

# Terapia con células madre en medicina veterinaria: conceptos generales y evidencias clínicas

## Stem cell therapy in veterinary medicine: general principles and clinical evidences

J. Talavera,<sup>1,2</sup> J.I. Gil-Chinchilla,<sup>1,2</sup> D. García,<sup>2</sup> G. Castellanos,<sup>2,3</sup> M.D. López-Lucas,<sup>2</sup> N.M. Atucha,<sup>2</sup> J.M. Moraleda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Terapia Celular. Hospital Veterinario de la Universidad de Murcia.  
Campus Universitario de Espinardo. Murcia.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)-Arrixaca, Universidad de Murcia. Red de Terapia Celular (TerCel).  
Instituto de Salud Carlos III. El Palmar (Murcia).

<sup>3</sup> Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia).

### Resumen

Las células madre son células indiferenciadas con propiedades de autorrenovación y diferenciación a células de distintos linajes. Las células madre mesenquimales están presentes en el estroma de diferentes tejidos adultos y extraembrionarios, y participan en la regeneración celular y en la modulación de señales bioquímicas implicadas en la correcta reparación de los tejidos y órganos. La identificación de las células madre ha abierto grandes esperanzas para el tratamiento de muchas enfermedades donde las terapias convencionales son insuficientes o ineficaces. El presente manuscrito realiza una revisión del conocimiento actual derivado de estudios científicos con repercusión directa sobre las enfermedades médicas veterinarias. Se pretende con ello aportar al veterinario clínico interesado en este tipo de terapias un conocimiento base que le ayude a decidir si ofrecer o no a sus pacientes esta opción terapéutica. Además de exponer aspectos básicos sobre la biología de las células madre, se analizan las evidencias científicas existentes derivadas de estudios clínicos realizados en pacientes veterinarios, se abordan los aspectos básicos acerca de la regulación existente en torno a este tipo de terapias y la intervención actual de agentes científicos en el establecimiento de estándares de tratamiento.



**Palabras clave:** Células madre mesenquimales, medicina regenerativa, terapia celular, perro, gato, caballo.  
**Keywords:** Mesenchymal stem cells, regenerative medicine, cellular therapy, dog, cat, horse.

*Clin. Vet. Peq. Anim*, 2017, 37 (2): 87 - 101

### Introducción

Desde el descubrimiento de la existencia de células madre (CM) en todos los tejidos animales y su papel central en la homeostasis y reparación natural de los mismos, la investigación biomédica ha dirigido un importante foco de atención hacia su potencial terapéutico. Aunque la investigación experimental y mediante ensayos clínicos en humanos es intensa y se van obteniendo evidencias sólidas de sus beneficios, las agencias reguladoras son aún bastante restrictivas respecto al uso clínico de las CM en humanos.<sup>1-4</sup> En España, actualmente la terapia con CM se considera un medicamento, por lo que para su uso médico fuera del contexto de los ensayos clínicos se requiere un proceso

de autorización supervisado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) que implica la demostración de su seguridad y eficacia.<sup>5</sup>

En medicina veterinaria, debido en parte a la mayor laxitud de la legislación en este campo, la terapia celular ha logrado mucha más difusión clínica como alternativa terapéutica que en medicina humana.<sup>6</sup> Desde principios de la década pasada, primero en Estados Unidos y después en Europa, empezaron a surgir empresas ofertando tratamientos basados en células madre en pacientes veterinarios. La actividad de estas empresas ha favorecido la expansión de estos tratamientos y la recopilación de datos provenientes de

Contacto: talavera@um.es



miles de pacientes, sobre todo equinos y caninos y, en menor medida, felinos. Aunque los éxitos alcanzados forman parte de la estrategia comercial de dichas empresas, los datos de los pacientes tratados no han sido sistemáticamente recopilados y publicados con rigor e independencia. La mayoría de publicaciones se limitan a casos aislados, series de casos o estudios no controlados, con posibles conflictos de intereses al ser realizados y/o promovidos por las propias empresas.<sup>6</sup> Existe, no obstante, un interés investigador creciente que ha motivado que vayan apareciendo estudios independientes rigurosos en algunas aplicaciones de medicina equina, canina y felina.

La ciencia médica moderna (incluyendo la veterinaria) se fundamenta en la selección de protocolos terapéuticos basados en evidencias científicas.<sup>7</sup> Es decir, una vez fundamentadas las potenciales propiedades terapéuticas a partir de estudios experimentales, es necesario demostrar y caracterizar tales beneficios en la población clínica mediante ensayos clínicos independientes, idealmente con diseño prospectivo, controlado con placebo y asignación aleatoria y ciega, tanto para el paciente como para el investigador. Es importante también replicar los mismos resultados con investigadores diferentes y no relacionados. Los pacientes veterinarios representan modelos animales naturales, por lo que los resultados de los estudios que se realicen en ellos tienen un enorme potencial de traslación a humanos, al estar mucho más próximos a la realidad clínica humana que los estudios experimentales.<sup>6,8</sup>

En cualquier caso, en la actualidad la oferta comercial existe y cualquier veterinario clínico puede ofrecer a sus pacientes un tratamiento con CM como alternativa cuando las terapias convencionales no son eficaces. Además de las esenciales garantías de seguridad, es necesario conocer en qué procesos concretos se dispone de evidencias de eficacia suficientes para poder ofrecer tal opción con la tranquilidad de no ser deshonestos con las esperanzas de los propietarios, habida cuenta de que son tratamientos caros cuyos costes deben ser asumidos por ellos.

El presente manuscrito pretende ofrecer al veterinario clínico una visión global de las evidencias científicas que existen actualmente sobre los beneficios de la terapia celular derivadas de estudios realizados en pacientes veterinarios. Se revisan someramente las generalidades respecto a las CM para tratar de aclarar conceptos básicos. Además, se abordan los aspectos regulatorios actualmente vigentes y la perspectiva al respecto en un futuro próximo. Finalmente, se expone la participación actual a nivel nacional e internacional de

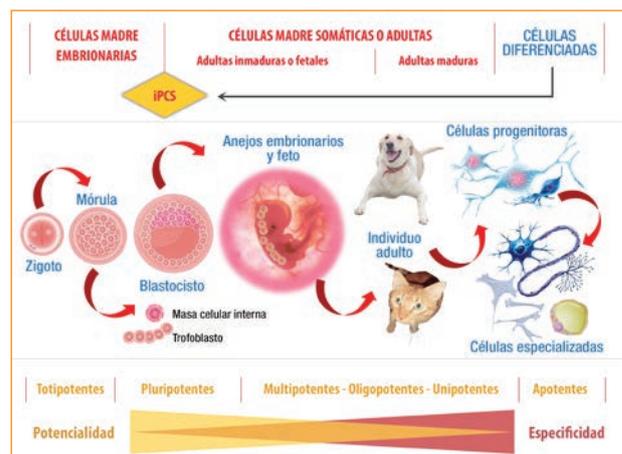
los agentes científicos que tratan de promover la investigación como base para alcanzar protocolos terapéuticos estandarizados basados en la utilización de CM.

## Generalidades de las células madre

La mayoría de los investigadores definen las CM como células indiferenciadas que, independientemente de su origen, son capaces de dividirse de manera asimétrica, manteniendo tanto una alta capacidad de autorrenovación como la capacidad de diferenciarse (en respuesta a ciertos estímulos) hacia células progenitoras o precursoras de alguno de los 3 linajes embrionarios (ectodermo, mesodermo y endodermo).<sup>9-12</sup>

## Tipos de células madre

Las CM se clasifican generalmente de acuerdo con dos criterios principales (Fig. 1):<sup>9,10</sup> según su potencialidad y según su origen o especificidad.



**Figura 1.** Biología de las células madre (clasificaciones y tipos). Nótese como en los estadios iniciales del desarrollo embrionario estas células presentan mayor grado de potencialidad, pero, según se avanza en el tiempo, se van diferenciando dando lugar a líneas celulares cuya potencialidad es cada vez más reducida.

## Potencialidad

Se distinguen principalmente 5 tipos de CM.

1. Totipotentes: pueden formar todos los tipos celulares, incluso un ser vivo completo.
2. Pluripotentes: con potencial para originar células de las tres capas embrionarias, pero no todos los tejidos extraembrionarios.
3. Multipotentes: pueden originar células de varios tipos de tejidos de una de las capas embrionarias: células hematopoyéticas, células madre mesenquimales, etc.
4. Oligopotentes: pueden originar células de dos o

más líneas celulares dentro de un mismo tejido.

5. Unipotentes y apotentes: únicamente pueden dar lugar a una línea celular en un tejido.

### Origen o especificidad

Se distinguen principalmente 3 tipos de CM.<sup>9,10</sup>

1. Células Madre Embrionarias (CME): son células toti y/o pluripotentes, obtenidas del embrión antes de su implantación en el útero, principalmente de la masa celular interna del blastocisto.
2. Células Madre Adultas (CMA) o Somáticas: la mayoría de los investigadores utilizan esta terminología para referirse a las células madre mesenquimales estromales (CMM) multipotentes. Dentro de las CMA se engloban células con potencialidad variable pudiendo distinguir 2 subtipos: las CMA inmaduras o fetales, procedentes de los tejidos fetales antes del nacimiento, y las CMA maduras, que proceden de los órganos o tejidos de un individuo tras el nacimiento.
3. Células Madre Pluripotentes Inducidas (CMPi): son células adultas completamente diferenciadas a las que se induce de nuevo su pluripotencialidad mediante técnicas genéticas de reprogramación celular (modificación de factores de transcripción).

De entre los distintos tipos de CM las más estudiadas y utilizadas para su uso clínico en medicina veterinaria, tanto en pequeños como en grandes animales, son las CMM.

## Particularidades de las células madre mesenquimales

### Características funcionales

Su gran interés para investigadores y clínicos se debe principalmente a tres motivos:<sup>4,9,10,12</sup> 1) fácil aislamiento a partir de la mayoría de los órganos y tejidos adultos mesodérmicos con capacidad para diferenciarse hacia múltiples tipos celulares en determinadas condiciones de cultivo; 2) alta capacidad proliferativa y de autorrenovación, lo que permite obtener la cantidad de células necesarias para su aplicación clínica; 3) propiedades regenerativas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras en el lugar de la lesión, que contribuyen a mejorar la función de los órganos y tejidos dañados, así como su reparación estructural.

### Características fenotípicas

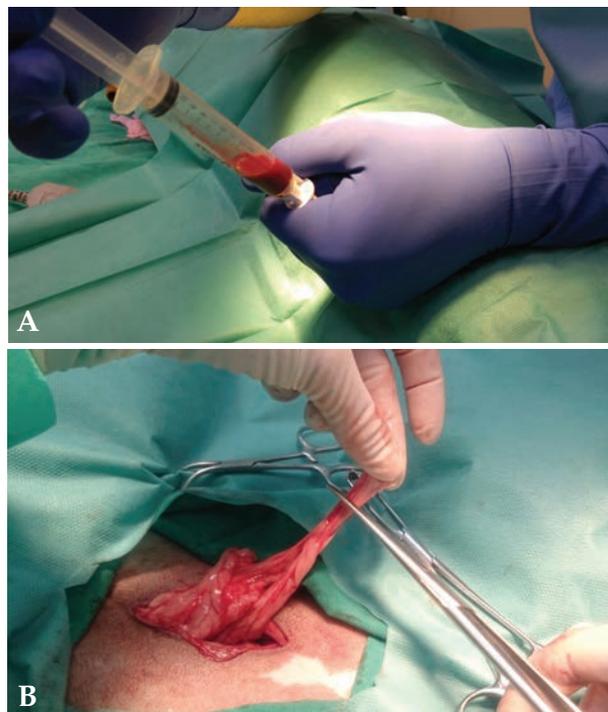
Las CMM son células que, en cultivo, presentan una morfología predominantemente fusiforme. Para que una célula pueda ser considerada como CMM, ha de cumplir unos criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT):<sup>9</sup> 1) la capacidad de adherirse al plástico en condiciones de cultivo; 2) la

tipificación inmunofenotípica ha de incluir obligatoriamente la expresión en una alta proporción ( $\geq 95\%$ ) de una serie de marcadores de membrana característicos de CMM (CD73, CD90 y CD105), así como la ausencia de marcadores hematopoyéticos (CD45, CD34, CD11b, CD14, CD20, etc.) y del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (HLA-DR negativo); 3) la capacidad de diferenciarse *in vitro* a osteoblastos, adipocitos y condrocitos.

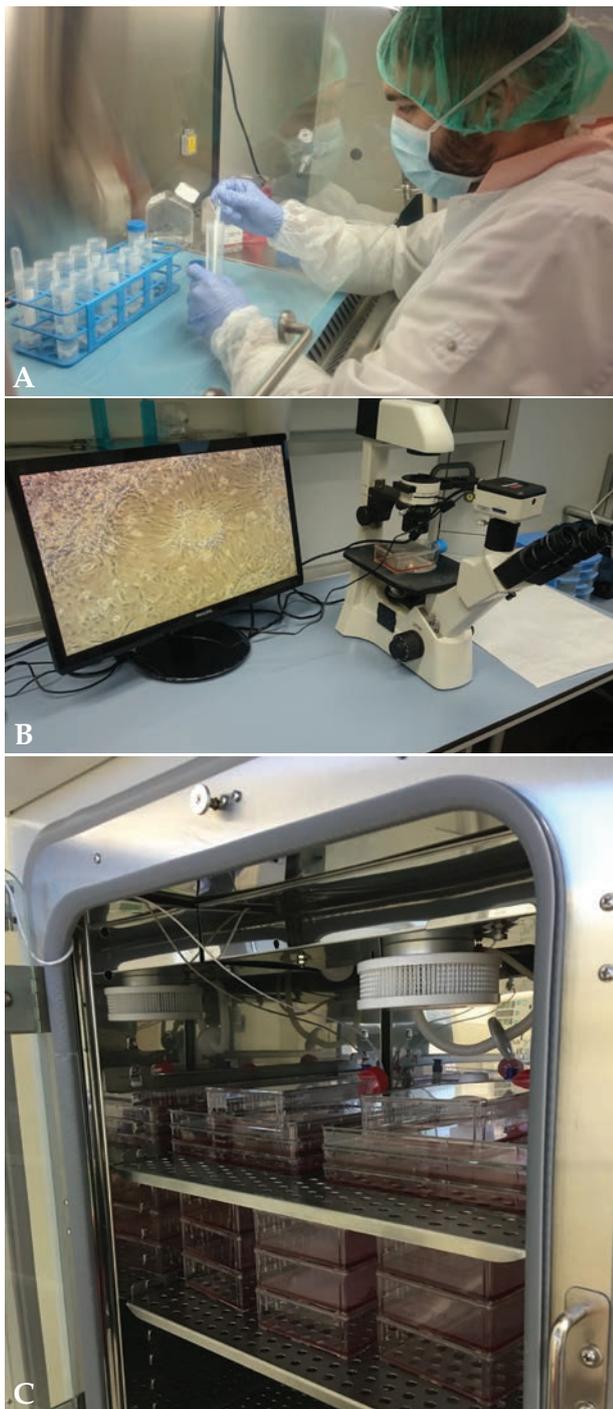
### Fuentes y proceso de obtención

Las fuentes más habituales son la médula ósea y el tejido adiposo, pero pueden emplearse otros muchos, incluso tejidos extraembrionarios como la membrana amniótica o el cordón umbilical.<sup>1,9,11,13</sup>

Para la obtención de las células se requiere una muestra del tejido (Fig. 2). Seguidamente, el explante se transporta en condiciones controladas y asépticas al laboratorio. Una vez allí, la manipulación del tejido, así como los cultivos y subcultivos se realizan en condiciones de esterilidad. Primeramente el tejido es sometido a técnicas que incluyen ciclos de disgregado mecánico, procesamiento enzimático y centrifugación con desechado del sobrenadante. Los protocolos concretos dependen de la naturaleza de cada fuente y especie. Finalmente se obtiene la fracción de CMM que se cultiva en frascos con medios y condiciones de cultivo específicas (Fig. 3). Cuando las células crecen y el cultivo

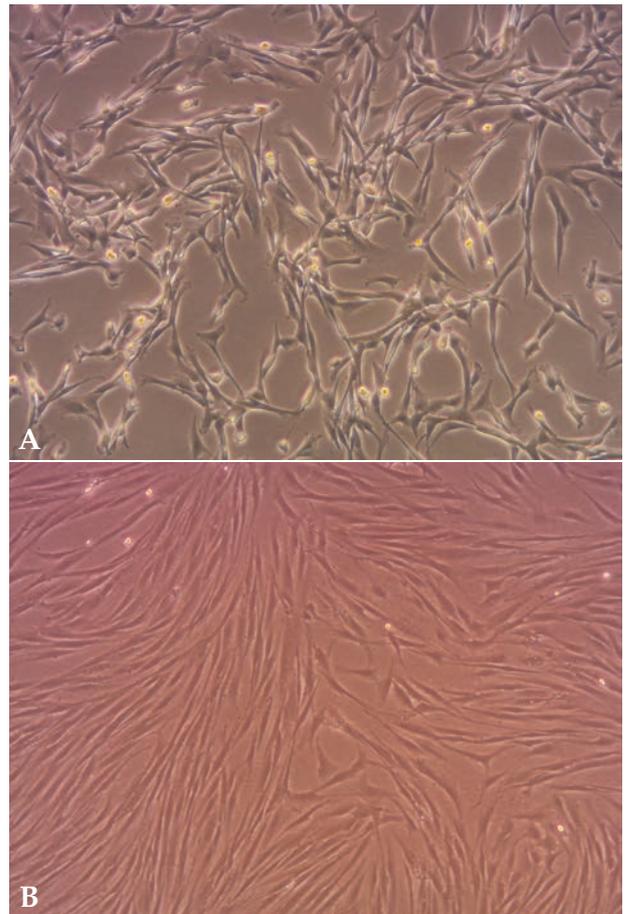


**Figura 2.** Obtención de células madre mesenquimales caninas en condiciones asépticas. (A) Aspirado de médula ósea de la cresta iliaca. (B) Explante de tejido adiposo procedente de grasa intraabdominal.



**Figura 3.** Seguimiento y expansión de las células madre en cultivo. (A, B) Control y seguimiento de los cultivos celulares mediante visualización en el microscopio óptico. (C) Expansión y mantenimiento de las células en cultivo mediante la utilización de un incubador con control de temperatura y nivel de CO<sub>2</sub>.

alcanza la confluencia (Fig. 4), son despegadas y de nuevo subcultivadas ampliando progresivamente su número en los distintos pases de cultivo hasta alcanzar la cantidad que se necesita y teniendo en cuenta que,



**Figura 4.** Cultivos primarios de células madre mesenquimales caninas procedentes de tejido adiposo (A) y médula ósea (B). Nótese la morfología típicamente fusiforme.

si se realizan demasiados pases, las células en cultivo pueden sufrir alteraciones biológicas. Las células pueden ser también criopreservadas en cualquiera de esos pases para su uso o subcultivo posterior, pudiendo así almacenarse durante grandes periodos de tiempo.<sup>5,9,12</sup>

Cuando se realiza una administración o trasplante de CMM, ya sea por vía sistémica o local, se denomina trasplante autólogo si las células proceden del propio paciente (al que se le extrajeron previamente). Si el donante es otro sujeto de la misma especie, el trasplante es heterólogo o alogénico. Las donaciones procedentes de sujetos de otra especie se denominan trasplantes xenogénicos.

### Aplicaciones terapéuticas: estudios clínicos

Hasta el momento, las CMM se han utilizado en una gran variedad de condiciones clínicas en animales de compañía, si bien las evidencias científicas sobre su eficacia terapéutica son, en la mayoría de ellas, escasas o inexistentes. En los siguientes apartados se resumen

las evidencias disponibles derivadas de estudios realizados con pacientes veterinarios, es decir, en población clínica con enfermedades espontáneas (no inducidas de forma experimental), recogiendo de forma estructurada en la Tabla 1. Existen muchos más datos provenientes de estudios experimentales (incluso empleando perros, gatos o caballos como animal de experimentación), así como de ensayos clínicos en humanos concluidos o en fase de realización. Sin embargo, tales datos quedan fuera del alcance de esta revisión.

## Tendinopatías y desmopatías

La reparación de ligamentos y tendones conlleva la formación de tejido fibroso cicatricial de propiedades biomecánicas inferiores, lo cual reduce el rendimiento funcional y aumenta la probabilidad de recidiva. El mayor número de estudios clínicos publicados en terapia celular veterinaria se han realizado en atletas equinos con afecciones tendinosas,<sup>14-19</sup> sobre todo del tendón flexor digital superficial. Se han publicado datos con CMM derivadas de médula ósea<sup>14,15</sup> que evidencian tiempos de recuperación más cortos y menores porcentajes de recidivas en comparación con la terapia convencional. Asimismo, se han obtenido datos similares empleando CMM derivadas de tejido adiposo,<sup>16</sup> observándose beneficios incluso superiores que utilizando CMM de membrana amniótica.<sup>17</sup> Aunque la mayoría de estudios han empleado fuentes autólogas (del mismo animal), se han obtenido resultados comparables e idénticos márgenes de seguridad con el uso de células alogénicas tanto de grasa<sup>18</sup> como de cordón umbilical.<sup>19</sup> En todo caso, ninguno de los estudios publicados hasta la fecha incluye un grupo control ni un diseño ciego, y se trata en muchos casos de estudios retrospectivos o prospectivos observacionales.

En perros y gatos la patología tendinosa es más infrecuente y apenas existen datos clínicos publicados. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo realizado en 55 perros con recidiva de tendinopatía del supraespinoso que fueron tratados con CMM adipogénicas y plasma rico en plaquetas.<sup>20</sup> Los resultados se basan en el uso de una plataforma de análisis de pisada, parámetros clínicos y pruebas de imagen (ecografía, radiografía, tomografía computarizada). Los autores concluyen que la terapia produce una mejoría significativa de los datos analizados y recomiendan su utilización en esta patología.

La rotura de ligamento cruzado anterior (RLCA) es frecuente tanto en humanos como en perros y deriva en disfunción de la rodilla y cojera. Recientemente se

han usado CMM de médula ósea autólogas administradas intraarticular e intravenosamente en 12 perros con RLCA unilateral espontánea.<sup>21</sup> El tratamiento resultó en una mejora significativa de los parámetros sinoviales y sistémicos de inflamación, por lo que los autores concluyeron que podría reducir el riesgo de recidiva y de rotura de la extremidad contralateral. Otro estudio muy reciente con diseño retrospectivo combinó CMM de grasa o médula ósea autólogas con plasma rico en plaquetas para el tratamiento de RLCA parcial.<sup>22</sup> Se incluyeron datos clínicos, radiográficos, de pisada y artroscópicos de 36 perros con seguimientos de hasta 90 días, si bien al ser un estudio retrospectivo no todos los perros contaban con la totalidad de los datos. Los autores concluyeron que los resultados son prometedores (incluyendo regreso a la actividad deportiva en perros de trabajo), con altos índices de satisfacción de los propietarios.

## Regeneración ósea

Existe una importante necesidad clínica de disponer de terapias más eficaces que mejoren la reparación del hueso fracturado (sobre todo cuando hay grandes defectos) en la incorporación de implantes y en artrodesis. Existen abundantes datos procedentes de estudios experimentales (muchos de ellos usando el perro como animal de experimentación) que indican que la terapia con CMM puede mejorar la formación de hueso en una amplia variedad de condiciones clínicas.<sup>6</sup> Fuera del entorno experimental, el único estudio realizado con pacientes veterinarios se ha llevado a cabo con células mononucleadas de médula ósea,<sup>23</sup> no existiendo ningún estudio clínico con CMM. En el citado estudio (no controlado) se ensayaron tratamientos con células mononucleadas en una amplia variedad de patologías (quiste glenoideo, falta de unión de la tibia o el fémur, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, etc.) en un total de 9 pacientes caninos, utilizando aproximaciones terapéuticas individualizadas y difícilmente comparables. Los datos demostraron la factibilidad del procedimiento y unos buenos resultados clínicos, concretados en mejoría funcional, desaparición de dolor y buena correlación con pruebas de imagen.<sup>23</sup>

## Osteoartritis

Los estudios clínicos realizados en perros con osteoartritis son los que mayor profundidad y rigor han alcanzado hasta el momento en terapia celular en perros. Así, se han publicado varios estudios clínicos no controlados<sup>24,25</sup> y un estudio doble ciego, aleatorizado,

El interés clínico de las CMM se basa en su potencial regenerativo, antiinflamatorio e inmunomodulador

**Tabla 1. Estudios publicados sobre terapia con células madre en población clínica veterinaria (enfermedad espontánea)**

Autores	Especie	Patología	Fuente	Vía	N	Grupo Control	Aleatorizado	Ciego	Resultados principales
Godwin <i>et al</i> , 2011 <sup>15</sup>	Caballo	Lesiones del tendón flexor digital superficial	MO-AU	Local	141	NO	NO	NO	Sin efectos adversos Reducción del porcentaje de recidivas respecto a lo publicado
Pacini <i>et al</i> , 2007 <sup>14</sup>	Caballo	Lesiones del tendón flexor digital superficial	MO-AU	Local	11	SÍ	NO	NO	Mayor rapidez en la recuperación de la lesión Correcto alineamiento de fibras Sin calcificaciones ectópicas
Del Bue <i>et al</i> , 2008 <sup>16</sup>	Caballo	Lesiones del tendón flexor digital superficial	MO-ALO	Local	16	NO	NO	NO	Sin efectos adversos Recuperación completa en 14/16
Lange-Consiglio <i>et al</i> , 2013 <sup>17</sup>	Caballo	Lesiones del tendón flexor digital superficial	MO-AU MA-ALO	Local	95	NO	NO	NO	Sin efectos adversos Resultados significativamente mejores con el uso de células de MA <i>vs.</i> MO
Ricco <i>et al</i> , 2013 <sup>18</sup>	Caballo	Lesiones del tendón flexor digital superficial	GR-ALO PRP	Local	19	NO	NO	NO	Sin efectos adversos Recuperación completa en el 90 % (competición) Reducción del porcentaje de recidivas
Van Loon <i>et al</i> , 2014 <sup>19</sup>	Caballo	Varias afecciones tendinosas	UMB-ALO	Local	52	NO	NO	NO	Sin efectos adversos Recuperación completa en el 77 %
Canapp <i>et al</i> , 2016 <sup>20</sup>	Perro	Tendinopatía del supraespinoso (recidiva)	GR-AU PRP	Local	55	NO	NO	NO	Mejoría escalas clínicas y de imagen (artroscopia, ecografía, etc.) Satisfacción de los propietarios
Muir <i>et al</i> , 2016 <sup>21</sup>	Perro	Rotura de ligamento cruzado anterior	MO-AU	Local + IV	12	NO	NO	NO	Reducción parámetros inflamación local y sistémica (a nivel bioquímico y celular) Reducción del riesgo de recidiva y rotura contralateral
Canapp <i>et al</i> , 2016 <sup>22</sup>	Perro	Rotura parcial de ligamento cruzado anterior	GR-AU PRP	Local	36	NO	NO	NO	Buenos resultados globales en porcentaje de curación, parámetros clínicos y satisfacción de propietarios
Crovace <i>et al</i> , 2008 <sup>23</sup>	Perro	Varios problemas óseos	MO-AU	Local	9	NO	NO	NO	Buena factibilidad del procedimiento Buenos resultados generales (clínicos y radiológicos)
Black <i>et al</i> , 2007 <sup>26</sup>	Perro	Osteoartritis de cadera	GR-AU	Local	18	SÍ	SÍ	SÍ	Mejoría de los índices ortopédicos: cojera al trote, dolor a la manipulación, rango de movimiento y global (hasta 90 días)

Autores	Especie	Patología	Fuente	Vía	N	Grupo Control	Aleatorizado	Ciego	Resultados principales
Harman <i>et al</i> , 2016 <sup>27</sup>	Perro	Osteoartritis (una o varias articulaciones)	GR-ALO	Local	74	SÍ	SÍ	SÍ	Buena seguridad (menos efectos secundarios que en los controles) Mejoría significativa en escalas clínicas respecto a placebo
Black <i>et al</i> , 2008 <sup>24</sup>	Perro	Osteoartritis de codo	GR-AU	Local	14	NO	NO	NO	Mejoría de los índices ortopédicos: cojera al trote, dolor a la manipulación, rango de movimiento y global (hasta 180 días)
Vilar <i>et al</i> , 2014 <sup>25</sup>	Perro	Osteoartritis de cadera	GR-AU vs PRP	Local	9	SÍ	NO	NO	Mejoría en los índices derivados de una plataforma de análisis: pico de fuerza vertical, impulso vertical a día 30 Efecto amortiguado a partir de los 3 meses
Granger <i>et al</i> , 2012 <sup>28</sup>	Perro	Enfermedad discal crónica (compresión medular, sin dolor profundo)	Mucosa olfatoria-AU	Intramedular	44	SÍ	SÍ	SÍ	Mejoría significativa en la coordinación del tercio trasero (6 meses)
Penha <i>et al</i> , 2014 <sup>29</sup>	Perro	Enfermedad discal crónica (compresión medular, sin dolor profundo)	MO-AU	Intramedular	4	NO	NO	NO	Mejoría en la sensibilidad al dolor, reflejos y ataxia (18 meses) Sin cambios en resonancia magnética
Kim <i>et al</i> , 2016 <sup>30</sup>	Perro	Enfermedad discal aguda (compresión medular, sin dolor profundo)	GR-ALO	Intramedular	9	SÍ	NO	NO	Recuperación neurológica significativamente mejor en el grupo tratado vs. control (6 meses)
Zeira <i>et al</i> , 2016 <sup>31</sup>	Perro	Meningoencefalitis	MO-AU	IV-IA-IT	7	NO	NO	NO	Dos años con mejoría clínica progresiva, sin signos laboratoriales de inflamación y desaparición de lesiones en resonancia Sin recaídas en 2 años, sin terapia antiepiléptica en 5/7
Pogue <i>et al</i> , 2013 <sup>34</sup>	Perro	Cardiomiopatía dilatada	GR-ALO	Coronaria	15	NO	NO	NO	Una muerte asociada a la infusión Sin efectos positivos tras un seguimiento de 2 años (supervivencia, progresión a fallo congestivo, ecocardiografía, ECG, histología) en comparación con controles históricos
Hall <i>et al</i> , 2013 <sup>39</sup>	Perro	Dermatitis atópica	GR-AU	IV	5	NO	NO	NO	Sin beneficios en 2 años, ni en signos clínicos ni en nivel de prurito estimado por los propietarios

Autores	Especie	Patología	Fuente	Vía	N	Grupo Control	Aleatorizado	Ciego	Resultados principales
Quimby <i>et al</i> , 2011 <sup>41</sup>	Gato	Enfermedad renal crónica	GR/MO-AU	Intrarrenal	6	SÍ	NO	NO	Procedimiento seguro Aumento modesto de la tasa de filtración glomerular y reducción de la creatinemia
Quimby <i>et al</i> , 2013 <sup>42</sup>	Gato	Enfermedad renal crónica	GR-ALO	IV	16	NO	NO	NO	Los efectos adversos de dosis alta (4 millones/infusión) desaparecen si la grasa es criopreservada antes de extraer las células Mejoría significativa en creatinemia, pero sin repercusión clínica relevante (8 semanas)
Quimby <i>et al</i> , 2016 <sup>43</sup>	Gato	Enfermedad renal crónica	GR-ALO	IV	8	SÍ	SÍ	SÍ	Seguridad demostrada de infusiones intravenosas repetidas de 2 millones/kg (grasa previamente criopreservada) No se observó mejoría significativa de la función renal (8 semanas)
Perez-Merino <i>et al</i> , 2015 <sup>45</sup>	Perro	Enfermedad inflamatoria intestinal refractaria	GR-ALO	IV	11	NO	NO	NO	Procedimiento seguro Remisión clínica en 9/11 a día 42 (reducción de índices CIBDAI y CCECAI > 75 % respecto basal) Respuesta parcial en 2/11
Perez-Merino <i>et al</i> , 2015 <sup>46</sup>	Perro	Enfermedad inflamatoria intestinal refractaria	GR-ALO	IV	11	NO	NO	NO	Procedimiento seguro Reducción significativa (42 días) de índice endoscópico (CIBDEI), con remisión endoscópica en 4/11 y disminución en 7/11 Remisión histológica en 0/11, reducción lesional media del 27 %
Webb y Webb, 2015 <sup>44</sup>	Gato	Enfermedad inflamatoria intestinal refractaria	GR-ALO	IV	14	SÍ	SÍ	SÍ	Procedimiento seguro Mejoría significativa o resolución en 5/7 (cuestionario propietarios), mejoría modesta persistente en 2/7 (2 meses) Sin cambio o empeoramiento en los que recibieron placebo
Ferrer <i>et al</i> , 2016 <sup>47</sup>	Perro	Forunculosis anal (fístulas perianales)	Embrionarias	Local	6	NO	NO	NO	Resolución completa en 6/6 a los 3 meses Recidiva en 2/6 a los 6 meses
Arzi <i>et al</i> , 2016 <sup>49</sup>	Gato	Gingivostomatitis crónica refractaria	GR-AU	IV	7	NO	NO	NO	Reacciones adversas autolimitantes en 2 gatos durante infusión Remisión completa en 3/7, mejoría significativa en 2/7 Sin respuesta en 2/7

Autores	Especie	Patología	Fuente	Vía	N	Grupo Control	Aleatorizado	Ciego	Resultados principales
Villatoro <i>et al</i> , 2015 <sup>50</sup>	Perro	Queratoconjuntivitis seca refractaria	GR-ALO	Local	12	NO	NO	NO	Procedimiento seguro Mejoría clínica significativa (test de Schirmer, descarga ocular, hiperemia conjuntival, cambios corneales) sostenida (seguimiento de 9 meses)
Bittencourt <i>et al</i> , 2016 <sup>51</sup>	Perro	Queratoconjuntivitis seca refractaria	GR-ALO	Local	15	NO	NO	NO	Procedimiento seguro Mejoría clínica significativa (test de Schirmer, descarga ocular, hiperemia conjuntival, cambios corneales) sostenida (seguimiento de 12 meses)

MO: médula ósea; AU: autólogo; ALO: alogénico; MA: membrana amniótica; GR: grasa; PRP: plasma rico en plaquetas; UMB: cordón umbilical; ECG: electrocardiograma; IV: intravenosa; IA: intraarterial; IT: intratecal; CIBDAL: *canine inflammatory bowel disease activity index* (índice de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal en perros); CCECAL: *canine chronic enteropathy clinical activity index* (índice de actividad de la enteropatía crónica en perros); CIBDEI: *canine inflammatory bowel disease endoscopic index* (índice endoscópico de la enfermedad inflamatoria intestinal en perros).

controlado con placebo y multicéntrico.<sup>26</sup> Este último demostró que los perros con osteoartritis crónica de cadera tratados con CMM de tejido adiposo mejoraban significativamente respecto a los controles en lo referente a la cojera, los índices de dolor y el grado de movilidad (empleando escalas clínicas objetivas). Resultados similares se han evidenciado en otro estudio no controlado en osteoartritis de codo,<sup>24</sup> así como en otro posterior en artrosis de cadera, sin doble ciego ni controlado con placebo, en el que se constató que el efecto beneficioso se amortiguaba a los 3 meses de la administración local.<sup>25</sup> Este último basó sus resultados en el uso de una plataforma de análisis de pisada, considerado el método más objetivo de evaluar el grado de cojera. Un estudio multicéntrico muy reciente ha evaluado el efecto de CMM adipogénicas alogénicas (los anteriores emplearon fuentes autólogas) en 93 perros con osteoartritis crónica<sup>27</sup> utilizando un diseño aleatorizado doble ciego y controlado. Los resultados se basaron en escalas objetivas de calidad de vida y dolor, tanto de propietarios como de veterinarios. Se encontraron diferencias significativas entre los controles y los tratados con células, y se demostró la seguridad del procedimiento.

## Enfermedades neuromusculares

Las enfermedades de la médula espinal cursan con disfunción motora y/o sensorial, por lo que constituyen un importante problema clínico. Al igual que en humanos, la enfermedad discal y otras enfermedades degenerativas y traumáticas son patologías frecuentes que impactan negativamente en la calidad de vida de los perros afectados y de sus cuidadores. La presencia de un contexto inflamatorio y la necesidad de regeneración de tejidos justifican sobradamente el uso terapéutico de CMM.

Se han publicado varios ensayos realizados en perros con enfermedad discal, principalmente en pacientes con herniación compresiva y déficit prolongado de sensibilidad profunda, empleando varias fuentes celulares.<sup>28-30</sup> Las infusiones intramedulares se han empleado tanto intraoperatoriamente<sup>28</sup> como por vía percutánea,<sup>29</sup> siendo algunos de los ensayos controlados con placebo y con diseño doble ciego.<sup>28</sup> Como resumen general de los estudios realizados, se concluye que la administración es factible y segura, y que se consiguen mejorías a largo plazo superiores a no administrar células, reflejadas generalmente en los parámetros de mejoría clínica (grado de ataxia, mejoría neurológico-locomotora y, en ciertos casos, en nocicepción y propiocepción) más que en los parámetros de resonancia magnética.

Un estudio reciente realizado en perros con paraplejía aguda asociada a enfermedad discal crónica comparó la administración intraespinal de CMM de tejido adiposo frente a solo descompresión.<sup>30</sup> Los autores constataron grados significativamente mejores de recuperación (55 % vs. 16 % con cirugía sola) a los 6 meses del tratamiento, lo cual constituye un resultado de gran relevancia en esta enfermedad.

Más allá de la enfermedad discal, se ha publicado un ensayo abierto realizado en 8 perros con meningoencefalitis granulomatosa (MEG) refractaria a tratamiento con corticoides.<sup>31</sup> Se infundieron CMM de médula ósea autóloga por varias vías (intravenosa, intratecal, intracarotídea o combinaciones de estas vías), con seguimiento de 6 a 24 meses. Siete de los 8 perros sobrevivieron los 2 años de seguimiento con mejoría progresiva

de síntomas, sin signos laboratoriales de inflamación y desaparición de lesiones de resonancia magnética. Solamente 2 perros requirieron la administración de antiepilépticos, quedando el resto libre de medicación. Fue destacable, además, la ausencia de recaídas en los 2 años de seguimiento, sobre todo teniendo en cuenta que la MEG es una patología que cursa típicamente con recaídas intermitentes.

## Cardiopatías

Las enfermedades cardiovasculares conllevan una elevada morbilidad y mortalidad en la población humana, y son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. En el campo de la terapia celular, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos en pacientes humanos con insuficiencia cardiaca de diversas etiologías, sobre todo en cardiopatía isquémica. Aunque se han identificado efectos beneficiosos, los resultados tienen una interpretación controvertida y aún quedan preguntas por resolver y abundantes variables no controladas.<sup>32</sup> La población médica veterinaria (sobre todo canina y felina) padece frecuentemente afecciones cardiovasculares, siendo muchas de ellas análogas a las humanas. La necesidad de desarrollar la terapia celular en este contexto queda ampliamente justificada.

La mayor parte de la investigación en este campo se ha realizado sobre modelos animales, especialmente en modelos de infarto en roedores. Los autores del presente manuscrito han realizado diversos estudios en los que han infundido CMM derivadas de membrana amniótica, tanto por vía intramiocárdica como por vía intravenosa, en un modelo experimental de cardiomiopatía dilatada en conejo. La función sistólica y la supervivencia global mejoró significativamente respecto a los controles.<sup>33</sup> En población clínica veterinaria, solo se ha publicado hasta la fecha un estudio con diseño abierto en 15 perros con cardiomiopatía dilatada espontánea.<sup>34</sup> En este estudio, se realizó una administración única de CMM de grasa alogénica por vía coronaria retrógrada. Un perro murió por complicaciones asociadas a la administración y en el resto no se identificaron efectos positivos tras un seguimiento de 2 años (supervivencia, progresión a fallo cardiaco congestivo, ecocardiografía, electrocardiograma e histología) en comparación con controles históricos.<sup>34</sup>

## Enfermedades respiratorias

A día de hoy no se han publicado estudios en población clínica veterinaria sobre el potencial terapéutico de las CM en enfermedades respiratorias. Se dispo-

nen de datos recientes procedentes de gatos con asma inducido experimentalmente tratados con múltiples dosis de CMM de grasa alogénica.<sup>35,36</sup> En comparación con los gatos no tratados, se observaron notables mejoras en las lesiones tomográficas (remodelado broncopulmonar), menor reactividad al test de broncoprovocación y mayor reducción del porcentaje de eosinófilos en lavado broncoalveolar. No se aportaron datos relativos al cuadro clínico.

## Afecciones cutáneas

La piel es una barrera primaria frente a las infecciones. La reparación de heridas, sobre todo complicadas y crónicas, es un contexto claro para la regeneración tisular en el que la terapia celular puede ser de gran ayuda. Las enfermedades de la piel, sobre todo aquellas de naturaleza inmune, constituyen también posibles dianas para la terapia con células madre habida cuenta de sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.<sup>37</sup> Nuevamente, se trata de contextos patológicos con una fuerte analogía humano-veterinaria.

Las abundantes evidencias obtenidas de estudios experimentales sobre los beneficios del uso de CM en la reparación de heridas han favorecido en los últimos años la publicación de estudios en población clínica. No obstante, los datos proceden de casos aislados o series de casos, pero no se han publicado estudios controlados y aleatorizados. En una serie de 4 caballos con grandes heridas y sin respuesta a terapia convencional después de 3 meses, la administración de células madre sanguíneas periféricas produjo una mejoría de todos los parámetros clínicos de evolución a las 4 semanas post-inyección.<sup>38</sup> En perros, solo se ha publicado un ensayo abierto en 5 perros con dermatitis atópica a los que se infundió 1 millón de CMM de grasa autóloga por vía intravenosa.<sup>39</sup> No se observaron beneficios, si bien la dosis empleada fue mucho más baja que la que suele utilizarse por vía intravenosa en humanos y perros (en torno a 2 millones/kg). Los resultados de otro estudio presentado en un congreso y realizado en 11 perros atópicos refractarios a terapia son mucho más positivos, habiendo obtenido una reducción significativa de los índices clínicos y reducción o eliminación de terapia médica hasta los 6 meses de seguimiento.<sup>40</sup> El diseño de este estudio fue abierto y se usaron células alogénicas de tejido adiposo (1,6 millones/kg) mediante una administración intravenosa única.

## Afecciones renales

La enfermedad renal crónica presenta una alta

Actualmente, los estudios en perros con osteoartritis son los más numerosos, profundos y rigurosos

morbilidad y mortalidad en la población clínica tanto humana como canina y felina. Este hecho, además de promover estudios experimentales en modelos animales, ha impulsado también los primeros estudios en pacientes veterinarios. El equipo de la Dra. Quimby de la Universidad de Colorado ha investigado intensamente los beneficios de las CMM de médula ósea y tejido adiposo en gatos con enfermedad renal crónica natural.<sup>41-43</sup> Inicialmente exploraron la vía de administración intrarrenal ecoguiada en un pequeño grupo de gatos.<sup>41</sup> Aunque el procedimiento se mostró seguro, los beneficios constatados (hematología y bioquímica, tasa de filtración glomerular, urianálisis) fueron modestos e insuficientes (según los autores) en relación con el conjunto de procedimientos necesarios (la fuente era autóloga). Más adelante, los autores publicaron otro estudio usando tejido adiposo alogénico (de donantes) para la obtención de las CMM y las administraron por vía intravenosa en varias dosis.<sup>42</sup> Nuevamente, el procedimiento se mostró seguro, pero no se constataron beneficios funcionales. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y cruzado con 4 gatos por grupo en el que se realizaron 3 infusiones intravenosas de CMM de grasa alogénica.<sup>43</sup> Una vez más, el procedimiento fue seguro, pero no se evidenció una mejoría de los parámetros de función renal. Hasta la fecha, no se han publicado estudios clínicos sobre enfermedad urogenital en perros.

## Enfermedades digestivas

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en perros y gatos presenta analogías con la EII humana, conocida como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Los beneficios de la terapia celular han sido investigados tanto en gatos<sup>44</sup> como en perros.<sup>45,46</sup> En perros, los resultados publicados proceden de 2 estudios con diseño abierto llevados a cabo en 11 perros diagnosticados de EII a los que se realizó una administración intravenosa única de CMM de tejido adiposo procedentes de donantes (2 millones/kg), sin incluir grupo control.<sup>45,46</sup> Los pacientes fueron revisados a las 6 semanas de la administración, encontrando remisión en 9/11 y mejoría en todos, tanto en índices de gradación clínica como tras análisis de endoscopia, histología y marcadores de inflamación. No se constató remisión histológica en ninguno.

El estudio realizado en gatos fue similar, pero incluyó grupo placebo y diseño ciego y aleatorizado.<sup>44</sup> Se infundieron en 10 gatos CMM de tejido adiposo de donantes (2 millones/kg por vía intravenosa, 2 dosis en 2 semanas) y 4 gatos recibieron solución salina. Los resultados se limitaron al análisis de la hematología/bioquímica (incluidos cobalamina y folato) y al cues-

tionario clínico sobre síntomas. Los propietarios constataron mejoría o resolución en 6/10 gatos del grupo tratado con CMM, mejoría en 2/10, sin cambios en 1/10 y, en 1/10, se perdió el seguimiento. El grupo placebo no experimentó cambios o empeoró. Los autores concluyeron que el tratamiento es seguro y potencialmente beneficioso.<sup>44</sup>

Las fístulas perianales (forunculosis) en el perro constituyen una patología a menudo resistente al tratamiento inmunosupresor, de manera paralela a lo que sucede en muchos pacientes humanos con enfermedad de Crohn, sirviendo de modelo para la misma.<sup>8</sup> Se ha publicado un ensayo abierto en 6 perros refractarios a ciclosporina a los que se infundieron CMM embrionarias humanas intralesionalmente.<sup>47</sup> Todos los animales alcanzaron la remisión, aunque un perro recidivó a los 6 meses. La dosis de mantenimiento de ciclosporina se redujo alrededor de un 50 % en todos los perros. Se han descrito recientemente datos análogamente buenos en pacientes humanos con fístulas asociadas a enfermedad de Crohn en un ensayo clínico en fase III liderado por investigadores españoles.<sup>48</sup>

La gingivostomatitis crónica felina (GECF) se presenta frecuentemente y a menudo requiere tratamiento agresivo y/o persistente (extracción dental masiva o inmunosupresión) que, en ocasiones, es infructuoso. La enfermedad presenta analogías con diversas enfermedades orales humanas de base inmunológica.<sup>8</sup> Un estudio muy reciente ha investigado los efectos de la administración de CMM autólogas de tejido adiposo en un grupo de 9 gatos con GECF natural refractaria a terapia (extracción dental completa y terapia inmunosupresora), aunque solo 7 completaron el estudio.<sup>49</sup> Cada gato recibió dos infusiones por vía intravenosa de 20 millones de CMM en 1 mes. Se constató resolución completa en 3 gatos, mejoría sustancial en 2 y ausencia de respuesta en otros 2. Los respondedores al tratamiento mostraron inmunomodulación expresada como disminución de linfocitos T CD8+ circulantes, normalización del cociente CD4/CD8, disminución de neutrófilos circulantes, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) e interleuquina-1beta (IL-1 $\beta$ ), y aumento temporal de IL-6 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Las diferencias inmunológicas entre respondedores y no respondedores podrían servir para predecir los pacientes en los que la terapia celular puede ser eficaz frente a los que no.<sup>49</sup>

## Oftalmología

La queratoconjuntivitis seca (QCS) o enfermedad del ojo seco es una de las afecciones oculares más frecuentes tanto en perros como en humanos. Aunque no se conoce completamente su origen, se acepta que exis-

te un proceso inmunomediado que destruye el tejido lacrimal. Se han publicado resultados satisfactorios tras la aplicación local de CMM de tejido adiposo en perros con QCS natural.<sup>50</sup> El estudio se realizó con grasa de donantes e incluyó 12 perros (24 ojos) con QCS refractaria al tratamiento. Además de no constatar complicaciones asociadas, los autores encontraron una mejoría clínica significativa (test de Schirmer, descarga ocular, hiperemia conjuntival y cambios corneales) y sostenida (seguimiento de 9 meses). El estudio no incluyó grupo control ni diseño ciego. Resultados análogamente buenos se han comunicado en otro estudio similar que incluyó 15 perros (24 ojos) con 12 meses de seguimiento, pero también sin controles.<sup>51</sup> Aunque actualmente las CMM se utilizan en otras afecciones oculares, no se han publicado más estudios en población clínica veterinaria.

### Usos actuales: regulación

En España, la terapia celular está actualmente regulada por el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo y el RD 477/2014 (BOE) del 13 de junio sobre medicamentos de terapia avanzada, considerándola como un medicamento. Para fabricar un medicamento celular para humanos se requiere un laboratorio específico de alta seguridad con atmósfera controlada y personal cualificado, denominado *sala blanca*. Además, hay que seguir unas Normas de Correcta Fabricación (NCF) que incluyen directrices fundamentales y de obligado cumplimiento, asegurando estándares de calidad en la fabricación que afectan a los protocolos de producción y calidad del producto, las instalaciones y el personal implicado y, por supuesto, el producto final.<sup>5</sup>

Sin embargo, actualmente en veterinaria no existe una legislación específica vigente que regule la terapia con células y, en general, su uso clínico es más sencillo desde el punto de vista regulatorio. No obstante, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS, <http://www.aemps.gob.es>) supervisa cualquier actividad comercial que incluya medicamentos y productos sanitarios y tiene previsto incorporar una reglamentación específica en los próximos años, en paralelo a cómo lo vayan haciendo también las agencias europea y norteamericana, que tampoco han elaborado una reglamentación específica. En la actualidad, la AEMPS es permisiva con la terapia autóloga veterinaria, requiriendo la aplicación de buenas prácticas de laboratorio en la fabricación de las dosis celulares, pero prohíbe el uso alógeno comercial, que solamente está permitido en el

contexto de ensayos clínicos, ya sean con fines científicos o dirigidos al proceso de autorización comercial de un medicamento. En estos casos, es necesario recibir la aprobación de los Comités de Bioética de las entidades que participen en tales estudios.

### Intervención de agentes científicos

Como en cualquier disciplina científica y médica, la intervención de entidades sin ánimo de lucro aporta rigor y estímulo para mejorar el conocimiento en dicha disciplina. Ejercen un papel fundamental para dar visibilidad a los avances científicos que se logran, favoreciendo la difusión del conocimiento y la colaboración entre grupos de investigación. Promueven con ello la traslación de dichos avances a la práctica clínica, actuando como interlocutores acreditados que velan por el uso de la medicina basada en evidencias, frente al uso prematuro de terapias sin eficacia y/o seguridad contrastada.<sup>6</sup>

En medicina humana, diversas sociedades y entidades científicas líderes en este campo de la ciencia se han posicionado y han dirigido sus esfuerzos hacia la armonización de estándares y la promoción de estudios científicos en terapia celular. Sirvan de ejemplo la *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR, <http://www.isscr.org>) de ámbito global y el *European Consortium for Stem Cell Research* (EuroStemCell, <http://www.eurostemcell.org>) a nivel europeo, aunque hay otras muchas que han surgido en los distintos continentes, macrorregiones y países a nivel mundial. En España, la Red de Terapia Celular (TerCel, <http://www.red-tercel.com>) es un proyecto colaborativo que comenzó su actividad al amparo del Instituto de Salud Carlos III en 2003, con el fin de promover la investigación en terapia celular y trasladar los avances científicos en este campo al Sistema Nacional de Salud. Basada en un enfoque multidisciplinar y en la cooperación de investigadores básicos y clínicos integrados en 33 grupos repartidos por toda España, la Red TerCel tiene por objetivo principal estudiar los mecanismos biológicos básicos que determinan las acciones beneficiosas de la terapia celular, así como desarrollar medicamentos celulares para curar enfermedades mediante el desarrollo de enfoques experimentales, incluido el trasplante de células autólogas y heterólogas de diferentes poblaciones de células (adultas, embrionarias o pluripotentes inducidas).

En medicina veterinaria la intervención de este tipo de sociedades y entidades está siendo mucho más discreta. En Norteamérica, en 2010, se constituyó la *North American Veterinary Regenerative Medicine Association*

Actualmente en veterinaria no existe una legislación específica vigente que regule la terapia con células

(NAVRMA, <http://www.navrma.org>) con el objetivo de incentivar la formación y el intercambio de conocimiento e ideas entre profesionales interesados en la medicina regenerativa veterinaria a través de la celebración de un congreso anual. En Europa, la *Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society* (TERMIS, <https://www.termis.org/>) promueve la formación e investigación en los campos de ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. Aunque su enfoque fundamental es la medicina humana, ha promovido la constitución de un grupo temático denominado *Veterinary Regenerative Medicine Thematic Group* ([http://www.termis.org/thematic\\_groups.php?mode=veter](http://www.termis.org/thematic_groups.php?mode=veter)) integrado por especialistas europeos y americanos. Su misión constitucional es tratar de promover la búsqueda de evidencias científicas para los distintos tratamientos celulares que se emplean hoy día en pacientes veterinarios y que, en la mayoría de casos, carecen de la evidencia suficiente basada en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y con doble ciego.

Recientemente en España, desde un grupo de la Red Tercel, se ha impulsado la puesta en marcha del *Proyecto de Expansión Clínica y Científica de la Terapia Celular en Pacientes Veterinarios (TeraCel-Vet)*. Dicho proyecto arranca con la constitución de una comisión científica que aglutina a renombrados científicos y clínicos españoles del campo de la terapia celular humana y veterinaria. La Comisión TeraCel-Vet trabaja en la promoción de ensayos clínicos, diseñados con estándares científicos, que permitan obtener evidencias sobre los beneficios y los mecanismos de la terapia celular en pacientes veterinarios. Tales ensayos pretenden abordarse desde

la perspectiva de que los pacientes veterinarios constituyen modelos animales naturales de enfermedades humanas, de manera que los resultados puedan ser extrapolables a pacientes humanos y contribuir al mejor diseño de futuros ensayos clínicos en personas. Todo ello está en línea con la iniciativa internacional “*One Health*” (<http://www.onehealthinitiative.com>), respaldada por una plétora de sociedades científicas médico-veterinarias en todo el mundo.

## Conclusiones

La terapia celular ofrece un abordaje terapéutico novedoso y de un extraordinario potencial, cuya incorporación a la práctica clínica puede suponer una auténtica revolución en los paradigmas de tratamiento de muchas enfermedades. Sin embargo, se requiere investigación tanto básica como clínica dirigida a demostrar con rigor científico y de forma contrastada sus beneficios concretos, así como establecer protocolos de dosificación, vías de administración, número de infusiones, fuente de procedencia de las células, etc. Es necesario también estandarizar y regular los protocolos de laboratorio en cuanto a las técnicas de aislamiento, cultivo, conservación y transporte de las células madre hasta su administración. Muchas enfermedades que aparecen espontáneamente en los pacientes veterinarios constituyen modelos naturales de enfermedades humanas, por lo que los avances que se logren y la experiencia clínica que se obtenga con el empleo de la terapia con células madre pueden aportar información de enorme valía como escala intermedia entre el entorno experimental y el ensayo clínico humano.

**Fuente de financiación:** Red de Terapia Celular, ISCIII-Sub. Gral. Redes, VI PN de I+D+I 2008-2011 (Grant no. RD12/0019/0001), Cofinanciado con Fondos Estructurales de la Unión Europea (FEDER).

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Summary

Stem cells are undifferentiated cells with self-renewal and differentiation properties that give rise to cells of different lineages. Mesenchymal stem cells are present in the stroma of different adult and extraembryonic tissues and are involved in cell regeneration and in the modulation of biochemical signals involved in the continuous repair of tissues and organs. The identification of stem cells gives great hopes for the treatment of many diseases where conventional therapies are unsuccessful. This manuscript reviews the current knowledge derived from scientific studies with a direct impact on the veterinary medical diseases. Thus, the aim is to provide the veterinary clinician interested in such therapies with basic information to decide whether to offer their patients this therapeutic option. In addition to exposing basic aspects of the biology of stem cells, existing scientific evidence derived from clinical studies in veterinary patients, the basics about the current regulation for such therapies and the current intervention of scientific agents in the establishment of standards of treatment are also discussed.

## Bibliografía

- Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Iniesta F et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17:e1062-7.
- Moraleda JM, Blanquer M, Bleda P et al. Adult stem cell therapy. Dream or reality?. *Transpl Immunol* 2006;17: 74-77.
- Andrades JA, Becerra J, Muñoz-Chapulí R et al. Stem cells therapy for regenerative medicine: Principles of present and future practice. *J Biomed Sc Eng* 2014;7:49-57.
- Insausti CL, Blanquer M, García-Hernández AM et al. Amniotic membrane-derived stem cells: immunomodulatory properties and potential clinical application. *Stem Cells Cloning* 2014;7:53-63.
- Lopez-Lucas MD. Células madre mesenquimales de médula ósea fucosiladas. ¿Es posible una producción a escala clínica? Tesis doctoral. Universidad de Murcia, Facultad de Medicina, 2016. <https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/47815/6/TESIS%20160602.pdf>
- Volk SW, Theoret C. Translating stem cell therapies: the role of companion animals in regenerative medicine. *Wound Repair Regen* 2013;21: 382-394.
- Buhles W, Kass PH. Understanding and Evaluating Veterinary Clinical Research. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48:285-298.
- Hoffman AM, Dow SW. Concise review: Stem cell trials using companion animal disease models. *Stem Cells* 2016;34:1709-29.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-317.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007; 25:2739-2749.
- Insausti CL, Blanquer M, Bleda P et al. The amniotic membrane as a source of stem cells. *Histol and Histopathol* 2010;25:91-98.
- Reich CM, Raabe O, Wenisch S et al. Isolation, culture and chondrogenic differentiation of canine adipose tissue- and bone marrow- derived mesenchymal stem cells- a comparative study. *Vet Res Commun* 2012;36: 139-148.
- Moraleda-Deleito J. Caracterización de las células madre de la membrana timpánica. Estudio de su localización anatómica en modelo animal. Tesis doctoral. Universidad de Murcia, Facultad de Medicina, 2016. [https://plu.mx/um/a/?repo\\_url=http://hdl.handle.net/10201/47452](https://plu.mx/um/a/?repo_url=http://hdl.handle.net/10201/47452)
- Pacini S, Spinabella S, Trombi L et al. Suspension of bone marrow-derived undifferentiated mesenchymal stromal cells for repair of superficial digital flexor tendon in race horses. *Tiss Eng* 2007; 13:2949-55.
- Godwin EE, Young NJ, Dudhia J et al. Implantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells demonstrates improved outcome in horses with overstrain injury of the superficial digital flexor tendon. *Equine Vet J* 2011; 44:25-32.
- Del Bue M, Ricco S, Ramoni R et al. Equine adipose-tissue derived mesenchymal stem cells and platelet concentrates: their association in vitro and in vivo. *Vet Res Commun* 2008;32(Suppl 1):51-5.
- Lange-Consiglio A, Tassan S, Corradetti B et al. Investigating the efficacy of amnion-derived compared with bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in equine tendon and ligament injuries. *Cytotherapy* 2013; 15:1011-20.
- Ricco S, Renzi S, Del Bue M et al. Allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in combination with platelet rich plasma are safe and effective in the therapy of superficial digital flexor tendonitis in the horse. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26(1 Suppl):61-8.
- Van Loon VJF, Scheffer CJW, Genn HJ et al. Clinical follow-up of horses treated with allogeneic equine mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood for different tendon and ligament disorders. *Vet Q* 2014; 34:92-97.
- Canapp SO Jr, Canapp DA, Ibrahim V, Carr BJ, Cox C, Barrett JG. The Use of Adipose-Derived Progenitor Cells and Platelet-Rich Plasma Combination for the Treatment of Supraspinatus Tendinopathy in 55 Dogs: A Retrospective Study. *Front Vet Sci* 2016; 9:3:61.
- Muir P, Hans EC, Racette M, et al. Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Modulate Molecular Markers of Inflammation in Dogs with Cruciate Ligament Rupture. *PLoS One* 2016;30;11(8):e0159095.
- Canapp SO, Leasure C, Cox C, et al. Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and platelet rich plasma combination therapy in 36 dogs: a retrospective study. *Front Vet Sci* 2016 (in press). doi: 10.3389/fvets.2016.00112.
- Crovace A, Favia A, Lacitignola L et al. Use of autologous bone marrow mononuclear cells and cultured bone marrow stromal cells in dogs with orthopaedic lesions. *Vet Res Commun* 2008;32(Suppl 1):39-44.
- Black LL, Gaynor J, Adams C et al. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther* 2008; 9:192-200.
- Vilar JM, Batista M, Morales M et al. Assessment of the effect of intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritic dogs using a double blinded force platform analysis. *BMC Vet Res* 2014;10:143.
- Black LL, Gaynor J, Gahring D et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther* 2007; 8:272-84.
- Harman R, Carlson K, Gaynor J, Gustafson S, Dhupa S, Clement K, Hoelzler M, McCarthy T, Schwartz P, Adams C. A Prospective, Randomized, Masked, and Placebo-Controlled Efficacy Study of Intraarticular Allogeneic Adipose Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs. *Front Vet Sci* 2016;16:81.
- Granger N, Blamires H, Franklin RJ et al. Autologous olfactory mucosal cell transplants in clinical spinal cord injury: A randomized double-blinded trial in a canine translational model. *Brain* 2012;135(Pt 11):3227-3237.
- Penha EM, Meira CS, Guimaraes ET et al. Use of autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow for the treatment of naturally injured spinal cord in dogs. *Stem Cells Int* 2014; 2014:437521.
- Kim Y, Lee SH, Kim WH et al. Transplantation of adipose derived mesenchymal stem cells for acute thoracolumbar disc disease with no deep pain perception in dogs. *J Vet Sci* 2016; 17:123-126.
- Zeira O, Asiag N, Aralla M et al. Adult autologous mesenchymal stem cells for the treatment of suspected non-infectious inflammatory diseases of the canine central nervous system: safety, feasibility and preliminary

- clinical findings. *J Neuroinflamm* 2015; 12:181.
32. Garbem JC, Lee TR. Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. *Cell Stem Cell* 2013; 12:689-698.
33. Giraldo A, Talavera J, Fernandez-Del-Palacio MJ et al. Percutaneous intramyocardial injection of amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells improves ventricular function and survival in non-ischaemic cardiomyopathy in rabbits. *Eur Heart J* 2015;36:149.
34. Pogue B, Estrada AH, Sosa-Samper I et al. Stem-cell therapy for dilated cardiomyopathy: a pilot study evaluating retrograde coronary venous delivery. *J Small Anim Pract* 2013; 54:361-6.
35. Trzil JE, Masseau I, Webb TL et al. Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:1546-57.
36. Trzil JE, Masseau I, Webb TL et al. Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. *J Feline Med Surg*. 2016;18:981-990.
37. Insausti CL, Alcaraz A, Garcia-Vizcaino EM et al. Amniotic membrane induces epithelialization in massive post-traumatic wounds. *Wound Repair Regen* 2010; 18:368-77.
38. Spaas JH, Broeckx S, Van de Walle GR, Poletini M. The effects of equine peripheral blood stem cells on cutaneous wound healing: a clinical evaluation in four horses. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Apr;38(3):280-4.
39. Hall MN, Rosenkrantz WS, Hong JH et al. Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Ther* 2010;11:E1-14.
40. Villatoro AJ, Carro OA, Guerrero MJ, et al. Long-term efficacy of the treatment with allogeneic mesenchymal stem cells in 11 dogs with refractory atopic dermatitis. 50 Congreso Nacional de AVEPA. Barcelona 2015 (Abstract).
41. Quimby JM, Webb TL, Gibbons DS et al. Evaluation of intrarenal mesenchymal stem cell injection for treatment of chronic kidney disease in cats: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2011; 13:418-426.
42. Quimby JM, Webb TL, Habenicht LM, Dow SW. Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4:48.
43. Quimby JM, Webb TL, Randall E et al. Assessment of intravenous adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of feline chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial in eight cats. *J Feline Med Surg* 2016; 18:165-71.
44. Webb TL, Webb CB. Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: a proof-of-concept study. *J Feline Med Surg* 2015;17:901-8.
45. Pérez-Merino EM, Usón-Casaús JM, Zaragoza-Bayle C et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Clinical and laboratory outcomes. *Vet J* 2015; 206:385-90.
46. Pérez-Merino EM, Usón-Casaús JM, Duque-Carrasco J et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. *Vet J* 2015; 206:391-7.
47. Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived MSCs: A canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med* 2016; 11:33-43.
48. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016 24;388:1281-90.
49. Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJ et al. Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. *Stem Cells Transl Med* 2016; 5:75-86.
50. Villatoro AJ, Fernández V, Claros S et al. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in a canine model. *Biomed Res Int* 2015; 2015:527926.
51. Bittencourt MK, Barros MA, Martins JF, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in dogs with Keratoconjunctivitis sicca. *Cell Med*. 2016;8:63-77.