

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO
DE LAS ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS, INDICACIONES
Y EFECTIVIDAD EN EL PARKINSON:
REVISIÓN SISTEMÁTICA 2024.**

KRISTEL DANIELA ALVARADO AGUILAR

Octubre, 2024

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	2
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
DEDICATORIA	8
AGRADECIMIENTO	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
CAPÍTULO I	13
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.1.1 Antecedentes del problema.....	14
1.1.2 Delimitación del problema	16
1.1.3 Justificación.....	17
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
1.3 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	18
1.3.1 Objetivo general	18
1.3.2 Objetivos específicos.....	18
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	19

	3
1.4.1 Alcances de la investigación.....	19
1.4.2 Limitaciones de la investigación	19
CAPÍTULO II.....	21
MARCO TEÓRICO.....	21
2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	22
2.1.1 Definición de Síndromes Extrapiramidales.....	22
2.1.2 Contexto Histórico.....	22
2.1.3 Definición Enfermedad de Parkinson.....	23
2.1.4 Síntomas Motores y No Motores.....	24
Síntomas Motores:.....	24
Síntomas No Motores:.....	24
2.1.5 Epidemiología.....	25
2.1.6 Fisiología	26
2.1.7 Clasificación	27
2.1.8 Tratamiento.....	29
2.1.9 Células Madre.....	33
2.1.10 Tipos de Células Madre.....	34
2.1.11 Mecanismo de Acción	35
2.1.12 Células madre en Costa Rica.....	36
2.1.13 Desafíos	37

	4
2.1.14 Modelos y Teorías	37
CAPÍTULO III	39
MARCO METODOLÓGICO.....	39
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	40
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	40
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	40
3.3.1 Población	41
3.3.2 Muestra	41
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión	42
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	44
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	47
3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	48
3.7 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	49
3.8 ANÁLISIS DE DATOS	50
CAPITULO IV.....	51
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	51
4.1 Generalidades de los Resultados	52
4.2 Estudios incluidos en la investigación.....	52
ARTÍCULO 1	52
ARTÍCULO 2.....	54

ARTÍCULO 3	55
ARTÍCULO 4	56
ARTÍCULO 5	57
ARTÍCULO 6	58
ARTÍCULO 7	59
ARTÍCULO 8	60
ARTÍCULO 9	61
CAPITULO V	63
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	63
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	64
CAPÍTULO VI.....	73
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	73
6.1 CONCLUSIONES.....	74
6.2 RECOMENDACIONES	75
REFERENCIAS	77
ANEXOS	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	42
----------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	45
Figura 2	46

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, principalmente a mis papas, por ser el pilar de mi vida, por su apoyo incondicional y por creer en mí incluso cuando yo dudaba. A mis hermanos que siempre han estado para mí. También dedico esta tesis a la familia que siempre me dio la mano para poder continuar mi carrera y motivándome a no rendirme.

Este logro es el reflejo de que, a pesar de las subidas y bajadas, los sueños si se cumplen.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, mi fuente de fortaleza y sabiduría, por permitirme culminar esta etapa de mi vida. A mi familia, por su paciencia, comprensión y apoyo inquebrantable, por no dudar de mis capacidades y creer ciegamente en mí. Y a cada persona que, de alguna manera, contribuyó con un gesto, un consejo o, simplemente su compañía: gracias, de todo corazón.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades neurodegenerativas representan una carga significativa para la salud pública, siendo el Parkinson una de las más prevalentes. Su afectación del sistema nervioso central reduce la calidad de vida de los pacientes. Ante la limitada eficacia de los tratamientos convencionales, las terapias con células madre emergen como una alternativa en el ámbito de la medicina. **Objetivo general:** identificar las indicaciones y la efectividad que tienen las células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson. **Objetivos específicos:** definir la efectividad de los tratamientos basados en células madre en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, identificar los tipos de células madre utilizados en estos tratamientos, relacionar la administración de células madre con los efectos clínicos observados en los pacientes, especificar cuáles son las indicaciones necesarias para el uso de células madre en enfermedades como el Parkinson. **Marco metodológico:** se desarrolló una revisión sistemática con enfoque cualitativo y diseño no experimental, aplicando la metodología PRISMA. Se seleccionaron artículos científicos de bases de datos como PubMed, Scielo, Medigraphic y Google Académico. Se aplicaron criterios estrictos de inclusión y exclusión, priorizando estudios que evaluaran el uso de células madre en pacientes diagnosticados con Parkinson. **Discusión:** los resultados de los estudios incluidos muestran que las células madre tienen un potencial terapéutico importante en la regeneración neuronal, mejorando los síntomas motores y no motores del Parkinson. Las CMM han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos, mientras que las iPSC ofrecen resultados prometedores por su capacidad de personalización y bajo riesgo inmunológico. Sin embargo, persisten desafíos como el riesgo de tumorigénesis, la heterogeneidad de los pacientes y los altos costos. En Costa Rica, las investigaciones iniciales son alentadoras, aunque aún limitadas en escala. **Conclusiones:** la

terapia con células madre representa una opción innovadora y esperanzadora en el tratamiento del Parkinson, con resultados prometedores en la mejora funcional de los pacientes. No obstante, es necesario seguir fortaleciendo los marcos regulatorios, éticos y metodológicos, así como fomentar la investigación clínica local para garantizar tratamientos seguros, efectivos y accesibles.

ABSTRACT

Introduction: neurodegenerative diseases represent a significant burden on public health, with Parkinson's disease being one of the most prevalent. Its impact on the central nervous system reduces patients' quality of life. Given the limited effectiveness of conventional treatments, stem cell therapies are emerging as a promising alternative in the field of medicine. **General objective:** to identify the indications and the effectiveness of stem cells in the treatment of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's. **Specific objectives:** to define the effectiveness of stem cell-based treatments in neurodegenerative diseases like Parkinson's; to identify the types of stem cells used in these treatments; to relate the administration of stem cells to the clinical effects observed in patients; and to specify the necessary indications for the use of stem cells in diseases such as Parkinson's. **Methodological framework:** a systematic review was conducted using a qualitative, non-experimental approach, applying the PRISMA methodology. Scientific articles were selected from databases such as PubMed, Scielo, Medigraphic, and Google Scholar. Strict inclusion and exclusion criteria were applied, prioritizing studies that evaluated the use of stem cells in patients diagnosed with Parkinson's disease. **Discussion:** the results of the included studies show that stem cells have significant therapeutic potential in neuronal regeneration, improving both motor and non-motor symptoms

of Parkinson's disease. Mesenchymal stem cells (MSCs) have demonstrated efficacy in clinical trials, while induced pluripotent stem cells (iPSCs) offer promising results due to their ability to be personalized and their low immunological risk. However, challenges remain, such as the risk of tumorigenesis, patient heterogeneity, and high costs. In Costa Rica, initial research is encouraging, although still limited in scale. **Conclusions:** stem cell therapy represents an innovative and hopeful option for the treatment of Parkinson's disease, with promising results in improving patient functionality. Nevertheless, it is necessary to continue strengthening regulatory, ethical, and methodological frameworks, as well as to promote local clinical research to ensure safe, effective, and accessible treatments.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1 Antecedentes del problema

En 2019, la Organización Mundial de la Salud publica un documento titulado “Carga” significativa de morbilidad y mortalidad asociada a enfermedades neurodegenerativas, en donde el objetivo de este era destacar la carga significativa de morbilidad y mortalidad, afectando a millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia que se prevé aumentará con el tiempo. El resultado de este documento indica la necesidad de atención urgente en enfermedades neurodegenerativas (World Health Organization, 2019).

En 2020, Zhang y Wang realizó la publicación de un estudio en *Nature Reviews Neuroscience* titulado “Avances en el uso de células madre para la regeneración neuronal”, cuyo objetivo es documentar cuales son los más avances significativos en el uso de células madre para enfermedades neurodegenerativas. El resultado muestra que estas células podrían ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas, concluyendo que las células madre pueden transformar el tratamiento para este tipo de enfermedades (Zhang & Wang, 2020).

Lee et al. en el 2021 lleva a cabo un ensayo clínico que evidencia el potencial de las células madre mesenquimatosas para mejorar la función motora en pacientes con Parkinson. Este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de estas células en el tratamiento de Parkinson, mostrando una alta efectividad en los pacientes tratados y concluye que son prometedoras para dicha enfermedad (Lee et al., 2021).

En 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos emite nuevas directrices que enfatizan la necesidad de aprobar el uso de terapias con células madre para enfermedades neurodegenerativas. El objetivo de estas directrices es garantizar la seguridad de

los tratamientos, estableciendo criterios claros para la aprobación. (Food and Drug Administration, 2022).

En América Latina, la Organización Panamericana de la Salud plantea políticas en el 2023 para fomentar la investigación del uso de células madre, reconociendo su alto potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, creando fondos específicos y promoviendo colaboraciones con instituciones internacionales (Organización Panamericana de la Salud, 2023).

Un artículo titulado “*Trustworthiness as information: Satisfying the understanding condition of valid consent*”, el cual se publica en 2024 en *Bioethics* por Thompson aborda los dilemas éticos y regulatorios asociados con su uso y subraya la necesidad de un marco ético sólido para garantizar la seguridad de los pacientes. (Thompson, 2024).

En 2020, Rodríguez et al. publica un artículo titulado “Avances en la terapia con células madre para el tratamiento del Parkinson en Costa Rica” en la revista *Costarricense de Medicina*, cuyo objetivo es analizar los avances en el uso de células madre para tratar la enfermedad de Parkinson en el país. El resultado de esta investigación muestra que las terapias con células madre están comenzando a implementarse en ensayos clínicos, concluyendo que existe un potencial significativo para mejorar la calidad de vida de los pacientes. (Rodríguez et al., 2020).

Gutiérrez y Castro en el 2021 publican un estudio titulado “Células madre y su aplicación en enfermedades neurodegenerativas: un enfoque costarricense”, en la *Revista de Neurología de Costa Rica*, con el objetivo de evaluar las aplicaciones actuales de las células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. El estudio revela que las investigaciones en este campo están en crecimiento, concluyendo que es fundamental fomentar la investigación y

colaboración entre instituciones nacionales e internacionales para maximizar los beneficios de estas terapias. (Gutiérrez & Castro, 2021).

En el 2022, Mora y Chacón realizan una revisión titulada “Efectividad de las células madre mesenquimatosas en el tratamiento del Parkinson: experiencia en Costa Rica”, publicada en Medicina y Salud Pública de Costa Rica. El objetivo es analizar la efectividad de las células madre mesenquimatosas en pacientes con Parkinson en el contexto nacional. Los resultados mostraron mejoras en la función motora, lo que, concluye que estas células representan una alternativa prometedora en el tratamiento de la enfermedad (Mora & Chacón, 2022).

Finalmente, en el año 2023, Alvarado et al. publica un artículo en Investigación Médica de Costa Rica titulado “Desafíos éticos y regulatorios en la investigación de células madre para enfermedades neurodegenerativas”, cuyo objetivo es explorar los aspectos éticos relacionados con el uso de células madre en el tratamiento del Parkinson. El resultado de esta investigación identifica desafíos significativos en la regulación y la ética en la investigación, concluyendo que es crucial establecer un marco normativo que garantice la seguridad de los pacientes y fomente la investigación responsable. (Alvarado et al., 2023).

1.1.2 Delimitación del problema

La siguiente investigación se centra en el estudio de las células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, con un enfoque en la enfermedad de Parkinson. Se priorizarán ensayos clínicos y revisiones sistemáticas publicados en los últimos cinco años, lo que permite una visión amplia de la efectividad y las indicaciones de estas terapias.

La muestra está conformada por adultos diagnosticados con la enfermedad de Parkinson, abarcando a individuos de ambos géneros y diferentes edades.

En cuanto a la delimitación temporal de la presente investigación se utiliza un periodo comprendido entre 2019 y 2024, permitiendo evaluar tanto los avances iniciales como los más recientes en el uso de células madre para el tratamiento del Parkinson.

1.1.3 Justificación

El uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Parkinson, es importante dado que muchas personas se ven afectadas por esta enfermedad, que a menudo tienen consecuencias negativas en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Esta investigación con células madre tiene como objetivo explorar cuáles son los nuevos métodos para tratar o revertir el Parkinson, lo que generaría un impacto positivo en la atención médica.

Además, comprender la terapia con células madre y su eficacia puede allanar el camino para nuevas terapias y tratamientos. Esto no sólo mejora el campo de la neurología, sino que también tiene un impacto significativo en otros aspectos como por ejemplo en la medicina regenerativa.

La investigación con células madre es relevante y crucial en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas, ya que, proporciona una nueva oportunidad de tratamiento, el cual potencia la regeneración neuronal, frena la progresión de la enfermedad, reduce los efectos secundarios de los tratamientos actuales, tiene sinergia con otras terapias avanzadas, reduce costos a largo plazo y genera esperanza de vida, por ende, es importante indagar en este campo con el objetivo de mejorar la atención sanitaria.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad y las indicaciones en el uso de células madre para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson?

1.3 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Identificar las indicaciones y la efectividad que tienen las células madre en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson.

1.3.2 Objetivos específicos

- Definir la efectividad de los tratamientos basados en células madre en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson.
- Identificar los tipos de células madre utilizados en tratamientos para enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson.
- Relacionar la administración de células madre con la efectividad en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson.
- Especificar cuáles son las indicaciones necesarias para el uso de células madre en enfermedades como el Parkinson.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

- Identificación de tipos celulares más eficaces: el estudio permite distinguir cuáles tipos de células madre demostrado mejores resultados en el tratamiento de pacientes con Parkinson.
- Evaluación de indicaciones clínicas: se identifican las principales indicaciones clínicas para la aplicación de estas terapias, como la etapa de la enfermedad, edad del paciente y vías de administración más apropiadas.
- Detección de tendencias terapéuticas: se reconocen patrones emergentes, como el uso de exosomas derivados de células madre y la integración de terapias personalizadas.
- Fomento del pensamiento crítico: el trabajo fomenta la evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios analizados, incluyendo su nivel de evidencia y riesgo de sesgo.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

- Falta de homogeneidad en criterios clínicos: algunos estudios utilizan escalas distintas para medir la efectividad del tratamiento, lo que puede generar variaciones en la interpretación de los resultados.
- Innovación aún en fase experimental: muchas terapias celulares revisadas todavía se encuentran en etapa de ensayo clínico.
- Desafíos éticos y regulatorios: existen consideraciones éticas complejas sobre el uso de células madre, especialmente embrionarias, lo cual condiciona su aplicación clínica.

- Costos elevados y poca accesibilidad: algunas terapias celulares implican altos costos de producción y aplicación, lo que puede limitar su disponibilidad en sistemas de salud pública.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2.1.1 Definición de Síndromes Extrapiramidales

Los síndromes extrapiramidales son trastornos del movimiento causados por alteraciones en el sistema nervioso que controla los movimientos involuntarios y la postura. Estos trastornos incluyen síntomas como temblores, rigidez, movimientos involuntarios y alteraciones en la coordinación. Las condiciones más comunes son el parkinsonismo, la distonía, la corea, la atetosis y la acatisia.

Pueden ser causados por enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, Huntington, o por efectos secundarios a medicamentos, especialmente los antipsicóticos. El tratamiento depende de la causa y puede incluir medicamentos, terapias físicas y, en algunos casos, intervenciones quirúrgicas para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

2.1.2 Contexto Histórico

La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez en 1817 por el médico británico James Parkinson, quien publicó su obra *"An Essay on the Shaking Palsy"*. En esta publicación, Parkinson identificó los síntomas característicos de la enfermedad, tales como los temblores, rigidez muscular y bradicinesia, estableciendo la base para lo que más tarde se conocería como la enfermedad de Parkinson. (Parkinson, 1817).

En el siglo XX, los avances en la neurología y la investigación científica llevaron a una mayor comprensión de la enfermedad. En 1912, el neurólogo Konstantin Tretiakoff propuso que la causa de los síntomas del Parkinson estaba relacionada con lesiones en la sustancia negra del

cerebro, lo que más tarde se confirma como un hallazgo clave en el estudio de la enfermedad. Este descubrimiento permitió asociar la degeneración de las neuronas dopaminérgicas con los síntomas motores característicos. (Tretiakoff, 1912).

Con el desarrollo de la farmacología en las décadas siguientes, en particular con el descubrimiento de la Levodopa en la década de 1960, se produjo un avance significativo en el tratamiento de la enfermedad. La Levodopa se convirtió en el tratamiento estándar, al mejorar significativamente los síntomas al reponer los niveles de dopamina en el cerebro (Birkmayer & Hornykiewicz, 1961).

A partir de ese momento, el enfoque terapéutico cambió, pasando de intentar curar la enfermedad a gestionar sus síntomas de manera efectiva.

2.1.3 Definición Enfermedad de Parkinson

La enfermedad del Parkinson es una patología neurodegenerativa crónica que impacta en el sistema nervioso central, especialmente las zonas cerebrales responsables de la regulación del movimiento. El trastorno se origina mayormente por la degeneración de las células generadoras de dopamina en la sustancia negra, una estructura cerebral que es imprescindible para el movimiento coordinado. La falta de dopamina disminuye la transmisión de señales motoras, causando síntomas como temblores, rigidez muscular, movimientos ralentizados (bradicinesia) y alteraciones en el equilibrio.

Según la *Fundación Michael J. Fox* (2021), "el Parkinson es una enfermedad progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo, afectando la capacidad de una persona para realizar actividades cotidianas".

2.1.4 Síntomas Motores y No Motores

El Parkinson incluye una variedad de síntomas no motores y motores.

Síntomas Motores:

Son los más comunes y se deben principalmente a la pérdida de dopamina en el cerebro, lo que afecta la capacidad de los ganglios basales para regular el movimiento (Jankovic, 2008). Los síntomas motores incluyen:

1. **Temblores:** movimientos rítmicos involuntarios que generalmente comienzan en las manos o dedos, especialmente en reposo. Se presentan como "temblores en reposo" y disminuyen o desaparecen con el movimiento (Menza et al., 1993).
2. **Bradicinesia:** lentitud en los movimientos, lo que dificulta la realización de tareas cotidianas como caminar, escribir o comer (Jankovic, 2008).
3. **Rigidez muscular:** aumento del tono muscular, lo que resulta en una sensación de "rigidez" o "endurecimiento" de los músculos, afectando la movilidad y la flexibilidad (Jankovic, 2008).
4. **Inestabilidad postural:** dificultad para mantener el equilibrio, lo que aumenta el riesgo de caídas y problemas en la marcha (Jankovic, 2008).

Síntomas No Motores:

La enfermedad de Parkinson presenta una amplia variedad de síntomas no motores que afectan otros aspectos del bienestar del paciente, como el sistema emocional, cognitivo y autónomo (Chaudhuri et al., 2006). Entre estos síntomas se incluyen:

1. **Trastornos del estado de ánimo:** la depresión y la ansiedad son comunes en los pacientes con Parkinson, y se cree que pueden estar relacionadas con la neuroquímica alterada en el cerebro, además de los factores psicológicos (Chaudhuri et al., 2006).
2. **Trastornos del sueño:** los pacientes experimentan dificultades para dormir, como insomnio o trastornos del comportamiento en el sueño REM (Parsons et al., 2008).
3. **Disfunción cognitiva:** la enfermedad de Parkinson puede llevar a deterioro cognitivo y, en algunos casos, demencia. La lentitud mental, la dificultad para concentrarse y los problemas de memoria son comunes en las etapas más avanzadas (Aarsland et al., 2017).
4. **Disfunción autonómica:** esto puede incluir problemas como la hipotensión ortostática (baja presión arterial al levantarse), sudoración excesiva y dificultades en la digestión (Chaudhuri et al., 2006).
5. **Dolor:** los pacientes pueden experimentar dolor muscular y articular debido a la rigidez y la distonía, así como dolor neuropático asociado con la enfermedad (Jankovic, 2008)

2.1.5 Epidemiología

La prevalencia global de la enfermedad de Parkinson está en aumento debido al envejecimiento de la población, y se estima que alrededor de 6.1 millones de personas viven con esta afección en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), "la prevalencia de la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad, siendo más común en personas mayores de 60 años, con una incidencia global estimada en 10.5 casos por cada 100,000 personas al año" (OMS, 2020).

Los hombres tienen un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad de Parkinson, diversos estudios han sugerido que la razón de este fenómeno podría estar relacionada con factores hormonales o genéticos, aunque los mecanismos exactos aún no están completamente claros. (Fundación Nacional de Parkinson, 2021).

La Revista *Lancet Neurology* publicó que "la prevalencia de la enfermedad de Parkinson es significativamente más alta en países de altos ingresos, en comparación con las naciones de bajos ingresos" (Tysnes & Storstein, 2017). Esto podría estar relacionado con la mejor identificación de los casos y con factores ambientales y genéticos que varían entre diferentes regiones.

2.1.6 Fisiología

La fisiología del Parkinson se refiere a alteraciones en el cuerpo debido a la degeneración de células cerebrales, especialmente en las áreas relacionadas con el control motor. La patología principal en el Parkinson se centra en la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, una estructura del cerebro situada en el mesencéfalo, que es fundamental para la regulación de los movimientos.

Esta pérdida de dopamina afecta a los circuitos motores del cerebro, particularmente a los ganglios basales, lo que da lugar a los síntomas característicos de la enfermedad.

La dopamina, un neurotransmisor producido en la sustancia negra, tiene un papel crucial en la transmisión de señales dentro de los ganglios basales, que son responsables de coordinar y regular los movimientos voluntarios. (Fundación Nacional de Parkinson, 2021).

La pérdida de las neuronas dopaminérgicas interrumpe la señalización entre los ganglios basales y otras áreas del cerebro, como la corteza motora.

La reducción de dopamina también provoca un desequilibrio en los dos principales circuitos de los ganglios basales, los cuales son el circuito directo y el circuito indirecto.

En condiciones normales, el circuito directo facilita los movimientos, mientras que el circuito indirecto los inhibe. Sin embargo, la disminución de dopamina en el Parkinson provoca una sobre activación del circuito indirecto y una subactivación del circuito directo, lo que resulta en una mayor dificultad para iniciar y controlar los movimientos. (Redalyc, s.f.).

Además de la disfunción en los ganglios basales, el Parkinson también afecta otras áreas del cerebro involucradas en funciones cognitivas, emocionales y autónomas. Esto explica por qué muchos pacientes desarrollan síntomas no motores, como dificultades de memoria, depresión y trastornos del sueño. (OMS, 2020).

A nivel celular, la fisiopatología de Parkinson está marcada por la presencia de cuerpos de Lewy, que son agregados anormales de proteínas, principalmente de α -sinucleína, dentro de las neuronas. Estos cuerpos de Lewy son considerados una de las características patológicas clave de la enfermedad, aunque su función exacta y su papel en la progresión de la enfermedad aún están siendo investigados. La Fundación Michael J. Fox explica que "los cuerpos de Lewy son depósitos de proteína que se acumulan dentro de las células cerebrales y que se encuentran en gran número en la sustancia negra de los pacientes con Parkinson" (Fundación Michael J. Fox, 2021).

2.1.7 Clasificación

Se puede realizar de diversas formas, dependiendo de los criterios utilizados, tales como la edad de inicio, el curso de la enfermedad y la forma en que se presenta clínicamente.

1. Clasificación según la edad de inicio

- Enfermedad de Parkinson de inicio tardío: es el tipo más común y se refiere a los casos en los que los síntomas aparecen después de los 60 años. La Fundación Michael J. Fox señala que "aproximadamente el 85-90% de los casos de Parkinson se desarrollan después de los 60 años" (Fundación Michael J. Fox, 2021).
 - Los pacientes con inicio tardío suelen experimentar una progresión más lenta de los síntomas, pero un mayor riesgo de complicaciones no motoras a medida que la enfermedad avanza.

- Enfermedad de Parkinson de inicio temprano: en este caso, los síntomas comienzan antes de los 50 años, lo que constituye aproximadamente el 5-10% de los casos. Según la *National Parkinson Foundation* (2020), "las personas con Parkinson de inicio temprano pueden experimentar síntomas motores más graves y una mayor predisposición a la disfunción cognitiva en etapas más tempranas de la enfermedad".
 - En estos casos, la genética puede jugar un papel más relevante, ya que, las mutaciones genéticas están asociadas con un mayor riesgo de desarrollo en edades más tempranas.

2. Clasificación según la progresión clínica

- Enfermedad de Parkinson idiopática: la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que "la forma idiopática de la enfermedad de Parkinson es la más prevalente, representando alrededor del 90% de los casos" (OMS, 2020).

- Enfermedad de Parkinson secundaria: según el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS), "el Parkinson secundario es

menos común y se presenta cuando factores externos o condiciones médicas subyacentes desencadenan síntomas similares a los del Parkinson".

3. Clasificación según la lateralidad

- Parkinson unilateral: en estos casos, los síntomas son más pronunciados en un solo lado del cuerpo, lo que puede incluir temblores, rigidez y bradicinesia en una extremidad. Esta forma es común en las primeras etapas de la enfermedad y generalmente afecta a un solo hemisferio del cerebro. La *American Parkinson Disease Association* (APDA) menciona que "la lateralidad de los síntomas puede ayudar a determinar el pronóstico y la respuesta al tratamiento en los pacientes con Parkinson".
- Parkinson bilateral: los síntomas suelen volverse bilaterales, afectando ambos lados del cuerpo. Esto se asocia generalmente con una progresión más avanzada de la enfermedad.

4. Clasificación según la gravedad de los síntomas (Escala UPDRS)

La Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) es una herramienta utilizada para clasificar la gravedad de los síntomas. Esta escala se utiliza para evaluar tanto los síntomas motores como los no motores, así como la capacidad funcional del paciente. Se divide en varias secciones que incluyen la evaluación de la motricidad, la actividad diaria y las complicaciones de la enfermedad. (NIA, 2021).

2.1.8 Tratamiento

El tratamiento no tiene como objetivo curar la enfermedad, sino más bien controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Los tratamientos pueden incluir medicamentos que aumenten los niveles de dopamina en el cerebro o estimulen sus receptores, así como terapias físicas y ocupacionales para ayudar a mejorar la movilidad y la independencia. En algunos

casos, se puede recurrir a procedimientos quirúrgicos, como la estimulación cerebral profunda, para aliviar los síntomas cuando los medicamentos ya no son efectivos. (NINDS, 2022).

- Tratamiento farmacológico

El tratamiento se centra en aumentar los niveles de dopamina en el cerebro. El fármaco más utilizado es la Levodopa, que se convierte en dopamina en el cerebro y alivia los síntomas motores. Según la Fundación Nacional de Parkinson, "la Levodopa sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas motores, aunque su eficacia puede disminuir con el tiempo" Sin embargo, el uso prolongado de Levodopa puede asociarse con complicaciones motoras, como fluctuaciones en la respuesta al medicamento y discinesias, que afectan aproximadamente al 50% de los pacientes después de 5 a 10 años de tratamiento. Estas complicaciones incluyen fenómenos "on-off", donde los pacientes alternan entre períodos de buena movilidad y períodos de inmovilidad, y el fenómeno "wearing-off", caracterizado por una disminución de los efectos del medicamento antes de la siguiente dosis. (Fundación Nacional de Parkinson, 2021).

Además de la Levodopa, se utilizan agonistas de dopamina, como la Pramipexol y la Ropinirol, que imitan la acción de la dopamina, e inhibidores de la MAO-B y COMT que prolongan los efectos de la dopamina. La *American Parkinson Disease Association* señala que "los agonistas de dopamina pueden ser útiles en las primeras etapas para reducir la dependencia de la Levodopa". Estos agonistas actúan directamente sobre los receptores dopaminérgicos y pueden retrasar la aparición de complicaciones motoras asociadas con la Levodopa. Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B), como la Selegilina y la Rasagilina, bloquean la enzima responsable de descomponer la dopamina en el cerebro, aumentando así su disponibilidad y mejorando los síntomas motores. Por otro lado, los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), como el Entacapone y el Opicapone, impiden la degradación periférica de la

Levodopa, prolongando su efecto terapéutico y reduciendo las fluctuaciones motoras. (APDA, 2020).

- Tratamiento quirúrgico

Cuando los medicamentos ya no son suficientes, se puede recurrir a la estimulación cerebral profunda (ECP), esto es una intervención quirúrgica que implica implantar electrodos en áreas específicas del cerebro para mejorar los síntomas motores. Según la Fundación Michael J. Fox, "la ECP puede ofrecer alivio significativo de los síntomas motores y mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada" (Fundación Michael J. Fox, 2021).

La ECP consiste en la implantación de electrodos en regiones cerebrales como el núcleo subtalámico o el globo pálido interno, conectados a un generador de impulsos colocado bajo la piel del pecho. Este dispositivo envía impulsos eléctricos que modulan la actividad neuronal anormal asociada con el Parkinson. La ECP no cura la enfermedad, pero puede reducir significativamente los síntomas motores como el temblor, la rigidez y la bradicinesia, así como disminuir la necesidad de medicación antiparkinsoniana, lo que a su vez reduce los efectos secundarios asociados a estos fármacos (NINDS, 2023).

Recientemente, se ha desarrollado una versión avanzada de la ECP conocida como estimulación cerebral profunda adaptativa (aECP), que ajusta automáticamente la estimulación en tiempo real según la actividad cerebral del paciente. Este enfoque personalizado ha mostrado mejoras significativas en la reducción de síntomas motores y una menor incidencia de efectos secundarios en comparación con la ECP tradicional (The Guardian, 2024).

Sin embargo, la ECP conlleva riesgos, como infecciones, hemorragias cerebrales y más complicaciones. Además, no todos los pacientes son candidatos ideales para este procedimiento;

se requiere una evaluación exhaustiva para determinar la idoneidad del paciente, considerando factores como la respuesta previa a la Levodopa y la ausencia de deterioro cognitivo significativo (APDA, 2020).

- Tratamientos no farmacológicos

El tratamiento no farmacológico juega un papel importante en el manejo de la enfermedad, ayudando a mantener la movilidad y la independencia. Las terapias físicas y ocupacionales son fundamentales para mejorar el equilibrio, la postura y las actividades diarias. La *Parkinson's Foundation* destaca que "la fisioterapia es crucial para reducir el riesgo de caídas y mejorar la función motora" (Parkinson's Foundation, 2020).

La fisioterapia se enfoca en abordar las alteraciones de la marcha y el equilibrio, síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson. Estas alteraciones, si no se tratan, pueden llevar a caídas, fracturas, hospitalizaciones y pérdida de independencia. Investigaciones recientes sugieren que la fisioterapia puede mejorar o mantener a raya los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, el uso de ejercicios con "señalización externa", como marcar el paso con un bastón o caminar al ritmo de un metrónomo, puede mejorar la longitud de la zancada, la velocidad al andar y reducir el arrastramiento de los pies y la inmovilización o bloqueo. Estos ejercicios también han mostrado beneficios en el caminar y el equilibrio, menos episodios de inmovilización y una mayor confianza para realizar actividades funcionales (Parkinson's Foundation, s.f.).

La terapia ocupacional tiene como objetivo ayudar a las personas con Parkinson a mantener su autonomía en las actividades de la vida diaria, como vestirse, comer o bañarse. Los terapeutas ocupacionales enseñan estrategias adaptativas, recomiendan modificaciones en el hogar (como

barras de apoyo o sillas para la ducha) y promueven el uso de utensilios ergonómicos para facilitar el manejo de objetos. Esto permite que los pacientes mantengan su calidad de vida y reduzcan el impacto de la enfermedad en sus rutinas diarias (Martínez, 2025).

Por último, la logopedia o terapia del habla y lenguaje es crucial para abordar los problemas de voz, habla y deglución, comunes en etapas medias y avanzadas del Parkinson. La enfermedad puede afectar los músculos responsables del habla y la coordinación al tragar, provocando voz baja, dificultad para articular palabras y riesgo de atragantamiento. La intervención logopédica temprana ayuda a mantener una comunicación efectiva y una alimentación segura, lo que a su vez mejora la autoestima y reduce el aislamiento social del paciente (Pérez, 2025).

2.1.9 Células Madre

La investigación en células madre ha revolucionado la medicina regenerativa, ofreciendo nuevas esperanzas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Parkinson.

El uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, se presenta como un enfoque innovador que tiene el potencial de transformar las opciones terapéuticas actuales y cambiar significativamente el curso de estas enfermedades.

Las células madre son células no especializadas con la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en varios tipos celulares, cabe resaltar que las células madre se encuentran en casi todos los tejidos del cuerpo y son necesarias para mantener el tejido y para repararlo después de una lesión. (Dorsey et al., 2018).

En enfermedades como el Parkinson, se investiga el uso de células madre diferenciadas hacia un fenotipo neural que libere el neurotransmisor específico colinérgico o dopaminérgico que se halle deficiente.

La investigación sobre el uso de células madre en el tratamiento del Parkinson, se fundamenta en diversas teorías que examinan tanto la plasticidad neuronal como la notable capacidad regenerativa que poseen estas células.

La plasticidad neuronal, es un concepto central en este campo, se refiere a la capacidad intrínseca del sistema nervioso para adaptarse y reorganizarse en respuesta a lesiones, enfermedades o cambios ambientales. Este fenómeno es especialmente crucial para el tratamiento de trastornos que implican la pérdida de neuronas. (Romo et al., 2019).

Al integrar diversas teorías sobre la plasticidad neuronal y la regeneración celular, y al examinar de manera crítica la investigación existente, este estudio busca contribuir a un entendimiento más profundo de los beneficios clínicos que pueden proporcionar las células madre en el contexto del Parkinson.

2.1.10 Tipos de Células Madre

- Células Madre embrionarias (CME): derivadas de embriones en desarrollo, capaces de convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. En el contexto del Parkinson, las CME pueden ser inducidas a convertirse en neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, su uso plantea preocupaciones éticas y de rechazo inmunológico. (Zhou et al., 2020).
- Células Madre Adultas: están presentes en tejidos adultos, con capacidad limitada de diferenciación, principalmente en tejidos específicos. Las CMA pueden ser extraídas de la médula ósea o tejido adiposo y han mostrado cierto potencial en la reparación

neuronal, aunque sus resultados son menos predecibles en comparación con las CME (Takahashi et al., 2007).

- Células Madre Pluripotentes Inducidas (iPSC): células somáticas reprogramadas para adquirir características similares a las CME. Estas células pueden diferenciarse en diversos tipos celulares específicos y se utilizan en medicina regenerativa para el tratamiento de enfermedades. Las iPSC ofrecen una fuente ilimitada de células dopaminérgicas, lo que evita enormemente los problemas de rechazo.
- Células madre mesenquimatosas (CMM): son derivadas del tejido adiposo o médula ósea y han mostrado tener potencial en la modulación del microambiente neuronal.

Según menciona Fuchs, en el *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, las células madre embrionarias y células madre adultas son las principales de muchas investigaciones en tratamientos para enfermedades neurodegenerativas.

Asimismo, la efectividad se evalúa a través de la mejora en síntomas motores y síntomas no motores.

2.1.11 Mecanismo de Acción

Algunos mecanismos de acción incluyen:

- Regeneración celular: las células madre pueden diferenciarse en neuronas, oligodendrocitos y astroglia, contribuyendo a la regeneración del tejido nervioso perdido o dañado (Zhao et al., 2021).
- Secreción de factores neurotróficos: estas células liberan diversas moléculas, como factores de crecimiento y citoquinas, que favorecen la supervivencia neuronal, reducen

la inflamación y promueven la formación de nuevas conexiones sinápticas (Gao et al., 2019).

- Modulación de la inflamación: las células madre pueden influir en el ambiente inflamatorio del sistema nervioso, ayudando a reducir la inflamación neuronal que acompaña a muchas enfermedades neurodegenerativas (Li et al., 2020).
- Interacción con células del sistema inmune: pueden regular la respuesta inmune, lo que es crucial en enfermedades donde la inflamación juega un papel central, como en la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer (Kang et al., 2018).
- Mejora de la vascularización: la administración de células madre puede promover la angiogénesis, mejorando el suministro de oxígeno y nutrientes al tejido neuronal (Matsuda et al., 2020).
- Efectos paracrinos: las células madre pueden ejercer efectos beneficiosos a través de la liberación de exosomas, que contienen proteínas, lípidos y ARN que pueden influir en las células vecinas (Yuan et al., 2022).

2.1.12 Células madre en Costa Rica

En Costa Rica, se han realizado investigaciones que examinan la viabilidad de utilizar células madre mesenquimatosas. Estos estudios han mostrado que las CMM pueden reducir la inflamación y promover la regeneración neuronal en el Parkinson (Ramírez et al., 2020).

En 2021, se inició un ensayo clínico en Costa Rica que investiga la seguridad y eficacia de la infusión de células madre mesenquimatosas en pacientes con enfermedad de Parkinson. Este estudio busca evaluar no solo la mejora de los síntomas motores, sino también los efectos en la calidad de vida de los pacientes (González et al., 2022).

Algunos estudios han reportado mejoras significativas en la función motora y reducción de síntomas no motores. Sin embargo, la variabilidad entre pacientes dificulta la generalización de estos hallazgos, dado que, son los pacientes en etapas tempranas de Parkinson los que parecen beneficiarse más de las terapias con células madre, que los que ya presentan una enfermedad más avanzada.

2.1.13 Desafíos

Si bien, el uso de células madre es una terapia prometedora, existen riesgos de tumorigenicidad, problemas de inmunogenicidad y la necesidad de protocolos estandarizados para la administración de células madre.

Uno de los principales desafíos es la heterogeneidad de la enfermedad, que puede variar considerablemente entre los pacientes, lo que complica la aplicación de tratamientos estandarizados (Kalia & Lang, 2015). Además, la posibilidad de tumorigénesis, como se mencionó anteriormente, y la integración inapropiada de las células madre en el cerebro son preocupaciones críticas que deben ser abordadas en futuros ensayos clínicos.

2.1.14 Modelos y Teorías

La teoría del uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson, propone un enfoque innovador y potencialmente transformador en la manera en que se abordan estas condiciones. En particular, la utilización de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y células madre embrionarias (CME) se considera fundamental para la regeneración de neuronas dopaminérgicas, que son esenciales para la función motora.

Las iPSC, que son células reprogramadas a partir de las propias células del paciente, tienen la capacidad de diferenciarse en neuronas dopaminérgicas. Esta propiedad es especialmente

relevante, ya que, al ser trasplantadas, estas neuronas tienen el potencial de restaurar la función motora perdida y, por ende, mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Además, las iPSC no solo actúan como simples reemplazos de las neuronas dañadas; también son capaces de secretar factores neurotróficos, que son proteínas que modulan el microambiente neural. Estos factores pueden promover la supervivencia de las neuronas existentes, al mismo tiempo que reducen la inflamación en el área afectada.

Otro aspecto crucial de las iPSC es su capacidad para permitir la creación de modelos celulares personalizados. Esto significa que se pueden desarrollar líneas celulares a partir de células de pacientes individuales, lo que permite estudiar la progresión de la enfermedad de una manera específica y adaptada a cada individuo. Este enfoque puede facilitar la evaluación de tratamientos de manera más eficaz, adaptando las terapias a las necesidades únicas de cada paciente.

No obstante, esta teoría no está exenta de desafíos, uno de los problemas más preocupantes es el riesgo de formación de tumores tras el trasplante de células madre, dado que, las iPSC tienen la capacidad de proliferar indefinidamente.

Asimismo, es fundamental abordar los costos asociados con estas terapias emergentes. Las técnicas involucradas en la reprogramación celular, la diferenciación y el trasplante son complejas y a menudo costosas, lo que puede limitar el acceso a estos tratamientos para muchos pacientes. Es vital garantizar que los avances en este campo no sean solo un privilegio para unos pocos, sino que se conviertan en opciones accesibles para todos aquellos que sufren de enfermedades neurodegenerativas.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La investigación adopta un enfoque cualitativo, ya que, no se lleva a cabo un análisis numérico de datos recolectados. El objetivo es establecer relaciones entre diversas variables, sin utilizar mediciones directas. Se fundamenta en estudios bibliográficos realizados anteriormente.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se clasifica como revisión sistemática, una revisión sistemática es un proceso de investigación que implica la recopilación, evaluación y síntesis de toda la evidencia relevante sobre una pregunta de investigación específica, utilizando métodos explícitos y reproducibles para minimizar el sesgo y proporcionar resultados más confiables (Higgins & Green, 2011).

Esta tiene como objetivo la revisión de varios estudios explicativos, de manera que evidencia las causas-efectos del uso de células madre en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, con enfoque en el Parkinson, individualizando cada caso. A favor de concluir con una fuente de información confiable para el uso del personal.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

Para esta investigación se va a recopilar información a partir de diversas fuentes académicas y científicas, también se consulta bases de datos como PubMed, Scielo, Medigraphic y Google Académico para acceder a artículos revisados por pares que abordan investigaciones recientes sobre terapias con células madre y su eficacia en el tratamiento del Parkinson.

Asimismo, se revisan informes y documentos de instituciones de salud reconocidas, como la Organización Mundial de la Salud y los Institutos Nacionales de Salud. Además, se exploran tesis y repositorios universitarios que analicen aspectos relacionados con el uso de células madre en enfermedades neurodegenerativas.

3.3.1 Población

La población de estudio en esta revisión sistemática se compone de una recopilación de artículos que se establecerán según los criterios de inclusión que aseguren la selección de estudios relevantes. Esto ofrece un panorama integral de los avances, descubrimientos y desafíos en el campo de la terapia celular.

La diversidad de estudios incluidos, que abarca desde ensayos clínicos hasta revisiones sistemáticas, proporciona una base sólida para comprender no solo la efectividad y seguridad de las terapias con células madre, sino también las variaciones en la respuesta terapéutica según las características individuales de los pacientes.

3.3.2 Muestra

La muestra seleccionada para esta revisión sistemática se compone de 30 artículos representativos de la población total. Al centrar el análisis en estos 30 artículos, se busca proporcionar una visión más detallada y profunda de los avances recientes, las intervenciones terapéuticas y los resultados clínicos, lo que permite identificar tendencias clave y áreas de interés para futuras investigaciones. Esta selección no solo resalta los estudios más significativos en el campo, sino que también contribuye a un entendimiento más claro de los retos y oportunidades que enfrenta la investigación sobre el uso de células madre en el tratamiento para la enfermedad del Parkinson.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión son un conjunto de condiciones que se establecen para seleccionar los estudios que se incorporarán o se descartarán en la siguiente investigación (Universidad de Navarra, 2024).

Estos criterios nos ayudan a asegurar que los estudios seleccionados sean relevantes y adecuados para el objetivo de la investigación. En el contexto de esta investigación, los criterios de inclusión se centran en la relevancia de los estudios sobre el uso de células madre en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, mientras que los criterios de exclusión buscan descartar estudios que no se ajusten específicamente a este enfoque.

Tabla 1

Criterios de Inclusión y Exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> ● Artículos científicos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, específicamente en la enfermedad de Parkinson. ● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson que incluyan poblaciones no diagnosticadas con enfermedad de Parkinson o que se centren en otras enfermedades neurodegenerativas sin mencionar específicamente el Parkinson.

<p>como el Parkinson en donde incluyan pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson, independientemente de la etapa de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none">● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson que analicen el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), células madre embrionarias (CME), células madre Adultas o células madre mesenquimatosas (CMM) en el tratamiento.● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson en español e inglés.● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	<ul style="list-style-type: none">● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson que no utilicen o que excluyan el uso de células madre en su tratamiento.● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson que no estén en español e inglés.● Artículos científicos que aborden el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson con artículos que no hayan sido publicados en los 9 últimos años.
---	--

como el Parkinson con artículos publicados en los últimos 9 años.	
---	--

Fuente: elaboración propia, 2024

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

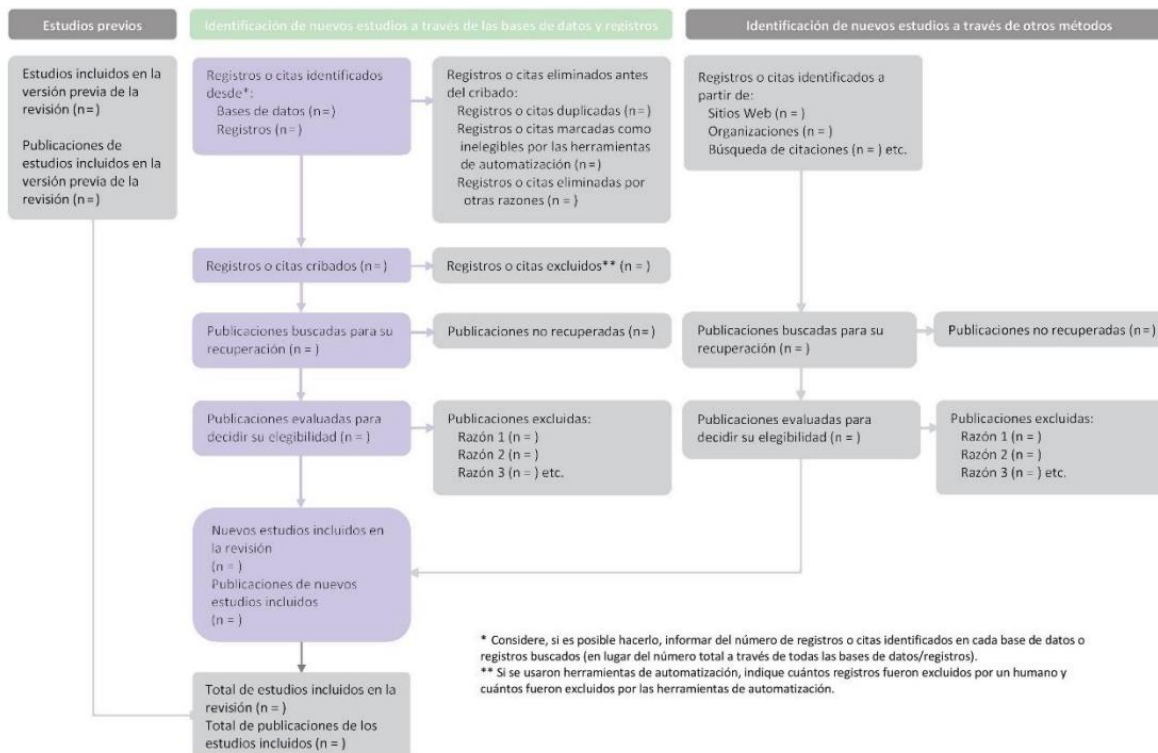
Los instrumentos para la recolección de la información del presente estudio de investigación se desarrollan por medio de diferentes plataformas digitales, por ejemplo, bibliotecas. Se crea una base de datos en Excel, de forma que se utiliza los filtros para los criterios de inclusión y exclusión, para obtener resultados directamente relacionados con el tema de investigación.

La base de datos contiene elementos extraídos de los artículos científicos, tales como: el título de cada estudio, el autor, el año de publicación, la base de datos digital en la que se encuentra y finalmente el idioma original. Para la filtración se utiliza para agilizar el proceso de escogencia de los artículos finales que se utilizan por medio de una confiabilidad y validez, así también se tiene control sobre si hay estudios duplicados.

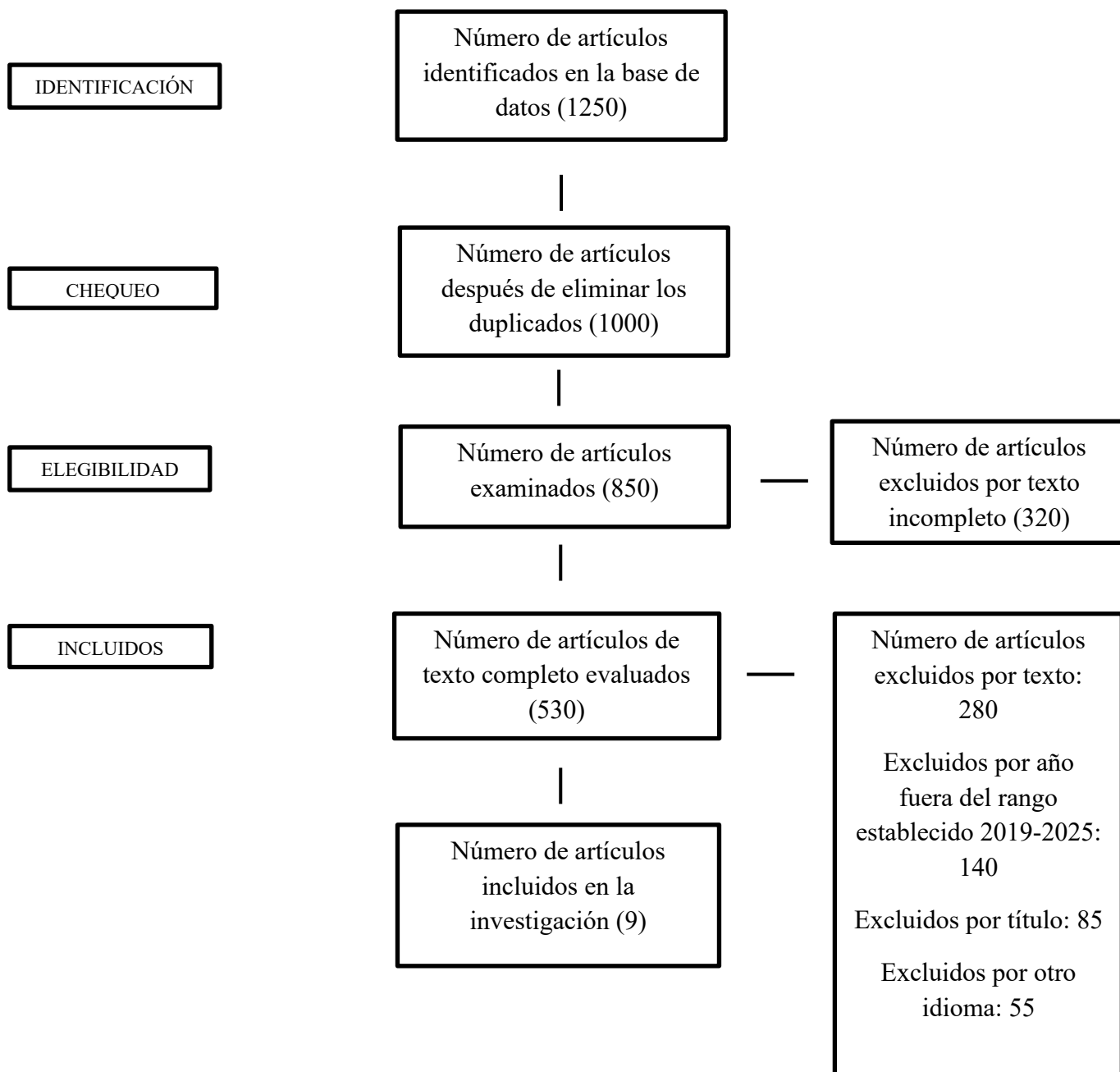
Esto se aplica utilizando el diagrama de flujo PRISMA a continuación.

Figura 1

Diagrama de flujo protocolo PRISMA.



Fuente: Declaración Prisma, 2021, (Page et al., 2021)

Figura 2*Diagrama de flujo PRISMA de la investigación.*

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es no experimental, debido a que ninguna de las variables es manipulada, se observan en su estadio natural. Con una especificación de ser de manera transversal, ya que se recoge la información en un momento determinado y no a lo largo del tiempo.

El método que se usa para el diseño de la investigación completa es bajo el sistema PRISMA, el cual está diseñado, principalmente, “para revisiones sistemáticas de estudios que evalúan los efectos de las intervenciones sanitarias, independientemente del diseño de los estudios incluidos” (Page et al., 2021, p. 792).

En el primer paso del método PRISMA consta de la pregunta de investigación. La pregunta es clara, específica y responde a la pregunta o tema de interés, en este caso la pregunta se plantea en el capítulo 1.

En el segundo paso del método PRISMA, se desarrolla un protocolo de revisión. El protocolo describe aspectos como lo son los objetivos, los criterios de inclusión y exclusión, métodos de búsqueda, selección de los estudios, métodos de extracción y análisis de datos.

Seguidamente, se seleccionan los estudios para desarrollar la revisión sistemática. Se deben reintroducir los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

En el cuarto paso, se extraen los datos. Específicamente, se reúne la información más relevante encontrada en los estudios incluidos. En este contexto, datos sobre el uso de células madre en enfermedades neurodegenerativas con enfoque en Parkinson.

A continuación, se evalúa la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Este paso considera factores como el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, los posibles efectos del azar y el control del sesgo.

El sexto paso del método es el análisis y la síntesis de datos. En este paso, se realiza un análisis descriptivo para cada estudio incluido. Finalmente, se presentan y discuten los resultados. En este paso, los resultados de la revisión sistemática se presentan de forma clara y concisa. Además, se pueden incluir tablas, gráficos u otros recursos visuales.

3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Procedimiento de recolección de datos, es la búsqueda de los artículos de manera digital, en la cual se incluyen en la base de datos en Excel. En esta investigación la recolección de datos se llevará a cabo mediante una revisión sistemática de la literatura existente, utilizando la metodología PRISMA, exclusivamente en las bases de datos mencionadas en los criterios de inclusión y exclusión, que proporciona un marco riguroso para la selección y evaluación de estudios. Se definirán criterios de inclusión y exclusión para seleccionar artículos relevantes, como ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones previas.

Se realizará una búsqueda en bases de datos académicas, como PubMed, Scielo, Medigraphic, Google Académico, Scopus, entre otras; utilizando términos específicos relacionados con células madre y Parkinson. Una vez recopilados los artículos, se procederá a extraer datos clave, como la efectividad del tratamiento, los tipos de células madre utilizadas, y los resultados clínicos reportados.

Seguidamente, los datos cualitativos pertinentes se extraen de los artículos científicos seleccionados y se sintetizan en un cuadro en Excel, de esta manera proporciona una comprensión profunda del uso de células madre en las enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson.

Las columnas del cuadro en Excel contienen información básica del estudio, título de cada estudio, datos sobre células madre, el autor, el año de publicación, la base de datos digital en la que se encuentra y finalmente el idioma original

Finalmente, se sintetizarían los hallazgos para identificar tendencias y conclusiones sobre la eficacia y las indicaciones de las células madre en el tratamiento del Parkinson.

3.7 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

En la presente revisión, se llevó a cabo una organización de datos a partir de la literatura existente sobre el uso de células madre en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se realizaron anotaciones de artículos seleccionados que abordaban tanto las indicaciones como la efectividad de estas terapias. Teniendo en cuenta el país en donde se realizó el estudio, el año, la metodología de la investigación, el objetivo del estudio y los resultados y conclusiones de estos.

Para facilitar el análisis, se aplicaron códigos específicos que permitieron categorizar la información de manera sistemática.

En las indicaciones, se utilizaron códigos como IND1 para la gravedad de la enfermedad e IND2 para la edad del paciente. En cuanto a la efectividad, se utilizaron códigos tales como EF1 para la mejora en síntomas motores y EF2 para la mejora en síntomas no motores. Esta estructura

facilitó la identificación de patrones y tendencias en los estudios revisados, contribuyendo así a una comprensión más profunda de las implicaciones del uso de células madre en el contexto del Parkinson.

3.8 ANÁLISIS DE DATOS

En esta revisión sistemática, los datos recopilados de los artículos seleccionados permiten sintetizar y comprender la información de manera profunda, prestando especial atención a la terminología utilizada para describir las indicaciones y la efectividad del tratamiento con células madre.

El análisis de datos es una redacción descriptiva sobre la información que se extrae de los estudios previamente recolectados e incluidos en la base de datos con sus filtraciones y validaciones. De forma que en el análisis solo están los artículos que se utilizan para la revisión sistemática programada. Se pasa por un análisis de datos donde se extrae la información relevante para el estudio y se concluye con los resultados más pertinentes al tema.

CAPITULO IV
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Generalidades de los Resultados

En este capítulo, se detallan las características generales del tipo de estudio empleado, así como los resultados obtenidos de los artículos científicos seleccionados, los cuales responden a la pregunta de investigación y cumplen con los objetivos específicos previamente establecidos.

Para esta investigación, se optó por la revisión sistemática como tipo de estudio. Este método implica la recopilación, evaluación y análisis de la evidencia existente sobre un tema específico, con el objetivo de realizar una síntesis exhaustiva y objetiva de la literatura disponible relacionada con una pregunta de investigación. El proceso comienza con la formulación de una pregunta de investigación, seguida por la aplicación de métodos sistemáticos para identificar, seleccionar y analizar estudios relevantes que respondan a dicha pregunta y cumplan con los criterios de inclusión previamente definidos.

4.2 Estudios incluidos en la investigación

En este apartado se presenta un resumen detallado y organizado de los principales artículos científicos seleccionados para esta revisión sistemática. Los estudios incluidos fueron analizados según criterios de relevancia, actualidad y calidad metodológica, con el objetivo de identificar las principales evidencias disponibles sobre el uso de células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, específicamente el Parkinson.

ARTÍCULO 1

Título: Zhao, J., Qu, K., Jia, S., Yang, R., Cui, Z., Li, J., Yu, P., & Dong, M. (2024). *Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Neurology, 15, 1329343.*

<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1329343>

El artículo explora si el trasplante de células madre es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), y qué factores pueden influir en dicha eficacia. Se parte de la base de que los tratamientos actuales no detienen la neurodegeneración y que las células madre podrían ofrecer un enfoque restaurador, tanto por reemplazo neuronal como por sus efectos inmunomoduladores.

Se realizó una revisión sistemática de estudios controlados que utilizaron trasplantes de células madre en pacientes diagnosticados con Parkinson. Se incluyeron nueve estudios con un total de 129 participantes. Se evaluaron los cambios en la escala UPDRS. Además, se hicieron análisis de subgrupos por tipo de célula, ruta de administración y duración del seguimiento.

El estudio mostró una mejora significativa en la puntuación de UPDRS tras el tratamiento. Se halló que células madre neurales, mesenquimales de médula ósea (BMMSC) y de cordón umbilical (UCMSC) fueron eficaces. La vía de administración influyó en los resultados, así como el tiempo post-trasplante (mejor efecto dentro de los primeros 12 meses). No se detectó heterogeneidad significativa entre los estudios.

El trasplante de células madre puede ser eficaz para reducir los síntomas del Parkinson al menos durante un año. Los factores que más influyen en la eficacia son el tipo celular utilizado, la vía de administración y el tiempo transcurrido desde el tratamiento. Se requieren estudios a más largo plazo para confirmar la durabilidad de los efectos.

ARTÍCULO 2

Título: Marsili, L., Sharma, J., Outeiro, T. F., & Colosimo, C. (2023). *Stem cell therapies in movement disorders: Lessons from clinical trials*. *Biomedicines*, 11(2), 505. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020505>

Esta revisión narrativa analiza las terapias con células madre aplicadas a trastornos del movimiento, con énfasis en la enfermedad de Parkinson. Se reconoce el potencial de estas terapias tanto para aliviar síntomas como para modificar el curso de la enfermedad, especialmente dentro de un enfoque de medicina personalizada.

Se revisaron estudios publicados y ensayos clínicos que utilizaron células madre en enfermedades como Parkinson, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica y ataxia espinocerebelosa. Se buscó en PubMed y clinicaltrials.gov hasta noviembre de 2022. No se consideraron reportes de casos individuales salvo en casos relevantes.

La mayoría de los ensayos en Parkinson se centraron en el reemplazo de neuronas dopaminérgicas. Se identificaron múltiples limitaciones en estudios anteriores, como el uso de tejidos fetales con resultados variables y aparición de discinesias. Las nuevas estrategias incluyen el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), que permiten trasplantes autólogos y evitan inmunosupresión. Se destacan avances como el ensayo TRANSEURO y nuevas líneas celulares derivadas de ESC e iPSC. En otros trastornos (como MSA y PSP), los estudios son escasos y preliminares, con efectos transitorios.

Aunque las terapias con células madre aún enfrentan desafíos técnicos y éticos, representan una vía prometedora para tratar enfermedades neurodegenerativas. En el caso del Parkinson, la

selección del tipo celular, la fase de la enfermedad y el diseño del ensayo son claves. Las terapias celulares podrían integrarse en tratamientos combinados personalizados en el futuro.

ARTÍCULO 3

Título: Wang, F., Sun, Z., Peng, D., Gianchandani, S., Le, W., Boltze, J., & Li, S. (2023). *Cell-therapy for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of Translational Medicine, 21, 601.* <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04484-x>

El artículo evalúa sistemáticamente la eficacia de terapias celulares para el tratamiento del Parkinson, dada la pérdida específica de neuronas dopaminérgicas y la necesidad de nuevas terapias más efectivas.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos hasta julio de 2023. Se identificaron 106 estudios clínicos, de los cuales 11 fueron seleccionados para metaanálisis por usar trasplantes de un solo tipo celular homogéneo. Se analizaron escalas neurológicas antes y después del tratamiento, tanto en estado "on" como "off". Se evaluó el sesgo y la heterogeneidad entre estudios.

El estudio mostró beneficios consistentes en la mejoría de síntomas motores hasta 24 meses después del trasplante. Las células alogénicas mostraron mejores resultados que las autólogas. También se observó eficacia con trasplantes fuera de los ganglios basales. Aunque algunos eventos adversos quirúrgicos y discinesias inducidas por el injerto fueron reportados, en general la terapia fue bien tolerada.

La terapia con células homogéneas parece ser segura y efectiva para pacientes con Parkinson, particularmente en quienes responden a Levodopa. Los resultados respaldan el uso de células

alogénicas y sugieren que hay varios sitios cerebrales viables para el trasplante. Se recomienda seguir investigando con ensayos controlados a mayor escala y largo plazo.

ARTÍCULO 4

Título: *Stoddard-Bennett, T., & Reijo Pera, R. (2019). Treatment of Parkinson's disease through personalized medicine and induced pluripotent stem cells. Cells, 8(1), 26.*
<https://doi.org/10.3390/cells8010026>

Este artículo revisa los avances en el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) como una estrategia terapéutica y de modelado para la enfermedad de Parkinson (EP). Dado que la EP implica la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, las iPSC pueden representar una herramienta valiosa tanto para investigar los mecanismos patológicos como para diseñar terapias personalizadas.

Se trata de una revisión que analiza estudios clínicos, modelos genéticos y experimentales sobre la enfermedad de Parkinson, haciendo énfasis en el papel de las iPSC para el modelado de enfermedades, pruebas de fármacos y trasplantes autólogos. El artículo también presenta hallazgos sobre los principales genes implicados y su utilidad para segmentar subgrupos de pacientes.

Las iPSC han demostrado ser una herramienta potente para modelar la enfermedad de Parkinson de manera precisa, ya que conservan el fondo genético del paciente. Estudios preclínicos muestran que las iPSC pueden diferenciarse eficazmente en neuronas dopaminérgicas susceptibles a neurodegeneración. Además, permiten estudiar mutaciones específicas y realizar

correcciones genéticas. En 2018 se inició el primer ensayo clínico en humanos con trasplante de neuronas dopaminérgicas derivadas de iPSC en Japón.

Las iPSC representan una de las estrategias más prometedoras para tratar la EP desde una perspectiva personalizada, al permitir tanto la modelación precisa como el tratamiento autólogo. Aunque aún existen desafíos técnicos y éticos, esta línea de investigación abre nuevas posibilidades en la medicina regenerativa y personalizada para enfermedades neurodegenerativas.

ARTÍCULO 5

Título: *Boika, A., Aleinikava, N., Chyzhyk, V., Zafranskaya, M., Nizheharodava, D., & Ponomarev, V. (2020). Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period. Surgical Neurology International, 11, 380.*

https://doi.org/10.25259/SNI_233_2020

El estudio investiga el efecto temprano del trasplante de células madre mesenquimales (MSC) autólogas en pacientes con Parkinson, enfocándose tanto en síntomas motores como no motores. Dado el potencial neuroprotector e inmunomodulador de las MSC, los autores exploran su aplicación terapéutica en pacientes humanos.

Se incluyeron 12 pacientes, quienes recibieron MSC mediante administración intravenosa o combinada. Se evaluaron sus síntomas motores y no motores, antes del trasplante, y a 1 y 3 meses después. Se compararon con un grupo control de 11 pacientes que sólo recibieron tratamiento farmacológico.

Los pacientes tratados con MSC mostraron una mejora significativa en los síntomas motores y no motores respecto al grupo control, ya desde el primer mes post-trasplante. La mejoría se mantuvo en el tercer mes. No se reportaron efectos adversos graves. La vía tándem mostró resultados particularmente positivos en algunos casos.

El trasplante de MSC autólogas puede ser una estrategia terapéutica segura y potencialmente modificadora de la enfermedad en la EP, con efectos beneficiosos en el corto plazo. Sin embargo, se necesitan más estudios con mayor duración de seguimiento para validar su eficacia y seguridad a largo plazo.

ARTÍCULO 6

Título: *Liu, Z., & Cheung, H.-H. (2020). Stem cell-based therapies for Parkinson disease. International Journal of Molecular Sciences, 21(21), 8060.*
<https://doi.org/10.3390/ijms21218060>

Esta revisión analiza el estado actual de las terapias celulares en la EP, enfocándose en los avances del uso de células madre como opción de tratamiento. La enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal, y las terapias convencionales no detienen la progresión del daño neurológico.

El artículo revisa estudios en modelos animales, ensayos clínicos y desarrollos preclínicos. Describe los diferentes tipos de células madre utilizadas y analiza sus mecanismos de acción, resultados en trasplantes y retos técnicos, éticos e inmunológicos.

Se reportan múltiples beneficios de las células madre, como la restauración parcial de funciones motoras, neuroprotección, secreción de factores tróficos, e incluso regulación de la inflamación.

Las células madre mesenquimales se destacan por su bajo riesgo inmunológico. Sin embargo, el trasplante de tejido fetal ha mostrado evidencia de propagación de patología (cuerpos de Lewy) desde el huésped. El ensayo TRANSEURO y otros estudios han ayudado a estandarizar criterios y metodologías para futuras terapias celulares.

Las terapias basadas en células madre representan una opción terapéutica prometedora pero aún experimental. Aún existen desafíos importantes como la variabilidad en la supervivencia de los injertos, la fuente de células, y la inmunosupresión necesaria. Se recomienda seguir avanzando en estudios clínicos con diseños más sólidos y seguimiento a largo plazo.

ARTÍCULO 7

Título: *Morizane, A. (2023). Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells. Inflammation and Regeneration, 43(16). <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00269-3>*

La enfermedad de Parkinson (EP), caracterizada por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, ha sido un objetivo principal para la terapia celular. Las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) ofrecen una fuente ilimitada y más ética de células dopaminérgicas que el tejido fetal, tradicionalmente utilizado desde los años 80.

Se trata de una revisión que resume el estado actual de las terapias con iPSC para la EP. Se analizan protocolos de diferenciación, tipos de trasplantes, requisitos quirúrgicos, controles de calidad celulares y manejo de la inmunosupresión. También se revisan ensayos clínicos recientes, especialmente en Japón.

Los ensayos en animales y humanos muestran que las iPSC pueden diferenciarse en progenitores dopaminérgicos que sobreviven, maduran y establecen conexiones funcionales en

el cerebro tras el trasplante. La recuperación funcional comienza meses después del procedimiento. En Japón, se han desarrollado protocolos clínicamente compatibles y se han iniciado ensayos con trasplantes alogénicos con inmunosupresión leve.

Las iPSC representan una vía segura y prometedora para la terapia celular en Parkinson. Se requiere mejorar la automatización del procesamiento celular, minimizar el rechazo inmunológico con células universales y perfeccionar la selección de pacientes. Se espera que esta terapia se consolide como tratamiento estándar en el futuro.

ARTÍCULO 8

Título: Heris, R. M., Shirvaliloo, M., Abbaspour-Aghdam, S., Hazrati, A., Shariati, A., Rahmani Youshanlouei, H., Jadidi Niaragh, F., Valizadeh, H., & Ahmadi, M. (2022). *The potential use of mesenchymal stem cells and their exosomes in Parkinson's disease treatment. Stem Cell Research & Therapy, 13(1), 371.* <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03050-4>

La EP afecta las neuronas dopaminérgicas y tiene tratamientos que solo alivian síntomas, como la Levodopa. Las células madre mesenquimales (MSC) y sus exosomas han emergido como una alternativa regenerativa con potencial neuroprotector, antiinflamatorio e inmunomodulador.

Es una revisión detallada que examina estudios in vitro e in vivo sobre el uso de MSCs de distintas fuentes y sus exosomas. Se analizan sus mecanismos de acción y su eficacia en modelos animales de Parkinson.

Los estudios preclínicos muestran que las MSCs mejoran la supervivencia de neuronas dopaminérgicas, modulan inflamación y promueven neurogénesis. Su efecto se atribuye al secretoma rico en exosomas, que contienen factores antiinflamatorios y neurotróficos. Se ha

observado recuperación motora parcial y mejoría de biomarcadores dopaminérgicos en animales tratados.

Las MSCs y sus exosomas son una herramienta prometedora y segura para el tratamiento de la EP. Aunque los resultados son alentadores, aún existen interrogantes sobre dosis, vía de administración, y mecanismos precisos. Se requieren ensayos clínicos para validar su uso terapéutico en humanos.

ARTÍCULO 9

Título: *Freed, C. R., Greene, P. E., Breeze, R. E., Tsai, W.-Y., DuMouchel, W., Kao, R., Dillon, S., Winfield, H., Culver, S., Trojanowski, J. Q., Eidelberg, D., & Fahn, S. (2001). Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. The New England Journal of Medicine, 344(10), 710–719.*
<https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441003>

Este estudio clínico doble ciego controlado con cirugía simulada, evalúa si los trasplantes de neuronas dopaminérgicas humanas embrionarias son más efectivos que el placebo en pacientes con Parkinson avanzado.

Se asignaron aleatoriamente a 40 pacientes con Parkinson severo a recibir trasplantes bilaterales de tejido mesencefálico fetal o cirugía simulada. Se evaluaron cambios en síntomas con escalas subjetivas y objetivas. Se realizaron escaneos PET con fluorodopa y seguimiento durante 12 meses.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la escala global subjetiva. Sin embargo, pacientes más jóvenes mostraron mejoras significativas en UPDRS y otras escalas motoras

comparados con placebo. Se evidenció crecimiento neuronal en 17 de 20 pacientes trasplantados. El 15% desarrolló discinesias incluso con reducción de Levodopa.

El trasplante de neuronas dopaminérgicas embrionarias es viable y puede ser eficaz en pacientes jóvenes con Parkinson avanzado. La eficacia disminuye en pacientes mayores. Aunque se observaron beneficios clínicos y evidencia de supervivencia neuronal, persisten riesgos como discinesias y se requiere más investigación.

CAPITULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Con el propósito de integrar la información teórica recopilada, en el presente apartado se realiza una comparación crítica entre los antecedentes del problema, el marco teórico y una selección de artículos científicos recientes relacionados con el uso de células madre en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, aplicaciones e indicadores. Esta comparación permite identificar coincidencias, divergencias y vacíos entre la literatura científica consultada y los enfoques conceptuales previamente expuestos. A través de este análisis, se busca profundizar en el estado actual de la investigación, evaluar la solidez de las evidencias clínicas y resaltar las proyecciones futuras más relevantes en el contexto de la medicina regenerativa aplicada al Parkinson.

Según corresponde el objetivo general, el cual es: identificar las indicaciones y la efectividad que tienen las células madre en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson.

A partir del análisis de los antecedentes y del marco teórico, se evidencia una sólida base conceptual que respalda el potencial terapéutico de las células madre en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Esta visión es ampliamente confirmada por los artículos analizados, que en su mayoría coinciden en señalar mejoras significativas en los síntomas motores, especialmente cuando se utilizan células madre mesenquimatosas (MSCs) o pluripotentes inducidas (iPSCs). En los antecedentes se menciona, por ejemplo, que estudios que ya habían reportado mejoras motoras en pacientes tratados con MSCs, lo cual encuentra eco en trabajos recientes como *“Mesenchymal stem cells in Parkinson’s disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period”*, donde se describen mejoras sostenidas no solo

en el ámbito motor, sino también en síntomas no motores como el sueño, la depresión y la calidad de vida. Este enfoque integral coincide con lo expuesto en el marco teórico, que reconoce la complejidad clínica del Parkinson más allá de sus manifestaciones motoras.

En base al objetivo específico que corresponde a: definir la efectividad de los tratamientos basados en células madre en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson.

La comparación revela que el desarrollo hacia una medicina más personalizada, basado en el uso de iPSCs, está tomando cada vez mayor relevancia. El marco teórico discute con detalle las ventajas de las iPSCs, no solo en términos terapéuticos sino también como herramienta de modelaje de la enfermedad. Esta perspectiva se refleja de manera directa en artículos como *“Treatment of Parkinson’s Disease through Personalized Medicine and Induced Pluripotent Stem Cells”* y *“Cell therapy for Parkinson’s disease with induced pluripotent stem cells”*, donde se argumenta que el uso de células derivadas del propio paciente permite reducir el riesgo inmunológico, evitar la necesidad de inmunosupresión y adaptar el tratamiento a las características genéticas individuales del paciente. Este tipo de terapias, aún en desarrollo, están alineadas con los desafíos planteados en los antecedentes más recientes, como algunos que subrayan la necesidad de marcos regulatorios y éticos robustos frente a este tipo de intervenciones emergentes.

Por otro lado, también se observa una evolución metodológica en los estudios clínicos. Mientras que en los antecedentes se mencionan principalmente estudios nacionales y regionales con enfoques exploratorios, los artículos internacionales como *“Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis”* y *“Cell-therapy for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis”* aportan revisiones sistemáticas y metaanálisis que detallan la influencia de variables

como el tipo de célula, la vía de administración y el tiempo de seguimiento. Estos estudios no solo reafirman la eficacia de las terapias con células madre, sino que también ofrecen recomendaciones metodológicas clave para futuras investigaciones, señalando que las vías intratecal e intravascular parecen más efectivas que la intraventricular, lo cual no se encontraba especificado en el marco teórico.

En base a otro objetivo específico el cual menciona: relacionar la administración de células madre con la efectividad en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson.

Un punto importante de la comparación es el creciente interés por las terapias basadas en exosomas, derivados de células madre mesenquimatosas. Este enfoque innovador, presentado en el artículo *“The potential use of mesenchymal stem cells and their exosomes in Parkinson’s disease treatment”*, aún no está plenamente integrado en la investigación, pero representa una alternativa prometedora al trasplante celular directo, al ofrecer beneficios neuroprotectores sin los riesgos asociados al injerto.

El artículo *“Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson’s disease”* ofrece un contraste mencionando los inicios de la terapia celular, cuando se usaban neuronas fetales. Si bien esta práctica mostró beneficios limitados y generó efectos secundarios indeseados como disquinesias y aparición de cuerpos de Lewy en las células injertadas, sentó las bases para los desarrollos actuales con iPSCs y otras líneas celulares. Esta evolución histórica conecta con la contextualización ofrecida en el marco teórico, que menciona cómo la farmacología y la neurociencia han transformado el manejo del Parkinson desde una visión sintomática hacia una más regenerativa.

Finalmente, abarcando dos objetivos específicos importantes, los cuales serían: identificar los tipos de células madre utilizados en tratamientos para enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson y especificar cuáles son las indicaciones necesarias para el uso de células madre en enfermedades como el Parkinson.

Los antecedentes y el marco teórico muestran un consenso sobre el potencial terapéutico de las células madre en la enfermedad de Parkinson, destacando tanto su capacidad regenerativa como los mecanismos celulares involucrados en la restauración funcional. Sin embargo, los artículos científicos más recientes incorporan una dimensión técnica clave que ha cobrado cada vez mayor relevancia: la administración del tratamiento.

En esta línea, el artículo *“Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis”* plantea que la eficacia de las células madre está fuertemente condicionada por factores como la vía de administración. La revisión indica que las rutas intratecal e intravascular resultan más efectivas que la intraventricular, lo que sugiere que una distribución más fisiológica de las células podría mejorar los resultados clínicos. Este planteamiento complementa los aspectos fisiopatológicos desarrollados en el marco teórico, donde se abordan las regiones afectadas por la degeneración dopaminérgica, como la sustancia negra y los ganglios basales, que son precisamente los blancos de muchos trasplantes celulares.

El artículo *“Cell-therapy for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis”* ahonda en aspectos adicionales como la dosis celular, el uso de imagenología para guiar la intervención quirúrgica, la simetría del trasplante y el monitoreo postoperatorio. Estas variables son parte del enfoque clínico avanzado que ha permitido refinar la aplicación de estas terapias,

y se relacionan con la necesidad de estandarizar protocolos terapéuticos para optimizar la seguridad y eficacia, una línea que continúa en desarrollo dentro de la investigación global.

Asimismo, el artículo *“Stem Cell-Based Therapies for Parkinson Disease”* amplía la discusión al introducir la importancia de estructurar matrices o vehículos biológicos que mejoren la integración del injerto celular. También señala que aún no existe un consenso definitivo sobre la dosis ideal o la mejor ruta de administración. Este aspecto refuerza la idea, planteada en el marco teórico, de que la terapia celular continúa siendo un campo en evolución, donde la evidencia acumulada sigue moldeando las prácticas clínicas emergentes.

El artículo *“Cell therapy for Parkinson’s disease with induced pluripotent stem cells”* aporta evidencia directa sobre la aplicación clínica de iPSCs mediante técnicas quirúrgicas de alta precisión. Los trasplantes realizados bilateralmente en el putamen, guiados por resonancia magnética funcional y verificados con PET, reflejan los avances tecnológicos que permiten un control más riguroso de la integración celular. El hecho de que algunos pacientes no requirieran inmunosupresión debido a la compatibilidad del injerto con el receptor también ofrece nuevas perspectivas sobre seguridad inmunológica, un tema que se vincula estrechamente con los principios de personalización terapéutica tratados en el marco teórico.

Finalmente, con el apartado en base a la administración del tratamiento, el artículo *“Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson’s disease”* presenta un abordaje más invasivo y experimental, característico de las primeras investigaciones clínicas. Aunque se observaron beneficios en algunos pacientes, otros presentaron efectos adversos, como disquinesias inducidas por el injerto. Este resultado respalda el enfoque conceptual que plantea que la integración celular debe ser funcional y controlada, y refuerza la importancia de una administración precisa para evitar complicaciones clínicas. La evolución desde este tipo de

técnicas hacia procedimientos menos invasivos y más personalizados refleja la maduración del campo.

En síntesis, los artículos analizados destacan que el éxito de las terapias celulares no solo radica en la biología de las células empleadas, sino también en la forma en que se administran. La vía, el sitio anatómico, la técnica quirúrgica y el control postoperatorio son factores que se están consolidando como elementos fundamentales dentro de las estrategias de medicina regenerativa, complementando y expandiendo los enfoques terapéuticos que fundamentan el marco teórico de esta investigación.

Además de los avances en las técnicas de administración, un aspecto crucial que emerge de la literatura reciente es el uso de indicadores clínicos estandarizados para evaluar la eficacia de las terapias con células madre.

Este enfoque se ve enriquecido por el creciente uso de herramientas clínicas estandarizadas que permiten cuantificar de forma objetiva los efectos de dichas intervenciones. En esta línea, el artículo *“Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis”* ofrece un abordaje altamente estructurado respecto al uso de indicadores clínicos validados, como la escala UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale), que se ha consolidado como uno de los principales instrumentos para evaluar la progresión de la enfermedad de Parkinson y el impacto de las terapias. La evaluación de las secciones II (actividades de la vida diaria) y III (función motora), tanto en estado “on” como “off”, permite un seguimiento funcional integral antes y después del tratamiento, y aporta datos estandarizados que facilitan la comparación entre estudios multicéntricos, rutas de administración o tipos celulares utilizados.

En concordancia con lo anterior, el uso de la escala de Hoehn & Yahr como complemento permite valorar la evolución global del paciente y situar su progreso dentro de un estadio clínico ampliamente reconocido. Esta práctica responde a la necesidad, ampliamente discutida en el marco teórico, de adoptar herramientas cuantificables y sensibles al cambio, que puedan reflejar tanto mejoras objetivas como aspectos funcionales subjetivos que impactan en la calidad de vida del paciente.

Por su parte, el artículo *“Cell-therapy for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis”* da un paso más allá al incorporar no solo escalas clínicas de seguimiento, sino también factores predictores de respuesta terapéutica, como la edad del paciente, la duración del diagnóstico, la respuesta previa a Levodopa y la localización anatómica del injerto. Esta integración de variables permite construir un perfil clínico más refinado del paciente que tiene mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento, lo cual fortalece el paradigma de medicina personalizada ya planteado en el marco teórico al abordar las aplicaciones de las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Además, permite plantear protocolos más eficientes y seguros, adaptados a las características individuales de cada caso, disminuyendo el riesgo de complicaciones o respuestas subóptimas.

A su vez, el estudio *“Mesenchymal stem cells in Parkinson’s disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period”* introduce una perspectiva aún más holística al incluir indicadores no motores dentro de la evaluación terapéutica. Escalas como la MDS-UPDRS III (versión actualizada de la escala motora), el PDQ-39 (índice de calidad de vida específico para Parkinson), la PDSS (escala de sueño) y cuestionarios para la evaluación de ansiedad y depresión, permiten una valoración integral del paciente, considerando no solo la recuperación de funciones motoras, sino también su estabilidad emocional, calidad del

descanso, desempeño social y bienestar general. Esta aproximación concuerda con el enfoque biopsicosocial propuesto en el marco teórico, que destaca la multiplicidad de síntomas que caracterizan al Parkinson y que no deben reducirse únicamente a lo observable en el movimiento voluntario.

Este enfoque integral resulta especialmente relevante si se considera que muchos pacientes refieren que los síntomas no motores, como la fatiga, la ansiedad, la disfunción autonómica o el deterioro cognitivo, pueden llegar a ser más incapacitantes que los motores. La inclusión de estos indicadores permite evaluar con mayor precisión la efectividad real de una intervención celular, desde una perspectiva centrada en el paciente y no exclusivamente en la observación clínica externa. A largo plazo, esto también permite identificar efectos colaterales o beneficios inesperados, ampliando el espectro de información disponible para futuras investigaciones y para la toma de decisiones clínicas.

Finalmente, el artículo "*Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells*" incorpora una metodología innovadora al utilizar biomarcadores de neuroimagen como indicadores objetivos del éxito terapéutico. La tomografía por emisión de positrones (PET) empleada en este estudio no solo confirmó la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas injertadas, sino también su funcionalidad, al evidenciar la restauración de la actividad dopaminérgica en el putamen. Esta clase de indicadores permite validar científicamente no solo que las células trasplantadas se mantienen viables, sino que son capaces de establecer conexiones sinápticas funcionales dentro del sistema nervioso central del receptor.

Esta fusión entre escalas clínicas tradicionales y biomarcadores objetivos marca un nuevo estándar en la evaluación de terapias celulares en fases experimentales, especialmente cuando aún no se cuenta con respuestas clínicas visibles inmediatas. Además, refuerza los fundamentos

fisiológicos explicados en el marco teórico sobre la importancia de la dopamina en la modulación de los circuitos motores y en la generación de síntomas cardinales como la bradicinesia o la rigidez. La posibilidad de observar directamente la integración funcional del injerto en el cerebro humano representa un avance significativo hacia la consolidación de la terapia celular como opción terapéutica confiable y científicamente validada.

En conjunto, los datos recopilados a través de estos estudios refuerzan la necesidad de adoptar una evaluación multidimensional en la investigación clínica del Parkinson, que considere no solo la eficacia del tratamiento a nivel motor, sino también su impacto sobre la calidad de vida, los síntomas no motores, la estabilidad emocional del paciente y, cuando sea posible, la validación mediante marcadores biológicos objetivos. Estos enfoques enriquecen el marco teórico de esta investigación al proporcionar ejemplos concretos de cómo las variables clínicas, emocionales, funcionales y tecnológicas interactúan en la medición de resultados, consolidando un modelo terapéutico centrado en la persona.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

1. La terapia con células madre representa una opción terapéutica emergente y prometedora en el tratamiento del Parkinson, evidenciando beneficios clínicos tanto en síntomas motores como no motores en diversos ensayos clínicos recientes.
2. Las células madre mesenquimatosas (MSCs) y las pluripotentes inducidas (iPSCs) son las líneas celulares que han mostrado mayor efectividad y seguridad, destacando su capacidad regenerativa y su bajo riesgo inmunológico, especialmente en terapias autólogas.
3. El tipo de célula, la vía de administración y el momento del trasplante son factores determinantes en la eficacia del tratamiento, siendo las rutas intratecal e intravascular las más efectivas según los metaanálisis revisados.
4. El uso de herramientas clínicas estandarizadas como la escala UPDRS, Hoehn & Yahr y PDQ-39 permite una evaluación objetiva y comparativa de los efectos de las terapias celulares, aportando rigor científico al seguimiento clínico.
5. La investigación nacional en Costa Rica ha dado pasos importantes en el uso experimental de células madre, principalmente MSCs, evidenciando mejoras en la calidad de vida de los pacientes, aunque con necesidad de mayor respaldo normativo.
6. Aún existen desafíos bioéticos y regulatorios significativos en el uso de células madre, particularmente en lo que respecta al consentimiento informado, la seguridad a largo plazo y el acceso equitativo a estas terapias.

7. El uso de células madre embrionarias, aunque históricamente relevante, plantea riesgos clínicos y dilemas éticos que han limitado su aplicación en favor de estrategias más modernas como las iPSCs.
8. La administración del tratamiento debe considerar técnicas quirúrgicas de precisión, como la estereotaxia guiada por imagenología funcional, para asegurar una adecuada integración neuronal y minimizar efectos adversos.
9. El tratamiento con células madre no pretende sustituir las terapias actuales, sino complementarlas, integrándose en un enfoque multidisciplinario que incluye tratamiento farmacológico, rehabilitación física y apoyo psicosocial.
10. La evidencia científica actual es prometedora pero aún limitada en términos de durabilidad de los efectos, lo que exige más estudios longitudinales y controlados para consolidar estas terapias dentro de los protocolos clínicos estándar.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Fomentar investigaciones clínicas de mayor escala y duración que evalúen la seguridad, efectividad y efectos a largo plazo de las terapias con células madre en pacientes con Parkinson.
2. Desarrollar y aplicar marcos éticos y normativos sólidos que regulen el uso de células madre en contextos terapéuticos, especialmente en países como Costa Rica donde aún no están completamente establecidos.

3. Promover la formación continua del personal médico en terapias celulares avanzadas, incluyendo criterios de selección de pacientes, técnicas quirúrgicas y seguimiento postoperatorio.
4. Impulsar colaboraciones internacionales entre centros de investigación y universidades para fortalecer la capacidad investigativa local y estandarizar protocolos clínicos.
5. Apoyar la implementación de biobancos celulares y centros de producción certificados, especialmente para terapias con iPSCs, con el fin de garantizar calidad, trazabilidad y seguridad.
6. Incluir a los pacientes y sus familias en procesos informados y participativos, asegurando un consentimiento ético y comprensivo ante terapias experimentales.
7. Invertir en tecnologías de neuroimagen avanzada y biomarcadores funcionales, para evaluar objetivamente la integración neuronal y evolución del injerto celular.
8. Explorar el uso de exosomas derivados de células madre como terapia alternativa menos invasiva, reduciendo riesgos quirúrgicos y facilitando la administración.
9. Incorporar evaluaciones de impacto económico y de costo-beneficio en estudios futuros, para valorar la viabilidad de implementar estas terapias a nivel de salud pública.

REFERENCIAS

- European Medicines Agency. (2023). *Annual Report on Regenerative Medicine*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-regenerative-medicine-2023_en.pdf
- Food and Drug Administration. (2022). *Regulatory Framework for Regenerative Medicine*. <https://www.fda.gov/media/151528/download>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Políticas de Investigación en Células Madre en América Latina*. <https://www.paho.org/es/documentos/politicas-investigacion-celulas-madre>
- Smith, A. B., & Johnson, C. D. (2023). Induced pluripotent stem cells in Alzheimer's disease: A therapeutic potential. *The Lancet Neurology*, 22(4), 307-319. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00400-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00400-5)
- Thompson, P. J. (2024). Ethical challenges in stem cell research: Implications for neurodegenerative diseases. *Bioethics*, 38(1), 12-24. <https://doi.org/10.1111/bioe.13156>
- World Health Organization. (2019). *Global Health Estimates: Leading Causes of Death*. https://www.who.int/gho/mortality_and_global_health/causes_of_death/en/
- Zhang, J., & Wang, Y. (2020). Advances in stem cell therapy for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(5), 296-307. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0303-5>

- Lee, J. Y., et al. (2021). Efficacy of mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02034-7>
- Rodríguez, A., Pérez, J., & Martínez, L. (2020). *Avances en la terapia con células madre para el tratamiento del Parkinson en Costa Rica. Revista Costarricense de Medicina.*
- Gutiérrez, M., & Castro, R. (2021). *Células madre y su aplicación en enfermedades neurodegenerativas: un enfoque costarricense. Revista de Neurología de Costa Rica.*
- Mora, T., & Chacón, S. (2022). *Efectividad de las células madre mesenquimatosas en el tratamiento del Parkinson: experiencia en Costa Rica. Medicina y Salud Pública de Costa Rica.*
- Alvarado, C., López, M., & Jiménez, P. (2023). *Desafíos éticos y regulatorios en la investigación de células madre para enfermedades neurodegenerativas. Investigación Médica de Costa Rica.*
- Dorsey, E. R., Sherer, D., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging role of telemedicine in the care of patients with Parkinson's disease. *Nature Reviews Neurology*, 14(8), 569-570. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0036-2>
- Fuchs, E. (2016). Tissue stem cells: From biology to therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.81>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62221-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62221-6)
- Li, W., Zhang, Z., & Zhao, Y. (2018). Stem cell therapy for neurodegenerative diseases: Advances and challenges. *Cell Transplantation*, 27(7), 1019-1030. <https://doi.org/10.1177/0963689718759196>

- Mizuno, H., Kondo, S., & Hasegawa, Y. (2019). Stem cell therapy for Parkinson's disease: Challenges and future perspectives. *Journal of Neural Transmission*, 126(5), 617-623. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02021-y>
- Zhang, H., Liu, Q., & Chen, G. (2020). The role of stem cell therapy in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 607. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00607>
- Kim, H. J., Park, S. H., & Kim, K. W. (2021). Mesenchymal stem cell therapy in Parkinson's disease: A systematic review. *Cell Transplantation*, 30, 09636897211019245. <https://doi.org/10.1177/09636897211019245>
- Mizuno, H., Kondo, S., & Hasegawa, Y. (2019). Stem cell therapy for Parkinson's disease: Challenges and future perspectives. *Journal of Neural Transmission*, 126(5), 617-623. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02021-y>
- Romo, R., de la Fuente, C., & García, C. (2019). Neuronal plasticity and the role of stem cells in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 50. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00050>
- Zhao, L., Zhang, J., & Liu, S. (2020). Advances in stem cell therapy for neurodegenerative diseases: A review. *Stem Cells International*, 2020, Article ID 9512716. <https://doi.org/10.1155/2020/9512716>
- Hirsch, E. C., Vyas, S., & Faucheux, B. (2016). The role of glial cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(4), 211-220.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912.

- Takahashi, J., Tanabe, K., Ohnuki, M., et al. (2007). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 131(5), 861-872.
- Zhang, Y., Pak, C., Han, Y., et al. (2019). Architecting the human brain with induced pluripotent stem cells. *Nature Neuroscience*, 22(7), 1150-1159.
- Zhou, Q., & Melton, D. A. (2020). Regeneration of pancreatic beta cells by the conversion of alpha cells. *Nature Biotechnology*, 38(4), 517-524.
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (Eds.). (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Vol. 1). Wiley-Blackwell.
- Universidad de Navarra. (2024). *Criterios de inclusión y exclusión*. Universidad de Navarra. https://biblioguias.unav.edu/revisiessistematicas/criterios_de_inclusion_y_exclusion
- Fundación Michael J. Fox. (2021). "¿Qué es la enfermedad de Parkinson?" [<https://www.michaeljfox.org>]
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). "Enfermedad de Parkinson." [<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinsons-disease>]
- Fundación Nacional de Parkinson. (2021). "Datos sobre la enfermedad de Parkinson." [<https://www.parkinson.org>]
- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). *Epidemiology of Parkinson's disease*. *Lancet Neurology*, 16(5), 278-289.
- Fundación Nacional de Parkinson. (2021). "Fisiología y neurociencia del Parkinson." [<https://www.parkinson.org>]
- American Parkinson Disease Association (APDA). (2020). "Neurofisiología de la enfermedad de Parkinson." [<https://www.apdaparkinson.org>]

- Birkmayer, W., & Hornykiewicz, O. (1961). *The effect of l-dopa on Parkinsonism. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 24(6), 507-512.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.24.6.507>
- Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely, and Jones.
- Tretiakoff, C. (1912). *Sur la localisation de la paralysie agitante. Archives de Neurologie*, 5, 122-125.
- Zhang, Y., Wang, Q., Li, Z., Chen, H., Liu, W., & Yang, X. (2022). *The potential use of mesenchymal stem cells and their exosomes in Parkinson's disease treatment. Stem Cell Research & Therapy*, 13, 371. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03050-4>
- Wu, W., Zhang, Y., Li, X., Chen, J., Zhao, M., Liu, Q., ... & Wang, S. (2023). *Cell-therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Translational Medicine*, 21, 601. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04484-x>
- López, J. M., & Rivera, C. A. (2023). *Treatment of Parkinson's Disease through Personalized Medicine and Induced Pluripotent Stem Cells. Journal of Personalized Medicine*, 13(5), 812. <https://doi.org/10.3390/jpm13050812>
- Nakamura, K., Okano, H., & Takahashi, J. (2020). *Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells. Neurobiology of Disease*, 134, 104622.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104622>

ANEXOS

Cita Abreviada	Localización	Estudio	Población	Método	Resultados	Conclusiones
Wang et al. (2024) - Eficacia y factores que influyen en la eficacia del trasplante de células madre en pacientes con enfermedad de Parkinson	China	Revisión sistemática	9 ensayos clínicos, 129 pacientes	Revisión de ensayos clínicos sobre trasplante de células madre, comparación de resultados clínicos según tipo de célula y condiciones.	Mejoras significativas en síntomas motores durante al menos 12 meses.	Factores como tipo de célula y tiempo postrasplante afectan la eficacia; puede ser útil como tratamiento.
Mazzini et al. (2023) - Terapias con células madre en trastornos del movimiento: lecciones de ensayos clínicos	Italia	Revisión de ensayos clínicos	Pacientes con trastornos del movimiento, incluidos Parkinson	Revisión de resultados de múltiples ensayos clínicos.	Evidencia de beneficios, aunque no concluyentes en todos los casos.	Se requieren más estudios para establecer seguridad y eficacia estandarizada.
Zhou et al. (2023) - Terapia celular para la enfermedad de Parkinson: revisión sistemática y metaanálisis	China	Revisión sistemática	Estudios con pacientes con Parkinson	Evaluación de puntuaciones UPDRS en diferentes tipos de terapia celular	Mejoras en síntomas motores	Resultados prometedores; más estudios necesarios para confirmar eficacia
Kikuchi et al. (2019) - Terapia celular para la enfermedad de Parkinson con iPSC	Japón	Estudio preclínico	Modelos animales	Trasplante de neuronas dopaminérgicas derivadas de iPSC	Recuperación de funciones motoras	Alta eficacia y seguridad en animales, base para ensayos clínicos
Sadan et al. (2020) - Terapia con células madre mesenquimales manipuladas en Parkinson	Israel	Revisión clínica y preclínica	Pacientes y modelos animales	Administración de MSC modificadas y evaluación funcional	Mejoras motoras y efectos neuroprotectores	Posible enfoque terapéutico prometedor con MSC modificadas
Morizane et al. (2020) - MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates	Japón	Estudio preclínico	Monos con Parkinson inducido	Trasplante de neuronas dopaminérgicas derivadas de iPSC MHC-compatible	Mayor supervivencia de células trasplantadas	El emparejamiento MHC mejora la integración celular y reduce la respuesta inmune
Freed et al. (2001) - Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease	EE.UU.	Ensayo clínico controlado	34 pacientes	Trasplante de neuronas dopaminérgicas embrionarias humanas	Algunos con mejoría, pero también discinesias	Resultados mixtos; plantea necesidad de selección cuidadosa
Schweitzer et al. (2020) - Feasibility of fetal dopaminergic cell transplantation for Parkinson's	EE.UU.	Ensayo clínico de fase I	4 pacientes con Parkinson	Trasplante bilateral de células dopaminérgicas fetales	Seguridad demostrada; algunos pacientes con mejoría clínica	Viabilidad de la terapia celular en humanos; requiere más estudios
Politis et al. (2012) - Long-term clinical outcomes of fetal cell transplantation in Parkinson disease	Reino Unido	Seguimiento longitudinal	2 pacientes con Parkinson trasplantados	PET y evaluación clínica durante 15 años	Mejora persistente en síntomas motores	Prueba de concepto a largo plazo para terapias celulares

San José, 14 de julio, 2025

Dirección de registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

La estudiante Kristel Alvarado Aguilar, cédula de identidad número 702680214, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **“CÉLULAS MADRES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, INDICACIONES Y EFECTIVIDAD EN EL PARKINSON: REVISIÓN SISTEMÁTICA 2024”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	15%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100%	95%

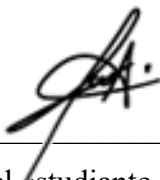
Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura. Atentamente,

Digitally signed by
MARIANA DE LOS
ANGELES FALLAS ANGELES FALLAS PICADO
(FIRMA)
PICADO (FIRMA) Date: 2025.07.14 21:14:18
06'00'

Dra. Mariana Fallas Picado
Ced. 114880490
Cod. 14058

DECLARACIÓN JURADA

Yo Kristel Daniela Alvarado Aguilar , mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 702680214 egresado de la carrera de Medicina Y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercebido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: Células madre en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, indicaciones y efectividad en el Parkinson: Revisión Sistemática 2024, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. en fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los quince días del mes de Julio del año dos mil Veinticinco.



Firma del estudiante

Cédula 702680214

CARTA DEL LECTOR

San José, Costa Rica

30 de julio 2025

Señores: Departamento de Servicios estudiantiles

Universidad Hispanoamericana

Estimados miembros del Departamento de Servicios estudiantiles:

Es un honor para mí dirigirme a ustedes para expresar mi opinión como lectora de la tesis titulada **“CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, INDICACIONES Y EFECTIVIDAD EN EL PARKINSON: REVISIÓN SISTEMÁTICA 2024”** presentada por **KRISTEL DANIELA ALVARADO AGUILAR**, en el marco de Licenciatura en Medicina y Cirugía

Tras una revisión cuidadosa del trabajo, puedo destacar que la tesis presenta un enfoque claro y bien fundamentado, demostrando conocimiento del tema y una adecuada aplicación de metodologías pertinentes.

Asimismo, considero que el trabajo cumple con los requisitos académicos y éticos necesarios, y que su contenido puede contribuir significativamente a la comunidad académica y profesional. La estructura del documento es coherente, y la argumentación está respaldada por una adecuada revisión bibliográfica y datos sólidos.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública

Atentamente;

Dra. Mariela Barahona Villalobos

Cod 19609

Céd. 207310810

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO**

POLITICA DE ENTREGA DE TRABAJOS FINALES DE GRADUACION (TFG)

El Centro de Información Tecnológico (CENIT), resguardará los TFG y los tendrá a disposición de los usuarios.

El proceso de confección del TFG será dictado por la Dirección de Carrera en conjunto con la Dirección de Registro.

Los criterios para la recepción serán los siguientes:

1. Una vez defendido el trabajo final deberá el estudiante realizar el depósito del TFG en el repositorio institucional, para dicho fin se encuentra a disposición del estudiante una plataforma online. (Para hacerle llegar el procedimiento al estudiante es necesario que el Departamento de Registro nos haga llegar cada cuatrimestre la lista oficial de los estudiantes matriculados en el requisito de graduación)
2. El colaborador de registro verificará el cumplimiento de las disposiciones requeridas, para ello contará con un acceso a la plataforma, realizado esto procederá a darle el visto bueno para que el CENIT realice la última revisión. (Para llevar el control de cuáles TFG cuentan con el VB de Registro, se contará con un formato en Excel que se encontrará ubicado en la carpeta compartida entre Registro y el CENIT)
3. El colaborador de biblioteca deberá verificar que el archivo enviado por el estudiante cuente con los requerimientos establecidos (Formato PDF, carta tutor, lector, filólogo, declaración jurada y licencia de autorización de los autores), una vez realizada la revisión se procederá a dar el visto bueno final.
4. Como parte de las cartas que debe contener el documento se encuentra la licencia de autorización de los autores, con el fin de que el documento quede a disposición de los usuarios en la Biblioteca Digital. (Ver anexo)
5. Una vez que el estudiante cuente con el visto bueno final y siempre y cuando no tenga pendientes en biblioteca, se pondrá a su disposición el Paz y Salvo para que proceda realizar el pago de los derechos de graduación (Los colaboradores del CENIT se encargaran de genera los Paz y Salvo y compartirlos con Registro por medio de la carpeta compartida).

La presente entra en vigor de manera inmediata a su conocimiento y fecha, siendo los ___ días del mes de ___ de ___ en San José, Costa Rica.

Dirección de Registro

Dirección del CENIT

ANEXOS

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, Lunes 4 de Agosto del 2025


Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Kristel Daniela Alvarado Aguilar con número de identificación con) 702680214 autor (a) del trabajo de graduación titulado Células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, indicaciones y efectividad en el Parkinson, Revisión Sistemática 2024 presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar al título de Licenciatura; (~~S~~ / NO) autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que, con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,

 #02680214

Firma y Documento de Identidad

PERMITIR LA CONSULTA Y USO

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.