



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de fin de Carrera titulado:

Meta-análisis: Eficacia de las células madre mesenquimales (MCSs) en modelos murinos con lesión renal aguda (AKI).

Realizado por:

Luis Javier Molina Herrera

Tutora:

Katherine Elizabeth Triviño Cepeda, Ph.D. (c)

Co-tutora:

María Fernanda Gutiérrez Bravo, Ph.D.

Como requisito para la obtención del título de:

MAGISTER EN BIOMEDICINA

QUITO, 15 de Agosto de 2024

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, LUIS JAVIER MOLINA HERRERA, ecuatoriano, con Cédula de ciudadanía N° 0503472011, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional, y se basa en las referencias bibliográficas descritas en este documento.

A través de esta declaración, cedo los derechos de propiedad intelectual a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y normativa institucional vigente.



Luis Javier Molina Herrera

C.I.: 0503472011

DECLARACIÓN DE LAS DIRECTORAS DE TESIS

Declaramos haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.



Firmado electrónicamente por:
KATHERINE ELIZABETH
TRIVIÑO CEPEDA



Firmado electrónicamente por:
MARIA FERNANDA
GUTIERREZ BRAVO

Katherine Elizabeth Triviño Cepeda, Ph.D.(c)

C.I.:1712087988

María Fernanda Gutiérrez Bravo, Ph.D.

C.I.: 1724427669

LOS PROFESORES INFORMANTES:

Jaime Acosta, M.D. MSc.

José Francisco Luna, M.D.

Después de revisar el trabajo presentado lo han calificado como apto para su defensa
oral ante el tribunal examinador.



Firmado electrónicamente por:
JAIME DAVID ACOSTA
ESPANA

Jaime Acosta, M.D. MSc.



Firmado electrónicamente por:
JOSE FRANCISCO LUNA
FLJRES

José Francisco Luna, M.D.

Quito, 15 de Agosto de 2024

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.



firmado electrónicamente por:
**LUIS JAVIER MOLINA
HERRERA**

Luis Javier Molina Herrera

C.I.: 0503472011

Artículo de tesis

Meta-análisis: Eficacia de las células madre mesenquimales (MSCs) en modelos murinos con lesión renal aguda (AKI).

Javier Molina ^{1,*}, Fernanda Gutiérrez ² y Katherine Triviño ³

¹ Maestría Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK (UISEK), Quito, Ecuador.

² Grupo de Investigación en Biomedicina Experimental y Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Particular Internacional SEK, Quito 170302, Ecuador.

³ Escuela de Ciencias Biológicas e Ingeniería, Universidad de Investigación de Tecnología Experimental Yachay, San Miguel de Urcuquí, Ecuador

* Autor de Correspondencia: luis.molina@uisek.edu.ec; Tel.: +593995934610.

Resumen:

Las células madre mesenquimales (MSCs) son células estromales que poseen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse. Pueden ser aisladas del tejido adiposo (ADSCs), de la médula ósea (BM-MSCs) y del cordón umbilical (UC-MSCs). La terapia basada en MSCs se ha posicionado como una técnica emergente y prometedora en la atención de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, autoinmunes, pulmonares y renales. La terapia con MSCs en el tratamiento de enfermedades renales en modelos murinos con lesión renal aguda (AKI), han demostrado propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y de reparación celular, que podrían atenuar la lesión y acelerar el proceso de regeneración del tejido. Sin embargo, aún no existe evidencia clara de un enfoque terapéutico reproducible y estandarizado para el uso de MSCs como terapia, pese a la existencia de cientos de ensayos clínicos y preclínicos que aseguran el adecuado funcionamiento de este mecanismo. Por esto se vuelve necesario analizar los parámetros utilizados para evaluar la eficacia del uso de MSCs en modelos murinos con AKI. Para ello, se realizó una revisión sistemática acorde al protocolo PRISMA 2020. La búsqueda de artículos relacionados se ejecutó en Pubmed y Embase, seguido de una clasificación en el software en línea Rayyan. La extracción y elaboración de tablas de datos se realizó por duplicado mediante el software Engauge Digitizer. Para el meta-análisis se evaluaron las diferencias de medias estandarizadas con intervalos de confianza del 95%, evaluando estadísticos de heterogeneidad, sesgos de publicación y curvas de valores *p*, mediante el software Jamovi. Se analizaron 12 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados indican una disminución no significativa a favor del tratamiento en los niveles de creatinina sérica y BUN, al utilizar solo MSCs, mientras que al añadir un tratamiento adicional, solo el análisis para BUN fue significativo. Esto revela una eficacia reducida de las MSCs en los ensayos al ser evaluadas mediante estos indicadores que son los más frecuentes al momento de en los artículos seleccionados. Los resultados del meta-análisis contrastan con la visión ampliamente aceptada de que las MSCs son altamente eficaces y se sugiere una estandarización de medidas de eficacia al evaluar sistemas basados en terapias con MSCs en el ámbito clínico y preclínico.

Palabras clave: MSCs, ASCs, BMSCs, UCMSCs, modelos murinos, AKI

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) are stromal cells with the capacity for self-renewal and differentiation. They can be isolated from adipose tissue (ADSCs), bone marrow (BMSCs), and umbilical cord (UCMSCs). MSC-based therapy has emerged as a promising technique in addressing cardiovascular, neurodegenerative, autoimmune, pulmonary, and renal diseases. MSC therapy in the treatment of acute kidney injury (AKI) in murine models has demonstrated immunomodulatory, anti-inflammatory, and reparative properties, which could attenuate injury and accelerate tissue regeneration. However, there is still no clear evidence of a reproducible and standardized therapeutic approach for MSCs use despite the existence of hundreds of clinical and preclinical trials asserting the efficacy of this mechanism. Therefore, it becomes necessary to analyze standards used to evaluate the efficacy of MSC use in murine models with renal damage. To address this, a systematic review was conducted following the PRISMA 2020 protocol, with related articles searched in PubMed and Embase, followed by classification using the online Rayyan software. Data extraction and table creation were performed in duplicate using Engauge Digitizer software. For the meta-analysis, standardized mean differences with 95% confidence intervals were evaluated, alongside heterogeneity statistics, publication bias, and *p*-value curves, using Jamovi software. Twelve articles meeting the inclusion criteria were analyzed. Results indicate a non-significant reduction in serum creatinine and BUN levels when using only MSCs, while an additional treatment showed significance only for BUN analysis. This reveals a reduced efficacy of MSCs in trials when evaluated through these indicators, which are the most frequently used in the selected articles. The meta-analysis results contrast with the widely accepted view that MSCs are highly effective, suggesting a need for standardization of efficacy measures when assessing MSC-based therapies in both clinical and preclinical settings.

Keywords: MSCs, ASCs, BMSCs, UCMSCs, murine models, AKI

1. Introducción

La enfermedad renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) es una condición clínica que se caracteriza por el rápido deterioro de la función renal en horas o días, que puede ocurrir debido a causas como deshidratación severa, infecciones graves, nefrotóxicos endógenos y exógenos, isquemia, falla post-renal, respuesta inflamatoria y falla multiorgánica (Chávez-Iñiguez et al., 2018). Esta condición provoca la incapacidad de los riñones para filtrar la sangre, provocando un desequilibrio de electrolitos, una reducción de la tasa de filtración glomerular y acumulación de productos nitrogenados de desecho en la sangre (Shu et al., 2019). El AKI puede ser reversible si se trata adecuadamente y dependiendo de la causa y la rapidez con la que se la identifique, sin embargo, en casos prolongados puede generar complicaciones graves como hipertensión, proteinuria y evolucionar a una enfermedad renal crónica (ERC) irreversible (Macedo et al., 2019). Según la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN), se estima que ocurren aproximadamente 13.3 millones de casos de AKI cada año con el 80% de casos en países con ingresos medios y bajos. En pacientes hospitalizados la incidencia varía entre 14.7% y 31.5 % y la tasa de mortalidad entre un 12% y 15.8%.

El tratamiento mas común del AKI esta basado principalmente en medicamentos para equilibrar la cantidad de líquido en la sangre, controlar los niveles de potasio y calcio, y, en casos avanzados la diálisis (Chávez-Iñiguez et al., 2018). Sin embargo es importante explorar alternativas terapéuticas que mejoren la calidad de vida del paciente. La terapia basada en células madre mesenquimales (MSCs) se ha posicionado como una técnica emergente y prometedora en la atención de enfermedades renales, con resultados que respaldan su aplicabilidad en distintas disciplinas científicas (Hu & Zou, 2017). Las MSCs son células pluripotentes que tienen propiedades inmunosupresoras y reparativas tanto *in vitro* como *in vivo* (Ding et al., 2011; Reinders et al., 2013). Estas células son capaces de autorrenovarse y pueden ser aisladas de varios tejidos incluyendo el tejido adiposo (ADSCs), la médula ósea (BM-MSCs), y el cordón umbilical (UC-MSCs) (Dennis et al., 2002; Ding et al., 2011).

Estudios en modelos murinos han evidenciado que las MSCs aportan propiedades regenerativas, inmunomoduladoras, antiinflamatorias y reparadoras que sugieren su potencial para mitigar lesiones y potenciar la regeneración de tejidos (Wang et al., 2023). La literatura científica existente evidencia informes de alta eficacia de las MSCs en la mejora de marcadores de función renal como la creatinina sérica (CrS) y el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Mientras que algunos estudios reportan la eficacia de sus resultados basándose en la reducción de los niveles de CrS y el BUN en situaciones de insuficiencia renal aguda (AKI) (Song et al., 2009), otros ensayos afirman que la cistatina C es un marcador más preciso que la CrS (Christensson et al., 2003). Como consecuencia de esta discrepancia, solo unos cuantos estudios han sido aprobados por entidades reguladoras y aceptados para la comercialización de terapias basadas en MSCs (Galipeau & Sensébé, 2018; Krampera & Blanc, 2021).

Los resultados alentadores de eficacia, así como su discrepancia, han impulsado el interés en el uso terapéutico de las MSCs para el tratamiento del daño renal y actualmente tiene un elevado impacto en el ámbito científico, por lo que se siguen reportando una cantidad considerable de datos en estos estudios (Fung et al., 2017). Sin embargo, aún no existe evidencia clara de un enfoque terapéutico reproducible y estandarizado para el uso de MSCs como terapia, pese a la existencia de cientos de ensayos clínicos y preclínicos que aseguran la eficacia de este mecanismo. Por esto se vuelve necesario analizar los parámetros utilizados para evaluar la eficacia de las terapias basadas en MSCs en modelos murinos con AKI.

Este meta-análisis pretende evaluar la eficacia terapéutica de las MSCs en modelos murinos con lesión renal aguda (AKI), con enfoque en los diferentes medidores de eficacia planteados en cada estudio. Para este fin, se empleó el protocolo PRISMA 2020, el software en línea Rayyan para la clasificación y filtrado de los estudios, y el software JAMOV para el análisis estadístico. Los resultados de este estudio buscan proporcionar una comprensión más detallada y precisa acerca de la eficacia de las células madre mesenquimales (MSCs) antes de su implementación en entornos clínicos.

2. Materiales y Métodos

Los datos necesarios para el meta-análisis se obtuvieron mediante una revisión sistemática acorde a los criterios PRISMA 2020 (Moher et al., 2009).

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, restringida a la literatura en inglés, en las bases de datos de PubMed y Embase hasta el 10 de diciembre del 2023. Para la búsqueda en PubMed se utilizaron los siguientes algoritmos de búsqueda: (((((((((((stem cells) OR (mesenchymal stem cells)) OR (mesenchymal stromal cells)) OR (multipotent stromal cells)) OR (mesenchymal progenitor cells)) AND (Renal)) AND (kidney)) AND (murine)) AND (mouse)) NOT (exosomes)) NOT (human)) NOT (Extracellular vesicles (EVs))) NOT (lupus)) NOT (review))

AND (control group). Para la base de datos de Embase, se aplicó el siguiente algoritmo de búsqueda: mesenchymal stem cells MSC renal kidney injury AKI rat mice murine.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión se establecieron de acuerdo con el esquema PICO: (1) Población: ensayo con animales que utilizó un modelo murino, ratones y ratas con daño renal, AKI (2) Intervención: MSC de cualquier tipo para tratamiento no modificadas en al menos un grupo experimental; (3) Comparación: Al menos un grupo control o placebo; (4) Datos: el medidor de eficacia utilizado. El resultado primario fue la creatinina sérica (Cr_s). El resultado secundario fue el nitrógeno ureico en sangre (BUN) (5) los estudios se publican en inglés.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) revisiones, informes de casos, cartas, estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis; (2) estudios que carecían de los indicadores objetivo (3) el régimen terapéutico incluía otros agentes con efectos desconocidos; (4) estudios que utilizaron solo vesículas extracelulares (VE) y (5) estudios que informaron el tamaño de la muestra de forma incompleta.

2.3. Selección de estudios

Se cargaron los artículos científicos en formato Abstract al software en línea Rayyan. Después de eliminar los datos duplicados, un investigador examinó los títulos y los resúmenes para su inclusión. Los estudios no relevantes se excluyeron. Se registraron aquellos que se consideraron "estudios potencialmente relevantes" y se adquirió el texto completo. Luego, se examinaron los artículos de texto completo, para evaluar la elegibilidad final acorde a los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

2.4. Extracción de datos

Los datos de los estudios fueron extraídos mediante una tabla en Microsoft Excel con un formato estandarizado. Los datos obtenidos fueron: primer autor con el año de publicación, número de animales, tipo de modelo de IRA(AKI), especie, tiempo de tratamiento, tiempo de medición, orígenes de las MSCs, dosis de las MSCs. En este estudio se recopiló información sobre el número muestral (n), la media (m) y la desviación estándar (sd), para los grupos control y tratamiento. Para los estudios que no mostraron los resultados correspondientes, se utilizó el software Engauge Digitizer V12.1 (Mitchell et al., 2020), para extraer los valores numéricos a partir de los gráficos. Finalmente, en el caso de que una observación de resultados se haya llevado a cabo en diferentes tiempos, solo se tomó en cuenta los datos del tiempo más largo. El desacuerdo entre los dos investigadores se resolvió comprobando juntos los datos de las publicaciones.

2.5. Análisis Estadístico

La heterogeneidad (τ^2) se estimó utilizando el modelo de máxima verosimilitud restringida (Viechtbauer, 2005) y la prueba Q para la heterogeneidad (Cochran, 1954). La heterogeneidad debida a la variación del estudio se cuantificó utilizando la estadística I^2 . Se consideró como una heterogeneidad significativa a $I^2 > 50\%$ (Higgins et al., 2003). Se aplicó un modelo de efectos fijos si el valor de p era $\geq 0,1$, según la prueba de heterogeneidad. De lo contrario, se aplicó un modelo de efectos aleatorios para agrupar los resultados. Se utilizó las diferencias de medias estandarizadas (DME) para expresar los datos continuos y se utilizaron intervalos de confianza del 95% para las investigaciones reclutadas con el método de Mantel-Haenszel (MH). Adicionalmente también se evaluó el sesgo de publicación, utilizando el método Trimfill. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para calcular estos resultados se utilizó el software JAMOV V2.4.7, módulo MAJOR, del paquete metafor basado en R.

3. Resultados

3.1. Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica identificó 59 registros, 38 en PubMed y 21 en Embase, como estudios potenciales en la recuperación primaria. Tras la revisión y exclusión, 18 artículos fueron revisados a texto completo, de los cuales se evaluó su elegibilidad para su inclusión definitiva. De estos, se excluyeron 5 (Figura 1). Finalmente, en el meta-análisis se incluyeron datos de 12 estudios publicados hasta diciembre del 2023.

Entre los estudios incluidos, 5 usaron células estromales mesenquimales de la médula ósea (BM-MSCs): (da Silva LB et al., 2007; Danjuma et al., 2018; Eliopoulos et al., 2011; He W et al., 2021; Moghadasali et al., 2014), 3 usaron células estromales mesenquimales (MSCs): (Herrera et al., 2007; Kunter U et al., 2007; Luo CJ et al., 2014), 1 usó células estromales mesenquimales embrionarias (mESCs): (Vazquez-Zapien GJ et al., 2019), 1 células estromales mesenquimales de útero (UDCs): (Mamillapalli R et al., 2022), 1 usó células estromales mesenquimales humanas (HuMSCs): (Ma et al., 2013), y 1 utilizó células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo canino (cADSCs): (He W et al., 2021). Los estudios cuyo modelo de AKI fueron inducidos con cisplatino: (Chen Z et al., 2021), (Eliopoulos et al., 2011), (Vazquez-Zapien GJ et al., 2019), rifampicina: (Danjuma et al., 2018), glicerol: (Herrera et al., 2007), método de punción y ligadura cecal (CLP): (Luo CJ et al., 2014), doxorubicina: (Ma et al., 2013) e IRI: (Mamillapalli R et al., 2022), (da Silva LB et al., 2007). La dosis más común administrada fue de 1×10^6 células (Tabla 1).

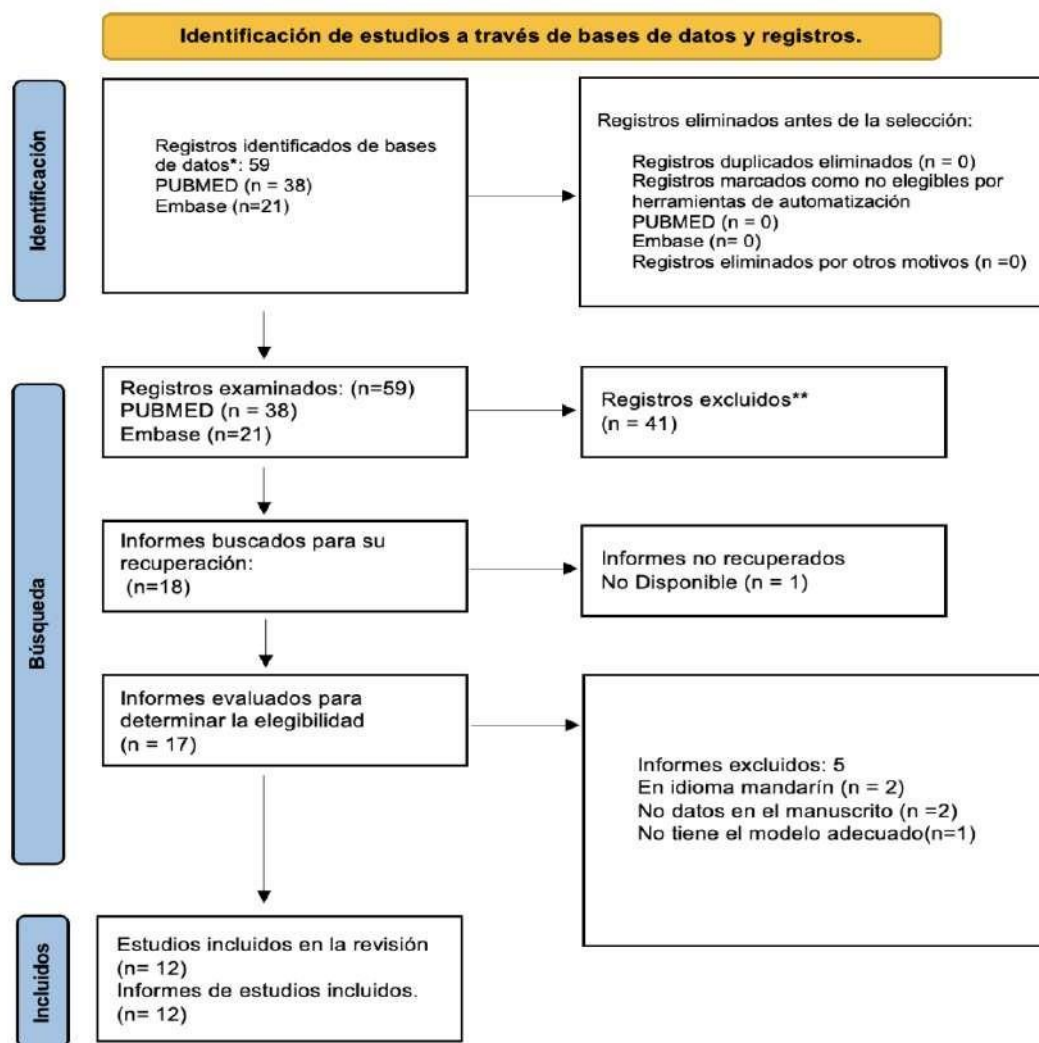


Figura 1.

Diagrama de flujo de la selección de estudios, según los criterios PRISMA 2020. Se identificaron 59 artículos científicos en la primera etapa de búsqueda. Finalmente se incluyeron 12 artículos en el meta-análisis.

Tabla 1. Información general de los estudios recopilados del tratamiento con MSCs en modelos murino con daño renal

ID	Autor, Año	Tipo de lesión	Tipo MSC	Marcador eficacia	Especies	Sexo	Métodos administración	Dosis
1	(Chen Z et al., 2021)	AKI por cisplatino	BM-MSCs	BUN (mg/dl) Creatinina (mg/dl) Puntuacion Histo Ki-67 positivas en tejidos	C57BL/6J	Machos	Vena cola	No Especificado
2	(da Silva LB et al., 2007)	IR Isquemia Renal Bilateral	BM-MSCs autólogas	Peso (g) Diuresis (mL) Albumina (mg/dl) Creatinina Plasma(mg/dl) Creatinina Orina (mg/dl) Sodio Plasma(mg/dl) Sodio Orina (mg/dl) Citometria MHC Citometria Apoptosis	C57BL/6	Machos	Vena cola	10 × 10 ⁶ 500 ul de solución tamponada con fosfato
3	(Danjuma et al., 2018)	AKI Rifampicina	BM-MSCs Allogenic	BUN (mg/dl) Creatinina (mg/dl)	Wistar	Machos Hembras	Vena cola	100 µl (2,5 x 10 ⁵ células) en PBS
4	(Eliopoulos et al., 2011)	AKI por cisplatino	BM-MSCs Allogenic	BUN (mg/dl) Creatinina Plasma(umol/dl) Amilasa sangre (U/l) Alanina Aminotrasferasa(mg/dl) Caspasa 3 % Ki67 WESTER EPO WESTER P-AKT BCLX	C57BL/6	Machos Hembras	Vena cola	5 × 10 ⁶ células/ratón
5	(He W et al., 2021)	AKI	cADSCs Allogenic Xenogenic	BUN (mmol/L) Creatinina Plasma(umol/L) Caspasa 3 %	KunMing	Machos	Vena cola	1 × 10 ⁶ 10% de PBS
6	(Herrera et al., 2007)	AKI por glicerol /ARF	MSCs	BUN (mg/dl)	C57BL/6 inactivación CD44	Machos	Vena cola	1 x 10 ⁶ en 150 µl de α-MEM
7	(Kunter U et al., 2007)	AKI	MSCs	Creatinina Serica (umol/l) Creatinina Orina (m/min) BUN (umol/l) Proteinuria (mg/dl) SBP (mmHG) Peso (g)	Harlan Endogámica	Machos	Vena cola	2 × 10 ⁶
8	(Luo CJ et al., 2014)	AKI sepsis inducida por CLP	MSCs	Creatinina Serica (mg/dl) BUN (mg/dl) IL-6 INF TNF ALFA	C57BL/6	Machos	Vena cola	1 × 10 ⁶
9	(Ma et al., 2013)	AKI doxorubicina	HuMSCs Xenogénicas	Proteína total (g/L) Albumina (g/L) BUN (mmol/L) Creatinina (mmol/L) Acido Urico (mmol/L) Alanina Aminotrasfereasa (U/L) IL-6 IL-10 TNF ALFA	Sprague Dawle	Machos	Vena cola	No Especificado

10	(Mamillapalli R et al., 2022)	AKI por lesión por isquemia-reperfusión renal	UDCs Xenógenicas	Creatinina sérica (mg/dl) Cxcl12 Bmp2	C57BL/6J	Hembras	Vena cola	1×10^6
11	(Moghadasali et al., 2014)	AKI por perfusión de las extremidades	BM-MSCs	BUN Creatinina	C57BL/6	Machos	Vena cola	$1,5 \times 10^6$
12	(Vazquez-Zapien GJ et al., 2019)	RF por cisplatino	mESCs	BUN Creatinina	No especificado	No especificado	Vena cola	50 000 mESC

Abreviaturas : AKI: lesión renal aguda, CPL: método de punción y ligadura cecal, IRI: lesión por isquemia-reperfusión, CLP : punción y ligadura cecal, BM-MSCs: células estromales mesenquimales de médula ósea , cADMSCs: células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo caninas, MSCs: células estromales mesenquimales no especificadas, HuMSCs: células estromales mesenquimales humanas, UDCs: células estromales mesenquimales de útero, mESCs: células estromales mesenquimales embrionarios, C: grupo de control, T: grupo tratamiento, BUN: nitrógeno ureico en sangre.

3.2. Meta-análisis

3.2.1. El tratamiento con MSCs no disminuyó la creatinina sérica (CrS).

Varios estudios no reportan el nivel de creatinina sérica, pero 11 de ellos sí. El análisis combinado mostró que un tratamiento con MSCs puede reducir el nivel de Scr en comparación con el control (DME= -1.7426 (IC 95%: -3.0823 a -0.4029). $P < 0,01$; $I^2 = 93,1\%$; Figura 2). El análisis de subgrupos evidenció un ligero efecto a favor del tratamiento para reducir el nivel de creatinina sérica (Figura 2). El análisis de sensibilidad mostró que ninguno de los estudios individuales influyó significativamente en el resultado. Los datos de los ensayos esta disponibles en la Tabla Suplementaria 1.

La DME estuvo entre -8.2073 y 2.2979; la mayoría de las estimaciones fueron negativas (82%). La diferencia de medias estandarizada promedio en el modelo de efectos aleatorios fue de -1.7426 (IC 95%: -3.0823 a -0.4029). Por lo tanto, el resultado promedio difirió significativamente de cero ($z = -2.5493$, $p = 0.0108$). Según la prueba Q, los resultados verdaderos pueden ser heterogéneos ($Q(10) = 78.9383$, $p < 0.0001$, $\tau^2 = 4.6125$, $I^2 = 93.1\%$). El intervalo de predicción del 95% para los resultados verdaderos se determinó entre -6.1600 a 2.6748. El análisis de los residuos estandarizados mostró que ningún estudio tiene un valor mayor que ± 2.8376 , por ello, no hubo indicación de valores atípicos. Según las distancias de Cook, ninguno de los estudios podría considerarse excesivamente influyente.

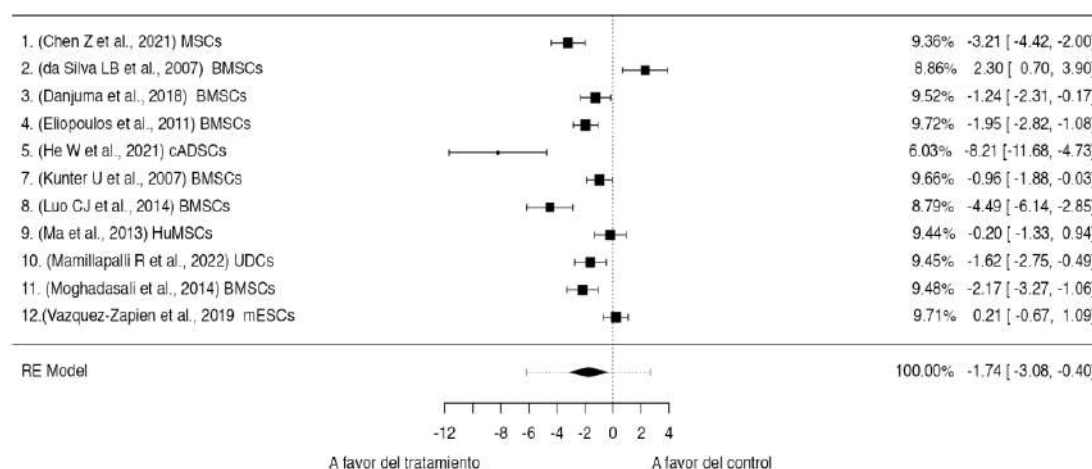


Figura 2. Diagrama de bosque del efecto del tratamiento con MSCs sobre los niveles de CrS en modelos AKI. BMSCs: células estromales mesenquimales de médula ósea, cADMSCs: células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo caninas, MSCs: células estromales mesenquimales no especificadas, HuMSCs: células estromales mesenquimales humanas, UDCs: células estromales mesenquimales de útero, mESCs: células estromales mesenquimales embrionarios.

3.2.2. El tratamiento con MSCs no disminuyó significativamente el nitrógeno ureico en sangre (BUN).

El tratamiento con MSCs en modelos murinos disminuyó el nivel de BUN, aunque no significativamente (DME = -2.3428; IC 95%: (-3.6150 a -1.0707); $P < 0,001$; $I^2 = 92,19\%$; Figura 3). El análisis de sensibilidad mostró que ninguno de los estudios influyó significativamente de forma individual en el resultado.

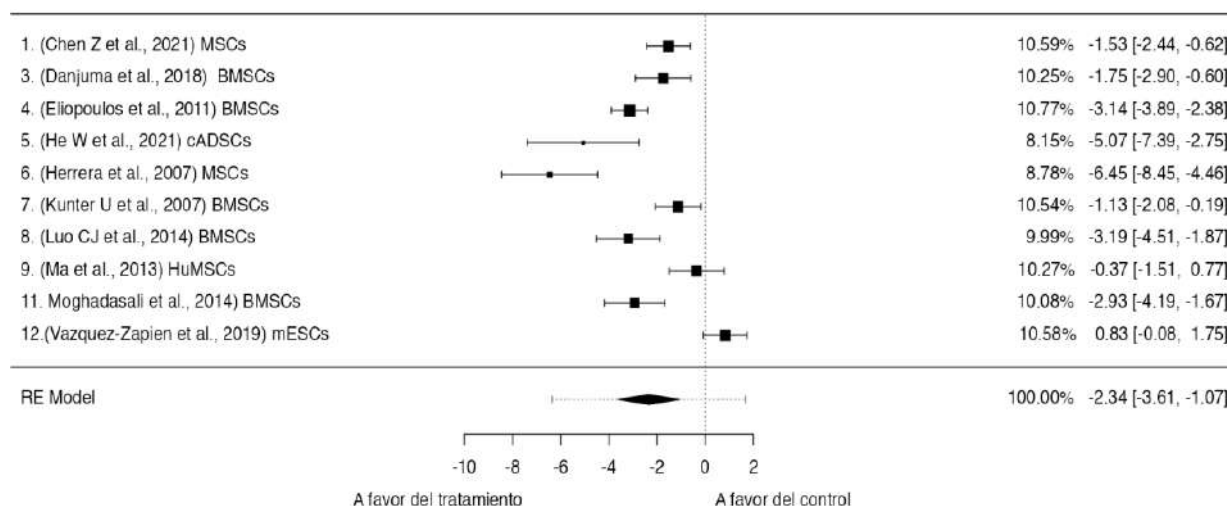


Figura 3. Diagrama de bosque del efecto del tratamiento con MSCs sobre los niveles de BUN en modelos AKI. BM-MSCs: células estromales mesenquimales de médula ósea, cADMSCs: células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo caninas, MSCs: células estromales mesenquimales no especificadas, HuMSCs: células estromales mesenquimales humanas, UDCs: células estromales mesenquimales de útero, mESC: células estromales mesenquimales embrionarios.

En el análisis se incluyeron 10 estudios. La DME observada varió entre -6.4528 y 0.8315; la mayoría de las estimaciones fueron negativas (90%). La diferencia de media estandarizada promedio estimada fue de -2.3656 (95% CI: -3.5423 a -1.1890). Por lo ello, el resultado promedio difirió significativamente de cero ($z = -3.6096$, $p = 0.0003$). Según el test Q, los resultados verdaderos pueden ser heterogéneos ($Q(9) = 88.0475$, $p < 0.0001$, $\tau^2 = 3.7637$, $I^2 = 92.1891\%$). Se muestra un intervalo de predicción del 95% para los resultados verdaderos de -6.3524 a 1.6667. Por lo ello, aunque el resultado promedio se estima que es negativo, los IC varían bastante. El análisis de los residuos estandarizados mostró que ningún estudio tenía un valor mayor que ± 2.8070 , por ello, no hubo indicación de valores atípicos. Según las distancias de Cook, no existe estudio que pueda considerarse excesivamente influyente.

3.2.3. El tratamiento con MSCs y un tratamiento adicional disminuyó el nitrógeno ureico en sangre (BUN) pero no la creatinina sérica (CrS).

Una particularidad que muestra el meta-análisis es que al incluir los ensayos que se realizaron en cada artículo utilizando MSCs más un tratamiento adicional, el efecto a favor del tratamiento se vuelve estadísticamente significativo (DME = -2.3656 (95% CI: -3.5423 a -1.1890); $P < 0,001$; $I^2 = 94,09\%$; Figura 4). Esto sucede solamente con el BUN y no con la creatinina sérica, cuyo efecto sigue siendo estadísticamente no significativo (DME = -2.4039 (95% CI: -3.9225 a -0.8854); $P < 0,01$; $I^2 = 96,32\%$; Figura 5).

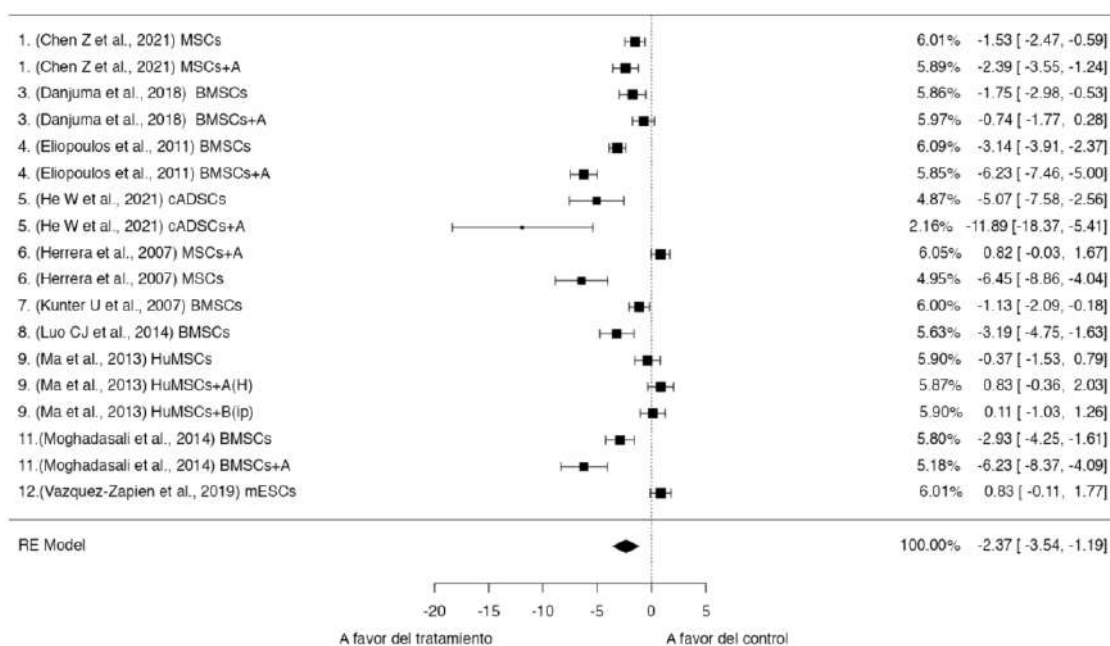


Figura 4 Diagrama de bosque del efecto del tratamiento con MSCs junto con uno adicional (+A), sobre los niveles de BUN en modelos AKI. BM-MSCs: células estromales mesenquimales de médula ósea, cADMSCs: células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo caninas, MSCs: células estromales mesenquimales no especificadas, HuMSCs: células estromales mesenquimales humanas, UDCs: células estromales mesenquimales de útero, mESC: células estromales mesenquimales embrionarios.

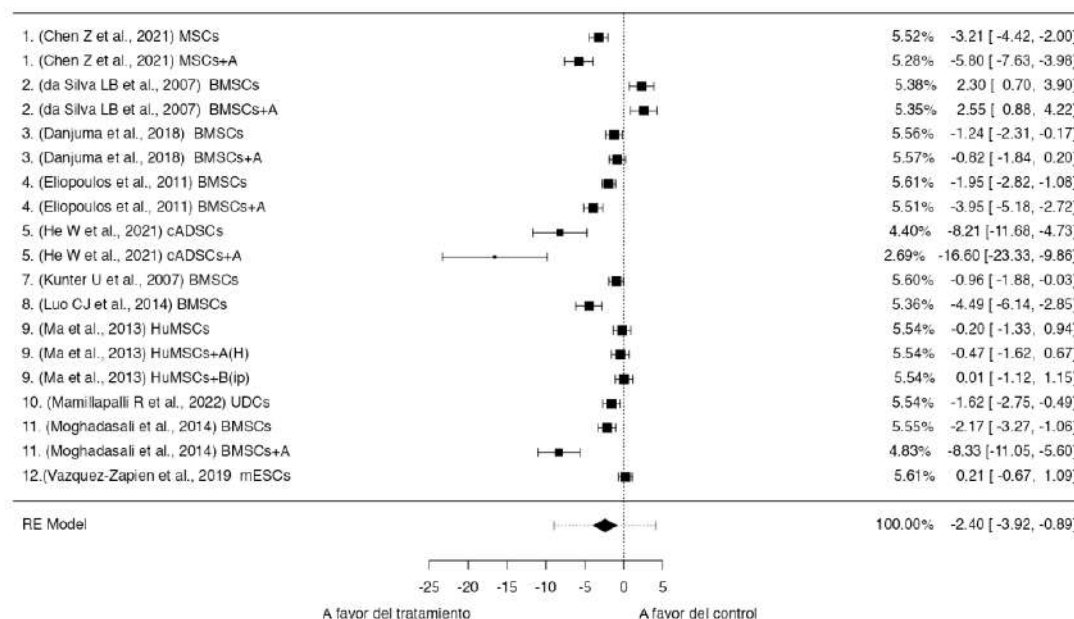


Figura 5 Diagrama de bosque del efecto del tratamiento con MSCs junto con uno adicional (+A), sobre los niveles de creatinina sérica en modelos AKI. BMSCs: células estromales mesenquimales de médula ósea, cADMSCs: células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo caninas, MSCs: células estromales mesenquimales no especificadas, HuMSCs: células estromales mesenquimales humanas, UDCs: células estromales mesenquimales de útero, mESC: células estromales mesenquimales embrionarios.

3.2.4. Análisis de sensibilidad

El diagrama de bosque realizado para el análisis de sensibilidad, con todos aquellos medidores de eficacia que tienden a disminuir en el tratamiento, extraídos de todos los artículos y sin incluir tratamientos adicionales, no mostró diferencia significativa a favor del efecto (DSM= -2.1198 (95% CI: -3.2740 to -0.9656); $P < 0,001$; $I^2 = 96,74\%$) (Figura 6). El análisis de los residuos estandarizados mostró que un estudio [8. (Luo CJ et al., 2014) (BMSCs) TNF ALFA] tenía un valor superior a ± 3.1628 y podría ser un valor atípico potencial en el contexto de este modelo. De acuerdo con el modelo de Cook, dos estudios: [8. (Luo CJ et al., 2014) (BMSCs) TNF alfa] y [11. Moghadasali et al., 2014) (BMSCs) TNF- Alfa (pg/mL)] podrían considerarse excesivamente influyentes. Tanto el test de evaluación de rangos como el test de regresión indicaron una posible asimetría del gráfico de embudo ($p = 0.0178$ y $p < 0.0001$).

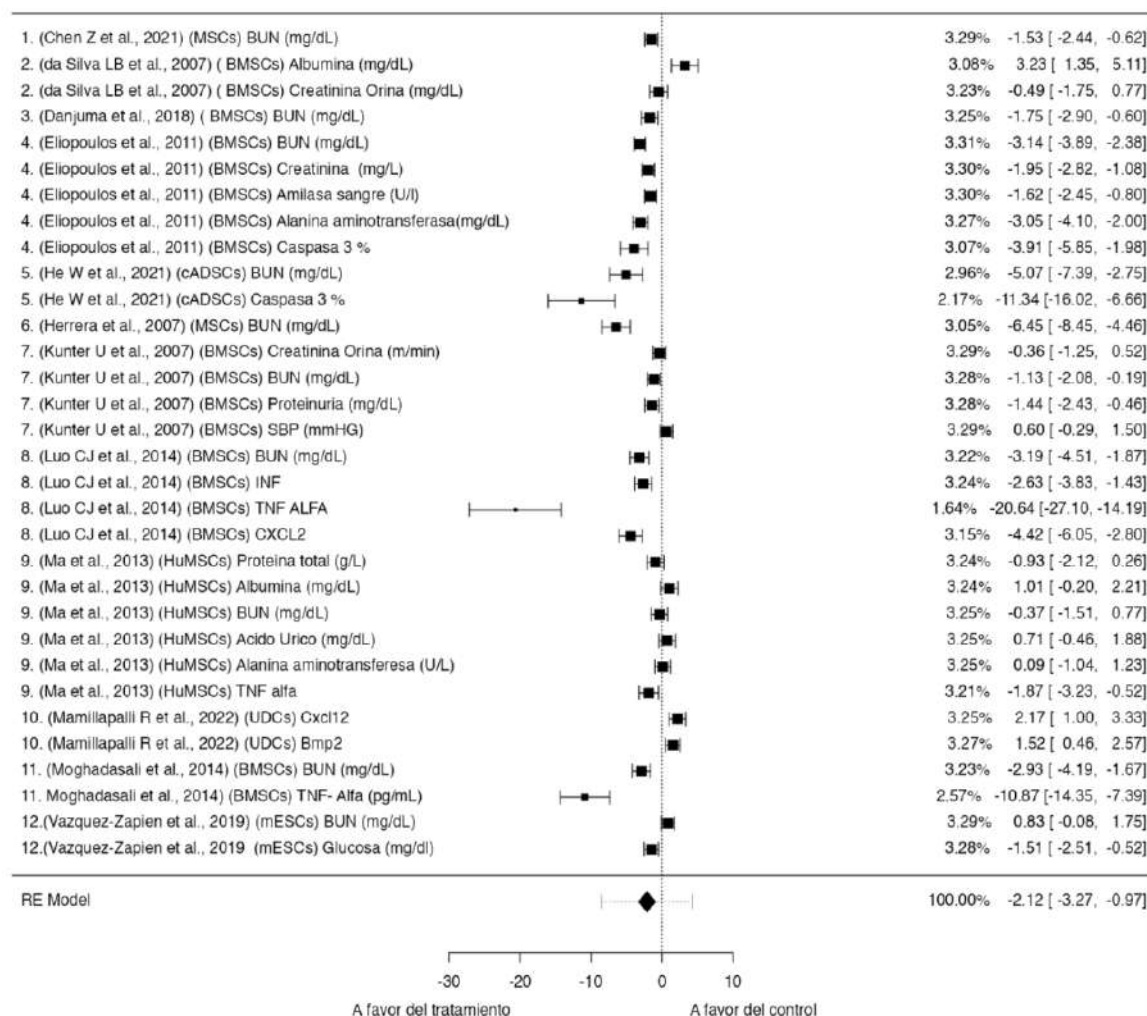


Figura 6 Diagrama de bosque de los medidores de eficacia que tienden a disminuir con un tratamiento de MSCs. Datos extraídos de todos los artículos, sin incluir tratamientos adicionales. BMSCs: células estromales mesenquimales de médula ósea, cADMSCs: células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo caninas, MSCs: células estromales mesenquimales no especificadas, HuMSCs: células estromales mesenquimales humanas, UDCs: células estromales mesenquimales de útero, mESCs: células estromales mesenquimales embrionarios.

3.3. Sesgo de publicación

Se utilizó el método Trimfill para recalcular la estimación de riesgo agrupado con la adición de los estudios faltantes. Sin embargo, los resultados generales no cambiaron significativamente. Por lo tanto, el sesgo de publicación puede tener poco efecto sobre los resultados del meta-análisis.

El test de regresión para los datos de la creatinina sérica mostró una asimetría en el gráfico de embudo ($p = 0.0110$) pero no el test de correlación de rangos ($p = 0.1646$) (Figura 7A). La curva de valor p (Figura 7B) muestra 9 resultados estadísticamente significativos ($P < 0.05$); 8 de ellos presentan un $P < 0.025$ y 2 no se incluyeron por tener un ($P > 0.05$). El 11% de los resultados están en el límite de significancia con un valor P muy cercano a 0,05.

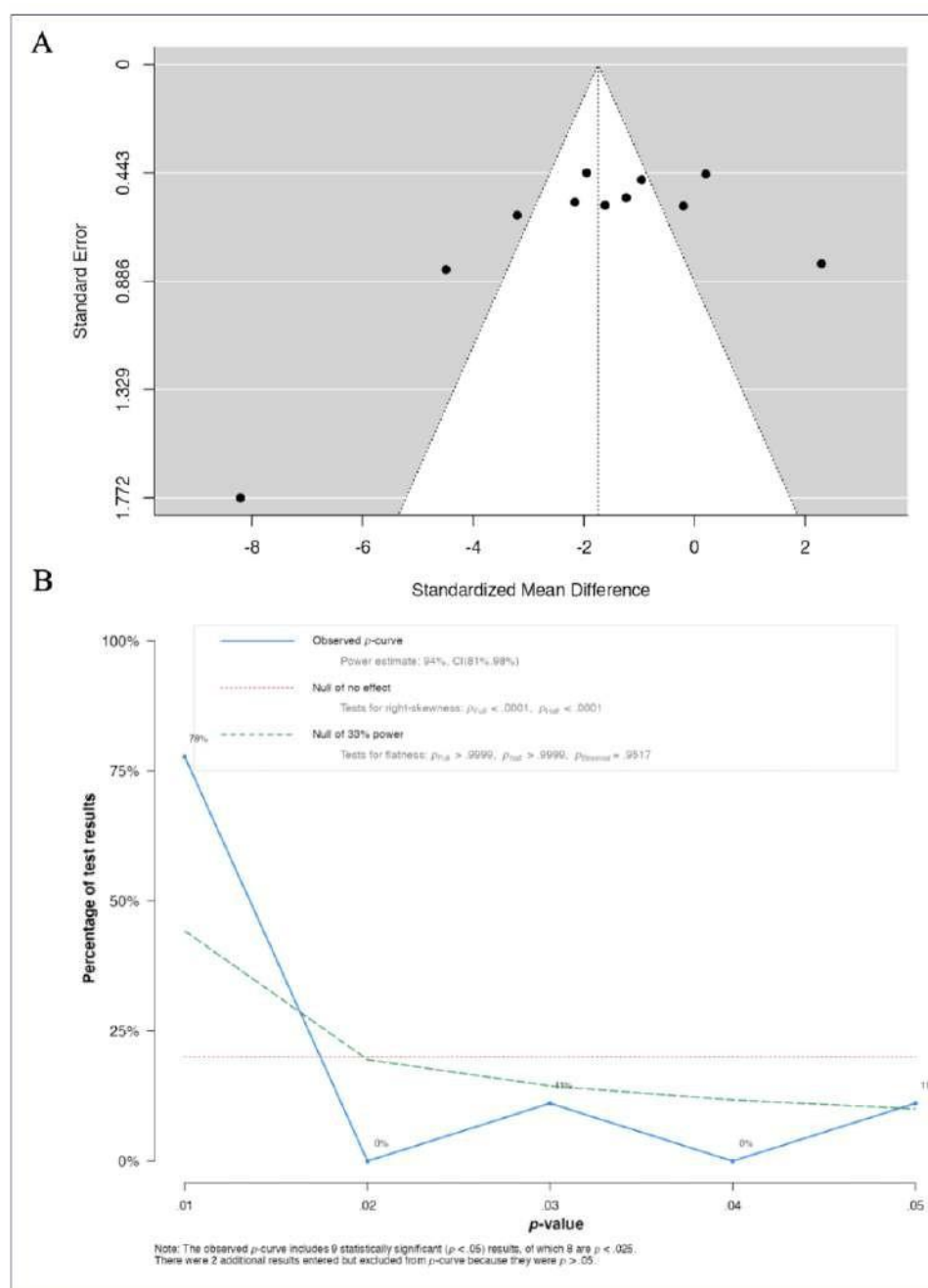


Figura 7 Diagramas de riesgo de sesgo de la medición de creatinina sérica al utilizar un tratamiento de MSC en modelos murinos AKI. **A:** Diagrama de embudo (DMS vs error estándar). **B:** Curva del valor p de los resultados obtenidos de cada artículo.

El diagrama de embudo para los datos del BUN indicó asimetría ($p = 0.0027$) pero no el test de correlación de rangos ($p = 0.1083$) (Figura 7A). La curva de valor p (Figura 8B) muestra 8 resultados estadísticamente significativos ($P < 0.05$), 8 de ellos con un ($P < 0.025$) y 2 no se incluyeron por tener un ($P > 0.05$). No existen resultados que estén en el límite del ($P < 0.05$).

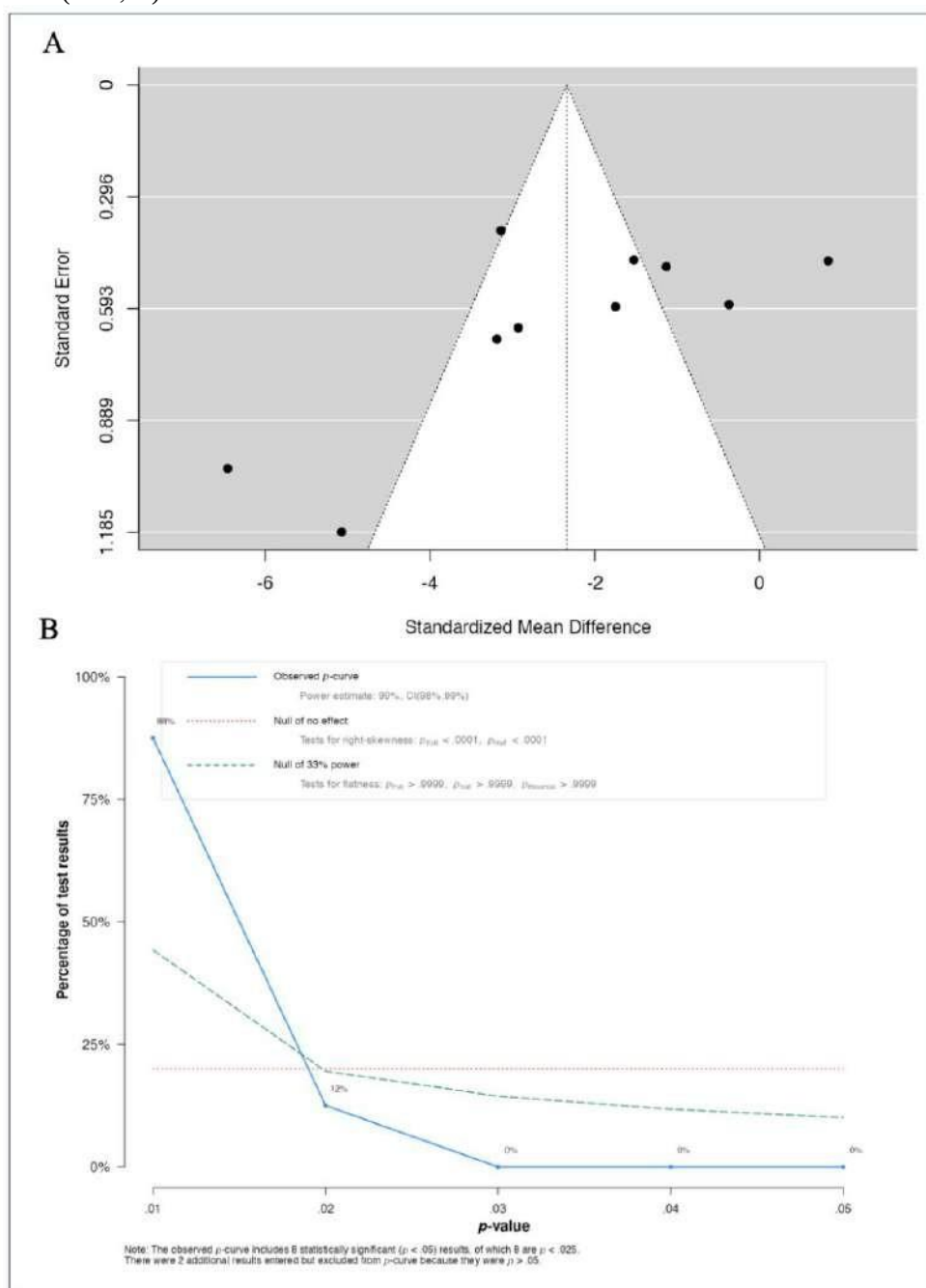


Figura 8 Diagramas de riesgo de sesgo de la medición de BUN al utilizar un tratamiento de MSC en modelos murinos AKI. **A:** Diagrama de embudo (DMS vs error estándar). **B:** Curva del valor p de los resultados obtenidos de cada artículo.

4. Discusión

El meta-análisis otorgó una visión rápida del efecto que pueden tener las terapias con MSCs en varios modelos murinos con daño renal. Los medidores más comunes en los estudios fueron la creatinina sérica CrS y el BUN. Los datos de los demás marcadores extraídos fueron usados para realizar un análisis de sensibilidad de la misma manera que se ha realizado en los meta-análisis de las MSCs en otros modelos y enfermedades.

Se analizaron 11 estudios en los que la terapia con MSCs redujo los niveles de creatinina sérica, aunque con un tamaño de efecto no significativo (DME = -1.7426 (IC del 95%: -3.0823 a -0.4029); $P < 0,01$; $I^2 = 93,1\%$) (Figura 2). Estudios anteriores reportan una reducción significativa en los niveles de este marcador de eficacia en modelos de animales pequeños con daño renal (Lin et al., 2020; Wang et al., 2013), lo que contrasta con nuestro resultado. Esto puede deberse a la elevada heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 93,1\%$) y a la posibilidad de que exista un sesgo de publicación (Figura 7A). Así como también una presencia del 11% de artículos publicados con un valor demasiado cercano a $P < 0,05$ en el diagrama de la curva P (Figura 7B). La heterogeneidad del 93,1% en este análisis se debe a varios factores. Tres de los más importantes fueron: el modelo de lesión renal, el tipo de MSCs utilizada para el tratamiento y el tiempo de tratamiento con MSCs posterior a la lesión, (Krampera & Blanc, 2021). El ensayo con mejor puntuación de eficacia aquel en el que usaron un tratamiento de 10×10^6 cDAMSC alogénicas inyectadas en la cola vía intravenosa en un modelo AKI generado en ratas KungMing machos y evaluado al tiempo de 7 dpi (He W et al., 2021). Mientras que la menor puntuación de eficacia fue aquel en el que aplicaron un tratamiento de 1×10^6 de BM-MSCs alogénicas inyectadas en la vena de la cola en un modelo IRI bilateral de ratones machos y hembras y evaluados al último día.

Para evaluar la terapia con MSCs, mediante el medidor de eficacia BUN, se tomaron en cuenta 10 artículos, en los que se observó una reducción en los niveles esperados de este medidor; sin embargo, el tamaño del efecto no fue significativo (DME = -2.3428 (IC del 95%: -3.6150 a -1.0707); $P < 0,001$; $I^2 = 92,19\%$; Figura 3). A pesar de que estudios similares aseguran que los tratamientos con MSCs pueden reparar el daño tubular isquémico para mantener la los niveles de CrS y regular los niveles elevados de BUN (Kale et al., 2003; Lin et al., 2020) en nuestro análisis este marcador no sigue esta tendencia. Nuevamente, la elevada heterogeneidad fue muy evidente, y se convierte en uno de los factores más determinantes de este subgrupo y del ensayo.

El análisis del tratamiento con MSCs más un tratamiento adicional, mostró una reducción significativa de los niveles de BUN (DME = -2.3656 (95% CI: -3.5423 a -1.1890); $P < 0,001$; $I^2 = 94,09\%$) (Figura 4), esto sugiere un efecto a favor del tratamiento. Sin embargo, al realizar el mismo análisis, tomando en cuenta los datos de la creatinina sérica, no se pudo evidenciar un cambio significativo (DME = -2.4039 (95% CI: -3.9225 a -0.8854); $P < 0,01$; $I^2 = 96,32\%$; Figura 5). Estudios sugieren que la utilización de tratamientos adicionales a las MSCs eleva su eficacia (Chen Z et al., 2021; Danjuma et al., 2018; Eliopoulos et al., 2011; He W et al., 2021; Herrera et al., 2007; Kunter U et al., 2007; Luo CJ et al., 2014; Ma et al., 2013; Moghadasali et al., 2014), lo que concuerda con los análisis del BUN en ensayos con MSCs y un tratamiento adicional. A pesar de estos hallazgos, no se puede hablar de eficacia absoluta al solo obtener un resultado significativo de solo un medidor de eficacia, puesto que la recuperación de una lesión renal es compleja y no se la puede evaluar con un solo factor (Barnes et al., 2016; Tögel & Westenfelder, 2010).

Para evaluar la sensibilidad del ensayo se realizó el meta-análisis con todos aquellos factores que tienden a reducir su nivel en comparación con el control, al aplicar un tratamiento con MSCs. El ensayo poseía una alta heterogeneidad y la reducción de los niveles esperados no fue significativo (DSM = -2.1198 (95% CI: -3.2740 a -0.9656); $P < 0,001$; $I^2 = 96,74\%$) (Figura 6). Se reveló que un estudio [8. (Luo CJ et al., 2014) (BMSCs) TNF ALFA] tenía un valor mayor que ± 3.1628 y podría ser un valor atípico potencial en el contexto de este modelo, lo que podría negativamente en el análisis. Según las distancias de Cook, dos estudios [8. (Luo CJ et al., 2014) (BMSCs) TNF alfa] y [11. Moghadasali et al., 2014) (BMSCs) TNF- Alfa (pg/mL)] podrían considerarse excesivamente influyentes. El medidor de eficacia que contienen estos estudios es el TNF-alfa, y coincide con el meta-análisis de la eficacia de las MSCs en modelos animales de nefritis lúpica, en donde no hallaron diferencia significativa en factores como IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , MCP-1, TNF- α , Th1, Th17, Foxp3 y Tregs (Zhou et al., 2020).

Tanto los análisis individuales de las mediciones de creatinina sérica, BUN, como los análisis combinados de los medidores de eficacia que tienden a disminuir en el tratamiento no mostraron diferencias significativas, por ello, el presente meta-análisis proporciona un argumento a tener en cuenta cuando se evalúa eficacia de MSCs en modelos murinos con daño renal.

Limitaciones

Es necesario describir ciertas limitaciones dentro de este meta-análisis. La más importante es la alta heterogeneidad generada entre los estudios. Factores como la dosis administrada, el origen de las MSCs, el tipo de lesión renal, tipo de modelo murino, tamaño de muestra pequeñas generan una alta heterogeneidad, la cual no es posible reducirla debido a la naturaleza de cada experimento. Los resultados hallados pueden no ser tan robustos debido a este efecto. Por otro lado, existe la posibilidad de una búsqueda y recuperación incompleta de los estudios, por lo que se pudo haber generado en este procedimiento. Del mismo modo, los datos pudieron haberse alterado al extraerlos con el software Engauge Digitizer. En 7 artículos no fueron especificados los tamaños de las muestras, las medias y desviaciones estándar sino que tuvieron que ser calculadas a partir de los gráficos, mediante el software. Solo 5 artículos presentaron los datos requeridos, de manera explícita.

5. Conclusiones

El presente meta-análisis mostró una eficacia reducida del tratamiento con MSCs en modelos murinos de AKI, en base a los datos de la CrS y BUN. Al combinar el tratamiento con MSCs junto con un tratamiento adicional, se evidenció una mejoría en la puntuación de eficacia del marcador BUN; sin embargo, la creatinina sérica no mostró una mejoría significativa. Esto contrasta con la visión ampliamente aceptada de que las MSCs son altamente eficaces en el tratamiento de AKI en modelos murinos, y se sugiere una estandarización estricta de, antes de que puedan ser trasladadas al ámbito clínico.

Patentes: No existen patentes que apliquen a este estudio

Contribución de los Autores: “Conceptualización, J.M y K.T.; metodología, J.M.; software, J.M.; validación, J.M., F.G. y K.T.; análisis formal, J.M.; recursos, J.M.; curaduría de data, J.M.; escritura—preparación del borrador o draft original, J.M.; escritura—revisión y edición, F.G.; visualización final, K.T.; supervisión, K.T.; administración y gestión de proyecto, J.M. Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión final del manuscrito.

Financiamiento/Fondos: Esta investigación no recibió financiación externa

Agradecimientos: A mis tutores Katherine Triviño y Fernanda Gutiérrez, que junto con su conocimiento y paciencia me han guiado desinteresadamente en la elaboración de este trabajo. A Jorge Espinoza, que siempre estuvo dispuesto a brindarme soporte en los mejores softwares utilizados en este meta-análisis. A los docentes de la UISEK, por compartir sus conocimientos que han sido base fundamental para la ejecución de esta investigación.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias citadas

- Acute Kidney Injury (AKI) TOOLKIT. (s. f.). *International Society of Nephrology*. Recuperado 30 de julio de 2024, de <https://www.theisn.org/initiatives/toolkits/acute-kidney-injury-aki-toolkit/>
- Barnes, C. J., Distaso, C. T., Spitz, K. M., Verdun, V. A., & Haramati, A. (2016). Comparison of stem cell therapies for acute kidney injury. *American Journal of Stem Cells*, 5(1), 1-10.
- Chávez-Iñiguez, J. S., García-García, G., & Lombardi, R. (2018). Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica. *Gaceta Médica de México*, 154(91). <https://doi.org/10.24875/GMM.M18000067>
- Christensson, A., Ekberg, J., Grubb, A., Ekberg, H., Lindström, V., & Lilja, H. (2003). Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron. Physiology*, 94(2), p19-27. <https://doi.org/10.1159/000071287>
- Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, 10(1), 101-129. <https://doi.org/10.2307/3001666>
- da Silva LB, Palma PV, Cury PM, & Bueno V. (2007). Evaluation of stem cell administration in a model of kidney ischemia-reperfusion injury. *International Immunopharmacology*, 7(13), 1609-1616. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.08.014>
- Danjuma, L., Mok, P. L., Higuchi, A., Hamat, R. A., Teh, S. W., Koh, A. E.-H., Munusamy, M. A., Arulselvan, P., Rajan, M., Nambi, A., Swamy, K. B., Vijayaraman, K., Murugan, K., Natarajaseenivasan, K., & Subbiah, S. K. (2018). Modulatory and regenerative potential of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on rifampicin-induced kidney toxicity. *Regenerative Therapy*, 9, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2018.09.001>
- Dennis, J. E., Carbillet, J.-P., Caplan, A. I., & Charbord, P. (2002). The STRO-1+ marrow cell population is multipotential. *Cells, Tissues, Organs*, 170(2-3), 73-82. <https://doi.org/10.1159/000046182>
- Ding, D.-C., Shyu, W.-C., & Lin, S.-Z. (2011). Mesenchymal stem cells. *Cell Transplantation*, 20(1), 5-14. <https://doi.org/10.3727/096368910X>
- Eliopoulos, N., Zhao, J., Forner, K., Birman, E., Young, Y. K., & Bouchentouf, M. (2011). Erythropoietin Gene-enhanced Marrow Mesenchymal Stromal Cells Decrease Cisplatin-induced Kidney Injury and Improve Survival of Allogeneic Mice. *Molecular Therapy*, 19(11), 2072-2083. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.162>
- Fung, M., Yuan, Y., Atkins, H., Shi, Q., & Bubela, T. (2017). Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*, 8(5), 1190-1201. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.03.013>
- Galipeau, J., & Sensébé, L. (2018). Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*, 22(6), 824-833. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.004>
- He W, Qin D, Li B, Zhang H, Cheng X, Sun J, Hua J, & Peng S. (2021). Immortalized canine adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate gentamicin-induced acute kidney injury by inhibiting endoplasmic

- reticulum stress in mice and dogs. *Research in Veterinary Science*, 136, 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.001>
- Herrera, M. B., Bussolati, B., Bruno, S., Morando, L., Mauriello-Romanazzi, G., Sanavio, F., Stamenkovic, I., Biancone, L., & Camussi, G. (2007). Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney International*, 72(4), 430-441. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002334>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7414), 557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Hu, H., & Zou, C. (2017). Mesenchymal Stem Cells in Renal Ischemia-Reperfusion Injury: Biological and Therapeutic Perspectives. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 12(3), 183-187. <https://doi.org/10.2174/1574888X11666161024143640>
- Kale, S., Karihaloo, A., Clark, P. R., Kashgarian, M., Krause, D. S., & Cantley, L. G. (2003). Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(1), 42-49. <https://doi.org/10.1172/JCI17856>
- Krampera, M., & Blanc, K. L. (2021). Mesenchymal stromal cells: Putative microenvironmental modulators become cell therapy. *Cell Stem Cell*, 28(10), 1708-1725. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.09.006>
- Kunter U, Rong S, Boor P, Eitner F, Müller-Newen G, Djuric Z, van Roeyen CR, Konieczny A, Ostendorf T, Villa L, Milovanceva-Popovska M, Kerjaschki D, & Floege J. (2007). Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(6), 1754-1764. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010044>
- Lin, S., Lin, W., Liao, C., & Zhou, T. (2020). Nephroprotective Effect of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Kidney Disease Induced by Toxicants. *Stem Cells International*, 2020, 8819757. <https://doi.org/10.1155/2020/8819757>
- Luo CJ, Zhang FJ, Zhang L, Geng YQ, Li QG, Hong Q, Fu B, Zhu F, Cui SY, Feng Z, Sun XF, & Chen XM. (2014). Mesenchymal stem cells ameliorate sepsis-associated acute kidney injury in mice. *Shock (Augusta, Ga.)*, 41(2), 123-129. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000080>
- Ma, H., Wu, Y., Zhang, W., Dai, Y., Li, F., Xu, Y., Wang, Y., Tu, H., Li, W., & Zhang, X. (2013). The effect of mesenchymal stromal cells on doxorubicin-induced nephropathy in rats. *Cytotherapy*, 15(6), 703-711. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.002>
- Macedo, E., Garcia-Garcia, G., Mehta, R. L., & Rocco, M. V. (2019). International Society of Nephrology 0 by 25 Project: Lessons Learned. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(Suppl. 3), 45-50. <https://doi.org/10.1159/000500345>
- Mamillapalli R, Cho S, Mutlu L, & Taylor HS. (2022). Therapeutic role of uterine-derived stem cells in acute kidney injury. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02789-0>
- Mitchell, M., Muftakhidinov, B., Winchen, T., Wilms, A., Schaik, B. van, badshah400, Mo-Gul, Badger, T. G., Jędrzejewski-Szmek, Z., kensington, & kylesower. (2020). *markumitchell/engage-digitizer: Nonrelease* (Versión v12.2.1) [Software]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3941227>
- Moghadasali, R., Azarnia, M., Hajinasrollah, M., Arghani, H., Nassiri, S. M., Molazem, M., Vosough, A., Mohitmafi, S., Najarasl, M., Ajdari, Z., Yazdi, R. S., Bagheri, M., Ghanaati, H., Rafiei, B., Gheisari, Y., Baharvand, H., & Aghdami, N. (2014). Intra-renal arterial injection of autologous bone marrow mesenchymal stromal cells ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury in a rhesus Macaque mulatta monkey model. *Cytotherapy*, 16(6), 734-749. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.01.004>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339, b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Reinders, M. E. J., Roemeling-van Rhijn, M., Khairoun, M., Lievers, E., de Vries, D. K., Schaapherder, A. F. M., Wong, S. W. S., Zwaginga, J. J., Duijs, J. M., van Zonneveld, A. J., Hoogduijn, M. J., Fibbe, W. E., de Fijter, J. W., van Kooten, C., Rabelink, T. J., & Roelofs, H. (2013). Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients with end-stage renal disease are suitable for autologous therapy. *Cytotherapy*, 15(6), 663-672. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.01.010>
- Shu, S., Wang, Y., Zheng, M., Liu, Z., Cai, J., Tang, C., & Dong, Z. (2019). Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Kidney Injury and Repair. *Cells*, 8(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/cells8030207>
- Song, S., Meyer, M., Türk, T. R., Wilde, B., Feldkamp, T., Assert, R., Wu, K., Kribben, A., & Witzke, O. (2009). Serum cystatin C in mouse models: A reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(4), 1157-1161. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn626>

- Tögel, F. E., & Westenfelder, C. (2010). Mesenchymal stem cells: A new therapeutic tool for AKI. *Nature Reviews. Nephrology*, 6(3), 179-183. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.229>
- Vazquez-Zapian GJ, Martinez-Cuazitl A, Rangel-Cova LS, Camacho-Ibarra A, & Mata-Miranda MM. (2019). Biochemical and histological effects of embryonic stem cells in a mouse model of renal failure. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 60(1), 189-194.
- Viechtbauer, W. (2005). Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 30(3), 261-293. <https://doi.org/10.3102/10769986030003261>
- Volarevic, V., Al-Qahtani, A., Arsenijevic, N., Pajovic, S., & Lukic, M. L. (2010). Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-1Ra producing mesenchymal stem cells as modulators of diabetogenesis. *Autoimmunity*, 43(4), 255-263. <https://doi.org/10.3109/08916930903305641>
- Wang, Y., He, J., Pei, X., & Zhao, W. (2013). Systematic review and meta-analysis of mesenchymal stem/stromal cells therapy for impaired renal function in small animal models. *Nephrology*, 18(3), 201-208. <https://doi.org/10.1111/nep.12018>
- Zhou, T., Liao, C., Li, H.-Y., Lin, W., Lin, S., & Zhong, H. (2020). Efficacy of mesenchymal stem cells in animal models of lupus nephritis: A meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1538-9>

Anexos

Tabla Suplementaria 1. Datos extraídos de los artículos seleccionados para el meta-análisis.

DOI	Autor, Año	Medidor Eficacia	Tratamiento	Autor, Año	MSCs	Opción 1					
						Control			Tratamiento		
						Tamaño muestral (n)	Media (m)	Desviación Standard (s)	Tamaño muestral (n)	Media (m)	Desviación Standard (s)
https://doi.org/10.1186/s13287-021-07258-y	1. (Chen Z et al., 2021)	BUN (mg/dL)	G-CSF	1. (Chen Z et al., 2021)	MSCs	12	164.30	48.60	12	100.5	29.8
		BUN (mg/dL)	G-CSF+ AMD3100	1. (Chen Z et al., 2021)	MSCs+A	12	164.30	48.60	12	71.7	20.7
		Creatinina (mg/dL)	G-CSF	1. (Chen Z et al., 2021)	MSCs	12	0.68	0.08	12	0.5	0.0
		Creatinina (mg/dL)	G-CSF+ AMD3100	1. (Chen Z et al., 2021)	MSCs+A	12	0.68	0.08	12	0.3	0.0
		K-67	G-CSF	1. (Chen Z et al., 2021)	MSCs	6	32.40	4.40	6	69.1	8.3
		K-67	G-CSF+ AMD3100	1. (Chen Z et al., 2021)	MSCs+A	6	32.40	4.40	6	36.1	5.5
		Peso [g]	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	7	-2.87	1.10	5	-2.9	0.7
		Peso [g]	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	7	-2.87	1.10	5	-3.0	0.8
		Diuresis (ml)	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	1.00	0.10	5	1.3	0.0
		Diuresis (ml)	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	1.00	0.00	5	2.0	0.0
https://doi.org/10.1024/j.untimp.2007.08.034	2. (da Silva LB et al., 2007)	Albumina (mg/dL)	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	0.01	0.10	5	0.6	0.2
		Albumina (mg/dL)	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	0.01	0.00	5	0.5	0.0
		Creatinina (mg/dL)	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	0.42	0.10	5	0.6	0.0
		Creatinina (mg/dL)	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	0.42	0.10	5	0.6	0.0
		Creatinina Orina (mg/dL)	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	101.30	14.00	5	85.2	39.5
		Creatinina Orina (mg/dL)	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	101.30	14.00	5	59.1	9.7
		Sodio(mg/dl)	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	158.40	3.00	5	162.4	1.7
		Sodio (mg/dl)	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	158.40	3.00	5	161.6	3.7
		Sodio Orina (mg/dl)	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	122.40	36.00	5	116.4	18.0
		Sodio Orina (mg/dl)	IR+FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	122.40	36.00	5	113.2	5.5
https://doi.org/10.1016/j.reth.2018.09.001	3. (Danjuma et al., 2018)	Citometría MNC	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	41.60	3.80	5	53.9	9.1
		Citometría MNC	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	41.60	3.80	5	38.8	5.8
		Citometría Apoptosis	IR+BMMS	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs	5	36.80	7.10	5	45.1	13.7
		Citometría Apoptosis	IR + FTY720+BMSC	2. (da Silva LB et al., 2007)	BMSCs+A	5	36.80	7.10	5	22.0	8.4
		BUN (mg/dL)	m+ff (F0)	3. (Danjuma et al., 2018)	BMSCs	8	26.71	1.82	8	24.1	0.9
		BUN (mg/dL)	m+ff (F3)	3. (Danjuma et al., 2018)	BMSCs+A	8	20.02	1.33	8	18.9	1.5
		Creatinina (mg/dL)	m+ff (F0)	3. (Danjuma et al., 2018)	BMSCs	8	0.72	0.05	8	0.7	0.0
		Creatinina (mg/dL)	m+ff (F3)	3. (Danjuma et al., 2018)	BMSCs+A	8	0.39	0.11	8	0.3	0.1
		BUN (mg/dL)	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	30	131.00	9.20	30	97.0	12.0
		BUN (mg/dL)	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	30	131.00	9.20	30	72.0	9.5
https://doi.org/10.1038/nri.2011.162	4. (Eliopoulos et al., 2011)	Creatinina (mg/L)	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	15	148.00	19.40	15	106.0	22.4
		Creatinina (mg/L)	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	15	148.00	19.40	15	74.0	17.0
		Amilasa sangre (U/l)	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	15	3852.00	273.50	15	3351.0	325.2
		Amilasa sangre (U/l)	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	15	3852.00	273.50	15	2845.0	354.6
		Alanina aminotransferasa(mg/dL)	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	15	299.00	82.40	15	112.0	18.1
		Alanina aminotransferasa(mg/dL)	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	15	299.00	82.40	15	104.0	17.2
		Caspasa 3 %	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	6	4.40	0.40	6	2.9	0.3
		Caspasa 3 %	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	6	4.40	0.40	6	2.0	0.3
		Ki-67	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	6	3.80	0.50	6	0.4	0.4
		Ki-67	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	6	3.80	0.50	6	5.8	0.6
https://doi.org/10.1016/j.renc.2021.02.001	5. (He W et al., 2021)	WESTER EPO	BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	6	0.26	0.08	6	0.9	0.1
		WESTER EPO	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs+A	6	0.26	0.08	6	0.9	0.1
		WESTER P-AKT	Epo+BMMS	4. (Eliopoulos et al., 2011)	BMSCs	6	0.23	0.07	6	0.4	0.0
		BUN (mg/dL)	GM+cADSC	5. (He W et al., 2021)	cADSCs	6	7.18	0.19	6	5.8	0.3
		BUN (mg/dL)	GM+LCADSCs	5. (He W et al., 2021)	cADSCs+A	6	7.18	0.19	6	5.4	0.1
		Creatinina (mg/dL)	GM+cADSCs	5. (He W et al., 2021)	cADSCs	6	115.40	2.20	6	89.8	3.5
		Creatinina (mg/dL)	GM+LCADSCs	5. (He W et al., 2021)	cADSCs+A	6	115.40	2.20	6	69.1	2.9
		Caspasa 3 %	GM+cADSCs	5. (He W et al., 2021)	cADSCs	6	3.98	0.11	6	2.9	0.1
		Caspasa 3 %	GM+LCADSCs	5. (He W et al., 2021)	cADSCs+A	6	3.98	0.11	6	2.4	0.1
		BUN (mg/dL)	CD44+ MSC	6. (Herrera et al., 2007)	MSCs+A	12	201.49	30.46	12	242.3	60.9
https://doi.org/10.1097/JHE.0000000000000000	6. (Herrera et al., 2007)	BUN (mg/dL)	CD44+ -MSC	6. (Herrera et al., 2007)	MSCs	12	201.49	30.46	12	46.5	12.2
		Creatinina (mg/dL)	BMMS	7. (Kunter U et al., 2007)	BMSCs	10	66.00	5.00	10	61.0	5.0
		Creatinina Orina (mL/min)	BMMS	7. (Kunter U et al., 2007)	BMSCs	10	1.15	0.20	10	1.1	0.1
		BUN (mg/dL)	BMMS	7. (Kunter U et al., 2007)	BMSCs	10	14.00	1.30	10	12.4	1.4
		Proteinuria (mg/dL)	BMMS	7. (Kunter U et al., 2007)	BMSCs	10	40.00	25.00	10	13.0	4.0
		SBP (mmHg)	BMMS	7. (Kunter U et al., 2007)	BMSCs	10	117.00	9.00	10	123.0	10.0
		Peso [g]	BMMS	7. (Kunter U et al., 2007)	BMSCs	10	315.00	21.00	10	309.0	18.0
		Creatinina (mg/dL)	BMMS	8. (Luo C et al., 2014)	BMSCs	10	0.82	0.16	10	0.3	0.0
		BUN (mg/dL)	BMMS	8. (Luo C et al., 2014)	BMSCs	10	269.00	46.00	10	155.3	14.7
		IL-6	BMMS	8. (Luo C et al., 2014)	BMSCs	10	4.45	0.54	10	1.3	0.2
https://doi.org/10.1016/j.kidney.2013.02.002	8. (Luo C et al., 2014)	INF	BMMS	8. (Luo C et al., 2014)	BMSCs	10	1.41	0.21	10	0.9	0.1
		TNF ALFA	BMMS	8. (Luo C et al., 2014)	BMSCs	10	3.93	0.13	10	1.4	0.1
		CKD2	BMMS	8. (Luo C et al., 2014)	BMSCs	10	11.66	2.44	10	3.6	0.4
		Proteína total (g/L)	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	53.18	4.40	6	49.4	2.9
		Proteína total (g/L)	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	53.18	4.40	6	54.0	1.1
		Proteína total (g/L)	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	53.18	4.40	6	50.2	3.1
		Albumina (mg/dL)	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	2712.00	54.00	6	2922.0	267.0
		Albumina (mg/dL)	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	2712.00	54.00	6	3257.0	405.0
		Albumina (mg/dL)	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	2712.00	54.00	6	3123.0	324.0
		BUN (mg/dL)	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	7.71	0.87	6	7.2	1.5
https://doi.org/10.1186/s13287-022-07280-0	9. (Ma et al., 2013)	BUN (mg/dL)	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	7.71	0.87	6	8.6	3.0
		BUN (mg/dL)	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	7.71	0.87	6	7.8	0.8
		Creatinina (mg/dL)	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	48.40	7.89	6	47.0	4.7
		Creatinina (mg/dL)	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	48.40	7.89	6	44.7	6.6
		Creatinina (mg/dL)	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	48.40	7.89	6	48.5	5.1
		Acido Úrico (mg/dL)	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	136.20	32.97	6	159.3	26.9
		Acido Úrico (mg/dL)	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	136.20	32.97	6	147.0	52.7
		Acido Úrico (mg/dL)	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	136.20	32.97	6	161.5	52.9
		Alanina aminotransferasa (U/L)	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	49.00	8.12	6	50.2	14.2
		Alanina aminotransferasa (U/L)	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	49.00	8.12	6	57.3	6.1
https://doi.org/10.1016/j.kidney.2014.07.004	10. (Mamillapalli R et al., 2022)	Alanina aminotransferasa (U/L)	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	49.00	8.12	6	58.8	22.6
		IL-6	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	671.11	50.74	6	216.0	70.6
		IL-7	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	671.11	50.74	6	156.3	77.4
		IL-8	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	671.11	50.74	6	214.3	38.0
		IL-10	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	13.68	7.69	6	24.5	8.2
		IL-11	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	13.68	7.69	6	32.4	12.5
		IL-12	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	13.68	7.69	6	24.8	9.3
		TNF alfa	ADR+MSC L	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs	6	156.85	52.36	6	89.5	53.4
		TNF alfa	ADR+MSC H	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+AH	6	156.85	52.36	6	81.6	14.9
		TNF alfa	ADR+MSC ip	9. (Ma et al., 2013)	HuMSCs+B(ip)	6	156.85	52.36	6	91.7	52.4
https://doi.org/10.1016/j.kidney.2014.07.004	11. (Moghadassali et al., 2014)	Creatinina (mg/dL)	UDC	10. (Mamillapalli R et al., 2022)	UDCs	8	0.41	0.10	8	0.2	0.1
		Cxcl2	UDC	10. (Mamillapalli R et al., 2022)	UDCs	8	0.99	0.17	10	1.3	0.1
		Bmo2	UDC	10. (Mamillapalli R et al., 2022)	UDCs	8	1.05	0.25	10	1.4	0.2
		BUN (mg/dL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	62.13	4.05	10	46.5	6.0
		BUN (mg/dL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	62.13	4.05	10	35.7	4.3
		Creatinina (mg/dL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	28.22	1.28	10	20.9	4.4
		Creatinina (mg/dL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	28.22	1.28	10	18.6	0.9
		IL-6 (pg/mL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	123.00	8.00	10	64.4	16.8
		IL-6 (pg/mL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	123.00	8.00	10	50.2	17.2
		TNF- Alfa (pg/mL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	419.00	11.00	10	281.3	13.0
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263844/	12. (Vazquez-Zapien et al., 2019)	TNF- Alfa (pg/mL)	BMMS	11. (Moghadassali et al., 2014)	BMSCs	10	419.00	11.00	10	221.1	23.0
		BUN (mg/dL)	mESC	12. (Vazquez-Zapien et al., 2019)	mESCs	10	23.33	3.06	10	28.4	7.7
		Creatinina (mg/dL)	mESC	12. (Vazquez-Zapien et al., 2019)	mESCs	10	1.00	0.20	10	1.0	0.2
		Glucosa (mg/dl)	mESC	12. (Vazquez-Zapien et al., 2019)	mESCs	10	148.00	4.00	10	128.0	1.7
		BUN (mg/dL)	mESC	12. (Vazquez-Zapien et al., 2019)	mESCs	10	1.00	0.20	10	1.0	0.2
		Creatinina (mg/dL)	mESC	12. (Vazquez-Zapien et al., 2019)	mESCs	10	1.00	0.20	10	1.0	0.2
		Glucosa (mg/dl)	mESC								

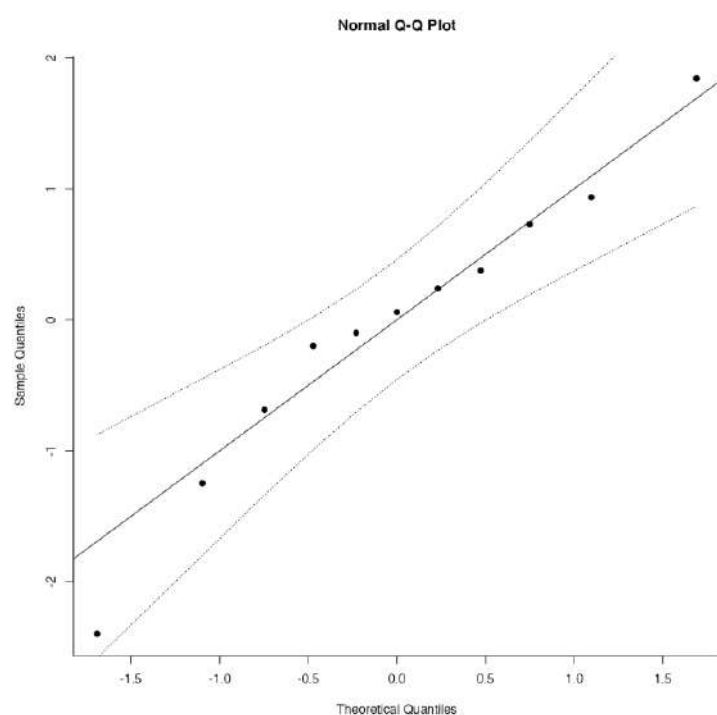


Figura Suplementaria 2. Influencia del diagnóstico de los datos obtenidos de los estudios con creatinina sérica.

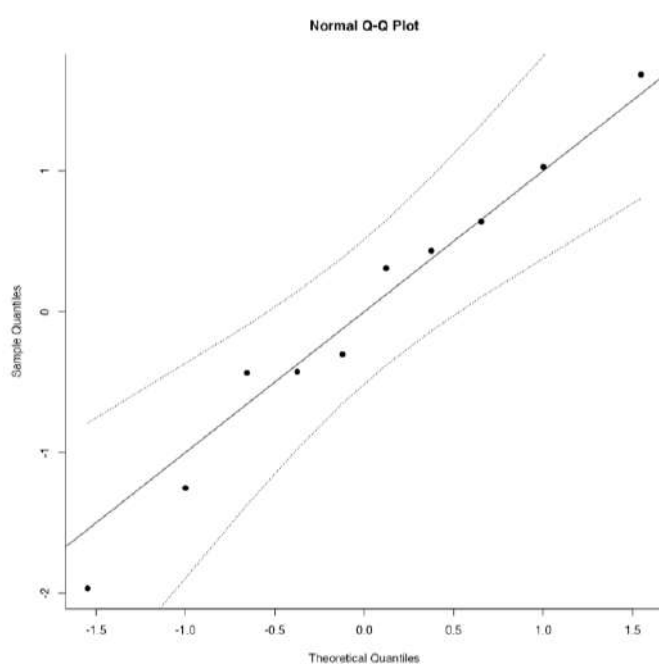


Figura Suplementaria 3. Influencia del diagnóstico de los datos obtenidos de los estudios con BUN.