

Artículo de Revisión

## Utilización de células madre mesenquimales en pacientes con injuria renal aguda

### *Use of mesenchymal stem cells in patients with acute renal failure*

Acceso abierto




Citación

**Chuba Y., Ramirez C., Barros D.** Utilización de células madre mesenquimales en pacientes con injuria renal aguda. Artículo de Revisión. *INSPILIP*. 2023; Vol. 7, Núm. 23.

Revista científica *INSPILIP*. Volumen 7, número 23, Septiembre - Diciembre de 2023.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello *INSPILIP* no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el *INSPI* como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga  
EDITOR EN JEFE

-  Yaleni Lizbeth Chuba Loján<sup>a</sup>, \* [yaleni.chuba@est.ucacue.edu.ec](mailto:yaleni.chuba@est.ucacue.edu.ec)
-  Cristian Carlos Ramirez Portilla<sup>a</sup>, [cristian.ramirez@ucacue.edu.ec](mailto:cristian.ramirez@ucacue.edu.ec)
-  Dayana Gabriela Barros Ramírez<sup>a</sup>, [gabrieladayana1999@hotmail.com](mailto:gabrieladayana1999@hotmail.com)

a. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca-Azuay-Ecuador.

\***Correspondencia:** Yaleni Lizbeth Chuba; **Email:** [yaleni.chuba@est.ucacue.edu.ec](mailto:yaleni.chuba@est.ucacue.edu.ec)

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** Los autores declaran haber contribuido en idea original (DB,CR, YCH), parte metodológica revisión sistemática (CR), redacción del borrador (YCH, DB) y redacción del artículo (YCH, DB, CR).

**Fecha de Ingreso:** 16/5/2023.

**Fecha de Aprobación:** 25/9/2023.

**Fecha de Publicación:** 2/10/2023.

### Resumen

La injuria renal aguda (IRA), es el descenso súbito del filtrado glomerular, dando como resultado que el riñón no excrete los productos de desechos nitrogenados y disminuya su capacidad de conservar el equilibrio interno de líquidos y electrolitos. Los tratamientos actuales han demostrado gran efectividad, sin embargo, esta se ha visto asociada una alta tasa de morbilidad y riesgo de ERC. Por eso, es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas para enfrentar la creciente incidencia de la injuria renal aguda y así evitar el progreso a sus estadios más crónicos. El objetivo del presente artículo describe la utilización de células madre mesenquimales en pacientes con injuria renal aguda.

**Palabras clave:** Células madre mesenquimales, Enfermedad renal, Lesión renal aguda.

## Abstract

*Acute renal failure (ARF) is the abrupt decrease in glomerular filtration rate, resulting in the kidney's failure to excrete nitrogenous waste products and decreased ability to maintain fluid and electrolyte homeostasis. Current treatments have shown great effectiveness, for example, renal replacement. However, this has been associated with a high morbidity and mortality rate. Therefore, it is necessary to look for new therapeutic alternatives to face the increasing incidence of acute kidney injury and thus prevent it from progressing to its more chronic stages. The aim of the present descriptive and narrative literature review was to describe the use of mesenchymal stem cells in patients with acute renal failure.*

**Keywords:** Mesenchymal stem cells, Renal disease, Acute kidney injury.

## Introducción

La injuria renal aguda es la disminución súbita y repentina de los riñones en la capacidad de depurar los desechos a través de la sangre. La cual puede desarrollarse en horas o días, y al progresar puede generar alteraciones en el organismo, entre ellas, problemas cardíacos como HTA, alteraciones óseas como la pérdida de calcio, la desmineralización y de igual manera déficits nutricionales. Esta progresiva pérdida de la funcionalidad renal, se encuentra asociada a una estimulación inmunitaria produciendo aumento de la inflamación sistemática a nivel renal. Esta alteración estimula la vía del complemento y se desencadena la liberación de monocitos, macrófagos y quimiocinas acelerando aún más la lesión renal. El diagnóstico suele ser en etapas avanzadas, esto se debe a que en muchos de los casos la clínica se manifiesta cuando se ha perdido la funcionalidad renal, donde una de las opciones terapéuticas es la hemodiálisis y trasplante renal en estadios avanzados (1,2).

Diferentes estudios se enfocan en comprobar la utilización de células madre como una opción de terapia para pacientes con injuria renal aguda, evidenciando su beneficio en la regeneración de diferentes órganos, incluidos los riñones. Es por eso que representa una expectativa transformadora y prometedora para poder solucionar problemas clínicos, lo cual nos ayudaría creando nuevas formas de generación de tejidos.

## Desarrollo

### Injuria renal aguda

Según la KDIGO define a la injuria renal aguda como una sucesión de eventos que afectan la

estructura y la función renal, además, se caracteriza por la presencia de cualquiera de los siguientes criterios, aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg/dl en 8 horas, elevación de la misma  $\geq 1,5$  veces por encima del valor basal en 7 días y un volumen urinario menor de 0,5ml/kg/h en 6 horas (3).

La consecuencia de esta alteración puede verse reflejada en alteraciones homeostáticas de la presión arterial (PA), función plaquetaria, volemia, equilibrio de electrolitos, vida media de fármacos, Ect (1).

### Fisiopatología

Existen 3 tipos de IRA: Prerenal, parenquimatosa o renal propiamente dicha y postrenal, sin embargo, el tema se enfoca en las dos primeras.

La IRA prerenal se origina por un descenso del gasto cardíaco, cuyas causas pueden deberse a alteraciones como hipovolemia, inestabilidad hemodinámica, vasodilatación sistémica y aumento de la resistencia arterial, en la tabla 1 se pueden detallar cada una de estas causas (4).

Tabla 1: Causas de IRA prerenal

Alteración renal	Posibles causas
<b>Aumento de la resistencia vascular</b>	Anestesia/ cirugía Síndrome hepatorenal AINES Vasoconstricción renal producida por fármacos (ciclosporina)
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	Shock cardiogénico Anafilaxia, sepsis y shock séptico. Insuficiencia renal cardíaca congestiva
<b>Vasodilatación sistémica.</b>	Cirrosis hepática. Medicamentos antihipertensivos
<b>Hipovolemia</b>	Alteración del tercer espacio (Quemaduras, traumatismo muscular, peritonitis) Hemorragia. Pérdida de líquido renal (diuréticos). Depleción de volumen.

**Fuente:** Rozas BA, Mestas Rodríguez M, Widerström Isea J, Lobos Pareja B, Vargas Urra J. Un enfoque actual para el diagnóstico precoz y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. A current view on the early diagnosis and treatment of acute kidney failure (1).

Por lo general, el riñón recolecta el 25 % de gasto cardíaco y 1 250 mL/min de flujo sanguíneo. El compromiso del tejido renal causado por las diferentes alteraciones ya descritas en la tabla 1, iniciará una serie de estímulos nerviosos simpáticos y reacciones hormonales, que llevarán a disminuir el volumen urinario y depuración cloro (Cl) y sodio (Na) a nivel renal. Por tanto,

aumentará la osmolaridad urinaria es decir mayor concentración de solutos como (urea, creatinina, fosfatos, amonio) y de esta manera la osmolalidad urinaria será mayor que la plasmática, sin embargo, la tasa de filtración glomerular (TFG) no disminuye menos de 15 mL/min (4,5).

La injuria renal parenquimatosa o renal propiamente dicha causada por oliguria, anuria o por una producción de orina en cantidades reducidas, pero con una concentración relativamente alta de solutos. Los principales lugares afectados son a nivel tubular (85 %), glomerular (<5 %), intersticial (10 %) y vascular, las causas de cada una se exponen en la tabla 2.

Tabla 2: Causas de injuria renal parenquimatosa o renal.

Alteración	Posibles causas
Tubular (85%)	50% Necrosis tubular aguda isquémica (Complicaciones quirúrgicas, bacteriemia, trauma, hemorragia, pancreatitis, shock y embarazo). 35% Necrosis tubular aguda por nefrotóxicos endógenos y exógenos.
Glomerular (<5%)	Endocarditis infecciosa Glomerulonefritis por IgA rápidamente progresiva, nefritis lúpica.
Intersticio (10%)	Medicamentos Nefritis intersticial infecciosa.
Vascular	Estrechez bilateral de la arteria renal o trombosis de la vena renal. Émbolos ateroscleróticos, Vasculitis, trombos, síndrome hemolítico urémico, etc.

**Fuente:** Rozas BA, Mestas Rodríguez M, Widerström Isea J, Lobos Pareja B, Vargas Urrea J. Un enfoque actual para el diagnóstico precoz y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. A current view on the early diagnosis and treatment of acute kidney failure (1).

La mayoría de estas causas pueden llevar a una hipoperfusión del tejido renal, que, si se extiende por mucho tiempo, puede provocar una lesión de hipoxia y oxidativa en las células del túbulo contorneado proximal del riñón, además desgaste de la polaridad, necrosis y muerte celular, ocasionando una disfunción renal establecida. En su mayoría como se describió previamente en la tabla 2, el área de mayor lesión son las células de la parte tubular, esto se denomina Necrosis Tubular Aguda en un 50 % de etiología isquémica y un 35 % por nefrotóxicos (1,6).

### Histopatología

La lesión renal parenquimatosa causada por hipoperfusión sanguínea renal provoca isquemia que puede llevar a las células del epitelio de los túbulos renales a lesionar su estructura o en su funcionalidad, esto favorece la producción

de adenosín trifosfato (ATP) dentro de la célula acelerando la muerte celular por dos medios: necrosis o apoptosis.

El área de mayor afectación es el epitelio tubular proximal debido a que son más sensibles y susceptibles a daño por su anatomía y ubicación, luego el túbulo distal y el intersticio, provocando aumento del sodio y la presión osmolar, también trombosis en vasos peritubulares y lesión glomerular (7).

Las principales características de lesión renal son: Pérdida de borde en cepillo del túbulo contorneado proximal (TCP), desapego de las microvellosidades de la zona apical del túbulo contorneado proximal (TCP), formación de áreas focales de dilatación TCP, desarrollo de células cilíndricas del túbulo distal que reducen la tasa de filtración glomerular (TFG), pérdida de ATP intracelular impide a la proteína F actina apical dando inestabilidad a la membrana superficial, incremento de la absorción y fuga urinaria por lesión de la membrana tubular causando un flujo reversible de sodio (Na) y agua por medio de la zona apical, basal y lateral de la célula, aumento del nivel Na en la filtración renal llegan a la zona tubular distal, el endotelio con injuria y las arteriolas renales desarrollan vasoconstricción, como consecuencia el aumento de leucotrienos C4 y D4, adenosina, angiotensina II, tromboxano A2, endotelina-1, prostaglandinas H2.

Esta vasoconstricción se vuelve más extensa por la presencia de hormonas adrenérgicas como aminas, la protección endotelial divide la luz vascular de los tejidos vecinos y vigila el cambio intercelular y el líquido compartimental (4).

### Tratamiento de Lesión Renal Aguda.

Generalmente los tratamientos que son usadas para lesión renal son dirigidos a retrasar la reducción de la funcionalidad renal, los médicos confían primero en que los pacientes cambien su estilo de vida, manejo de enfermedades cardiovasculares, en casos más graves, como un progreso a un enfermedad renal crónica (ERC) se requiere de diálisis o trasplante renal (8).

El tratamiento eficaz en IRA es la prevención de las factores que prodrian desencadenar la misma, sin embargo es importante conocer la nueva terapia que ayudará a regenerar las células apoptosicas en casos donde la lesión ya se encuentra establecida,

como lo son las células madre.

### **Células madre**

Células especializadas que son capaces de dar origen a otras células funcionales en el cuerpo, las mismas que pasaran a reemplazar a células muertas contribuyendo a la reparación de tejidos dañados o lesionados por enfermedades, traumas y el envejecimiento.

**Tienen dos funcionalidades:** autorrenovación y diferenciación.

**Autorrenovación:** Se pueden conservar y reproducir en nuevas células hijas convirtiéndose en células madre (9).

**Diferenciación:** Se diferencian en cualquier prototipo de célula especializada ante el estímulo apropiado (9).

Actualmente, este tipo de células están siendo utilizadas dentro de laboratorios extrayendo tejidos in vitro para que se transformen en células madre y luego sean trasplantados en otros pacientes (alógeno), o en el mismo paciente de donde se extrajo la muestra (autólogo) (9).

### **Tipos de células madre mesenquimales**

Estas células se originan del mesodermo y se dividen en diferentes tejidos de donde se derivan las células madre entre ellas tenemos: Tejido adiposo, cordón umbilical, médula ósea, líquido amniótico, placenta y pulpa dental, siendo los tres primeros tejidos los más utilizados para regeneración celular, por sus características funcionales similares y su capacidad de proliferación (10,11).

### **Aplicación de células madre**

El tratamiento con células madres mesenquimales (CMM) demostró validez en la restauración de la función de tejidos, ayudan a la angiogénesis y disminuyen la inflamación sin bajar la inmunidad.

Existen varios mecanismos a través de los cuales las células madres ejercen un efecto terapéutico:

1. El primero es la diferenciación celular que mediante distintas fases de división y diferenciación sustituirán a las células originales que se encuentran afectadas y renuevan el tejido.

2. Las CMM interactúan con las células de la lesión, transformando su fenotipo.

3. Finalmente, las CMM ejercen su función mediante actividad biológica que actúan de forma paracrina a través de vías de señalización.

Los dos últimos mecanismos ejercen su efecto en la transformación del ambiente del área lesionada y pasa de un estado de destrucción del tejido causado por la inflamación a un estado de regeneración (12).

### **Mecanismo de acción de las células madre mesenquimales.**

Una vez las células madre son administradas estas son capaces de captar señales desde las células renales tubulares que se encuentran lesionadas, donde viajan para ejercer su función, aquí secretan una sustancia denominada secretoma el cual contiene componentes solubles proteicos como factor de crecimiento y citoquinas, además un componente vesicular, vesículas extracelulares (VE), estas pueden llegar a transferir sus proteínas, lípidos y material genético a las células receptoras (9,12).

Las vesículas extracelulares son una población variada de vesículas membranas de todo tipo celular en especial los de CMM, su principal función es servir como medio de comunicación bidireccional entre las células. A su vez estas VE tienen exosomas denominadas también pequeñas vesículas que se originan de la vía endocítica, varían entre 30 y 150 nm de diámetro y microvesículas medidas 150 y 1000 nm de diámetro. Estas vesículas contienen una bicapa lipídica que los encapsula protegiendo a su contenido ADN y ARN de la degradación enzimática (9).

Papel angiogénico lo realiza el secretoma ejecuta una actividad sinérgica compleja entre varias moléculas bioactivas transportadas por vehículos eléctricos, como microARN (miARN), ARN de transferencia (ARNt), ARN largo no codificante (lncARN), factores de crecimiento, proteínas y lípidos (14).

En el artículo “Mecanismos paracrinos de las células estromales mesenquimales angiogénesis” escrito por Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, et al, en el 2020 describen que, el secretoma derivado del tejido adiposo tienen mayor expresión de factores angiogénicos que el de la médula ósea como lo es el IGF-1, e interleucina 8 (IL-8), factor de crecimiento endotelial (vascular VEGF) D (13).

### Terapia basada en la aplicación de CMM para injuria renal aguda.

Las células madre de tipo mesenquimal tienen gran potencial de regeneración y diferenciación, y además han estimulado al estudio de diversas patologías. Es por ello, que existen muchos estudios preclínicos en modelos animales donde se demuestra la eficacia terapéutica de las CMM para disminuir la lesión del tejido renal (15).

Aunque el uso de este tipo de terapia ha sido exitoso en animales, aun no se conoce muy bien los mecanismos que estas realizan para ejercer su efecto regenerativo. Por ello se tienen distintas hipótesis basadas en evidencias de diferentes estudios realizadas en distintas fases que incluyen transdiferenciación, fusión de las células, producción de elementos que realizan citoprotección, migración y proliferación celular (16).

A continuación, se evidencia en la siguiente tabla 3, estudios donde muestran la evidencia del uso de células madre en animales con lesión renal aguda.

Tabla 3: Estudios de aplicaciones de terapia células madre mesenquimales en lesión renal aguda.

Título del artículo	Tipo de investigación/año	Tipo de Patología	Población	Tipo de célula madre	Resultado
Lesión renal por isquemia-reperfusión en un modelo de mono diabético y pruebas terapéuticas de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana.	Artículo de investigación experimental Estudio controlado no aleatorizado 2018 (17).	Lesión renal aguda (LRA) inducida por DM	8/ Mono cynomolgus macho de 5 a 8 años	Células madre mesenquimales (CMM) derivadas de médula ósea.	-Disminución de los niveles de BUN luego de 24 horas. -Disminución de la creatinina sérica -Reducción de la necrosis tubular
MiR-125b-5p exosomal derivado de células madre mesenquimales promueve la reparación tubular mediante la supresión de p53 en la lesión renal aguda isquémica.	Artículo de investigación experimental. Ensayo clínico controlado aleatorizado 2021 (18).	Lesión renal aguda inducida	Ratones macho C57BL/6 De 8 a 10 semanas de edad.	MiR-125b-5p exosomal derivado de Células madre mesenquimales del cordón umbilical.	-Acumulación de exos-CMM en los túbulos proximales alivio de la LRA isquémica. -Atenuación significativa del ciclo celular y apoptosis. -Cohibición de la expresión de la proteína p53.
Células madre mesenquimales hipóxicas mejoran la lesión aguda por isquemia-reperfusión renal mediante la autofagia tubular renal.	Investigación experimental. Ensayo clínico no aleatorizado. 2021 (19).	Lesión renal aguda inducida por hipoxia	Ratas macho SpragueDawley	Células madre mesenquimales hipóxicas	-Efecto antioxidante superior en riñones de rata lesionados -Atenuación mayor de la infiltración e inflamación de macrófagos renales.

					- Reducción de la apoptosis tubular -Aumento de la proliferación celular. - Supresión de la formación de superóxido -Redujo el daño del ADN y peroxidación de lípidos
Insuficiencia renal tratada exitosamente con células madre.	Estudio de Caso 2018 (20).	Nefropatía Lúpica.	Un paciente masculino de 24 años-Perú	Células madre mesenquimales hematopoyéticas.	-Reducción de edemas, fatiga y malestar general -Disminución de la creatinina sérica.
Eficacia de la transfusión de células madre mesenquimales del cordón umbilical para el tratamiento de la LRA grave: un protocolo para un ensayo controlado aleatorizado.	Ensayo clínico aleatorizado-controlado 2022 (21).	Lesión renal aguda grave	100 pacientes	Células madre mesenquimales.	-Recuperación completa de la función renal dentro de los 3 meses posteriores. -Disminución de la creatinina sérica. -Efectos adversos 3 meses posteriores al -Mayor supervivencia.
Efectos terapéuticos mejorados de vesículas extracelulares derivadas de CMM con una matriz de colágeno inyectable para el tratamiento experimental de lesiones renales agudas.	Artículo de investigación experimental. Ensayo clínico aleatorizado no controlado, de antes y después 2020 (22).	Lesión renal aguda isquemia/reperfusión renal	Ratones macho C57BL/6 Albino	Vehículos eléctricos de Células madre mesenquimales encapsulados en una matriz de colágeno	-Mejoró la función renal, con disminución del BUN y la creatinina sérica -Alivio notable de túbulos necróticos y los cilindros hialinos. - Reducción del área fibrótica
Los efectos de los progenitores renales glomerulares y tubulares y las vesículas extracelulares derivadas en la recuperación de la lesión renal aguda.	Artículo de investigación experimental Ensayo clínico no aleatorizado. 2022 (23).	Lesión renal aguda-isquemia reperfusión	6 ratones	Células madre mesenquimales derivadas de glomérulos humanos.	-Reducción de las alteraciones funcionales como histológicas - Proliferación de células tubulares
Terapia con células madre mesenquimales para la lesión renal aguda: una revisión sistemática con metanálisis basado en un modelo de rata	Artículo de revisión sistemática 2023 (24).	Lesión renal aguda.	Busquedas informáticas de PubMed, Web of Science, Cochrane, Embase, CNKI, Wanfang, VIP y CBM	Células madre mesenquimales	Los resultados de las diferentes revisiones mostraron: -Efecto terapéutico del trasplante intravenoso de las CMM fueron mejores que las del trasplante arterial e intrarrenal. - El efecto terapéutico de la dosis alta fue mejor que el de la dosis baja. -Además el trasplante arterial pueden disminuir de manera significativa la captura de CMM a nivel pulmonar y aumentar las posibilidades de que se vayan al riñón

Realizado por: Chuba, Y. (2023).

En el estudio de Cao JY, Wang B, Tang TT, et al. Realizado en el año 2021, Utilizan un modelo de ratón donde se les inducen a isquemia/lesión por reperfusión renal es decir a IRA parenquimatosa, se administraron CMM diferenciadas en epitelio tubular renal, lo que provocó la integridad estructural del tejido y la recuperación del mismo (18).

Tseng WC, Lee PY, Tsai MT, et al. En el año 2021, demuestran que CMM también interactúan con múltiples células inmunitarias y exponen la capacidad de suprimir las respuestas inflamatorias excesivas producidas por la lesión renal isquémica, clasificada dentro la IRA parenquimatosa (19).

También, los artículos antes mencionados sugieren que la terapia con CMM ayuda a mejorar la filtración glomerular, la función renal y calma la senescencia e inflamación celular inducidas por el estrés oxidativo y eleva la proliferación de células renales en un modelo de lesión renal aguda inducida por lesión por isquemia/reperfusión (18,19).

Además, el trasplante de CMM mejora la función renal y aumenta la expresión y la actividad de la enzima ATPasa en un modelo de rata de enfermedad renal crónica con hipertensión renovascular, así como también reparan la morfología renal y disminuyen la fibrosis renal, debido a que disminuye la deposición de colágeno y modular la expresión de quimiocinas y citocinas (18,19).

Lee KH, Tsens WC, Yang CY, et al. En su artículo sobre los beneficios antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos de las células madre, describen que tienen propiedades inmunomoduladoras e inflamatorias debido a que pueden proteger contra la LRA a través de la activación antiinflamatoria de los macrófagos, lo que ayuda en la recuperación de la lesión tubular (14).

El estudio Ranghino A, Bruno S, Bussolati B, et al. En el 2017, expuso que, si hubo diferencias significativas entre los tres grupos de ratones, en especial los ratones inducidos con lesión renal parenquimatosa e inyectada con CMM del glomérulo, sin embargo, recalca que no hubo diferencias significativas en la tasa de apoptosis entre los animales que tenían el tratamiento con células madre y los otros grupos de control (23).

En otro estudio de Yu L, Liu S, Wang C, et al, refiere que las CMM-VE promueven significativamente

la reparación fisiológica e inhiben la reparación patológica después de la LRA de estadio temprano, lo que permite la restauración de la estructura y función del riñón dañado. Esta estrategia podría surgir como una nueva estrategia terapéutica para la aplicación clínica ESC (24).

### **Riesgo del uso de células madre en pacientes con injuria renal aguda.**

Birtwistle L, et al sostiene los riesgos que puede conllevar usar células madre: debido a que se puede generar la dificultad de generar una fuente consistente de célula con un solo fenotipo estable, además recalca el problema de la administración por vía intravenosa (IV) por puede llegar hasta la microvasculatura pulmonar y generar un efecto denominado “El primero pasado”. Otra desventaja que menciona es el rechazo del injerto y que se empiece la formación de un tejido ectópico y crecimiento tumor (80).

Después de la revisión diferentes artículos científicos se demuestra que, las células madre de origen mesenquimal derivada de cualquier tejido son beneficiosos tanto en modelos animales como en personas.

En primer lugar, se encontró que las CMM tiene propiedades regenerativas y proliferativas y citoprotectores, esto se puede evidenciar en los diferentes estudios experimentales de modelos animales donde se induce a lesión renal aguda y luego de administrarse CMM, se resuelve la funcionalidad renal, disminuyen los niveles de BUN y creatinina además se reduce la necrosis tubular proximal (17,19-23).

En segundo lugar, se destaca función inhibitoria de las células madre en el daño renal y la mejoría de la angiogénesis, así como la mejoría de la fibrosis (19,22,23).

En consecuencia, la aplicación de CMM en lesión renal aguda grave podría ser una gran alternativa terapéutica por ser rápida y eficaz. Pese a que, los estudios presentados en este artículo han tenido gran éxito, hay que reconocer la gran diferencia que existe con el ser humano, ya que no todos los organismos reaccionan igual a ciertos medicamentos o sustancias y por tanto se tendría que tener mayor preocupación en el momento de colocar la dosis y los efectos adversos que podría provocar, además se recomienda realizar más estudios en personas (27,28) debido a que hay un

limitado número de ensayos que evalúan las ventajas del uso de CMM en enfermedades renales (29,30).

## Conclusiones

Las células madre son células que dan origen a otras células hijas que se especializan y pueden regenerar células nuevas reemplazando a las que están dañadas. La principal característica de estas células, es que secretan factores tróficos que llevan a inducir el proceso de reparación celular (29,30). Por los limitados estudios en personas hay que tener más control en la dosificación y los efectos adversos de la misma. Por ello, se recomienda que se realicen más estudios controlados multicéntricos aleatorizados para desarrollar protocolos sólidos que validen la terapia celular basada en la población con CMM (30).

## Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

## Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

## Aspectos Éticos

Durante la realización del presente artículo, se respetó las normas de bioética.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso

## Financiamiento

Propio de los autores

## Referencias Bibliográficas

1. Rozas BA, Mestas Rodríguez M, Widerström Isea J, Lobos Pareja B, Vargas Urrea J. Un enfoque actual para el diagnóstico precoz y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. A current view on the early diagnosis and treatment of acute kidney failure. *Medwave* 2020;20(5):e7928. DOI: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7928>.
2. López RO, de Mier VPR, García-Montemayor V, et al. Protocolo diagnóstico de la insuficiencia renal aguda en el paciente hospitalizado. Factores predisponentes y precipitantes. *Medicine (Baltimore)* 2019;12(79):4693–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.023>.
3. *Kidney International Supplements. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.* (2012) 2, 1.
4. Díaz de León A, Ponce M, Briones C, et al. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. 2017. Vol. 40;1-8.
5. Flores J, Leon H, Avilla G, et al. Sistemas de clasificación de la insuficiencia renal aguda. 2020. (2): 4-11.
6. Gainza F. Insuficiencia Renal Aguda. In: Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología, Hospital Universitario de Cruces, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, editors. *Navegador temático del conocimiento nefrológico Sociedad española de nefrología.* 2023. ISSN: 2659- 2606.
7. Peregrín CM, López RO, García-Montemayor V, de Mier VPR, Cabrera SS. Insuficiencia renal aguda (I). *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2019 May 1;12(79):4662–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.020>.
8. Birtwistle L, Chen XM, Pollock C. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles to the Rescue of Renal Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126596>.
9. Julieta H. Artículos de Revisión La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. *Rev. Méd. Risaralda* 2018; 24 (2) 127-24.
10. Li JK, Yang C, Su Y, Luo JC, Luo MH, Huang DL, et al. Mesenchymal Stem Cell- Derived

Extracellular Vesicles: A Potential Therapeutic Strategy for Acute Kidney Injury. *Front Immunol.* 2022;12:1-13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684496>.

11. Chen F, Chen N, Xia C, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Kidney Diseases: Potential and Challenges. 2023. Volume 32:1–23. DOI: <https://doi.org/10.1177/09636897231164251>.

12. Swaminathan M, Kopyt N, Atta MG, et al. Pharmacological Effects of ExVivo Mesenchymal Stem Cell Immunotherapy in Patients with Acute Kidney Injury and Underlying Systemic Inflammation. 2021; 10,(12),1588–1601. DOI: <https://doi.org/10.1002/sctm.21-0043>.

13. Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, et al. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis. *Stem Cells Int.* 2020; (20):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4356359>.

14. Lee KH, Tseng WC, Yang CY, Tarn DC. The Anti-Inflammatory, Anti- Oxidative, and Anti-Apoptotic Benefits of Stem Cells in Acute Ischemic Kidney Injury. *Int J Mol Sci* 2019, 20(14):3529. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20143529>.

15. Yun CW, Lee SH. Potential and Therapeutic Efficacy of Cell-based Therapy Using Mesenchymal Stem Cells for Acute/chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2019; 1;20(7):1619. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20071619>

16. Perico N, Casiraghi F, Remuzzi G. Clinical Translation of Mesenchymal Stromal Cell Therapies in Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29(2):362–75. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070781>.

17. Lee KW, Kim TM, Kim KS, Lee S, Cho J, Park JB, et al. Renal Ischemia- Reperfusion Injury in a Diabetic Monkey Model and Therapeutic Testing of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *J Diabetes Res.* 2018. 1;2018:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5182606>.

18. Cao JY, Wang B, Tang TT, et al. Exosomal miR-125b-5p deriving from mesenchymal stem cells promotes tubular repair by suppression of p53 in ischemic acute kidney injury. *Theranostics.* 2021. 11(11):5248–66. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.54550>.

19. Tseng WC, Lee PY, Tsai MT, et al. Hypoxic

mesenchymal stem cells ameliorate acute kidney ischemia-reperfusion injury via enhancing renal tubular autophagy. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Dec;12(1):1–22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02374-x>.

20. Vera T, Sifuentes P, Fernandez F, et al. Insuficiencia renal tratada exitosamente con células madre. *Rev. Cuerpo Medico.* 2018; 1 (11):49-51. DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2018.111.59>

21. Yang Y, Gao J, Wang S, et al. Efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion for the treatment of severe AKI: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022;12:47622. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047622>.

22. Liu Y, Cui J, Wang H, et al. Enhanced therapeutic effects of MSC-derived extracellular vesicles with an injectable collagen matrix for experimental acute kidney injury treatment. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(161):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01668-w>

23. Ranghino A, Bruno S, Bussolati B, et al. The effects of glomerular and tubular renal progenitors and derived extracellular vesicles on recovery from acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):1–15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0478-5>.

24. Ping H, Wang X, Nenglian L, et al. Mesenchymal stem cells therapy for acute kidney injury: A systematic review with meta-analysis based on rat model. 2023; 14 (1-14). DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1099056>.

25. Yu L, Liu S, Wang C, Zhang C, Wen Y, Zhang K, et al. Embryonic stem cell- derived extracellular vesicles promote the recovery of kidney injury. *Stem Cell Res Ther.* 2021. 12(379):1-17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02460-0>.

26. Makhloogh A, Shekarchian S, Moghadasali R, et al. Bone marrow-mesenchymal stromal cell infusion in patients with chronic kidney disease: A safety study with 18 months of follow-up. *Cytotherapy.* 2018;20(5):660–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.02.368>.

27. Aghajani Nargesi A, Lerman LO, Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: current status and looming challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2017. 8

(273):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0727-7>.

28. Packham DK, Fraser IR, Kerr PG, et al. Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (MPC) in Diabetic Nephropathy: A Randomized, Placebo-controlled, Dose Escalation Study. *EBioMedicine*. 2016 Oct 1;12:263–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.09.011>

29. Domínguez LM, Fiore EJ, Mazzolini GD, Mazzolini G. Artículo Especial- Revisión Células Madre/Estromales Mesenquimales. Su Potencial Terapéutico en Medicina. 2020; 80: 696-702.

300. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem cell Rev reports*. 2020 Feb 1, 16(1):3–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09935-x>.