

Nota de clase

Uso de células madre mesenquimales en el tratamiento de pacientes con traumatismo múltiple.

Use of mesenchymal stem cells in the treatment of patients with multiple trauma.

Felipe Escobar-Puyo^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Felipe Escobar Puyo

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0007-0796-7993>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: felipe.escobarp@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de diciembre de 2025.

ACEPTADO: 26 de marzo de 2026.

RESUMEN

Hoy en día, el politraumatismo sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y discapacidad, debido fundamentalmente a la respuesta fisiopatológica que desencadena, caracterizada por inflamación sistémica, activación del complemento, coagulopatía y disfunción multiorgánica. Las opciones de tratamiento para estas condiciones continúan siendo limitadas, motivo por el cual las células madre mesenquimales (MSCs, por sus siglas en inglés) han surgido como una alternativa biológica capaz de modular la respuesta sistémica frente al politraumatismo. Esta revisión analizó la evidencia disponible sobre los fundamentos biológicos de las MSCs, su comportamiento en el politraumatismo y los mecanismos mediante los cuales estas células podrían contribuir a la reparación tisular y a la modulación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Asimismo, se identificaron aplicaciones clínicas relevantes en ortopedia y traumatología, junto con limitaciones asociadas a la heterogeneidad celular, el microambiente inflamatorio postraumático, la vía de administración y la falta de estandarización terapéutica. En conjunto, las MSCs representan una estrategia prometedora, aunque aún de carácter experimental.

Palabras clave: Traumatismo múltiple, células madre mesenquimatosas, regeneración ósea, mediadores de inflamación, heridas y lesiones.

ABSTRACT

Nowadays, polytrauma remains one of the leading causes of mortality and disability, fundamentally due to the pathophysiological response it triggers, characterized by systemic inflammation, complement activation, coagulopathy, and multiorgan dysfunction. Treatment options for these conditions remain limited, which is why mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as a biological alternative capable of modulating the systemic response to polytrauma. This review analyzed the available evidence on the biological rationale of MSCs, their behavior in polytrauma, and the mechanisms through which these cells could contribute to tissue repair and the modulation of systemic inflammatory response syndrome. Likewise, relevant clinical applications in orthopedics and traumatology were identified, along with limitations associated with cellular heterogeneity, the post-traumatic inflammatory microenvironment, the route of administration, and the lack of therapeutic standardization. Overall, MSCs represent a promising, albeit still experimental, strategy.

Key words: Multiple trauma, mesenchymal stem cells, bone regeneration, inflammation mediators, wounds and injuries.

Escobar-Puyo F. Uso de células madre mesenquimales en el tratamiento de pacientes con traumatismo múltiple. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(3):122-127.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El politrauma es una de las manifestaciones más complejas de la traumatología; tradicionalmente, el término “politraumatizado” o «politrauma» se ha utilizado para referirse a pacientes con múltiples lesiones que superan ciertos umbrales de severidad, como el *Injury Severity Score* (ISS) ≥ 16 o criterios establecidos por otros consensos internacionales similares.¹ Sin embargo, históricamente, el término ha carecido de una definición universalmente aceptada, esto por las diferencias marcadas entre la literatura europea; por esta razón el término «politrauma» debería incluir al menos dos regiones anatómicas con lesiones de AIS (*Abbreviated Injury Scale*) ≥ 3 y al menos uno de los siguientes criterios: hipotensión, coagulopatía, acidosis, edad avanzada o necesidad de soporte vital intensivo.²

Aunque los avances en atención quirúrgica, prehospitalaria e intensiva permiten una disminución en la mortalidad de pacientes admitidos por politrauma, esta condición sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad, especialmente en población joven.^{1,3} Diferentes estudios epidemiológicos demuestran que el politrauma representa entre el 25% y 30% de los ingresos por trauma severo (ISS > 15), con tasas de mortalidad que están entre el 12% y 22%, dependiendo de la región y el acceso a recursos hospitalarios.^{4,5}

Indagando en los posibles tratamientos, el uso de células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) emerge como una estrategia para la regeneración de tejidos y modulación de la respuesta inflamatoria en múltiples contextos de daño tisular grave.⁹ Lo que destaca a las MSC es su capacidad de diferenciación pluripotente hacia osteoblastos, condrocitos, mioblastos y fibroblastos, además de tener propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiapoptóticas.⁶⁻⁸ En el contexto de politrauma, la aplicación de MSC podría responder tanto a la necesidad de reparar daños multifocales (óseos, tisulares, vasculares), al igual que la de moderar la respuesta del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o la disfunción multiorgánica que frecuentemente acompaña a estos pacientes.^{9,10}

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES

Las células madre mesenquimales (MSC) son células adultas multipotentes que se pueden encontrar en diferentes tejidos, como la médula ósea, tejido adiposo, sinovia, músculo y cordón umbilical, donde cada tejido tiene variaciones en su abundancia: el tejido adiposo puede aportar hasta cientos de veces más MSC por unidad de volumen que la médula ósea.^{11,12} Cabe resaltar que las MSC neonatales, como pueden ser las derivadas del cordón umbilical, presentan una mayor proliferación y una menor tendencia a la senescencia, lo que amplía su interés terapéutico.¹³⁻¹⁵

Los criterios para identificar estas células son establecidos por la *International Society for Cellular Therapy* (ISCT), que las define con características que incluyen la adherencia al plástico durante condiciones de cultivo estándares, expresión positiva de los marcadores CD73, CD90 y CD105 y no expresión de CD34, CD45, CD14, HLA-DR, CD11b o CD19, y la capacidad de diferenciación hacia linajes osteogénico, condrogénico y adipogénico.^{6,18}

Estos estándares ayudan a diferenciar las MSC de otras células, favoreciendo la reproducibilidad experimental.¹⁸ Dentro de su nicho fisiológico (regiones perivasculares), las MSC cumplen un papel clave en la reparación tisular a través de la liberación de factores tróficos, como el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), la interleucina 10 (IL-10) y la prostaglandina E2, los cuales regulan la inflamación, promueven la angiogénesis y reducen la apoptosis celular.¹⁹ Por su naturaleza basada en señales paracrinas, las MSC se pueden considerar como “*medicinal signaling cells*” más que como células diferenciadoras, debido a que sus efectos terapéuticos provienen principalmente de su capacidad de modificar el microambiente y no de su integración directa en los tejidos.^{13,20-22} Además, las MSC tienen un gran efecto inmunomodulador, lo que les permite inhibir la proliferación linfocitaria, modulando células citolíticas naturales (NK) y promoviendo la transición de macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio M2.²³ Adicionalmente, ayudan a reducir la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IFN- γ , mejorando el entorno para la reparación tisular.²⁴

Cabe resaltar que las diferencias biológicas entre las MSC, sea su origen, edad del donante y condiciones de cultivo, influyen en su comportamiento: las de la médula ósea tienden a mostrar mayor potencial osteogénico, mientras que las adiposas presentan mayor capacidad de expansión y secreción de factores antiapoptóticos y angiogénicos.²⁵ Pese a esta heterogeneidad, todas comparten un perfil central de multipotencia y regulación del microambiente, lo que sustenta su relevancia en estrategias regenerativas aplicables al trauma y a la ortopedia.⁶

RESPUESTA FISIOPATOLÓGICA EN EL PACIENTE POLITRAUMATIZADO

Cuando se trata de politrauma, uno de los mayores retos es la respuesta sistémica compleja que excede la suma de las lesiones individuales; esta desencadena una agresión global que compromete múltiples órganos y sistemas.¹ Tras el impacto inicial, el organismo activa mecanismos neuroendocrinos, inflamatorios, coagulativos y metabólicos que buscan preservar la homeostasis, pero que pueden volverse patológicos cuando la magnitud del daño supera la capacidad regulatoria.²⁶

En la fase temprana, el daño tisular libera grandes cantidades

de patrones moleculares asociados a daño (DAMP) que se unen a receptores de reconocimiento de patrones e inducen una respuesta inflamatoria amplificada, caracterizada por un aumento de citocinas como IL-1 β , IL-6 y TNF- α .²⁷ Esta activación se traduce clínicamente en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), que puede afectar incluso tejidos no lesionados directamente.^{28,29}

Al mismo tiempo, en casos de lesión severa se induce una activación masiva del complemento, generando niveles elevados de C3a y C5a que, por consiguiente, contribuyen a la vasodilatación, reclutamiento celular, permeabilidad endotelial y disfunción de barreras tisulares.²⁷ Al momento de esta hiperactivación se puede progresar hacia coagulopatía inducida por trauma, un estado en el cual hay consumo de factores, hipoperfusión y alteraciones en la fibrinólisis, lo cual empeora la respuesta inmune inicial y aumenta la vulnerabilidad del paciente ante complicaciones sistémicas.³⁰

Otra de las complicaciones que se presentan con el politrauma son las alteraciones hemodinámicas tempranas: hipovolemia, hipotensión y acidosis por hipoperfusión, las cuales agravan el daño endotelial y perpetúan la inflamación, generando un círculo vicioso que puede conducir a disfunción microvascular, hipoxia tisular y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).³¹ Adicionalmente, el politrauma con frecuencia produce un “segundo golpe”, resultado de intervenciones quirúrgicas o infecciones subsecuentes que de nuevo amplifican la respuesta inmune inicial y aumentan la vulnerabilidad del paciente a complicaciones sistémicas.^{28,32}

La relevancia fisiopatológica para el uso de células madre mesenquimales es clara: la regulación de la combinación inflamatoria, activación aberrante del complemento, disfunción endotelial, hipoxia, alteración de barreras tisulares y coagulopatía crean un microambiente hostil donde las MSC podrían ejercer efectos inmunomoduladores, proangiogénicos y de reparación tisular.²⁹ A su vez, estas mismas alteraciones pueden afectar negativamente su supervivencia y funcionalidad, modulando su papel tanto como “actores” de la reparación como “blancos” de la agresión sistémica postraumática.^{33,34}

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS MSC EN EL CONTEXTO DEL TRAUMA

Tras un evento traumático severo, la liberación de DAMP y citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) genera gradientes quimiotácticos que movilizan y reclutan MSC desde la médula ósea y otros sitios hacia los tejidos lesionados.³⁵ Esta migración está mediada por varios ejes de señalización, incluidos factores quimiotácticos clásicos y componentes del complemento, lo que lleva a las MSC al foco inflamatorio donde pueden participar de manera activa en la reparación tisular.^{27,36}

Ya en el sitio del daño, las MSC ejercen un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, principalmente a través de mecanismos paracrinos y de contacto celular directo.³⁷ Estas células responden directamente a niveles elevados de citocinas proinflamatorias aumentando la secreción de mediadores como TGF-B1, IL-10, prostaglandina E2 y otros factores capaces de inhibir la activación y proliferación de linfocitos T, y también tienen la capacidad de desviar macrófagos desde un fenotipo proinflamatorio M1 hacia un fenotipo reparador M2.³⁸ En el contexto del politrauma, este efecto podría disminuir la respuesta inflamatoria sistémica desadaptativa asociada con SIRS y falla multiorgánica.¹⁰

Aparte de regular la inflamación, las MSC secretan múltiples factores tróficos y angiogénicos, como VEGF e IL-6, los cuales favorecen la neovascularización, la supervivencia de células dañadas y la regeneración del microambiente tisular tras el trauma.³⁹ Estos efectos paracrinos se consideran hoy igual de relevantes que la diferenciación directa, y explican en parte los beneficios observados en lesiones osteoarticulares tratadas con concentrados de médula ósea ricos en MSC y matrices biocompatibles en escenarios de trauma ortopédico.⁹

Finalmente, las MSC conservan su potencial de diferenciación hacia osteoblastos, condrocitos, fibroblastos y otros linajes mesenquimales, lo cual contribuye a la regeneración ósea, la reparación de cartílago y la restauración de tejidos de sostén dañados por el politrauma.^{9,40} Adicionalmente, estudios comparativos en pacientes politraumatizados muestran que las MSC derivadas de la médula ósea en este contexto muestran una mayor capacidad proliferativa, mayor expresión de moléculas de adhesión (CD105, CD166) y una diferenciación preosteogénica más temprana, lo que sugiere una adaptación funcional enfocada en apoyar la reparación ósea e inmunológica tras el daño sistémico.^{10,41}

APLICACIONES CLÍNICAS EN ORTOPEDIA Y TRAUMA

El interés por las MSC nace inicialmente para el manejo de fracturas complejas y defectos óseos. Para estos casos, las MSC se usan como complemento de injertos estructurales o matrices biocompatibles para favorecer la formación de nuevo hueso y mejorar la integración a los materiales usados durante la cirugía.⁹ Ahora bien, este enfoque se ha extendido también a lesiones de cartílago, menisco, tendones y ligamentos, donde el potencial de diferenciación de las MSC junto con su capacidad de reducir la inflamación ha demostrado resultados prometedores en escenarios de trauma articular.⁴²

En el politrauma es diferente: el proceso de consolidación ósea se da en un ambiente biológico alterado por la inflamación sistémica, la activación del complemento y la disfunción endotelial. Estas condiciones dificultan la consolidación y pueden llevar a la no unión.¹ Sin embargo, en modelos experimentales que combinan

fractura y trauma torácico se ha demostrado que la administración local de MSC, utilizando hidrogeles de ácido hialurónico como vehículo, reduce las citocinas proinflamatorias, lo que en consecuencia mejora las condiciones para la formación del callo óseo. No obstante, se ha encontrado que la administración sistémica pierde eficacia porque gran parte de las células quedan atrapadas en el lecho pulmonar. Estos datos respaldan el uso de estrategias de entrega localizada para optimizar la acción regulatoria de la respuesta sistémica y optimizar la recuperación de fracturas asociadas al politrauma.⁴³

En la práctica clínica se encuentra otro recurso interesante: usar el hueso extraído durante algunos procedimientos ortopédicos para extraer MSC. Por ejemplo, en cirugías de rodilla, el hueso trabecular obtenido puede contener MSC autólogas con capacidad osteogénica comparable a la que se encuentra en un paciente sin trauma. Esto lleva a considerar su uso como fuente inmediata de células para la reparación, sin la necesidad de procedimientos invasivos para su obtención.¹⁰

RIESGOS Y LIMITACIONES

Aunque las MSC han demostrado un potencial considerable para la ortopedia y el tratamiento de trauma, siguen existiendo restricciones importantes que condicionan su aplicabilidad clínica. Una de las principales proviene de la variabilidad biológica entre células obtenidas de diferentes fuentes. Las MSC derivadas de la médula ósea, tejido adiposo o tejidos neonatales no solo varían en cantidad, sino también en su capacidad proliferativa, perfil secretor y potencial de diferenciación; esto complica la estandarización de los tratamientos.⁹

Otro punto a considerar es el microambiente inflamatorio del politrauma.¹ Tras una lesión múltiple, el exceso de DAMP, la activación desregulada del complemento y la disfunción endotelial crean un entorno hostil que puede afectar la supervivencia y eficacia de las MSC administradas.⁴⁴⁻⁴⁷ Por otro lado, en modelos experimentales, se ha encontrado que las células aplicadas por vía sistémica quedan atrapadas en el lecho pulmonar, lo que reduce significativamente su distribución y limita el impacto al sitio de la lesión ósea. Este fenómeno, denominado *pulmonary first-pass effect*, es una de las principales barreras para la administración intravenosa a pacientes politraumatizados.⁴³

A esto se le suma la falta de un consenso sobre la dosis, vía de administración y momento ideal de intervención, ya que los estudios emplean métodos muy distintos entre sí, desde injertos locales hasta concentrados celulares obtenidos en cirugía.^{48,49} Estas diferencias dificultan comparar resultados y construir recomendaciones clínicas claras.⁹ Aunque con la información actual las MSC se consideran seguras, todavía hay dudas sobre su comportamiento a largo plazo, especialmente cuando se manipulan *ex vivo* o se

exponen a un ambiente inflamatorio intenso, como ocurre en el politrauma.⁵⁰ También existen limitaciones logísticas: la obtención, procesamiento y conservación celular requieren recursos especializados que no siempre están disponibles en escenarios de urgencia.²⁹

CONCLUSIONES

Es claro que el politrauma es una de las condiciones médicas más complejas de abordar, no solo por la complejidad anatómica de las lesiones, sino por la respuesta fisiopatológica que dificulta la recuperación. Por esto, sigue siendo una de las principales causas de muerte, discapacidad y complicaciones como SIRS, coagulopatía y SDOM.

El tratamiento actual del politrauma consiste en la estabilización mecánica, control del daño y el manejo de complicaciones, pero estos no siempre logran tratar la respuesta inflamatoria desregulada, que en la mayoría de los casos es lo que limita la regeneración y recuperación de múltiples tejidos. Por esta razón, las MSC entran como un posible tratamiento biológico que pueda actuar como regulador de la respuesta sistémica; con su poder de inmunomodulación, efectos paracrinos, angiogénesis y capacidad diferenciadora, estas células han demostrado ser una opción viable para el manejo y tratamiento de múltiples tipos de trauma. Sin embargo, aún quedan aspectos por abordar para su debida integración clínica.

Las MSC siguen en un proceso experimental; la evidencia disponible es prometedora, pero aún existe la necesidad de más estudios clínicos que ayuden a llenar brechas como la estandarización de dosis, momento y vía de administración, indagar y establecer soluciones a los efectos del microambiente que afectan la eficacia de las MSC y considerar las limitaciones logísticas.

El futuro en trauma y cuidados críticos está cambiando; el uso de tratamientos celulares cada vez se muestra como un camino prometedor para atender retos actuales. La integración de las MSC muestra ser un gran complemento a las terapias vigentes, para mejorar su eficacia y evitar complicaciones, pero es clave estandarizar y validar sus usos en el campo clínico para lograr su incorporación segura y efectiva dentro de los protocolos de manejo del paciente politraumatizado.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IAG)

El autor declara que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Berwin JT, Pearce O, Harries L, Kelly M. Managing polytrauma patients. *Injury*. 2020;51(10):2091-6. DOI:10.1016/j.injury.2020.07.051.
- Butcher NE, Balogh ZJ. Update on the definition of polytrauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2014; 40(2):107-11. DOI:10.1007/s00068-014-0391-x.
- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42. DOI:10.1016/S0140-6736(96)07495-8.
- Hardy BM, King KL, Enninghorst N, Balogh ZJ. Trends in polytrauma incidence among major trauma admissions. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024; 50(3):623-6. DOI:10.1007/s00068-022-02200-w.
- Seidu AS, Alhassan AR, Buunaaim ADB. Epidemiology of polytrauma at a teaching hospital in Northern Ghana: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2024; 2024:4131822. DOI:10.1155/2024/4131822.
- Malige A, Gates C, Cook JL. Mesenchymal stem cells in orthopaedics: a systematic review of applications to practice. *J Orthop*. 2024; 58:1-9. DOI:10.1016/j.jor.2024.06.026.
- Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(10):584-94. DOI:10.1038/nrrheum.2013.107.
- Coulson-Thomas VJ, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, Kao WW. Extrinsic and intrinsic mechanisms by which mesenchymal stem cells suppress the immune system. *Ocul Surf*. 2016; 14(2):121-34. DOI:10.1016/j.jtos.2015.12.003.
- Berebichez-Fridman R, Gómez-García R, Granados-Montiel J, Berebichez-Fastlicht E, Olivos-Meza A, Granados J, *et al*. The Holy Grail of orthopedic surgery: mesenchymal stem cells—their current uses and potential applications. *Stem Cells Int*. 2017; 2017:2638305. DOI:10.1155/2017/2638305.
- López R, Martí-Chillón GJ, Blanco JF, da Casa C, González-Robledo J, Pescador D, *et al*. MSCs from polytrauma patients: preliminary comparative study with MSCs from elective-surgery patients. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12:451. DOI:10.1186/s13287-021-02500-9.
- Stoddart MJ. Mesenchymal stem cells as a source of repair cytokines: mesenchymal stem cells as the conductor. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23(7):452-3. DOI:10.5435/JAAOS-D-15-00202.
- Bobis S, Jarocha D, Majka M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia Histochem Cytobiol*. 2006; 44(4):215-30.
- Gobbi A, Acosta M, Salvador AJ, Bizzoco L. Mesenchymal stem cells (MSCs): from Arnold Caplan to present, clinical applications, and markers to predict orthopaedic outcomes. *J Orthop Muscular Syst*. 2025; 8(1):1029.
- Han I, Kwon BS, Park HK, Kim KS. Differentiation potential of mesenchymal stem cells is related to their intrinsic mechanical properties. *Int Neurourol J*. 2017; 21(Suppl 1):S24-31. DOI:10.5213/inj.1734938.469.
- Fong CY, Richards M, Manasi N, Biswas A, Bongso A. Comparative growth behaviour and characterization of stem cells from human Wharton's jelly. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15(6):708-18. DOI:10.1016/S1472-6483(10)60310-X.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, *et al*. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4):315-7. DOI:10.1080/14653240600855905.
- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, *et al*. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002; 418(6893):41-9. DOI:10.1038/nature00868.
- Colter DC, Class R, Digirolamo CM, Prockop DJ. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(7):3213-8. DOI:10.1073/pnas.070034097.
- Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21(8):1717-29. DOI:10.1007/s00167-012-2329-3.
- Caplan AI. What's in a name? *Tissue Eng Part A*. 2010; 16(8):2415-7. DOI:10.1089/ten.TEA.2010.0216.
- Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, *et al*. Clarification of the nomenclature for MSC: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005; 7(5):393-5. DOI:10.1080/146532405000319234.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(6):1445-51. DOI:10.1002/sctm.17-0051.
- Marcucio RS, Nauth A, Giannoudis PV, Bahney C, Piuze NS, Muschler G, *et al*. Stem cell therapies in orthopaedic trauma. *J Orthop Trauma*. 2015; 29(Suppl 12):S24-7.
- Ylöstalo JH, Bartosh TJ, Coble K, Prockop DJ. Human mesenchymal stem/stromal cells cultured as spheroids are self-activated to produce prostaglandin E2 that directs stimulated macrophages into an anti-inflammatory phenotype. *Stem Cells*. 2012; 30(10):2283-96. DOI:10.1002/stem.1191.
- Ding G, Du J, Hu X, Ao Y. Mesenchymal stem cells from different sources in meniscus repair and regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10:796367. DOI:10.3389/fbioe.2022.796367.
- Gebhard F, Huber-Lang M. Polytrauma: pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(6):825-31. DOI:10.1007/s00423-008-0334-2.
- Hengartner NE, Fiedler J, Schrezenmeier H, Huber-Lang M, Brenner RE. Crucial role of IL1 β and C3a in the in vitro response of multipotent mesenchymal stromal cells to inflammatory mediators of polytrauma. *PLoS One*. 2015; 10(1):e0116772. DOI:10.1371/journal.pone.0116772.
- Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36(6):691-709. DOI:10.1016/j.injury.2004.12.037.

29. Huber-Lang M, Wiegner R, Lampl L, Brenner RE. Mesenchymal stem cells after polytrauma: actor and target. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:6289825. DOI:10.1155/2016/6289825.
30. Brohi K, Eaglestone S. Traumatic coagulopathy and massive transfusion: improving outcomes and saving blood. *Prog Grants Appl Res.* 2017; 5(19):1-88. DOI:10.3310/pgfar05190.
31. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, *et al.* The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma.* 2008; 65(4):748-54. DOI:10.1097/TA.0b013e3181877a9c.
32. Bates P, Parker P, McFadyen I, Pallister I. Demystifying damage control in musculoskeletal trauma. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016; 98(5):291-4. DOI:10.1308/rcsann.2016.0111.
33. Huang B, Li G, Jiang XH. Fate determination in mesenchymal stem cells: a perspective from histone-modifying enzymes. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6:35. DOI:10.1186/s13287-015-0031-
34. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, *et al.* Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464(7285):104-7. DOI:10.1038/nature08780.
35. Guisasaola MC, Alonso B, Bravo B, Vaquero J, Chana F. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. *Cell Stress Chaperones.* 2018; 23(4):483-9. DOI:10.1007/s12192-017-0859-9.
36. Le Blanc K, Davies LC. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. *Immunol Lett.* 2015; 168:140-6. DOI:10.1016/j.imlet.2015.05.004.
37. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(10):584-94. DOI:10.1038/nrrheum.2013.107.
38. Qi Y, Jiang D, Sindrilari A, Stegemann A, Schatz S, Treiber N, *et al.* TSG-6 released from intradermally injected mesenchymal stem cells accelerates wound healing and reduces tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(2):526-37. DOI:10.1038/jid.2013.328.
39. DiScipio RG, Khaldoyanidi SK, Moya-Castro R, Schraufstatter IU. Complement C3a signaling mediates production of angiogenic factors in mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci Eng.* 2013; 6:1-13. DOI:10.4236/jbise.2013.68A1001.
40. Almalki SG, Agrawal DK. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Differentiation.* 2016; 92(1-2):41-51. DOI:10.1016/j.diff.2016.02.005.
41. Anderson P, Carrillo-Gálvez AB, García-Pérez A, Cobo M, Martín F. CD105 (endoglin)-negative murine mesenchymal stromal cells define a new multipotent subpopulation with distinct differentiation and immunomodulatory capacities. *PLoS One.* 2013;8(10):e76979. DOI:10.1371/journal.pone.0076979.
42. Watanabe Y, Harada N, Sato K, Abe S, Yamanaka K, Matsushita T. Stem cell therapy: is there a future for reconstruction of large bone defects? *Injury.* 2016; 47(Suppl 1):S47-51. DOI:10.1016/S0020-1383(16)30839-7.
43. Saiz AM, Rahmati M, Johnson SD, Verdon DJ, Wullschlegel ME, Dunbar PR, *et al.* Systemic versus local delivery of mesenchymal stem cells to improve the early stages of fracture healing in a polytrauma model. *J Biol Eng.* 2025; 19:82. DOI:10.1186/s13036-025-00554-4.
44. Moll G, Hult A, von Bahr L, Alm J, Buehring H, Sundin M, *et al.* Do ABO blood group antigens hamper the therapeutic efficacy of mesenchymal stromal cells? *PLoS One.* 2014; 9(1):e85040. DOI:10.1371/journal.pone.0085040.
45. Li Y, Lin F. Mesenchymal stem cells are injured by complement after their contact with serum. *Blood.* 2012; 120(17):3436-43. DOI:10.1182/blood-2012-04-425165.
46. Pevsner-Fischer M, Morad V, Cohen-Sfady M, Rousoo-Noori L, Zanin-Zhorov A, Cohen S, *et al.* Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. *Blood.* 2007; 109(4):1422-33. DOI:10.1182/blood-2006-06-028704.
47. Jenei-Lanzl Z, Grässel S, Pongratz G, Brunner S, Straub RH. Norepinephrine inhibition of mesenchymal stem cell and chondrogenic progenitor cell chondrogenesis and acceleration of chondrogenic hypertrophy. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(9):2472-81. DOI:10.1002/art.38715.
48. Chen J, Ma YJ, Wang Z, Wang Y, Chen X, Li Q, *et al.* Promoting effect of thrombin on proliferation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and its mechanisms. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014; 22(2):485-90.
49. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011; 9(1):11-5. DOI:10.1016/j.stem.2011.06.008.
50. Lalu MM, Moher D, Marshall J, Fergusson D, Mei SHJ, McIntyre L, *et al.* Efficacy and safety of mesenchymal stromal cells in preclinical models of acute lung injury: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2014; 3:48. DOI:10.1186/2046-4053-3-48.