2. pequeños muestra un

Bruschettini, M. 2023

haemorrhage and encephalopathy of prematurity in preterm infants

células mesenquimales (MSC) de tipo o fuente versus MSC de otro tipo o fuente; 3. intervenciones basadas en células madre distintas de las MSC de otro tipo o fuente versus intervenciones basadas en células madre distintas de las MSC de otro tipo o fuente; o 4. MSC versus intervenciones basadas en células madre distintas de las MSC.

estromales perfil de seguridad favorable en estudios recientes, con efectos adversos mínimos y resultados alentadores en condiciones críticas como displasia broncopulmonar (BPD), hemorragia intraventricular (IVH) y parálisis cerebral. Los estudios analizados reflejan que, en la mayoría de los casos, las terapias basadas en MSC no generaron efectos secundarios graves, incluso cuando se administraron en dosis más altas. Las mejoras en parámetros clínicos como la función respiratoria, el crecimiento ponderal y la reducción de

complicaciones
neurológicas
respaldan su
viabilidad como
intervención
terapéutica
innovadora. La
administración
intratraqueal o
intraventricular, en
particular, se perfila
como un método
seguro y efectivo en
neonatos
extremadamente
prematuros.
El enfoque en la
individualización de
las dosis y vías de
administración
resalta la necesidad
de estándares en las
terapias celulares
para optimizar
resultados clínicos y
minimizar riesgos.
Las investigaciones
presentaron
diferencias en las

dosis administradas y en las vías utilizadas como intratraqueal, intraventricular, intravenosa dependiendo de la condición específica y del grado de severidad.

Malhotra, A., Thebaud, B., Paton, M.C.B. <i>et al.</i> 2023	Advances in neonatal cell therapies: Proceedings of the First Neonatal Cell Therapies Symposium (2022)	Revisión sistemática de estudios preclínicos y clínicos que incluyen células estromales mesenquimales de diversas fuentes como la sangre del cordón umbilical y del tejido del cordón umbilical, y células derivadas del tejido placentario y de la membrana.	La integración de terapias celulares en neonatología muestra un enfoque prometedor para tratar afecciones críticas, como displasia broncopulmonar y encefalopatía hipóxico-isquémica, al enfocarse en el potencial regenerativo de las células madre, los avances recientes destacan la capacidad de las células madre para modular respuestas
---	--	---	--

inflamatorias y promover la reparación tisular en pacientes neonatales vulnerables. Estas intervenciones, aunque aún están en etapas iniciales, se perfilan como alternativas viables para abordar condiciones neonatales que tradicionalmente tenían opciones terapéuticas limitadas. Ensayos clínicos actuales subrayan la importancia de establecer parámetros de seguridad y eficacia para las terapias celulares en neonatos. A pesar del potencial terapéutico evidente, se requiere un seguimiento

continuo y la estandarización de técnicas para minimizar riesgos y efectos adversos. Los estudios también resaltan la necesidad de optimizar las dosis y vías de administración para maximizar los beneficios clínicos mientras se garantiza la seguridad de los pacientes.

Conclusiones

La terapia con células madre mesenquimales representa una alternativa innovadora y prometedora para el tratamiento de lesiones cerebrales en neonatos, destacando su capacidad regenerativa y moduladora de la inflamación. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado mejoras significativas en la función motora y sensoriomotora, así como una reducción de complicaciones neurológicas, especialmente en condiciones como la encefalopatía hipóxico-isquémica y la hemorragia intraventricular. Sin embargo, la variabilidad en los resultados entre diferentes modelos y ensayos clínicos subraya la necesidad de optimizar las dosis, fuentes y vías de administración para garantizar la eficacia y seguridad de estas terapias.

Los enfoques farmacológicos y quirúrgicos actuales para lesiones cerebrales en neonatos tienen limitaciones significativas en la reversión del daño tisular y la restauración funcional a largo plazo.

Aunque estas terapias son fundamentales en el manejo agudo, la evidencia indica que no abordan completamente las consecuencias neurológicas y cognitivas derivadas de condiciones como la asfixia perinatal. En este contexto, las CMM se perfilan como una intervención complementaria que puede mejorar los resultados al promover la reparación y regeneración de tejidos dañados. Sin embargo, su implementación clínica enfrenta desafíos éticos y técnicos que requieren una estandarización rigurosa y un análisis continuo de los posibles riesgos asociados. Además de que en Ecuador debido a las grandes barreras éticas y económicas que existen su uso aún no es viable.

Referencias bibliográficas

Brossard-Racine, M., Rampakakis, E., Lucas Tardif, C., Gilbert, G., White, A., Mai Luu, T., Gallagher, A., Pinchefsky, E., Montreuil, T., Simard, M., N., & Wintermark, P. (2023). BMJ Open. 13. e073063. DOI: <https://10.1136/bmjopen-2023-073063>

Mukai, T., Galindo, R. & Coq, J. O. (2023). Editorial: Neonatal and pediatric brain injury: novel therapeutics and perspective. Front. Pediatr. 11:1210749. DOI <https://10.3389/fped.2023.1210749>

Drommelschmidt, K., Mayrhofer, T., Hüning, B. *et al.* (2024) Incidence of brain injuries in a large cohort of very preterm and extremely preterm infants at term-equivalent age: results of a single tertiary neonatal care center over 10 years. *Eur Radiol*: 34. 5239–5249. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10592-z>

De Figueiredo Vinagre, L. E., De Siqueira Caldas, J. P., Martins Marba, S. T., et al. (2022). Temporal trends in intraventricular hemorrhage in preterm infants: a Brazilian multicenter cohort. *European Journal of Paediatric Neurology*: 39(2). DOI: [10.1016/j.ejpn.2022.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.05.003)

Paneth, N. (1999). Classifying brain damage in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 134(5), 527-529. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70243-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70243-4)

Gilles, F. H., Leviton, A., Golden, J. A., Paneth, N., & Rudelli, R. D. (1998). Groups of histopathologic findings in brains of very low birthweight infants. *Journal of Neuropathology*



& Experimental Neurology, 57(10), 1026-1034. <https://doi.org/10.1097/00005072-199810000-00004>

Marin-Padilla, M. (1997). Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage: White matter lesions on the neocortex. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 56(3), 219-235. <https://doi.org/10.1097/00005072-199703000-00005>

Paneth, N., Rudelli, R., Kazam, E., & Monte, W. (1994). Brain damage in the preterm infant. *Clinics in Developmental Medicine*, 131. London: MacKeith Press.

Huseynov, O., Huisman, TAG., Hassan, AS. & Huseynova, S. (2024). Intracranial Hemorrhage in Neonates: Causes, Diagnosis, and Management. *Newborn*. 3(2). 111-123. DOI: <https://10.5005/jp-journals-11002-0097>

Reddy N, Doyle M, Hanagandi P, et al. (2022). Neuroradiological Mimics of Periventricular Leukomalacia. *Journal of Child Neurology*. 37(2):151-167. doi:[10.1177/08830738211026052](https://doi.org/10.1177/08830738211026052)

Egesa, W.I., Odoch, S., Odong, R. J., Nakalema, G., Asimwe, D., Ekuk, E., Twesigemukama, S., Turyasiima, M., Lokengama, R. K., Waibi, W. M., Abdirashid, S., Kajoba, D., & Kumbakulu, P. K. (2021). Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *International journal of pediatrics*. 6622598. <https://doi.org/10.1155/2021/6622598>

Lai, GY., Aouad, P., DeRegnier, RA.O. *et al.* (2022). Ventriculomegaly thresholds for prediction of symptomatic post-hemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants. *Pediatr Res*. 92. 1621-29. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01993-1>

Zhang, K., Jiang, Y., Wang, B., Li, T., Shang, D., & Zhang, X. (2022). Mesenchymal Stem Cell Therapy: A Potential Treatment Targeting Pathological Manifestations of Traumatic Brain Injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 4645021. <https://doi.org/10.1155/2022/4645021>

Mintoft, A., Vallatos, A. & Robertson, NJ. (2024). Mesenchymal Stromal Cell therapy for Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Future directions for combination therapy with hypothermia and/or melatonin. *Seminars in Perinatology*. 48(5). 151929. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.semperi.2024.151929>



Rodríguez-Fuentes, D.E., Fernández-Garza, L. E., Samia-Meza, J. A., Barrera-Barrera, S. A., Caplan, A. I., Barrera-Saldaña, H. A. (2021). Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. *Archives of medical Research*: 52(1). 93-101. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.006>

Jiang, W., & Xu, J. (2020). Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation*, 53(1), e12712. <https://doi.org/10.1111/cpr.12712>

Yaghoubi, Y., Movassaghpour, A., Zamani, M., Talebi, M., Mehdizadeh, A., & Yousefi, M. (2019). Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment. *Life Sciences*, 233, 116733. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116733>

Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>

Romantsik, O., Moreira, A., Thébaud, B., Áden, U., Ley, D., & Bruschetti, M. (2023). Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of intraventricular haemorrhage and encephalopathy of prematurity in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2(2). CD013201. DOI:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013201.pub3>

Malhotra, A., Thebaud, B., Paton, M.C.B. *et al.* (2022). Advances in neonatal cell therapies: Proceedings of the First Neonatal Cell Therapies Symposium. *Pediatr Res*. 94. 1631–1638. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02707-x>

Ahn, SY., Chang, YS. & Park, WS. (2023). Stem cells for neonatal brain injury – Lessons from the bench. *Seminars in Perinatology*. 47(3). 151726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151726>

Bravo Neira, AG., Ormazá Barreto, AM., Choles Ortega, LK., Guaigua López, SM. (2023). Tratamiento con células madres en neonatos. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el conocimiento*. 7(1). 328-35. DOI: [https://10.26820/recimundo/7.\(1\).enero.2023.328-335](https://10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.328-335)

Luo, D., Xu, Z., Wang, Z. & Ran, W. (2021). China's Stem Cell Research and Knowledge Levels of Medical Practitioners and Students. *Stem Cells International*. 2021. 1-8. DOI: <https://10.1155/2021/6667743>



Renukaradhya, G. & Shilpa, V. & Nambiar, Shwetha & Rao, Roopa. (2019). Stem cell research: A new ray of hope. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*. 6. 123-125. DOI: <https://10.15713/ins.jcri.275>

Yusuke, H., Kota, O., & Hirokazu, S. (2022). Cost-effectiveness analysis in the manufacture of allogeneic human induced pluripotent cells in Japan by agent-based modeling. *Chemical Engineering Research and Design*. 182. 172-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2022.03.038>

Aly R. M. (2020). Current state of stem cell-based therapies: an overview. *Stem cell investigation*, 7, 8. <https://doi.org/10.21037/sci-2020-001>

Baranovskii, DS., Klabukov, ID., Arguchinskaya, NV., Yakimova, AO., Kisel, AA., Yatsenko, EM., Ivanov, SA., Shegay, PV. & Kaprin, AD. (2022). Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig*. 9(7). DOI: <https://dx.doi.org/10.21037/sci-2022-025>

Terada, K., Sasaki, M., Nagahama, H., Kataoka-Sasaki, Y., Oka, S., Ukai, R., Yokoyama, T., Iizuka, Y., Sakai, T., Fukumura, S., Tsugawa, T., Kocsis, J. D., & Honmou, O. (2023). Therapeutic efficacy of intravenous infusion of mesenchymal stem cells in rat perinatal brain injury. *Pediatric research*. 94(6). 1921–1928. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02717-9>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.

