TERAPIA CON CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Duarte, L; Mora, L; Ardila, G, Torres, K;
San José de Cúcuta, Norte de Santander, Hospital Universitario Erasmo Meoz
15 de mayo del 2023

ABREVIATURAS:

(ACVI): accidente cerebrovascular isquémico
ECV: enfermedades cerebrovasculares
ACV: accidente cerebrovascular
TOAST: Trial of ORG-10172 in acute stroke treatment
NIHSS: Nacional institute of Health Stroke Score
LVO: oclusión de grandes vasos
CTA: computed tomography angiography
AHA: American Heart Association
mRS: escala de Rankin modificada
IAM: infarto agudo de miocardio
PIA: países de ingresos alto
BHE: barrera hematoencefálica
ROS: reactive oxidative species
VCAM: Moléculas de adhesión celular vascular
MPO: mieloperoxidasa
NETs: neutrophil extracellular tramps
NSPC: células madre / progenitoras neurales
SC: stems cells (célula madre)
BMSC: célula madre de la medula ósea
MSC: célula madre mesenquimatosa
G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos

1. JUSTIFICACIÓN

Debido a que el accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) es una de las principales causas de morbimortalidad, ocupando el segundo puesto a nivel mundial y tercero en discapacidad, siendo la causa de aproximadamente el 68% de los ACV, estamos interesados en investigar los tratamientos más novedosos que en la actualidad se están desarrollando para mejorar la supervivencia, calidad de vida y funcionalidad de los pacientes que han padecido ictus ictus isquémico (1,2).

En las últimas dos décadas, se han desarrollado importantes avances en el tratamiento del ACV cuyo fin, en un primer momento, consiste en el restablecimiento del flujo sanguíneo cerebral comprometido en los pacientes (trombolisis y trombectomía mecánica) y, a largo plazo, el uso de terapias de rehabilitación con las cuales se espera mejorar el desempeño funcional y calidad de vida de la población afectada.

Entre los avances más recientes y prometedores para la mejoría de quienes han padecido un ictus isquémico, se encuentra la terapia con el uso de células madre. nuestro interés para la realización de este trabajo de investigación ha sido, en primer lugar, buscar la evidencia del uso de estas terapias que se han llevado al día de hoy a nivel mundial y en segundo lugar conocer los mecanismos subyacentes relacionados con la mejoría de los pacientes en los cuales se ha hecho uso de esta tecnología.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Población
Paciente con ictus, sin restricción de edad, ni género

Intervención
Uso de células madre como terapia para el ictus

Comparación
Terapia convencional, placebo

Outcomes
Eficacia
Mejoría clínica
Mejoría imagenología

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la eficacia del uso de células madre en pacientes con ictus isquémico aterosclerótico y tromboembólico, con respecto a los desenlaces de mejoría clínica.

Objetivos específicos

- Definir el accidente cerebrovascular isquémico.
- Conceptualizar la fisiopatología del accidente cerebrovascular de tipo isquémico y los mecanismos involucrados en el mismo.
- Describir el tratamiento actual para agudo y crónico del accidente cerebrovascular isquémico.
- Analizar los hallazgos de los ensayos clínicos que se han llevado a cabo con células madre en la terapia para la isquemia cerebral.
- Describir la biología de las células madre que naturalmente se han descubierto
- Describir el mecanismo de las células madre en el tratamiento de un accidente cerebrovascular.

2. MARCO TEÓRICO

2.1.Definición

El término accidente cerebrovascular fue introducido por William Cole en el siglo XVII. A lo largo del tiempo su definición ha ido cambiando, actualmente se define como un grupo de condiciones patológicas caracterizadas por una pérdida súbita y no convulsiva de la función neurológica debido a isquemia cerebral o hemorragias intracraneales (3).

Según datos de 2015 del Observatorio Nacional de Salud de Colombia, las enfermedades cerebrovasculares ECV fueron la tercera causa de muerte en el país para ambos sexos, provocando un 23,47% de las muertes. Así mismo, el número total de casos de ACV isquémico en mayores de 18 años, entre 2011 y 2015, fue de 75.905. En el 2019 el ACV se reportó dentro de las primeras 5 causas de mortalidad, ocasionando 32 muertes por cada 100.000 habitantes (4,5).

En este trabajo nos enfocaremos en el accidente cerebrovascular isquémico, el cual consiste en el daño de tejido cerebral secundario a la interrupción del flujo sanguíneo focal a causa de la oclusión de una arteria. La lesión primaria del ACV isquémico es el infarto cerebral. En un principio, se produce una alteración de la función de este tejido que puede ser reversible si el tiempo de la injuria es breve, o definitivo e irreversible, si se mantiene un mayor tiempo. El daño cerebral secundario a la falta de flujo sanguínea consistirá en un primer lugar en la pérdida de la función eléctrica progresando a la alteración en la función de la membrana permitiendo el ingreso de calcio con llevando a una excitotoxicidad en la cual habrá generación de especies reactivas de oxígeno y finalmente la destrucción de las membrana y lisis celular (6, 7).

2.2. Etiología

El accidente cerebrovascular isquémico se categoriza según su etiología y mecanismo a través de la clasificación TOAST, en la cual se incluyen cinco posibles etiologías: aterotrombosis de vasos largos, cardioembolismo, enfermedad de pequeños vasos, otras causas determinadas y causas sin determinar. (8)

La aterotrombosis de vasos largos se refiere a la formación de plaquetas ateroscleróticas en la capa interna de un gran vaso que generan estenosis y oclusión de una arteria mayor del cerebro. Los sitios más comunes de formación de estas placas son las arterias carótidas, arterias vertebrales y arteria cerebral media. (8)

Por otro lado, el cardioembolismo es el resultado de la formación de coágulos dentro del corazón, los cuales se desprenden, entran a la circulación y llegan a la arteria cerebral media. Estos se pueden formar debido a una estasis de sangre intracardiaca secundaria a una fibrilación auricular o por lesión trombogénica como lo es una prótesis valvular. (8)

La enfermedad de pequeños vasos se refiere a la alteración de la microcirculación del cerebro. Entre otras causas determinadas encontramos estado de hipercoagulabilidad, vasculopatías y desórdenes hematológicos. (8)

2.3. Evaluación inicial

La determinación inicial del ACV está dada por la clínica que puede identificarse a través de estrategias puestas a disposición de la comunidad general como lo son herramientas de rápida detección, como el acrónimo cara, ojo, rápida debilidad de brazo o pierna, raro al hablar, emergencias (CORRE) en Colombia, o el acrónimo "sé rápido" (Balance, Eyes, Face, Arms, Speech, Time, (BE FAST)) en Estados Unidos, están desarrollados con el fin de optimizar el tiempo reconocimiento y activación de los servicios médicos de emergencias, con el objetivo de llegar en menos de 3 horas al servicio médico de urgencias (9). (Figura 1).

Como escala internacional, Nacional institute of Health Stroke Score (NIHSS) el cual se implementa con el primer contacto en el servicio de urgencias, este cumple un papel fundamental en el diagnóstico precoz de ACV, donde permite iniciar un manejo oportuno y mejorar el pronóstico del paciente. El NIHSS evalúa el nivel de conciencia, visión del paciente, función motora de las extremidades, parálisis facial, ataxia, sensación, disartria y afasia. Los resultados van de 0 a 42, siendo 1 a 4 baja probabilidad de ACVi, 5 a 15 moderado, 15 a 20 moderado a severo y 21 a 42 severo, una vez identificado el evento isquémico el tiempo puerta aguja debe ser ≤30 minutos (10). (Figura 1).

Se llevará al paciente a tomografía, se le tomarán signos vitales y una glucometría. La tomografía se realizará en ≤ 20 minutos como tiempo "puerta imagen", la tomografía sin contraste es el método de diagnóstico aprobado por la FDA. En pacientes que se desconoce el tiempo se realizará **DWI-FLAIR mismatch,** para ayudar a elegir la terapia apropiada para el paciente, se realizará CTP rapid, que es el único software clínicamente validado con indicación de la FDA para ayudar a la selección de pacientes con terapia de ictus isquémico agudo, en pacientes con oclusión de vaso grande (large vessel occlusion (LVO)), se hará angiografía por tomografía computarizada (computed tomography angiography (CTA)) con estas herramientas se podrá definir si los pacientes son candidatos a la realización de trombólisis o trombectomía, en el caso en que el paciente se encuentre en un período de 6-24h se pueden evaluar los criterios de DEFUSE3 o DAWN para definir la terapia endovascular (algoritmo de manejo de ACV, ver anexos) (10, 11, 12, 13). (Figura 1).

2.4. Tratamiento agudo inicial

La guía de manejo temprano de pacientes con ACV isquémico enfatiza el enfoque ABCDE para identificar y tratar rápidamente las complicaciones que pueden surgir en estos pacientes. Se debe evaluar la vía aérea, respiración y circulación del paciente y administrar oxígeno suplementario en caso de hipoxemia. La presión arterial y frecuencia cardíaca deben ser monitoreadas y se debe considerar la administración de líquidos intravenosos o antihipertensivos según corresponda. La discapacidad del paciente debe ser evaluada mediante

la escala NIHSS o similar para determinar el tratamiento y pronóstico adecuados. Además, se debe evaluar al paciente en busca de complicaciones adicionales y tomar medidas para prevenir coágulos sanguíneos, monitorear la glucemia y detectar signos de infección. (14) (Figura 1 y anexo 1.).

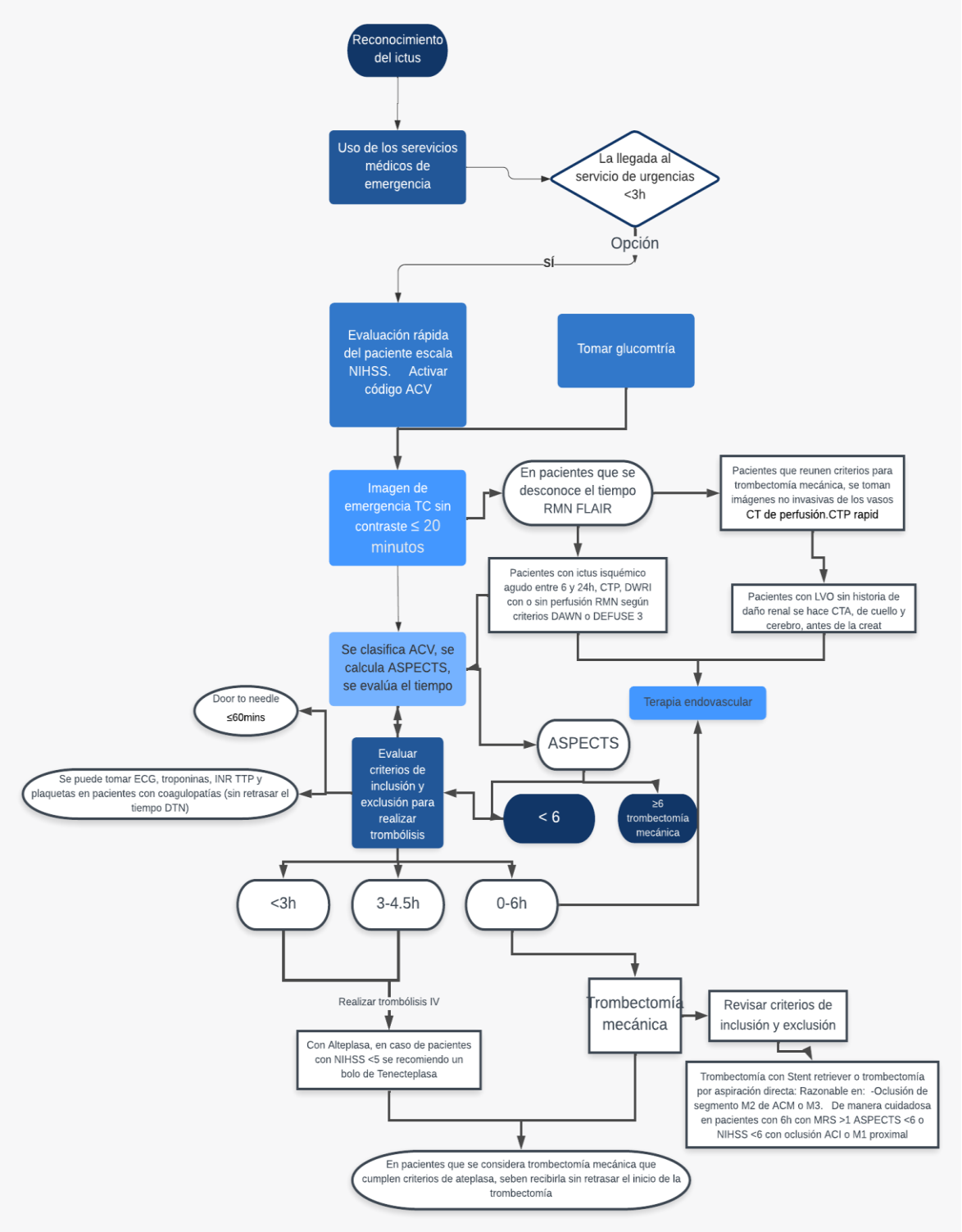


Fig 1. Algoritmo de manejo inicial de ACVi

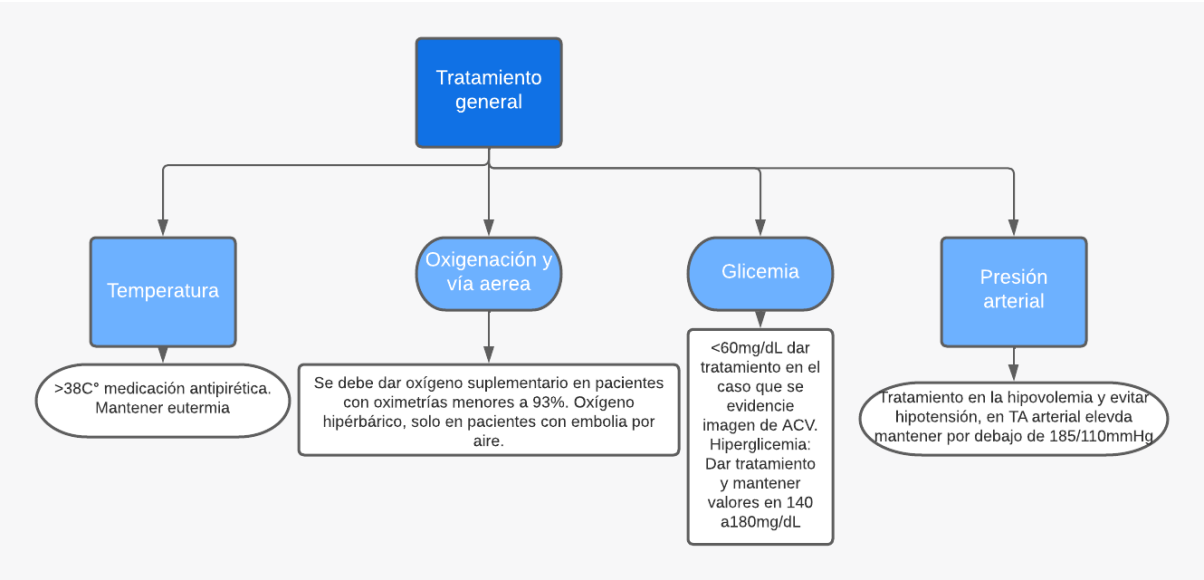


Fig 2. Tratamiento agudo incial.

3.4. Fisiopatología del stroke y neurogénesis

Existen tres mecanismos isquemia cerebral: a) disminución difusa del flujo sanguíneo causado por un proceso sistémico: b) trombosis de una arteria que alimenta una región del cerebro; c) oclusión embólica de alguna arteria. Un evento vascular cerebral isquémico puede ser causado por trastornos vasculares (aterosclerosis), trastornos cardiacos (fibrilación auricular) y trastornos hematológicos (estados de hipercoagulabilidad) (15). La edad es el factor de riesgo no modificable más importante puesto que su incidencia aumenta de manera exponencial con la edad; mismo la hipertensión arterial, el hábito de fumar, la diabetes mellitus y dislipidemias son predisponentes a ACV (16). (Figura 3).

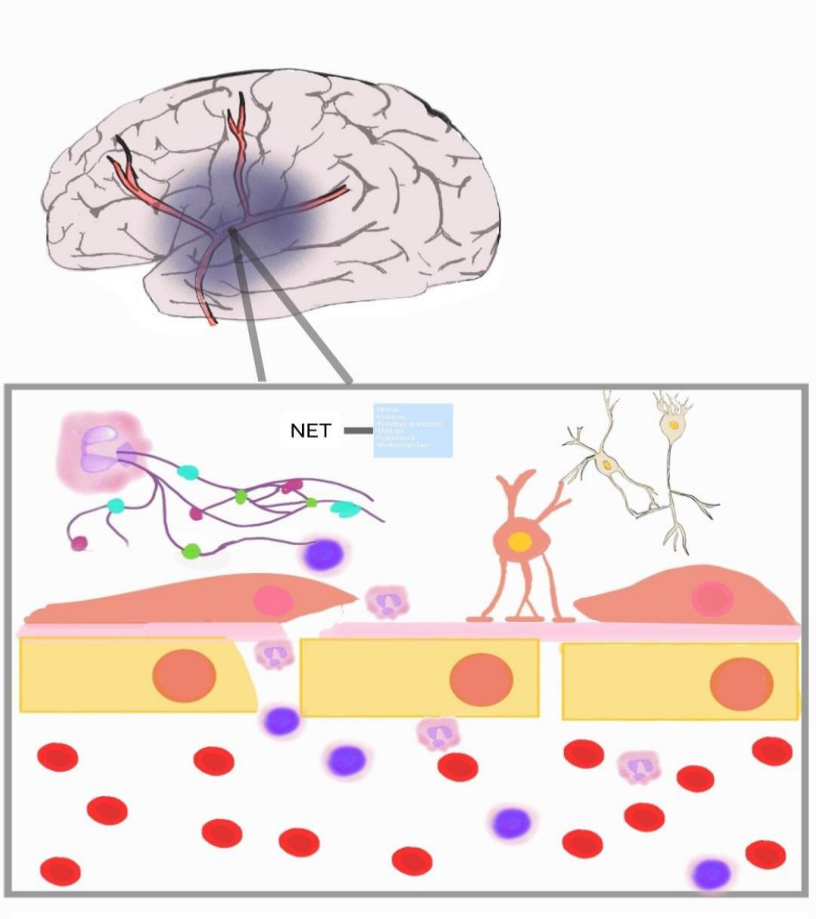


Fig 3. Fisiopatología del stroke

En este gráfico se evidencia el daño inicial a la barrera hematoencefálica generado por la injuria isquémica. La liberación de factores tempranos como MMP2 y ROS están relacionadas con un aumento en el daño de la BHE, la exposición de VCAM, integrinas y selectinas facilitan la diapédesis de los neutrófilos al sitio de isquemia, donde estos liberan NETs que aumentarán la injuria cerebral

La lesión primaria del ictus es el infarto cerebral. Con suministro inadecuado de sangre al cerebro

primero hay una pérdida reversible de la función tisular y, con el tiempo suficiente, un infarto con pérdida de neuronas y estructuras de soporte. La isquemia desencadena una cascada de eventos que comienza con aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), con subsiguiente infiltración de leucocitos que pueden contribuir a la disfunción de la BHE y aumenta la progresión de la lesión, los neutrófilos también migran a tan solo 6h- posterior al ictus, gracias a la expresión de moléculas de adhesión como CXCL1 y CXCL2 promovidas por las "especies reactivas de oxígeno" (reactive oxidative species [ROS]) estos llegan por diapédesis a través de moléculas como selectinas, integrinas e inmunoglobulinas, como las VCAM endoteliales y (VLA4 neutrophil very late antigen), contribuyen en el aumento del daño local pues, además de la secreción de citocinas, los neutrófilos secretan "trampas extracelulares de neutrófilos" (neutrophil extracellular tramps [NETs]) que contienen ADN bicatenario, histonas y proteínas granulares que incluyen elastasa de neutrófilos, catepsina G y mieloperoxidasa (MPO). (17 -18-19)

Se ha relacionado la formación aumentada de NET inducida por la peptidilarginina deaminasa 4 con la vascularización reducida y aun mayor daño en la BHE, pues se ha demostrado que la ablación genética de la peptidilarginina deaminasa 4 o la administración de DNasa 1 mejora la función de la barrera hematoencefálica. (18)

En el daño de la BHE el esencial la presencia de HMGB1 que es un tipo de DAMP, observada horas después del ictus isquémico. Estos DAMPs son reconocidos por receptores Toll like para productos glicados avanzados (RAGE) son receptores esenciales de inflamación estéril. (19).

La microglia son las primeras células que responden a las anormalidades neuronales, secretando ATP o UTP, lo cual moviliza la microglía contigua, con activación de receptores P2, además las neuronas expresan PS (fosfatidilserina) lo cual se reconoce por un receptor Mer, un receptor de tirosina kinasa de la microglía, también en las neuronas isquémicas se produce la expresión de C1q y C3b del complemento que interactúa con el receptor 3 del complemento, lo cual se traduce en un fenómeno de fagocitosis por parte de la microglia al tejido isquémico llamado fagoptosis, existen mecanismos conocidos que previenen la fagocitosis excesiva, los cuales operan como señal antiapoptótica como lo son la interacción de CD47 y la fractalkina con proteína-alfa y receptor de quimioquina 1 de motivo C-X3-C, por otra parte la expresión mieloide de CD300a reconoce el PS en las neuronas e inhibe la fagocitosis de las neuronas muertas y las DAMPs como (HMGB1) (19).

La isquemia provoca fallas en la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP, lo que provoca la lesión primaria, teniendo en cuenta que el consumo de oxígeno del cerebro en relación a su peso es muy alto (aproximadamente el 20% del oxígeno del cuerpo). La hipoxia afecta negativamente a la bomba de Na+/K+ ATPasa, lo que genera la despolarización de la membrana plasmática, la liberación de potasio al espacio extracelular y la entrada de sodio en las células. Además, las bombas de Ca2+ también fallan, desencadenando un aumento excesivo de la concentración de calcio intracelular durante la isquemia, produciendo una excitotoxicidad dependiente del calcio. Esto activa varias proteínas que señalan la muerte, como las proteasas, lipasas y DNasas dependientes de calcio, lo que da como resultado la muerte celular en el

núcleo isquémico, a esto se le suma el proceso de liberación de neurotransmisores como el glutamato que por falta de recaptación del mismo hay expresión aumentada del receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), que es un receptor controlado por niveles de magnesio a nivel extracelular y al perderse la concentración adecuada de magnesio a nivel extracelular por la isquemia hay un influjo de Ca aumentado, lo que contribuye a la muerte celular. Adicionalmente hay un incremento de más de 18 veces más de los receptores ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxa- zolpropiónico (AMPA) de calcio, que son activados como respuesta a la mayor cantidad de glutamato extracelular. Existen varios mecanismos diferentes de oclusión vascular que ocasionan la isquemia y muchas enfermedades que pueden ser base de esta. (17,18,19,20)

Posterior a la lesión primaria se produce el estrés oxidativo/nitrosativo pues la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y especies reactivas del nitrógeno se acumulan superando la capacidad endógena de los sistemas de defensa antioxidantes, después del accidente cerebral isquémico, el agotamiento de energía conduce a la acidosis en las neuronas por la acumulación del ácido láctico, con el aumento de superóxido y peróxido de hidrógeno, con una estimulación en la peroxidación de lípidos por la activación de hidroperóxidos diénicos, estos hidroperóxidos conducen a la formación de 4-hidroxinonenal (4HNE) a partir de ácidos grasos omega 6 estos 4HNE y otros productos de la peroxidación lipídica como el malondialdehído (MDA) y la acroleína, son marcadores de estrés oxidativo que favorecen la apoptosis al lesionar la proteínas y dañar el ADN, con lo cual se incrementa el proceso de autofagia y el área de isquemia. La fosfolipasa A2 (PLA2) es otro contribuyente en la peroxidación lipídica que puede conducir a la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana y la liberación de ácidos grasos libres. A una alta concentración de ROS, los peróxidos de lípidos se forman y se degradan en aldehídos activos, que pueden unirse a proteínas o ácidos nucleicos y causar daño neuronal (18,21).

El daño termina de aumentarse cuando en señal de reparación del ADN, activa la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), esta polimerasa repara a través del consumo de β-nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+), lo que finalmente conlleva al deterioro de los procesos dependientes de NAD+, incluída la respiración mitocondrial, lo que lleva a la inanición de ATP y finalmente a la muerte neuronal (18).

Las ROS también aumentan la expresión de los genes proinflamatorios como el factor nuclear kappa B (NFkB), el factor regulador de interferón 1 (IRF 1), el factor 1 inducible por hipoxia (HIF 1) y STAT3. Por lo tanto, estos factores inflamatorios aumentan la expresión de citoquinas y también de moléculas de adhesión, necesarias para la migración de células de la respuesta inmune, que estarían involucradas en la lesión secundaria, donde el estado inflamatorio aparte de generar apoptosis y necrosis, también está involucrado en los procesos de remodelación y formación de cicatrices gliales acompañadas de fagocitosis de desechos celulares que finalmente es esencial para la curación efectiva del daño tisular(18, 22).

Esta inflamación dañina aguda se resuelve en 1 semana después del establecimiento del ictus, el cual es inequívocamente demostrado por el número disminuido de neutrófilos infiltrantes y

macrófagos. Durante esta etapa persistirá la infiltración mieloide, ahora con una caracterizada preponderancia de linfocitos T, lo cual les otorga una directa relación en el proceso de reparación (19).

Al arribo de estos al tejido neural, se activan linfocitos residentes, los cuales se encargarán del proceso de reparación que ocurre en la zona de penumbra, la cual requiere una modulación sináptica, la reconstrucción del sistema nervioso central y el crecimiento axonal con desmielinización, para esto las neuronas peri-infarto deben adquirir habilidades reparativas (19).

Las citoquinas inflamatorias y las DAMPs son tenidas en cuenta como parte importante del proceso de reparación después del ictus isquémico, entre las citoquinas anteriormente mencionadas se encuentran factor de Necrosis Tumoral (FNT) la cual es necesaria para la remodelación de matriz en la recuperación del ictus y la supervivencia neuronal (19).

IL-1b promueve el crecimiento axonal y la reconstrucción, IL-6 activa el transductor de señales y el activador de transcripción 3, el cual es importante para la reconstrucción cerebral y la angiogénesis a largo término en el ictus, la producción de IL-33 promueve los efectos antiinflamatorios en la isquemia cerebral y potencia las funciones de los linfocitos T reguladores para la recuperación del ictus (19).

Tras el accidente isquémico, las neuronas maduras desaparecen en pocos días debido a la apoptosis / necrosis y los déficits neurológicos pueden causar discapacidad permanente en pacientes con accidente cerebrovascular. Sin embargo, tras el descubrimiento de que las células madre / progenitoras neurales (NSPC) están presentes incluso en el sistema nervioso central (SNC) adulto, existe la esperanza de que la regeneración/reparación se puede lograr en pacientes con accidente cerebrovascular utilizando terapias basadas en células madre.[37] Antes de 1960, la neurogénesis era un concepto inimaginable, a pesar de 45 años de observaciones soportando este fenómeno revolucionario, muchos científicos rechazaron esta noción hasta que evidencia en el siglo 20 establece que la generación neuronal a largo plazo ocurre en el cerebro mamífero adulto (17).

3.5. Historia

En la siguiente línea de tiempo se describen sucesos importantes sobre el estudio y la utilización de células madre en el ámbito medico – científico a lo largo de la historia.

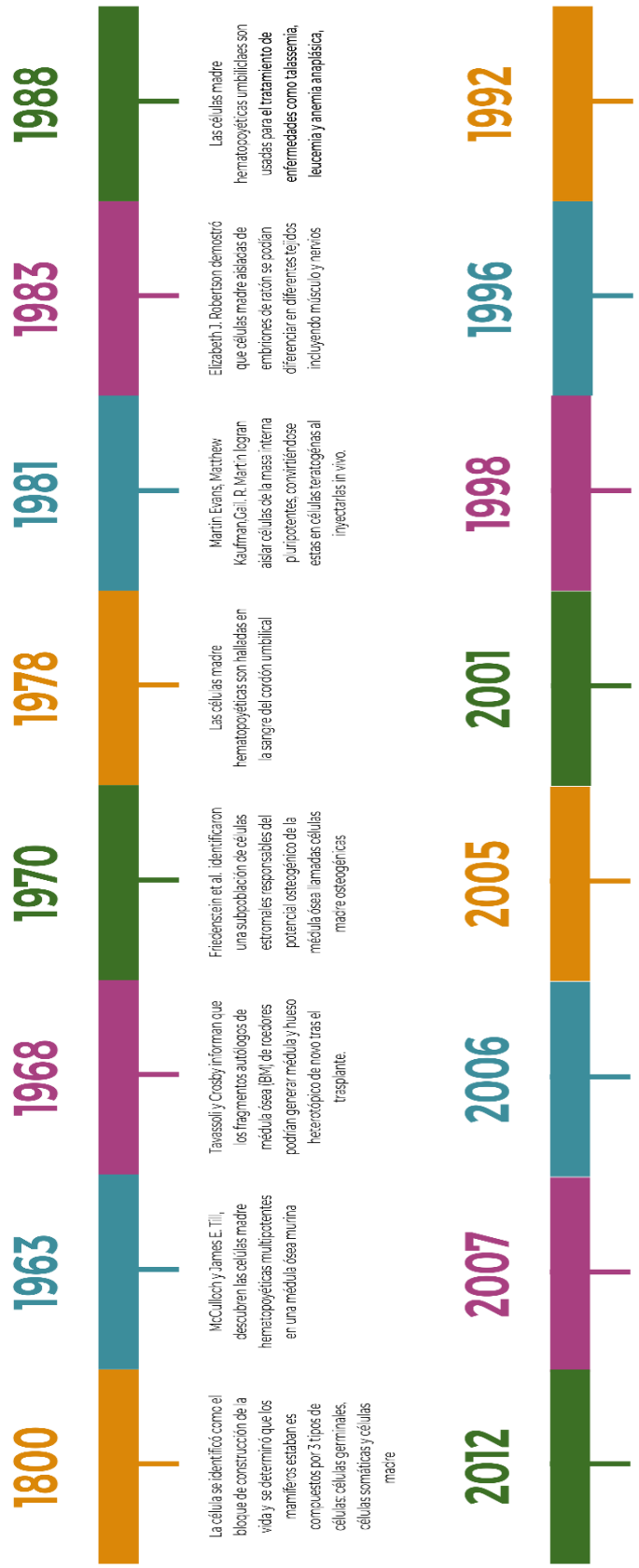


Fig. 5. Línea de tiempo sobre el estudio de Células Madre a lo largo de la historia. (23,24,25,26,27)

3.6.Células Madre

Las células madre son células con capacidad de autorrenovación y de diferenciación en varios tipos de células especializadas. Son fundamentales en el desarrollo embrionario normal, y en la regeneración y mantenimiento de los tejidos adultos. Existen diferentes tipos de células madre, incluyendo células madre embrionarias, células madre adultas y células madre inducidas, cada una con diferentes propiedades y aplicaciones clínicas potenciales. Las células madre se han utilizado en una amplia variedad de aplicaciones clínicas, incluyendo el tratamiento de enfermedades degenerativas, hereditarias y lesiones traumáticas. (28)

3.6.1. Células Madre Neuronales

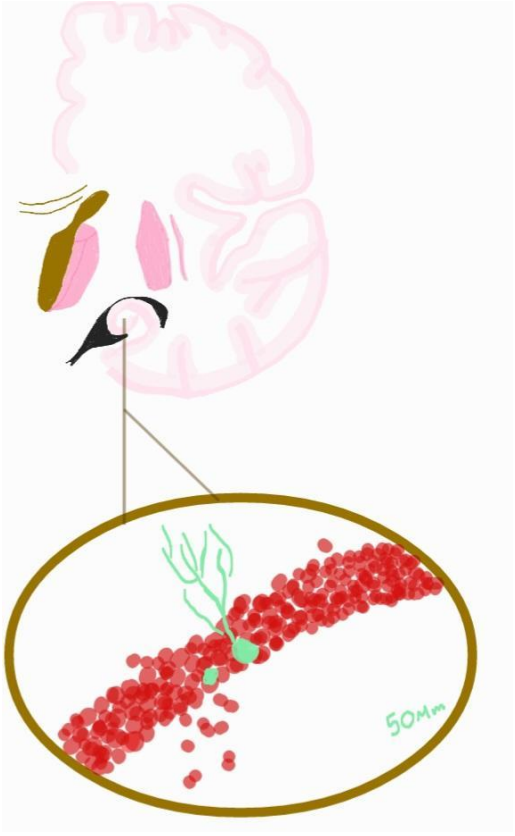
- **Células del sistema subventricular (SVZ):** Se ha propuesto que estas células tienen potencial para migrar hacia regiones lesionadas después de un accidente cerebrovascular isquémico. Entre las células objetivo de este estudio están los astrocitos de la zona subventricular, pues se ha visto que en el desarrollo embrionario las células neuroepiteliales dan lugar a la glía radial, esta se convierte en varios tipos de glía, incluídos astrocitos de la zona subventricular, células ependimarias y células precursoras de oligodendrocitos. Debido a que pueden funcionar como "células madres neurales pluripotenciales" (NSPC), se ha propuesto que las NSPC con características gliales pueden ser una fuente de regeneración del SNC (29).

  Los astrocitos SVZ son una fuente candidata para NSPC que contribuyen a la reparación neural después de un accidente cerebrovascular isquémico. Los astrocitos SVZ se encuentran en regiones perivasculares de la SVZ, y migran hacia regiones lesionadas después de la isquemia, como astrocitos reactivos que se derivan de las células neuroepiteliales, estos se han descrito en áreas peri-isquémicas después de un ictus y se identifican por la expresión de nestina+/(GFAP+) proteína verde fluorescente, sin embargo, la capacidad migratoria y la actividad generadora de neuronas de las NSPC derivadas de SVZ es limitada. Otras células que se han propuesto como NSPC en la SVZ son las células ependimarias, las cuales son una población de células madre que se encuentran en las paredes del ventrículo lateral (29).

  Se ha estudiado la actividad similar a las NSPC de estas células, encontrando su diferenciación en varios linajes neuronales, incluidas neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, en condiciones patológicas, como el accidente cerebrovascular post isquémico. Histológicamente, las leptomeninges se extienden hacia la pared ventricular donde se conectan con las células ependimarias. Por lo tanto, las iNSPC piales y las células madre ependimarias pueden tener rasgos similares. Sin embargo, se han encontrado que las iNSPC piales no tenían las estructuras típicas de las células ependimarias, como gotitas de

lípidos, microvellosidades y cilios. Estos hallazgos indican que las iNSPC son una población de células madre distinta (29).

En modelos de infarto cortical en ratones se genera una discordancia con lo propuesto anteriormente pues estas NSPC marcadas con proteína verde fluorescente en la zona subventricular no migran al área isquémica, con lo cual se plantea que las NSPC inducidas por isquemia (iNSPC) se originan, al menos en parte, dentro de la corteza cerebral propiamente, esto demostrado por experimentos que muestran células madre inducidas por la isquemia (iNSPC) las cuales se desarrollan dentro del núcleo isquémico en lugar de desarrollarse en áreas peri isquémicas, además las iNSPC Nestina+ dentro del núcleo isquémico no expresan GFAP (30, 31).



Neurogénesis en la zona subgranular del giro dentado

- **Angiogénesis y neurogénesis**

Por lo que respecta a la neurogénesis en la zona subgranular del giro dentado, esta toma lugar bajo un microambiente angiogénico que soportaría el desarrollo de este sistema cerebral vascular. (32).

El ictus induce nuevos vasos funcionales en los límites isquémicos, los cuales son permeables y disminuyen las fugas de estos a medida que maduran. La angiogénesis es un proceso de múltiples pasos que involucran la proliferación endotelial, la migración, la formación de tubos g más anastomosis, esta tiene lugar de 3 a 4 días después del stroke en cerebros con isquemia en adultos humanos (32).

El acoplamiento de neurogénesis y angiogénesis se da a través mecanismos como la interacción de las células madre con los vasos de la zona subventricular a través del bloqueo del receptor de laminina α6β1 integrina, con la laminina de los vasos de la SVZ, pues esto incrementa la proliferación de células progenitoras neurales en cerebros murinos, esta hipótesis puede ser aprobada por el bloqueo de Tie2 con anticuerpos anti-Tie2 y el bloqueo de la angiogénesis por parte de endostatinas que finalmente bloquean la neurogénesis (32).

La acción de las células endoteliales en la migración a la zona isquémica se ha visto mediada por la secreción de factor 11α el cual interactúa con el receptor cxcr4 en los neuroblastos y la expresión de quimiocina 1α del factor derivado del estroma, esto promueve la migración de los neuroblastos (32).

También se ha visto que las células endoteliales secretan MMP2 que media la migración y MMP9 que media la motilidad de los neuroblastos para permitirles llegar a la zona de isquemia. En cultivos sometidos a estimulación por eritropoyetina se ha visto que hay un incremento de la secreción de este factor por parte de las células endoteliales (32).

Factores como VEGF y VEGF2 son factores que pueden estar involucrados en la neurogénesis y en la angiogénesis, esto sustentado por experimentos que muestran que la infusión ventricular de VEGF incrementa la neurogénesis en la zona subventricular y subgranular del giro dentado (32).

Las células neurales progenitoras también inducen la angiogénesis, estas expresan angiopoyetina 2, VEGFR2, factor de crecimiento fibroblástico lo cual se ha relacionado con la promoción de la angiogénesis (32).

Hay maneras de usar este incremento transitorio en la permeabilidad vascular como manera de detectar la formación de nuevos vasos, siendo posible cuantificar esta a través de técnicas como MRI, TI, índices de transferencia cerebro a sangre, constantes de agentes extrínsecos, como el gadolinio y el dietileno triamina ácido penta-acético (DTPA), también como técnicas intrínsecas de contraste-magnetización. El flujo cerebral sanguíneo se puede mesurar con una medición por perfusión de RMN (32).

- **Células madre inducidas en el tejido cerebral post- isquémico.**

En estudios en animales se ha podido demostrar que en cerebros de ratones sometidos a deprivación de oxígeno-glucosa, los pericitos tienen capacidad de desdiferenciarse en células madre, demostrado por un cambio fenotípico a través de una transición mesenquimal-epitelial (MET), específicamente localizada en áreas post ictus después de la reperfusión. Se ha demostrado que estas células progenitoras derivadas de pericitos no han podido encontrarse en cerebros de ratones adultos, que no se hayan sometido a OGD (deprivación de oxígeno y glucosa) y también se ha demostrado que sin el soporte adecuado se genera la muerte celular de estas células iPSC, lo que sugiere que la terapia en el futuro debe estar enfocada en la administración de factores que regulan el destino de las iSC como la proliferación celular, la diferenciación, la supervivencia y migración celular. (33)

- **Origen de las células madre neurales inducidas intraparenquimatosas**.

Por la relación a su origen mesodérmico se ha sugerido que las MSC son células adventicias y precursoras de pericitos. También se ha especulado que las MSC comparten espacio con los pericitos, pero estudios más recientes demuestran que células periarteriales que expresan marcadores de pericitos NG2+, provienen de células Gli1+ periarteriales, estas células aisladas son capaces de expresar marcadores de MSC y posteriormente diferenciarse en células de tejido mesodérmico (33)

Estos experimentos fueron hechos con células de la mesénquima dental, la cuales mostraron diferenciación neuronal medidas a través de la estimulación con Ascl1 y (AS y Ascl1) (34-34).

La desdiferenciación de los pericitos a células madre neurales, puede darse al someter estas células a un medio condicionado con Ascl1 y AS, solo si Ascl1 es combinada con el factor Sox2 (34).

Hay heterogeneidad de los pericitos en su competencia para lograr la reprogramación, esto está relacionado con la respuesta de estos a AS, pues grupos expresaron diversos genes clásicos de pericitos como PDGFR, CAVI, dcn. Otros pericitos se asociaron con genes más específicos como ANGPT1, APOE, LEPR (34).

De estos últimos, se vio que para que ocurra el proceso de neurogénesis completo tras la estimulación por AS, están involucrados unos genes switch como lo son NOG, LEFTY2, DKK1 y NOTCH2 en fases tempranas de la reprogramación por AS, los cuales transitoriamente adquieren un estado de célula madre neural (34).

En un experimento se reporta por primera vez iSC aisladas del cerebro humano después del ictus. Las células multipotentes inducidas se obtuvieron posterior al análisis con inmunohistoquímica de un cerebro de paciente de 79 años sometida a una lobectomía parcial descompresiva después de padecer un ictus (34).

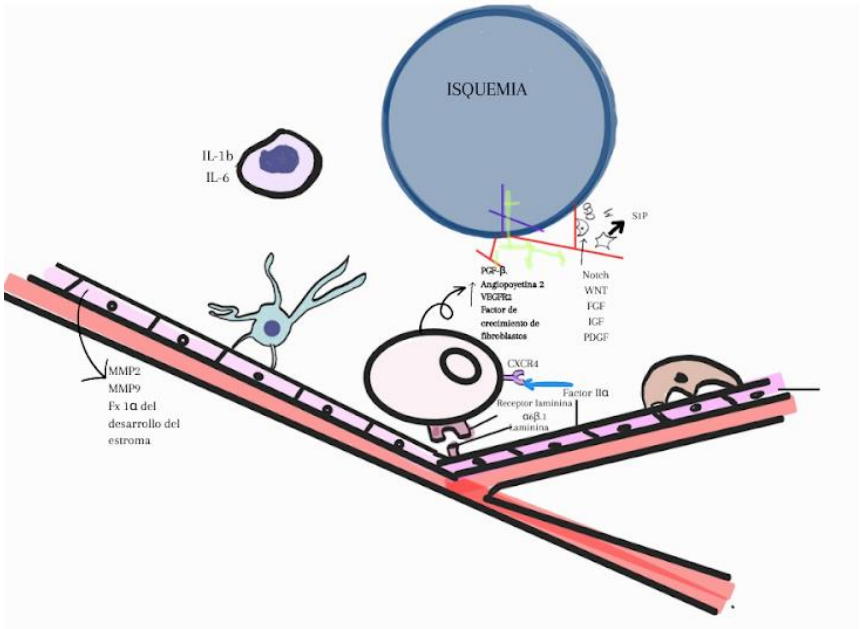
Estas se encontraron en regiones perivasculares del cerebro, por lo cual se asoció a las hipótesis de capacidad de neurogénesis de células ubicadas en el área post-isquémica, encontrando que estas células aisladas expresaban Sox2, c-myc y Klf4 y al someterse a medios de diferenciación in vitro, lograron diferenciarse en múltiples células, incluidas neuronas (36).

En ratones se ha investigado el origen de las células supervivientes tras la isquemia como lo son células multipotentes, identificadas por la expresión del marcador Nestina+. Se demostró que estas células que expresaban nestina estaban en la periferia de los vasos sanguíneos y coexpresaban marcadores de pericitos neurales como aSMA y NG2. Lo cual propone a los pericitos como células progenitoras neurales. (36)

Estas se derivan no solo del mesodermo, sino también de la cresta neural, pues se encuentran positivos marcadores Sox9 y Slug, que confirman que estas células multipotentes inducidas son progenie de las células de cresta neural. Estos hallazgos y la baja expresión de factores relacionados con marcadores del neuroepitelio coinciden con que estas iSC son células derivadas (36).

3.6.2. Administración de células como terapia en el ictus.

4.



El uso de terapia con células madre promueve la neurogénesis a través de diferentes vías, en el caso de MSC con marcador SSE-3+, estas se dirigen al sitio de la lesión a través del S1P (esfingosina-1-fosfato), donde ejercerán funciones de inmudomodulación y reparación. En el sitio de penumbra la deprivación oxígeno glucosa será el estímulo necesario para generar un cambio fenotípico con consecuente desdiferenciación por parte de los pericitos y un proceso de neuroproliferación través de las vías NOTCH, WNT, FGF-2, IGF, PDGF, estimulado por los procesos de angiogénesis, estos estímulos ocurren en sinergia con la estimulación de la neurogénesis en el área subventricular y subgranular que migrarán al sitio de isquemia a través de le secreción epitelial de MMP-2 y el factor de secreción IIα al unirse al receptor CXCR4 en las células neurales; y MMP-9 que estimula la motilidad de células madre del área subventricular y subgranular para llegar al sitio de la isquemia, el crecimiento axonal en el sitio de penumbra estará guíado por el estímulo angiogénico, Las células madre transplantadas darán este soporte angiogénico e inmunomodulador necesario para la promoción y mantenimiento de estos procesos, finalmente la neuroinmumodulación se dará a través de la expresión de factores como IL-1b que promueve el crecimiento axonal e IL-6 que media procesos de reconstrucción cerebral y angiogénesis.

La administración sistémica de células madre también puede modificar la respuesta inmune al modificar la producción de citoquinas (37).

La inflamación conduce a la activación microglía local, inhibiendo la neurogénesis endógena y suprimiendo el crecimiento y supervivencia de las células trasplantadas. Por otro lado, la inflamación también activa la reparación local, facilitando la localización, crecimiento, integración y supervivencia de células trasplantadas después de una lesión aguda (37).

Hasta ahora, drogas neuroprotectoras y neuro restauradoras, con diana en pasos simples en la cascada de la isquemia cerebral han fallado para lograr una mejoría significativa en los déficits neurológicos. Esto probablemente se relacione con la complejidad del ictus, sus procesos inflamación, apoptosis, necrosis y remodelación ocurriendo como un continuo (37).

4.4.1. Tipo de Stem Cells utilizadas en terapias post-stroke

- **Células troncales Neurales**

  El tratamiento con células troncales neurales en ensayos preclínicos ha mostrado la capacidad de neurorregeneración, pues al inyectar en el sitio de la lesión estás células 4 horas después de la injuria isquémica, demostraron el mantenimiento de la memoria normal en contraste con los modelos murinos que no recibieron tratamiento, en los que se demostró deterioro severo de la memoria (38).

En ratones tratados 72 horas después de la lesión mostraron una recuperación parcial de la función de la memoria. Estos datos sugieren que una intervención puede ser efectiva incluso cuando se administra tarde, después de que la tormenta inflamatoria y apoptótica haya pasado (38).

- **MSC**

Son células de origen mesodérmico que pueden ser extraídas de diferentes tejidos, incluyendo sangre de cordón umbilical, tejido adiposo, médula ósea, pulpa dental e inclusive se pueden encontrar en sangre periférica. Desde el momento de su descripción, estas células han obtenido atención por su potencial como alternativa terapéutica para el manejo de enfermedades caracterizadas por la pérdida aguda o crónica de tejidos. En 2006 una comisión de la sociedad internacional de citoterapia propuso unos criterios con la intención de unificar las condiciones de trabajo con estas células, que incluyen el potencial de diferenciación multilinaje y expresión de un inmunofenotipo caracterizado por expresión de marcadores que comprenden CD73, CD90 y CD105, en ausencia de marcadores de linaje hematopoyético. Células que cumplan con estos criterios se han caracterizado principalmente como células de médula ósea y en una menor proporción en el tejido adiposo (39).

Entre los dos linajes existe una capacidad de proliferación y diferenciación comparable, sin embargo, las ADSC tienen varias ventajas para fines terapéuticos , incluyendo su menor senescencia en cultivo y mayor conservación del potencial de diferenciación, además de que son más abundantes que las BMSC, debido a que son especies celulares escasas en la médula ósea (1/100000 aproximadamente), mientras que en el tejido adiposo equivalen cerca del 2% de la población celular nucleada, diferencia que se potencia considerando la cantidad de tejido adiposo que con relativa facilidad puede obtenerse (40).

Entre las similitudes encontradas en las células MSC derivadas de la médula ósea y las MSC derivadas del tejido adiposo es que entre sus nichos yace poca o ninguna diferencia (41).

En las moléculas y proteínas que expresan se han descubierto más similitudes entre AD-MSC y WJSC (wharton jelly stem cells) del tejido placentario (42).

Se han encontrado células mesenquimales en el tejido adiposo con capacidad multipotencial. (41).

Estas células secretan gran cantidad de factores de matriz extracelular y un gran número de citocinas y factores de crecimiento, angiogénicos y antiapotopticos. (41).

Su uso gran utilidad terapéutica está propuesta en su función paracrina, pues estos factores secretados se hacen en cantidad bioactiva, de tal manera que la secreción se ve incrementada en condiciones de hipoxia, por lo cual se han probado en ensayos clínicos y preclínicos como una tecnología idónea por su capacidad de generar angiogénesis y

factores citoprotectores que inhiben la apoptosis, por su aumento de expresión de los factores de crecimiento endotelial vascular y fibroblástico, también expresan factor derivado de células estromales el cual se ha visto relacionado con la rápida movilización de células madre de médula ósea (41).

El papel que juegan estas células está dado por el mantenimiento de la homeostasis tisular, pues se ha demostrado que tienen control de respuesta inmunitaria, y su uso clínico se ha estimado como objetivo para el control de respuesta tanto auto génica, como alogénica, pues los procesos inflamatorios que median, son capaces de evadir la respuesta de injerto contra huésped. (41).

A parte de hacer un switch de respuesta inflamatoria, dada por la promoción de migración de células de respuesta inmune en estadios tempranos, como reducción de respuesta inflamatoria cuando lo cense necesario, tal como se ha demostrado en modelos de sepsis en ratones, median procesos de hematopoyesis y procesos de reparación osteoblástica (38)

La posibilidad de diferenciar SC de médula ósea (MO) en un fenotipo neuroglial (células progenitoras neurogliales capaces de dar lugar tanto a células gliales como neuronales diferenciadas) sería un paso importante hacia la terapia celular de pacientes afectados por enfermedades (38).

Las células antes del tratamiento con una forma típica de MSC mostraron después del tratamiento un cambio morfológico claro, algunos autores no pudieron obtener la transdiferenciación de BM SC in vivo, pero “su falla podría deberse a diferencias en los protocolos experimentales" (38).

El co-cultivo de BMSC con EGF, BDNF, células mesencefálicas o estriadas fetales durante 1 a 2 semanas han mostrado que el 0,5-1% de células expresa el marcador de células madre neuroepiteliales como es la nestina, Neu N y GFAP como marcador glial, al hacerse experimentos con MSC in vitro para transformarlas en neuronas, las MSC fueron sometidas a cultivos con componentes como h-mercaptoetanol [BME], o dimetilsulfóxido [DMSO] más hidroxianisol butilado con el resultado que en cuestión de horas casi el 80% de estas células se habían diferenciado, expresando marcadores específicos como la enolasa neuro específica, Neu N, neurofilamento-M (NF-M) y Tau. En una investigación de Woodbry et al concluyen que pueden ser efecto del estrés tóxico que sufren las células al estar sometidas a este medio (38, 43).

Por lo cual plantean probar este cambio fenotípico a través de la capacidad de excitabilidad y de disparar potenciales de acción desarrollado por estas células para determinar su verdadera capacidad de neurogénesis, esto también medido por la capacidad que pudiesen tener de comunicarse con otras células por medio de neurotransmisores con la sinapsis, al cumplir estos criterios se probaría que este cambio fenotípico es funcional. Una vez transformadas, estas se someten a experimentos electrofisiológicos que muestran que los potenciales en reposo son más altos que los de las neuronas funcionales normales. La elevación de la respuesta al calcio inducida por el glutamato o el tampón alto en K+ fue

lenta o tardía en estas células comparada con la respuesta normal en las neuronas, además no se identificó el establecimiento de una polaridad neuronal y la capacidad de realizar sinapsis. (38, 43).

Actualmente existe la posibilidad que las células encontradas en esos experimentos fueran células Muse, pues la eficiencia de la diferenciación en BMMNC generalmente no es alto, lo que sugiere que este fenómeno depende de esta pequeña subpoblación celular (44).

- **BMMNSC**

Al implantarse células madre mononucleares de médula ósea han descubierto que quienes recibieron células con marcadores de CD34+, mostraban un mayor beneficio que los que recibieron BMMNC CD34- (45).

Pues estas células CD34+ se relacionan con un aumento de la angiogénesis perilesional y neurogénesis subsecuente, en pacientes que muestran una mejoría en la recuperación funcional y reducción del tamaño del infarto (46, 47).

- **CD34+**

Una variedad de células madre se han investigado en este contexto incluyendo las células CD34+, las cuales son un subset de células de médula ósea mononucleares que actúan como fuente principal de precursores hematopoyéticos y endoteliales, su beneficio en la terapia de células madre se ha estudiado en relación a la movilización periférica desde la médula ósea que presentan estas células cuando ocurre un accidente cerebrovascular. Estas células viajan rápidamente hacia el sitio de isquemia y allí liberan factores de crecimiento que ayudan a iniciar y propagar la angiogénesis (48).

Han podido determinar que la movilización periférica de células CD34+ se ha relacionado directamente con una recuperación neurológica y funcional, encontrando que la movilización de células madre en pacientes con ictus isquémico es semejante a pacientes aplásicos condicionados con G-CSF, con mayor movilización en relación a pacientes no trombolizados, aun así los resultados de la movilización periférica por sí sola no supera los resultados de pacientes que reciben el tratamiento estipulado con activador tisular de plasminógeno (37).

El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) se ha usado en ensayos para evaluar la movilización de CD34+ en pacientes con ictus, con los cuales se demostró la seguridad de su uso y la reducción del volumen de la lesión detectado por RMN (49).

Es importante resaltar que BMMNC contiene un ~1% de células CD34 aún no se sabe que fracción contribuye en la recuperación (49).

Adicionalmente a la angiogénesis generada por estas células, también hay una disminución en los niveles de MMP-2 en relación con la cantidad de CD34+ transplantadas los niveles de MMP-2 aumentan en la fase subaguda del accidente cerebrovascular y se asocian con

una apertura retrasada de la BHE. La inhibición temprana de la MMP reduce el volumen isquémico sin comprometer los efectos beneficiosos de la plasticidad de la matriz, que promueve la restauración de BBB y la angiogénesis a largo término. Factores como PDGF-B, VEGF también se correlacionan de manera positiva con el nivel de células transplantadas, lo que también potencia los procesos de angiogénesis, neurogénesis y se ha visto relacionado con un mejor estatus funcional a largo plazo (50, 51).

- **Muse**

  Las células musen son células madre reparadoras endógenas que residen en la médula ósea y constituyen ≈0,03 % de la fracción de células mononucleadas en la cavidad de la médula ósea. 0,01% a 0,2% (52).

  Estas células son aisladas de manera satisfactoria de células madre de tejido adiposo 2-10%, de la médula ósea en un 1-2%, o médula ósea fresca (52).

  El tejido adiposo es una fuente de células multipotentes con procedimientos mínimamente invasivos, en el lipoaspirado subcutáneo se pueden encontrar el 60-90% de las células Muse tratadas con estrés celular severo (53).

  Se integraron células MSC en tejido de ratón con stroke en fase subaguda, evidenciándose adecuada integración a tejidos y posterior expresión de MAP-2 (proteína asociada a microtubulo 2), calbindina, y núcleo neuronal (NeuN) siendo proteínas neuronales específicas (52).

  Una vez movilizadas desde la médula ósea hacia la sangre periférica, las células Muse endógenas y exógenas (en el caso del trasplante) se dirigen al sitio de la lesión a través del sistema del receptor 2 de esfingosina-1-fosfato-S1P (52).

  Estas células se han caracterizado por presentar una naturaleza tolerante al estrés, a través de la sobreexpresión del factor CXCL2, lo que permite que estas células sobrevivan al ambiente hostil del tejido dañado, su capacidad inmunomoduladora adicional permite el uso seguro de estas células como aloinjertos o xenoinjertos permitiéndoles escapar de las células inmunitarias del huésped, lo que les permite hospedarse en el sitio del dañado y además en su pluripotencialidad no presentan potencial teratógeno (53).

- **Obtención de células Muse**

  La mayoría de MSC son positivas para el marcador CD105, para purificar estas células Muse de las células mesenquimales es suficiente aislar aquellas que presenten el marcador de superficie SSEA-3 (53).

Beneficio

El beneficio en estas células para el tratamiento del ictus se ha propuesto en su capacidad antioxidativa y antiapotóptica mediada por la sobreexpresión de SOD2 y ALDH1A2 la cual es

una enzima crítica para ciertos procesos y detoxificación, también se resalta su capacidad de pluripotencia, demostrada por su potencial de diferenciación triblástica. Cabe resaltar que esta no se ha podido demostrar in vivo a diferencia de lo que muestran las iPSC y ES (53).

Una de las funciones importantes caracterizadas de estas células es la caracterización del secretoma de estas células para entender la fisiología de las mismas, pues parecen secretar factores que les confieren la capacidad de mantenerse como células troncales, también les permite mostrar capacidad de remodelación de matriz y manejo de la oxidorreducción (52).

Características adicionales señalan que el 40%-60% de estas células pueden formar clusters M, con expresión de marcadores Oct3/4, Sox2 y Nanog, 50-100 veces más altos que en las células Muse que solo son adherentes (44).

Se han encontrado límites de proliferación, cuando estos clusters alcanzan 70-150µm en diámetro, su crecimiento se enlentece (44).

- **Células madre de pulpa dental**

Estas células pueden secretar varios factores neurotróficos como lo son la neurotrofina 3, el factor neurotrófico derivado de cerebro y el factor de crecimiento endotelial vascular, los cuales promueven la supervivencia neuronal, la proliferación, la diferenciación y la migración (54).

En comparación con BM-MSC estas células se pueden obtener de una manera menos invasiva, se expanden de una manera más fácil y tienen un efecto inmunosupresivo más potente a través de la inhibición de las respuestas de los linfocitos T activados, lo que los hace atractivos para usar en el trasplante alogénico. En experimentos en ratones se ha visto que una médula espinal completamente transecada tratada en un ensayo preclínico de manera comparativa con BM-MSC y DPSC, estas últimas mostraron mejores resultados en la recuperación de la función locomotora (54).

Estas células madre no muestran potencial tumorgénico, tanto así que se han estudiado como células con capacidad de diferenciarse en células neurales dopaminérgicas. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con controles se está llevando a cabo con estas células, aún sin resultados. (54, 55)

DPSC protegen las células neurales del estrés oxidativo al disminuir la producción de ROS inducida por OGD y modulan sistema inmunitario al inhibir la activación de las células T y aumentar la apoptosis de las células T CD3 (18)

5. METODOLOGÍA

Inicialmente se realizó una búsqueda en las bases de datos EMBASE y PROQUEST, en las cuales se usó las palabras claves “Stem Cells” y “Stroke”, lo anterior arrojó un total de 1209

artículos, de los cuales 31 artículos se encontraban repetidos. Se realizó una selección a través de los títulos, en la cual se excluyeron 212 artículos los cuales no manejaban células madre de manera terapéutica y 253 los cuales se hacían referencia a otras patologías diferentes al ACVi.

Posteriormente a dicha exclusión, se obtuvo un total de 713 artículos, de los cuales se realizó una segunda revisión por títulos descartando 457 ya que no cumplían criterios de inclusión. De los 256 artículos restantes, se realizó una selección basada en los resúmenes, en la cual se descartaron 234 artículos ya que no eran ensayos clínicos. Finalmente, se seleccionaron 22 artículos, los cuales fueron completamente revisados descartando 15 ya que estos estudios no incluían controles.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados después del 2010
- Artículos que manejen células madre, de manera terapéutica en el ictus
- Ensayos clínicos que incluyan el uso de células madre en ictus, que incluyan resultados y limitaciones del estudio

Criterios de exclusión

- Artículos publicados antes del 2010
- Artículos que omitan datos en los resultados
- Artículos que incluyen células madre en el manejo de otras patologías, en relación a otra etiología IAM, Alzheimer, Parkinson, o de uso en otros órganos diferentes a cerebro.
- Artículos que incluyan población neonatal.

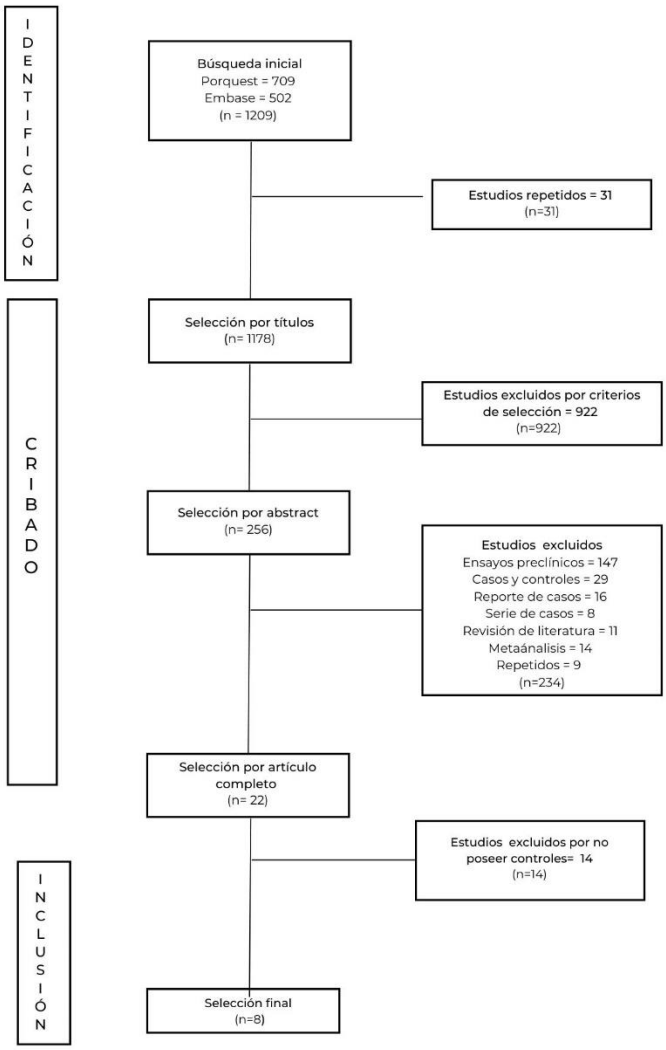


Figura 3. Resultados de búsqueda y selección de base de datos según PRISMA

6. RESULTADOS

Tabla 1. Tabla de resultados de ensayos de los ensayos clínicos que hicieron parte del es

Título del estudio	Autor	Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Dosis	Vía de administación	Tiempo de administración	Resultados
Final Results of Allogeneic Adipose Tissue–Derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Ischemic Stroke (AMASCIS): A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center, Pilot Clinical Trial/	Celis-Ruiz	2022	Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, control-placebo, en un solo centro, ensayo clínico piloto	Celulas madre mesenquimales	$10x10^6$/mL/kg	Inyección intravenosa	12 horas despúes del evento	Las medias ponderadas de los scores NIHSS a los 3 meses fue de 5.5 en ambos brazos de tratamiento y al mes 24, los pacientes tratados con AD-MSC mostraron scores medios no significativamente inferiores 3 [3-6,75] vs 7 [0-12,5] en comparación al grupo placebo. En un análisis de los biomarcadores séricos mostró valores de BDNF en otras medidas de tiempo 7 días y 3 meses, como sea el incremento de los valores de BDNF se observó en el grupo placebo mientras que en el grupo AD-MSC disminuyeron y esta tendencia fue significativa (P = 0.014)aunque no hay diferencias significativas en los niveles de los otros marcadores estudiados VEGF, MMP-9 y EV
Intra-Arterial Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation Correlates With GM-CSF, PDGF-BB, and MMP-2 Serum Levels in Stroke Patients: Results From a Clinical Trial 10.1161/STROKEAHA.112.659409	Moniche F	2012	Ensayo clínico controlado de fase I/II, no aleatorizado simple ciego (evaluador de resultados).	Celulas madre mesenquimales	una media de 2,17 × 106 BM-MNC por kilogramo y 47 363 células CD34+ por kilogramo	inyección Intraarterial	Los primeros 5 a 9 días después del evento	Índice de Barthel a un mes después del transplante con una mejoría significaiva respecto al placebo (r=0.57, P=0.09)
Autologous Mesenchymal Stem Cells in Chronic Stroke	Ashu Bhasin	2011	Estudio clínico controlado experimental no aleatorizado	Células madre mesenquimales	50 a 60 x 10 6 células	Inyección intravenosa	Tres meses posterior al evento	No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de FM y mBI después de la terapia (8 semanas: p = 0,87, t = 0,161 y p = 0,95, t = 0,065, respectivamente) y en el seguimiento (p = 0,65 y p = 0,75, respectivamente)..
A Long-Term Follow-Up Study of Intravenous Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Ischemic Stroke	Jlin Soon Lee	2010	Estudio clínico abierto, observacional y ciego fase I, no aleatorizado	Células madre mesenquimales	5 x 10 7 células	Inyección intravenosa	Los primeros 7 días posterior al evento	En el grupo de control, 13 de 36 pacientes tuvieron un rango negativo, lo que indica un mejor resultado funcional para cada paciente, mientras que 21 pacientes tuvieron un rango positivo (es decir, un peor resultado; p = 0 .681). En el grupo de MSC, 11 de 16 pacientes tenían un rango negativo, mientras que solo cuatro pacientes tenían un rango positivo. Tendía a haber más pacientes con mejores resultados que con peores resultados en el grupo de células madre mesenquimales (p = 0,051). Además, la proporción de pacientes con mRS 0–3 aumentó en el grupo de MSC (p = 0,046), pero no en el grupo de control (p = 0,257).

Título del estudio	Autor	Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Dosis	Vía de administación	Tiempo de administración	Resultados
Phase I/II randomized controlled trial of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for chronic stroke	Kam Sze Tsang	2017	Estudio Clínico Aleatorizado Controlado Doble Ciego	Células madre Mesenquimales	8.54 × 10 5 Celulas por kg	Inyección Intravenosa	Un año después deñ evento	No se registraron eventos adversos en el momento de la administración, ni se observaron signos de desarrollo de tumores de novo entre los pacientes después de monitorearlos durante un año después de la terapia con MSC. Se evidenciaron la neurorestauración y la mejora clínica en términos del índice de Barthel modificado (P=0.03), la medida de independencia funcional (P=0.03) y la escala de resultado ampliado de Glasgow (P=0.05) en los pacientes que recibieron la terapia con MSC en comparación con los que recibieron placebos.
Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Stem Cell Therapy for Ischemic Stroke A Multicentric, Randomized Trial	Kameshwar Prasad	2014	Estudio Clínico Fase 2, Simple Ciego, Multicentrico, abierto con evaluador cegado	Células madre mesenquimales	280,75 millones celulas (que contenian que contienian de 2,9 millones de celulas CD34)	Inyección Intravenosa	Entre 7 a 30 días después delevento	Cincuenta y ocho pacientes recibieron una media de 280.75 millones de células madre mesenquimales (BMSCs, por sus siglas en inglés) en una mediana de 18.5 días después del inicio del accidente cerebrovascular. No hubo diferencia significativa entre el grupo de BMSCs y el grupo de control en cuanto a la puntuación del Índice de Barthel (63.1 frente a 63.6; P=0.92), el análisis de cambio en la escala modificada de Rankin (P=0.53) o una puntuación >3 (47.5% frente a 49.2%; P=0.85), la puntuación NIHSS (6.3 frente a 7.0; P=0.53), el cambio en el volumen de infarto (-11.1 frente a -7.36; P=0.63) en el día 180. Los eventos adversos también fueron similares en ambos grupos.
Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	David C Hess	2017	Estudio clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, placebo-controles	Células madre adultas multipotentes	1200 millones de células	Infusión intravenosa	36 horas posterior al evento	No hubo diferencia en la recuperación global del accidente cerebrovascular a los 90 días entre los brazos (p=0,21) o en el año 1 (p=0·22).
Intracerebral Implantation of Autologous Peripheral Blood Stem Cells in Stroke Patients: A Randomized Phase II Study	Chen D.	2014	Estudio fase 2, aleatorizado, un solo ciego (participante)	Células CD34+ circulantes	3-8x10^6 de células CD34+	Vía Intraparenquimatosa	6 meses posterior al evento	EMS y ESS hubo un aumento significativo al año entre el grupo que recibió PBSC con unos puntajes para EMS de 23.9±8.2 al inicio y al año de 30.5±8.8 en comparación con el grupo control que mostró un puntaje de base de 21.0±8.0 al año con un puntaje de 21.7±7.7 con un valor P: 0.009 y la escala ESS con un puntaje base de 69.3±7.8 a 76.1±8.1 al año, con el grupo control reportando un puntaje de base de 66.2±8.1 a los 12 meses de 67.1±7.6 con un valor de p: 0.005. respuesta de MEP positiva estado significativamente asociada con una mejor recuperación en los pacientes tratados con PBSC en comparación al grupo control que no mostró respuesta positiva en relación al MEP al recibir estimulación transcraneal

5.1. Análisis de resultados de estudios

Los resultados de los estudios clínicos presentados en la tabla proporcionan información valiosa sobre el uso de células madre en el tratamiento de pacientes con enfermedad cerebrovascular.

En general, los estudios muestran resultados mixtos en cuanto a la eficacia de la terapia con MSC en la mejora de los síntomas neurológicos y la recuperación funcional en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Los estudios de Celis-Ruiz; Ashu Bhasin; Kameshwar Prasad no encontraron diferencias significativas en la mejora clínica entre los grupos de tratamiento con MSC y placebo, lo que sugiere que la terapia con MSC puede no ser eficaz en algunos pacientes.

Sin embargo, los estudios de Moniche F; Jlin Soon Lee; Kam Sze Tsang; David C Hess y Chen D, informaron mejoras significativas en la recuperación funcional en los pacientes que recibieron terapia con MSC. Moniche F, encontró mejorías en el score de Barthel en el grupo de tratamiento con MSC en comparación con el grupo de placebo. Jlin Soon Lee, informó mejoras funcionales en pacientes con un área de infarto cerebral menor que recibieron terapia con MSC en comparación con el grupo de control que no recibió tratamiento. Kam Sze Tsang, encontró mejoras en la discapacidad motora y el deterioro cognitivo en pacientes que recibieron terapia con MSC en comparación con el grupo de placebo. David C Hess, informó una mejoría clínica e imagenológica en el grupo de tratamiento que recibió células madre CD34+. Chen D, inicialmente no encontró una eficacia primaria y secundaria en los pacientes tratados con células madre multipotentes. Sin embargo, al final del ensayo, se determinó que estos pacientes tuvieron un mejor resultado clínico en términos de discapacidad clínica en comparación con el grupo control.

Es importante tener en cuenta las diferencias en el diseño de los estudios, incluyendo el tamaño de la muestra, la fase del estudio, el tipo de administración y el tipo de células utilizadas. Además, la variabilidad en los resultados puede deberse a la variabilidad en la etiología y la gravedad de la enfermedad cerebrovascular de los pacientes, así como en el momento de la administración de la terapia con MSC.

En general, se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para evaluar la eficacia de la terapia con MSC en pacientes con enfermedad cerebrovascular. La comprensión de los mecanismos subyacentes de la acción de las células madre mesenquimales también puede ayudar a mejorar la eficacia de la terapia y a seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de ella.

5.2. Análisis de sesgos de riesgo de los ensayos del estudio

En general, todos los ensayos clínicos analizados presentan un bajo riesgo de sesgo en su diseño y ejecución. La aleatorización se realizó correctamente en todos los casos, lo que redujo el riesgo de sesgo en esta área. Además, los criterios de selección de pacientes y las intervenciones fueron claras y bien definidas, lo que también disminuyó el riesgo de sesgo en estas áreas.

En cuanto a la medición de resultados, tres de los ensayos clínicos presentan un bajo riesgo de sesgo y solo uno tiene un riesgo alto debido a que la realización de la estereotaxis no se mantuvo bajo evaluador ciego. Sin embargo, en tres de los cuatro estudios, no hubo sesgo en la falta de datos de los resultados. En cuanto a la selección del resultado informado, los cuatro estudios presentan un bajo riesgo de sesgo.

En resumen, todos los estudios fueron bien diseñados y ejecutados, lo que permitió que sus resultados fueran considerados confiables y válidos. Aunque uno de los estudios tuvo un riesgo alto en la medición de resultados, los demás aspectos de los cuatro estudios presentan un bajo riesgo de sesgo, lo que en general los hace confiables

7. DISCUSIÓN

Identificamos ocho ensayos clínicos controlados (5 aleatorizados y 3 no aleatorizados) los cuales involucraron 391 pacientes con ictus isquémico. En estos se puede analizar que el uso de células madre es una terapia segura con pocos efectos adversos asociados a su administración. Además, como ya se mencionó anteriormente, se asocia con resultados positivos en la mejoría clínica valorado a través de la escala de NIHSS; funcional a través de escalas como Índice de Barthel y Rankin Modificado; y hallazgos imagenológicos que fueron medidos en los pacientes en comparación a su estado de base al inicio de los estudios y con el placebo.

De los tres estudios cuya población eran pacientes con antecedente de ACVi mayor a 3 meses (crónico) con deterioro clínico y funcional establecido, se evidenció una mejoría clínica significativa en aquellos en los cuales se administró células madre por vía intraparenquimatosa en comparación con aquello que recibieron dicha terapia por vía intravenosa, esto puede deberse a que la administración por vía intravenosa genera reducción de la cantidad de células que llegan al sitio de la injuria cerebral, puesto que estas se quedan en su mayoría en los órganos de filtración periféricos como lo son el bazo, el hígado y el pulmón, por lo cual se reduce sustancialmente la cantidad de células que llegan a lugar injuria cerebral. También se debe tener en cuenta que el artículo de Chen 2014 utilizó células madre mesenquimales CD34+, las cuales fueron movilizadas a través del uso de un análogo de G-CSF, el cual por sí solo se ha relacionado con cierta mejoría en pacientes con ictus, la movilización adecuada de células CD34+ se puede medir a través la toma de valores de lactato deshidrogenasa (LDH), la cual indica valores adecuados cuando se reporta ≥ 462UI/L, convirtiendose en una herramienta que muestra beneficio costo-efectivo y de fácil acceso para acceder al uso de esta terapia(56), Así mismo, se ha demostrado que hasta un tercio de las células trasplantadas llegan al sitio de la lesión cuando se administran por vía intraparenquimatosa, mientras que por la vía en comparación no se tiene certeza de la cantidad de células que llegan al sitio diana, la hipótesis que apoya su uso se sustenta en el efecto paracrino que estas células ejercen al alojarse en órganos como el bazo (57,58). Además la notoria mejoría imagenológica en los ensayos clínicos que usan la vía intraparenquimatosa demuestran que existe crecimiento axonal en el tracto corticoespinal en pacientes del grupo que recibió la intervención, cosa que se confirma

posteriormente con una respuesta significativamente mayor en los potenciales motores evocador medidos en estos pacientes, estas hipótesis se demuestran en otros ensayos clínicos descartados de esta revisión por no cumplir criterios de inclusión (59, 60)

Los efectos adversos de la administración de células por vía intraparenquimatosa están relacionados con la aparición de gliosis y hemorragia intraparenquimatosa relacionada con la intervención, cosa que se ha podido reducir de manera segura al mínimo por un nuevo instrumento de microinyección intracerebral que puede dirigirse de manera específica a las áreas estratégicas que son objetivo de estudio (4).

Por otro lado, en los tres estudios (Son Lee 2010, Prasad 2014, Moniche F 2012) con pacientes con ACVi subagudo (7-30 días) se encontró mejoría clínica y funcional significativa en el seguimiento menor a seis meses en pacientes que recibieron tratamiento por vía intraarterial con células CD34 (Moniche F, 2012), pues una mejoría clínica significativa estuvo dada por una mayor cantidad de células madres CD34; adicionalmente se halló un aumento en el factor de crecimiento neural a los ocho días de instaurada la terapia en el grupo que recibió estas células. Mientras en la vía intravenosa se obtuvieron resultados discordantes en la intervención llevada a cabo por Son Lee 2010, dados por la diferencia en la distribución de pacientes entre el grupo placebo y el que recibe la intervención, pues la distribución de estos es desproporcionada, ubicándose la mayoría de pacientes en el grupo control, doblando en cantidad a los pacientes evaluados en el grupo intervenido. En cambio, en el estudio de Prasad 2014 la distribución de los grupos evaluados se hace de manera proporcionada, pudiendo demostrar resultados objetivos, medidos en proporciones equitativas.

Los dos estudios (Hess D 2017 y Celis-Ruiz 2022) en los cuales los pacientes recibieron terapia celular para el manejo agudo del ACVi, no encontraron mejoría significativa en comparación al grupo cotejado, que en los dos casos recibió terapia convencional, los reportes de Celis Ruiz 2022, estudio que se llevó a cabo con AD-MSC y Hess D 2017 quien usó células madre adultas multipotentes, usaron la vía intravenosa para la administración de las células, los resultados sin significancia pudieron relacionarse con la evidencia de alta calidad que respalda la eficacia y los desenlaces positivos del uso de terapias como lo son la trombólisis y trombectomía realizada en tiempos adecuados, adicionalmente en estos estudios se utilizó una vía de administración que tiene poca evidencia para generar una mejoría clínica y funcional

En lo que respecta a la cronicidad elegida por algunos autores para llevar a cabo los ensayos clínicos, a pesar que la evidencia en ensayos preclínicos apoya el uso de la terapia en el período agudo (Moniche F 2012) justifica el estudio de terapia con células madre en el período subagudo por resultados encontrados en un ensayo clínico sin un nivel de evidencia confiable que reporta 2 pacientes que requirieron craniectomía, por lo que no fue visto como un período seguro por la gran respuesta inflamatoria que ocurre en este y estos efectos adversos relacionados(61).

En el caso de pacientes crónicos se presume que han elegido la terapia con células madre en pacientes crónicos como factor común en experimentos que evalúan la administración por vía intraparenquimatosa, puesto que al ser una intervención con riesgos quirúrgicos es poco probable que sea aceptada en pacientes con ictus agudo, además que se piensa que las complicaciones propias del ictus pueden empeorar con una intervención de carácter invasivo capaz de generar injuria tisular con su su trayecto para alcanzar el área objetivo.

No se han probado en los estudios revisados efectos adversos que estén claramente relacionados con el uso de células madre, ensayos clínicos no aleatorizados y no controlados han reportado efectos adversos asociados con la intervención como la aparición de gliosis o hemorragias cerebrales en el sitio de la intervención, al momento la evidencia tiende a demostrar la seguridad del uso de esta terapia.

Con respecto al riesgo de sesgo se reportó como bajo en 6 de los 8 estudios incluídos, lo que genera un análisis confiable de los mismos, los dos estudios restantes tienen riesgo de sesgo medio Moniche F 2012 relacionado con un confusor de tiempo y riesgo de sesgo alto Chen D 2014 con respecto al enmascaramiento del evaluador que realiza la intervención, lo cual se presume que este enmascaramiento no se llevó a cabo puesto que fue el estudio evaluó una vía invasiva y con probabilidad de generar efectos adversos graves, por lo cual es poco ético realizar esta intervención quirúrgica experimental en pacientes que no recibieron el tratamiento.

Respecto a los acuerdos y desacuerdos con otras revisiones

Otra revisión sistemática hecha por Battista G 2019 incluyó también estudios revisados en este artículo, exceptuando los no aleatorizados que fueron incluídos en la revisión, las conclusiones a las que pudieron llegar son similares a las de nuestra revisión empezando por mencionar que las muestras de participantes utilizadas fueron insuficientes en gran parte de los estudios, el modelo estos estudios en la mayoría de los casos presenta bajo riesgo de sesgo, con lo cual se pueden replicar generando los ajustes necesarios para obtener resultados determinantes respecto a la aplicabilidad de esta terapia, que se fundamenten con la suficiente evidencia para definir aspectos cruciales que deben describir de manera fehaciente en estos estos estudios fase I o fase II, como lo son la dosis segura y efectiva con los diferentes tipos de células, clasificar las eficacia de las diferentes células disponibles, según la mejoría que demuestran, al igual que las vías de intervención que se relacionan con mayor alcance por parte de las células al sitio de la lesión. (62)

8. CONCLUSIÓN

A pesar que se han llevado a cabo ensayos clínicos en los cuales se han demostrado los efectos positivos en al aspecto clínico, funcional e imagenológicos de los células madre en pacientes con ACVi, es necesario llevar a cabo estudios con tamaños de muestra más grandes acordes a lo planteado para los tipos de estudios que realizan, con vías de administración, tipos de células y dosis con mayor evidencia de efectividad. Con esto se podrán llevar a cabo ensayos clínicos Fase III, IV, que confirmen y den predilección a determinar aplicabilidad de los procedimientos que hasta el momento han mostrado mejores hallazgos respecto a la funcionalidad y mejoría, finalmente ofreciendo una mejor calidad de vida al paciente

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pineda JP. Accidente cerebrovascular isquémico de la arteria isquémico de la arteria cerebral mediacerebral m [Internet]. Vista de accidente cerebrovascular isquémico de la Arteria cerebral media. 2020 [cited 2023Feb4]. Available from: https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1104/1867

2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. Organización Mundial del Accidente Cerebrovascular (WSO): Hoja informativa mundial sobre accidentes cerebrovasculares 2022. International Journal of Stroke . 2022;17(1):18-29. doi: 10.1177/17474930211065917

3. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Circulation. 2007;115(20):e478-534. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486. PMID: 17515473.

4. Guerrero Agámez D, Pestana Utria G, Diaz Arrieta B, Vargas Moranth R, Alvis Guzmán N. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Colombia: 30 Años de Observación. Acta Neurol Colomb. 2021;37(4):173-188.

5. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Enfermedad cerebrovascular, Otra Comorbilidad Priorizada contra el covid-19 [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. [cited 2023Jan29]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Enfermedad-cerebrovascular,-otra-comorbilidad-priorizada-contra-el-covid 19.aspx#:~:text=En%20Colombia%2C%20el%20accidente%20cerebrovascular,riesgo%20frente%20al%20covid%2D19.

6. Ross RT. Principles of neurology. 6th ed. 1997. by Raymond D. Adams, Maurice Victor, Allan H. Ropper. published by McGraw Hill. 1618 pages. Canadian Journal of Neurological Sciences [Internet]. Cambridge Core. Cambridge University Press; 2015 [cited 2023 Feb 5]. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/principles-of-neurology-6th-edition-1997-by-raymond-d-adams-maurice-victor-allan-h-ropper-published-by-mcgraw-hill-1618-pages/5A9C1D1DC386B1429C912107F977951F

7. Feske SK. Ischemic stroke. Am J Med. 2021;134(12):1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.05.015. PMID: 34004245.

8. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.

9. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. Be-fast (balance, eyes, face, arm, speech, time). Stroke. 2017;48(2):479–81. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016011.

10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke

Association. Stroke. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. PMID: 31662037.

11. Yoshimura S, Kinjo N, et al. A Beginner's Guide to Neuroendovascular Therapy. 1st ed. Organization of Minimally Invasive Brain and Spinal Surgery; 2022.

12. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.

13. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015;372(11):1009-1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792.

14. American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2021;52(10):e364-e467. doi:10.1161/STR.0000000000000355.

15. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortíz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. Med Int Méx. 2019 enero-febrero;35(1):61-79. doi: 10.24245/mim.v35i1.221.

16. Muñoz M. Enfermedad cerebrovascular [Internet]. acnweb. [cited 2023Feb5]. Available from: https://www.acnweb.org/guia/g1c12i.pdf.

17. Farin A, Liu CY, Langmoen IA, Apuzzo MLJ. The biological restoration of central nervous system architecture and function. Neurosurgery. 2009;64(4):581–601.

18. 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. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9.

19. Shichita T, Ooboshi H, Yoshimura A. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and Repair. Nature Reviews Neuroscience. 2023;24(5):299–312.

20. Lodish, H. (2016) Biología Celular y Molecular. 8th edn. Buenos Aires: Médica Panamericana.

21. Khoshnam, S. E., Winlow, W., Farzaneh, M., Farbood, Y., & Moghaddam, H. F. (2017). Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. Neurological Sciences, 38(7), 1167–1186. doi:10.1007/s10072-017-2938-1

22. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP (2008) Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology 55(3):310–318

23. Giri S, Bader A. A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells. Drug Discovery Today. 2015;20(1):37–49.

24. burnos t. cloning chronicles: from dolly sheep to “copies of human souls”. xiv conferencia científica y práctica de todo ucrania, estudiantes, estudiantes de posgrado y profesores del centro educativo y metodológico lingüístico del departamento de lenguas extranjeras. universidad estatal de sumy (2 rymskoho-korsakov street, sumy, región de sumy, 40007)

25. Farin A, Liu CY, Elder JB, Langmoen IA, Apuzzo MLJ. The biological restoration of central nervous system architecture and function. Neurosurgery. 2009;64(1):15–39.

26. de Souza LE, Malta TM, Kashima Haddad S, Covas DT. Mesenchymal stem cells and pericytes: To what extent are they related? Stem Cells and Development. 2016;25(24):1843–52.

27. Park, Y.J. et al. (2020) “Cell-based therapy for stroke,” Stroke, 51(9), pp. 2854–2862. Available at: https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030618.

28. Larijani, B., & Esfahani, E. N. (2018). Stem cells: A concise overview of the major types, their functions and clinical applications. American Journal of Stem Cells, 7(1), 1-10. doi: 10.11648/j.ajp.20180302.11

29. Kawai, H., Yamashita, T., & Ohta, Y. (2016). Novel Regenerative Therapies Based on Regionally Induced Multipotent Stem Cells in Post-Stroke Brains: Their Origin, Characterization, and Perspective. International Journal of Molecular Sciences, 17(9), 1418. doi: 10.3390/ijms17091418.

30. O’Reilly N. Stroke medical management [Internet]. Physiopedia. 2018 [cited 2023Feb4]. Available from: https://www.physio-pedia.com/Stroke_Medical_Management

31. Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. Annu Rev Neurosci. 2009;32:149–84.

32. Zhang, Z.G. and Chopp, M. (2009) “Neurorestorative therapies for stroke: Underlying mechanisms and translation to the clinic,” The Lancet Neurology, 8(5), pp. 491–500. Available at: https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70061-4.

33. Tatebayashi K, Tanaka Y, Nakano-Doi A, Sakuma R, Kamachi S, Shirakawa M, et al. Identification of multipotent stem cells in human brain tissue following stroke. Stem Cells and Development. 2017;26(11):787–97.

34. Karow M, Camp JG, Falk S, Gerber T, Pataskar A, Gac-Santel M, et al. Direct pericyte-to-neuron reprogramming via unfolding of a neural stem cell-like program. Nature Neuroscience. 2018;21(7):932–40.

35. Bossolasco P, Cova L, Calzarossa C, Rimoldi SG, Borsotti C, Deliliers GL, et al. Neuro-glial differentiation of human bone marrow stem cells in vitro. Experimental Neurology. 2005;193(2):312–25.

36. Nakata M, Nakagomi T, Maeda M, Nakano-Doi A, Momota Y, Matsuyama T. Induction of perivascular neural stem cells and possible contribution to neurogenesis following transient brain ischemia/reperfusion injury. Transl Stroke Res. 2017;8:131–43.

37. Hennemann B, Ickenstein G, Sauerbruch S, Luecke K, Haas S, Horn M et al. Mobilization of CD34+ hematopoietic cells, colony-forming cells and long-term culture-initiating cells into the peripheral blood of patients with an acute cerebral ischemic insult. Cytotherapy. 2008;10(3):303-311.

38. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: Sensors and switchers of inflammation. Cell Stem Cell. 2013;13(4):392–402.

39. Galipeau, J., & Sensébé, L. (2018). Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. Cell stem cell, 22(6), 824-833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.

40. Rohban, R., Pieber, T. R., & Meskó, B. (2017). Stem cell technology for neurodegenerative diseases. In Precision Medicine (pp. 153-170). Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-61467-8_9

41. Linero, I., & Chaparro, O. (2014). Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue in bone regeneration. Revista colombiana de reumatología, 21(4), 260-265. doi: 10.1016/j.rcreu.2014.08.003

42. Sarugaser, R., Hanoun, L., Keating, A., & Stanford, W. L. (2009). Selection of human adult stem cells with high proliferative and self-renewal potential. BMC Cell Biology, 10(1), 1-16. doi: 10.1186/1471-2121-10-1

43. Lu P, Tuszynski MH. Can bone marrow-derived stem cells differentiate into functional neurons? Experimental Neurology. 2005;193(2):273–8.

44. Cao J, Yang Z, Xiao R, Pan B. Regenerative potential of pluripotent nontumorgenetic stem cells: Multilineage differentiating stress enduring cells (muse cells). Regenerative Therapy. 2020;15:92–6.

45. Guo X;Liu L;Zhang M;Bergeron A;Cui Z;Dong JF;Zhang J; X. Correlation of CD34+ cells with tissue angiogenesis after traumatic brain injury in a rat model [Internet]. Journal of neurotrauma. U.S. National Library of Medicine; 2009 [cited 2023Feb4]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19226208/.

46. Taguchi A, Soma T, Tanaka H et al. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. J Clin Invest 2004;114:330–338.

47. Shyu W-C, Lin S-Z, Chiang M-F, Su C-Y, Li H. Intracerebral Peripheral Blood Stem Cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing β1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. The Journal of Neuroscience. 2006;26(13):3444–53.

48. Banerjee S, Bentley P, Hamady M, Marley S, Davis J, Shlebak A, et al. Intra-arterial immunoselected CD34+ stem cells for acute ischemic stroke. Stem Cells Translational Medicine. 2014;3(11):1322–30

49. Schabitz WR, Kollmar R, Schwaninger M ¨et al. Neuroprotective effect of granulocyte

50. Moniche F, Montaner J, Gonzalez-Marcos J-R, Carmona M, Piñero P, Espigado I, et al. Intra-arterial bone marrow mononuclear cell transplantation correlates with GM-CSF, PDGF-BB, and MMP-2 serum levels in stroke patients: Results from a clinical trial. Cell Transplantation. 2014;23(1_suppl):57–64.

51. Chrostek MR, Fellows EG, Guo WL, Swanson WJ, Crane AT, Cheeran MC, et al. Efficacy of cell-based therapies for traumatic brain injuries. Brain Sciences. 2019;9(10):270.

52. Park, Y.J. et al. (2020) "Cell-based therapy for stroke," Stroke, 51(9), pp. 2854–2862. Available at: https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030618.

53. Alessio N, Özcan S, Tatsumi K, Murat A, Peluso G, Dezawa M, et al. The secretome of Muse cells contains factors that may play a role in regulation of stemness, apoptosis and immunomodulation. Cell Cycle. 2016;16(1):33–44.

54. Suda S, Nito C, Ihara M, et al. Randomised placebo-controlled multicentre trial to evaluate the efficacy and safety of JTR-161, allogeneic human dental pulp stem cells, in patients with Acute Ischaemic stRoke (J-REPAIR). BMJ Open 2022;12:e054269. doi:10.1136/ bmjopen-2021-054269

55. Chun SY, Soker S, Jang Y-J, Kwon TG, Yoo ES. Differentiation of human dental pulp stem cells into dopaminergic neuron-like cells in vitro. Journal of Korean Medical Science. 2016;31(2):171

56. Colunga-Pedraza PR, Irabien-Zuñiga M, Rodriguez-Roque CS, de la Cruz-de la Cruz C, Gómez-De León A, Santana-Hernández P, et al. Lactate dehydrogenase as a hematopoietic stem cell mobilization biomarker in Autologous Transplantation. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2022;

57. De Feo, D., Merlini, A., Laterza, C., and Martino, G. (2012). Neural stem cell transplantation in central nervous system disorders: from cell replacement to neuroprotection. Curr. Opin. Neurol. 25, 322–333. doi: 10.1097/WCO.0b013e328352ec45

58. Berkhemer, O., Fransen, P., Beumer, D., van den Berg, L., Lingsma, H., Yoo, A., et al. (2015). A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 372, 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587

59. Zhang G, Cunningham M, Zhang H, Dai Y, Zhang P, Ge G, et al. First human trial of stem cell transplantation in complex arrays for stroke patients using the intracerebral microinjection instrument. Operative Neurosurgery. 2019;18(5):503–10. doi:10.1093/ons/opz204

60. Zhang G, Li Y, Reuss JL, Liu N, Wu C, Li J, et al. Stable intracerebral transplantation of neural stem cells for the treatment of paralysis due to ischemic stroke. Stem Cells Translational Medicine. 2019;8(10):999–1007. doi:10.1002/sctm.18-0220

61. Savitz SI, Misra V, Kasam M, Juneja H, Cox CS Jr, Alderman S, Aisiku I, Kar S, Gee A, Grotta JC. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. Ann Neurol. 2011 Jul;70(1):59-69. doi: 10.1002/ana.22458. PMID: 21786299.

62. Battista G, Ranieri Anna, Parati E, et al. Stem cell transplantation for ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic review. 2019. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD007231.pub3

63. Celis-Ruiz E;Fuentes B;Alonso de Leciñana M;Gutiérrez-Fernández M;Borobia AM;Gutiérrez-Zúñiga R;Ruiz-Ares G;Otero-Ortega L;Laso-García F;Gómez-de Frutos MC;Díez-Tejedor E; C-R. Final results of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke (AMASCIS): A phase ii, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, pilot clinical trial [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 May 16]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301883/

64. Moniche F, Gonzalez A, Gonzalez-Marcos J-R, Carmona M, Piñero P, Espigado I, et al. Intra-arterial bone marrow mononuclear cells in ischemic stroke. Stroke. 2012;43(8):2242–4. doi:10.1161/strokeaha.112.659409

65. Bhasin A, Srivastava MVP, Kumaran SS, Mohanty S, Bhatia R, Bose S, et al. Autologous mesenchymal stem cells in chronic stroke. Cerebrovascular Diseases Extra. 2011;1(1):93–104. doi:10.1159/000333381

66. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. Stem Cells. 2010;28(6):1099–106. doi:10.1002/stem.430

67. Tsang KS, Ng CP, Zhu XL, Wong GK, Lu G, Ahuja AT, et al. Phase I/II randomized controlled trial of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for chronic stroke. World Journal of Stem Cells. 2017;9(8):133. doi:10.4252/wjsc.v9.i8.133

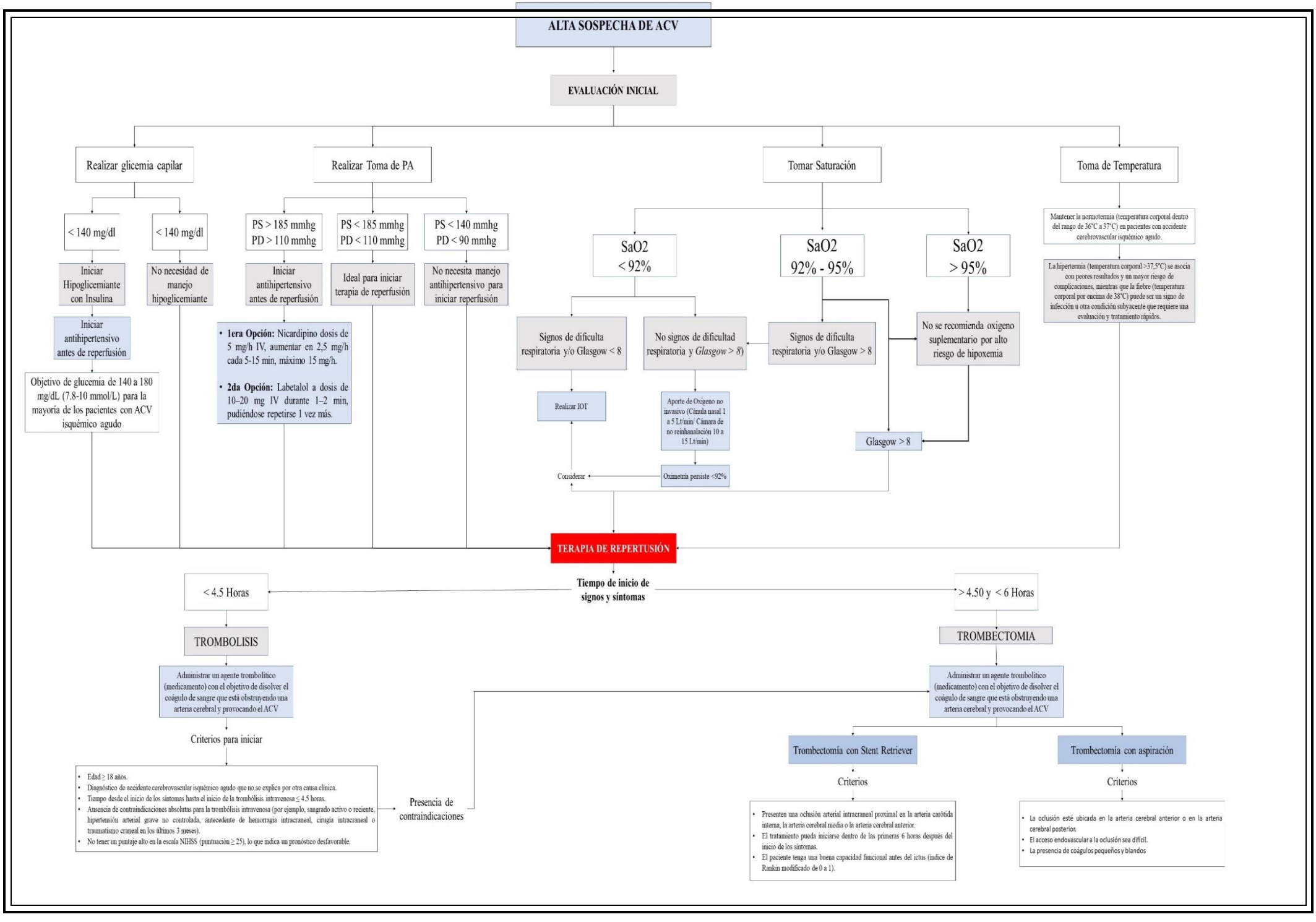
68. Tsang KS, Ng CP, Zhu XL, Wong GK, Lu G, Ahuja AT, et al. Phase I/II randomized controlled trial of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for chronic stroke. World Journal of Stem Cells. 2017;9(8):133. doi:10.4252/wjsc.v9.i8.133

69. 1. Hess DC;Wechsler LR;Clark WM;Savitz SI;Ford GA;Chiu D;Yavagal DR;Uchino K;Liebeskind DS;Auchus AP;Sen S;Sila CA;Vest JD;Mays RW; H. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (masters): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2017 [cited 2023 May 16]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320635/

70. Chen D-C, Lin S-Z, Fan J-R, Lin C-H, Lee W, Lin C-C, et al. Intracerebral implantation of autologous peripheral blood stem cells in stroke patients: A randomized phase II study. Cell Transplantation. 2014;23(12):1599–612. doi:10.3727/096368914x678562

10. ANEXOS

ANEXO 1. ALGORITMO DE TRATAMIENTO AGUDO INICIAL Y TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN


ALTA SOSPECHA DE ACV
EVALUACIÓN INICIAL
Realizar glicemia capilar
Realizar Toma de PA
Tomar Saturación
Toma de Temperatura
< 140 mg/dl
< 140 mg/dl
Iniciar Hipoglicemiante con Insulina
Iniciar antihipertensivo antes de reperfusión
Objetivo de glucemia de 140 a 180 mg/dL (7.8-10 mmol/L) para la mayoría de los pacientes con ACV isquémico agudo
No necesidad de manejo hipoglicemiante
PS > 185 mmhg PD > 110 mmhg
PS < 185 mmhg PD < 110 mmhg
PS < 140 mmhg PD < 90 mmhg
Iniciar antihipertensivo antes de reperfusión
1era Opción: Nicardipino dosis de 5 mg/h IV, aumentar en 2,5 mg/h cada 5-15 min, máximo 15 mg/h.
2da Opción: Labetalol a dosis de 10–20 mg IV durante 1–2 min, pudiéndose repetirse 1 vez más.
Ideal para iniciar terapia de reperfusión
No necesita manejo antihipertensivo para iniciar reperfusión
SaO2 < 92%
SaO2 92% - 95%
SaO2 > 95%
Signos de dificulta respiratoria y/o Glasgow < 8
No signos de dificultad respiratoria y Glasgow > 8)
Signos de dificulta respiratoria y/o Glasgow > 8
No se recomienda oxigeno suplementario por alto riesgo de hipoxemia
Realizar IOT
Aporte de Oxigeno no invasivo (Cánula nasal 1 a 5 Lt/min/ Cámara de no reinhanalación 10 a 15 Lt/min)
Glasgow > 8
Considerar
Oximetría persiste <92%
Mantener la normotermia (temperatura corporal dentro del rango de 36°C a 37°C) en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.
La hipertermia (temperatura corporal >37,5°C) se asocia con peores resultados y un mayor riesgo de complicaciones, mientras que la fiebre (temperatura corporal por encima de 38°C) puede ser un signo de infección u otra condición subyacente que requiere una evaluación y tratamiento rápidos.
TERAPIA DE REPERTUSIÓN
Tiempo de inicio de signos y síntomas
< 4.5 Horas
> 4.50 y < 6 Horas
TROMBOLISIS
Administrar un agente trombolítico (medicamento) con el objetivo de disolver el coágulo de sangre que está obstruyendo una arteria cerebral y provocando el ACV
Criterios para iniciar
Edad ≥ 18 años.
Diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico agudo que no se explica por otra causa clínica.
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombólisis intravenosa ≤ 4.5 horas.
Ausencia de contraindicaciones absolutas para la trombólisis intravenosa (por ejemplo, sangrado activo o reciente, hipertensión arterial grave no controlada, antecedente de hemorragia intracraneal, cirugía intracraneal o traumatismo craneal en los últimos 3 meses).
No tener un puntaje alto en la escala NIHSS (puntuación ≥ 25), lo que indica un pronóstico desfavorable.
Presencia de contraindicaciones
TROMBECTOMIA
Administrar un agente trombolítico (medicamento) con el objetivo de disolver el coágulo de sangre que está obstruyendo una arteria cerebral y provocando el ACV
Trombectomía con Stent Retriever
Trombectomía con aspiración
Criterios
Presenten una oclusión arterial intracraneal proximal en la arteria carótida interna, la arteria cerebral media o la arteria cerebral anterior.
El tratamiento pueda iniciarse dentro de las primeras 6 horas después del inicio de los síntomas.
El paciente tenga una buena capacidad funcional antes del ictus (índice de Rankin modificado de 0 a 1).
Criterios
La oclusión esté ubicada en la arteria cerebral anterior o en la arteria cerebral posterior.
El acceso endovascular a la oclusión sea difícil.
La presencia de coágulos pequeños y blandos

ANEXO 2. TABLAS DE CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EN EL ORDEN RESPECTIVO DE LA TABLA

1. Resultados finales de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo alogénico en el ictus isquémico agudo (AMASCIS): Un ensayo clínico piloto de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y monocéntrico. Celis-Ruiz 2022

Métodos	Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, control-placebo, en un solo centro, ensayo clínico piloto
Población	13 pacientes 4 recibieron tratamiento, 9 placebo, en edades entre 60 a 80 años con ictus isquémico de moderado a severo, en la región de la arteria cerebral media con en NIHSS en 8 de 20 puntos, con menos de 12h de establecimiento de los síntomas.
Intervención	Lipoaspirado de AD-MSC de un donante sano, se cultivo in vitro, se empacan en crioviales y se le inyecta vía endovenosa al paciente $10x10^6$/mL/kg en las primeras 2 semanas del establecimiento de los síntomas
Comparación	Placebo
Hallazgos	Seguridad de una sola dosis intravenosa de 1 millón de AD-MSC

SESGO	JUICIO DE AUTORES	JUSTIFICACION
Generación de secuencia aleatoria	**Bajo sesgo**	**Fueron aleatorizados 1:1 de acuerdo a una secuencia generada por computador, hecha por un estadista independiente**
Ocultamiento de la asignación	**Bajo riesgo**	**Fueron ubicados de manera adecuada, la secuencia de asignación fue conocida por una enfermera involucrada en estudio**
Cegamiento de participantes y personal, Todos los resultados	**Bajo riesgo**	**Los que realizaron la intervención y los participantes no sabían que tratamiento recibían, los recipientes estuvieron enmascarados**
Cegamiento de la evaluación de resultados, Todos los resultados	**Bajo riesgo**	**Se diseñaron protocolos identicos para asegurarse que los medicos evaluadores evaluando la seguridad y eficacia de los hallazgos no tuviesen acceso a los códigos de aleatorización**
Datos de resultado incompletos, Todos los resultados	**Bajo riesgo**	**Los resultados estipulados como objetivo en el ensayo clínco estuvieron completos**

Informe selectivo	**Bajo riesgo**	**Todos los resultados fueron reportados en los tiempos estipulados**

2. Intra-Arterial Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation Correlates With GM-CSF, PDGF-BB, and MMP-2 Serum Levels in Stroke Patients: Results From a Clinical Trial 10.1161/STROKEAHA.112.659409. Moniche F. 2011

Métodos	Ensayo clínico controlado de fase I/II, no aleatorizado simple ciego (evaluador de resultados)
Población	10 casos de BM-MNC y 10 casos de sujetos control con ictus isquémico severo de la arteria cerebral media con NIHSS ≥8 y tratamiento dentro de los primeros 5 a 9 dias despues del ictus.
Intervención	Administración de 5mL de médula ósea se tiñeron para CD34+ y se inyectaron en la prción M1 de la ACM y las BMMNC se trasplantaron en 10 minutos
Comparación	Placebo
Hallazgos	Seguridad, viabilidad y efectos biológicos de BM-MSC autólogo

SESGO	**JUICIO DE AUTORES**	**JUSTIFICACION**
Sesgo confusor	**moderado**	**Confusor de tiempo como lo fue el seguimiento de los marcadores biológicos no reportados dentro del tiempo estipulado como objetivo en el estudio**
(sesgo de selección)	**Bajo**	**Los pacientes estuvieron adecuadamente asignados**
Sesgo de clasificación de intervención	**Bajo**	**La información de las intervenciones estuvo adecuadamente detallada**
Sesgo debido a la desviación de las intervenciones deseadas	**Bajo**	**Las intervenciones se realizaron según lo estipulado y los pacientes excluidos de la realización de la misma se describieron**
Datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) **Todos los resultados**	**Bajo**	**Los resultados estipulados como objetivo inicial planteado al inicio del ensayo clínico estuvieron completos**
Informe selectivo (sesgo de informe)	**Bajo**	**Todos los resultados se reportaron, ningún resultado se omitió**
Otros sesgos	**No**	

3. **Autologous Mesenchymal Stem Cells in Chronic Stroke Ashu Bhasin 2011**

Métodos	Estudio clínico controlado experimental, fase I no aleatorizado
Población	12 pacientes conscientes con ACVi diagnosticado hace 3 meses a un año con MRC menor a 2 y NIHSS de 4 a 15. 6 se seleccionaron para el grupo control y 6 para el grupo que recibía el placebo
Intervención	Administración de células madre mesenquimales, vía endovenosa
Comparación	Fisioterapia que incorporó el aprendizaje y la repetición del aprendizaje motor y duró de 60 a 90 min, 5 días a la semana durante 8 semanas.
Hallazgos	Seguridad, mejoría clínica e imagenologica.

SESGO	JUICIO DE LOS AUTORES	JUSTIFICACIÓN
Sesgo derivado del proceso de aleatorización	**Bajo**	**Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria a través de un computador.**
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	**Bajo**	**Es un estudio no enmascarado donde los miembros del equipo y los participantes estaban informados de la intervención y su grupo de asignación , sin embargo no hubo desviaciones en la intervención mas alla de lo que se esperaria**
Sesgo debido a la falta de datos de resultados	**Bajo**	**No todos los resultados de los participantes fueron publicados, sin embargo los resultados faltantes fueron y la razon de estos son similares tanto en el grupo de control como en el de tratamiento, sumado a la evidencia solida de los resultados presentes.**
Sesgo en la medición del resultado	**Bajo**	**Se realizo una evaluación de resultados cegada**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Se usaron escalas como el NIHSS, mRS y BI para valorar la mejoría clínica, siendo evaluados tanto en el grupo de control como en el de tratamiento en cada visita de seguimiento**

4. **A Long-Term Follow-Up Study of Intravenous Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Ischemic Stroke, JIin Soon Lee 2010**

Métodos	Estudio clínico abierto, observacional y ciego fase I, no aleatorizado
Población	52 pacientes entre 30 a 75 años con ACVi dentro de los primeros 7 dias, lesión de la arteria cerebral media, NIHSS mayor a 7 y sin desordenes hematologicos, 16 pacientes se eligieron para el grupo que recibió el tratamiento y 36 pacientes recibieron placebo
Intervención	Administración intravenosa de MSC
Comparación	Pacientes quienes no recibieron dosis de MSC
Hallazgos	Mejoría de mRS

SESGO	JUICIO DE LOS AUTORES	JUSTIFICACIÓN
Sesgo por confusión	**Bajo**	**No se presentan confusores en el artículo**
Sesgo en la selección de participantes en el estudio	**Bajo**	**Los criterios de selección de los pacientes fueron evaluadas antes de la intervención**
Sesgo en la clasificación de las intervenciones	**Bajo**	**Es clara la intervención en cada uno de los grupos.**
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	**Bajo**	**Solo se presentaron desviaciones debido a efectos adversos.**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Todos los resultados fueron publicados.**
Sesgo en la medición de los resultados	**Bajo**	**Se midió la mejoría clínica a través de escalas como mRS**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Todas las mediciones fueron reportadas.**

5. Phase I/II randomized controlled trial of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for chronic stroke. Kam Sze Tsang 2017

Métodos	Estudio Clínico Aleatorizado Controlado Doble Ciego, fase I/II
Población	9 pacientes 5 tratados y 4 placebos, entre hombres y mujeres dentro de rango de edad de 41 - 59 años que habían sufrido ACV un año atrás, con escala NIHSS > 7 y una puntuación en la escala de resultados de Glasgow de discapacidad Severa y estado vegetativo un año después del inicio del accidente cerebrovascular,
Intervención	Administración Intravenosa de MSC
Comparación	Placebo
Hallazgos	Seguridad, Efectos y Mejoría Clínica

SESGO	JUICIO DE LOS AUTORES	JUSTIFICACIÓN
Sesgo derivado del proceso de aleatorización	**Bajo**	**No se informa el proceso especifico de aleatorización y si ocurrio desequilibrios durante el proceso, sin embargo se les oculto la secuencia de asignación de grupos a los pacientes y los miembros del equipo investigador, ademas de equilibrio de participantes en los dos grupos de estudio**
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	**Bajo**	**Es un estudio doble ciego en el cual ni los miembros del equipo ni los participantes estaban informados de la intervención.**
Sesgo debido a la falta de datos de resultados	**Bajo**	**Todos los resultados fueron publicados..**
Sesgo en la medición del resultado	**Bajo**	**Se realizo una evaluación de resultados cegada**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Se usaron escalas como FIM, GCS y BI para valorar la mejoría clínica, siendo evaluados tanto en el grupo de control como en el de tratamiento en cada visita de seguimiento, ademas de realización de TAC de craneo al inicio y finalización del estudio a ambos grupos**

6. **Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Stem Cell Therapy for Ischemic Stroke A Multicentric, Randomized Trial** Kameshwar Prasad 2014

Métodos	Estudio Clínico Fase 2, Simple Ciego, Multicentrico, abierto con evaluador cegado
Población	117 pacientes, 57 recibieron tratamiento y 60 con placebo. Hombres y mujeres dentro los 18 a 75 años, tomografía computarizada o resonancia magnética con evidencia de ACV dentro del territorio de la arteria cerebral media o de la arteria cerebral anterior y excluya un hematoma, aparición de accidente cerebrovascular entre 7 y <30 días, e incapacidad para caminar sin ayuda o

	levantar la extremidad superior en 90° y condición clínicamente estable durante ≥ 48 Horas.
Intervención	Tratamiento Convencional + Administración Intravenosa de CD34+
Comparación	Tratamiento Convencional
Hallazgos	Seguridad, Eficacia, Mejoría clínica

SESGO	JUICIO DE LOS AUTORES	JUSTIFICACIÓN
Sesgo derivado del proceso de aleatorización	**Bajo**	**Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria a través de un computador.**
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	**Bajo**	**Es un estudio no enmascarado donde los miembros del equipo y los participantes estaban informados de la intervención y su grupo de asignación , sin embargo no hubo desviaciones en la intervención mas alla de lo que se esperaria**
Sesgo debido a la falta de datos de resultados	**Bajo**	**No todos los resultados de los participantes fueron publicados, sin embargo los resultados faltantes fueron y la razon de estos son similares tanto en el grupo de control como en el de tratamiento, sumado a la evidencia solida de los resultados presentes.**
Sesgo en la medición del resultado	**Bajo**	**Se realizo una evaluación de resultados cegada**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Se usaron escalas como el NIHSS, mRS y BI para valorar la mejoría clínica, siendo evaluados tanto en el grupo de control como en el de tratamiento en cada visita de seguimiento**

7. **Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. David C Hess 2017**

Métodos	Estudio clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, placebo-controles
Población	129 pacientes de 18 a 79 años con moderado a severo ACVi con NIHSS inicial de 8-20, evidencia de infarto del hemisferio cortical en la circulación anterior con MRI con lesión de mas de 5 ml y menor a 100 ml.
Intervención	Administración de 1200 millones de células madre adultas multipotentes por vía intravenosa
Comparación	Placebo
Hallazgos	Seguridad y eficacia (mRS, NIHSS, BI)

SESGO	JUICIO DE LOS AUTORES	JUSTIFICACIÓN

Sesgo derivado del proceso de aleatorización	**Bajo**	**Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente a través de un computador.**
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	**Bajo**	**Es un estudio doble ciego en el cual ni los miembros del equipo ni los participantes estaban informados de la intervención.**
Sesgo debido a la falta de datos de resultados	**Bajo**	**Todos los resultados fueron publicados.**
Sesgo en la medición del resultado	**Bajo**	**El personal involucrado desconocía el estatus de la intervención.**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Se usaron escalas como el NIHSS, mRS y BI para valorar la mejoría clínica.**

8. **Intracerebral Implantation of Autologous Peripheral Blood Stem Cells in Stroke Patients: A Randomized Phase II Study. Chen D. 2014**

Métodos	Estudio fase 2, aleatorizado, un solo ciego (participante)
Población	30 pacientes, 15 en el grupo de intervención y 15 en el grupo control, entre 35 y 75 años, con ictus isquémico en la arteria cerebral media (MCA), confirmado por imagen de resonancia magnética. Con un periodo de establecimiento del ictus entre 6 meses a 5 años antes de involucrarse fueron elegibles para este ensayo. El NIHSS que califica se estableció de 9-20 y que los pacientes estuviesen estables por los menos 3 meses antes de ser incluídos
Intervención	Administración intraparenquimatosa en el áreas estratégicas del tracto corticoespinal entre 3-8x10^6 de células CD34+, tomadas de la circulación periférica a través de la estimulación por parte del la movilización efecto de tratamiento previo con filmgastrim (G-CSF)
Comparación	Terapia convencional con antihipertensivos y anticoagulantes
Hallazgos	evaluar la seguridad viabilidad y eficacia de células madre sanguíneas periféricas en mejorar los hallazgos funcionales en pacientes con ictus con déficits neurológicos estables.

SESGO	JUICIO DE LOS AUTORES	JUSTIFICACIÓN
Sesgo derivado del proceso de aleatorización	**Bajo**	**Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria a través de un computador.**
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	**Bajo**	**Es un estudio no enmascarado donde los miembros del equipo y los participantes estaban informados de la intervención y su grupo de asignación , sin embargo no hubo desviaciones en la intervención mas alla de lo que se esperaria**

Sesgo debido a la falta de datos de resultados	**Bajo**	**No todos los resultados de los participantes fueron publicados, sin embargo los resultados faltantes fueron y la razon de estos son similares tanto en el grupo de control como en el de tratamiento, sumado a la evidencia solida de los resultados presentes.**
Sesgo en la medición del resultado	**Bajo**	**Se realizo una evaluación de resultados cegada**
Sesgo en la selección del resultado informado	**Bajo**	**Se usaron escalas como el NIHSS, mRS y BI para valorar la mejoría clínica, siendo evaluados tanto en el grupo de control como en el de tratamiento en cada visita de seguimiento**