

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Análisis sistemático de la información sobre el uso de la terapia regenerativa con células madre mesenquimales en medicina veterinaria del año 2009 al 2020

Andrea Carolina Flores Oquendo

Medicina Veterinaria

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico Veterinario

Quito, 17 de diciembre de 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

Análisis sistemático de la información sobre el uso de la terapia regenerativa con células madre mesenquimales en medicina veterinaria del año 2009 al 2020

Andrea Carolina Flores Oquendo

Nombre del profesor, Título académico

Lenin Vinuesa, DMVZ, M.Sc

Quito, 17 de diciembre de 2020

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Andrea Carolina Flores Oquendo

Código: 00130403

Cédula de identidad: 1716173859

Lugar y fecha: Quito, 17 de diciembre de 2020

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

Las células madre mesenquimales (CMM) provienen de varios tejidos de un individuo adulto. La función regeneradora de las CMM, su capacidad de diferenciación en células específicas de tejido, la secreción paracrina de biomoléculas activas que impulsan procesos de reparación cruciales por ejemplo: factores antiinflamatorios, antifibróticos, angiogénicos y neurogénicos; han hecho de terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) una opción para pacientes crónicos, donde el tratamiento tradicional a perdido su efecto. El propósito de este estudio fue exponer los avances de la TRCMM en equinos, rumiantes y pequeñas especies tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo* y determinar el potencial terapéutico de las CMM en medicina veterinaria. Se utilizó buscadores académicos en el área de la salud y se seleccionó revistas de alto impacto para sistematizar la información publicada entre los años 2009 y 2020. Los resultados reportan que las fuentes de CMM más utilizadas en todas las especies son: el tejido adiposo, médula ósea y sangre periférica; mientras que el uso de trasplantes autólogos y alogénicos predominan por el menor riesgo de producir una reacción anafiláctica. Además, las dosis usadas de CMM tanto para la siembra como para la aplicación que reportan resultados positivos, se ubican en rangos amplios desde 9×10^9 células/cm² hasta 1×10^4 células/cm² para la siembra y de 1.2×10^8 células/mL a 2.5×10^4 células/mL para la aplicación. Se concluye que la TRCMM se ha estudiado y aplicado ampliamente en el último decenio en medicina veterinaria, principalmente en grandes especies y animales compañía con resultados positivos. En los estudios analizados se reconoce el potencial terapéutico de la TRCMM, su amplio margen de seguridad y eficacia; y su aplicación clínico-quirúrgica.

Palabras clave: Células madre mesenquimales, veterinaria, medicina regenerativa, animales, enfermedades crónicas, clínica, cirugía, terapia regenerativa.

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSC) come from different tissues of an adult individual. The regenerative function of MSCs, their ability to differentiating from specific tissue cells, the paracrine secretion of active biomolecules that drive crucial repair processes such as anti-inflammatory, anti-fibrotic, angiogenic and neurogenic factors; have made regenerative therapy with mesenchymal stem cells (MSCT) a potential option for the treatment of chronic patients, where traditional treatment has lost its effect. The purpose of this study was to present the advances of MSCT in equines, ruminants and small animals in both *in vitro* and *in vivo* trials to determine the therapeutic potential of MSCT in veterinary medicine. Academic researchers in the health area were used and high impact journals were selected to systematize the information published between 2009 to 2020. The results of this study report that the most used sources of MSCs in all species are adipose tissue, bone marrow and peripheral blood. On the other hand, the use of autologous and allogeneic transplants predominates because of the lower risk of producing an anaphylactic reaction. Besides, the doses used of MSCs for seeding and application that report positive results, are located in wide ranges from 9×10^9 cells/cm² to 1×10^4 cells/cm² for the seeding and from 1.2×10^8 cells/mL to 2.5×10^4 cells/mL for the application. This research concludes that MSCT has been widely studied and applied in veterinary medicine in the last decade, mainly in large animals and pets, with positive results. Its therapeutic potential, a wide margin of safety and efficacy, and its clinical-surgical application are recognized.

Key words: Mesenchymal stem cells, veterinary, regenerative medicine, animals, chronic diseases, clinical, surgery, regenerative therapy.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	11
Metodología y resultados.....	13
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS.....	15
<i>Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en la medicina veterinaria.</i>	15
<i>Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en equinos.</i>	19
<i>Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en rumiantes.</i>	21
<i>Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en pequeñas especies.</i>	23
Discusión	25
Conclusiones y recomendaciones.....	33
Referencias bibliográficas	34
Anexo A: Potencial terapéutico de las células madre mesenquimales.....	40
Anexo B: Potencial de reparación de tejidos de las células madre mesenquimales.....	40
Anexo C: Equinos tratados con células madre mesenquimales de médula ósea.....	41
Anexo D: Aplicaciones potenciales de la TRCMM en bovinos y fuentes seleccionadas	41
Anexo E: Mecanismo de acción e interacción de las CMM con el sistema inmunológico.....	42
Anexo F: Uso de TRCMM en un canino con pénfigo foliáceo.....	42
Anexo G: Uso de la TRCMM en felinos con gignivostomatitis crónica (GCF)	43
Anexo H: Mecanismos de regeneración cardíaca con CMM.....	43
Anexo I: Uso de la TRCMM en porcinos con fractura mandibular	44
Anexo J: Uso de la TRCMM en conejos para evitar defectos óseos perimplantarios en tibia.....	44
Anexo K: Factores que pueden influir en la terapia regenerativa con células madre mesenquimales..	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relación del resultado con el tipo de trasplante usado en equinos para TRCMM.....	20
Tabla 2. Relación del resultado con la dosis de siembra y aplicación de CMM en equinos.....	21
Tabla 3. Relación del resultado con el tipo de trasplante usado en rumiantes para TRCMM	22
Tabla 4. Relación del resultado con la dosis de siembra y aplicación de CMM en rumiantes	23
Tabla 5. Relación del resultado con el tipo de trasplante usado en pequeñas especies para TRCMM.	24
Tabla 6. Relación del resultado con la dosis de siembra y aplicación de CMM pequeñas especies.....	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número de publicaciones reportadas sobre la terapia regenerativa con células.	15
Figura 2. Tipos de ensayo realizados sobre la TRCMM en medicina veterinaria.....	16
Figura 3. Número de publicaciones por especie a las que se les aplicó TRCMM	16
Figura 4. Fuentes de obtención de células madre mesenquimales para el uso en la TRCMM	17
Figura 5. Sistemas orgánicos tratados con células madre mesenquimales en medicina veterinaria.	18
Figura 6. Tipo de trasplante utilizado para aplicar TRCMM en medicina veterinaria.....	18
Figura 7. Tipo de trasplante y fuente de CMM utilizado en equinos para aplicar TRCMM	19
Figura 8. Sistemas orgánicos tratados con TRCMM en equinos	20
Figura 9. Tipo de trasplante y fuente de CMM utilizados en rumiantes para aplicar TRCMM.....	21
Figura 10. Sistemas orgánicos tratados con TRCMM en rumiantes	22
Figura 11. Tipo de trasplante y fuente de CMM utilizados en pequeñas especies.....	23
Figura 12. Sistemas orgánicos tratados con TRCMM en pequeñas especies.....	24

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, principalmente a mi tía por creer en mí y apoyarme en cada decisión y proyecto, por permitirme cumplir con excelencia el desarrollo de esta tesis y de toda mi carrera profesional; además por impulsarme cada día a ser una mejor persona. Agradezco a Dios por guiarme siempre y ponerme en el camino correcto, permitirme desarrollar mis dones y cultivar cada día mis valores y principios. Agradezco a la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) por haber apostado por mí, abrirme sus puertas y ser mi segundo hogar en el que pude desarrollar mis destrezas. También a la Escuela de Medicina Veterinaria por haber formado una excelente profesional. Mi gratitud también con los docentes que fueron verdaderos mentores y que con su apoyo, enseñanzas y paciencia, han constituido los cimientos de mi vida profesional.

Agradezco también a mi tutor y amigo Pedro Aponte por haberme brindado la oportunidad de recurrir a él no solo por sus conocimientos científicos para desarrollar este trabajo de titulación, sino también por ser una gran persona que me ha guiado en estos años de carrera en todo aspecto y brindado su apoyo para desarrollar mis conocimientos prácticos en el mundo de la investigación científica. Para finalizar, agradezco a todos los que fueron mis compañeros de clase en cada materia de todos los semestres de la universidad, ya que con ellos viví buenos y malos momentos, instantes únicos e irrepetibles en la vida universitaria que incluso nos llevaron a convertirnos en verdaderos amigos. A todos y cada uno de ustedes gracias por formar una gran médico veterinario.

INTRODUCCIÓN

La terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) se ha convertido en un tema de interés tanto para la medicina humana como la veterinaria (Devireddy et al., 2017). La mayoría de los reportes iniciales *in vitro* sobre la TRCMM, están relacionados con modelos animales para comprobar su efecto potencial e inocuidad (Li et al., 2017; Webb et al., 2012; Zhang et al., 2019). Las células madre mesenquimales (CMM) son células provenientes de un individuo adulto, ya sea este de origen animal o humano. Se está estudiando la viabilidad de todo tipo de trasplantes como autólogos, heterólogos y alogénicos para el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas (Malard et al., 2020). La función regenerativa de las CMM surge de su capacidad de diferenciación en células específicas de tejido y la secreción paracrina de biomoléculas activas que impulsan procesos de reparación cruciales por ejemplo: factores antiinflamatorios, antifibróticos, angiogénicos y neurogénicos (Barboni et al., 2018).

Las CMM han expuesto su potencialidad a nivel *in vitro* demostrando su capacidad para transformarse en condrocitos, adipocitos, osteocitos, células miocárdicas, células de defensa, neuronales y epiteliales (Costa et al., 2019; Han et al., 2019). Pero no solo han revelado su potencial de diferenciación sino también su habilidad para producir factores de crecimiento, moléculas de adhesión y citoquinas que promueven la expansión, proliferación y diferenciación celular (Dias et al., 2019). Además, estimulan a las células progenitoras intrínsecas a regenerar su funcionalidad (Sun et al., 2018), su diversidad de especialización le permite ser una alternativa para el ejercicio veterinario mejorando el pronóstico de los pacientes y reduciendo los costos terapéuticos (Gao et al., 2014). La aplicación de las CMM en medicina veterinaria ha reportado diferencias significativas entre los tratamientos tradicionales y la TRCMM, como: la osteoartritis en caninos (Tsai et al., 2014), laminitis y desmitis en equinos (Morrison, 2011; Renzi et al., 2013) y mastitis crónica en los rumiantes (Costa et al., 2019; Peralta et al., 2020; Sharma & Jeong, 2013). La TRCMM se ha enfocado en ofrecer una alternativa para las

enfermedades cuyo tratamiento farmacológico tradicional es poco efectivo (Jurgens et al., 2013; Vélez et al., 2012; Violini et al., 2009).

Mediante una revisión sistemática de la información reportada sobre la terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) entre los años 2009 y 2020 se logró exponer los avances de este tipo de terapia en equinos, rumiantes y pequeñas especies en ensayos *in vitro* e *in vivo*. De la misma manera, se identificó, clasificó y sistematizó las publicaciones indexadas seleccionadas sobre el uso de la TRCMM en medicina veterinaria, para clasificarlas por tipo de ensayo. Además, se extrajo los parámetros utilizados para el manejo clínico y quirúrgico de las células madre mesenquimales y su potencial uso en animales. La lectura detallada y la sistematización de los resultados publicados, combinada con investigaciones seleccionadas con información clínica y quirúrgica, permitió presentar una guía actualizada sobre las dosis de aplicación y densidad de siembra de las CMM usadas en ensayos clínico-quirúrgicos con resultados positivos. Se pudo concluir que la terapia regenerativa con CMM puede convertirse en una solución potencial para enfermedades crónicas, así como para procedimientos quirúrgicos especialmente en la reparación de heridas, ingeniería de tejidos y la cirugía regenerativa.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Metodología

Se realizó una recopilación y análisis sistemático de la información presentada en investigaciones, reportes de caso y revisiones de literatura sobre la terapia regenerativa con CMM en medicina veterinaria. Para esto se seleccionó el periodo comprendido entre 2009 y 2020, con el fin de sistematizar la data en 10 años de investigación sobre la TRCMM. Se tomó en cuenta un año más por la situación del SARS-CoV2 para recopilar la mayor cantidad de información. Se utilizaron los buscadores *Medline*, *Pubmed*, *Google Scholar*, *Scopus* y *Elsevier*; que permitieron actualizar la información sobre el uso de esta terapia en el campo clínico y quirúrgico de la medicina veterinaria. Para esto, se emplearon palabras de búsqueda en orden aleatorio tanto en inglés como en español, portugués y coreano, tales como: *Mesenchymal stem cell(s)*, *animal(s)*, *veterinary*, *dog(s)*, *cat(s)*, *cattle*, *cow(s)*, *bull(s)*, *horse(s)*, *stallion(s)*, *dairy cattle*, *foal*, *mare*, *calf*, *surgery*, *treatment*, *regenerative*, *medicine*, *therapy*, *bovine*, *goat(s)*, *sheep(s)*, *feline* y *stromal*.

Se inició la búsqueda en inglés con combinaciones como: *Mesenchymal stem cell + veterinary*, *Mesenchymal stem cell + animal + therapy*. Se utilizó siempre *Mesenchymal stem cell* o *Mesenchymal stem cells* al inicio de todas las combinaciones. De la misma manera, todas las combinaciones que se aplicaron en inglés se emplearon también con los 4 idiomas seleccionados. Mediante el uso del programa *Mendeley*® se clasificaron los documentos dentro de las categorías que se mencionan con el programa *Microsoft Excel*®. *Mendeley*® también fue utilizado como lector digital y asistente inteligente para reclasificar por archivos las publicaciones y obtener artículos relacionados con la base de datos. Para iniciar la sistematización, se partió de una base de 103 documentos. Los resultados obtenidos se los clasificó en una tabla *Microsoft Excel*® donde se registró la información en las siguientes categorías: Título, autores, revista, año de publicación, especie utilizada, tipo de trasplante,

fuente de células madre, densidad de células utilizada para el cultivo, tipo de ensayo, sistema orgánico al que se aplicó el tratamiento, protocolo clínico/quirúrgico utilizado, dosis de CMM aplicada, prueba estadística utilizada y resultados obtenidos.

Las publicaciones encontradas en coreano y portugués se tradujeron a español con la ayuda del traductor *DeepL*®. Para la categoría de tipo de ensayo se subdividió en: Ensayos *in vivo*, *in vitro*, mixtos (*in vivo/in vitro*) y revisiones de literatura; con respecto a los reportes de caso, se les incluyó en el grupo de estudios *in vivo*. A cada uno de los documentos se les asignó una clave numérica con el objetivo de identificarlos y clasificarlos del 1 al 103. De la misma manera, se dio una codificación de -positivo-, a los casos con resolución positiva, -negativo- a los de resolución negativa o adversa, y -ninguno- a las que no presentaron ningún tipo de cambio. La información de las categorías protocolo clínico/quirúrgico utilizado y prueba estadística utilizada, no se emplearon para el reporte de resultados de este estudio.

Se utilizaron filtros de selección para extraer la información sobre las especies con mayor cantidad de publicaciones en las que se usó la TRCMM y se las agrupó en tres categorías principales para la presentación de resultados: Equinos, rumiantes y pequeñas especies. En el caso de las investigaciones que usaron más de una especie, se sumó uno más a cada uno de los grupos correspondientes a la especie tratada. Para expresar las dosis de siembra utilizada se estandarizaron todos los datos en la misma unidad (células/cm²). De la misma manera para las dosis de aplicación se estandarizó la unidad en células/mL. En el caso de los estudios que aplicaron varias dosis, se seleccionó las que tuvieron algún efecto en los animales.

Resultados

Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en la medicina veterinaria.

En la Figura 1, se observa un aumento del número de investigaciones realizadas sobre la terapia regenerativa con células madre mesenquimales entre el año 2009 y 2020, observando un repunte en el año 2019 con un total de 16 publicaciones. Las revistas con mayor número de publicaciones sobre TRCMM en medicina veterinaria y que representan el 27.2% de este trabajo son: *Frontiers in Veterinary Science* (Q1), *Stem Cell Research and Therapy* (Q1), *Journal of Equine Veterinary Science* (Q3), *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Q1), *Cell Transplantation* (Q1), *Research in Veterinary Science* (Q1), *Stem Cell Reviews and Reports* (Q2) y *Veterinary Quarterly* (Q1). El 17,5% de revistas (n=9) tiene al menos dos publicaciones y el 55,8% restante esta dividido entre 57 revistas.

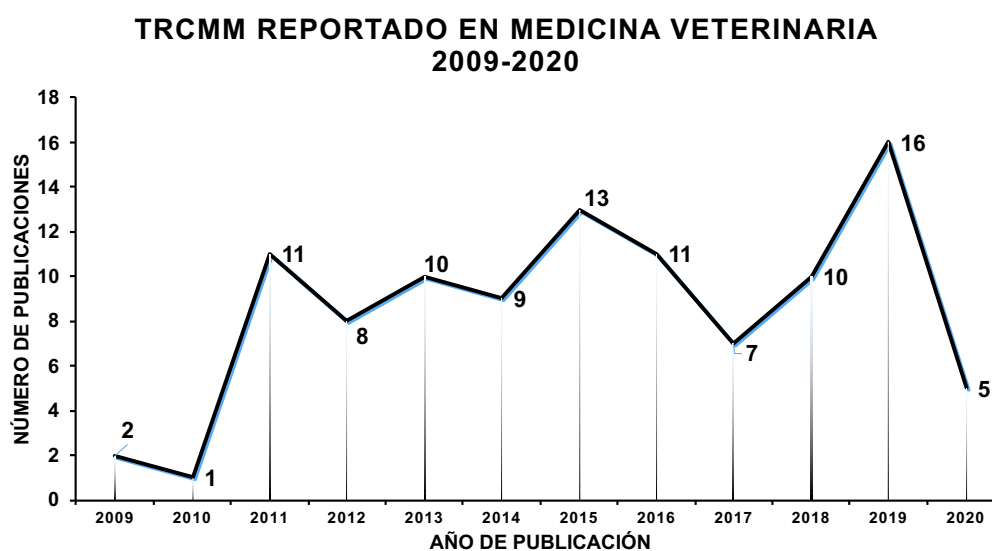


Figura 1. Número de publicaciones reportadas sobre la terapia regenerativa con células madre mesenquimales.

De la misma manera, se encontró un mayor número de ensayos *in vivo* que superan al número de publicaciones presentadas como revisión de literatura. Además se registraron estudios *in vitro* y mixtos. Los ensayos *in vitro*, *in vivo* y mixtos permitieron la extracción de

los parámetros clínicos y quirúrgicos utilizados para la terapia regenerativa con células madre con un total de 68 publicaciones, tal como se observa en la Figura 2.

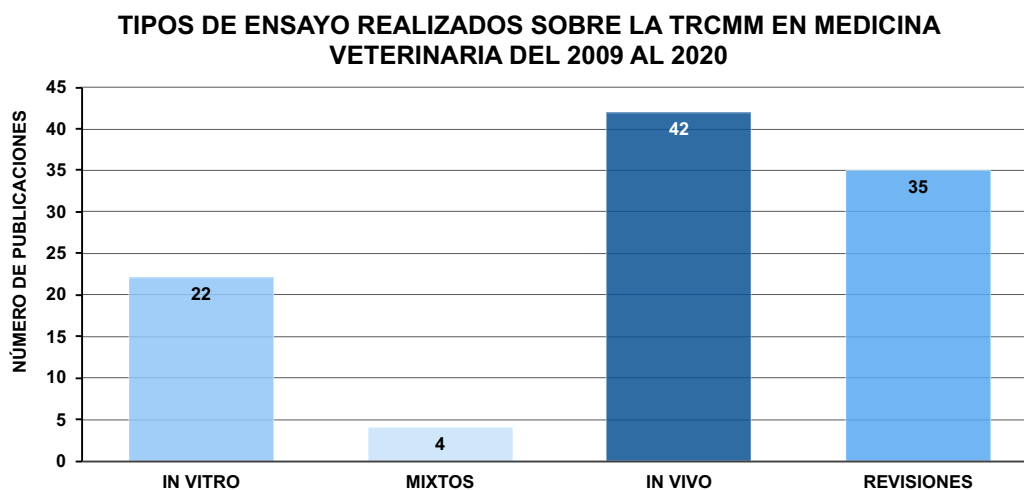


Figura 2. Tipos de ensayo realizados sobre la terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) en medicina veterinaria entre el 2009 y 2020.

Con el objetivo de identificar en qué especies existe la mayor cantidad de resultados reportados sobre el uso de la TRCMM se presenta la Figura 3. De todas las especies que se tratan en el ejercicio veterinario, la mayor cantidad de publicaciones realizadas sobre la TRCMM se concentran en: equinos (n=31), rumiantes entre bovinos, ovinos y caprinos (n=28); y pequeñas especies entre caninos y felinos (n=28). Si bien, estas especies concentran la mayor parte de las publicaciones entre el 2009 y 2020, también se observan trabajos realizados en otras especies como conejos y porcinos.

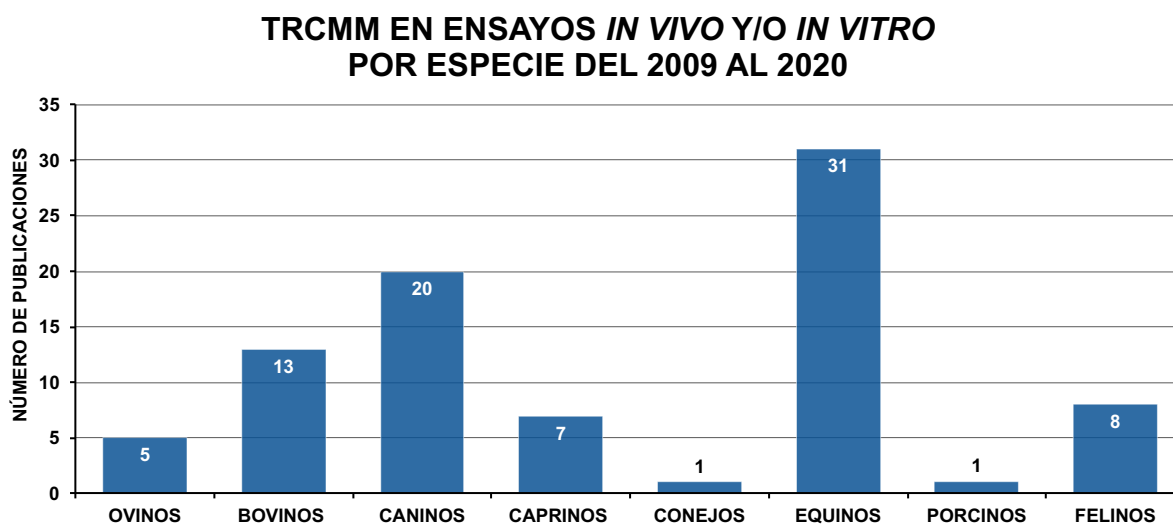


Figura 3. Número de publicaciones reportadas por especie a las que se les aplicó la terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) entre el 2009 y 2020.

Las fuentes más utilizadas, entre el 2009 y 2020, para extraer células madre mesenquimales fueron: tejido adiposo, médula ósea y sangre periférica con un 75% entre los tres tejidos. Sin embargo, se reportan investigaciones realizadas en otros tejidos como: el líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, gelatina de Wharton, endometrio uterino y placenta (Figura 4).

TRCMM EN VETERINARIA SEGUN LA FUENTE DE OBTENCIÓN DE CMM DEL 2009 AL 2020

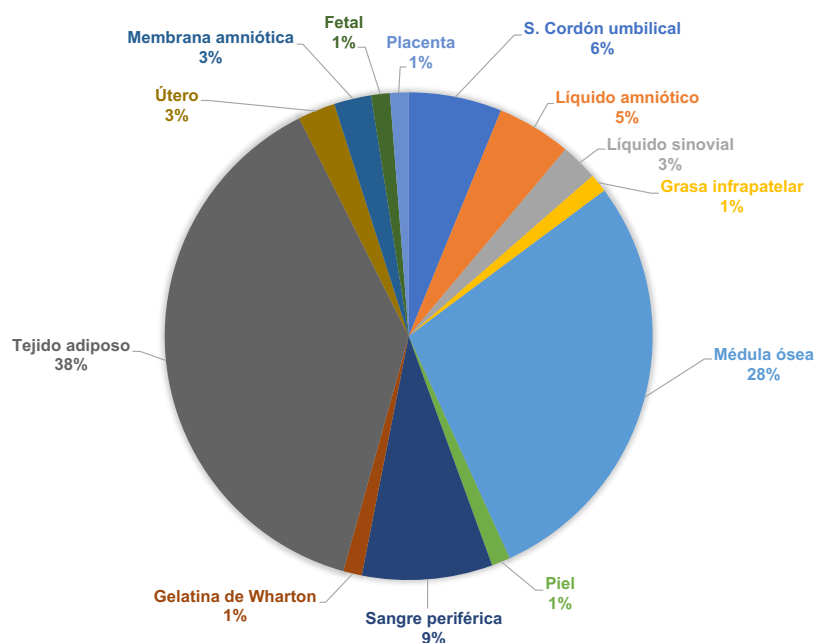


Figura 4. Fuentes orgánicas usadas para la extracción de las células madre mesenquimales (CMM) y su posterior uso en la terapia regenerativa veterinaria reportadas entre el 2009 y 2020.

En las publicaciones sobre la TRCMM en ensayos *in vivo*, se destacó que existen 10 sistemas orgánicos en los que se está aplicando este tipo de terapia (Figura 5). En primer lugar se encuentra al sistema musculoesquelético, con mayor número de publicaciones. En segundo lugar y con igual número de publicaciones está la glándula mamaria, sistema reproductivo y la piel. En tercer lugar están el sistema renal y oral con 3 publicaciones respectivamente. No obstante, existen estudios en sistema cardiovascular, nervioso e inmunitario.

SISTEMA TRATADO CON TRCMM VS PUBLICACIONES REPORTADAS DEL 2009 AL 2020

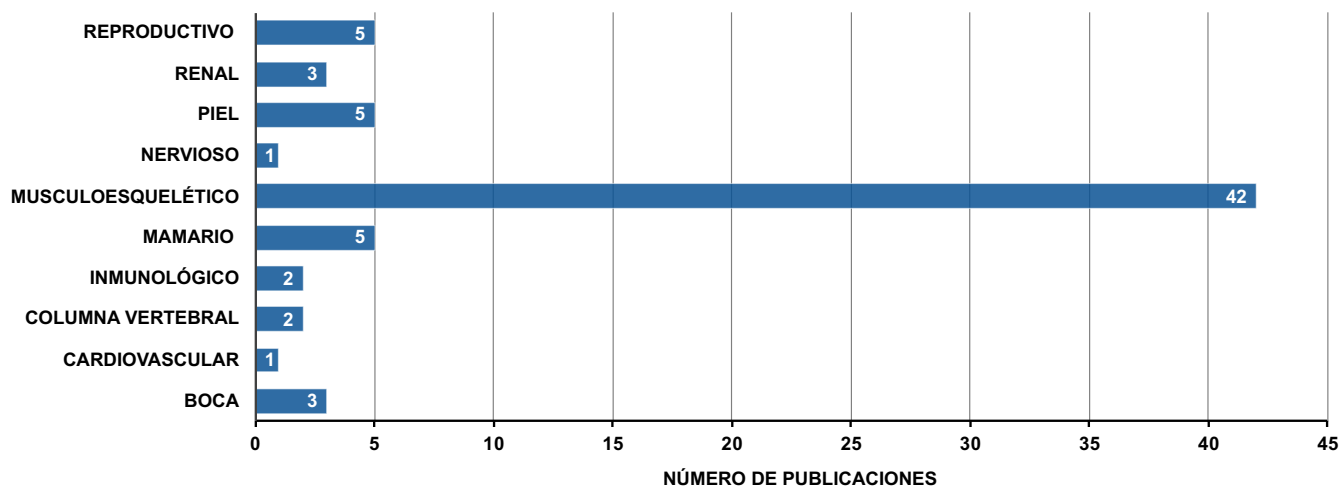


Figura 5. Sistemas orgánicos tratados con células madre mesenquimales (TRCMM) entre el 2009 y 2020 en medicina veterinaria.

En cuanto a la TRCMM en medicina veterinaria, la mayor parte de estudios utiliza trasplantes autólogos y alogénicos con un 95% entre los dos tipos, como se observa en la Figura 6. Además, se registran trasplantes heterólogos pero en porcentajes menores.

TIPO DE TRASPLANTE UTILIZADO PARA TRCMM EN MEDICINA VETERINARIA DEL 2009 AL 2020

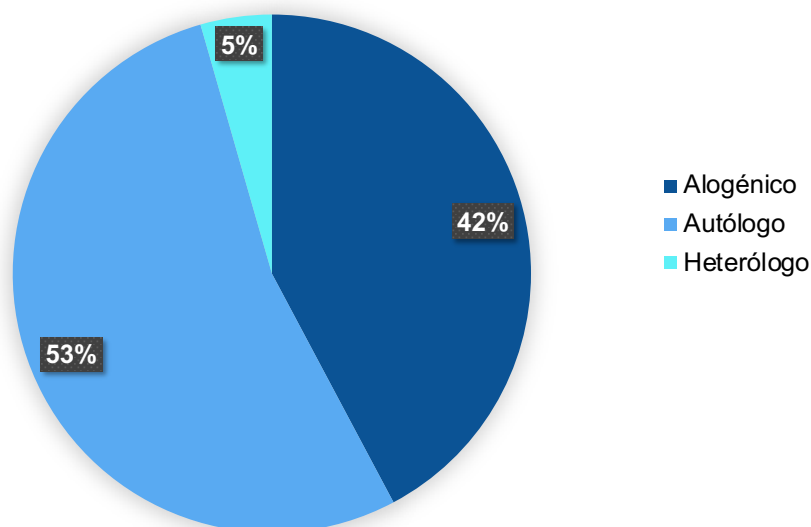


Figura 6. Tipo de trasplante utilizado para aplicar terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) en medicina veterinaria del 2009 al 2020.

Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en equinos.

Al extraer los datos por especie, se encontró que la mayor cantidad de estudios utilizan trasplantes autólogos y como segunda opción trasplantes alogénicos y en menor porcentaje trasplantes heterólogos en equinos (Figura 7A). La primera fuente de células madre mesenquimales en equinos es la médula ósea y el tejido adiposo, seguido por la sangre periférica con un total de 74% entre los tres tejidos. Sin embargo, aparecen investigaciones donde se extrajo CMM de la sangre del cordón umbilical, líquido amniótico y piel, como se observa en la Figura 7B.

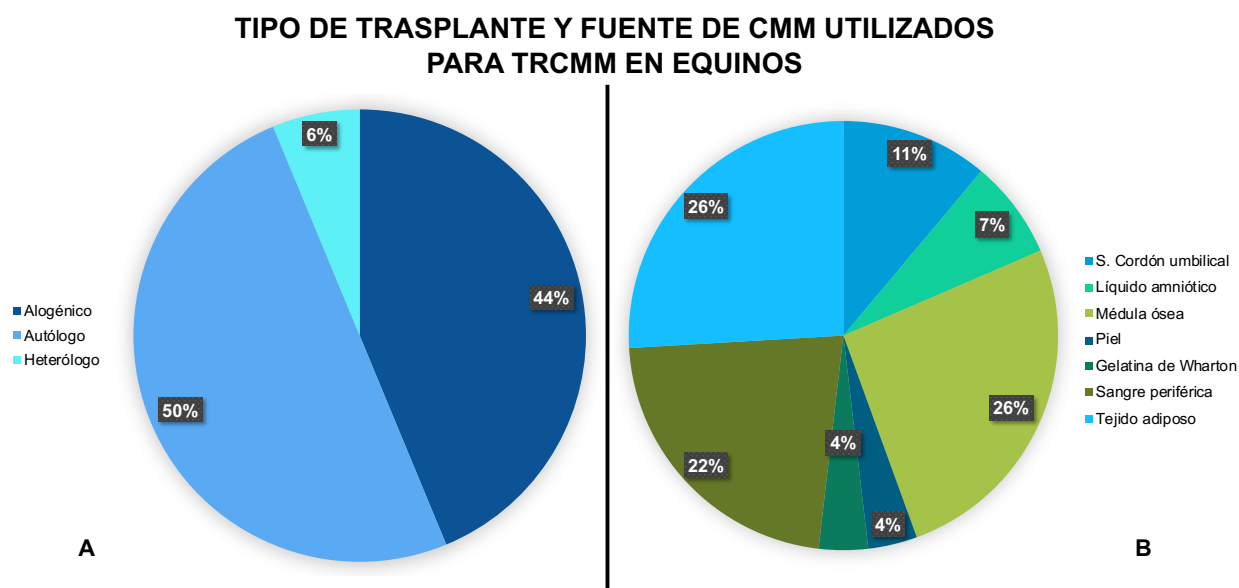


Figura 7. (A) Tipo de trasplante utilizado en equinos para la TRCMM; **(B)** Fuente de células madre mesenquimales (CMM) utilizada en equinos para aplicar terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) del 2009 al 2020.

En cuanto al sistema tratado, la mayor cantidad de publicaciones en equinos se concentran en el tratamiento del sistema musculoesquelético (Figura 8), en el cual se observan resultados positivos en un gran porcentaje de los casos (Tabla 2). Sin embargo, también se registran trabajos en piel en casos de alopecia o úlceras por decúbito en potros sépticos (Iacono et al., 2012).

SISTEMA TRATADO CON CMM EN EQUINOS VS NÚMERO DE PUBLICACIONES DEL 2009 AL 2020

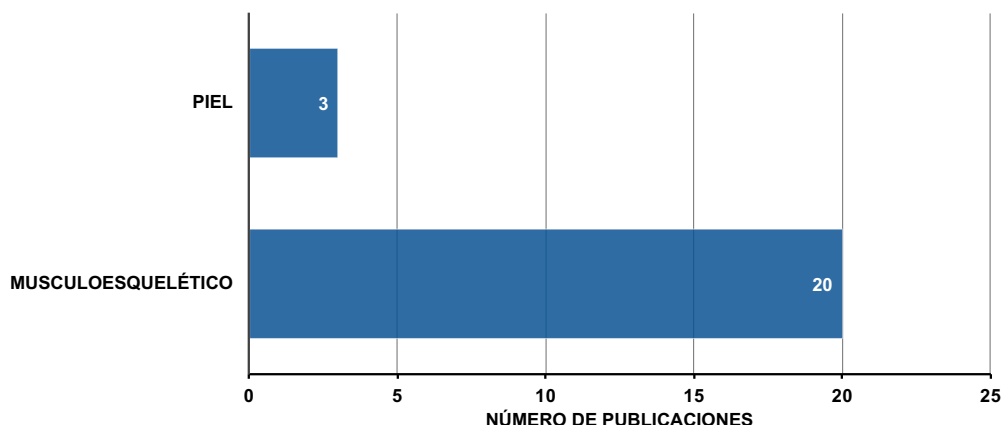


Figura 8. Sistemas orgánicos tratados con células madre mesenquimales (TRCMM) en equinos entre el 2009 y 2020 en medicina veterinaria.

En cuanto al potencial terapéutico de la TRCMM por tipo de trasplante, se precisó que la mayor parte presenta resultados positivos. No obstante, se observa un caso en el que no se presentó ningún cambio aparente con trasplante alogénico y ningún resultado negativo reportado, como se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Relación del resultado con el tipo de trasplante utilizado en equinos para la TRCMM

RESULTADOS VS TIPO DE TRASPLANTE			
ESPECIE	RESULTADOS	TIPO DE TRASPLANTE	PUBLICACIONES
EQUINOS	POSITIVO	Alogénico	6
		Autólogo	8
		Heterólogo	1
	NINGUNO	Alogénico	1
		Autólogo	0
		Heterólogo	0
	NEGATIVO	Alogénico	0
		Autólogo	0
		Heterólogo	0

Referente al potencial terapéutico de la TRCMM por dosis de células madre mesenquimales, tanto para el cultivo como para la aplicación terapéutica, se obtuvieron 22 publicaciones con resultados positivos que usan rangos amplios tanto de dosis de siembra como de dosis aplicada. Cuando no se observaron cambios aparentes se usó una dosis que está dentro

del rango de positivos y ninguna dosis usada fue registrada con resultados negativos en equinos (Tabla 2).

Tabla 2. Relación del resultado con las dosis de siembra y aplicación para la TRCMM en equinos

RESULTADOS VS DENSIDAD DE SIEMBRA Y DOSIS APLICADA				
ESPECIE	RESULTADO	DENSIDAD DE SIEMBRA	DOSIS DE APLICACIÓN	PUBLICACIONES
EQUINOS	POSITIVO	$(1 \times 10^5 - 5 \times 10^8)$ células/cm ²	$(2 \times 10^6 - 3 \times 10^7)$ células/mL	22
	NINGUNO	6.7×10^3 células/cm ²	2×10^7 células/mL	1
	NEGATIVO	n/a	n/a	0

Terapia regenerativa con células madre mesenquimales en rumiantes.

En el caso de los rumiantes (bovinos, caprinos y ovinos) se destaca que no se usaron trasplantes heterólogos y que mayormente se utilizaron trasplantes autólogos con un 58%, como se observa en la Figura 9A. De la misma manera en cuanto al tipo de fuente utilizada, la médula ósea y tejido adiposo son los más comunes con un total del 67%. Por su parte, se presenta un mayor número de investigaciones en otros tipos de tejidos que no se han utilizado en equinos como el tejido fetal y el uterino (Figura 9B). Sin embargo, la médula ósea y el tejido adiposo son los tejidos mayormente empleados en rumiantes como fuente de CMM.

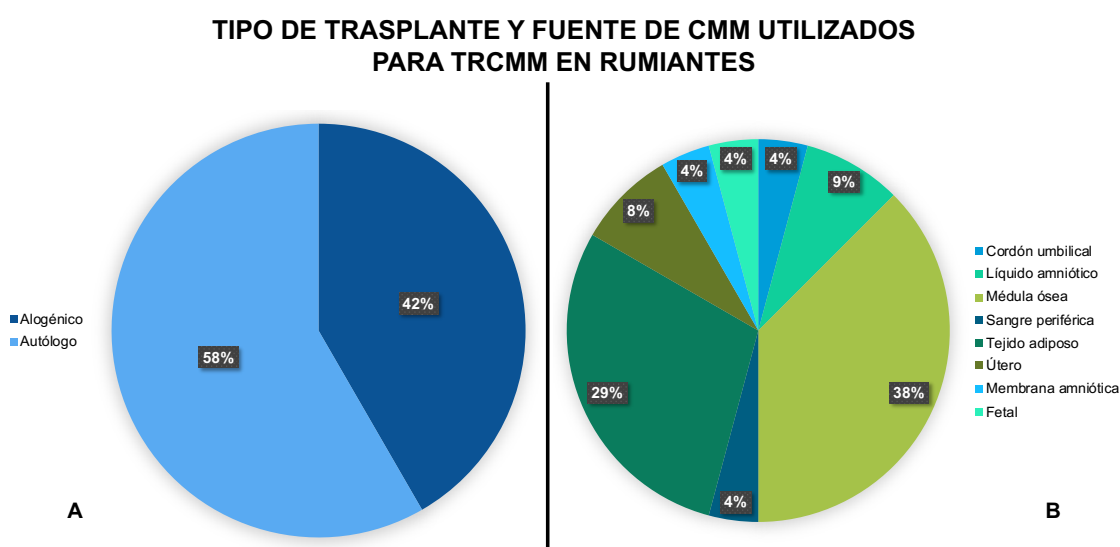


Figura 9. (A) Tipo de trasplante utilizado en rumiantes; (B) Fuente de células madre mesenquimales (CMM) utilizado en rumiantes para aplicar terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) del 2009 al 2020.

Referente al uso de la TRCMM por sistema en rumiantes se observa que los tres sistemas principales intervenidos terapéuticamente son el musculoesquelético, mamario y reproductivo, evidenciándose resultados positivos en todo los casos reportados, como se resume en la Figura 10 y Tabla 4.

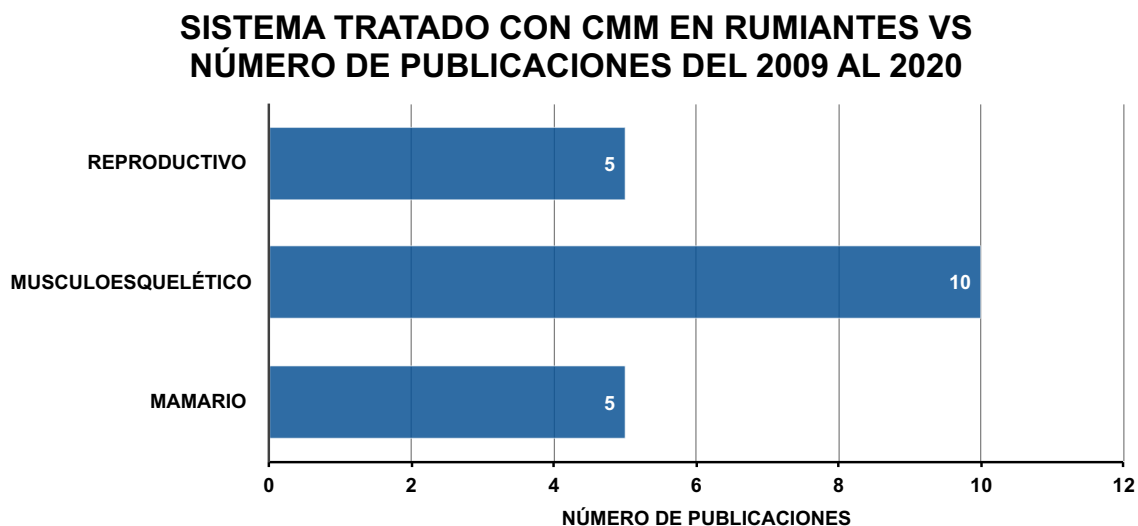


Figura 10. Sistemas orgánicos tratados con células madre mesenquimales (TRCMM) en rumiantes entre el 2009 y 2020 en medicina veterinaria.

Respecto al potencial terapéutico por tipo de trasplante en rumiantes se puede observar que en todos los ensayos efectuados, se obtuvieron resultados positivos (Tabla 3). Por su parte el potencial terapéutico por dosis de siembra y aplicación reporta resultados positivos en todas las publicaciones realizadas, en estas se registran rangos de uso amplios, como se describe en la Tabla 4. No se reconocen resultados negativos en rumiantes.

Tabla 3. Relación del resultado con el tipo de trasplante utilizado en rumiantes para TRCMM

RESULTADOS VS TIPO DE TRASPLANTE			
ESPECIE	RESULTADOS	TIPO DE TRASPLANTE	PUBLICACIONES
RUMIANTES	POSITIVO	Alogénico	5
		Autólogo	7
	NINGUNO	Alogénico	0
		Autólogo	0
	NEGATIVO	Alogénico	0
		Autólogo	0

Tabla 4. Relación del resultado con las dosis de siembra y aplicación para la TRCMM en rumiantes

RESULTADOS VS DENSIDAD DE SIEMBRA Y DOSIS APLICADA				
ESPECIE	RESULTADO	DENSIDAD DE SIEMBRA	DOSIS DE APLICACIÓN	PUBLICACIONES
RUMIANTES	POSITIVO	$(1 \times 10^7 - 9 \times 10^9)$ células/cm ²	$(2.5 \times 10^4 - 1.2 \times 10^8)$ células/mL	23
	NINGUNO	n/a	n/a	0
	NEGATIVO	n/a	n/a	0

Terapia regenerativa en pequeñas especies.

Con relación a las pequeñas especies (caninos y felinos) se puede observar en la literatura el uso mayoritario de trasplantes autólogos seguido de alogénicos con un total del 93% de las publicaciones analizadas. Así mismo, se reporta el uso de trasplantes heterólogos pero en menor porcentaje (Figura 11A). Con respecto a la fuente de CMM utilizadas en pequeñas especies, su extracción se concentra en el tejido adiposo y médula ósea. No obstante, se reportan trabajos en los que se extraen del líquido sinovial y la grasa infrapatelar (Figura 11B).

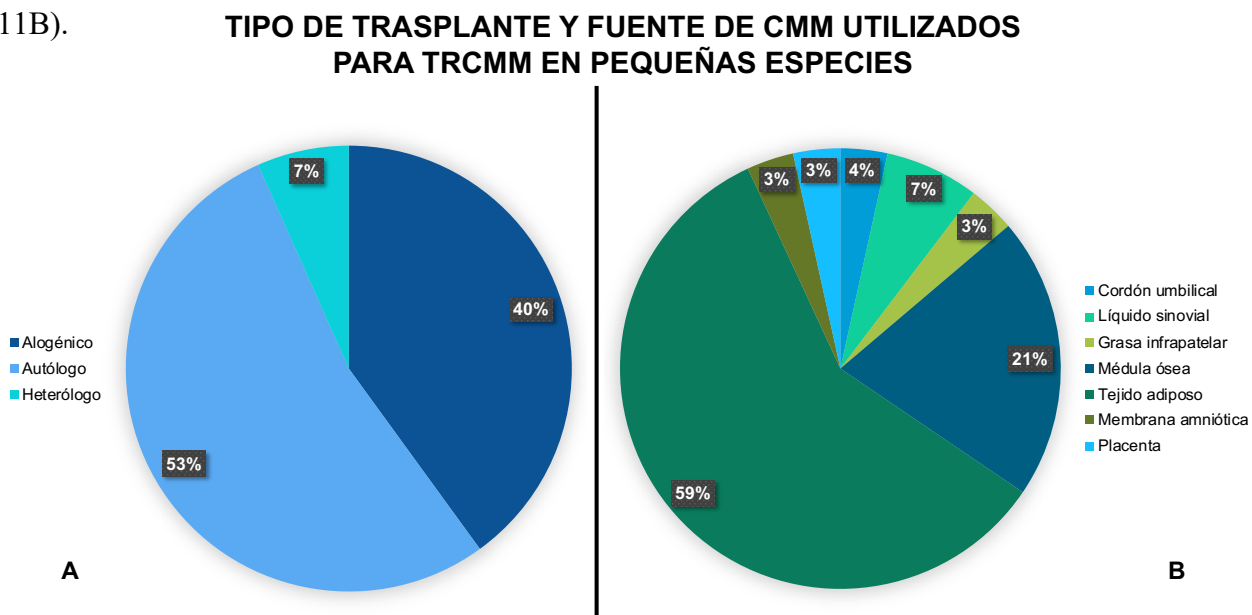


Figura 11. (A) Tipo de trasplante utilizado en pequeñas especies (B) Fuente de células madre mesenquimales (CMM) utilizado en pequeñas especies para aplicar terapia regenerativa con células madre mesenquimales (TRCMM) del 2009 al 2020.

Respecto a los sistemas tratados con el uso de la TRCMM en pequeñas especies hay una mayor presencia de otros sistemas, se describe su aplicación en el sistema oral, columna vertebral, inmunitario, nervioso y cardiovascular; a más del sistema musculoesquelético que reporta la mayor cantidad de publicaciones (Figura 12).

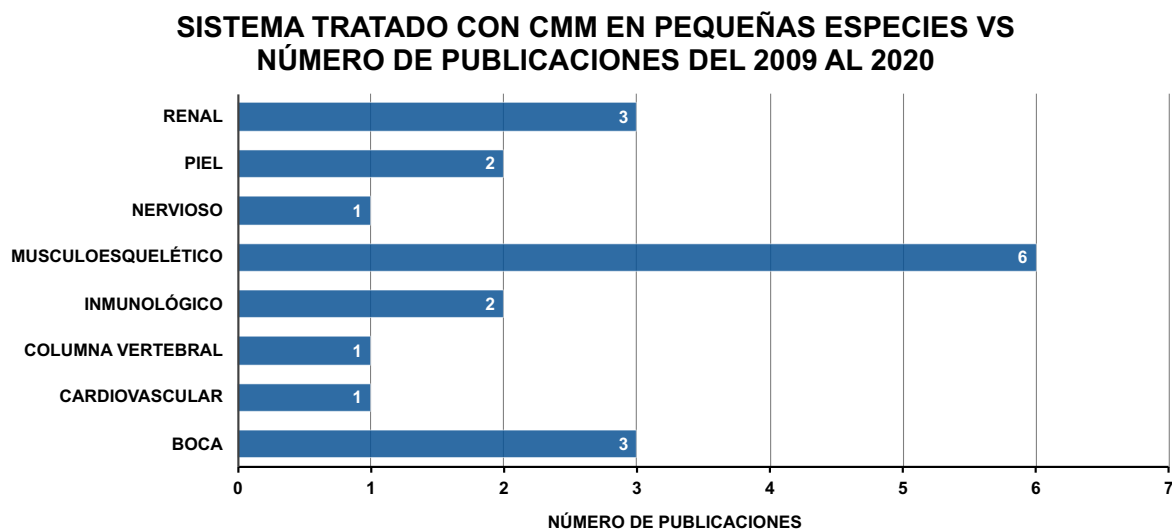


Figura 12. Sistemas orgánicos tratados con células madre mesenquimales (TRCMM) en pequeñas especies entre el 2009 y 2020 en medicina veterinaria.

Respecto al potencial terapéutico por tipo de trasplante en pequeñas especies, 7 investigaciones que usaron trasplantes autólogos presentaron resultados positivos y 1 reacción adversa. 5 trasplantes alogénicos con reporte positivo y 1 sin una respuesta aparente. (Tabla 6). Se reportó además un resultado positivo con el uso de un trasplante heterólogo (Tabla 5).

Tabla 5. Relación del resultado con el tipo de trasplante usado para TRCMM en pequeñas especies

RESULTADOS VS TIPO DE TRASPLANTE			
ESPECIE	RESULTADOS	TIPO DE TRASPLANTE	PUBLICACIONES
PEQUEÑAS ESPECIES	POSITIVO	Alogénico	5
		Autólogo	7
		Heterólogo	1
	NINGUNO	Alogénico	1
		Autólogo	0
		Heterólogo	0
	NEGATIVO	Alogénico	0
		Autólogo	1
		Heterólogo	0

Finalmente, el potencial terapéutico por dosis de siembra y aplicación presenta rangos de dosis mayormente amplios en las investigaciones con resultados positivos. Además, 3 estudios expresan las dosis utilizadas en unidades para administración farmacológica (células/kg) donde no se pudo estandarizar a células/ml. Uno de dichos estudios no reportó ninguna respuesta al tratamiento. Se reporta 1 resultado con respuesta negativa en la que se usó una dosis tanto de siembra como de aplicación que está dentro del rango las investigaciones con resolución positiva (Tabla 6).

Tabla 6. Relación del resultado con las dosis de siembra y aplicación de TRCMM en pequeñas especies

RESULTADOS VS DENSIDAD DE SIEMBRA Y DOSIS APLICADA EN PEQUEÑAS ESPECIES				
ESPECIE	RESULTADO	DENSIDAD DE SIEMBRA	DOSIS DE APLICACIÓN	PUBLICACIONES
PEQUEÑAS ESPECIES	POSITIVO	$(1 \times 10^4 - 4 \times 10^{10})$ células/cm ²	$(2 \times 10^6 - 1 \times 10^8)$ células/mL	17
	NINGUNO	5×10^6 células/cm ²	2×10^6 células/kg*	1
	NEGATIVO	1×10^7 células/cm ²	3×10^5 células/mL	1

*Estudio *in vivo* que se reporta la dosis en células por kilogramo para administrar las células madre mesenquimales usando una unidad de administración de fármacos.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue determinar cómo el uso de la terapia regenerativa con células madre mesenquimales y su potencial terapéutico ha avanzado en la medicina veterinaria en el último decenio. Con los resultados obtenidos se evidencia que las investigaciones sobre la TRCMM han incrementado 16 veces más entre el 2010 y el 2019 (Figura 1), lo que refleja el interés en el cultivo de las células madre mesenquimales (CMM) y su uso potencial en terapias regenerativas. Cabe mencionar que la mayoría de los trabajos sistematizados en esta investigación se encuentran publicados en revistas de alto impacto clasificadas como Q1 por el *SCIMAGO Journal and Country Rank*. La finalidad de seleccionar revistas de alto impacto fue obtener datos más fiables y que hayan sido revisados por pares; lo

que le permite al médico veterinario y/o investigadores en el campo de la TRCMM, usar esta investigación como punto de partida para su aplicación experimental clínico-quirúrgica.

El 34% de las publicaciones analizadas en este estudio corresponden a revisiones de literatura (Figura 2); este tipo de contenido brinda un panorama general sobre la TRCMM y la capacidad múltiple de diferenciación de las CMM. Estas células pluripotenciales no solo tienen una múltiple capacidad de regeneración de tejidos, sino también promueven líneas celulares y factores inmunomoduladores (Anexo A y B) que están siendo utilizados en terapias experimentales en una variedad de sistemas orgánicos animales (Han et al., 2019); lo que concuerda con los resultados de este estudio (Figura 5). Por su parte, se está aplicando TRCMM a ocho diferentes tipos de especie, con una mayor frecuencia en grandes animales (Figura 3). Esto puede deberse a que estos animales pueden ser utilizados como modelos clínicos para su posterior aplicación en medicina humana. Existen reportes con resultados significativos al usar grandes especies como fuente de CMM (Hoffman & Dow, 2016; McMahon et al., 2015; Rajabzadeh et al., 2019).

Los tejidos mayormente utilizados para extraer CMM son la médula ósea, tejido adiposo y sangre periférica (Figura 4); esto puede deberse a que existe una mayor cantidad de información sobre esta fuente en ensayos *in vitro*, así como las reacciones y factores que producen la presencia de las CMM en los tejidos (Jung et al., 2008; Lombana et al., 2015; Spaas et al., 2013; Webb et al., 2012; Yaneselli et al., 2018; Zahedi et al., 2018; Zhu et al., 2008). Además, el tejido adiposo y la sangre periférica son de mayor uso porque su extracción es menos invasiva, lo cual representa una ventaja desde el punto de vista práctico y ético precautelando el bienestar animal; lo que coincide con los resultados obtenidos en todas las especies analizadas en este estudio (Figura 7B, 9B y 11B). De la misma manera, se observa una preferencia por los trasplantes autólogos y alogénicos sobre los xenogénicos, tanto de manera general (Figura 6) como por especie analizada (Figura 7A, 9A y 11A), esto se debe a

que los trasplantes autólogos y alogénicos producen una menor reacción anafiláctica con un mejor efecto adaptativo (Alagesan & Griffin, 2014; Hare et al., 2012). Todos los trasplantes utilizados en equinos reportaron resultados positivos en un 93% y sin reacciones adversas en un 100% (Tabla 1).

Por su parte, de todas las publicaciones analizadas, el sistema musculoesquelético es el que reporta la mayor cantidad de estudios en todas las especies (Figura 5). No obstante, también se observa un incremento en la variedad de sistemas tratados, principalmente en pequeñas especies (Figura 12), así como también en rumiantes (Figura 10). Al analizar las enfermedades que se involucran con el uso de la TRCMM de forma clínica, todas confluyen en que su tratamiento farmacológico tradicional es mayormente paliativo y degenera en cronicidad, lo que lleva a los pacientes a convalecerlas por un largo periodo, con pronóstico reservado o malo (Markoski, 2016). La TRCMM en estos casos se convierte en una opción viable para la terapéutica veterinaria.

Respecto a la dosis de siembra y aplicación utilizada para este tipo de terapia, se reporta resultados positivos con rangos mayormente amplios entre todos los ensayos *in vitro* e *in vivo*. Se observan dosis tan altas como 9×10^9 células/cm² para siembra y 1.2×10^8 células/mL para aplicación, con resultados positivos y sin ninguna reacción adversa (Tabla 4); y dosis tan bajas como 1×10^4 células/cm² para siembra y 2.5×10^4 células/mL para aplicación con una buena respuesta en las especies seleccionadas (Tabla 2, 4 y 6). En este sentido, estos resultados permiten relacionar el nivel de seguridad con la utilización de la TRCMM en animales, así como lo corroboran otras investigaciones (Broeckx et al., 2018; McMahill et al., 2015; Peralta et al., 2020 y Quimby et al., 2016).

Mediante la selección de información por especie se pudo determinar que el potencial de la TRCMM en equinos es ampliamente investigado, principalmente en el sistema musculoesquelético (Figura 8). No obstante, existen trabajos en piel para regeneración del

foliculo piloso en zonas alopecicas con el objetivo de extrapolar su uso en la medicina humana (Michler et al., 2018). Por su parte, se conoce que los caballos deportivos poseen un alto valor económico para los propietarios, por lo que al sufrir patologías tales como osteocondrosis, osteoartritis, tendinitis, fracturas, rupturas o desgarros de músculos y ligamentos, en las cuales el futuro deportivo de estos pacientes se ve comprometido, el tratamiento farmacológico tradicional se vuelve una gran limitante para el veterinario. Considerando que estas lesiones ocurren en tejidos poco irrigados como tendones y ligamentos, los pacientes sufren largos periodos de convalecencia y se generan grandes costos cuando no se usan tratamientos como la TRCMM. Por ejemplo, en una de las investigaciones realizadas en caballos de carreras, se describe que se utilizó las CMM a una dosis de células/cm² como una alternativa de manejo para la TRCMM. En este estudio se aplicaron tantas células por cm² como el área de la superficie afectada en ligamentos y tendones determinada previamente por ultrasonografía en 21 caballos (Anexo C). En los resultados de este trabajo se establece que un 62% de equinos tratados con CMM volvieron a su actividad deportiva sin complicaciones (Renzi et al., 2013). En estos casos se induce a las CMM de manera *in vitro* con biomarcadores tenogénicos. Existe investigaciones que reportan una evolución positiva con inducción de CMM previo a su aplicación; como por ejemplo en la desmitis del ligamento suspensorio proximal después del tratamiento con CMM inducidas tenogénicamente. (Shojaee & Parham, 2019; Vandenberghe et al., 2015; Violini et al., 2009).

En el caso de la TRCMM en los rumiantes se observan trabajos con resultados positivos no solo en el sistema musculoesquelético sino también en el sistema mamario y reproductivo (Figura 10). Su aplicación en casos de mastitis y en condiciones de ovarios anéstricos son alentadoras (Malard et al., 2020; Sharma & Jeong, 2013). La etiología múltiple de la mastitis causa grandes pérdidas en la ganadería de todo el mundo. Se conoce que la mastitis producida por *Staphylococcus aureus* es una de las más complejas porque requiere de la aplicación de

antibiótico, tanto local como sistémico; y hacer periodos de cuarentena y descarte de leche por ser altamente contagioso. Dicho de otra manera, representan grandes pérdidas económicas para los hatos ganaderos (Marin, 2011; Murillo, 2007). El efecto inmuno-modulador de las CMM ha dado buena respuesta anti-proliferativa del *S. aureus* en el tejido glandular mamario a nivel *in vitro* e *in vivo* (Cahuascanco et al., 2019; Lange-Consiglio et al., 2019). Estos resultados se replican al aplicar TRCMM en pequeños rumiantes, como se describe en la investigación realizada por Costa en cabras *Anglonubian* con mastitis crónica. Se aplicaron CMM, logrando recuperar la producción de leche, con propiedades fisicoquímicas apropiadas para el consumo humano. Además se confirmó la seguridad y eficacia al no evidenciar rechazo inmunológico y ser una técnica poco invasiva (Costa et al., 2019).

Como se observa, la potencialidad terapéutica en los bovinos está ampliamente descrita (Anexo D), lo que concuerda con los resultados presentados en el presente estudio. En el sistema reproductor de los rumiantes se reporta una investigación sobre el uso de CMM en vacas *Holstein Friesian* para tratamiento de distrofia ovárica bilateral con resultados positivos, en dicha publicación se logró inducir el celo y recobrar la fertilidad (Chang et al., 2018). Esto tiene una gran importancia para los veterinarios que se dedican al área de la reproducción como una alternativa a los tratamientos hormonales tradicionales que pueden resultar costosos; y en casos de distrofia poco eficaces. Esto permite que la TRCMM sea una opción para tratar la anovulación ovárica, prolongar la vida reproductiva y productiva del hato, además de reducir el porcentaje de descarte animal de las ganaderías (Hill et al., 2019). Todos los trasplantes utilizados en rumiantes dieron resultados positivos (Tabla 3).

Finalmente en pequeñas especies se encontró que la TRCMM ha avanzado utilizándose en una mayor cantidad de sistemas orgánicos, entre ellas: oral, renal, cardiovascular, nervioso e inmunológico. Entre las enfermedades tratadas, se observa cómo la TRCMM se utiliza en conjunto como terapia de soporte en cirugías de descompresión medular por hernias discales y

lesiones en la médula espinal (McMahill et al., 2015). En un caso clínico reportado de un macho canino Cocker Spaniel de 5 años, con paraplejia y pérdida de la percepción del dolor profundo en el que se realizó descompresión medular y aplicación local de CMM, después de diez semanas de seguimiento, se registró una recuperación completa de la percepción del dolor y la función motora en ambas extremidades traseras (Kim et al., 2011).

En lo referente al sistema renal, se observa el uso de TRCMM en gatos diagnosticados con enfermedad renal crónica (IRC), en los resultados obtenidos se describe una mejora moderada y una disminución de la concentración de creatinina sérica aplicando las CMM en la corteza renal (Quimby et al., 2011). Cabe mencionar que la aplicación de las CMM vía intrarenal implica una sedación previa lo que podría superar los beneficios de este tipo de terapia, algo que reconoce la misma investigación de Quimby en el 2011. Esto concuerda con una investigación realizada en caninos, en la que se observó que las células madre alogénicas administradas por la arteria renal causaron inflamación, necrosis tubular, mineralización y fibrosis sin complicaciones funcionales (Yoo et al., 2011). No obstante se pueden utilizar rutas alternativas menos invasivas, las cuales se reportan en un trabajo realizado por Quimby años después, en donde se administra las CMM vía endovenosa a través de la vena cefálica en gatos con IRC, en la que no se observó ninguna reacción adversa pero tampoco un resultado visible a corto plazo (Quimby et al., 2016), por lo que se requiere de más estudios en vías alternativas que aumenten la eficacia y seguridad de la TRCMM en el sistema renal.

Existen también reportes del uso de las CMM como inmunomoduladores (Anexo E) en enfermedades autoinmunes como es el caso del pénfigo foliáceo. Hang y su equipo reporta un caso clínico de un Shih Tzu de 10 años, que presentó prurito y anorexia graves con diagnóstico de pénfigo foliáceo. Al paciente se le administró prednisolona y una terapia combinada de otros medicamentos inmunosupresores. Sin embargo, tras el fracaso de este tratamiento, se aplicó la TRCMM como último recurso (Han et al., 2015), logrando reducir gradualmente la dosis de

prednisolona, con una mejora evidente de las lesiones cutáneas y sin recidivas (Anexo F). En este sentido, se puede decir que el uso de la TRCMM en medicina veterinaria es beneficioso para tratar lesiones cutáneas causadas por pénfigo foliáceo y permite mantener estables a los pacientes. De la misma manera se observan reportes del uso de la TRCMM en casos de gingivostomatitis crónica felina (GSCF), enfermedad producida como resultado de una respuesta inmunológica desregulada y aberrante (Dias et al., 2019). La GSCF tiene una etiopatogenia poco descrita pero la capacidad de las CMM para inhibir la proliferación de células T y modular la función de las células T y B sugiere que la terapia de medicina regenerativa basada en CMM podría ser una opción en estos casos (Arzi et al., 2015). Se reportan resultados positivos en la administración endovenosa de CMM en gatos con trasplantes alogénicos y autólogos (Arzi et al., 2016, 2017). Sin embargo, como ya se mencionó la respuesta inmune a trasplantes autólogos presenta mejores resultados como reporta el trabajo de Arzi donde se obtuvo una respuesta evidente en el 70% de los gatos con GSCF (Anexo G) al administrar en infusión de CMM autólogas del tejido adiposo (Arzi et al., 2016). Cabe mencionar que existen varios factores que pueden influir en la reacción con el tipo de trasplante puesto que también existen reportes con xenotrasplantes (Tabla 5) en pacientes caninos con osteoartritis, a los que se les aplicó CMM de porcino por vía intra-articular (Shen-Yang et al., 2014), en el que se observa resultados positivos disminuyendo los defectos articulares.

Por último, en el análisis correspondiente a pequeñas especies, se ha reportado el uso de CMM en cardiomiopatías en caninos producidas por el estadio crónico de la enfermedad de Chagas. Este estudio demostró que el trasplante intra-coronario de CMM es una técnica factible en perros con miocardiopatía causada por la enfermedad de Chagas, con efectos prometedores en la regeneración de la función cardíaca de los animales tratados (Sousa et al., 2011). Las CMM son capaces de estimular la angiogénesis, vasculogénesis y diferenciación de cardiomiocitos, posibilitando la reparación cardíaca. Además, los efectos paracrinos de las

CMM proporcionan diferentes tipos de factores de crecimiento y antiinflamatorios para la inmuno-regulación después de la isquemia de corazón (Anexo H), lo que resulta prometedor en el área de la cardiología veterinaria donde el aumento de enfermedades cardíacas por patógenos ha sido considerable (Santilli et al., 2019).

Ahora bien, también existen investigaciones realizadas en otras especies con resultados positivos. En porcinos, se aplicó TRCMM como apoyo quirúrgico para la regeneración ósea de fracturas mandibulares utilizando con varias líneas celulares (Wilson et al., 2012). En dicho estudio se usó más de una dosis y los resultados se muestran alentadores (Anexo I). De la misma manera, se reportan ensayos en conejos con el uso de dos fuentes de CMM para aplicar la terapia de forma local intra-quirúrgica con el objetivo de mejorar la adaptación de los implantes colocados para comprimir fracturas en tibia (Erdogan et al., 2016). Los resultados positivos fueron evidentes con ambas fuentes de CMM (Anexo J). Esto puede permitirnos inferir el importante potencial terapéutico quirúrgico de la TRCMM como una alternativa viable para corregir defectos y estimular la regeneración ósea en cirugías de traumatología y ortopedia.

Como se ha descrito, el potencial terapéutico de la TRCMM es bastante amplio, seguro y eficaz en la mayoría de los casos publicados. Las cualidades regenerativas y de diferenciación de las CMM se deben a su acción como promotoras de mediadores bioactivos y moléculas de adhesión, ayudan a inhibir la formación de cicatrices, detener la apoptosis y aumentar la angiogénesis (Sharma & Jeong, 2013). Se debe considerar que la seguridad biológica terapéutica dependerá de varios factores, como los analizados en este estudio: dosis de siembra y aplicación, tipo de trasplante, fuente de extracción de las CMM, condiciones clínicas de los pacientes, entre otros (Anexo K). Por lo tanto no se debe asumir la seguridad del uso de las CMM y tampoco se puede extrapolar de una especie a otra. Siempre se deberá comprobar la inocuidad de las CMM durante la aplicación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En conclusión, se logró responder a la pregunta de investigación planteada en este trabajo de investigación. En otras palabras, la terapia regenerativa con células madre mesenquimales se ha estudiado y aplicado en la medicina veterinaria en el último decenio, principalmente en grandes especies y animales compañía, obteniendo resultados positivos en una gran parte de los estudios analizados. De la misma manera se reconoce el prometedor potencial terapéutico de la TRCMM con un amplio margen de seguridad y eficacia, lo que motiva a que se aplique este tipo de terapia como soporte clínico-quirúrgico en el ejercicio veterinario con más frecuencia. La metodología utilizada en este trabajo es eficaz para lograr los objetivos de una sistematización de datos e información aunque la limitante en este caso fue el tiempo para la recopilación de datos. No obstante, este tipo de trabajos nos entrega información valiosa para poner en práctica la TRCMM. Más adelante, se espera publicar una versión actualizada ampliando la búsqueda hasta diciembre del 2020 ya que se reportan nuevas publicaciones en el último trimestre del año en curso. De la misma manera, se ampliará los rangos de búsqueda a un mayor número de idiomas para conocer que tipos de investigación se están llevando a cabo con este tipo de terapia en otros países.

Cabe mencionar que se recomienda realizar una prueba de seguridad biológica antes de aplicar la TRCMM y considerar todos los factores que intervienen en el uso de las CMM para que sea más efectivo, seguro y ético. Especialmente, se recomienda realizar investigaciones en casos oncológicos para los que se debe considerar la capacidad de angiogénesis e inhibición de la apoptosis en pacientes con procesos tumorales. Finalmente, se exhorta llevar esta revisión a la práctica experimental, para así generar una la línea de investigación con enfoque clínico-quirúrgico en grandes especies.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alagesan, S., & Griffin, M. D. (2014). Autologous and allogeneic mesenchymal stem cells in organ transplantation: What do we know about their safety and efficacy? *Current Opinion in Organ Transplantation*, *19*(1), 65–72. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000043>
- Arzi, B., Clark, K. C., Sundaram, A., Spriet, M., Verstraete, F. J. M., Walker, N. J., Loscar, M. R., Fazel, N., Murphy, W. J., Vapniarsky, N., & Borjesson, D. L. (2016). Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. *Stem Cells Translational Medicine*, *6*(8), 1710–1722. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0035>
- Arzi, B., Clark, K., Sundaram, A., Spriet, M., Verstraete, F., Walker, N., Loscar, M., Fazel, N., Murphy, W., Vapniarsky, N., & Borjesson, D. (2017). Therapeutic Efficacy of Fresh, Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Feline Chronic Gingivostomatitis. *Stem Cells Translational Medicine*, *6*, 527–538.
- Arzi, B., Kol, A., Murphy, B., Walker, N. J., Wood, J. A., Clark, K., Verstraete, F. J. M., & Borjesson, D. L. (2015). Feline Foamy Virus Adversely Affects Feline Mesenchymal Stem Cell Culture and Expansion: Implications for Animal Model Development. *Stem Cells and Development*, *24*(7), 814–823. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0317>
- Barboni, B., Russo, V., Berardinelli, P., Mauro, A., Valbonetti, L., Sanyal, H., Canciello, A., Greco, L., Muttini, A., Gatta, V., Stuppia, L., & Mattioli, M. (2018). Placental Stem Cells from Domestic Animals: Translational Potential and Clinical Relevance. *Cell Transplantation*, *27*(1), 93–116. <https://doi.org/10.1177/0963689717724797>
- Broeckx, S. Y., Spaas, J. H., Chiers, K., Duchateau, L., Van Hecke, L., Van Brantegem, L., Dumoulin, M., Martens, A. M., & Pille, F. (2018). Equine allogeneic chondrogenic induced mesenchymal stem cells: A GCP target animal safety and biodistribution study. *Research in Veterinary Science*, *117*(December 2017), 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.12.018>
- Cahuascano, B., Bahamonde, J., Huaman, O., Jervis, M., Cortez, J., Palomino, J., Escobar, A., Retamal, P., Torres, C. G., & Peralta, O. A. (2019). Bovine fetal mesenchymal stem cells exert antiproliferative effect against mastitis causing pathogen *Staphylococcus aureus*. *Veterinary Research*, *50*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0643-1>
- Chang, L. B., Peng, S. Y., Chou, C. J., Chen, Y. J., Shiu, J. S., Tu, P. A., Gao, S. X., Chen, Y. C., Lin, T. K., & Wu, S. C. (2018). Therapeutic potential of amniotic fluid stem cells to treat bilateral ovarian dystrophy in dairy cows in a subtropical region. *Reproduction in Domestic Animals*, *53*(2), 433–441. <https://doi.org/10.1111/rda.13123>
- Costa, C. R. M., Feitosa, M. L. T., Rocha, A. R., Bezerra, D. O., Leite, Y. K. C., Argolo Neto, N. M., Rodrigues, H. W. S., Júnior, A. S., Silva, A. S., Sarmiento, J. L. R., Silva, L. S., & Carvalho, M. A. M. (2019). Adipose stem cells in reparative goat mastitis mammary gland. *PLoS ONE*, *14*(10), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223751>
- Devireddy, L. R., Boxer, L., Myers, M. J., Skasko, M., & Screven, R. (2017). Questions and

Challenges in the Development of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies in Veterinary Medicine. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 23(5), 462–470. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2016.0451>

- Dias, I. E., Pinto, P. O., Barros, L. C., Viegas, C. A., Dias, I. R., & Carvalho, P. P. (2019). Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2087-2>
- Erdogan, Ö., Supachawaroj, N., Soontornvipart, K., & Kheolamai, P. (2016). Treatment of Peri-Implant Defects in the Rabbit's Tibia with Adipose or Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stems Cells. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(5), 1003–1014. <https://doi.org/10.1111/cid.12378>
- Gao, Y., Zhu, Z., Zhao, Y., Hua, J., Ma, Y., & Guan, W. (2014). Multilineage potential research of bovine amniotic fluid mesenchymal stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 3698–3710. <https://doi.org/10.3390/ijms15033698>
- Han, S. M., Kim, H. T., Kim, K. W., Jeon, K. O., Seo, K. W., Choi, E. W., & Youn, H. Y. (2015). CTLA4 overexpressing adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy in a dog with steroid-refractory pemphigus foliaceus. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0371-3>
- Han, Y., Li, X., Zhang, Y., Han, Y., Chang, F., & Ding, J. (2019). Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*, 8(8), 886. <https://doi.org/10.3390/cells8080886>
- Hare, J. M., Fishman, J. E., Gerstenblith, G., DiFede Velazquez, D. L., Zambrano, J. P., Suncion, V. Y., Tracy, M., Gherlin, E., Johnston, P. V., Brinker, J. A., Breton, E., Davis-Sproul, J., Schulman, I. H., Byrnes, J., Mendizabal, A. M., Lowery, M. H., Rouy, D., Altman, P., Wong Po Foo, C., ... Heldman, A. W. (2012). Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: The POSEIDON randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 308(22), 2369–2379. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.25321>
- Hill, A. B. T., Bressan, F. F., Murphy, B. D., & Garcia, J. M. (2019). Applications of mesenchymal stem cell technology in bovine species. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1145-9>
- Hoffman, A. M., & Dow, S. W. (2016). Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells*, 34(7), 1709–1729. <https://doi.org/10.1002/stem.2377>
- Iacono, E., Merlo, B., Pirrone, A., Antonelli, C., Brunori, L., Romagnoli, N., & Castagnetti, C. (2012). Effects of mesenchymal stem cells isolated from amniotic fluid and platelet-rich plasma gel on severe decubitus ulcers in a septic neonatal foal. *Research in Veterinary Science*, 93(3), 1439–1440. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.04.008>
- Jung, D. I., Ha, J., Kim, J. W., Kang, B. T., Yoo, J. H., Park, C., Lee, J. H., & Park, H. M. (2008). Canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow: Isolation, characterization, multidifferentiation, and neurotrophic factor expression in vitro.

Journal of Veterinary Clinics, 25(6), 458–465.

- Jurgens, W. J. F. M., Kroeze, R. J., Zandieh-Doulabi, B., van Dijk, A., Renders, G. A. P., Smit, T. H., van Milligen, F. J., Ritt, M. J. P. F., & Helder, M. N. (2013). One-Step Surgical Procedure for the Treatment of Osteochondral Defects with Adipose-Derived Stem Cells in a Caprine Knee Defect: A Pilot Study. *BioResearch Open Access*, 2(4), 315–325. <https://doi.org/10.1089/biores.2013.0024>
- Kim, Y. K., Lee, S. Y., Park, S. J., Lee, S. S., Kim, J. H., Lee, H. C., Chang, H. H., Lee, H. J., & Yeon, S. C. (2011). Clinical application of mesenchymal stem cells in a dog with intervertebral disc disease. *Journal of Veterinary Clinics*, 28(1), 122–127.
- Lange-Consiglio, A., Gusmara, C., Manfredi, E., Idda, A., Soggiu, A., Greco, V., Bonizzi, L., Cremonesi, F., & Zecconi, A. (2019). Antimicrobial Effects of Conditioned Medium From Amniotic Progenitor Cells in vitro and in vivo: Toward Tissue Regenerative Therapies for Bovine Mastitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 6(December), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00443>
- Li, P. Z., Yan, G. Y., Han, L., Pang, J., Zhong, B. S., Zhang, G. M., Wang, F., & Zhang, Y. L. (2017). Overexpression of STRA8, BOULE, and DAZL Genes Promotes Goat Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Vitro Transdifferentiation Toward Putative Male Germ Cells. *Reproductive Sciences*, 24(2), 300–312. <https://doi.org/10.1177/1933719116654990>
- Lombana, K. G., Goodrich, L. R., Phillips, J. N., Kisiday, J. D., Ruple-Czerniak, A., & Wayne McIlwraith, C. (2015). An investigation of equine mesenchymal stem cell characteristics from different harvest sites: More similar than not. *Frontiers in Veterinary Science*, 2(DEC), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00067>
- Malard, P. F., Peixer, M. A. S., Grazia, J. G., Brunel, H. dos S. S., Feres, L. F., Villarroel, C. L., Siqueira, L. G. B., Dode, M. A. N., Pogue, R., Viana, J. H. M., & Carvalho, J. L. (2020). Intraovarian injection of mesenchymal stem cells improves oocyte yield and in vitro embryo production in a bovine model of fertility loss. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64810-x>
- Marin, L. F. F. (2011). *Principales bacterias causantes de mastitis*. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro Unidad Laguna.
- Markoski, M. M. (2016). Advances in the Use of Stem Cells in Veterinary Medicine: From Basic Research to Clinical Practice. *Scientifica*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4516920>
- McMahill, B. G., Borjesson, D. L., Sieber-Blum, M., Nolte, J. A., & Sturges, B. K. (2015). Stem Cells in Canine Spinal Cord Injury – Promise for Regenerative Therapy in a Large Animal Model of Human Disease. *Stem Cell Reviews and Reports*, 11(1), 180–193. <https://doi.org/10.1007/s12015-014-9553-9>
- Michler, J. K., Hillmann, A., Savkovic, V., & Mülling, C. K. W. (2018). Horse hair follicles: A novel dermal stem cell source for equine regenerative medicine. *Cytometry Part A*, 93(1), 104–114. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23198>
- Morrison, S. (2011). Successful use of allogenic umbilical cord-derived stem cells in

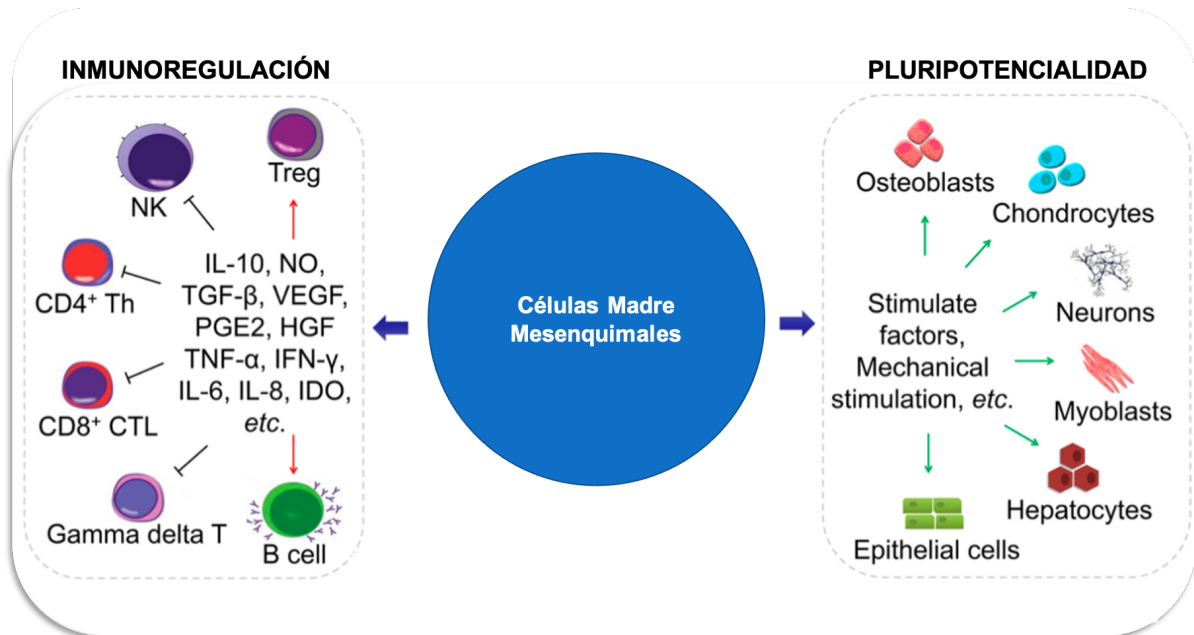
nonresponsive chronic laminitic cases. *Journal of Equine Veterinary Science*, 31(10), 603. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2011.09.053>

- Murillo, D. S. (2007). *Control de mastitis causada por staphylococcus en bovinos de raza holstein utilizando una bacteria autógena*.
- Peralta, O. A., Carrasco, C., Vieytes, C., Tamayo, M. J., Muñoz, I., Sepulveda, S., Tadich, T., Duchens, M., Melendez, P., Mella, A., & Torres, C. G. (2020). Safety and efficacy of a mesenchymal stem cell intramammary therapy in dairy cows with experimentally induced *Staphylococcus aureus* clinical mastitis. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59724-7>
- Quimby, J. M., Webb, T. L., Gibbons, D. S., & Dow, S. W. (2011). Evaluation of intrarenal mesenchymal stem cell injection for treatment of chronic kidney disease in cats: A pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(6), 418–426. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.01.005>
- Quimby, J. M., Webb, T. L., Randall, E., Marolf, A., Valdes-Martinez, A., & Dow, S. W. (2016). 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. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), 165–171. <https://doi.org/10.1177/1098612X15576980>
- Rajabzadeh, N., Fathi, E., & Farahzadi, R. (2019). Stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Investigation*, 6(July). <https://doi.org/10.21037/sci.2019.06.04>
- Renzi, S., Riccò, S., Dotti, S., Sesso, L., Grolli, S., Cornali, M., Carlin, S., Patruno, M., Cinotti, S., & Ferrari, M. (2013). Autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for regeneration of injured equine ligaments and tendons: A clinical report. *Research in Veterinary Science*, 95(1), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.01.017>
- Santilli, R. A., Grego, E., Battaia, S., Gianella, P., Tursi, M., Di Girolamo, N., Biasato, I., & Perego, M. (2019). Prevalence of selected cardiotropic pathogens in the myocardium of adult dogs with unexplained myocardial and rhythm disorders or with congenital heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 255(10), 1150–1160. <https://doi.org/10.2460/javma.255.10.1150>
- Sharma, N., & Jeong, D. K. (2013). Stem cell research: A novel boulevard towards improved bovine mastitis management. *International Journal of Biological Sciences*, 9(8), 818–829. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6901>
- Shen-Yang Tsai, Yun-Ching Huang, Ling-Ling Chueh, Lih-Seng Yeh, C.-S. L. (2014). Intra-articular transplantation of porcine adipose-derived stem cells for the treatment of canine osteoarthritis: A pilot study. *World Journal of Transplantation*, 4(3), 196. <https://doi.org/10.5500/wjt.v4.i3.196>
- Shojaee, A., & Parham, A. (2019). Strategies of tenogenic differentiation of equine stem cells for tendon repair: Current status and challenges. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1291-0>
- Sousa, M. G., Paulino-Junior, D., Pascon, J. P. E., Pereira-Neto, G. B., Carareto, R., Champion, T., & Camacho, A. A. (2011). Cardiac function in dogs with chronic Chagas

- cardiomyopathy undergoing autologous stem cell transplantation into the coronary arteries. *Canadian Veterinary Journal*, 52(8), 869–874.
- Spaas, J. H., Schauwer, C. De, Cornillie, P., Meyer, E., Soom, A. Van, & Van de Walle, G. R. (2013). Culture and characterisation of equine peripheral blood mesenchymal stromal cells. *The Veterinary Journal*, 195(1), 107–113.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.006>
- Sun, H., Huang, Y., Zhang, L., Li, B., & Wang, X. (2018). Co-culture of bone marrow stromal cells and chondrocytes in vivo for the repair of the goat condylar cartilage defects. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(4), 2969–2977.
<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6551>
- Vandenbergh, A., Broeckx, S. Y., Beerts, C., Seys, B., Zimmerman, M., Verweire, I., Suls, M., & Spaas, J. H. (2015). Tenogenically induced allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of proximal suspensory ligament desmitis in a horse. *Frontiers in Veterinary Science*, 2(OCT), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00049>
- Vélez, R., Hernández-Fernández, A., Caminal, M., Vives, J., Soldado, F., Fernández, A., Pla, A., & Aguirre, M. (2012). Treatment of femoral head osteonecrosis with advanced cell therapy in sheep. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 132(11), 1611–1618.
<https://doi.org/10.1007/s00402-012-1584-6>
- Violini, S., Ramelli, P., Pisani, L. F., Gorni, C., & Mariani, P. (2009). Horse bone marrow mesenchymal stem cells express embryo stem cell markers and show the ability for tenogenic differentiation by in vitro exposure to BMP-12. *BMC Cell Biology*, 10, 1–10.
<https://doi.org/10.1186/1471-2121-10-29>
- Webb, T. L., Quimby, J. m., & Dow, S. W. (2012). In vitro comparison of feline bone marrow-derived and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(2), 165–168. <https://doi.org/10.1177/1098612X11429224>
- Wilson, S. M., Goldwasser, M. S., Clark, S. G., Monaco, E., Bionaz, M., Hurley, W. L., Rodriguez-Zas, S., Feng, L., Dymon, Z., & Wheeler, M. B. (2012). Adipose-derived mesenchymal stem cells enhance healing of mandibular defects in the ramus of swine. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(3), e193–e203.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.10.029>
- Yaneselli, K. M., Kuhl, C. P., Terraciano, P. B., de Oliveira, F. S., Pizzato, S. B., Pazza, K., Magrisso, A. B., Torman, V., Rial, A., Moreno, M., Llambí, S., Cirne-Lima, E., & Maisonnave, J. (2018). Comparison of the characteristics of canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells extracted from different sites and at different passage numbers. *Journal of Veterinary Science*, 19(1), 13–20.
<https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.1.13>
- Yoo, J. H., Park, C., Jung, D. I., Lim, C. Y., Kang, B. T., Kim, J. H., Park, J. W., Kim, J. H., & Park, H. M. (2011). In vivo cell tracking of canine allogeneic mesenchymal stem cells administration via renal arterial catheterization and physiopathological effects on the kidney in two healthy dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(2), 269–274.
<https://doi.org/10.1292/jvms.10-0044>

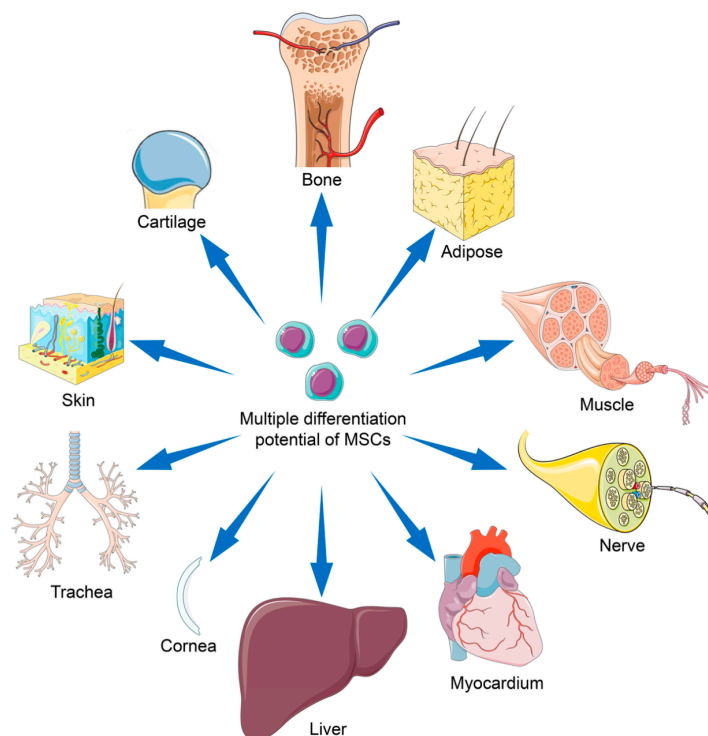
- Zahedi, M., Parham, A., Dehghani, H., & Mehrjerdi, H. K. (2018). Equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Optimization of cell density in primary culture. *Stem Cell Investigation*, 5(October), 1–8. <https://doi.org/10.21037/sci.2018.09.01>
- Zhang, Y. L., Li, P. Z., Pang, J., Wan, Y. J., Zhang, G. M., Fan, Y. X., Wang, Z. Y., Tao, N. H., & Wang, F. (2019). Induction of goat bone marrow mesenchymal stem cells into putative male germ cells using mRNA for STRA8, BOULE and DAZL. *Cytotechnology*, 71(2), 563–572. <https://doi.org/10.1007/s10616-019-00304-7>
- Zhu, Y., Liu, T., Song, K., Fan, X., Ma, X., & Cui, Z. (2008). Adipose-derived stem cell: A better stem cell than BMSC. *Cell Biochemistry and Function*, 26(6), 664–675. <https://doi.org/10.1002/cbf.1488>

ANEXO A: POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE MESEQUIMALES



Fuente: Las células mesenquimales pueden extraerse de varias fuentes y estas a su vez tienen una capacidad pluripotencial de diferenciación celular y propiedades immuno-regulatorias lo que hace que sean candidatas para la medicina regenerativa en veterinaria (Han et al., 2019).

ANEXO B: POTENCIAL DE REPARACIÓN DE TEJIDOS DE LAS CÉLULAS MADRE MESEQUIMALES



Fuente: Diagrama de los tejidos que pueden ser regenerados con células madre mesenquimales al aplicarlas como terapia regenerativa (Han et al., 2019).

ANEXO C: EQUINOS TRATADOS CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE LA MÉDULA ÓSEA

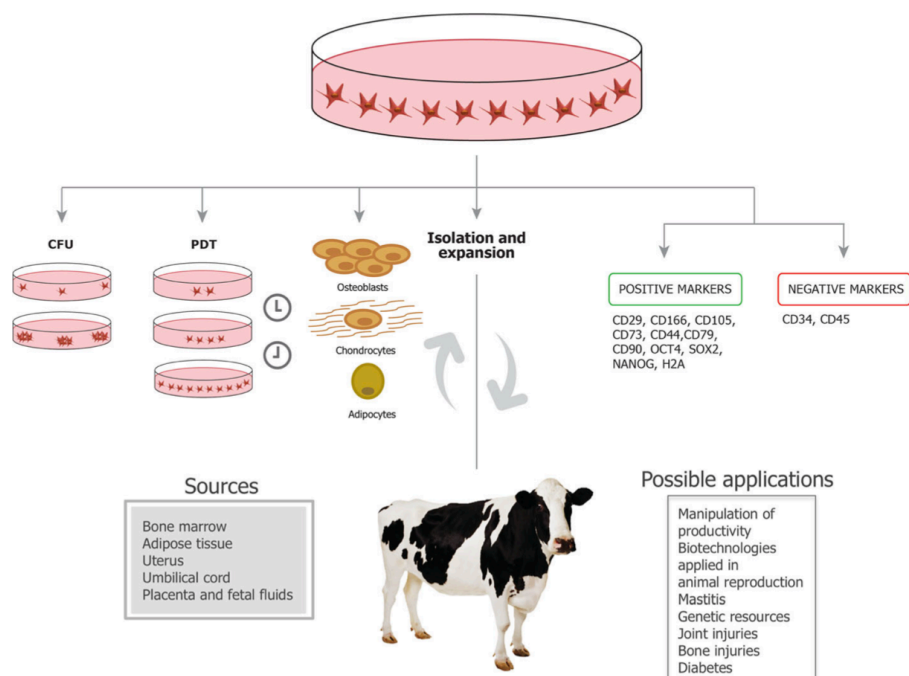
Group 1: animals treated with bone marrow mesenchymal stromal cells (BMSC).

Horse ID	Age (year)	Lesion		No. of inoculated cells	Outcome	No. of starts
		Location	Type			
1	7	FLL SDFT	2A	8×10^6	Dead	-
2	5	FLL SDFT	1A	12×10^6	Re-injured	-
3	6	FRL SL	Medial branch	12×10^6	Re-injured	-
4	5	FRL SDFT	1A	12×10^6	In activity	4
5	8	FLL SL	2A	10×10^6	In activity	6
6	4	FRL SL	2A	2×10^6	Retired	-
7	7	FLL SDFT	2B	8×10^6	In activity	1
8	5	FRL DDFT	2B	5×10^6	Re-injured	-
9	8	FLL DDFT	2B	10×10^6	In activity	19
10	5	FRL DDFT	2B	12×10^6	In activity	11
11	6	FLL DDFT	2B	6×10^6	In activity	2
12	5	FLL SL FRL SL	Medial branch	8×10^6	In activity	1
13	5	FRL SDFT	2A	2×10^6	Re-injured	-
14	2	FRL SL	Insertion	2×10^6	In activity	12
15	5	FLL SL	Insertion	3×10^6	In activity	6
16	5	FLL SDFT	2A	10×10^6	In activity	22
17	3	FRL DDFT	1B	8×10^6	Re-injured	-
18	4	FRL SDFT	2A	12×10^6	Re-injured	-
19	5	FRL SDFT	2B	6×10^6	In activity	15
20	2	FLL SDFT	2B	8×10^6	In activity	1
21	6	FRL SDFT	2A	4×10^6	In activity	4

FLL: frontal left limb; FRL: frontal right limb; SDFT: superficial digital flexor tendon; DDFT: deep digital flexor tendon; SL: suspensory ligament.

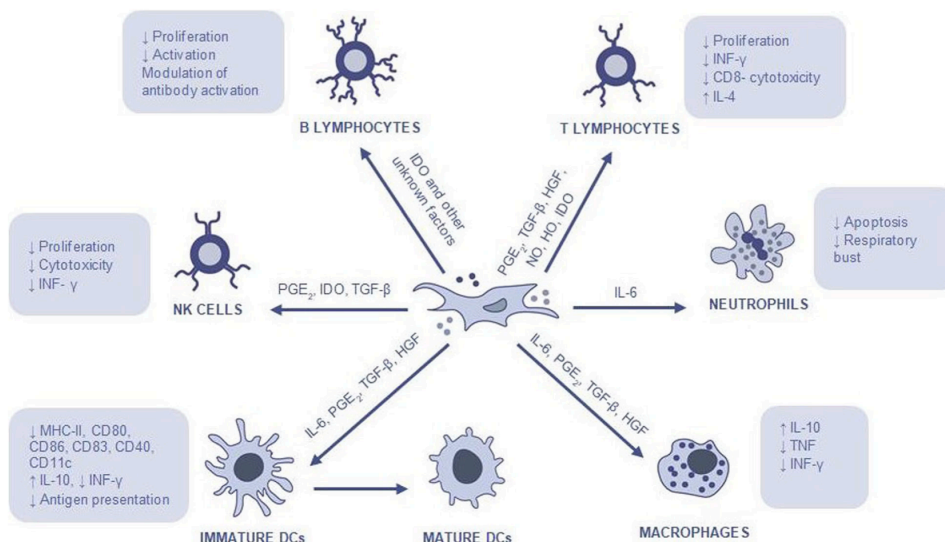
Fuente: Estudio realizado en caballos de carrera a los que se les aplicó CMM de manera local en el sitio de la lesión, se aplicó según el área dañada determinado por ultrasonido como se observa en la columna de número de células inoculadas donde 13 caballos de 21 volvieron a su actividad deportiva (Renzi et al., 2013).

ANEXO D: APLICACIONES POTENCIALES DE LA TRCMM EN BOVINOS Y FUENTES SELECCIONADAS



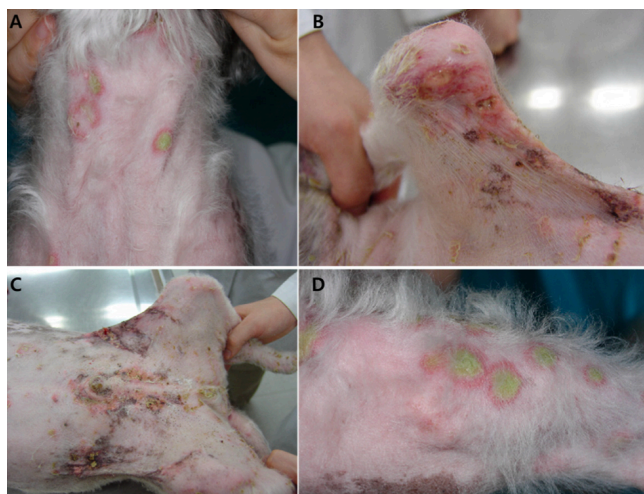
Fuente: Aislamiento, caracterización y posibles aplicaciones de las células madre mesenquimales bovinas. Las CMM bovinas han sido aisladas de varios tejidos y demuestran su capacidad de diferenciación en linajes osteogénicos, condrogénicos y adipogénicos. Las células aisladas de bovinos son positivas para algunos marcadores mesenquimales y pluripotentes; y negativos para marcadores hematopoyéticos. Se han sugerido el uso de la TRCMM bovinas para el tratamiento de lesiones articulares, mastitis y lesiones óseas; la preservación de los recursos genéticos; la manipulación de la productividad; y su uso en biotecnología de la reproducción animal (Hill et al., 2019).

ANEXO E: MECANISMO DE ACCIÓN E INTERACCIÓN DE LAS CMM CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO



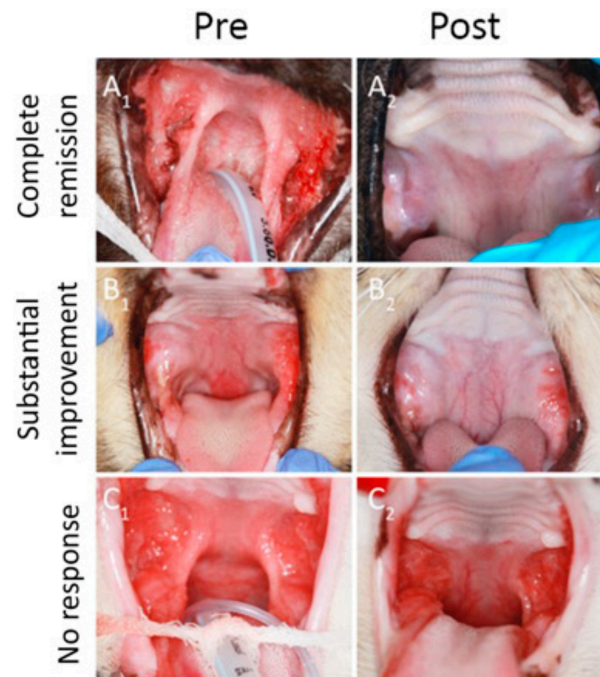
Fuente: Acción e interacción de las células madre mesenquimales con el sistema inmune y sus células de defensa. (Dias et al., 2019).

ANEXO F: USO DE TRCMM EN UN CANINO CON PÉNFIGO FIOLÁCEO



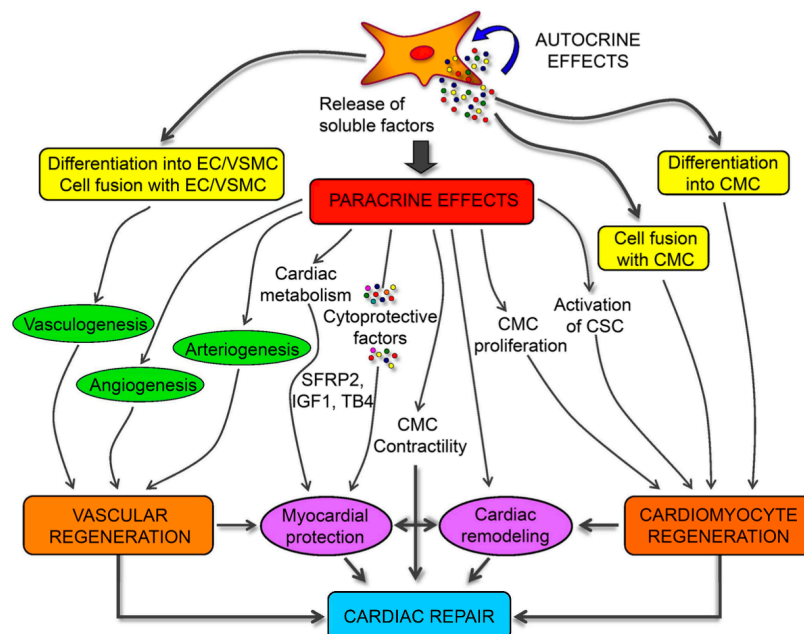
Fuente: En las 4 imágenes superiores se observa eritema, pápulas, pústulas, costras, liquenificación y erosiones en varias partes del cuerpo. En las 3 imágenes inferiores se observa la respuesta del uso de CMM como mediador inmunológico (Han et al., 2015).

ANEXO G: USO DE LA TRCMM EN FELINOS CON GIGIVOESTOMATITIS CRÓNICA (GCF)



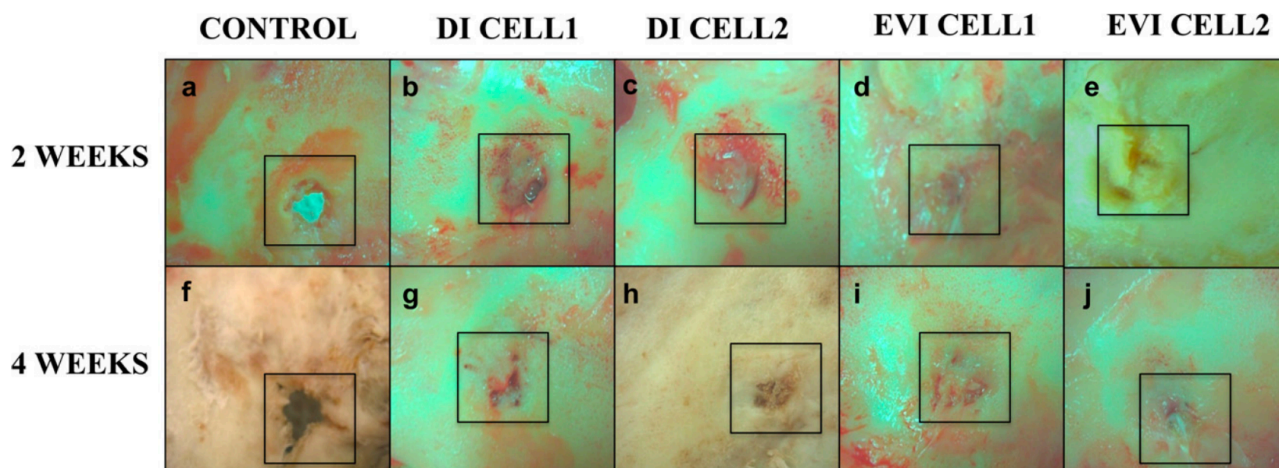
Fuente: Medición clínica de la GCF y estadio de la enfermedad con la aplicación de CMM. Todos los gatos tenían una inflamación severa de la mucosa oral caudal (A1,B1,C1). La respuesta clínica de los gatos a las CMM se caracterizó con una remisión clínica completa (A2) en tres gatos, una mejora clínica sustancial en dos gatos (B2). Y no se observó respuesta en dos gatos (C2). Esta respuesta se utilizó para puntuar la gravedad de la enfermedad en todos los gatos que completaron el estudio (Arzi et al., 2016).

ANEXO H: MECANISMOS DE REGENERACIÓN CARDÍACA CON CMM



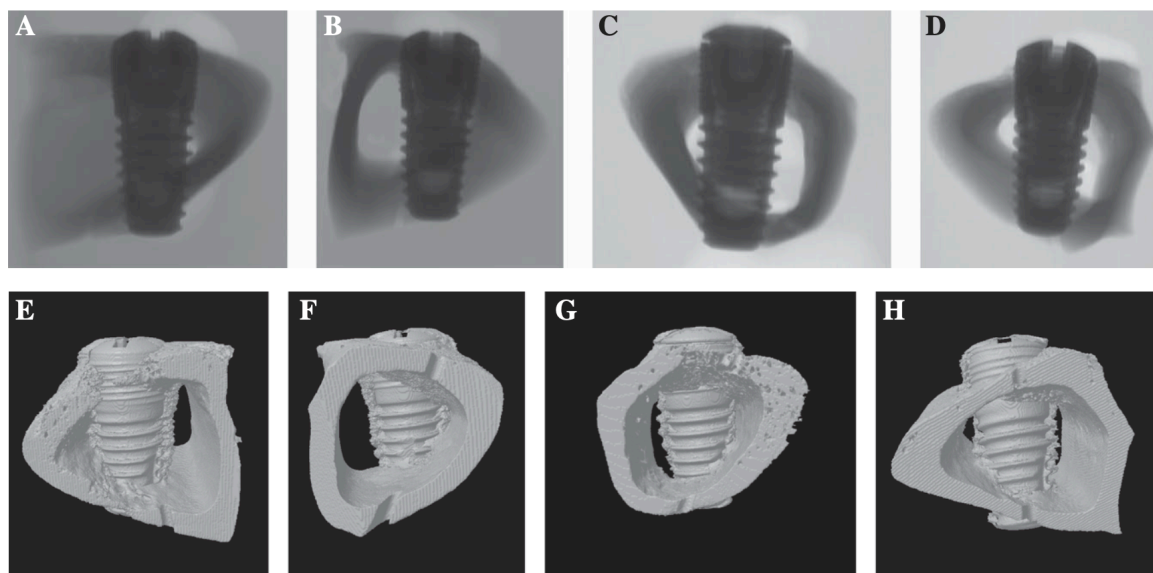
Fuente: Esquema del mecanismo de regeneración cardíaca mediante el uso de células madre mesenquimales. Las CMM estimulan la angiogénesis, vaculogénesis y proliferación de cardiomiocitos. Además los efectos paracrinicos de las CMM proveen factores anti-inflamatorios favorables en casos de isquemia cardíaca (Dias et al., 2019).

ANEXO I: USO DE LA TRCMM EN PORCINOS CON FRACTURA MANDIBULAR



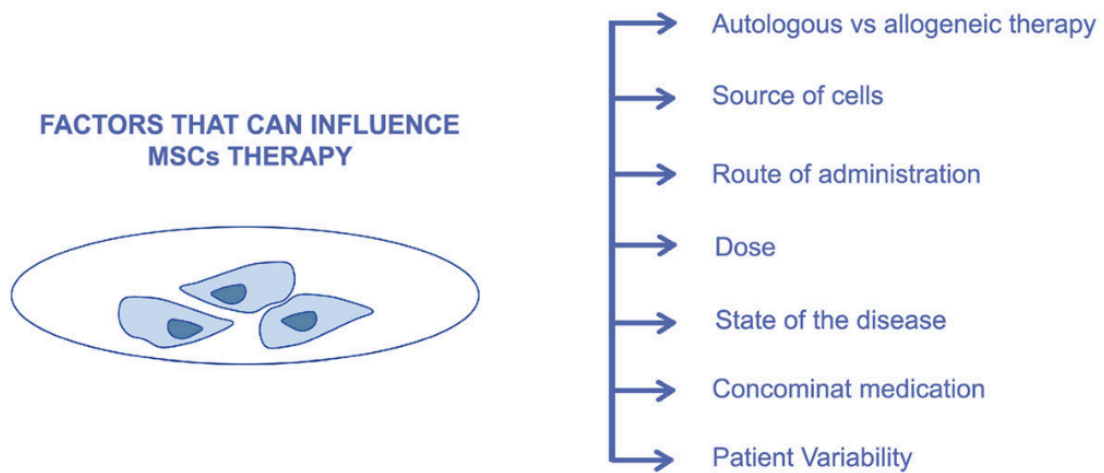
Fuente: Uso de la TRCMM en un defecto mandibular óseo de 10mm de diámetro en porcinos. Se realizó una evaluación a las 2 semanas pos-tratamiento y a las 4 semanas post-tratamiento con dos líneas celulares en dos vías de administración DI: directo en la lesión; EV: endovenosa por la vena marginal de la oreja (Wilson et al., 2012).

ANEXO J: USO DE LA TRCMM EN CONEJOS PARA EVITAR DEFECTOS ÓSEOS PERIIMPLANTARIOS EN TIBIA



Fuente: Fotografías micro-CT en dos dimensiones A, B, C y D; y en tres dimensiones E, F, G y H. Donde se observa la disminución de defectos periimplantarios en la tibia de conejos con fracturas con el uso de las CMM. Se observa el uso de las CMM de origen adiposo en conjunto con membrana de colágeno A y E. CMM de origen óseo + membrana de colágeno B y F. Se uso como comparativo la terapia de regeneración más membrana de colágeno C y G. Finalmente, el uso de colágeno como tratamiento único D y H (Erdogan et al., 2016).

ANEXO K: FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA TERAPIA REGENERATIVA CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES



Fuente: Para el uso de la TRCMM se debe considerar los factores que intervienen en su eficacia y seguridad. Se ha determinado que el tipo de trasplante, la fuente de células madre, la ruta de administración, la dosis de aplicación, el estadio de la enfermedad, si se usa una medicación concomitante y la variabilidad en la especie específica a la que se aplica las CMM son factores directamente relacionados con la respuesta orgánica de los pacientes (Dias et al., 2019).