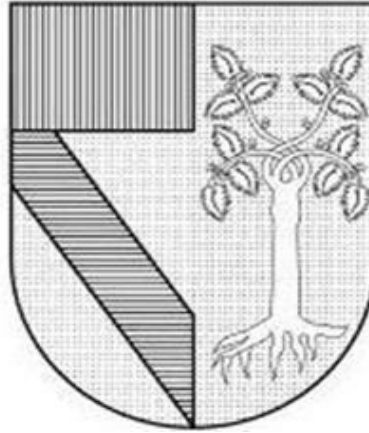


# UNIVERSIDAD PANAMERICANA

---

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Enfermería



“EXOSOMAS DERIVADOS DE CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES EN LA REPARACIÓN DE PIEL Y SUS APLICACIONES CLÍNICAS; UNA ACTUALIZACIÓN”

**TESINA**

Q U E   P R E S E N T A

AGUSTÍN BUSTAMANTE MIRAMÓN  
ALEXA LIZBETH FRANCO ÁLVAREZ  
BRENDA ISABEL DE LA ROSA LLORENTE  
LUIS ENRIQUE SORIANO CRUZ

P A R A   O B T E N E R   E L   G R A D O   D E :

**MAESTRA(O) EN TERAPIA DE HERIDAS, ESTOMAS Y QUEMADURAS.**

**DIRECTOR:**

**Dra. María Reyna Sámano Sámano**

Firma manuscrita en azul de la Dra. María Reyna Sámano Sámano.

**CO-DIRECTOR:**

**Dr. Roberto Sánchez Sánchez**

Ciudad de México    Atentamente

2024

Firma manuscrita en negro del Dr. Roberto Sánchez Sánchez.

## Índice

2. Resumen.....	1
3. Marco teórico.....	1
4. Antecedentes .....	4
4.1 Biomateriales .....	7
4.2 Preacondicionamiento Celular .....	8
4.3 Ingeniería genética. ....	8
5. Planteamiento del problema.....	10
6. Justificación.....	12
7. Objetivo de la revisión. ....	12
7.1. Objetivo General .....	12
7.2. Objetivos específicos .....	12
8. Material y métodos .....	13
8.1 Pregunta de investigación.....	13
8.2. Criterios de selección.....	13
8.3. Estrategias de búsqueda bibliográfica.....	14
8.3.1. Palabras clave .....	14
8.3.2. Fuentes de datos .....	15
8.4. Diseño del estudio.....	15
8.5. Estrategia de análisis .....	15
9. Descripción de variables de los artículos.....	16
10. Diagrama de flujo PRISMA.....	17
11. Aspectos éticos .....	18
12. Descripción de la presentación de la evidencia. ....	19
13. Evaluación de calidad de la evidencia .....	19
14. Cuestionarios de calificación. CASPE .....	19
15. Resultados .....	19
16. Discusión y conclusiones.....	35

16.1. Hemostasia/Inflamación.....	35
16.2. Proliferación.....	37
16.3. Maduración/Remodelación.....	39
16.4. Fortalezas y limitaciones.....	41
16.5. Recomendaciones y perspectivas.....	42
17. Anexos.....	43
18. Referencias.....	47

## **Exosomas derivados de células troncales mesenquimales en la reparación de piel y sus aplicaciones clínicas; una actualización.**

### 2. Resumen.

La cicatrización de la piel después de una herida continúa siendo un desafío ya que dependiendo de la etiología de la lesión se pueden agrupar en agudas y crónicas, estas últimas son las responsables de altos costos en los servicios de salud. Los exosomas derivados de células troncales mesenquimales son responsables de diversos procesos fisiológicos como la comunicación intercelular y la reparación de tejidos. Poseen compuestos bioactivos que, gracias a su actividad paracrina, son eficaces como agentes antiinflamatorios, inductores de los macrófagos y catalizadores de la reparación y regeneración cutánea, reduciendo las posibles complicaciones relacionadas con la inmunogenicidad, mala cicatrización de las heridas y la inflamación prolongada. Debido a su capacidad para transferir información biológica y mediar en los procesos de reparación de tejidos, los exosomas son una terapia prometedora de regeneración en los trastornos de la piel. Con la finalidad de evaluar su eficacia se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed en el último lustro de acuerdo con los criterios de selección. Tras una selección por pares, se analizaron 18 títulos, los cuales se describieron y evaluaron con herramientas específicas para medir su calidad. Extrayendo información relevante sobre las ventajas y aplicaciones que tienen los exosomas en las diferentes fases de la cicatrización en heridas y quemaduras.

### 3. Marco teórico.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, representa alrededor del 8% del peso corporal, una superficie promedio de 2 m<sup>2</sup> y un espesor promedio de 0.3 cm, aunque su espesor varía según la ubicación (1). Está integrada al endoesqueleto a través de ligamentos retinaculares, vasos sanguíneos, nervios y linfáticos. Las células de la piel contienen alrededor de 174 proteínas de conexión para la transmisión de señales, entre las cuales destacan colágenas, proteínas de la matriz extracelular (MEC), queratinas y proteínas celulares. Así, el ensamblaje de estos componentes la hace un tejido dinámico y bidimensional (2). Su principal función biológica es proteger contra el medio externo, regular la temperatura y la homeostasis. Consta de una composición morfológica perfectamente estructurada con distintos grados de especialización basada en tres capas fundamentales; epidermis, dermis e hipodermis o también llamado tejido celular subcutáneo. La epidermis es un epitelio escamoso estratificado y avascular pero con abundantes terminaciones nerviosas que le da peculiar sensibilidad a los estímulos externos. Se divide en estrato córneo, el estrato

granuloso, el estrato lúcido, el estrato espinoso y el estrato basal, que subyace a la diferenciación de células troncales a células suprabasales, células espinosas, células con gránulos de queratohialina y finalmente corneocitos, que migran a la superficie de la piel (1). Los queratinocitos sintetizan queratina, gránulos de queratohialina y gránulos de Odland ayudando a la función de barrera. Además, la epidermis contiene células dendríticas residentes del sistema mononuclear fagocítico, como los melanocitos encargados de la pigmentación y protección de la piel contra la radiación ultravioleta, participan en la regulación de la inflamación cutánea. Las células de Langerhans contienen gránulos intracitoplasmáticos de Birbeck que reconocen, procesan y presentan antígenos a los linfocitos CD4+. Las células de Merkel tienen funciones neuroendocrinas y se encuentran en la capa basal (3).

La dermis es responsable de mantener la estabilidad de la estructura y la elasticidad de la piel. Tiene un espesor de 2 a 4 mm, compuesta por tejido conectivo de colágeno, elastina y fibras reticulares filamentosas amorfas, vasos sanguíneos, linfáticos, folículos pilosos, receptores nerviosos cutáneos, histiocitos y mastocitos y células de Schwann. Se divide en dos áreas regionalmente diferenciadas: la dermis papilar superficial y la dermis reticular más profunda. La hipodermis está formada principalmente por tejido graso y vasos sanguíneos, que puede almacenar energía y mantener la temperatura corporal. El tejido es rico en proteoglicanos y glicosaminoglicanos, las células que se encuentran son fibroblastos, células adiposas y macrófagos, es particularmente rica en receptores acoplados a proteína G, que regulan la lipólisis, la secreción de adiponectina y leptina (2).

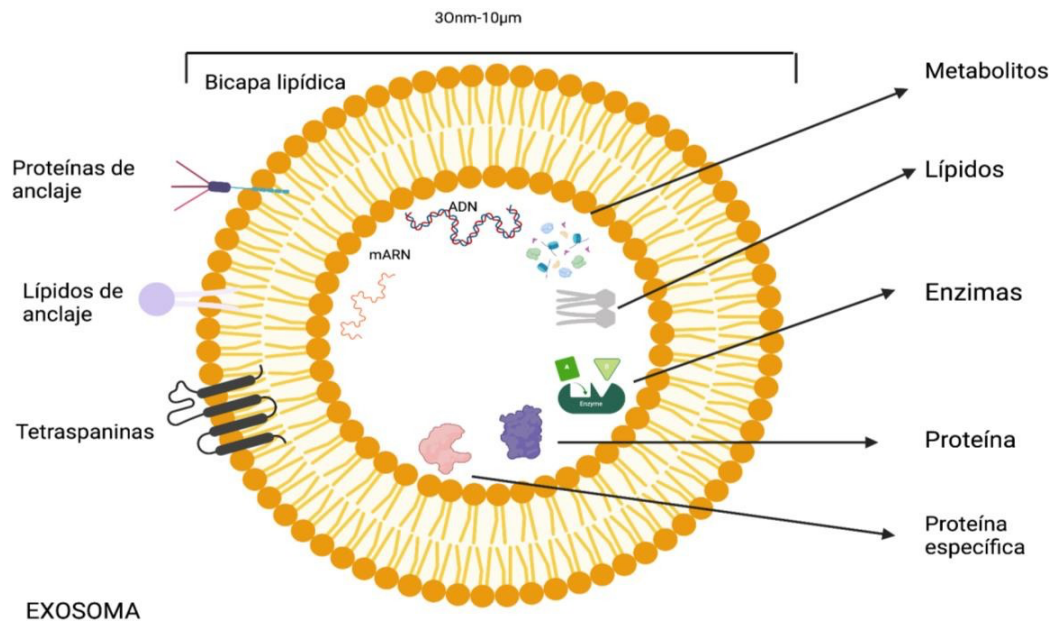
Los patrones microarquitectónicos que se observan en la piel son vitales para comprender los mecanismos frente a la lesión tisular: la regeneración y la reparación. Cuando ocurre la regeneración, el tejido puede reemplazar las células dañadas por otras nuevas sin dejar una cicatriz notoria; por otro lado, en el proceso de reparación, el tejido dañado presenta una incapacidad para producir células normales resultando en la formación de cicatrices. Con ello, es necesario involucrar otros mecanismos celulares, como las quimiocinas, citocinas, el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1) como paso inicial, y posteriormente, factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (1).

El enfoque terapéutico es importante y un reto para el profesional sanitario, existiendo en la actualidad la aplicación de agentes biológicos como factores de crecimiento y citocinas, al igual que el uso de andamiajes terapéuticos que benefician los procesos quimiotácticos que benefician la respuesta del huésped ante el daño celular, no obstante, se debe considerar que el proceso de cicatrización lleva un orden y una temporalidad, dependiendo del entorno celular y molecular que puede verse afectado por procesos patológicos, generando una mala calidad de epitelio y con ello efectos perjudiciales en el paciente como dolor, estrés, depresión y alteración en su calidad de vida (4–6).

En las últimas décadas, las células troncales mesenquimales (MSC) han tomado gran relevancia para el tratamiento de lesiones de piel. Las MSC son células multipotentes que pueden diferenciarse en diversos tejidos como fibroblastos, adipocitos, condrocitos, células endoteliales y osteocitos. Este tipo de células ayudan a la reparación de la piel mediante la diferenciación al linaje vascular y dérmico, pero también a través de la secreción de factores de crecimiento como VEGF y mediante la inmunoregulación a través de la liberación de Interleucina 10. Actualmente las tendencias contemporáneas para la cicatrización de heridas tienen un interés por estas células y sus vesículas extracelulares secretadas, especialmente los exosomas, siendo una terapéutica prometedora para la cicatrización (6).

Los exosomas son un tipo de vesículas extracelulares (Fig. 1); que se liberan al espacio extracelular mediante la fusión del cuerpo multivesicular con la membrana plasmática, ayudan a una amplia gama de funciones celulares implicados en el proceso de cicatrización, transportan información y macromoléculas desde su fuente de origen y, por lo tanto tienen un papel importante en la comunicación entre células; estas macromoléculas se conforman de una variedad de proteínas, enzimas, factores de transcripción, lípidos, proteínas de la matriz extracelular, receptores y ácidos nucleicos, y se pueden encontrar tanto en el interior como en el exterior de la superficie exosomal (7). Estas macromoléculas pueden tener un impacto positivo en la reparación de heridas, por lo cual es el tema principal de la presente investigación bibliográfica.

Figura 1. Componentes de un exosoma.



Adaptado de: Li Y. (8) y Chen J. (9)

#### 4. Antecedentes.

El primer y más notable estudio que demostró la existencia de las Vesículas Extracelulares (VE's) se publicó en 1946 donde se consideraban como contenedores de residuos celulares (10), posteriormente en 1971 se identifican pequeñas vesículas de membrana esferoidales liberadas por reticulocitos y plaquetas de sangre periférica en maduración (11,12). En 1977 se describe la liberación de estos "fragmentos de membrana" como una característica omnipresente de las células viables (13). En 1980 estos fragmentos de membrana se consideraban como "polvos de plaquetas" o restos celulares que brotaban directamente de la membrana plasmática (14) y en 1981 se propuso el término "exosoma" (15). Para 1983 acuñan el término exosoma al describir su proceso de biogénesis derivado de los reticulocitos sanguíneos en maduración al espacio extracelular mediante un proceso de endocitosis y reciclaje mediado por receptores (16,17). En 1988 se describe que los exosomas derivados de plaquetas promueven la actividad procoagulante de la sangre (18), mientras que en 1996 se demostró el papel inmunomodulador de los exosomas al aislar lo que Raposo y colaboradores denominan vesículas presentadoras de antígeno (19).

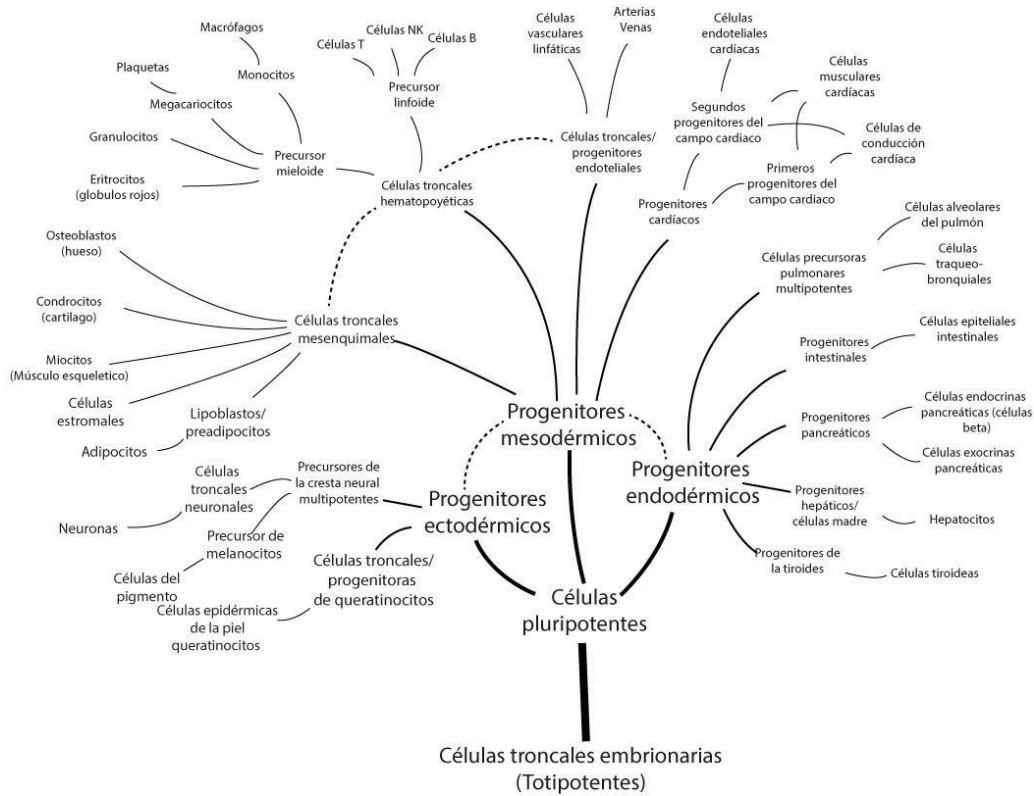
Posteriormente se refiere que los investigadores científicos y las instituciones que desean utilizar células troncales en sus investigaciones, se enfrentan a desafíos importantes en el

que destacó la navegación del comportamiento de las células troncales a través de un vasto número de destinos celulares potenciales (Figura 2) (20), esto es relevante debido a que las funciones específicas de los exosomas dependen de sus orígenes, ya que los exosomas son productos y reflejos de sus células de origen. Las células troncales mesenquimales son un tipo de células únicas y heterogéneas que tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse en células de linaje mesenquimal, como osteoblastos, adipocitos y condrocitos (21–24), otros estudios describen su diferenciación en las células endoteliales (25,26), neuronales (27,28), y hepatocitos (29,30), se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y versatilidad en la diferenciación, pudiendo obtenerse de múltiples fuentes, incluyendo tejido adiposo, médula ósea, pulpa dental, líquido sinovial, líquido amniótico, placenta, cordón umbilical, sangre del cordón umbilical, y gelatina de Wharton (31), por ello, han estado reemplazando a las células troncales embrionarias y a las células troncales pluripotentes inducidas. Además de la pluripotencia de las células troncales mesenquimales, se sabe que tienen efectos inmunosupresores que involucran varios mecanismos, lo que resulta en evadir el sistema de inmunovigilancia del huésped alogénico (32). Por lo tanto, se ha sugerido que las células troncales mesenquimales son candidatos prometedores para la ingeniería de tejidos basada en células, para reparar o reemplazar tejidos dañados importantes (33).

Aunque los investigadores han demostrado que las células troncales mesenquimales pueden contribuir a la reparación de tejidos de numerosas maneras, a menudo hay una supervivencia deficiente y un bajo potencial de injerto de células troncales mesenquimales en áreas de tejido dañado, lo que indica que la aplicación de células troncales mesenquimales puede ser una terapia ineficiente en la cicatrización de heridas (34), ya que la utilización terapéutica de las células troncales en la cicatrización de heridas también está limitada por los desafíos de almacenamiento, la tumorigenicidad relacionada con las mutaciones, la actividad celular óptima, el rechazo inmunológico y los factores éticos (35).

Los exosomas derivados de células troncales mesenquimales, se pueden esterilizar por filtración y producir como un producto listo para usar, mientras que las propias células troncales mesenquimales no pueden hacerlo. Además, se considera que los exosomas de células troncales mesenquimales están libres de problemas de seguridad en el contexto de la terapia basada en células, como el potencial tumorigénico por administración celular (36,37), por lo que se ha estudiado en estos últimos años, sus beneficios para la reparación de la piel.

Figura 2. El árbol de la diferenciación celular.



Las principales vías para obtener tipos celulares diferenciados a partir de células troncales embrionarias humanas se indican con líneas más gruesas. Tenga en cuenta que no se muestran todos los linajes. (20)

Por ejemplo, en el contexto de la cicatrización de heridas diabéticas, tanto los exosomas derivados de células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ADSC-Exos), como los exosomas derivados de células troncales mesenquimales de médula ósea (BMSC-Exos) exhiben funciones superpuestas, ejerciendo efectos positivos sobre fibroblastos (FB), queratinocitos (QC) y células endoteliales (CE) (8).

En 2010 estudios posteriores mostraron que además de las células troncales embrionarias, también las microvesículas derivadas de células troncales adultas mesenquimales transportan patrones seleccionados de ARNm y miARN, lo que sugiere un papel de las microvesículas en el intercambio genético entre células (38,39).

Desde 2004 en adelante, el término "exosoma" se ha convertido en el término más utilizado en los artículos publicados que describen las vesículas extracelulares, mientras que el término "vesículas extracelulares", elegido como término genérico en la creación del Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares (ISEV por sus siglas en inglés) en 2011, creció de manera constante (40). En 2014 se comienza a describir que entre las partes

del secretoma de las células troncales mesenquimales, los exosomas desempeñan el papel principal en los efectos paracrin y endocrinos (41), la ISEV publicó los requisitos experimentales mínimos de estudios, MISEV 2014, donde se establecieron estándares para el estudio de las vesículas extracelulares, principalmente los exosomas, presentando técnicas para caracterizar la muestra y estableciendo la necesidad de marcadores apropiados que permitan declarar la presencia de dichas vesículas en los aislamientos (40).

En 2015 se descubrió que los exosomas de las células troncales mesenquimales activan varias vías de señalización importantes en la cicatrización de heridas (Akt, ERK y STAT3) e inducen la expresión de varios factores de crecimiento [factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor de crecimiento derivado del estroma-1 (SDF1)], ya que los mecanismos exactos de curación de heridas mediados por células troncales mesenquimales no estaban claros, esto destaca que hay mayor migración de fibroblastos, proliferación y angiogénesis *in vitro* (42). Otros beneficios son la regulación de la polarización de los macrófagos y resolución de la inflamación crónica, al igual se refiere que los exosomas de células troncales mesenquimales derivados de células troncales pluripotentes facilita la cicatrización de heridas cutáneas a través de la angiogénesis y la síntesis de colágeno (42–44), en la [Figura 3](#) se describen los principales hitos en la historia de los exosomas al igual que las relevancias para su utilización en la reparación de la piel.

En la actualidad, los exosomas se han utilizado como vehículos de administración de fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades, debido a sus propiedades de baja inmunogenicidad, baja citotoxicidad, baja tumorigenicidad, baja degradación, alta estabilidad, facilidad de conservación y capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica (8,45), por otra parte, los biomateriales, el precondicionamiento y la ingeniería genética ofrecen ventajas únicas para optimizar la funcionalidad de los exosomas.

#### 4.1 Biomateriales.

La combinación de exosomas y biomateriales ofrece nuevas estrategias y los biomateriales ideales pueden promover la durabilidad y estabilidad de los exosomas, lo que permite la liberación controlada de exosomas de una manera dependiente de la dosis y el tiempo con una tasa de degradación adecuada. Por ejemplo, los hidrogeles muestran una biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad hemostática, antimicrobiana superiores, y pueden proporcionar estructuras de andamiaje tridimensionales como la matriz extracelular para mejorar la utilización de los exosomas y la infiltración y adhesión celular (46). En 2016

se fabrica un hidrogel de hidroxiapatita/quitosano con los exosomas derivados de células mesenquimales sinoviales con miR-126-3p, denotando su importancia en la cicatrización (47), por lo tanto, los exosomas son nuevas herramientas para los sistemas de administración de fármacos biogénicos basados en su alta biocompatibilidad y estabilidad, en comparación con las nanopartículas y los liposomas, los exosomas tienen baja inmunogenicidad, baja biotoxicidad y capacidades inherentes para inmunomodular y reparar tejidos (8).

#### 4.2 Preacondicionamiento Celular.

El preacondicionamiento se refiere a cambiar las condiciones de cultivo externas o los factores ambientales alrededor de las células para promover la secreción de exosomas enriquecidos con moléculas efectivas para mejorar el efecto terapéutico (8,48). Los métodos de pretratamiento incluyen principalmente alterar la composición del medio de cultivo, ajustar las condiciones ambientales, usar inductores fisicoquímicos o agregar moléculas de señalización específicas para inducir capacidades superiores. Además, se ha demostrado que los productos farmacéuticos, las citocinas y la hipoxia mejoran significativamente la eficacia terapéutica de los exosomas (49,50).

#### 4.3 Ingeniería genética.

La ingeniería genética de exosomas también es un método prometedor para superar las limitaciones terapéuticas de los exosomas naturales (8). Los exosomas diseñados que contienen diversos factores terapéuticos se fabrican mediante ingeniería de células parentales o ingeniería directa de exosomas; las modificaciones de ingeniería son un procedimiento cada vez más valorado para potenciar los exosomas para la reparación de tejidos. La ingeniería de células parentales implica el uso de técnicas de ingeniería genética para transfectar células donantes o para co-incubar agentes con células donantes, introduciendo así directamente agentes terapéuticos en estas células (51). La ingeniería directa de exosomas se refiere a la incorporación de cargas en exosomas a través de estrategias de permeación de membrana. Las principales modalidades actuales para cargar cargas en exosomas incluyen electroporación, sonicación, extrusión, métodos de gradiente de pH, co-incubación, transfección, diálisis hipoalérgica, ciclos de congelación-descongelación y tratamiento de superficies (52).

Por lo tanto, se ha demostrado con estudios que los exosomas influyen de manera directa en la reparación de la piel y de otros tejidos; los exosomas inclusive promueven el proceso de cicatrización interactuando directamente en la etapa inflamatoria, al promover la

angiogénesis, fomentar la migración celular y regular la apoptosis de ciertas células, para con esto recuperar la estructura y la función del tejido previamente dañado (1).

En el 2015, mediante un estudio *in vivo* realizado a ratas; las cuales fueron quemadas; se demostró que los exosomas derivados de células troncales mesenquimales del cordón umbilical inducen la proliferación y migración de células endoteliales, fundamentales para el proceso de cicatrización lo importante a destacar de esto es que esta respuesta favorable fue directamente relacionada con la dosis administrada de estos exosomas (53). Los mecanismos por los cuales infieren los exosomas en la reparación de tejidos no se ha dilucidado concretamente, pero se sabe que la acción paracrina pero no la transdiferenciación, se ha contemplado como una de las principales, así como que los exosomas son mediadores directamente en la comunicación celular (54,55).

Los exosomas derivados de células troncales mesenquimales; como bien se ha mencionado, la respuesta está vinculada directamente a la cantidad de extracción de los mismos. Así mismo esto depende del origen de extracción de los exosomas debido a que esta actividad impacta directamente en la diferenciación y su actividad proliferativa; así mismo se ven influenciados por los métodos y condiciones de los cultivos (56).

En la actualidad se necesita de protocolos estandarizados, información detallada de los procedimientos de la obtención, tratamiento y manejo de los exosomas, con la finalidad de obtener una cosecha de exosomas con mayor rendimiento, mejor calidad, mayor pureza de estos, que no contengan desechos de otras células, calidad y cantidad (56).

**Figura 3. Línea del tiempo**



Principales hitos en la historia de los exosomas para la reparación de la piel.(10–17,19,37,38,40–44,47,55,57,58)

### 5. Planteamiento del problema.

La reparación de la piel en presencia de heridas crónicas representa uno de los desafíos más significativos en la medicina moderna. En este contexto, la terapia con exosomas derivados de células troncales mesenquimales ha emergido como una alternativa prometedora, evidenciando su potencial para acelerar la reparación de la piel. Algunos estudios han señalado una eficacia notable en el tratamiento de quemaduras especialmente al abordar el

proceso inflamatorio crónico característico de las quemaduras por escaldadura; sin embargo, estas investigaciones solo se han limitado mayormente a modelos murinos (1,59,60).

El interés en este campo ha crecido, destacando la atención de diversas compañías farmacéuticas como Kodiak, Biosciencias, Exosome Diagnostics, Evo Therapeutics y ExoCoBio (61) han depositado en el desarrollo de terapias basadas en exosomas.

El creciente enfoque en las células troncales se justifica en su notable capacidad para autorrenovarse, su gran potencial para diferenciarse en múltiples tipos celulares y sus propiedades de actividad paracrina, así mismo que sus distintos métodos de aislamiento las hacen de interés actual para diversas disciplinas como la medicina regenerativa y la reparación de tejidos (53,62). No obstante, en la implementación de terapias basadas en estas células terapéuticas se ve truncada por múltiples factores; como se ha descrito en diversos estudios por la tumorigenicidad, el rechazo inmunológico y no menos relevantes los aspectos éticos (35).

Los exosomas derivados de células troncales mesenquimales, según el estudio de Zhang (2015), presentan que los métodos de funcionamiento para la reparación de heridas utilizando exosomas no están bien dilucidados. Aunque se ha observado que fomentan la angiogénesis a través de la estimulación de células endoteliales en estudio *in vitro* e *in vivo*, por lo que la comprensión de sus interacciones y funciones requiere mayor investigación. Por lo tanto, en este mismo estudio resalta que la utilización de exosomas de células troncales mesenquimales fomentaron la proliferación, la migración y formación de nuevas células endoteliales (53).

El tratamiento convencional de heridas involucra diferentes métodos que pueden incluir desbridamiento, control de la etiología, control de la infección, medidas de protección o vendajes de las mismas, además del abordaje por parte de un equipo multidisciplinario, que puede incluir, cirugía vascular, nutrición, medicina, heridólogos, fisioterapia, etc. Estos métodos, aunque son efectivos cuentan fortalezas y debilidades. Por lo tanto, la terapia con exosomas surge como una propuesta innovadora y valiosa para el futuro, ya que gracias a su capacidad de actuar para ser transportador de señales celulares y a su interacción con diversos tipos celulares debido a sus características biológicas innatas. Además, la calidad y cantidad de los exosomas pueden variar según su origen, lo cual influye directamente en su eficacia y en los resultados terapéuticos alcanzables (8).

## 6. Justificación.

La presente revisión de alcance está dirigida a explorar, resumir e identificar la bibliografía actual disponible de los exosomas derivados de las células troncales mesenquimales y su implicación en la reparación de heridas (63). Distinguidas por su alta capacidad de proliferación y potencial de diferenciación mesodérmica (64), se ha demostrado que las MSC están localizadas en muchos tipos de tejidos como músculo, tejido adiposo, folículos pilosos, pulpa dental, placenta, periostio de cerebro, pericondrio, sangre de cordón umbilical, gelatina de Wharton, pulmón, hígado y bazo, cobrando relevancia en su estudio para la aplicación en la medicina regenerativa ya que pueden dar terapia autóloga, evitando el rechazo inmunológico y la transmisión de enfermedades. Sin duda son nuevos portadores de comunicación intercelular en la regulación de los comportamientos biológicos de las células de la piel, además por su fácil almacenamiento y una actividad altamente efectiva (56). En la actualidad, los exosomas, se utilizan como candidatos terapéuticos en distintos órganos y tejidos como pulmón, ojo, riñón, músculo, entre otras aplicaciones (8). Sin embargo, los estudios actuales se basan principalmente en experimentos celulares y animales por lo que representa un parteaguas en la aplicación en humanos. Este trabajo cobra importancia en evaluar la calidad e identificar la literatura más novedosa en el último lustro sobre los exosomas y su vinculación en el proceso de reparación de la piel incluyendo sobre todo ensayos clínicos para ofrecer al lector una síntesis con alta evidencia científica.

## 7. Objetivo de la revisión.

### 7.1. Objetivo General:

- Evaluar la eficacia de los exosomas derivados de células troncales mesenquimales y su aplicación en la reparación/cicatrización de la piel, en los últimos 5 años.

### 7.2. Objetivos específicos:

- Evaluar el impacto de los exosomas derivados de las células troncales mesenquimales en la reparación de la piel.
- Describir las ventajas que tiene la aplicación de los exosomas en las fases (hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación) de cicatrización de la piel.
- Evaluar las características de las lesiones tratadas con exosomas.
- Resumir la literatura actual sobre los exosomas derivados de las MSC.

## 8. Material y métodos.

### 8.1 Pregunta de investigación.

La pregunta de investigación se describe en la [tabla 1](#), de acuerdo con la estrategia PICO (población, intervención, comparador y “outcomes” o resultados) que se describe:

**Tabla 1.** Pregunta de investigación.

<b>P</b>	Heridas y quemaduras de segundo y tercer grado.
<b>I</b>	Terapia, intervención y tratamiento con exosomas derivados de MSC.
<b>C</b>	Otros tratamientos tradicionales y/o avanzados no específicos.
<b>O</b>	La reparación de la piel.

Que resulta en la siguiente pregunta de investigación: ¿Que ofrecen los exosomas derivados de las células troncales mesenquimales como tratamiento en la reparación de la piel?

### 8.2. Criterios de selección.

Los criterios de inclusión para esta búsqueda bibliográfica han sido los siguientes:

- Investigaciones de enfoque cuantitativo, cualitativo o mixto.
- Artículos originales de investigación básica publicados en revistas científicas.
- Artículos no mayores a 5 años de antigüedad.
- Artículos que su objeto de estudio son los exosomas derivados de las MSC en la cicatrización y regeneración de la piel.
- Fuentes revisadas por pares.
- Sólo textos completos.
- Investigaciones *in vitro* e *in vivo* y aplicaciones clínicas.
- Textos de idioma inglés.

Los criterios de exclusión para esta búsqueda son los siguientes:

- Literatura gris.
- Se han excluido libros, tesis, casos clínicos, opiniones de expertos.
- Artículos de acceso restringido.
- Documentos duplicados.

### 8.3. Estrategias de búsqueda bibliográfica

#### 8.3.1. Palabras clave

Para realizar la búsqueda bibliográfica se escogieron palabras clave mediante descriptores DeCS y MeSH, haciendo uso de operadores booleanos con tal de relacionarlas para hacer la ecuación de búsqueda. Además, se incluyeron sinónimos o palabras relacionadas que se hayan considerado relevantes en la búsqueda, [ver tabla 2](#).

**Tabla 2.** Palabras clave empleadas en la búsqueda bibliográfica.

Número	DeCS	MeSH	Sinónimos
1	Heridas	Wounds	Lesiones
2	Quemaduras	Burns	Lesiones
3	Terapia	Therapy	Tratamiento, intervención
4	Exosomas	Exosomes	Vesículas
5	Células troncales mesenquimatosas	Mesenchymal Stem Cells	Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles
6	Cicatrización de heridas de la piel	skin wound healing	Proceso de cicatrización
7	Regeneración	Regeneration	Reparación
8	Tejido de granulación	Granulation Tissue	Tejido vitalizado
9	Piel	Skin	Tejido tegumentario

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda por investigador 1.

Base de datos	Número de búsqueda	Búsqueda de términos booleanos	Número de artículos
PubMed	1	(Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles) OR (exosomes)	23,378
	2	(skin wound healing) AND (burns)	443
	3	(skin regeneration) OR (skin repair)	21,2
	4	1 AND 2	46
	5	1 AND 3	87
	6	4 AND 5	46

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda por investigador 2.

Base de datos	Número de búsqueda	Búsqueda de términos booleanos	Número de artículos
PubMed	1	"exosomes" [Title/Abstract] AND "mesenchymal stem cells" [Title/Abstract]	2603
	2	"wound healing" AND "skin regeneration"	819
	3	"wound healing" AND "regeneration"	6389
	4	"wound healing" AND "granulation tissue"	1028
	5	1 AND 2	16
	6	1 AND 3	84
	7	1 AND 4	4

### 8.3.2. Fuentes de datos.

Revisión de alcance de una búsqueda bibliográfica en PubMed; producida por la Biblioteca Nacional De Medicina de EEUU.

### 8.4. Diseño del estudio.

Realizamos una revisión de alcance utilizando las directrices de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La presente revisión no implicó ningún riesgo porque consistió en una revisión de investigaciones realizadas previamente que cumplieron con los aspectos éticos.

### 8.5. Estrategia de análisis.

Se aplicó un marco de búsqueda para una investigación extensa con un amplio alcance para identificar los estudios aplicables. Inicialmente, las referencias bibliográficas fueron importadas a una tabla suplementaria en una hoja de cálculo excel. Después, dos investigadores realizaron el tamizaje de los estudios para su inclusión, de manera independiente. Se eliminaron estudios duplicados a través de la lectura del título, resumen y palabras clave. De los estudios potencialmente elegibles, se obtuvieron copias de texto completo y se evaluaron en conformidad con los criterios de selección. En caso de discrepancias, éstas fueron resueltas tras la consulta con un tercer investigador. Los dos primeros autores se reunieron al comienzo, punto medio y etapas finales del proceso de selección para discutir y refinar la estrategia de búsqueda. Aquellos artículos previamente identificados por los autores también fueron incluidos. Se utilizó el método de "bola de nieve"

para identificar estudios relevantes que no se hubieran detectado con la estrategia de búsqueda. Este proceso consistió en examinar manualmente las referencias de todos los artículos elegibles, quedando 18 artículos. De estos, se extrajo información sobre el nombre del primer autor, año de publicación, diseño de estudio, tamaño de muestra, así como la eficacia y resultados. Toda la información fue registrada por los dos primeros autores en una base de datos, con un formato adaptado y previamente piloteado.

También se llevó a cabo una lectura crítica de la evidencia clínica recogida mediante instrumentos de la organización CASPe (“Critical Appraisal Skills Programme” Español), tales como las listas de verificación diseñadas específicamente para evaluar cada diseño de estudio describiendo más a detalle en el punto 13 (ver [tablas 6 y 7](#)).

#### 9. Descripción de variables de los artículos.

**Células troncales mesenquimales:** Las MSC se describen como células troncales adultas pluripotentes no hematopoyéticas que expresan los marcadores de superficie CD73, CD90 y CD105, pero no expresan CD14, CD34 o CD45. Las MSC fueron descubiertas por primera vez por Freedman Stein en la década de 1960 a través de estudios de médula ósea. Las MSC también se pueden aislar de otros tejidos adultos, como el tejido adiposo, la pulpa dental, la placenta, el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical, la gelatina de Wharton e incluso el cerebro, el bazo, el hígado, el riñón, el pulmón, el timo y el páncreas (31).

**Exosomas:** Son vesículas extracelulares de tamaño nanométrico que suelen oscilar entre 30 y 200 nm, que en su superficie, contienen moléculas inmunorreguladoras, proteínas de membrana y moléculas de tráfico de membrana, que pueden ayudar al exosoma a adherirse o ignorar el sitio de interés, convirtiéndolos en vesículas extracelulares selectivas para la entrega de las biomoléculas contenidas en su interior, lo que lleva a la comunicación celular, además puede transportar ARNm, ácidos nucleicos o chaperonas de proteínas si transportan sustancias que son lípidos, proteínas o tienen un contenido citoplasmático; ya que son aceptados por las células receptoras y pueden conducir a la modificación de las funciones patológicas o fisiológicas de las células diana como resultado de las interacciones celulares específicas del exosoma. Los exosomas depositan su contenido en las células diana a través de diferentes vías, un ligando-receptor para la posterior activación de las vías de señalización, pinocitosis, fagocitosis y fusión con la membrana plasmática al estar formados por una bicapa lipídica que puede aceptar tanto fármacos hidrofóbicos como hidrofílicos. Los exosomas se utilizan comúnmente para la administración controlada de fármacos, biomarcadores, agentes reparadores de tejidos e incluso como una parte importante en el desarrollo de vacunas (1).

Cicatrización de heridas: La cicatrización de heridas cutáneas es un proceso biológico complejo que incluye la proliferación celular, la diferenciación, la epitelización, la migración y la síntesis y deposición de la matriz extracelular, un proceso normal de cicatrización de heridas cutáneas incluye cuatro etapas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación (31).

Piel: La piel es un órgano complejo que tiene numerosas estrategias para proteger al cuerpo de las agresiones externas. Contiene una red altamente especializada de células inmunitarias, cruciales para la defensa y reparación, y también para el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos (5).

Regeneración de la piel: Cuando se produce la regeneración, el tejido puede reemplazar las células dañadas por otras nuevas sin dejar una cicatriz notable (1).

Reparación de la piel: es el proceso que tiene el tejido dañado el cual presenta una incapacidad para producir células normales dando lugar a la formación de cicatrices (1).

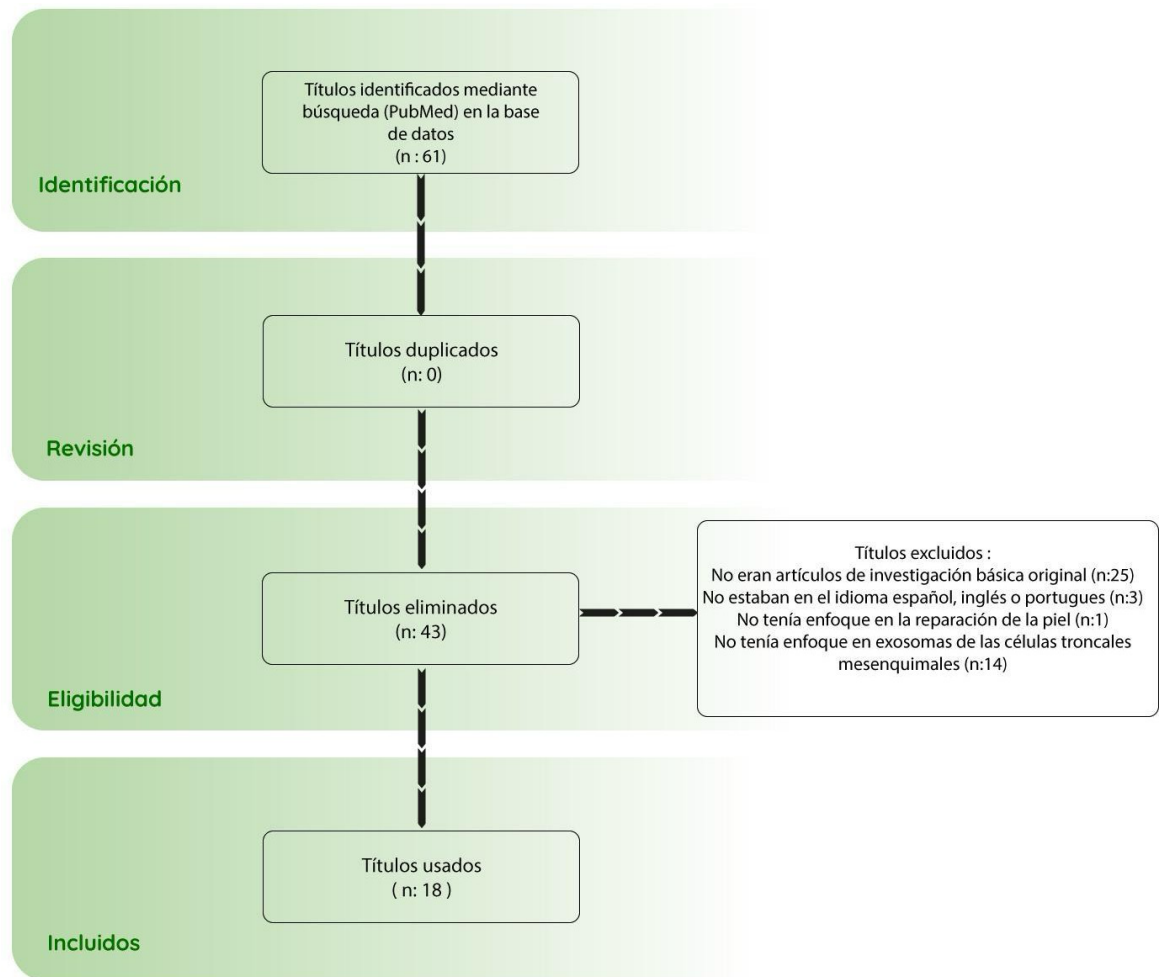
Tejido de granulación: La MEC actúa como un andamio para los fibroblastos y las células endoteliales, facilitando la angiogénesis y la proliferación de fibroblastos creando tejido de granulación que rellena los defectos del tejido al mismo tiempo que protege el sitio de la herida, frustrando así la infección bacteriana (65).

Quemaduras: El daño a la piel causado por el calor, los productos químicos, los rayos UV, la radiación, la fricción, la corriente eléctrica y el frío se conoce comúnmente como heridas por quemaduras. Estas heridas pueden provocar diferentes respuestas sistémicas, como un aumento de la permeabilidad de los capilares, broncoespasmos, problemas de contractilidad en el músculo cardíaco y un aumento del metabolismo, entre otros. A pesar de que una herida de este tipo implica la destrucción de tejidos, puede estar asociada a múltiples respuestas fisiológicas y fisiopatológicas (1).

#### 10. Diagrama de flujo PRISMA.

En la [figura 4](#) se representa el diagrama de flujo PRISMA de la revisión de alcance.

Figura 4. Diagrama de flujo:PRISMA



#### 11. Aspectos éticos.

Para la elaboración del presente trabajo se tomaron en cuenta artículos originales; los cuales de manera estricta tuvieron un apartado de aspectos éticos; donde se estipulará si previamente a las intervenciones realizadas, fueron sometidas a un comité de ética, bioética o de bioseguridad, de alguna institución; pudiendo ser esta del hospital, laboratorio o universidad y con ello el número de registro.

De igual forma si el estudio se aplicó a modelos murinos, que estas investigaciones hayan sido sometidas a las leyes nacionales pertinentes; o en dado caso que se estipule como fueron manipuladas las muestras; y si estas fueron sacrificadas o si se realizó algún tipo de procedimiento; que estos se hayan realizados bajo las condiciones mínimas o nulas de sufrimiento. Esto con la finalidad de asegurar al máximo posible el sufrimiento animal.

## 12. Descripción de la presentación de la evidencia.

Los datos recopilados de todos los artículos seleccionados se organizaron en Microsoft Word, empleando las variables de interés para esta revisión de alcance, las cuales fueron sintetizadas y analizadas de acuerdo con el objetivo y variables principales planteadas en el presente documento.

## 13. Evaluación de calidad de la evidencia.

Cada investigación fue evaluada por los autores de forma independiente. Revisaron los títulos, antecedentes y todos los artículos utilizando las pautas para revisiones de alcance, los puntajes de la calidad de las publicaciones fueron obtenidas según los criterios CASPE modificados en conjunto con las listas de verificación de modelos murinos y celulares (66–68). La calidad metodológica de los estudios incluidos consta de una puntuación máxima de 11 en los estudios murinos, la cual se dividió en terciles para categorizar la calidad (< 4 Pobre, 5-8 Regular-buena, 09-11 Excelente) y en estudios celulares una puntuación máxima de 6, la cual se dividió en terciles para categorizar la calidad (< 2 Pobre, 3-4 Regular-buena, 5-6 Excelente) y cada una cuenta con calificaciones nominales ([Tabla 6 y 7](#)). La puntuación se otorgó de acuerdo con el número de puntos obtenidos; la calidad de los estudios de originales experimentales de modelos celulares fue excelente, al igual que la de modelos murinos. Los estudios con el signo \* fueron evaluados con las dos herramientas por su intervención en ambos grupos. Algunas determinantes para la selección de estos artículos fueron los resultados finales de la evaluación de calidad de la evidencia ([Tabla 6 y 7](#)).

Los datos recopilados de todos los artículos seleccionados se organizaron en tablas de análisis empleando las variables de interés para esta investigación ([Tabla 4 y 5](#)). Estas variables fueron sintetizadas y analizadas.

## 14. Cuestionarios de calificación. CASPE.

Los cuestionarios se desglosaron en la [tabla 6](#) para estudios experimentales de modelos murinos y en la [tabla 7](#) estudios experimentales de modelos celulares. Revisar en Anexos.

## 15. Resultados.

En esta revisión de alcance se incluyeron dieciocho artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales se publicaron entre 2020 y 2024. Los estudios analizados tuvieron un diseño de investigación básica en modelo animal y celular. Este trabajo analiza el factor de impacto publicado en el SCImago Journal & Country Rank (SJR-2024)(69) donde 7 artículos tuvieron factor de impacto Q2 y 11 tuvieron Q1 en las revistas donde se publicaron ([tabla 4](#)),

la evaluación de la calidad de los artículos los 16 artículos arrojó excelente calidad en la mayoría de ellos y 2 artículos con buena-regular calidad (tablas 6 y 7), encontrando que 15 de ellos fueron realizados en China , 2 en Irán y 1 en Rumania (figura 5).

En la tabla 4 se presentan las características y diseños de las publicaciones incluidas en la revisión. Los exosomas usados en estos estudios derivan de las células troncales mesenquimales de tejido adiposo, cordón umbilical humano, sangre menstrual y médula ósea; los modelos usados murinos fueron ratones de distintos orígenes, y las células fueron HaCaT y fibroblastos de cicatriz hipertrófica (HSF), donde los resultados demuestran datos fuertes de su uso para la reparación de la piel.

En la Tabla 5 se detallan las intervenciones y hallazgos de relevancia, describiendo sus beneficios en la reparación de la piel y en qué etapa del proceso de cicatrización tiene influencia, destacando en esos hallazgos que el mecanismo de acción de los exosomas derivados de células troncales mesenquimales en el proceso de cicatrización, mejora los procesos quimiotácticos y con ello la respuesta celular para la cicatrización, modulando diferentes vías, respuestas inmunológicas y acelerando la reparación de tejidos, esto gracias a los efectos paracrinos de los exosomas.

Figura 5. Países de hallazgos de esta investigación.



Tabla 4. Características de los estudios incluidos en la revisión de alcance.

Autor/Año/Cuartil	Diseño de estudio	Muestra	Grupo	Efecto	Resultados
Zhang Y, Han F, Gu L, et al. 2020, Q2.(70)	Experimental en modelo celular in vitro e in vivo.	ADSC-Exos provenientes del abdomen de una mujer de 24 años. Las células HaCaT se trataron in vitro con ADSC-Exos a diferentes concentraciones.	Cuatro grupos: grupo de control, grupo ADSCs-exo, grupo ADSCsexo+inhibidor de AKT y grupo ADSCs exo+inhibidor de HIF-1 $\alpha$ .	ADSC-exo acelera la migración y proliferación de células HaCaT y promueve la cicatrización de heridas mediante la activación del eje AKT/HIF-1 $\alpha$ .	Los ADSC-Exos con una concentración de 50 $\mu$ g/ml tuvieron proliferación celular y velocidad de migración significativamente mayor que el grupo control con un valor de $p < 0.01$ . La fosforilación de AKT y la expresión de HIF-1 $\alpha$ en las células HaCaT a las 48 h aumentaron significativamente $p < 0.01$ en comparación con el grupo de control.
Li, Qijun et al. 2021, Q1.(71)	Experimental en modelo celular in vitro.	UC-MSC-Exo en un hidrogel sobre heridas de espesor completo (8 mm) de diámetro. Grupo control: tratado con solución salina, grupo de tratamiento con hidrogel puro (300 $\mu$ l de hidrogel) y dos grupos de tratamiento cargados con exosomas (300 $\mu$ l de	Doce ratas SD hembras de grado libre de patógenos específicos (SPF) de 4 a 5 semanas de edad.	La combinación de exosomas e hidrogel mejora la cicatrización de heridas de la piel y la regeneración tisular en la terapia de heridas cutáneas de espesor completo.	Tasa de cierre del $98,90 \pm 1,2\%$ el día 14, mientras, los otros dos grupos lograron una tasa de cicatrización final del $74,76 \pm 4,3\%$ (control) y del $86,87 \pm 3,6\%$ (hidrogel).

		hidrogel que contenía 6 µg de exosomas).			
Li, Yan et al. 2021, Q2.(72)	Experimental en modelo celular in vitro e in vivo.	ADSC-Exos provenientes de tejidos adiposos, de cicatriz hipertrófica (HS) y de piel normal (NS) de espesor completo de pacientes con una media de 30 años).	Seis ratones BABL/c machos de seis a ocho semanas de edad. Después de 2 semanas, se sacrificaron los ratones y se extrajeron los tejidos de las heridas para el siguiente análisis histológico.	Los experimentos in vitro demostraron que ADSC-Exo inhibe la proliferación, migración y contracción de fibroblastos derivados de HS y disminuye la expresión de colágeno y α-SMA en HSF. Los experimentos in vivo mostraron que ADSC-Exo facilitó la cicatrización de heridas y atenuó la deposición de colágeno y la transdiferenciación de miofibroblastos.	ADSC-Exo mostró una herida residual (%), en los días 5, 7, 10 y 14 posteriores; día 5 ADSC-Exo 0.5% v.s PBS 0.6%; p <0,01. Día 7 ADSC-Exo 0.2% v.s PBS 0.4%; p<0,01. Día 10 ADSC-Exo 0.1% v.s PBS 0.2%; p<0,05. Día 14 ADSC-Exo 0% v.s PBS 0.1%; p<0,05.
Liliac IM. et al. 2021, Q2.(73)	Experimental en modelo celular in vitro e in vivo.	Apósitos locales de crema de sulfadiazina de plata (SDA), gel simple (G), gel + nanopartículas de plata (AgNPs) (G+NPS), gel + exosomas (G+EXO) y gel + AgNPs + exosomas (Gel+NPS+EXO).	Ratas Wistar, adultas con un peso entre 350g y 410g, modelos de ratones knock-out.	Los tratamientos con G+NPS+EXO promueven una reepitelización y reparaciones más rápidas de la dermis después de lesiones por quemaduras en la piel, en comparación con otros tratamientos tópicos aplicados.	Combinar EXO con NPS muestra un aumento en la densidad vascular (p<0,05). G+EXO mostró significativamente (p<0.001) más valores de actina de músculo liso (SMA) que todos los demás grupos y logró diferencias estadísticamente significativas; F(5,17)=57.305, p<0.001 entre las áreas de tejido de granulación.

Chang, et al. 2023, Q1.(74)	Experimental en modelo celular in vitro.	Transfección de lncRNA FOXD2-AS1 en ADSC-Exos de humanos.	Modelo de heridas en células HaCaT.	El tratamiento con ADSC-Exos con lncRNA FOXD2-AS1 promovió la proliferación de células HaCaT.	ADSC-Exos con lncRNA FOXD2-AS1 mostraron $p < 0,05$ frente a los grupos sin lncRNA FOXD2-AS1 en migración y proliferación de células HaCaT.
Ren, et al. 2024, Q1.(75)	Experimental con modelo celular y murino in vitro.	Exosomas derivados de células troncales mesenquimales adiposas ADSC-Exos de humanos.	Total: 21 ratones macho de 20-30 g. Murieron 2 después de inyección de estreptozotocina. Total: modelo de herida en 19 ratones diabéticos. Modelo de heridas en células HaCaT HG.	Los ADSC-Exos inducen la proliferación, migración y autofagia de células epidérmicas tratadas con alto contenido de glucosa (HG).	ADSC-Exos mejoró la función de las células HaCaT HG y epidérmicas de ratones diabéticos promoviendo la producción de autofagosomas y autolisosomas donde un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo, para el modelo control con ADSC-Exos del modelo celular y murino in vitro.
Xu, et al. 2024, Q1.(76)	Experimental con modelo murino y celular in vitro.	ADSC-Exos de humanos.	Modelo de herida en 24 ratones que se dividieron en 3 grupos, total: 8 ratones BALB/c machos (de 6 a 8 semanas de edad). Fibroblastos de cicatriz hipertrófica humana.	ADSC-Exos aceleró la cicatrización de heridas y disminuyó la deposición de colágeno.	Para el análisis del tratamiento con influencia del tiempo, como la cicatrización de heridas, se realizó un análisis de varianza bidireccional $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa para el grupo ADSC-Exos en 14 días.

Wang, et al. 2023, Q1.(77)	Experimental con modelo murino in vitro	Andamiaje con COL-I y PRP , y se obtuvieron materiales de andamiaje biológico mediante la adición de trombina, donde se añade ADSC-Exos de humanos.	Modelo de herida en 30 ratones que se dividieron en 3 grupos, total: 10 ratones BALB/c machos de 6 semanas de edad.	Los andamios de COL-I, y PRP y ADSC-Exos tuvieron un papel ventajoso en la promoción de la angiogénesis y la mejora del microambiente inmunológico.	Se utilizó una prueba t de Student para comparaciones entre dos grupos y un análisis de varianza para comparaciones multigrupo. En todos los casos, $p < 0,05$ indicó una diferencia significativa para el grupo COL-I, y PRP y ADSC-Exos en 12 días.
He et al. 2020, Q1.(78)	Experimental in vitro controlado.	ADSC-Exos que contiene MALAT1.	Las células HaCaT y células HDFs.	Los ADSC-Exos que contienen MALAT1 promueven significativamente la proliferación celular, la migración e inhiben la apoptosis celular en los modelos de lesiones cutáneas.	Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas como valor $p < 0,05$ .
Jiang et al. 2020, Q1.(79)	Experimental con modelo murino.	Exosomas derivados de células troncales mesenquimales de la médula ósea humana hBM-MSC-Ex	Las ratas Sprague-Dawley (200 g) hembra de 8 semanas de edad. Las ratas se dividieron aleatoriamente en tres grupos (n 8/grupo).	El hBM-MSC-Ex promovió la proliferación de queratinocitos humanos (HaCaT) y fibroblastos dérmicos humanos (HDF) in vitro, y aceleró la curación de la herida cutánea en un modelo de rata.	hBM-MSC-Ex reguló la expresión de TGF- $\beta$ 3, en comparación con los otros dos grupos de control $p < 0,05$ , $p < 0,01$ ).

Shafei et al. 2020, Q1.(80)	Experimental con modelo murino in vivo.	Células troncales derivadas del tejido adiposo de rata (ADSC).	12 ratas Wistar macho adultas (que pesaban entre 250 y 300 g). Se dividieron en tres grupos.	El grupo Alg-EXO mostró un cierre de la herida significativamente más rápido, un mayor espesor epitelial y una mayor angiogénesis en comparación con el hidrogel de alginato solo y el grupo de control.	Los valores del porcentaje de cierre de heridas para el grupo Alg-EXO fueron significativamente más altos en comparación con las condiciones sin EXO en ambos momentos. ( $p < 0.05$ ).
Yang, et al. 2020, Q1.(81)	Experimental controlado con modelo murino	Células troncales mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ADSC).	Ratones BALB/c hembra adultos (5 semanas, 170-200 gramos).	Tanto los ADSC como los ADSC-Exos mejoraron el proceso de curación de heridas en ratones, especialmente en el día 7, que se asoció con una alta expresión de miR-21. La sobreexpresión de miR-21 mejoró significativamente la migración y proliferación de las células de queratinocitos.	Los ADSC y los ADSC-Exos mejoraron el proceso de curación de heridas en comparación con el grupo de control ( $p < 0,01$ )
Yang et al, 2020.Q1.(82)	Ensayo clínico aleatorizado.	Exosomas de células troncales mesenquimales derivados del cordón umbilical (hUCMSC).	Ratas Sprague-Dawley (SD) (machos, $210 \pm 25$ g, de aproximadamente 10 semanas de edad).	El hidrogel PF-127 fue capaz de mantener la actividad biológica de los exosomas (hUCMSC) y permitir su liberación continua en el sitio de la herida, lo que llevó a una	Las comparaciones revelaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ , $p < 0,01$ ): grupo hUCMSC-exos/PF-127 vs. grupo hUCMSC-exos, hidrogel PF-127 o grupo control. Exos/PF-127, exosomas combinados con PF-127; exos, exosomas; gel,

				mejor angiogénesis y la curación de heridas.	PF-127; control, PBS (solución salina tamponada con fosfato).
Wang et al. 2022, Q2.(83)	Experimental con modelo murino in vivo.	Exosomas de células troncales mesenquimales (MSC). Derivados de la gelatina de Wharton	Ratones desnudos machos de 6 semanas de edad y ratas Sprague Dawley.	La combinación de extracto de astrágalo y exosomas derivados de MSC aceleró la curación de la herida en comparación con cualquiera de los tratamientos solo.	Modelo de imiquimod tratado con una mezcla de extracto etanólico de astrágalo (EEA) y extracto de MSC, que muestra que la tasa de cicatrización de heridas había mejorado ( $p<0,01$ ).
Chen, et al. 2023, Q2 (84)	Observacional con muestras de tejido humano. Experimental en modelo murino in vivo.	Tinción de tejidos y cultivo de fibroblastos. Aislamiento y caracterización de ADSC y ADSC-Exos.	Tejidos de NS y HS de 5 pacientes de entre 20 a 48 años que se sometieron a una cirugía de eliminación de cicatrices.  Ratones BABL/c machos de 6 a 8 semanas de edad que pesaban entre 18 y 20 g.	NS el nivel de miR-181a y moléculas relacionadas con las cicatrices aumentaron en las HS. HSF con el uso del inhibidor de miR181a los niveles de moléculas relacionadas con las cicatrices disminuyeron.  Grupo Exo: deposición de colágeno menor, más delgada estructura dispuesta ordenadamente y niveles de ARN relacionada con las cicatrices (Col 1, Col 3 y $\alpha$ -SMA) más bajos y nivel de	Los resultados se presentan como la media $\pm$ error estándar de tres experimentos independientes con una $p<0.05$ que se consideró estadísticamente significativo.

				<p>miR-181a en el tejido disminuyó.</p> <p>Grupo Exo+EX527:el uso de ADSC-Exo podría reducir el nivel de SIRT1, el uso de EX527 hizo que disminuyera el efecto de los ADSC-Exo el SIRT1 disminuyó y los niveles de Col 1, Col 3 y <math>\alpha</math>-SMA aumentaron.</p>	
Song, et al. 2023, Q1.(85)	Experimental en modelo murino in vivo e in vitro.	ECM@exo.	Ratones BALB/c. Modelo de ratón diabético.	ECM@exo promovieron la proliferación celular durante el periodo de cicatrización, migración, angiogénesis, reducción de la inflamación, formando tejido de granulación y deposición de colágeno, para acelerar la cicatrización de heridas y remodeló la estructura fisiológica normal de la piel en ambos modelos.	Las heridas de los ratones del grupo ECM@exo sanaron mejor, con una tasa de cierre del $96,4 \pm 0,9\%$ el día 14, mientras que los otros grupos alcanzaron tasas de curación final del $83,8 \pm 1,6\%$ (exosoma), $82,4 \pm 2,0\%$ (hidrogel ECM) y $74,5 \pm 3,9\%$ (control).
Zhu, et al. 2022, Q2.(86)	Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en modelo murino in	UC-MS-C-Exo	Experimento in vivo en ratones macho C57BL/6 de seis semanas de edad.	UC-MS-C-Exo aceleran la cicatrización de heridas en modelo murino demostrando una	Los datos se presentan como la media con un error estándar de la media (SEM), y $p < 0,05$ se consideró

	vivo y celular in vitro.		Experimento in vitro para evaluar los efectos de las UC-MSC-Exo en HDF.	reepitelización y regeneración dérmica.  UC-MSC-Exo estimulan la proliferación y migración de fibroblastos promoviendo la cicatrización de las heridas.	estadísticamente significativo.  HDF cocultivados con MSC-Exo fueron significativamente mayores que los no incubados en medios de cultivo normales con una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$ .
Rohani Ivári J, Mahdipour E/ 2021,Q2.(87)	Estudio controlado, no aleatorizado y no ciego en modelo murino.	NF sEV derivadas de MenSC	Ratones (18 para cada grupo experimental) machos de 8 a 10 semanas de edad y de 20 a 25 g de peso.	Las NF y los MenSC-sEV aumentaron la cicatrización de la herida en comparación con el grupo control. Ya que el NF en el día 7 después de la quemadura aceleró la formación de tejido de granulación y capa epitelial más gruesas, mientras que los MenSC-sEV que logró alcanzar ese nivel hasta el día 14. Además las NF favorecen la angiogénesis al aumentar el número de vasos CD34 + en comparación con los sEV.	Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar, con valor $p < 0,05$ se consideró significativo.

Abreviaturas: Células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ADSC), Tejido piel normal (NS), Tejido cicatricial hipertrófica (HS), Exosomas derivados de células troncales mesenquimales adiposas (ADSC-Exos), Alto contenido en glucosa (HG), Fibroblastos de cicatriz hipertrófica (HSF), Colágeno I (COL-I), Plasma Rico en Plaquetas (PRP), Solución tampón fosfato/Phosphate buffered saline (PBS), Hidrogel de matriz extracelular@exosomas (ECM@exo), Factor de necrosis tumoral (TNF-), Interleucina-6 (IL-6), Diabetes inducida por estreptozotocina (STZ), Células endoteliales de vena cava (HUVEC), Forma de nano grasa (NF), Vesículas extracelulares (sEV), Células troncales mesenquimales derivadas de la sangre menstrual (MenSC), Células troncales mesenquimales del cordón umbilical (UC-MSC), Exosomas derivados de células troncales mesenquimales del cordón umbilical humano (UC-MSC-Exo), Fibroblastos dérmicos humanos (HDF), Factor de crecimiento nervioso (NGF), Fibroblastos derivados de cicatriz hipertrófica (HSF).

**Tabla 5.** Beneficios de los exosomas en la reparación de la piel.

Autor/año/Calidad	Fuente de exosomas	Intervención	Especie modelo/célula	Hallazgos importantes en el proceso de cicatrización
Chang, et al./2023/excelente 6/6 (74).	ADSC-Exos humano	Se sobreexpresó lncRNA FOXD2-AS1 en ADSC y se extrajeron exosomas de ADSC y se incubaron en células HaCaT.	Células HaCaT.	<b>Proliferación, reepitelización:</b> El lncRNA FOXD2-AS1 altamente expresado en exosomas derivados de ADMSC aceleró la migración y proliferación de células HaCaT mediante la modulación del eje miR-185-5p/ROCK2.
Ren, et al./2024/excelente 10/11, 6/6 (75).	ADSC-Exos humano	Se inyectaron en las áreas circundantes de la piel lesionada en el modelo murino, en el modelo celular se co cultivaron con células HaCaT.	Ratones y células HaCaT (HG).	<b>Proliferación, reepitelización:</b> Los ADSC-Exos regulan positivamente el flujo de autofagia, lo que resultó en un aumento de la proliferación y migración de células epidérmicas que promueve la cicatrización de heridas diabéticas.
Xu, et al./2024/excelente 10/11 (76).	ADSC-Exos humano	Se inyectaron ADSC-Exos por vía subcutánea en el perímetro de la herida en modelo murino. Los HSF se estimularon con ADSC-Exos.	Ratones BALB/c. HSF	<b>Remodelación/Maduración:</b> Los ADSC-Exos inhibieron la expresión de moléculas relacionadas con la fibrosis como $\alpha$ -SMA, COL1 and COL3 y la transdiferenciación de los miofibroblastos; la expresión elevada de miR-125b-5p disminuyó directamente la expresión de Smad2 por lo cual atenuó la fibrosis de las cicatrices hipertróficas.

Wang, et al./2023/excelente 10/11 (88).	ADSC-Exos humano.	Andamio biológico que comprende COL- I, PRP y ADSC-exos para simular el entorno de la matriz extracelular; además, se cargaron fibroblastos y queratinocitos.	Ratones BALB/c.	<b>Inflamación/Proliferación:</b> Beneficia a la angiogénesis y mejora el microambiente inmunológico promoviendo la transformación de los macrófagos al tipo M2 y reduciendo la expresión de IL-6 y TNF- $\alpha$ .
He et al./2020/excelente 6/6 (78).	ADSC-Exos	Extracción de exosomas de supernadantes ADSC. Eliminación de la expresión de MALAT1 en ADSC usando shRNA. Inhibición de la expresión de miR-124 en células de HaCaT y HDF utilizando anti-miR-124.	Las células HaCaT y células HDFs.	<b>Proliferación/Inflamación:</b> ADSC-Exos que contienen MALAT1 promovió significativamente la proliferación, migración e inhibió la apoptosis de las células HaCaT y HDF.
Jiang et al./2020/excelente 10/11 (79).	hBM-MSC-Ex	Administración de hBM-MSC-Ex mediante inyección subcutánea multidireccional a una dosis de 250 $\mu$ g. Administración de hBM-MSC mediante inyección intravenosa a una dosis de $1 \times 10^6$ células por rata.	Ratas Sprague-Dawley hembras de 8 semanas de edad (200 g).	<b>Proliferación:</b> hBM-MSC-Ex promovió la proliferación de queratinocitos humanos (HaCaT) y fibroblastos dérmicos humanos (HDF) in vitro y aceleró la cicatrización de heridas cutáneas en un modelo de rata.
Shafei et al./2020/excelente 10/11 (80).	ADSC-Exos	Administración de hidrogel de alginato cargado con 100 $\mu$ g/ml de exosomas derivados de células troncales derivadas del tejido adiposo (hidrogel Alg-EXO).	Ratas Wistar macho adultas (que pesaban entre 250 y 300 g).	<b>Proliferación:</b> El grupo Alg-EXO mostró un cierre de la herida significativamente más rápido, mayor espesor epitelial y mayor angiogénesis.

<p>Yang, et al./2020/ excelente 10/11 (81).</p>	<p>ADSC-Exos</p>	<p>Inyección de 2 ml de suspensión de ADSC a una concentración de <math>1 \times 10^7</math> células/ml en PBS.</p> <p>Inyección de 2 ml de exosomas derivados de ADSC (AD-exos) disueltos en PBS.</p>	<p>Ratones BALB/c hembra adultos (5 semanas, 170-200 gramos).</p>	<p><b>Proliferación/Remodelación:</b> La sobreexpresión de miR-21 mejoró significativamente la migración y proliferación de los queratinocitos</p>
<p>Yang et al./2020/ excelente 10/11 (82).</p>	<p>hUCMSC</p>	<p>hUCMSC-exos/PF-127: 100 µg de exosomas derivados de hUCMSC disueltos en 100 µl de hidrogel Pluronic F-127 al 24%.</p> <p>hUCMSC-exos: 100 µg de exosomas derivados de hUCMSC disueltos en 100 µl de PBS.</p> <p>PF-127 hidrogel: 100 µL de hidrogel Pluronic F-127 al 24%.</p>	<p>Ratas Sprague-Dawley (SD) (machos, <math>210 \pm 25</math> g, de aproximadamente 10 semanas de edad).</p>	<p><b>Proliferación:</b> El hidrogel PF-127 pudo mantener la actividad biológica de los exosomas de hUCMSC y permitir su liberación continua en el lugar de la herida, lo que mejoró la angiogénesis y la cicatrización de las heridas</p>
<p>Wang et al./2022/ excelente 9/11 (83).</p>	<p>Exosomas de células troncales mesenquimales (MSC). Derivados de la gelatina de Wharton</p>	<p>Combinación de extracto de astrágalo y exosomas de MSC. Extracto etanólico de astrágalo (EEE) solo. Gel de liberación sostenida que contiene extracto de EEA y MSC.</p>	<p>Ratones desnudos machos de 6 semanas de edad y ratas Sprague Dawley.</p>	<p><b>Inflamatorio/Proliferación:</b> La administración de extracto etanólico de astrágalo disminuyó la expresión de TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math> e IL-6 y aumentó simultáneamente los niveles de IL-10. El extracto de astrágalo tuvo efectos antiinflamatorios, reduciendo las citocinas proinflamatorias y aumentando las citocinas antiinflamatorias.</p>

Chen, et al./2023/ excelente 6/6 (84).	ADSC-Exos humano.	Grupo Exo: aplicación de inyección de exosomas ADSC alrededor de la herida. Grupo Exo + EX527: aplicación de inyección con mezcla de ADSC-Exos y el inhibidor de SIRT1 EX527 alrededor de la herida. Grupo control: Aplicación de inyección de PBS alrededor de la herida. En los días 1,3,5 y 7 después de la creación de la herida.	Ratones BALB/c.	<b>Remodelación/Maduración:</b> La aplicación de ADSC-Exo disminuyó la expresión de moléculas relacionadas con las cicatrices, incluidas Col 1, Col 3, $\alpha$ -SMA y miR-181a en el tejido después de la cicatrización de la herida.
Song, et al./2023/ excelente 6/6 (85).	ADSC-Exos de tejido adiposo testicular de ratón se adquirieron de ratones C5/BL/6 sanos.	La aplicación de hidrogel derivado de matriz extracelular con ADSC-Exo en heridas normales y diabéticas.	Ratones BALB/c.  Ratón diabético inyectando STZ después de 5 semanas de hiperglucemia.	<b>Inflamación/Proliferación/Remodelación:</b> Los ECM@exo redujo la expresión de TNF- y IL-6 aliviando la respuesta inflamatoria, promueve la proliferación de células HaCaT y HUVEC, la migración y además de magnificar la angiogénesis in vitro y acelerar la cicatrización de heridas normales y diabéticas in vivo.
Zhu, et al./2022/ excelente 6/6 (86).	UC-MS-C-Exo	Grupo control: la herida se trató con 100 $\mu$ l de PBS (n=8) goteado en las heridas. Grupo MSC-Exo: la herida se trató con 100 $\mu$ l de PBS que contenía 100 $\mu$ g de exosomas agregados externamente (n=10). La cicatrización de la herida se evaluó sobre la observación macroscópica en los días 0,3,7 y	Ratones C57BL/6 de 6 semanas de edad. HDF se sembraron, retiraron y se lavaron con PBS se agregó a un grupo MSC-Exo preparados con DMEM y un grupo	<b>Inflamación/Proliferación/Remodelación:</b> Debido al efecto de los UC-MS-C-Exo, la piel pasó de la fase inflamatoria e inició el proceso de contracción de la herida por lo que aceleró el proceso de cicatrización al reclutar fibroblastos además de estimularlos para secretar NGF promoviendo también la regeneración de los nervios de la piel.

		14. Aplicación de MSC-Exo en HDF.	control se trató con DMEM.	
Rohani Ivani J, Mahdipour E./ 2021/ excelente 10/11 (87).	NF se aisló de tejido adiposo blanco inguinal. sEV derivadas de MenSC.	Se preparó una solución con 400 µl de PBS y 200 µl del tejido NF preparado. Se inyectan 250 mg de grasa vía subcutánea. Se preparó una solución de 100 µg de sEV en 100 µl de PBS y se administró la solución por vía subcutánea.	Ratones BALB/c macho de 8 a 10 semanas de edad y de 20 a 25 g de peso.	<b>Proliferación/Remodelación:</b> Las NF y sEV-MenSC aumentaron el cierre de la herida por la formación de tejido de granulación más grueso, mejoraron el espesor de la capa epitelial y la angiogénesis.
Zhang Y, Han F, Gu L, et al./2020 / excelente 5/6 (70).	ADSC-Exos	Las células HaCaT se trataron in vitro con ADSC-Exos (50 µg/ml), exosomas +LY294002 (20 µM) o exosomas +PX478 (20 µM).	ADSC-Exos, células HaCaT, ratones BALB/c sanos (6-8 semanas, 180-220 g).	<b>Proliferación/Remodelación:</b> ADSC-exo acelera la cicatrización de heridas a través de la activación de la vía de señalización AKT/HIF-1α, que promueve la migración de celular.
Li, Qijun et al./2021/ excelente 9/11 (71).	UC-MSC-Exo	Grupo control: tratado con solución salina. Grupo de intervención 1: hidrogel puro (300 µl de hidrogel). Dos grupos de intervención 2: cargados con exosomas (300 µl de hidrogel que contenía 6 µg de exosomas).  UC-MSC-Exo centrifugados por Thermo Scientific, Waltham, MA cargados en un hidrogel sobre defectos dérmicos de espesor completo de 8 mm de diámetro.	Doce ratas hembra BALB/c de grado libre de patógenos específicos entre 4-5 semanas de edad.	<b>Proliferación/Inflamación/Remodelación:</b> Los resultados demostraron que el hidrogel cargado con exosomas acelera la proliferación y migración celular al mejorar el cierre de la herida, las tasas de reepitelización, la deposición de neocolágeno y la reducción de las respuestas inflamatorias.

<p>Li, Yan et al. /2021/ excelente 9/11. (72).</p>	<p>ADSC-Exos</p>	<p>Se realizaron heridas de espesor completo en la piel dorsal de ratones BALB/c, seguido de una inyección subcutánea de ADSC-Exo comparando áreas residuales con un tratamiento estándar en 14 días.</p>	<p>ADSC humanas, modelo de ratones BALB/c.</p>	<p><b>Remodelación:</b> ADSC-Exo confirmó propiedades antifibróticas mediante experimentos in vitro. Se observó una cicatrización más rápida de la herida mediante experimentos in vivo.</p>
<p>Liliac IM. et al. /2021/ regular-bueno 8/11 (73).</p>	<p>ADSC-Exos</p>	<p>6 grupos con 4 ratas, monitoreados durante 21 días después de la quemadura tratados con apósitos nanoestructurados a base colágeno (Hydrocoll, Hartmann AG). Grupo de interés tratado con gel + AgNPs + exosomas (G+NPS+EXO).</p>	<p>Ratas comunes Wistar, adultas con un peso entre 350g y 410g.</p>	<p><b>Inflamación/Remodelación:</b> Los tratamientos con G+EXO, G+NPS o G+NPS+EXO promueven una reepitelización y reparaciones más rápidas de la dermis.</p>

## 16. Discusión y conclusiones.

Durante la revisión realizada se obtuvieron diversos artículos de exosomas derivados de células troncales mesenquimales; donde la fuente fue de tejido adiposo, médula ósea, gelatina de Wharton, entre otros ya mencionados. En contraste con Wei 2024 et al; quienes refirieron que el tejido adiposo puede aportar aproximadamente 100 veces más cantidad de células troncales en comparación con tejido óseo, así mismo se aclara que los exosomas que se obtienen de la médula ósea; implican procesos con limitado aporte en la cantidad de células troncales y además requiere una maniobra extra como lo es la punción; para acceder a la médula ósea (89). Esta revisión de alcance analizó estudios de relevancia del uso de exosomas de células troncales mesenquimales para la reparación de la piel, a continuación, se describen sus principales hallazgos por etapas de cicatrización.

El continente asiático representado por China en los últimos años ha tenido auge en la medicina regenerativa, la bioingeniería y los biomateriales; donde se ha visto una mayor ventaja en comparación con las técnicas tradicionales; por ahora sólo se ha tomado como una alternativa a la reparación de tejidos (90). En cambio, en América Latina se han desarrollado estudios dilucidando los principales efectos del tejido adiposo sólo como reservorio de energía. Con lo anterior, queda la ventana de oportunidad de analizar otras funciones del tejido adiposo de la población, por su alto contenido de células troncales; y sus efectos sobre la reparación de la piel (91) (92). La perspectiva futura en México sobre la terapia con exosomas, abarca aclarar objetivamente el efecto de los exosomas en la reparación de la piel; y realizar estudios in vitro e in vivo (93).

### 16.1. Hemostasia/Inflamación.

El desarrollo de la piel mediante ingeniería tisular ha requerido la prueba de varios materiales nuevos; sin embargo, casi todos los tejidos extraños presentan un riesgo de infección. Los productos de degradación a menudo son engullidos por los macrófagos y causan reacciones inflamatorias que pueden dañar los queratinocitos y los fibroblastos, lo que dificulta el proceso de cicatrización de las heridas (77). El microambiente inmunológico juega un papel importante en la cicatrización de heridas, la acumulación de macrófagos M1 y la liberación de citocinas inflamatorias inducen una respuesta inflamatoria excesiva que deteriorará el microambiente de la herida, lo que perjudicará el establecimiento de una conexión confiable entre la piel modificada por ingeniería tisular y la base de la herida (94).

En una investigación se desarrolló un andamio de malla 3D que contiene ADSC-Exos. El andamio se forma mezclando COL-I (Colágeno I) y PRP (plasma rico en plaquetas) la

activación del PRP libera una gran cantidad de fibrina y fibronectina y forma una red de fibras con COL-I. La estructura porosa puede proporcionar soporte para la adhesión y el arrastre celular, evitando la pérdida de células (95), además, el andamio libera una gran cantidad de factores de crecimiento como TGF- $\beta$  (transformante beta) , PDGF (derivado de plaquetas), FGF (de fibroblastos), HGF (hepatocitario) y VEGF (endotelial vascular), que como fuerte factor de crecimiento vascular, desempeñan un papel fundamental en la cicatrización de heridas y la angiogenesis. En los apósitos multifuncionales para heridas, la liberación continua de exosomas puede mejorar el daño causado por ROS (Especies Reactivas de Oxígeno), inducir la angiogénesis, mejorar la proliferación, la formación de tejido de granulación y la acumulación de colágeno en las heridas diabéticas (96), los ADSC-Exos promueven la transformación de los macrófagos al tipo M2 y reducen la expresión de IL-6 y TNF- $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa) en la herida, ejerciendo efectos pro cicatrizantes a lo largo de la etapa de inflamación (77).

La creación de biomateriales que incorporan exosomas derivados de células troncales mesenquimales biocompatibles que aseguren su actividad biológica y liberación sostenida sería un tratamiento prometedor para la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa. En el estudio de Song, et al., la fabricación de un hidrogel de matriz extracelular (ECM) a base de descelerización de músculo cardíaco porcino, demostró gran estabilidad para ser el transporte de los ADSC-Exos, formando un ECM@exo que se aplicó a un modelo murino sano y uno con diabetes, creando herida de 15 mm de espesor completo en la espalda, observando que en la etapa inflamatoria redujo significativamente la expresión de IL-6 y TNF- $\alpha$  (85). Sin embargo la aplicación de UC-MsC-Exo en el estudio de Zhu, et al. en la etapa inflamatoria se describe que demostraron una mayor capacidad para reclutar fibroblastos, estimularlos para que secreten factores neurotróficos y regenerar fibras nerviosas mediante el cultivo de fibroblastos dérmicos humanos(HDF). Los fibroblastos tienen forma de huso o de estrella aplanada, con funciones vigorosas y actividades de síntesis y secreción de proteínas. La vimentina es una proteína marcadora de los fibroblastos de la piel. La  $\beta$ -tubulina es la unidad estructural básica de los microtúbulos intracelulares y desempeña un papel indispensable en el mantenimiento de la forma celular, el movimiento y el transporte de material intracelular. En los fibroblastos, tanto la vimentina como la  $\beta$ -tubulina se expresaron bien, además emplearon modelo murino en el que observaron la reparación de heridas a través de la apariencia, los nervios y tasas de cicatrización y se realizó un análisis inmunohistoquímico de los sitios de la herida para evaluar la reinervación utilizando anticuerpos contra el marcador panaxonal (PGP9.5) y el marcador regenerativo axonal (GAP43) que son marcadores apropiados para estudios de regeneración nerviosa. Los resultados mostraron que el tejido cutáneo fue fuertemente positivo para GAP43/PGP9.5

después del tratamiento con exosomas, mientras que las fibras nerviosas se visualizaron principalmente con PGP9.5. Estos resultados sugieren que las UC-MS-Exo juegan un papel importante en el proceso de cicatrización de heridas al reparar las fibras nerviosas de la piel (86) siendo un tratamiento esperanzador para aquellas heridas por cirugías, traumatismos y quemaduras que pueden dejar secuelas funcionales. La administración de extracto etanólico de astrágalo disminuyó la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, citocinas presentes en el estado inflamatorio de una herida de 2 mm de espesor en la espalda de un modelo murino; mientras que al mismo tiempo aumentó los niveles de IL-10; que toma un papel importante en la regulación y control de la inflamación así como también en la formación de cicatrices (97) (1). Asimismo, los exosomas se ven implicados en la regulación de la expresión de los macrófagos M1 denominados como proinflamatorios, así como también el aumentar los macrófagos M2 antiinflamatorios (97). En otro estudio de tinción inmunohistoquímica de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (biomarcadores asociados con la inflamación) que se realizó para investigar la respuesta antiinflamatoria e inmunorreguladora de los exosomas. Demostraron que los exosomas podrían inhibir las reacciones inflamatorias en el proceso de curación al expresar menor cantidad de biomarcadores en el séptimo y decimocuarto día en comparación con otros grupos (71). Finalmente, el tejido de granulación formado tras la hemostasia se caracteriza por la proliferación de fibroblastos/miofibroblastos, la angiogénesis y la presencia de células inflamatorias en una matriz extracelular laxa. Con el tiempo, el tejido de granulación madura, el número de vasos sanguíneos disminuye y el diámetro de los vasos sanguíneos aumentan para proporcionar más oxígeno y nutrición al tejido dañado e hipóxico, y su agrandamiento se produce debido a la liberación de histamina por las plaquetas. En ese sentido, en otra investigación se demostró una reducción de la densidad de los vasos sanguíneos en el tejido de granulación para los tratamientos con ADSC-Exos después de lesiones por quemaduras en estudios in vitro e in vivo (73).

## 16.2. Proliferación.

Investigaciones actuales indican que los miARN (microRNA) son instrumentos con gran potencial para el tratamiento y diagnóstico de las heridas cutáneas, con ello en la reparación de la piel, ya que los miARN son reguladores clave de la fisiología y patología celular (98), los lncRNA (ARN largos no codificantes) son ncRNA (ARN no codificante) poco conservados que superan los 200 nucleótidos de longitud y tienen la capacidad de controlar alteraciones epigenéticas y procesos de transcripción y postranscripción (99); como ARN endógenos competitivos, los lncRNA se acoplan al lugar de unión complementario de los miRNA y posteriormente regulan diversas vías de señalización al absorber los 3'-UTR (Región 3' no traducida) de los genes de destino posteriores (100). Se ha reportado que los lncRNA se

encuentran en los exosomas y regulan la expresión genética en las células receptoras mediante la comunicación intercelular (101), por ejemplo, el lncRNA FOXD2-AS1 altamente expresado en los ADSC-Exos aceleró la migración y proliferación de células HaCaT (células de la línea celular de queratinocitos inmortalizados humanos) a través de la regulación del eje miR-185-5p/Rho asociada coiled-coil quinasa 2 (ROCK2) (74).

La reepitelización de heridas, es un componente crucial para la reparación de la piel, es un proceso importante, que comienza de forma precoz y persiste durante todo el proceso de cicatrización, la proliferación, la migración y la diferenciación de las células epidérmicas son fundamentales para este proceso (102), por lo cual estos hallazgos, proporcionan las bases para el uso clínico de estos exosomas, otro factor importante a considerar es la autofagia; ya que es una forma importante de metabolismo lisosomal en los organismos y juega un papel esencial en la regulación de los procesos fisiológicos de las células (103). Distintos estudios han descrito a la autofagia, como regulador de la homeostasis celular, que está implicada en la restauración ordenada y acelerada de las heridas (103–105). Un entorno hiperglucémico produce disfunción de las células cutáneas, incluida la disfunción mitocondrial, la acumulación de ROS (especies reactivas de oxígeno), el estrés oxidativo y la sobreactivación del proceso inflamatorio, lo que conduce al desarrollo de heridas diabéticas crónicas (106). Ren, et al, describe que los MSC-Exos regulan positivamente el flujo de autofagia mediante la activación del eje autofagia-NAD por una mayor expresión de NAMPT (nicotinamida fosforribosil transferasa) teniendo como resultado un aumento de la proliferación y migración de células epidérmicas, que promueve la cicatrización de heridas diabéticas crónicas (75). El estudio de Song, et al. y su fabricación de ECM@exo demostró eficacia en la neoepidermis formada, y en la que se generó tejido de granulación grueso y abundante y nuevos folículos pilosos en el centro de la herida (85).

Además, el estudio de Rohani Ivani J, et al. demostraron que las sEV derivadas de MenSC mejoraron la reparación de las heridas por quemaduras como consecuencia de una mayor angiogénesis y así, promovieron el cierre de las heridas. Identificaron que poseen proteínas involucradas en la organización de la MEC, el catabolismo del colágeno, la proteólisis y varias otras señales celulares por los miRNAs implicados en la proliferación celular, la apoptosis, la reparación de heridas y además, promueven el fenotipo de macrófagos M2 (87). Después de una lesión tisular, el tejido isquémico e hipóxico está mediado por HIF-1 $\alpha$ , proteína capaz de promover aún más la cicatrización de heridas al regular la expresión de VEGF, EPO y enzimas glucolíticas. A su vez HIF-1 $\alpha$  está regulado por la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR y juega un papel importante en la migración celular. Además, se ha informado que la vía de señalización AKT/mTOR desempeña un papel importante en la cicatrización a través de la regulación de los queratinocitos. Con base en estos hallazgos, en un estudio in vitro e in vivo se demostró que existía aceleración en la migración de células HaCaT inducidas por ADSC-

exo a través de la señalización AKT/HIF-1 $\alpha$ , puesto que los ADSC-exo aumentaron significativamente esta vía en comparación con las células HaCaT no tratadas (70).

Wei, et al., demostraron que los, células madre mesenquimales de origen en la médula ósea (BMSC-Exos) favorecen la migración celular de queratinocitos y fibroblastos dérmicos; interviniendo de manera directa en la etapa proliferativa (1) (89). Dado que los fibroblastos participan directamente en la contracción de la herida y en la deposición de la MEC. Yang et al., postuló que el hidrogel PF-127 mantiene la actividad biológica de los UC-MS-Exos y brinda estabilidad de los exosomas sobre el lecho de la herida, asimismo contribuye a su liberación continua, permitiendo una adecuada adherencia y estabilidad en la herida; lo que favorece que los exosomas sigan efectuando su actividad en el proceso de cicatrización interfiriendo de manera directa en la angiogénesis; y con ello la formación de tejido de granulación (107).

### 16.3. Maduración/Remodelación.

Los fibroblastos producen cada vez más colágeno, hasta que se forma una cicatriz y la herida se vuelve a epitelizar en su superficie. El fibrinógeno y la fibrina modulan la actividad de los monocitos y macrófagos, favoreciendo la maduración del tejido de granulación con la disminución de elementos inflamatorios. Los MSC-Exos expresan CD9, CD63 y CD81 en su superficie. Por ejemplo, CD63 es un receptor para el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1) y promueve la supervivencia celular, la remodelación del citoesqueleto de actina, la adhesión intercelular y también la migración de queratinocitos, mediante la activación de la proteína quinasa 2 de adhesión (FAK) y acelera los procesos de angiogénesis al promover la internalización del receptor VEGF 2 activado (VEGFR2). Por otro lado, CD9 y CD81 están involucradas en la reparación de heridas durante la migración de queratinocitos. Los fibroblastos pueden expresar  $\alpha$ -SMA, que está directamente correlacionada con el grosor de la cicatriz y los tiempos de reepitelización, esto permite la contracción de la herida desde el día 6 después de la lesión. Liliac et al. demostraron en la histopatología resaltamiento del estrato granuloso y córneo de la epidermis, papilas dérmicas y regeneración de los folículos pilosebáceos después de una quemadura en un grupo murino tratado con nanopartículas de plata (AgNPs) (G+NPS), gel + exosomas (G+EXO) y gel + AgNPs + exosomas (Gel+NPS+EXO) (73). En el proceso de cicatrización de heridas, los fibroblastos desempeñan un papel importante y son responsables de la contracción de la herida, así como de la síntesis y secreción de colágeno (108). Sin embargo, en el desarrollo de las cicatrices hipertróficas, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos y expresan alfa-actina del músculo liso ( $\alpha$ -SMA) después de ser estimulado en heridas crónicas (109), se ha estudiado que la expresión de Smad2, es un componente clave en la vía TGF-Smad que desempeña un papel crucial en

la transdiferenciación de los miofibroblastos y que el TGF- $\beta$  /Smad2, que se sobre expresa en el tejido cicatricial, desempeña un papel importante en la fibrosis cicatricial, por lo que en este estudio se describe, que los ADSC-Exos contienen abundantemente miR-125b-5p, miR-10a-5p, miR-23a-3p, miR-21-5p y miR-92a-3p, descubriendo que los ADSC-Exos podrían aliviar las cicatrices hipertróficas mediante la supresión de Smad2 mediante la administración específica de miR-125b-5p, es por ello que se acepta ampliamente que la polarización de fibroblastos a miofibroblastos es el proceso clave en la fibrosis, en el que participan varias vías de señalización y moléculas clave (76), por lo que  $\alpha$ -SMA es un marcador expresado en miofibroblastos que representa una síntesis robusta de MEC (110,111), y se ha descrito que las vías de señalización emergentes participan en la transdiferenciación y la fibrosis de los miofibroblastos, incluido el TGF- $\beta$  /Smad, Wnt/ $\beta$  - catenina y YAP/TAZ, por lo que un número cada vez mayor de estudios ha informado que los ADSC-Exos pueden inhibir la transdiferenciación de miofibroblastos al regular varias vías de señalización, como PI3K/AKT y TGF- $\beta$ / Smad2 (72), por ello hoy en día los MSC-Exos son un factor clave para una mejor homeostasis celular, para la prevención de cicatrices hipertróficas. Las cuales se caracterizan por una reparación y deposición de proteína de colágeno excesiva en el tejido dérmico después de una lesión en la dermis o en los tejidos subyacentes, donde el dolor, el picor e incluso la pérdida de función son las quejas más frecuentes, que a menudo dan lugar a graves trastornos físicos y psicosociales en los pacientes (112,113), por lo cual la calidad de vida de los pacientes puede verse afectada por secuelas funcionales y psicosociales; derivado a ello, es importante no solo enfocarse a la reparación o remodelación de la cicatriz, sino que es fundamental una mayor elucidación y enfoque de los mecanismos moleculares que subyacen a la formación y prevención de las cicatrices.

En el estudio de Chen et al. con un modelo murino con una herida por escisión de espesor completo se demostró que la aplicación de ADSC-exo después de la cicatrización de la herida se observó una deposición de colágeno menor, más delgada y una estructura organizada además de la disminución de moléculas relacionadas con la cicatriz hipertrófica como Col 1, Col 3,  $\alpha$ -SMA y el nivel de miR-181a en el tejido disminuyó. En otro modelo celular con tejido de piel normal (NS) y cicatricial hipertrófico (HS) realizaron tinción de tejidos y cultivo de fibroblastos que se dividieron en fibroblastos normales (NF) y fibroblastos cicatriciales hipertróficos (HSF) que se estimularon con factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) para inducir la transdiferenciación de fibroblastos a miofibroblastos. Se analizó el nivel de miR-181a en HS encontrándose 5 veces más elevado que en NS al aplicar un inhibidor de miR-181a y con ADSC-Exo en HSF la expresión de Col 1, Col 3 y  $\alpha$ -SMA disminuyó. Después se agregaron imitadores de miR181a que al entrar en contacto con los ADSC-Exo hicieron que estos redujeran su efecto (84). Se descubrió que la sirtuina-1 (SIRT1) una histona

deacetilasa de clase III que regula el crecimiento, la transcripción, el envejecimiento y el metabolismo en varios órganos. Esta proteína está regulada en las lesiones y la fibrosis asociada con el envejecimiento. Su expresión y distribución cambian con la edad en diferentes órganos y desempeñan un papel fundamental en el estrés oxidativo y la inflamación de los tejidos. En el estudio se confirmó que el nivel SIRT1 era menor en HS que en NS. El uso de ADSC-Exos en HSF lleva a un mayor nivel de SIRT1 que con el uso del inhibidor de SIRT1 EX527, la expresión de Col 1, Col 3 y  $\alpha$ -SMA disminuyó. Por lo que se puede concluir que el uso de ADSC-Exos podrían tener efectos anti-cicatrices a través del eje miR181a/SIRT1 ofreciendo un gran potencial terapéutico para las cicatrices hipertróficas. (114). Si bien, las ADSC-Exos tienen propiedades antifibróticas por sus mecanismos paracrinós, puesto se han utilizado para mejorar la fibrosis cardíaca, hepática y pulmonar e inhiben la bioactividad de los fibroblastos queloides. Otro estudio demostró que ratones tratados con ADSC-Exo atenuaron la deposición de colágeno, la transdiferenciación de fibroblastos a miofibroblastos y la formación de cicatrices hipertróficas al revertir la esta transdiferenciación (115). La deposición de neocolágeno es capaz de proporcionar un microambiente óptimo para la proliferación, migración y diferenciación celular, que se requiere durante la regeneración tisular, en base a esto, en otro estudio in vivo, se demostró que a través de un hidrogel de doble sensibilidad reticulado con genipina cargado con UC-MS-Exos había mejorado significativamente las tasas de reepitelización y la deposición de colágeno los sitios de la herida (71).

#### 16.4. Fortalezas y limitaciones.

Entre las fortalezas a destacar de esta revisión de alcance es el idioma en el que se escribe; debido a que cierta parte de la literatura existente del tema; se presenta en países asiáticos, europeos, principalmente en China (116). Asimismo, en esta revisión se incluyeron estudios experimentales aplicados a modelos murinos; donde se produjeron lesiones de diversas etiologías como por ejemplo quemaduras, y heridas de espesor total, presentándose en modelos con diabetes y sanos. De igual manera, la presente tesina cuenta con la fortaleza de analizar diversas fuentes de exosomas, que mezclados con otros productos como hidrogeles impulsan el efecto de los exosomas en el proceso de cicatrización. Otro aspecto para destacar del presente trabajo es que se realizó con literatura no mayor a un periodo de 5 años de antigüedad. En cuanto a las limitaciones, la calidad de los estudios fue variable debido a que no hay una estandarización de obtención de los exosomas, por otro lado, el tiempo de elaboración no fue el óptimo para llegar a una revisión sistemática que era principalmente nuestro objetivo inicial. Otra cuestión implicada en el tiempo fue limitarnos a una sola base de datos sin agregar todas las posibles.

#### 16.5. Recomendaciones y perspectivas.

Los exomas tienen un papel importante en la regeneración no sólo de la piel. Se ha demostrado sus implicaciones en cada una de las fases de la cicatrización, además de su alta capacidad de modular las respuestas inflamatorias a través de modificaciones en el estado epigenético de las células madre, las células epidérmicas y la modulación de la expresión de los genes que participan en estos mecanismos. Aunque la investigación en este campo aún es limitada y se necesitan más estudios, los MSC-Exos junto con la epigenética representan un área prometedora para la medicina regenerativa en el futuro.

El desarrollo de la ingeniería tisular ofrece sin lugar a duda, más oportunidades en el manejo avanzado de heridas y quemaduras extensas para lograr una mejor sobrevida. También dentro de los futuros estudios experimentales se podría considerar más tiempo en el seguimiento. Recomendamos incluir más artículos originales estandarizados, que expliquen de manera adecuada toda su metodología enfatizando en la obtención y calidad de los exomas, además de detallar e integrar sus posibles mecanismos de acción en la cicatrización acorde a su experimento in vitro o in vivo en combinación con biomateriales u otro subtema de interés en cuanto a futuras perspectivas.

17. Anexos.

Tabla 6. Herramienta de evaluación de calidad para estudios originales experimentales de modelos murinos.

	Preguntas de interpretación/Autor	Li et al.	Li Y, Zhang J, Shi J, et al.	Liliac IM, Popescu, Văduva I, et al.	Ren, et al. *	Xu, et al.	Wang, et al.	Tiech ao Jian, et al.	Shilan Shafei et al.	Chen Yang, et al.	Jiayi Yang et al.	Jiaqi Wang et al.	Chen, et al. *	Song, et al. *	Zhu, et al. *	Rohani Ivari J, Mahdipour E.
1	¿Se definieron los sujetos de estudio y la unidad experimental?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	¿Se especificaron los grupos experimentales y controles en el estudio?	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
3	¿Se especificaron aspectos éticos en el manejo de animales?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	¿Se establecieron y/o describieron los detalles de todas las manipulaciones?	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

5	¿Se definieron los criterios de inclusión y exclusión de los animales participantes?	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
6	¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
8	¿Se describió el efecto del tratamiento para cada desenlace?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
9	¿Se consideraron los resultados y su importancia clínica?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y costes?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	¿Se describió y justificó el análisis estadístico?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Puntos totales	9	9	8	10	10	10	10	10	10	10	10	9	7	10	10	10
----------------	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	----	----	----

Puntaje obtenido	Nivel de calidad
<4	Pobre
5-8	Regular-Buena
9-11	Excelente

Tabla 7. Herramienta de evaluación de calidad para estudios originales experimentales de modelos celulares.

Preguntas de interpretación/autor	Chang, et al.	Ren, et al. *	Lin He et al.	Chen, et al. *	Song, et al. *	Zhu, et al. *	Zhang Y, Han F, Gu L, et al.	
1 ¿El objetivo se presentó y estuvo alineado con el título y resultados?	1	1	1	1	1	1	1	
2 ¿La metodología se describió claramente que se puede replicar?	1	1	1	1	1	1	1	
3 ¿Se describió el análisis e interpretación de las pruebas estadísticas?	1	1	1	1	1	1	0	

4	¿Se proporcionó la comparabilidad de los grupos de control y los de intervención?	1	1	1	1	1	1	1	
5	¿Se analizó la viabilidad de implementación?	1	1	1	1	1	1	1	
6	¿La conclusión refleja la respuesta al objetivo general?	1	1	1	1	1	1	1	
	Puntaje total	6	6	6	6	6	6	5	

Puntaje obtenido	Nivel de calidad
<2	Pobre
3-4	Regular-Buena
5-6	Excelente

## 18. Referencias.

1. Tienda-Vázquez MA, Hanel JM, Márquez-Arteaga EM, Salgado-Álvarez AP, Scheckhuber CQ, Alanis-Gómez JR, et al. Exosomes: A Promising Strategy for Repair, Regeneration and Treatment of Skin Disorders. *Cells*. el 14 de junio de 2023;12(12):1625.
2. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau J, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. febrero de 2016;25(2):92–8.
3. White, SD, Yager, JA. Resident Dendritic Cells in the Epidermis: Langerhans Cells, Merkel Cells and Melanocytes. *Vet Dermatol*. el 1 de agosto de 1995;6(1):8.
4. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. el 12 de abril de 2019;20(8):1811.
5. Schilrreff P, Alexiev U. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. *Int J Mol Sci*. el 28 de abril de 2022;23(9):4928.
6. Bicer M. Revolutionizing dermatology: harnessing mesenchymal stem/stromal cells and exosomes in 3D platform for skin regeneration. *Arch Dermatol Res*. el 25 de mayo de 2024;316(6):242.
7. Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. *Cells*. el 1 de agosto de 2021;10(8):1959.
8. Li Y, Zhu Z, Li S, Xie X, Qin L, Zhang Q, et al. Exosomes: compositions, biogenesis, and mechanisms in diabetic wound healing. *J Nanobiotechnology*. diciembre de 2024;22(1):1–23.
9. Chen J, Li P, Zhang T, Xu Z, Huang X, Wang R, et al. Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification. *Front Bioeng Biotechnol*. el 5 de enero de 2022;9:811971.
10. Chargaff E, West R. THE BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF THE THROMBOPLASTIC PROTEIN OF BLOOD. *J Biol Chem*. noviembre de 1946;166(1):189–97.
11. Schrier SL, Godin D, Gordon Gould R, Swyryd B, Junga I, Seeger M. Characterization of microvesicles produced by shearing of human erythrocyte membranes. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. marzo de 1971;233(1):26–36.
12. Crawford N. The Presence of Contractile Proteins in Platelet Microparticles Isolated from Human and Animal Platelet-free Plasma. *Br J Haematol*. julio de 1971;21(1):53–69.
13. De Broe ME, Wieme RJ, Logghe GN, Roels F. Spontaneous shedding of plasma membrane fragments by human cells in vivo and in vitro. *Clin Chim Acta*. diciembre de 1977;81(3):237–45.
14. Wolf P. The Nature and Significance of Platelet Products in Human Plasma. *Br J Haematol*. mayo de 1967;13(3):269–88.
15. Trams EG, Lauter CJ, Norman Salem Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. junio de 1981;645(1):63–70.
16. Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*. el 1 de agosto de 1983;97(2):329–39.
17. Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: Selective externalization of the receptor. *Cell*. julio de 1983;33(3):967–78.
18. Howard MA, Coghlan M, David R, Pfueller SL. Coagulation activities of plasma microparticles. *Thromb Res*. abril de 1988;50(1):145–56.
19. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. el 1 de marzo de 1996;183(3):1161–72.
20. Winickoff DE, Saha K, Graff GD. Opening stem cell research and development a policy proposal for the management of data, intellectual property, and ethics. *Yale J Health Policy*

- Law Ethics. 2009 Winter;9(1):52-127. PMID: 19388486.
21. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. el 2 de abril de 1999;284(5411):143–7.
  22. Galmiche M, Koteliensky V, Briere J, Herve P, Charbord P. Stromal cells from human long-term marrow cultures are mesenchymal cells that differentiate following a vascular smooth muscle differentiation pathway. *Blood*. el 1 de julio de 1993;82(1):66–76.
  23. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci*. el 23 de mayo de 1995;92(11):4857–61.
  24. Prockop DJ. Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues. *Science*. el 4 de abril de 1997;276(5309):71–4.
  25. Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker PH, Verfaillie CM. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest*. el 1 de febrero de 2002;109(3):337–46.
  26. Oswald J, Boxberger S, Jørgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhäuser M, et al. Mesenchymal Stem Cells Can Be Differentiated Into Endothelial Cells In Vitro. *STEM CELLS*. mayo de 2004;22(3):377–84.
  27. Kang SK, Putnam LA, Ylostalo J, Popescu IR, Dufour J, Belousov A, et al. Neurogenesis of Rhesus adipose stromal cells. *J Cell Sci*. el 15 de agosto de 2004;117(18):4289–99.
  28. Tropel P, Platel N, Platel J, Noël D, Albrieux M, Benabid A, et al. Functional Neuronal Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *STEM CELLS*. diciembre de 2006;24(12):2868–76.
  29. Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood*. el 15 de julio de 2005;106(2):756–63.
  30. Sgodda M, Aurich H, Kleist S, Aurich I, König S, Dollinger MM, et al. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from rat peritoneal adipose tissue in vitro and in vivo. *Exp Cell Res*. agosto de 2007;313(13):2875–86.
  31. Zeng QL, Liu DW. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: An emerging therapeutic strategy for normal and chronic wound healing. *World J Clin Cases*. el 6 de agosto de 2021;9(22):6218.
  32. Soundararajan M, Kannan S. Fibroblasts and mesenchymal stem cells: Two sides of the same coin? *J Cell Physiol*. diciembre de 2018;233(12):9099–109.
  33. Dennis JE, Carbillet JP, Caplan AI, Charbord P. The STRO-1+ Marrow Cell Population Is Multipotential. *Cells Tissues Organs*. 2002;170(2–3):73–82.
  34. Hade MD, Suire CN, Mossell J, Suo Z. Extracellular vesicles: Emerging frontiers in wound healing. *Med Res Rev*. noviembre de 2022;42(6):2102–25.
  35. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci*. enero de 2020;21(4):1306.
  36. Lou G, Chen Z, Zheng M, Liu Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases. *Exp Mol Med*. junio de 2017;49(6):e346–e346.
  37. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther*. diciembre de 2018;9(1):187.
  38. Collino F, Deregis MC, Bruno S, Sterpone L, Aghemo G, Viltono L, et al. Microvesicles Derived from Adult Human Bone Marrow and Tissue Specific Mesenchymal Stem Cells Shuttle Selected Pattern of miRNAs. *Leri A, editor. PLoS ONE*. el 27 de julio de 2010;5(7):e11803.
  39. Quesenberry PJ, Dooner MS, Aliotta JM. Stem cell plasticity revisited: The continuum marrow model and phenotypic changes mediated by microvesicles. *Exp Hematol*. julio de 2010;38(7):581–92.
  40. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Di Vizio D, Gardiner C, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a

- position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles*. enero de 2014;3(1):26913.
41. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy: Current Status and Perspectives. *Cell Transplant*. septiembre de 2014;23(9):1045–59.
  42. Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, Salgado M, Badiavas EV. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Induce Proliferation and Migration of Normal and Chronic Wound Fibroblasts, and Enhance Angiogenesis In Vitro. *Stem Cells Dev*. el 15 de julio de 2015;24(14):1635–47.
  43. Ti D, Hao H, Tong C, Liu J, Dong L, Zheng J, et al. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med*. diciembre de 2015;13(1):308.
  44. Zhang J, Guan J, Niu X, Hu G, Guo S, Li Q, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *J Transl Med*. diciembre de 2015;13(1):49.
  45. Xu M, Yang Q, Sun X, Wang Y. Recent Advancements in the Loading and Modification of Therapeutic Exosomes. *Front Bioeng Biotechnol*. el 11 de noviembre de 2020;8:586130.
  46. Xiao S, Zhao T, Wang J, Wang C, Du J, Ying L, et al. Gelatin Methacrylate (GelMA)-Based Hydrogels for Cell Transplantation: an Effective Strategy for Tissue Engineering. *Stem Cell Rev Rep*. octubre de 2019;15(5):664–79.
  47. Li M, Ke QF, Tao SC, Guo SC, Rui BY, Guo YP. Fabrication of hydroxyapatite/chitosan composite hydrogels loaded with exosomes derived from miR-126-3p overexpressed synovial mesenchymal stem cells for diabetic chronic wound healing. *J Mater Chem B*. 2016;4(42):6830–41.
  48. Qu Q, Fu B, Long Y, Liu ZY, Tian XH. Current Strategies for Promoting the Large-scale Production of Exosomes. *Curr Neuropharmacol*. septiembre de 2023;21(9):1964–79.
  49. Zhou Z, Wang R, Wang J, Hao Y, Xie Q, Wang L, et al. Melatonin pretreatment on exosomes: Heterogeneity, therapeutic effects, and usage. *Front Immunol*. el 16 de septiembre de 2022;13:933736.
  50. Abd-Elhafeez HH, Mokhtar DM, Hassan AHS. Effect of Melatonin on Telocytes in the Seminal Vesicle of the Soay Ram: An Immunohistochemical, Ultrastructural and Morphometrical Study. *Cells Tissues Organs*. 2017;203(1):29–54.
  51. Tian J, Han Z, Song D, Peng Y, Xiong M, Chen Z, et al. Engineered Exosome for Drug Delivery: Recent Development and Clinical Applications. *Int J Nanomedicine*. diciembre de 2023;Volume 18:7923–40.
  52. Chen Z, Xiong M, Tian J, Song D, Duan S, Zhang L. Encapsulation and assessment of therapeutic cargo in engineered exosomes: a systematic review. *J Nanobiotechnology*. el 3 de enero de 2024;22(1):18.
  53. Zhang B, Wu X, Zhang X, Sun Y, Yan Y, Shi H, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Exosomes Enhance Angiogenesis Through the Wnt4/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Stem Cells Transl Med*. el 1 de mayo de 2015;4(5):513–22.
  54. Bang C, Thum T. Exosomes: New players in cell–cell communication. *Int J Biochem Cell Biol*. el 1 de noviembre de 2012;44(11):2060–4.
  55. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. junio de 2007;9(6):654–9.
  56. Zhou C, Zhang B, Yang Y, Jiang Q, Li T, Gong J, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing. *Stem Cell Res Ther*. diciembre de 2023;14(1):1–18.
  57. Wang X, Jiao Y, Pan Y, Zhang L, Gong H, Qi Y, et al. Fetal Dermal Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Accelerate Cutaneous Wound Healing by Activating Notch Signaling. *Stem Cells Int*. el 10 de junio de 2019;2019:1–11.
  58. Sung DK, Chang YS, Sung SI, Ahn SY, Park WS. Thrombin Preconditioning of Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells Accelerates Cutaneous Wound Healing by Boosting Their Biogenesis and Enriching Cargo Content. *J Clin Med*.

- el 18 de abril de 2019;8(4):533.
59. Haijun Z, Yonghui Y, Jiake C, Hongjie D. Detection of the microrna expression profile in skeletal muscles of burn trauma at the early stage in rats. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg.* 2015;21(4):241–7.
  60. Li X, Liu L, Yang J, Yu Y, Chai J, Wang L, et al. Exosome Derived From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Mediates MiR-181c Attenuating Burn-induced Excessive Inflammation. *EBioMedicine.* junio de 2016;8:72–82.
  61. Ha DH, Kim H keun, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells.* el 7 de mayo de 2020;9(5):1157.
  62. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* el 6 de agosto de 2022;7:272.
  63. Chimal J, Rodríguez-Molina V, Acevedo JJ, Santa Olalla Tapia J. Células troncales neurales. En 2013. p. 89–117.
  64. Yu HR, Huang HC, Chen IL, Li SC. Exosomes Secreted by Wharton’s Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote the Ability of Cell Proliferation and Migration for Keratinocyte. *Int J Mol Sci.* enero de 2024;25(9):4758.
  65. Wu S, Zhou Z, Li Y, Jiang J. Advancements in diabetic foot ulcer research: Focus on mesenchymal stem cells and their exosomes. *Heliyon.* el 29 de agosto de 2024;10(17):e37031.
  66. Moralejo D, Ogunremi T, Dunn K. Critical Appraisal Toolkit (CAT) for assessing multiple types of evidence. *Can Commun Dis Rep.* el 7 de septiembre de 2017;43(9):176–81.
  67. Guía de evaluación y autorización de Estudios en Animales. 2023;
  68. Cabello, J.B. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. *CASPe.*; 2005 p. 5–8. Report No.: Cuaderno I.
  69. Scimago Journal & Country Rank [Internet]. [citado el 25 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.scimagojr.com/>
  70. Zhang Y, Han F, Gu L, Ji P, Yang X, Liu M, et al. Adipose mesenchymal stem cell exosomes promote wound healing through accelerated keratinocyte migration and proliferation by activating the AKT/HIF-1 $\alpha$  axis. *J Mol Histol.* agosto de 2020;51(4):375–83.
  71. Li Q, Gong S, Yao W, Yang Z, Wang R, Yu Z, et al. Exosome loaded genipin crosslinked hydrogel facilitates full thickness cutaneous wound healing in rat animal model. *Drug Deliv.* diciembre de 2021;28(1):884–93.
  72. Li Y, Zhang J, Shi J, Liu K, Wang X, Jia Y, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. *Stem Cell Res Ther.* diciembre de 2021;12(1):221.
  73. Liliac IM, Popescu EL, Văduva IA, Pirici D, Mogoşanu GD, Streba CT, et al. Nanoparticle-functionalized dressings for the treatment of third-degree skin burns - histopathological and immunohistochemical study. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2021;62(1):159–68.
  74. Chang H, Chen J, Ding K, Cheng T, Tang S. Highly-expressed lncRNA FOXD2-AS1 in adipose mesenchymal stem cell derived exosomes affects HaCaT cells via regulating miR-185-5p/ROCK2 axis. *Adipocyte.* el 31 de diciembre de 2023;12(1):2173513.
  75. Ren H, Su P, Zhao F, Zhang Q, Huang X, He C, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote skin wound healing in diabetic mice by regulating epidermal autophagy. *Burns Trauma.* el 1 de enero de 2024;12:tkae001.
  76. Xu C, Zhang H, Yang C, Wang Y, Wang K, Wang R, et al. miR-125b-5p delivered by adipose-derived stem cell exosomes alleviates hypertrophic scarring by suppressing Smad2. *Burns Trauma.* el 1 de enero de 2024;12:tkad064.
  77. Wang Y, Zhang Y, Li T, Shen K, Wang KJ, Tian C, et al. Adipose Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Promote Keratinocytes and Fibroblasts Embedded in Collagen/Platelet-Rich Plasma Scaffold and Accelerate Wound Healing. *Adv Mater.* octubre de 2023;35(40):2303642.
  78. He L, Zhu C, Jia J, Hao XY, Yu XY, Liu XY, et al. ADSC-Exos containing MALAT1

- promotes wound healing by targeting miR-124 through activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Biosci Rep*. el 11 de mayo de 2020;40(5):BSR20192549.
79. Jiang T, Wang Z, Sun J. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cutaneous wound healing mediates through TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*. el 24 de mayo de 2020;11(1):198.
  80. Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, Ghanbari H, Taghdiri Nooshabadi V, Farzamfar S, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(3):545–56.
  81. Yang C, Luo L, Bai X, Shen K, Liu K, Wang J, et al. Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway. *Arch Biochem Biophys*. el 15 de marzo de 2020;681:108259.
  82. Yang J, Chen Z, Pan D, Li H, Shen J. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Combined Pluronic F127 Hydrogel Promote Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Int J Nanomedicine*. agosto de 2020;Volume 15:5911–26.
  83. Wang J, Zhang D, Zhu Y, Mo X, McHugh PC, Tong Q. Astragalus and Human Mesenchymal Stem Cells Promote Wound Healing by Mediating Immunomodulatory Effects Through Paracrine Signaling. *Regen Med*. el 1 de abril de 2022;17(4):219–32.
  84. Chen J, Yu W, Xiao C, Su N, Han Y, Zhai L, et al. Exosome from adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates scar formation through microRNA-181a/SIRT1 axis. *Arch Biochem Biophys*. septiembre de 2023;746:109733.
  85. Song Y, You Y, Xu X, Lu J, Huang X, Zhang J, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Biopotiated Extracellular Matrix Hydrogels Accelerate Diabetic Wound Healing and Skin Regeneration. *Adv Sci*. el 15 de septiembre de 2023;10(30):2304023.
  86. Zhu Z, Zhang X, Hao H, Xu H, Shu J, Hou Q, et al. Exosomes Derived From Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Treat Cutaneous Nerve Damage and Promote Wound Healing. *Front Cell Neurosci* [Internet]. el 30 de junio de 2022 [citado el 23 de noviembre de 2024];16. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2022.913009/full>
  87. Rohani Ivani J, Mahdipour E. Adipose Tissue Versus Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles to Enhance the Healing of Acute Burns. *Regen Med*. el 1 de julio de 2021;16(7):629–41.
  88. Wang Y, Zhang Y, Li T, Shen K, Wang KJ, Tian C, et al. Adipose Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Promote Keratinocytes and Fibroblasts Embedded in Collagen/Platelet-Rich Plasma Scaffold and Accelerate Wound Healing. *Adv Mater*. octubre de 2023;35(40):2303642.
  89. Wei J tao, He T, Shen K, Xu Z gang, Han J tao, Yang X kang. Adipose stem cell-derived exosomes in the treatment of wound healing in preclinical animal models: a meta-analysis. *Burns Trauma*. el 4 de agosto de 2024;12:tkae025.
  90. Huang J, Xiong J, Yang L, Zhang J, Sun S, Liang Y. Cell-free exosome-laden scaffolds for tissue repair. *Nanoscale*. el 20 de mayo de 2021;13(19):8740–50.
  91. Pellon MA. Características moleculares y microanatómicas de la grasa y su aplicación en el tratamiento de quemaduras agudas y secuelas. *Cir Plástica Ibero-Latinoam*. 2020;46:53–62.
  92. Novoa-Herrán S. Retos y oportunidades en el estudio de vesículas extracelulares: contexto institucional a nivel mundial y situación actual en Colombia. *Biomédica*. el 22 de septiembre de 2021;41(3):5749–6589.
  93. Maravillas-Montero JL, Martínez-Cortés I, Maravillas-Montero JL, Martínez-Cortés I. Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas. *Rev Alerg México*. diciembre de 2017;64(4):463–76.
  94. Xiong Y, Lin Z, Bu P, Yu T, Endo Y, Zhou W, et al. A Whole-Course-Repair System Based on Neurogenesis-Angiogenesis Crosstalk and Macrophage Reprogramming Promotes Diabetic Wound Healing. *Adv Mater*. mayo de 2023;35(19):2212300.

95. Oneto P, Etulain J. PRP in wound healing applications. *Platelets*. el 17 de febrero de 2021;32(2):189–99.
96. Xiong Y, Chu X, Yu T, Knoedler S, Schroeter A, Lu L, et al. Reactive Oxygen Species-Scavenging Nanosystems in the Treatment of Diabetic Wounds. *Adv Healthc Mater*. octubre de 2023;12(25):2300779.
97. Manzoor T, Farooq N, Sharma A, Shiekh PA, Hassan A, Dar LA, et al. Exosomes in nanomedicine: a promising cell-free therapeutic intervention in burn wounds. *Stem Cell Res Ther*. el 9 de octubre de 2024;15(1):355.
98. Meng Z, Zhou D, Gao Y, Zeng M, Wang W. miRNA delivery for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. abril de 2018;129:308–18.
99. He D, Zheng J, Hu J, Chen J, Wei X. Long non-coding RNAs and pyroptosis. *Clin Chim Acta*. mayo de 2020;504:201–8.
100. Huang YA, Chan KCC, You ZH. Constructing prediction models from expression profiles for large scale lncRNA–miRNA interaction profiling. Hofacker I, editor. *Bioinformatics*. el 1 de marzo de 2018;34(5):812–9.
101. Gezer U, Özgür E, Cetinkaya M, Isin M, Dalay N. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes. *Cell Biol Int*. septiembre de 2014;38(9):1076–9.
102. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol*. enero de 2019;75–76:12–26.
103. Boya P, Codogno P, Rodriguez-Muela N. Autophagy in stem cells: repair, remodelling and metabolic reprogramming. *Development*. el 15 de febrero de 2018;145(4):dev146506.
104. Ren H, Zhao F, Zhang Q, Huang X, Wang Z. Autophagy and skin wound healing. *Burns Trauma*. el 1 de enero de 2022;10:tkac003.
105. Mijaljica D, Spada F, Klionsky DJ, Harrison IP. Autophagy is the key to making chronic wounds acute in skin wound healing. *Autophagy*. el 2 de septiembre de 2023;19(9):2578–84.
106. Condello M, Pellegrini E, Caraglia M, Meschini S. Targeting Autophagy to Overcome Human Diseases. *Int J Mol Sci*. el 8 de febrero de 2019;20(3):725.
107. Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther*. el 24 de enero de 2022;13(1):24.
108. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res Ther*. diciembre de 2019;10(1):94.
109. Zhang T, Wang XF, Wang ZC, Lou D, Fang QQ, Hu YY, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. *Biomed Pharmacother*. septiembre de 2020;129:110287.
110. Gibb AA, Lazaropoulos MP, Elrod JW. Myofibroblasts and Fibrosis: Mitochondrial and Metabolic Control of Cellular Differentiation. *Circ Res*. el 17 de julio de 2020;127(3):427–47.
111. Pakshir P, Noskovicova N, Lodyga M, Son DO, Schuster R, Goodwin A, et al. The myofibroblast at a glance. *J Cell Sci*. el 1 de julio de 2020;133(13):jcs227900.
112. Lee H, Jang Y. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. el 2 de marzo de 2018;19(3):711.
113. Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: *Plast Reconstr Surg*. febrero de 2010;125(2):557–68.
114. Targeting Sirtuin1 to treat aging-related tissue fibrosis: From prevention to therapy. *Pharmacol Ther*. el 1 de enero de 2022;229:107983.
115. Li Y, Zhang J, Shi J, Liu K, Wang X, Jia Y, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. *Stem Cell Res Ther*. el 31 de marzo de 2021;12(1):221.
116. Rivero Jiménez RA. Exosomas: terapia celular regenerativa libre de células. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. junio de 2020 [citado el 25 de noviembre de 2024];36(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-02892020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)