

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

***Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida***

**Stem Cell Regenera como técnica
emergente de activación ovárica:
revisión de la evidencia preclínica y
primeros ensayos clínicos**

Autor: Alejandra Megías Garrote

Tutor: Manuel Muñoz Cantero

Alcobendas, Septiembre 2025

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Activación in vitro (IVA)/Fragmentación ovárica para la activación folicular (OFFA)	6
1.2. Plasma Rico en Plaquetas (PRP) o Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF) ...	8
1.3. Trasplante Ovárico Autólogo de Células Madre (ASCOT)	9
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS	13
4. RESULTADOS	14
4.1. Protocolo de tratamiento	14
4.2. Resultados según la eficacia de la activación ovárica	15
4.3. Resultados según la eficacia de la movilización	16
4.4. Seguridad del tratamiento	17
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	20
7. BIBLIOGRAFÍA	21

ABREVIATURAS

AFC	Recuento de Folículos Antrales (Antral Follicle Count)
AMH	Hormona Antimülleriana
ASCOT	Autologous stem cell ovarian transplantation (Trasplante ovárico autólogo de células madre)
GOR	Reserva ovárica disminuida (Diminished Ovarian Reserve)
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
IOP	Insuficiencia Ovárica Prematura
IVA	In vitro Activation (Activación in vitro)
MSC	Mesenchymal Stem Cells (Células Madre Mesenquimales)
OFFA	Ovarian Fragmentation for Follicular Activation (Fragmentación ovárica para la activación folicular)
POR	Baja respuesta ovárica (Poor Ovarian Response)
PRGF	Plasma Rich Growth Factors (Plasma Rico en Factores de Crecimiento)
PRP	Plasma Rico en Plaquetas
SCFE-PRP	Stem Cell Factor- enriched Platelet Rich Plasma (Plasma Rico en Plaquetas enriquecido con factor de células madre)

RESUMEN

La insuficiencia ovárica prematura, la baja respuesta ovárica y la reserva ovárica disminuida constituyen retos significativos en reproducción asistida, al limitar la posibilidad de obtener ovocitos propios y reducir las tasas de embarazo. En las últimas décadas se han desarrollado diversas estrategias de activación ovárica, como la activación in vitro (IVA), la técnica OFFA, la aplicación de PRP y la técnica ASCOT, con el objetivo de restaurar la función folicular. En este contexto, surge la técnica *Stem Cell Regenera*, basada en la movilización de células madre hematopoyéticas mediante la aplicación personalizada de G-CSF, con una inyección intraovárica ecoguiada de PRP enriquecido en factores derivados de estas células madre.

El presente trabajo revisa la evidencia preclínica y analiza los resultados de un estudio clínico que incluyó a 145 pacientes con distintos grados de disfunción ovárica, tratadas con *Stem Cell Regenera*. Los principales hallazgos muestran que la técnica es capaz de inducir activación folicular en un porcentaje relevante de mujeres, con gestaciones espontáneas y tras FIV en algunos casos. Además, se observaron correlaciones entre la movilización hematopoyética y la respuesta ovárica, si bien los puntos de corte propuestos para CD34+ y leucocitos deben considerarse exploratorios. En cuanto a seguridad, no se registraron efectos adversos graves y las alteraciones hematológicas derivadas del G-CSF fueron transitorias, con normalización posterior en todas las pacientes.

Este estudio arrojó resultados prometedores, obtenidos en una población heterogénea, que refleja el contexto real de la práctica clínica. Sin embargo, la ausencia de grupo control y el seguimiento limitado a seis meses obligan a interpretar los hallazgos con cautela. Pese a ello, este trabajo sienta las bases para futuros ensayos clínicos controlados, orientados a confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de *Stem Cell Regenera* como estrategia emergente de activación ovárica.

ABSTRACT

Premature ovarian failure, poor ovarian response and diminished ovarian reserve are significant challenges in assisted reproduction, limiting the possibility of obtaining own oocytes and reducing pregnancy rates. Several ovarian activation strategies have been developed in recent decades, such as in vitro activation (IVA), the OFFA technique, the application of PRP and the ASCOT technique, with the aim of restoring follicular function. In this context, the Stem Cell Regenera technique arises, based on the mobilization of hematopoietic stem cells through the personalized application of G-CSF, with an ecoguided intraovarian injection of PRP enriched in factors derived from these stem cells.

The present work reviews preclinical evidence and analyzes the results of a clinical study that included 145 patients with different degrees of ovarian dysfunction, treated with Stem Cell Regenera. The main findings show that the technique is able to induce follicular activation in a significant percentage of women, with spontaneous pregnancies and after IVF in some cases. In addition, correlations were observed between hematopoietic mobilization and ovarian response, although the proposed cutoff points for CD34+ and leukocytes should be considered exploratory. Regarding safety, no serious adverse events were reported and the hematological alterations resulting from G-CSF were transient, with subsequent normalization in all patients.

This study yielded promising results, obtained in a heterogeneous population, which reflects the actual context of clinical practice. However, the absence of a control group and the limited six-month follow-up make it necessary to interpret the findings with caution. Nevertheless, this work lays the foundation for future controlled clinical trials aimed at confirming the long-term efficacy and safety of Stem Cell Regenera as an emerging ovarian activation strategy.

1. INTRODUCCIÓN

Desde su aparición, las técnicas de reproducción asistida han supuesto una solución para los problemas reproductivos de multitud de mujeres. Tanto es así, que se prevé que cada vez sean más las parejas, o incluso mujeres solteras, que acudan a estas técnicas para poder convertirse en padres. Esto se debe, en gran parte, a que en las últimas décadas se ha observado un incremento en la edad a la que las mujeres deciden ser madres por primera vez, a causa de la evolución de la situación socio-económica y la incorporación de las mujeres en el mundo laboral. Al retrasar el momento de buscar un bebé, las pacientes se encuentran con dificultad para concebir, asociada al envejecimiento del ovario.

A diferencia de lo que ocurre en el caso de los gametos masculinos, las mujeres constituyen el total de su reserva ovárica antes de su nacimiento. Así, con el paso de los años y ciclos menstruales esta reserva se va reduciendo, ya que muchos de estos ovocitos alcanzarán la ovulación, mientras que la mayoría irán degenerando. No solo eso, sino que es necesario destacar que, además de disminuir la reserva ovárica, con la edad también se produce un descenso en la calidad de los ovocitos, aumentando el riesgo de que estos presenten alteraciones genéticas. Como consecuencia, la probabilidad de lograr un embarazo espontáneo sano decrece con la edad materna, adquiriendo gran relevancia a partir de los 40 años, hasta la llegada de la menopausia, que normalmente tiene lugar en torno a los 50 años.

Es en estas ocasiones cuando muchas de las pacientes suelen recurrir a las diferentes técnicas de reproducción asistida que, a pesar de registrar resultados muy positivos, no son suficientes en casos donde las mujeres presentan una reserva ovárica más deficiente y/o no responden a la estimulación ovárica como se espera (1). Esto no siempre ocurre a edades tan avanzadas, sino que aproximadamente el 8% de las mujeres presentan menopausia precoz (de manera que esta se presenta en torno a sus 40-45 años o incluso antes), mientras que el 4% de las mujeres presentan insuficiencia ovárica prematura (IOP), caracterizada por la aparición de amenorrea, junto con otras manifestaciones propias de la menopausia, antes de alcanzar los 40 años, cuando en condiciones normales la mujer todavía estaría en edad fértil. La IOP puede presentarse por diversas causas, de manera que puede aparecer de forma espontánea, debido a alguna patología o síndrome asociado (trastornos genéticos, enfermedades autoinmunes o infecciones), o como resultado de recibir algún tratamiento oncológico.

Además de ser un indicador del descenso de la reserva ovárica, la insuficiencia ovárica prematura también puede ir acompañada de otras patologías a niveles óseos y cardiovasculares, propensión a desarrollar diabetes o hipogonadismo hipergonadotrópico. Por todo esto, en los últimos años, numerosas investigaciones se han enfocado en el diagnóstico precoz, con el objetivo de ofrecer un tratamiento rápido y eficaz a las pacientes, además de un asesoramiento detallado sobre cómo deberían proceder en caso de querer ser madres (2). Así, las mujeres podrán optar por alternativas como la vitrificación de ovocitos para preservar su fertilidad. Sin embargo, aún son muchas las pacientes que reciben su diagnóstico demasiado tarde, encontrándose con una reserva ovárica deteriorada que les impide obtener embriones sanos capaces de desarrollarse. Hasta hace poco, estas mujeres se veían en la necesidad de recurrir a la donación de ovocitos si querían ser madres, algo que generaba cierta disyuntiva, ya que muchas personas se oponen a esta opción por cuestiones éticas o religiosas principalmente. Así fue como distintos grupos de investigación comenzaron a plantear la posibilidad de rejuvenecer o reactivar el ovario como alternativa a la ovodonación, lo que podría “alargar” la vida fértil de las pacientes (3). Con este objetivo, se han desarrollado diferentes técnicas:

1.1. Activación In Vitro (IVA) / Fragmentación Ovárica para la Activación Folicular (OFFA)

La técnica de activación in vitro (IVA) tiene su fundamento en el funcionamiento de las vías de señalización implicadas en la activación folicular. Destaca la vía Hippo, que es la encargada de regular el desarrollo folicular, manteniendo en reposo al resto de folículos. Se ha demostrado que la fragmentación de la corteza ovárica interrumpe la acción de esta vía, provocando un aumento en el desarrollo y activación folicular. También hay que hablar de la vía PI3K-Akt, cuya estimulación ha dado resultados positivos en cuanto al crecimiento folicular, al igual que ocurre con la inhibición de PTEN, que al ser un supresor de tumores, cuando está activo actúa favoreciendo la apoptosis celular.

Así, la técnica de activación in vitro (IVA) se basa en la extracción de un fragmento de la corteza ovárica para poder reactivar in vitro los folículos que se encuentren en ella y que estos puedan llegar a convertirse en ovocitos maduros. Para llevarla a cabo, se divide la corteza ovárica extraída por laparoscopia en porciones de 1-2 mm², lo que permite que aumente la

polimerización de actina, interrumpiendo la señalización de Hippo y aumentando la proliferación celular. A continuación, se somete al tejido a un tratamiento con estimuladores de Akt e inhibidores de PTEN, que favorecen la recuperación de la actividad folicular inhibiendo la apoptosis celular. Tras esto, se reinserta el tejido en el ovario nuevamente por laparoscopia. Así, los diferentes ensayos clínicos realizados muestran unos resultados positivos en pacientes diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura y baja reserva ovárica.

Sin embargo, esta técnica presenta un gran inconveniente por el hecho de activar los folículos utilizando fármacos como los estimuladores de Akt o los inhibidores de PTEN, algunos de los cuales se conoce que pueden ser cancerígenos y cuya seguridad no está probada. Para evitar el uso de estas sustancias, se desarrolló una variante de la técnica, conocida como Drug free IVA o, más comúnmente, OFFA (fragmentación ovárica para la activación folicular) (4), en la que se va a omitir el uso de estos fármacos que sí se usaban en IVA, evitando así sus posibles efectos a largo plazo. Además, en esta nueva variante se va a realizar todo el procedimiento en una única intervención quirúrgica, haciendo que sea menos invasivo para las pacientes.

De esta forma, en el procedimiento de la técnica OFFA, al igual que en IVA, se somete a la paciente a una laparoscopia para extraer un fragmento de la corteza ovárica, que será fragmentado para promover la proliferación celular. Sin embargo, en la técnica OFFA las porciones obtenidas no se cultivan, sino que se vuelven a injertar en el mismo procedimiento quirúrgico, evitando así el contacto entre los folículos inmaduros y los fármacos, además de someter a la paciente a una segunda laparoscopia (5) . Los ensayos clínicos realizados en pacientes diagnosticadas con IOP muestran un aumento en el recuento de folículos antrales en el ovario tratado, además de arrojar datos esperanzadores del porcentaje de pacientes que consiguen ser madres tras someterse a un tratamiento de FIV (4). Además, se ha concluido que la eficacia de la técnica OFFA destaca en mujeres jóvenes con una reserva ovárica reducida, donde se ha observado una mejora notable de los valores de AFC y ovocitos maduros obtenidos tras estimulación ovárica (6).

1.2. Plasma Rico en Plaquetas (PRP) o Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)

Los tratamientos que utilizan plasma rico en plaquetas (PRP) no surgieron con el objetivo de recuperar la función ovárica, sino que ya se utilizaban en distintos campos de la medicina, como la dermatología o la odontología. Esto se debe a que los gránulos alfa de las plaquetas contienen elevadas concentraciones de factores de crecimiento, destacando: el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento insulínico (IGF-1), el factor de angiogénesis derivado de plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento plaquetario 4 (PF-4), el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF), factor de crecimiento de fibroblasto primario (bFGF) y factores de crecimiento transformantes (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3). No solo eso, sino que también contienen citocinas (que facilitan la comunicación intercelular), proteínas y hormonas. Todos estos elementos tienen un papel importante en la restauración de tejidos, procesos antiinflamatorios, angiogénesis y en la migración y diferenciación celular, principalmente (6).

Esta técnica consiste en realizar una extracción de sangre a la propia paciente, que será centrifugada para separar el plasma enriquecido en plaquetas del resto de componentes de la sangre y para activar la liberación de los factores de crecimiento de las plaquetas. Así, una vez terminado el proceso, se introduce este plasma rico en plaquetas en el ovario de las pacientes por vía vaginal y se las somete a un seguimiento posterior para valorar los efectos del tratamiento (7). Diversos estudios han concluido que el uso de PRP en mujeres diagnosticadas con IOP ha llevado a la activación de folículos existentes, presentando además cierta mejora en los parámetros de la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (AFC). De esta forma, se han registrado numerosos embarazos tras el PRP al someterse a técnicas de reproducción asistida e incluso algunos de concepción espontánea (3). No solo eso, sino que además, diversos estudios han concluido que en las pacientes sometidas a PRP se observa una mejora del número y la calidad de los ovocitos que se recuperan tras estimulación ovárica, por lo que se registran mejores datos de maduración (6).

1.3. Trasplante Ovárico Autólogo de Células Madre (ASCOT)

En las últimas décadas, las células madre han sido el foco de muchas investigaciones en el ámbito médico, llegando a convertirse en un elemento clave de numerosos tratamientos contra enfermedades de distintos tipos (8). Tanto es así, que su uso ha alcanzado a la medicina reproductiva, siendo analizado su efecto en la recuperación de la función ovárica de mujeres menopáusicas o diagnosticadas con IOP, para lograr prolongar su vida fértil (9). El potencial de las células madre en reproducción asistida comenzó a adquirir mayor relevancia cuando descubrieron accidentalmente que algunas mujeres diagnosticadas con cáncer habían recuperado una función ovárica normal tras ser sometidas a un trasplante de médula ósea como parte del tratamiento contra su enfermedad, llegando a lograr embarazos de forma natural (10).

De los distintos tipos de células madre existentes, son las células madre mesenquimales (MSC) las que se emplean en la restauración de la función ovárica. Las MSC se encuentran en la médula ósea, el cordón umbilical, la placenta, el tejido conectivo, la sangre periférica e incluso la sangre menstrual, (8) siendo las células madre más fáciles de obtener a partir de métodos poco invasivos.

Las investigaciones realizadas apuntan a que la activación de los folículos primordiales en estos casos se debe al efecto paracrino de las células madre, además de su capacidad para liberar citoquinas y factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento endotelial vascular, principalmente) que promueven la proliferación celular, evitan la apoptosis, favorecen la angiogénesis y restablecen el entorno ovárico.

Desde los primeros estudios realizados en ratones, se han propuesto varios procedimientos para llevar a cabo esta técnica. Inicialmente, se extraían mediante punción las células madre de la médula ósea desde la cresta ilíaca, o también se obtenían las células madre de tejido adiposo. De una forma u otra, estos son procedimientos invasivos, que requieren de anestesia para llevarlos a cabo. Estas células madre eran tratadas y cultivadas en el laboratorio para aumentar la población antes de hacerlas llegar hasta el ovario de la paciente (9). Tras el cultivo, las MSC se introducían en el ovario mediante punción o inyección intraovárica guiada por ecografía transvaginal o laparoscopia, generalmente.

De forma posterior, surgió la posibilidad de sustituir este método por la infusión de las células madre en la arteria ovárica a través de un cateterismo (11). Sin embargo, los inconvenientes seguían siendo los mismos, ya que los procedimientos utilizados para reintroducir las MSC en las pacientes eran invasivos y solían necesitar que las mujeres pasaran por dos procedimientos quirúrgicos, uno para extraer las células y otro para inyectarlas en el ovario. Esto llevó a proponer algunas alternativas menos invasivas, como la utilización de las células madre obtenidas de la menstruación (8) o la movilización de las células madre. Este último es un procedimiento que se lleva a cabo sin necesidad de cirugías ni cultivos celulares y, por lo tanto, mucho menos invasivo que los anteriores. En este caso, se utiliza un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), como fármaco que promueve la liberación de las células madre al torrente sanguíneo, por donde circulan hasta el ovario afectado (9).

A medida que los estudios sobre esta técnica fueron avanzando con la búsqueda de procedimientos menos invasivos, se comenzaron a proponer nuevos enfoques. Uno de los más destacados es la técnica denominada 4-step ASCOT. Esta técnica está basada en la premisa de que los factores de crecimiento liberados por las plaquetas, combinados con aquellos producidos por las células madre han dado resultados muy positivos, tanto en ratones como en humanos, en lo que a la regeneración y reactivación ovárica se refiere. Así, surgió la técnica 4-step ASCOT que, como su propio nombre indica, se desarrolló en cuatro pasos:

1. En primer lugar, se lleva a cabo la movilización de las células madre de la médula ósea hasta la sangre periférica mediante G-CSF, con el objetivo de enriquecer el plasma en factores secretados por estas células.
2. Tras esto, es necesario alcanzar una elevada concentración plaquetaria a partir de la sangre extraída a la propia paciente.
3. A continuación, se activan las plaquetas para inducir la liberación de factores de crecimiento adicionales.
4. Por último, se lleva a cabo la inyección directa del plasma enriquecido en el ovario.

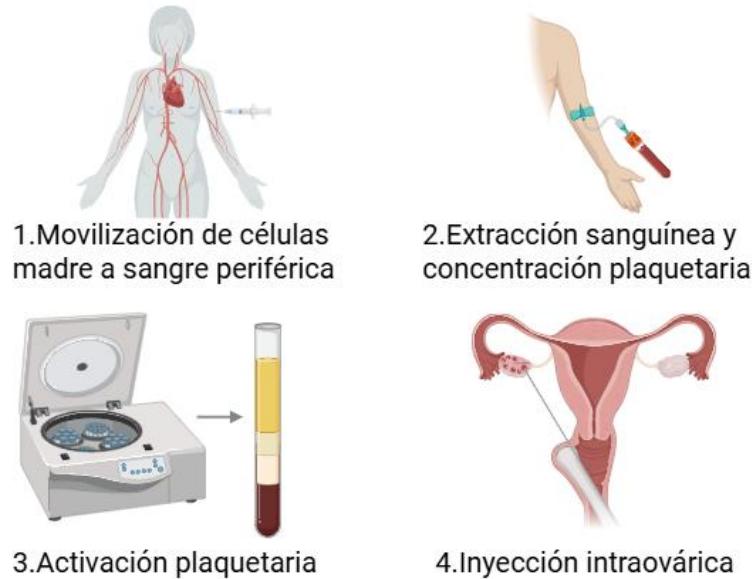


Figura 1. Procedimiento 4-step ASCOT.

En el estudio que llevaron a cabo Buigues et al., se manifiesta la diferencia entre el proteoma plasmático de las pacientes antes y después de someterse a esta técnica, comprobando que sus valores tras recibir el tratamiento se asemejan mucho más a los de las mujeres normorespondedoras. Aunque estos hallazgos han aportado una nueva visión bastante optimista de la recuperación de la función folicular, sigue siendo necesario que se realicen más estudios que confirmen su eficacia clínica. Sin embargo, lo que se conoce hasta ahora sobre la técnica 4-step ASCOT ha sido suficiente para sentar las bases del tratamiento *Stem Cell Regenera*, que combina la movilización de las células madre hematopoyéticas mediante un tratamiento personalizado de G-CSF con la inyección intraovárica de PRP enriquecido en factores derivados de estas células madre. Así, *Stem Cell Regenera* surge como un tratamiento estandarizado, individualizado y más aplicable a la práctica clínica, siendo esta la técnica en la que se va a centrar este trabajo (12).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión exhaustiva de la evidencia preclínica existente y, a partir de esta, analizar el tratamiento *Stem Cell Regenera* como nueva alternativa para la activación ovárica en mujeres con una reserva ovárica deteriorada, diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura (IOP), baja respuesta ovárica (POR) o reserva ovárica disminuida (DOR). Así, se pretende evaluar la eficacia y seguridad de esta técnica, además de destacar los avances que presenta frente a otras técnicas de rejuvenecimiento ovárico desarrolladas hasta la fecha.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo sobre *Stem Cell Regenera* como técnica emergente de activación ovárica, revisión de la evidencia preclínica y primeros ensayos clínicos, se ha desarrollado a partir de una búsqueda exhaustiva de distintas fuentes bibliográficas, principalmente en bases de datos como ScienceDirect o Pubmed, así como en las páginas web de las clínicas de fertilidad más destacadas del país. Esta búsqueda ha sido realizada tanto en español, como en inglés, lo que ha permitido seleccionar los artículos más relevantes en todo el mundo.

Para ello se han utilizado palabras clave como: “*platelet rich plasma*”, “*autologous stem cell*”, “*follicular activation*”, “*stem cells*”, “*premature ovarian insufficiency*”, “*poor responder*”.

En cuanto a los criterios de inclusión, esta revisión bibliográfica recoge tanto investigaciones experimentales, como estudios clínicos. Por otra parte, han sido excluidos artículos de revisión y publicaciones con más de 10 años de antigüedad, con el objetivo de ofrecer la información más actualizada posible.

4. RESULTADOS

El primer ensayo clínico basado en la aplicación del tratamiento de *Stem Cell Regenera* fue un estudio retrospectivo observacional realizado por Santamaría et al. (2025) entre 2023 y 2024. Para llevarlo a cabo, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron a las pacientes con el objetivo de homogeneizar los resultados obtenidos. Así, pudieron participar en el estudio las mujeres de entre 18 y 50 años con un diagnóstico de reserva ovárica disminuida, insuficiencia ovárica prematura y baja respuesta ovárica, según las definiciones que establecen la ESHRE y POSEIDON para cada una de ellas. Además, fueron excluidas aquellas pacientes que presentaran serologías positivas, cirugías previas, anomalías incompatibles con el tratamiento y/o endometriosis clínica. Por lo tanto, a pesar de que al inicio se consideraron 265 mujeres, el estudio se llevó a cabo con una cohorte final de 145 pacientes de entre 26 y 44 años que cumplieron los criterios de inclusión y se mantuvieron en el estudio hasta la finalización del mismo (12).

4.1. Protocolo de tratamiento

El procedimiento *Stem Cell Regenera* se basa en la movilización de células madre hematopoyéticas mediante la administración personalizada de un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), con una posterior obtención y activación del plasma rico en plaquetas enriquecido con factores derivados de las células madre. El procedimiento finaliza con la inyección intraovárica de este plasma bajo un control ecográfico transvaginal:

- I. Durante los 4 primeros días del tratamiento, se suministra a la paciente G-CSF en dosis que se irán ajustando individualmente teniendo en cuenta la masa corporal y algunos parámetros hematológicos, para así poder optimizar la concentración de células madre CD34+ (células que promueven la regeneración de tejidos y la angiogénesis) obtenidas posteriormente en la sangre periférica.
- II. Al quinto día se realizó un recuento de células madre y se extrajo sangre periférica de cada una de las pacientes para preparar el plasma rico en plaquetas enriquecido en factores derivados de células madre (SCFE-PRP). Para obtener este plasma, se utilizó el kit de Endoret, lo que estandarizó el protocolo. Así, la muestra obtenida se inyectó

en cantidades entre 3,6-8 mL en los dos ovarios de cada paciente mediante un procedimiento ecoguiado (12).

4.2. Resultados según la eficacia de la activación ovárica

Para valorar los resultados obtenidos tras el tratamiento, se tuvieron en cuenta las tasas de activación ovárica, que se midieron a partir de dos parámetros: Los valores de la hormona antimülleriana y el recuento de folículos antrales. Por este motivo, se midieron ambos parámetros antes y después de aplicar el tratamiento, de manera que se consideró que la activación ovocitaria se realizó con éxito cuando el AFC aumentó en 3 o más folículos entre ambas mediciones y/o cuando se produjo un aumento de los niveles de AMH de al menos el 20%. Con esta premisa, se llevó a cabo un recuento de las pacientes que cumplieron con estos requisitos, siendo un 68,28% de las mujeres las que, por tanto, habían logrado una recuperación de la actividad folicular tras el tratamiento.

No solo eso, sino que la eficacia del tratamiento se valoró también teniendo en cuenta la tasa de embarazo registrada, que fue, en el caso de los embarazos espontáneos, de un 7,07% de las pacientes que consiguieron la activación ovocitaria, mientras que un 14,14% lograron quedar embarazadas tras un tratamiento de FIV, teniendo lugar la mayoría entre los 3 y los 6 meses posteriores al tratamiento. Además, se comprobó que, de las pacientes que no recuperaron la función ovocitaria, ninguna consiguió quedar embarazada.

Tabla 1. Resultados de la eficacia del tratamiento *Stem Cell Regenera*.

Tasas de activación ovárica y gestación.

Activación ovocitaria	SI	NO
Pacientes	99 (68,28%)	46 (31,72%)
Gestación espontánea (%)	7,07	0
Gestación tras FIV (%)	14,14	0

Para poder comparar la efectividad del tratamiento en las distintas pacientes, estas fueron divididas en grupos según su edad (mayores o menores de 40 años) y su diagnóstico inicial (DOR, POR o IOP). Se observó que no había diferencias significativas entre los resultados obtenidos de los distintos grupos de estudio (12).

4.3. Resultados según la eficacia de la movilización

Para determinar la eficacia de la movilización tras la aplicación del G-CSF, se han tomado como referencia los valores de células madre CD34+ encontrados en la sangre periférica, junto con el aumento observado en los niveles de leucocitos. Así, se obtuvieron unos valores de CD34+ levemente mayores en el caso de las mujeres que habían conseguido la activación ovocitaria, frente a las que no lo lograron, lo que permitió establecer una correlación positiva entre la obtención de unos niveles mayores de células CD34+ y el restablecimiento de la función ovocitaria. Esto indica que el éxito de la movilización de células madre a partir de G-CSF es un factor determinante en la restauración de la actividad folicular tras el procedimiento.

Otro indicativo del éxito del rescate folicular es el aumento de la concentración leucocitaria que se observó en las mujeres que habían respondido favorablemente al tratamiento. Así, se establece también una correlación positiva entre estos parámetros, por lo que la concentración de leucocitos puede ser un marcador pronóstico de gran fiabilidad de la respuesta que tienen las pacientes al tratamiento.

Hay que destacar que no se observaron diferencias significativas en el recuento de células CD34+, ni en la concentración de leucocitos observada tras la movilización provocada por G-CSF, entre los distintos grupos en los que se dividieron las pacientes de este estudio (según su edad y diagnóstico inicial), aunque sí se encontró una mayor activación ovárica en aquellas de menor edad.

Por otra parte, como parte del estudio, se analizaron los valores de CD34+ y de leucocitos recogidos de las distintas pacientes para determinar un punto de corte que sea un indicador del éxito del tratamiento. En el caso del recuento de leucocitos, el estudio refleja que la activación ovocitaria tiene lugar con mayor probabilidad a partir de 33.340 leucocitos/mm³. Por otra parte, se estimó que 5248,8 CD34+/mm³ es el punto de corte que se corresponde con una

mayor tasa de recuperación de la actividad ovocitaria. Sin embargo, es necesario que se realicen más estudios para confirmar este último parámetro, ya que según los datos estadísticos obtenidos, no se puede asegurar con total certeza que sea ese el punto de corte que permita pronosticar la restauración de la función ovárica (12).

4.4. Seguridad del tratamiento

Desde el inicio de la movilización de las células madre mediante G-CSF, se realizó un seguimiento diario a las pacientes hasta el día en que fueron sometidas a la inyección intraovárica del plasma enriquecido con factores derivados de células madre (Día 5). Esto posibilitó que el tratamiento se llevara a cabo de forma personalizada, ajustando la dosis que recibía diariamente cada una de las pacientes según su recuento leucocitario y teniendo en cuenta los síntomas que presentaban. Al finalizar el procedimiento, se comprobó que los síntomas moderados o graves aparecieron en un bajo porcentaje de mujeres, entendiendo estos como síntomas que requieren de medicación para el dolor o incluso del cese del procedimiento. Por otra parte, la mayoría de las pacientes no manifestaron síntomas o estos fueron leves. Hay que destacar que con el paso de los días, el porcentaje de pacientes que presentó síntomas era mayor, aunque generalmente eran leves. Además, en el seguimiento que se realizó a las pacientes tras la inyección intraovárica (hasta 6 meses) ninguna de ellas manifestó complicaciones graves asociadas al tratamiento.

El hecho de personalizar las dosis de G-CSF suministradas a las pacientes en los distintos días no solo tiene como objetivo minimizar los riesgos y síntomas de la paciente, sino también tratar de conseguir una movilización adecuada de células madre que permita llevar a cabo la segunda parte del tratamiento de forma óptima. En este estudio, se observó que al finalizar el procedimiento de movilización de las células madre, las pacientes presentaron una concentración hematológica normalizada, lo que confirmaría que el tratamiento *Stem Cell Regenera* no produjo alteraciones hematológicas más allá de las generadas durante los días en los que se les aplicó G-CSF (12).

5. DISCUSIÓN

A pesar de que el estudio realizado por Santamaría et al. (2025) es actualmente el único publicado sobre el efecto del tratamiento *Stem Cell Regenera* en la activación de ovocitos, sus resultados han demostrado un gran avance en la recuperación de la actividad folicular de pacientes diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura, baja respuesta ovárica o reserva ovárica disminuida. Se ha comprobado que la movilización de células madre mediante un factor estimulante de colonias de granulocitos, seguida de la inyección intraovárica de PRP enriquecido en factores derivados de dichas células, puede inducir cambios positivos en la función ovárica. Concretamente, se observó una mejora relevante en los marcadores de reserva ovárica, como el recuento de folículos antrales y los niveles de hormona antimülleriana. Además, este procedimiento logró desembocar en embarazos, tanto de manera espontánea como tras tratamientos de FIV.

Stem Cell Regenera ha surgido como una nueva alternativa a las técnicas de rejuvenecimiento ovárico existentes hasta la fecha: IVA (y su variante sin fármacos OFFA), PRP y ASCOT. Así, ha permitido combinar los avances registrados en las técnicas anteriores, creando un protocolo simplificado, individualizado, estandarizado y aplicable en la práctica clínica habitual, que además busca reducir la invasividad y las limitaciones encontradas en las técnicas iniciales.

Este estudio se realizó finalmente en un grupo de 145 mujeres, un tamaño de muestra amplio que ha permitido obtener resultados sólidos. Además, la heterogeneidad de la población incluida, refleja el escenario real de la práctica clínica. En este sentido, la muestra analizada aporta información de gran valor sobre la posible aplicabilidad de la técnica a distintos subgrupos. No obstante, la ausencia de un grupo control constituye una limitación metodológica fundamental ya que dificulta atribuir los cambios observados exclusivamente a la intervención. Sin una comparación directa, no puede descartarse que parte de la mejoría en los parámetros ováricos responda a variaciones espontáneas, efectos placebo o a la evolución natural en determinadas pacientes.

Del mismo modo, la falta de seguimiento a largo plazo limita la interpretación de los hallazgos. En este estudio, únicamente se dispone de datos hasta los seis meses posteriores al procedimiento, lo que impide conocer si los efectos descritos se mantienen en el tiempo y,

especialmente, si se traducen en tasas de recién nacido vivo y en la ausencia de efectos secundarios o síntomas que comprometan la seguridad del tratamiento. Estas limitaciones obligan a interpretar los resultados con cautela y subrayan la necesidad de diseñar ensayos clínicos controlados con un seguimiento a largo plazo, que permitan confirmar el verdadero impacto clínico, además de la eficacia y seguridad de la técnica.

No obstante, los datos recogidos de los 6 meses de seguimiento a las pacientes, demostraron que *Stem Cell Regenera* es un tratamiento eficaz en todos los subgrupos analizados (según edad y diagnóstico), no encontrando diferencias significativas en la distribución de CD34+ o en el recuento leucocitario entre las pacientes de los distintos grupos. Sin embargo, sí que se observó una mayor probabilidad de restaurar la función ovárica en las pacientes más jóvenes, lo que indica que, aunque la capacidad de movilización inducida por G-CSF es similar, la capacidad del ovario para responder parece ser mayor en edades más tempranas.

En cuanto a la predicción del éxito del tratamiento, en el estudio se han analizado los puntos de corte de concentración de leucocitos y de CD34+, arrojando valores de 33340 leucocitos/mm³ y de 5248,8 CD34+/mm³. Ahora bien, los resultados estadísticos obtenidos indican que no se pueden establecer como indicadores de éxito clínico definitivos, por lo que será necesario profundizar en estos hallazgos en futuras investigaciones.

Por otra parte, hay que destacar que todo este procedimiento se llevó a cabo sin causar síntomas graves en ninguna de las pacientes, ni durante la aplicación del tratamiento, ni en los meses posteriores. Además, se confirmó que todas las pacientes presentaron normalización hematológica posterior, lo que hace que este tratamiento muestre una relación beneficio-riesgo prometedora.

En definitiva, este trabajo supone un enlace entre la evidencia preclínica y la aplicación clínica de estrategias regenerativas en el ámbito de la reproducción asistida, demostrando el éxito del tratamiento en entornos clínicos reales. Así, *Stem Cell Regenera* representa un paso adelante en la reactivación ovárica y abre la posibilidad a la personalización de este procedimiento según perfiles clínicos y biológicos de las pacientes.

6. CONCLUSIONES

- El estudio analizado demuestra que el tratamiento *Stem Cell Regenera* es factible y seguro, constituyendo una alternativa prometedora para mujeres con insuficiencia ovárica prematura, baja respuesta o reserva ovárica disminuida, que actualmente cuentan con opciones terapéuticas muy limitadas.
- La combinación de movilización de células madre mediante G-CSF y la inyección intraovárica de SCFE-PRP logra inducir activación folicular en casi un 70% de las pacientes, confirmando la labor de las células madre en la reactivación ovárica. Además, se han registrado embarazos en las pacientes sometidas a *Stem Cell Regenera*.
- La movilización de células madre CD34+ a partir de la aplicación de G-CSF se realizó con éxito en todas las pacientes de los distintos subgrupos. Además, se ha demostrado que el tratamiento es seguro, ya que no se registraron efectos adversos graves y las pacientes recuperaron sus valores hematológicos normales tras la intervención.
- La heterogeneidad de la población estudiada refleja fielmente el contexto real de la práctica clínica, aportando información valiosa sobre la aplicabilidad de la técnica en diferentes subgrupos de pacientes.
- En conjunto, los hallazgos disponibles tras este estudio posicionan a *Stem Cell Regenera* como una técnica prometedora, aunque todavía en fase preliminar. Estudios futuros deberían centrarse en validar estos resultados y explorar el valor real de los biomarcadores hematológicos como predictores de respuesta. Asimismo, será necesario evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Grosbois J, Devos M, Demeestere I. Implications of nonphysiological ovarian primordial follicle activation for fertility preservation. *Endocrine Reviews*. 2020;41(2):151-67.
2. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2023;29(3):327-46.
3. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Yildirim Kopuk S, Scott RT, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10211-22.
4. Díaz-García C, Herraiz S, Pamplona L, Subirá J, Soriano MJ, Simon C, et al. Follicular activation in women previously diagnosed with poor ovarian response: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2022;117(4):747-55.
5. Ferreri J, Méndez M, Calafell JM, Fábregues F. Long-term outcome of ovarian function after drug-free in vitro activation (IVA) in primary ovarian insufficiency patient. *J Bras Reprod Assist*. 2021;25(2):318-20.
6. Pellicer N, Cozzolino M, Esar Diaz-García C, Galliano D, Cobo A, Pellicer A, et al. Ovarian rescue in women with premature ovarian insufficiency: facts and fiction. *Reproductive Biomedicine Online*. 2023;46(3):543-61.
7. Ulin M, Cetin E, Hobeika E, Chugh RM, Park HS, Esfandyari S, et al. Human Mesenchymal Stem Cell Therapy and Other Novel Treatment Approaches for Premature Ovarian Insufficiency. *Reproductive Sciences*. 2021;28(6):1688-96.
8. Hu HQ, Xin XY, Zhu YT, Fan RW, Zhang HL, Ye Y, et al. Application of mesenchymal stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: Recent advances from mechanisms to therapeutics. *World Journal of Stem Cells*. 2024;16(1):1-6.

9. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gómez-Seguí I, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. 2018;110(3):496-505.e1.
10. Veitia RA, Gluckman E, Fellous M, Soulier J. Recovery of Female Fertility After Chemotherapy, Irradiation, and Bone Marrow Allograft: Further Evidence Against Massive Oocyte Regeneration by Bone Marrow-Derived Germline Stem Cells. *Stem Cells*. 2007;25(5):1334–5.
11. Editorial Committee IVI Blog. Hope for women with premature ovarian failure [Internet]. IVI UK. IVI; 2020 [cited 2025 August 25]. Available from: <https://www.ivi.uk/blog/hope-for-women-with-premature-ovarian-failure/>
12. Santamaría A, Ballester A, Muñoz M. Enhancing oocyte activation in women with ovarian failure: clinical outcomes of the Stem Cell Regenera study using G-CSF mobilization of peripheral blood stem cells and intraovarian injection of stem cell factor-enriched platelet rich plasma in real-world-practice. *Aging* (Albany NY). 2025;17(6):1571–80.