

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Proyecto de Servicio Social:

Células madre mesenquimales y su aplicación en la clínica veterinaria

Prestador de Servicio Social:

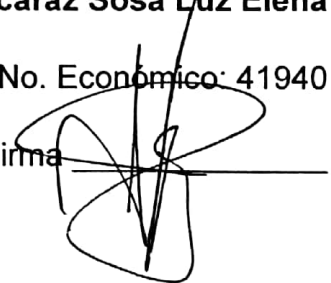
Silva Ocampo Stefanie Jannel

Matrícula: 2163022877

Asesor Interno: Alcaraz Sosa Luz Elena

No. Económico: 41940

Firma



Lugar de realización:

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso 1100,
Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960 Ciudad de México, CDMX

(100% en línea-Proyecto Emergente UAMX)

Fecha de inicio 17 de enero de 2022 y termino 17 de julio de 2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. JUSTIFICACIÓN.....	4
3. MARCO TEORICO.....	5
3.1. Células madre (CM).....	5
3.2. Tipos de células madre.....	5
3.3. Células madre mesenquimales.....	6
3.4. Características de las células madre mesenquimales.....	7
3.5. Aplicación clínica de las células madre mesenquimales en medicina veterinaria	7
3.6. Regeneración ósea	8
3.7. Enfermedad degenerativa articular u Osteoartritis	8
3.7.1. Mecanismo de acción de las MSCs en EAD.....	9
3.8. Cardiopatías.....	9
3.8.1. Mecanismo de acción de las MSCs en cardiopatías.....	10
3.9. Enfermedades respiratorias.....	10
3.9.1. Mecanismo de acción de las MSCs en patologías respiratorias.	10
3.10. Enfermedades oculares.....	11
3.10.1. Mecanismo de acción de las MSCs en oftalmología.....	12
3.11. Patologías cutáneas	12
3.11.1. Mecanismo de acción de las MSCs en patologías cutáneas	13
3.12. Enfermedades renales	13
3.12.1. Mecanismo de acción de las MSCs en patologías renales ...	14
4. OBJETIVOS	14
4.1. Objetivo general.....	14
4.2. Objetivos específicos.....	14
5. METAS.....	14
6. METODOLOGIA UTILIZADA.....	14
7. ACTIVIDADES REALIZADAS.....	15
8. RESULTADOS	16

9. DISCUSION DE RESULTADOS.....	23
10. CONCLUSIONES.....	29
11. RECOMENDACIONES.....	29
12. BIBLIOGRAFIA.....	30

1. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la existencia de las células madre o también conocidas como células troncales (CTM) en los años setenta por Friedenstein, la medicina regenerativa y la terapia celular han aportado grandes avances científicos en la medicina veterinaria gracias a la investigación biomédica sobre el uso terapéutico, en la reparación de tejidos y órganos de animales (Rodríguez *et al.* 2018; Enciso, 2019).

Las células troncales son un grupo de células indiferenciadas, que tienen un gran potencial de proliferación, las cuales han sido ampliamente estudiadas debido a dos de sus principales características: su capacidad de regeneración clonal o autorrenovación y su capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares como fibroblastos medulares, células reticulares, adipocitos, osteoblastos, condrocitos, miocitos y células nerviosas, con el objetivo de desempeñar distintas funciones especializadas en el organismo (Talavera *et al.* 2017; Rodríguez *et al.* 2018). Dependiendo su origen, las células troncales o células madre pueden clasificarse en Células Madre Embrionarias (CME), Células Madre Adultas (CMA) o somáticas. Pueden localizarse en sangre periférica, tejido conectivo de distintos órganos, cordón umbilical, entre otros (Xu, 2018; Enciso, 2019).

Diversos estudios a lo largo de la última década han permitido obtener información valiosa acerca de sus posibles aplicaciones en la medicina veterinaria, dando así, alternativas novedosas para su uso en múltiples enfermedades incluyendo patologías crónicas, degenerativas, y autoinmunes (Rocha *et al.* 2019; García *et al.* 2021). El uso de células madre mesenquimales como tratamiento o coadyuvante en el tratamiento de diversas patologías han permitido obtener buenos resultados en los pacientes cuyo tratamiento farmacológico actual es poco eficiente, permitiéndoles tener una mejor calidad de vida (Pradera, 2015; León *et al.* 2021).

2. JUSTIFICACIÓN

Los animales padecen distintos tipos de enfermedades, las cuales afectan todo tipo de sistemas orgánicos, el tratamiento está enfocado principalmente en el alivio del

dolor y de los signos clínicos que se presentan durante la enfermedad, dejando de lado procesos importantes como la reparación y regeneración de los tejidos dañados. Por ello, a nivel mundial ha habido un interés creciente con respecto al uso de nuevos tratamientos con terapias que fomentan la regeneración de dichos tejidos sin afectar otros órganos. Debido a esto, la medicina regenerativa a lo largo de la última década ha aportado grandes avances relacionados a los beneficios de la terapia celular con células madre mesenquimales, creando nuevas alternativas de tratamiento para múltiples enfermedades cuyos tratamientos han resultado poco funcionales (Quesada *et al.* 2017; Talavera *et al.* 2017).

La presente revisión bibliográfica busca aportar un conocimiento amplio y actualizado a los estudiantes y médicos veterinarios sobre los avances y evidencias científicas sobre el uso terapéutico de células madre mesenquimales, y sus posibles aplicaciones en la clínica veterinaria, así como los beneficios e inconvenientes que conlleva esta terapia celular en los pacientes.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Células madre (CM)

Las células madre o stem cells (SC) se definen como células pluripotentes o multipotentes capaces de generar células con funciones especializadas como células sanguíneas, músculo cardíacas, óseas, cerebrales e inmunológicas (Pimentel *et al.* 2017; Rocha *et al.* 2019; Enciso, 2019). Son células indiferenciadas que pueden dividirse y mantener una alta capacidad de autorrenovación y una capacidad de diferenciación en células progenitoras o precursoras de linaje embrionario (ectodermo, mesodermo y endodermo) (Talavera *et al.* 2017).

3.2. Tipos de células madre

Las células madre se clasifican de acuerdo con dos criterios, su potencial de diferenciación y su origen o especificidad (Pimentel *et al.* 2017)

De acuerdo con su potencialidad se dividen en 5 tipos (Ceron *et al.* 2016; Talavera *et al.* 2017; Quesada *et al.* 2017).

- 1) Células madre totipotenciales: tienen la capacidad de formar todos los tipos celulares. Las células que pertenecen a este grupo son aquellas que se encuentran en los estados iniciales del desarrollo embriológico: blastómeros, células de la mórula y cigoto.
- 2) Células madre pluripotentes: tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de células o de los tres tejidos embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo).
- 3) Células madre multipotentes: estas son capaces de generar células de su propia capa embrionaria. Pueden obtenerse de medula ósea, sangre y cordón umbilical.
- 4) Células madre oligopotentes: pueden originar células de dos o más líneas celulares dentro de un mismo tejido.
- 5) Células madre unipotentes: dan origen a una sola línea celular en un tejido.

De acuerdo con su origen o especificidad, las células madre se clasifican en tres tipos (Pimentel, 2017).

- 1) Células madre embrionarias (CME): son células totipotenciales o pluripotenciales y se encuentran en el embrión antes de su implantación, permiten la formación de la masa celular interna del embrión y pueden ser aisladas de esta masa de los 4-14 días de edad (blastocisto).
- 2) Células madre adultas (CMA): son células que provienen de dos subtipos celulares: las CMA inmaduras o fetales, que provienen de tejidos fetales antes del nacimiento, y las CMA maduras, que proceden de órganos o tejidos después del nacimiento.
- 3) Células madre pluripotentes inducidas: Son células adultas diferenciadas las cuales por medio de distintos métodos como reprogramación celular se les induce de nuevo su pluripotencia.

3.3. Células madre mesenquimales (MSCs)

En la actualidad las células madre mesenquimales son las células más estudiadas debido a su alta capacidad de expansión *in vitro*, a su gran potencial terapéutico y a su facilidad de obtención por procedimientos mínimamente invasivos mediante

aspirado de médula ósea, tejido adiposo, piel, ligamentos, sangre periférica y pulpa dental (Patruno *et al.* 2017; Rocha *et. al* 2019). Son células precursoras de otros tejidos, poseen una alta capacidad de regeneración y de diferenciación en varias líneas celulares como tejido adiposo, tejido conectivo, cartílago, hueso y tendón, con capacidad de reemplazar células que se pierden por enfermedad o lesión (Perrotta *et al.* 2016; Enciso, 2019). Son capaces de renovarse así mismas por medio de división celular, y esta capacidad se mantiene por periodos largos de inactividad (López, 2015; Ceron *et al.* 2016). Las MSCs presentan efectos paracrinos y promueven actividad inmunomoduladora de la angiogénesis y de la expresión de marcadores de compatibilidad que permiten minimizar la posibilidad de un rechazo en trasplantes autólogos en tejidos y órganos (Munar, 2016; Rocha *et. al* 2019).

3.4. Características fenotípicas de las células madre mesenquimales

Para que una célula pueda ser considerada como MSCs existen algunos criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) los cuales son: Poseer un crecimiento similar a fibroblastos y tener la capacidad de adherirse al plástico en condiciones de cultivo, la tipificación inmunofenotípica debe incluir la expresión de marcadores CD73, CD90 y CD105 en al menos el 95% de la población celular y la ausencia de expresión de marcadores hematopoyéticos CD34, CD45, CD14, CD11b, CD19, CD20 y HLA-DR negativo cuando son medidos por citometría de flujo; y por último, tener la capacidad de diferenciación en osteoblastos, adipocitos y condrocitos en condiciones *in vitro*, (Munar, 2016; Zhao *et. al* 2016).

3.5. Aplicación clínica de las células madre mesenquimales en medicina veterinaria

Las MSCs han sido utilizadas en una gran variedad de condiciones clínicas en animales de compañía, como modulador de la respuesta inmune y en terapia celular regenerativa, gracias a su multipotencialidad y su plasticidad (Zhao *et. al* 2016).

Hasta el momento el estudio y uso de las células madre mesenquimales abarca enfermedades del sistema nervioso, músculo esquelético, cardiaco,

hematopoyético, cutáneas, respiratorias, oculares, y renales (Ceron *et al.* 2016; Patruno *et al.* 2017; Talavera *et al.* 2017).

3.6. Regeneración ósea

Se ha observado que en patologías donde la funcionalidad de los huesos se ven comprometidos, el uso de la terapia MSCs ha permitido la regeneración ósea, imitando procesos biológicos que ocurren durante la embriogénesis (Zigdon *et al.* 2015; Munar, 2016). Así mismo, se ha comprobado efectos en la angiogénesis y una mejoría en la funcionalidad y el control del dolor ocasionado por esta pérdida ósea (Walmsley *et al.* 2016; Talavera *et al.* 2017).

La regeneración del tejido óseo por medio del trasplante de MSCs ocurre por un mecanismo directo, la cual se da por la diferenciación en osteoblastos secretando osteoide e iniciando la formación de una matriz mineralizada (Munar, 2016; Zhou *et al.* 2020; Rafael, 2021).

Cuando la terapia celular de MSCs se realiza horas o días posteriores a la lesión, permiten la disminución de la inflamación a nivel local y sistémico por medio de la producción de factores inmunosupresores, y liberación de citocinas antiinflamatorias como: PGE2, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-11 (Lamo de Epinosa, 2017; Mejía *et al.* 2019). Cuando se realiza semanas después se pueden diferenciar en condrocitos y osteoblastos (Rafael, 2021).

3.7. Enfermedad degenerativa articular u Osteoartritis

La enfermedad degenerativa articular (EAD) es una enfermedad crónico-degenerativa de las articulaciones, presentando una alta incidencia del 45% en caninos principalmente de razas grandes y gigantes, pacientes de edad media y edad avanzada (Moreno *et al.* 2016).

El tratamiento de la osteoartritis es direccionado principalmente en la prevención de la destrucción del cartílago, control del dolor e inflamación, y la restauración de la función de las articulaciones comprometidas, pero en algunos casos el uso de tratamientos quirúrgicos o farmacológicos convencionales no permiten revertir esta enfermedad ni controlar los signos clínicos (Zaki *et al.* 2017; León, 2021), llevando

al uso de dosis más grandes o fármacos más agresivos los cuales suelen ser perjudiciales a largo plazo, pudiendo provocar daños a nivel renal o hepático. Por ello, la medicina regenerativa ha sido una alternativa prometedora para esta enfermedad teniendo buenos resultados, sin comprometer otros órganos, mejorando la calidad de vida del paciente (Leon, 2021).

Estudios con MSCs provenientes de tejido adiposo observaron una mejoría significativa con respecto a signos clínicos como cojera, índices de dolor y en la movilidad de los pacientes a los 5 meses de la aplicación local (Pradera, 2015). En conejos se ha demostrado que la inyección intraarticular de MSCs impide la progresión de la artrosis y una disminución de los signos clínicos a partir de la semana 16 (Pers *et al.* 2016; Lamo de Espinosa, 2017).

3.7.1. Mecanismo de acción de las MSCs en EAD

Una vez dentro de las articulaciones, las MSCs liberan sustancias capaces de inhibir la actividad de la IL-1 y TNF α que estimulan la liberación de enzimas que participan en el proceso de destrucción matricial del cartílago articular como la colagenasa -1 (MMP-1), la estromelina (MMP-2), y la colagenasa - 3 (MMP-13) (Pradera, 2015; Mejía *et al.* 2019). También, atraen células madre del organismo hacia el sitio de la lesión para inducir su diferenciación a condrocitos (encargados de sintetizar componentes de la matriz), permitiéndoles adherirse a la superficie del cartílago dañado, aumentando la síntesis de componentes de la matriz extracelular para intentar revertir la situación mejorando las características del cartílago (flexibilidad, elasticidad y capacidad de amortiguación) (Marino, 2018; Zhou *et al.* 2020).

3.8 Cardiopatías

Las enfermedades cardiovasculares son uno de los padecimientos más frecuentes en la clínica veterinaria y la mayor parte de la investigación ha sido realizada en roedores (Abdelwahid *et al.* 2016; Talavera *et al.* 2017).

La terapia con células madre mesenquimales se ha convertido en una opción para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades del corazón como: infartos, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias periféricas (PAD), cardiomiopatía

dilatada (Diaz *et al.* 2016). Las principales fuentes de células madre son la médula ósea, músculo esquelético, grasa y cordón umbilical. Estas células al entrar al organismo pueden diferenciarse en cardiocitos y han sido utilizadas en casos de isquemia teniendo un efecto positivo, promoviendo la angiogénesis, ayudando a recuperar el flujo sanguíneo, inhibiendo la respuesta inflamatoria y mejorando el daño cardíaco (Zhang, 2015; Dilli *et al.* 2017; Wang *et al.* 2018). Otro estudio en casos de cardiomiopatía dilatada con células derivadas de la membrana amniótica por vía intramiocárdica comprobó una mejoría significativa en la función sistólica y diastólica (Talavera *et al.* 2017).

3.8.1. Mecanismo de acción de las MSCs en cardiopatías

Estudios *in vitro* demostraron que las MSCs tienen la capacidad de diferenciarse en células similares a cardiomiocitos. Debido a su efecto paracrino secretan citocinas anti apoptóticas (bFGF, IGF-1), pro- angiogénicas, (VEGF) y anti fibróticas (TNF α , metaloproteinasas) las cuales permiten tener efectos descritos en modelos animales como: la inhibición de la apoptosis, la neovascularización, y la remodelación ventricular (Diaz *et al.* 2016; Brychtova, 2019).

Se ha sugerido que las células madre mesenquimales trasplantadas pueden inducir la activación, migración y diferenciación de células madre cardíacas propias del organismo, y estimular a los cardiomiocitos presentes, de igual forma se ha demostrado su efecto antiinflamatorio a través de la estimulación en la producción de citocinas como la IL-10 y IL-13 (Kang *et al.* 2014; Wang *et al.* 2018).

3.9. Enfermedades respiratorias

Las MSC son capaces de modular la proliferación, la activación y la función efectora de diferentes células inmunitarias como: células presentadoras de antígenos (células dendríticas (DC), neutrófilos, macrófagos, linfocitos B, y células T efectoras y reguladoras) las cuales desempeñan un papel importante en la patogenia de las enfermedades pulmonares inflamatorias, incluidas el asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y displasia broncopulmonar (Antebi *et al.* 2018; Harrel, 2019).

La administración endovenosa de células madre mesenquimales en el asma felino ha demostrado la disminución en la eosinofilia de las vías respiratorias y disminución de la hiperreactividad e inflamación de las vías aéreas reduciendo signos clínicos como la tos y el deterioro progresivo del tejido pulmonar (Trzil *et al.* 2015; Quimby *et al.* 2018; Akkoc, 2020).

Estudios en humanos han demostrado que la aplicación de MSCs en enfermedades como la displasia broncopulmonar ayudan a promover el desarrollo de vasos pulmonares y alveolares, reducen la hipertensión pulmonar y ayudan a la reparación de la lesión en el tejido (Leng *et al.* 2020; Adugna, 2021; Xi *et al.* 2022).

3.9.1. Mecanismo de acción de las MSCs en patologías respiratorias

Las MSC inhiben la activación de las células T a través de varios factores inmunomoduladores como: el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β), prostaglandina E2 (PGE2), HLA-G5, y moléculas unidas a la membrana (VCAM-1 y Gal-1) (Shimabukuro *et al.* 2018; Sadeghi *et al.* 2020). Las MSC también aumentan células T reguladoras y células TH2 antiinflamatorias, permiten la supresión de la citotoxicidad de las células NK con la disminución en la expresión de IFN- γ , previenen la maduración de las células dendríticas mediante la regulación de la expresión de CD80, CD86, y moléculas MHC de clase II, inducen la polarización antiinflamatoria de macrófagos M2 con niveles aumentados de PGE2, TSG-6 e IL-1RA (Lee *et al.* 2019; Pittenger *et al.* 2019; Adugna, 2021). Su acción puede erradicar reacciones inflamatorias agresivas, mejorar el microambiente pulmonar y permitir la restauración del tejido (Adugna, 2021).

3.10. Enfermedades oculares

El uso de MSCs en oftalmología se ha convertido en una gran alternativa terapéutica en la regeneración y reparación de tejidos oculares que se han visto afectados ya sea por traumas o patologías como: degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía, glaucoma, queratoconjuntivitis y retinitis pigmentosa (Park *et al.* 2017; Enciso, 2019;). En patologías como la queratoconjuntivitis seca (QCS), la aplicación de esta terapia celular ha demostrado resultados favorables (Talavera *et al.* 2017).

Se han podido observar la mejora de la morfología y funcionalidad, así como retraso de la degeneración retiniana en diversas patologías como fibrosis subretiniana (Ding *et al.* 2017; Li *et al.* 2021). En casos de glaucoma se ha demostrado que el trasplante intravítreo de MSCs brinda una neuroprotección del nervio óptico a través de la liberación de NTF promoviendo la regeneración de las fibras nerviosas lesionadas y modulando la respuesta inmune inflamatoria (Holan *et al.* 2015; Enciso, 2019).

3.10.1. Mecanismo de acción de las MSCs en oftalmología

Estudios *in vivo* en modelos animales han demostrado que las MSCs provenientes de cordón umbilical y medula ósea después de semanas post aplicación se convirtieron en células dendríticas y expresaron proteínas específicas de queratocitos funcionales: Queratán sulfato (KS), lumicano y aldehído deshidrogenasa (Zhang *et al.* 2015), que son los principales proteoglicanos del estroma corneal los cuales son esenciales para la morfogénesis de la córnea en el desarrollo embrionario y su mantenimiento en la adultez (Loma,2015; Ceron *et al.* 2016). El lumicano modula la migración celular y la transición epitelio-mesénquima en la cicatrización de heridas, la tumorigénesis y regula la fibrilogénesis del colágeno (Loma, 2015).

3.11. Patologías cutáneas

La piel constituye una barrera primaria frente a las infecciones, dentro de las principales propiedades de las MSCs está la reparación de heridas y regeneración tisular de enfermedades de la piel de naturaleza inmune, debido a sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias (Talavera, 2017; Ceron *et al.* 2016).

Debido al potencial regenerativo y efectos paracrinos las MSCs son una terapia prometedora para enfermedades cutáneas como: vitiligo, melanoma, psoriasis, manifestaciones asociadas a enfermedades autoinmunes (dermatomiositis, lupus, esclerosis), úlceras cutáneas, dermatitis atópica, heridas y quemaduras de la piel (Zhu *et al.* 2020; Li *et al.* 2021; Shin *et al.* 2021).

Estudios mostraron que en cerdos con heridas cutáneas la aplicación de MSCs contribuyó a la regeneración de la piel macroscópica y microscópicamente después

de 28 días (Ochiai *et al.* 2017). Evidencias científicas en conejos mostraron que las MSCs permiten prevenir la formación de cicatrices queloides (Li *et al.* 2021).

3.11.1. Mecanismo de acción de las MSCs en afecciones cutáneas.

En la reparación tisular, una vez dentro del organismo las MSCs liberan factores de crecimiento como: factor de crecimiento epidermal (EGF), Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina 1 (Ang-1), factor de crecimiento de keratinocitos (KGF), la interacción entre estos factores promueve el desarrollo de fibroblastos y células progenitoras las cuales permiten regenerar y reparar el tejido dañado (Ceron *et al.* 2016; Ochiai *et al.* 2017).

Las MSCs inhiben la proliferación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IFN- γ) y elevan la producción de citoquinas antiinflamatorias, promueven la proliferación de queratinocitos y fibroblastos dérmicos, estos últimos liberan colágeno tipo 1, el TGF-B liberado por macrófagos y plaquetas atraen y estimula la maduración de monocitos en la zona e incrementa la producción de componentes de la matriz como: colágeno, proteoglicanos, fibronectina (Pelizzo *et al.* 2015; Kirby *et al.* 2015).

3.12. Enfermedades renales

La enfermedad crónica renal (ERC) es una patología que presenta una alta incidencia en gatos y perros, principalmente geriátricos, se caracteriza por presentar nefritis tubulointersticial crónica y la inflamación contribuye a la progresión de la fibrosis renal que puede evolucionar a enfermedad renal en etapa terminal (Quimby *et al.* 2016; Talavera *et al.* 2017). Se ha propuesto a las MSCs como una opción para el tratamiento de la ERC debido a los efectos antiinflamatorios y antifibróticos que ejercen. Numerosos estudios en roedores han observado la disminución de la inflamación, fibrosis y glomeruloesclerosis ocasionada por la enfermedad renal crónica después del uso de la terapia con MSCs (Thomson *et al.* 2019; El Miniawy *et al.* 2022).

3.12.1. Mecanismo de acción de las MSCs en patologías renales

Las MSCs disminuyen los niveles de citoquinas inflamatorias, como TNF- α , IL-6 e IL-1- β . Tiene efectos renoprotectores que mejoran la función renal y fibrosis, y fomentan la angiogénesis a través de factores y receptores de crecimiento (VEGFA, VEGFC, FGF2, EREG, PGF), moléculas de adhesión (LAMA5, NRP1, STAB1, COL4A3BP) proteasas, inhibidores y proteínas de matriz (ANGPTL4, PECAM1, PF4) y factores de transcripción (MANO2, SPHK1, TRIM39) (Eirin *et al.* 2018; Yun *et al.* 2019).

4. OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer la aplicación en el área veterinaria de la terapia con células madre mesenquimales, así como las ventajas y desventajas que esta conlleva.

Objetivos específicos

- Conocer los beneficios del uso de células madre mesenquimales en diversas patologías.
- Conocer los inconvenientes que conlleva el uso de células madre mesenquimales como terapia celular.
- Conocer las ventajas y desventajas del uso de la farmacología rutinaria vs las MSCs.

5. METAS

Realizar un documento donde se explica las generalidades de las células madre mesenquimales, su clasificación y su aplicación terapéutica en medicina veterinaria incluyendo los beneficios e inconvenientes reportados en la literatura.

6. MÉTODOLOGÍA UTILIZADA

Para esta investigación se realizó una revisión bibliográfica con base en artículos, textos científicos y tesis en español y en inglés con datos sobre el uso de las células madre mesenquimales como tratamiento terapéutico en medicina veterinaria. Para

la selección de la información, se seleccionó el periodo comprendido entre los años 2014 al 2021, con el fin de exponer los beneficios, los métodos de obtención y efectos secundarios que conllevó el uso de las células madre en diversas patologías. La búsqueda de información se realizó consultando artículos científicos, en las bases de datos de *Scier:cedirect*, *Pubmed*, *Medline*, *Google académico*, *Jane* y *Elsevier*. Se consultaron revistas como *Scielo*, *Remevet*, *Rev. Veterinaria de México OA*, y *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*, con el objetivo de obtener información actualizada sobre el uso de esta terapia. Para la realización de las citas y la bibliografía consultada del documento se utilizó el formato APA.

7. ACTIVIDADES REALIZADAS

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Elección del tema	X										
Búsqueda de información sobre el tema elegido	X	X	X	X							
Realización del protocolo	X	X	X								
Análisis de la información			X	X							
Elaboración de resultados y discusión				X	X	X	X				
Elaboración de conclusiones y recomendaciones						X	X	X	X		
Redacción del informe final de servicio social									X	X	X

8. RESULTADOS

Las evidencias recopiladas sobre el uso de células madre mesenquimales en la clínica veterinaria, fueron registradas en las siguientes tablas (tablas 1-5) las cuales se clasificaron por: especies, tipo de patología, número de pacientes sometidos al tratamiento, signos clínicos que presentaban, tipo y método de aplicación, resultados después de su aplicación y efectos adversos. Existen más datos provenientes de ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, tales datos quedan fuera del alcance de esta revisión.

Tabla 1. Estudios publicados sobre el uso de MSCs en patologías del Musculo esquelético

Autores	N°	Especie	Patología.	Signos clínicos	Tipo y Método de aplicación.	Resultados.	Efectos adversos
Pradera, 2015	1	Perro	Osteoartrosis	Osteoartrosis grave, con destrucción del cartilago articular y alteración de la capsula sinovial.	Intraarticular	Mejoría en la capsula sinovial y en la apariencia de la superficie articular.	No se reportaron efectos adversos a la aplicación.
Muir <i>et al.</i> , 2016	12	Perro	Rotura de ligamento cruzado anterior	No se reportan	MO- AUT Intravenosa/ intraarticular	Reducción de la inflamación local y sistémico después de 8 semanas post-aplicación.	No se reportaron efectos adversos a la aplicación.
Cannap <i>et al.</i> , 2016	55	Perro	Tendinopatía del supraespinoso	Mineralización del tendón supraespinoso, una apariencia aplanada u ovalada del tendón del biceps, pérdida de liquido alrededor del tendón del biceps dentro del surco	TG-AUT Local	Mejoría en el patrón de fibras del tendón del supraespinoso y reducción del tamaño.	No se reportaron efectos adversos.

				bicipital al nivel de la inserción del supraespinoso			
Diaz, 2016	2	Perro	Paciente 1: osteomielitis tras una fractura anterior. Paciente 2: Osteomielitis	Paciente 1: fistulas en la cara interna del miembro posterior izq. no hubo mejoría con Tx convencional Paciente: 2 Claudicación severa	TG-ALO P1: Percutánea en el área de la lesión. P2: en el área de la lesión.	P1: hubo un cierre completo de la fractura a las 8 semanas, y desaparecieron los signos a las 48 semanas. P2: a las 12 semanas hubo una claudicación de moderada a ligera. A las 20 semanas hubo un retorno completo de la funcionalidad.	No hubo rechazo ni efectos adversos en ninguno de los pacientes.
Ardanaz, 2016	6	Equino	Artritis	inflamación de las articulaciones, cojera, dificultad para la flexión de la extremidad	MO-AUT y ALO Intraarticular	Los signos clínicos mejoraron.	No se reportaron efectos adversos
Garcla et al., 2021	10	Equino	Laminitis crónica	Rotación de la falange distal, cojera, inflamación, dolor, temperatura del casco de 27 °C y 35.5 °C	MO – ALO Intravenosa	Mejora en la condición clínica después del 3er mes de aplicación, en la movilidad y forma del casco, la temperatura del disminuyó de 1 a 2°, y hubo angiogénesis.	No se reportaron efectos adversos

Romero, 2016	12	Equino	Tendinitis inducida	Dolor a la palpación, cojera marcada, inflamación y edema en la zona afectada.	MO- AUT (6) TG - AUT (6) Local	A las 4 semanas, todos los caballos solo mostraban ligera cojera al trote en terreno duro, una ligera sensibilidad a la palpación, las cuales mejoraron completamente a la semana 10. Hubo un cierto engrosamiento externo sobre el área de proyección de la lesión tendinosa. En los resultados ecográficos se observó una reducción del área de lesión y un efecto antiinflamatorio, no hubo fibrosis.	Durante el uso de MSCs no se reportaron efectos adversos, posterior al experimento los animales fueron eutanasiados para comprobar resultados.
--------------	----	--------	---------------------	--	--------------------------------------	--	--

TG: tejido graso; MO: médula ósea; AUT: autólogo; ALO: alogénico;

Tabla 2. Estudios publicados sobre el uso de MSCs en patologías Oftálmicas

Autores	No.	Especie	Patología	Signos clínicos	Tipo y método de aplicación	Resultados	Efectos adversos
Villatoro <i>et al.</i> , 2018	5	Gato	Queratitis eosinofílica	Vascularización e infiltración corneal, edema, lesiones corneales, y la conjuntiva hiperémica.	TG- ALO Local	Mejoría de los signos oculares 4 semanas post aplicación, con desaparición progresiva de los signos clínicos, no	No hubo complicaciones locales ni sistémicas.

						hubo signos de empeoramiento,	
Giménez, 2021	10	Perro	Queratoconjuntivitis bilateral Inmunomediada (QCS)	Disminución en la descarga ocular, hiperemia conjuntival y pérdida de transparencia de la córnea	TG- ALO Periocular	Mejoría en la descarga ocular, en la hiperemia, neovascularización corneal, en el edema corneal.	No se reportaron efectos adversos.
Villatoro et al., 2015	12	Perro	Queratoconjuntivitis bilateral	Descarga ocular, hiperemia conjuntival y cambios corneales (edema, vascularización, pigmentación y úlcera corneal).	TG- ALO Periocular	Mejora clínica y cambios significativos en la secreción ocular, hiperemia conjuntival. no hubo signos de regresión ni empeoramiento.	No se reportaron efectos adversos.
Simó, 2020	1	Perro	Queratoconjuntivitis seca y ulceración bilateral	Presencia de mucosa e hiperemia conjuntival, e inflamación, disminución en la producción de lágrima, blefaroespasma intenso, dolor.	Subconjuntival	28 días post aplicación no había dolor, y los signos habían disminuido sin embargo, una úlcera seguía sin sanar por lo que se realizó una cirugía.	No hubo efectos de rechazo, ni se reportaron efectos adversos.
Bittencourt et al., 2016	15	Perro	Queratoconjuntivitis seca refractaria.	Descarga ocular severa, hiperemia ocular, opacidad corneal	TG-ALO Local	Mejora en los signos clínicos después del día 28, después de 12 meses la mejoría se mantuvo.	No se reportaron efectos secundarios

				moderada, vascularización ausente o ligera, disminución en la producción de lagrimea.			
--	--	--	--	---	--	--	--

AUT: autólogo; ALO: alogénico; TG: tejido graso; QCS: Queratoconjuntivitis bilateral Inmunomediada

Tabla 3. Estudios publicados sobre el uso de MSCs en patologías del Sistema Respiratorio

Autores	No.	Especie	Patología	Signos clínicos	Tipo y método de aplicación	Resultados	Efectos adversos
Mayo <i>et al.</i> , 2018	1	Gato	Enfermedad inflamatoria bronquial	Tos diaria esporádica, apatía, Intolerancia al ejercicio, anorexia, debilidad, vomito	TG-AUT intravenosa	Hubo una resolución del cuadro clínico y de los signos.	No se reportaron efectos adversos.
Benny <i>et al.</i> , 2022	60	Rata	Displasia broncopulmonar	Inflamación pulmonar, destrucción de la arquitectura alveolar, hiperoxia, aumento del grosor de la pared media lineal, vasos muscularizados	MO y CU-ALO Intratraqueal	Disminución en la inflamación evidencia de angiogénesis, disminución de RAC y un aumento de MLI, formación de tubos capilares, disminución del grosor de la pared media en los vasos, disminución de RVSP	No se reportaron efectos adversos
Reiter <i>et al.</i> , 2017	---	Rata	Displasia broncopulmonar	Detención del desarrollo alveolar, disminución de la angiogénesis	MO- ALO Intratraqueal	Alveolarización y angiogénesis, disminución de la	No se reportaron efectos adversos

						inflamación, y del pH.	
--	--	--	--	--	--	------------------------	--

ALO: alogénico; AUT: autólogo; TG: tejido graso; MO: medula ósea; CU: cordón umbilical; RAC: el conteo radial-alveolar; MLI: intersección lineal media; RVSP: presión sistólica del ventrículo derecho.

Tabla 4. Estudios publicados sobre el uso de MSCs en patologías del Sistema Renal

Autores	No.	Especie	Patología	Signos clínicos	Tipo y método de aplicación	Resultados	Efectos adversos
Quimby <i>et al.</i> , 2015	8	Gato	ERC	----	TG-ALO Intravenosa	Sin cambios significativos	No se reportaron efectos adversos
Thomson <i>et al.</i> , 2019	5	Gato	ERC	Azotemia, proteinuria, enfermedad periodontal, hipertensión, hepatopatía no caracterizada. En un gato dilatación de la pelvis renal.	TG- AUT Intraarterial	En dos gatos hubo una mejora en el estado general, En un gato, se observó una mejora en el peso corporal, disminución en la polidipsia.	No se observaron efectos adversos
Zacharias <i>et al.</i> , 2021	18	Gato	ERC en gatos nefrectomizados	Nefrectomizados unilateralmente con compromiso renal clasificada como ERC en etapa 2 o 3 de IRIS	UT-ALO Intravenoso	Aumento de la TFG los días 13, 28, 57, 99, 121 y 182 en comparación con el valor inicial, una disminución de la creatinina en el día 16, polidipsia, La USG disminuyó significativamente el día 13 solamente, presentó proteinuria y la creatinuria disminuyó	16 eventos adversos (EA). Los EA se clasificaron como leves, no relacionados con el tratamiento y resueltos antes de finalizar el estudio

TG tejido; UT: utero; ALO: alogénico; AUT: autólogo; USG: gravedad específica en orina; TFG:

Tabla 5. Estudios publicados sobre el uso de MSCs en patologías cutáneas

Autores	No.	Especie	Patología	Signos clínicos	Tipo y método de aplicación	Resultados	Efectos adversos
Ochiai <i>et al.</i> , 2017	2	Cerdo	Heridas cutáneas agudas	Incisiones lineales de 30 mm de largo en la piel dorsal.	MO- AUT vía intradérmica	28 días post aplicación, buena cicatrización y epitelización, la textura de la piel y las heridas eran difíciles de distinguir de la piel normal circundante. Histológicamente hubo una capa de colágeno gruesa y bien orientada en la zona de la lesión.	No se reportaron efectos adversos
Pelizzo <i>et al.</i> , 2015	2	Conejo	Heridas cutáneas	Inducción de heridas en la piel	TG y MO- AUT Intradérmica	Cicatrización más rápida, reepitelización, reducción de la inflamación.	No se reportaron efectos secundarios pero los modelos fueron sacrificados para el estudio histológico.
De Mayo <i>et al.</i> , 2017	--	Ratones	Heridas cutáneas en pacientes diabéticos inducidos.	Herida cutánea inducida, Niveles de glucosa en sangre mayores o iguales a 250 mg/dL	MO-ALO Intradérmica	16 días después buena cicatrización y reepitelización, histológicamente no presento inflamación, hubo nuevas estructuras de apéndices cutáneos (folículos pilosos o glándulas sebáceas)	No se reportaron efectos secundarios, pero los modelos fueron sacrificados para el análisis histológico.

TG: tejido graso; MO: medula ósea; AUT: autólogo; ALO: alogénico

Tabla 6. Estudios publicados sobre el uso de MSCs en patologías del Sistema nervioso

Autores	No.	Especie	Patología	Signos clínicos	Tipo y método de aplicación	Resultados	Efectos adversos
Zeira <i>et al.</i> , 2016	7	Perro	Meningoencefalitis	Dolor agudo de cervicales, temblores, ataxia, paresia y alteración del estado mental y, en tres casos, convulsiones.	MO-AUT Intravenosa, intratecal, intraarterial	Mejoría en sus condiciones generales y neurológicas, con particular efecto en el dolor cervical. El grupo IT+IA mostró un menor tiempo de reacción a la terapia en comparación con el grupo IT+IV	No se registraron efectos adversos importantes a corto o largo plazo.

MO: medula ósea; AUT: autólogo ; IV: intravenoso; IT :intra tecal ; IA: intra arterial

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La terapia celular ha abierto un nuevo camino en tratamientos diagnósticos y terapéuticos dirigidos a diversas enfermedades, donde en muchas de estas, las opciones de tratamiento farmacológico actuales se ven limitados al control de su sintomatología más que a su cura, prevención y /o regeneración del daño, siendo poco eficaces, ya que el empleo de diversos fármacos para algunas patologías suele ser de por vida, generando un daño constante en diversos órganos, viéndose afectada la calidad de vida del paciente, sin mencionar que debido a la necesidad constante de los fármacos suele ser un gasto elevado para los propietarios (Hernández, 2017; Talavera *et al.*, 2017; Domínguez *et al.*, 2020)

Las patologías músculo esqueléticas son unas de las principales condiciones observadas en la clínica veterinaria, y han constituido un importante problema en animales con distinta función zootécnica, debido a esto, los tratamiento actuales están enfocados principalmente en la función antiinflamatoria sin considerar los

efectos adversos, así como el daño en otros órganos, hoy en día la ciencia ha avanzado, evidenciado que en sustitución, el uso de la MSCs ha permitido la reducción de la inflamación sin provocar efectos adversos ni daño en otros órganos (Diaz *et al.*, 2016; Wiethuchter *et al.*, 2020). Romero en el 2016 demostró que la utilización de MSCs de manera local en pacientes con tendinitis redujo la inflamación de las articulaciones, así como otros signos clínicos como la inflamación, cojera y dolor a partir de las cuatro semanas y después de las diez semanas los signos habían mejorado completamente sin efectos adversos mostrando seguridad en el procedimiento como los fármacos convencionales. Resultados similares a los encontrados por García *et al.*, 2021, quienes al administrar MSCs de manera intravenosa en equinos con laminitis crónica pudieron observar mejoría de los signos clínicos (rotación de la falange distal, cojera, inflamación, dolor, aumento en la temperatura del casco) a partir de la tercera semana.

En patologías del sistema óseo como en el caso de la osteoartritis el tratamiento farmacológico utilizado suele ser sintomático e inespecífico: terapia antiinflamatoria, analgésicos y condroprotectores normalmente utilizados de por vida, sin llegar a mostrar una mejoría en la regeneración de la articulación, pero pudiendo llegar a ser perjudiciales en otros órganos debido a su uso constante, con la necesidad de requerir aún más fármacos que sirvan como protectores para estos, llegando a ser muy costoso el tratamiento y afectando la calidad de vida del paciente (Ho *et al.*, 2015; Cannap *et al.*, 2016). por lo que se han buscado nuevas alternativas para el tratamiento como el uso de MSCs y a pesar de que los ensayos clínicos para esta patología en su mayoría han sido perros, estas han demostrado la factibilidad del uso y buenos resultados clínicos. Pradera en el 2015, observó que la administración intraarticular de MSCs en un paciente geriátrico con osteoartritis disminuyó los signos clínicos como cojera, dolor e inflamación posterior a 5 meses, lo cual mejoró la anatomía de la superficie del cartílago articular permitiendo la reducción de antiinflamatorios y analgésicos. Resultados similares pudieron ser observados por Muir *et al.*, en el 2016, donde en un estudio con 12 perros el uso de MSCs de manera intravenosa e intraarticular resultó con una mejoría en la inflamación local y

sistémica a las 8 semanas siendo concluido por los autores que estos resultados podrían reducir el riesgo de recidiva en los pacientes.

El metabolismo de fármacos se lleva a cabo en el hígado y gran parte se elimina vía renal, es por esto que las terapias analgésicas y antiinflamatorias de las patologías debe ser bien cuidada ya que algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden ser perjudiciales para el buen funcionamiento de hígado y riñón agravando las enfermedades, un ejemplo de esto son los felinos, ya que el metabolismo de los medicamentos es diferente al carecer de la enzima UDP-glucuronosil-transferasa presentes en la fase II de la biotransformación, sumado a una deficiente conjugación con glicina y otras enzimas como la acetil-transferasa y metil transferasa y en la excreción también es diferente ya que se trabaja con un 50% menos de nefronas, por eso el uso de la terapia células con MSCs es favorable ya que no provoca un daño (Andreu *et al.*, 2017; Noval, 2017).

La ERC presenta una alta prevalencia en felinos (1,6-20%) la cual incrementa conforme aumenta la edad del paciente, se caracteriza por inflamación, fibrosis tubulointersticial, cambios en la morfología y funcionalidad del riñón (Suarez, 2015; Quimby *et al.*, 2016). El tratamiento para esta patología se basa principalmente en los signos clínicos presentados, dejando a un lado la cura o la regeneración del tejido dañado, unos de los principales fármacos utilizados en esta, son los inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA) los cuales tienen una metabolización y eliminación vía renal por lo que el daño generado al riñón es mayor y una dosis inadecuada puede ser perjudicial (Molina *et al.*, 2020; Ingraham *et al.*, 2020). Esto ha impulsado a promover los estudios del uso de MSCs en modelos animales como terapia celular para esta patología (Talavera *et al.*, 2017). Si bien, el uso de las MSCs no ha permitido observar un gran beneficio, si ha tenido relevancia en cuanto a la disminución de la inflamación, sin observar daños adversos, teniendo como una buena alternativa el uso de estas para evitar el daño por fármacos tóxicos a largo plazo y en especial en pacientes geriátricos. Quimby *et al.*, 2015, demostró que la administración de MSCs a pesar de ser segura, los beneficios obtenidos en la hematología y bioquímica fueron insuficientes. Mas adelante, Zacharias *et al.*,

2021, en un estudio con felinos nefrectomizados unilateralmente mostró que a pesar de no haber presentado complicaciones en la administración de las MSCs la enfermedad siguió avanzando y no se evidenció una mejoría de los parámetros de función renal inclusive hubo aumentos en algunos de ellos (TFG, creatitina y USG), solamente en la disminución de la inflamación.

Una de las alteraciones oftálmicas que se presenta con frecuencia en la clínica veterinaria ha sido la queratoconjuntivitis seca, se caracteriza por la aparición de secreción ocular espesa, mucoide o mucopurulenta (Dodi, 2015; Peralta, 2019). Las anomalías congénitas, los traumatismos, las infecciones locales o sistémicas, la inflamación crónica de la glándula lagrimal, las causas idiopáticas y neurogénicas, o los procesos autoinmunes predichos por la raza se consideran posibles causas de KCS (García *et al.* 2021; Peralta, 2019). El uso de por vida de inmunosupresores no citotóxicos como la ciclosporina A, antibióticos de amplio espectro, corticoides tópicos y uso de lágrimas artificiales son parte del tratamiento, y a pesar de que se ha demostrado su efectividad, el uso prolongado de fármacos como la ciclosporina puede generar nefrotoxicidad, problemas hepáticos e hipertensión. De igual forma, la necesidad de que el tratamiento sea constantemente administrado durante el día por parte de los propietarios puede llevar al fracaso en el tratamiento y resolución del problema. El uso de la terapia celular con MSCs en esta patología ha demostrado mejoría en los signos clínicos como la secreción ocular, la hiperemia y en la vascularización corneal. Además, que, al ser administrado cada determinado tiempo, lo vuelve una opción más sencilla y con menores probabilidades de fracaso (Bittencourt, *et al.*, 2016; Giménez, 2021). Se han publicado resultados satisfactorios tras la aplicación de MSCs de manera local en esta patología, Villatoro *et al.*, 2015, realizaron un estudio con 12 perros con QCS donde se observó una mejoría clínica en la secreción ocular, hiperemia conjuntival sin complicaciones asociadas, resultados similares a los encontrados en otro estudio por Giménez 2021, donde se incluyeron 10 perros con QCS, el uso de estas mejoraron la descarga ocular, la hiperemia, neovascularización corneal y edema corneal sin reportar efectos adversos durante el procedimiento.

La terapia farmacológica para enfermedades respiratorias se basa en la disminución de los signos clínicos, como la inflamación, la tos o sibilancias provocadas usualmente por una broncoconstricción, por lo que es necesaria la utilización de corticoides o broncodilatadores. Si bien, la terapia broncodilatadora es bastante segura no evita la progresión de la enfermedad y puede generar cierta resistencia, teniendo que aumentar la dosis de uso, afectando negativamente el sistema cardiovascular provocando hipertensión arterial sistémica y como consecuencia, la afectación de otros órganos. Debido a lo anterior, se han buscado alternativas para estas patologías como el uso de MSCs las cuales han mostrado seguridad y buenos resultados (Nafe *et al.*, 2015). Un estudio realizado por Mayo *et al.*, 2018, observaron que la administración de MSCs generaron la resolución completa de los signos clínicos (tos, apatía, intolerancia al ejercicio, anorexia, debilidad, vómito) en un paciente felino con enfermedad inflamatoria bronquial, estos resultados respaldan lo dicho por Trzil *et al.*, 2015, quienes observaron que la administración intravenosa de MSCs en problemas respiratorios lograron la disminución en la inflamación de las vías aéreas, la presentación de signos clínicos como la tos y la disminución del deterioro progresivo del tejido pulmonar. Otro estudio en 60 ratas con displasia broncopulmonar realizado por Benny *et al.*, 2022, mostró resultados similares a los autores, evidenciando la disminución de la inflamación y promoviendo la angiogénesis.

Las patologías inmunomediadas en dermatología veterinaria han alcanzado una gran importancia por lo que se ha obligado al desarrollo de nuevas estrategias más eficaces y seguras. Las alternativas actuales de tratamiento abarcan la aplicación de fármacos limitados como corticoides, ciclosporinas hasta inhibidores de la Jak y se han descrito efectos iatrogénicos en todos ellos por su empleo a largo plazo (Sabapatía *et al.*, 2017; Villatoro *et al.*, 2021). El empleo de MSCs ha abierto un nuevo panorama en el tratamiento de diversas patologías cutáneas de difícil curación y su uso va dirigido principalmente a la cicatrización y efectos inmunomoduladores en patologías de origen inmune, mostrando efectividad en un menor tiempo, evitando recurrencias, promoviendo la angiogénesis la cual es fundamental en la cicatrización y reparación de heridas crónicas (Doi *et al.*, 2016;

Villatoro *et al.*, 2021). Evidencias obtenidas en un estudio realizado por Pelizzo *et al.*, 2015, mostraron que en conejos con heridas cutáneas, el uso de MSCs de la manera local favorecieron la cicatrización y la reepitelización cutánea. Similar a lo encontrado por Ochiai *et al.*, 2017, donde en cerdos con heridas cutáneas la aplicación intradérmica de MSCs mostró que 28 días post aplicación, hubo una buena cicatrización y epitelización. Los resultados de otro estudio por De mayo *et al.*, 2017, realizado en ratones con diabetes inducida demostraron que la aplicación intradérmica de MSCs 16 días después fomentó una buena cicatrización y reepitelización, disminuyó la inflamación y evidenció nuevas estructuras de apéndices cutáneos sin efectos secundarios.

Por último, en cuanto al sitio de administración de las MSCs el método más utilizado en los estudios recabados fue el uso directamente en la zona de la lesión, Zaki *et al.* 2017, mencionan que la aplicación directa de células madre mesenquimales en el sitio de afección permitió observar resultados favorables en la regeneración del tejido dañado. Resultados similares a los obtenidos por Muir *et al.*, 2016 y Romero, 2016, donde la infusión intraarticular de MO-AUT mejoró significativamente los signos en sus modelos animales, notaron una reducción en la inflamación local y sistémica, promoviendo la regeneración del tejido afectado. Por otro lado, al ser evaluada la inyección intravenosa en ratas con artritis reumatoide El Qashty *et al.*, 2018, demostró que las estructuras de la articulación en el grupo experimental obtuvieron una mejoría significativa después del tratamiento. A pesar de que ambas formas de aplicación han tenido resultados favorables, la administración directa de las MSCs en el sitio de afección ha sido descrita como la mejor técnica, ya que, al administrar las células de manera intravenosa, existe la posibilidad de que estas puedan depositarse en otros órganos y tejidos disminuyendo su efectividad de acuerdo con lo dicho por Reyes *et al.*, 20220 y León *et al.*, 2021.

10. CONCLUSIONES

Las terapias regenerativas con MSCs resultan ser un campo prometedor en el área de la medicina humana y veterinaria, dado sus posibilidades ilimitadas como

alternativa terapéutica en la solución de diversas patologías cuyos tratamientos farmacológicos actuales han sido o son poco eficaces.

Las posibilidades que ofrecen las MSCs como terapia regenerativa en la medicina veterinaria son amplias y variadas, aunque poco estudiadas de forma clínica en algunas especies como en animales de producción debido a su costo beneficio, aunque en animales de compañía como perros y gatos en los últimos años su estudio ha tomado un gran auge dado el valor económico y sentimental que estos representan.

Se ha comprobado la capacidad de regeneración tisular, y una alta seguridad en la recuperación de las enfermedades en el ser humano por lo que los avances que se logren constituirán un aporte importante en la medicina veterinaria.

A pesar de los avances científicos alcanzados en el área, y la seguridad que esta ha demostrado tener, solo un número muy limitado de aplicaciones han llegado al mercado y, por ende, al alcance del paciente por lo que aún no es muy utilizada y su precio es elevado para muchos propietarios.

11. RECOMENDACIONES

Es indispensable que las investigaciones en torno a las MSCs no cesen y cuenten con un mayor apoyo económico, para que la implementación de estas, como tratamiento de diversas patologías en la clínica veterinaria sea una realidad al alcance de más pacientes.

La utilización de las MSCs representa una oportunidad para los profesionales de las ciencias veterinarias por lo que la enseñanza de estos temas en los contenidos curriculares y el desarrollo de prácticas de laboratorio que complementen, representan una oportunidad para las nuevas generaciones profesionales.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Abdelwahid, E., Kalvelyte, A., Stulpinas, A., de Carvalho, K. A., Guarita-Souza, L. C., & Foldes, G. (2016). Stem cell death and survival in heart regeneration and repair. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*, 21(3), 252–268. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1203-4>
- Aduagna, D. G. (2021). Current Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Severe COVID-19 Patients: Review. *Stem cells and cloning: advances and applications*, 14, 71–80. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S333800>
- Akkoc, T. (2020). Mesenchymal Stem Cells in Asthma. *Avances en Medicina Experimental y Biología*, 1247,101-108. doi: 10.1007/5584_2019_460.
- Andreu, P. D., Sarria, G. J. A. (2017). Farmacoterapia en la Enfermedad Renal. *Enfermería Nefrológica*, 20(3), 267-270.
- Antebi, B., Mohammadipoor, A., Batchinsky, A. I., & Cancio, L. C. (2018). The promise of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 84(1),183-191. doi: 10.1097/TA.0000000000001713.
- Ardanaz, L. N. (2016) Análisis del efecto intraarticular de células madre mesenquimales autólogas y alogénicas en caballos. [Trabajo Master, Universidad Zaragoza]. <https://core.ac.uk/download/pdf/289972804.pdf>
- Benny, M., Courchia, B., Shrager, S., Sharma, M., Chen, P., Duara, J., Valasaki, K., Bellio, M. A., Damianos, A., Huang, J., Zambrano, R., Schmidt, A., Wu, S., Velazquez, O. C., Hare, J. M., Khan, A., & Young, K. C. (2022). Comparative Effects of Bone Marrow-derived Versus Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells in an Experimental Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *Stem cells translational medicine*, 11(2), 189–199. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab011>
- Bittencourt, M. K., Barros, M. A., Martins, J. F., Vasconcellos, J. P., Morais, B. P., Pompeia, C., Bittencourt, M. D., Evangelho, K. D., Kerkis, I., & Wenceslau, C. V. (2016). Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation

in Dogs With Keratoconjunctivitis Sicca. *Cell medicine*, 8(3), 63–77.
<https://doi.org/10.3727/215517916X693366>

- Brychtova, M., Thiele, J. A., Lysak, D., Holubova, M., Kralickova, M., & Vistejnova, L. (2019) Mesenchymal stem cells as the near future of cardiology medicine - truth or wish? *Biomedical Papers of the Medicine Faculty University Palacky Olomouc Czechoslovakia Republic*. 163(1),8-18. doi: 10.5507/bp.2018.071.
- Canapp, S. O., Jr, Canapp, D. A., Ibrahim, V., Carr, B. J., Cox, C., & Barrett, J. G. (2016). The Use of Adipose-Derived Progenitor Cells and Platelet-Rich Plasma Combination for the Treatment of Supraspinatus Tendinopathy in 55 Dogs: A Retrospective Study. *Frontiers in veterinary science*, 3, 61.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00061>
- Ceron, W., Lozada, R.I., Ventocilla, K., Jara, S., Pinto, M., Cabello, M., & Aguilar J. L. (2016). Células tronco-mesenquimales: definiciones, cultivo y aplicaciones potenciales. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 33(4), 758-771. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2563>
- Curbelo, S., Meneses, R., Pereira, P. V., Tapia, G., Curbelo, S., Meneses, R. (2020). Regeneración ósea como un ejemplo de ingeniería tisular en odontología, con énfasis en el desarrollo de los andamios. *Odontoestomatología*. 22(36), 74-86.
<https://doi.org/10.22592/ode2020n36a9>
- De Mayo, T., Conget, P., Becerra, B. S., Sossa, C. L., Galvis, V., & Arango-Rodríguez, M. L. (2017). The role of bone marrow mesenchymal stromal cell derivatives in skin wound healing in diabetic mice. *PloS one*, 12(6), 1-17
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177533>
- Díaz, H.A. (2016). Respuesta a la terapia regenerativa con células madre mesenquimales alogénicas, aplicadas en casos clínicos con defectos óseos en caninos. [Tesis de grado Universidad de la Republica Facultad de Veterinaria. Montevideo]
<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/10354/1/FV-32139.pdf>

- Dilli, D., Kılıç, E., & Yumuşak, N., (2017). Efecto aditivo de las células madre mesenquimales y del defibrótido en un modelo de trombosis arterial en ratas. *Archivo Argentino de Pediatría*;115(3):249-256. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n3a07.pdf>
- Ding, S., Kumar, S., Mok, P.L. (2017). Mecanismos de Reparación Celular de Células Madre Mesenquimales para Enfermedades Retinianas. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 18 (8), 1406. <https://doi.org/10.3390/ijms18081406>
- Dodi, P. L. (2015). Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs: current perspectives on management. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 6, 341–347. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S66705>
- Doi, H., Kitajima, Y., Luo, L., Yan, C., Tateishi, S., Ono, Y., Urata, Y., Goto, S., Mori, R., Masuzaki, H., Shimokawa, I., Hirano, A., & Li, T. S. (2016). Potency of umbilical cord blood- and Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells for scarless wound healing. *Scientific reports*, 6, 18844. <https://doi.org/10.1038/srep18844>
- Domínguez, L.M., Fiore, E.J., Mazzolini, G.D. (2020). Células madre/estromales mesenquimales. Su potencial terapéutico en medicina. *Medicina Buenos Aires*, 80(6), 696-702. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000900696&lng=es&tlng=
- Eirin, A., Zhu, X. Y., Jonnada, S., Lerman, A., van Wijnen, A. J., & Lerman, L. O. (2018). Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Improve the Renal Microvasculature in Metabolic Renovascular Disease in Swine. *Cell transplantation*, 27(7), 1080–1095. <https://doi.org/10.1177/0963689718780942>
- El Qashty, R., Mohamed, N. N., Radwan, L., & Ibrahim, F. (2018). Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on healing of temporomandibular joints in rats with induced rheumatoid arthritis. *European journal of oral sciences*, 126(4), 272–281. <https://doi.org/10.1111/eos.12533>

- El Miniawy, H., Farghali, H. A., Khattab, M. S., Emam, I. A., Ibrahim, E. M., Sabry, D., & Ismail, T. A. (2022). The therapeutic potential of Camel Wharton jelly mesenchymal stem cells (CWJ-MSCs) in canine chronic kidney disease model. *Stem cell research & therapy*, 13(1), 387. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03076-8>
- Enciso, F. N. (2019). Revisión: Uso de células madre mesenquimales en terapias oftalmológicas veterinarias. [Revisión, *Universidad cooperativa de Colombia*]. https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/15885/1/2019_celulas_madre_ofthalmologia.pdf
- García, L. A. A., Aranda, C.G., Gómez, C.M., Gómez, R., Méndez, B.A., Gutiérrez, O. G., & Masri, M. (2021). Tratamiento de la laminitis crónica en equinos utilizando células troncales mesenquimales alogénicas de la médula ósea. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 12(3), 721-741. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v12i3.5765>
- Giménez, M. E. (2021). Digitum: Repositorio Institucional de la Universidad de Murcia: Estudio clínico de la queratoconjuntivitis seca canina : diseño y validación de un sistema de gradación y respuesta al tratamiento con células madre mesenquimales. Recuperado 17 de octubre de 2022, de <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/104744>
- Harrell, CR, Sadikot, R., Pascual, J., Felbaum, C., Jankovic, MG, Jovicic, N., & Volarevic, V. (2019). Terapia basada en células madre mesenquimales de enfermedades pulmonares inflamatorias: comprensión actual y perspectivas futuras. *Stem Cells International*, 1–14. doi:10.1155/2019/4236973
- Hernández, R.P. (2017). ¿Es realmente útil el tratamiento con la terapia celular regenerativa? *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 33(1),1-13. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000100005&lng=es&tlng=es
- Ho, L. K., Baltzer, W. I., Nemanic, S., & Stieger, V. S. M. (2015). Single ultrasound-guided platelet-rich plasma injection for treatment of

supraspinatus tendinopathy in dogs. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 56(8), 845–849

- Holan, V., Trosan, P., Cejka, C., Javorkova, E., Zajicova, A., Hermankova, B., Chudickova, M., & Cejkova, J. (2015). A Comparative Study of the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Limbal Epithelial Stem Cells for Ocular Surface Reconstruction. *Stem cells translational medicine*, 4(9), 1052–1063. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0039>
- Ingraham, N.E., Barakat, A.G., Reilkoff, R., Bezdicek, T., Schacker, T., Chipman, J.G., Tignanelli, C.J., & Puskarich, M.A. (2020). Understanding the renin–angiotensin–aldosterone–SARS-CoV axis: a comprehensive review. *European Respiratory Journal*, 56 (1) 2000912; DOI: 10.1183/13993003.00912-2020
- Kang, H. J., Kim, H. S., Zhang, S. Y., Park, K. W., Cho, H. J., Koo, B. K., Kim, Y. J., Soo Lee, D., Sohn, D. W., Han, K. S., Oh, B. H., Lee, M. M., & Park, Y. B. (2014). Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*, 363(9411), 751–756. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15689-4)
- Kirby, G. T. S., Mills, S. J., Cowin, A. J. & Smith, L.E. (2015). Células madre para la cicatrización de heridas cutáneas. *BioMed Research International*, 1–11. doi:10.1155/2015/285869
- Lamo de Espinosa, V.S. (2017). Inyección intraarticular de células madre mesenquimales autólogas derivadas de medula ósea en el tratamiento de la artrosis de rodilla: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (fase I/II). [Doctorado, Universidad de Navarra. Pamplona]. <https://hdl.handle.net/10171/53239>
- Li, Y., Ye, Z., Yang, W., Zhang, Q., & Zeng, J. (2021). An Update on the Potential of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cutaneous Diseases. *Stem Cells International*. doi: 10.1155/2021/8834590.

- Li, D., Zhang, J., Liu, Z., Gong, Y., & Zheng, Z. (2021). Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-27b attenuates subretinal fibrosis via suppressing epithelial-mesenchymal transition by targeting HOXC6. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02064-0>
- Lee, K. H., Tseng, W. C., Yang, C. Y., & Tarng, D. C. (2019). The Anti-Inflammatory, Anti-Oxidative, and Anti-Apoptotic Benefits of Stem Cells in Acute Ischemic Kidney Injury. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3529. <https://doi.org/10.3390/ijms20143529>
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., Shan, G., Meng, F., Du, D., Wang, S., Fan, J., Wang, W., Deng, L., Shi, H., Li, H., Hu, Z., Zhang, F., Gao, J., Liu, H., Li, X., ... Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2⁺ Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and disease*, 11(2), 216–228. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>
- León, V., O’Ryan, J.A., Noguera, A., Solé, P. (2021). Mesenchymal stem cells as a treatment for the regeneration of degenerative articular diseases. A narrative review. *International Journal of Interdisciplinary Dentistry*. 14(3), 253-256. DOI: 10.4067/S2452-55882021000300253
- López, M.D. (2015). Células Madre Mesenquimales de Médula Ósea Fucosiladas. ¿Es Posible una Producción a Escala Clínica? [Doctorado, Universidad de Murcia]. <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/47815/6/TESIS%20160602.pdf>
- Loma, L.P. (2015). Papel biológico del diadenosin tetrafosfato en el ojo: Efecto sobre la composición lagrimal e implicación en la función de barrera corneal. [Tesis doctoral Universidad Complutense de Madrid]. Madrid España. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/38682/1/T37721.pdf>
- Mayo, R. P., Rodríguez, G. I., Mariñas, P.L., & Hermida, P.M. (2018, abril 20). Aplicación de células madre mesenquimales autólogas en el tratamiento de un caso de enfermedad inflamatoria bronquial y diabetes asociada, debido a la administración de glucocorticoides, en una gata siamesa. [Documento escrito]. XVII Congreso de Especialidades Veterinarias, Madrid. <https://hvnachomenes.com/wpcontent/uploads/2019/08/Aplicacio%CC%81n-de-ce%CC%81lulas-madre-mesenquimales-auto%CC%81logas.pdf>

- Mejía, B.C., Cázares, M.J.E., Guerra, M.Á., Hernández, C.V.G., Cáceres, C.J. R., & Gutiérrez, I.G. (2019). Tratamiento regenerativo con células madre mesenquimales provenientes de la gelatina de Wharton de cordón umbilical en la úlcera crónica por dermolipectomía. *Cirugía y cirujanos*, 87(1), 8-16. <https://doi.org/10.24875/ciru.18000515>
- Molina, D.I., Muñoz, M.T., & Guevara, K. (2020). Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II: ¿aumentan el riesgo de padecer COVID-19?. *Revista Colombiana de Cardiología* 27(3), 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.003>
- Moreno, E.L., Sanjuanelo, P.K., Cabrera, W.F., Fajardo, J.R. (2016). Artrosis múltiple deformante en canino adulto de raza fila brasilero *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 17, 1-16 <https://www.redalyc.org/pdf/636/63647456015.pdf>
- Muir, P., Hans, E. C., Racette, M., Volstad, N., Sample, S. J., Heaton, C., Holzman, G., Schaefer, S. L., Bloom, D. D., Bleedorn, J. A., Hao, Z., Amene, E., Suresh, M., & Hematti, P. (2016). Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Modulate Molecular Markers of Inflammation in Dogs with Cruciate Ligament Rupture. *PloS one*, 11(8), e0159095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159095>
- Munar, S.A. (2016). Tratamiento de la Gonartrosis con Células Madre Troncales estudio comparativo con P-PRP. [Tesis Universidad Autónoma de Barcelona]. <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/400383/asm1de1.pdf;jsessionid=3CB24C3C65ECE10035956B4429D64F2C?sequence=1>
- Nafe, L. A., & Leach, S. B. (2015). Treatment of feline asthma with ciclosporin in a cat with diabetes mellitus and congestive heart failure. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(12), 1073–1076. <https://doi.org/10.1177/1098612X14563342>
- Noval, R.Y. (2017). Toxicología en gatos domésticos (*felis catus*). [monografía de grado Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales]

U.D.C.A.]

Bogotá.<https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/672/MONOGRAF%C3%8DA%20TOXICOLOGIA%20EN%20FELINOS%20DOM%C3%89STICOS%20%28FELIS%20CATUS%29%20yesika%20noval%20%281%291.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Ochiai, H., Kishi, K., Kubota, Y., Oka, A., Hirata, E., Yabuki, H., Iso, Y., Suzuki, H., & Umezawa, A. (2017). Transplanted mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds of pigs. *Regenerative therapy*, 7, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2017.06.003>
- Park, S. S., Moisseiev, E., Bauer, G., Anderson, J. D., Grant, M. B., Zam, A., Zawadzki, R. J., Werner, J. S., & Nolta, J. A. (2017). Advances in bone marrow stem cell therapy for retinal dysfunction. *Progress in retinal and eye research*, 56, 148–165. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.10.002>
- Patruno, M., Gomiero, C., Sacchetto, R., Topel, O., Negro, A., & Martinello, T. (2017). Las proteínas fusionadas Tat-MyoD, junto con el medio acondicionado C2c12, pueden inducir a las células madre mesenquimales adultas equinas hacia el destino miogénico. *Comunicaciones de investigación veterinaria*, 41(3), 211–217. doi:10.1007/s11259-017-9692-y
- Pelizzo, G., Avanzini, M. A., Icaro Cornaglia, A., Osti, M., Romano, P., Avolio, L., Maccario, R., Dominici, M., De Silvestri, A., Andreatta, E., Costanzo, F., Mantelli, M., Ingo, D., Piccinno, S., & Calcaterra, V. (2015). Mesenchymal stromal cells for cutaneous wound healing in a rabbit model: pre-clinical study applicable in the pediatric surgical setting. *Journal of translational medicine*, 13 (1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0580-3>
- Pers, Y. M., Rackwitz, L., Ferreira, R., Pullig, O., Delfour, C., Barry, F., Sensebe, L., Casteilla, L., Fleury, S., Bourin, P., Noël, D., Canovas, F., Cyteval, C., Lisignoli, G., Schrauth, J., Haddad, D., Domergue, S., Noeth, U., Jorgensen, C., & ADIPOA Consortium (2016). Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I

- Dose-Escalation Trial. *Stem cells translational medicine*, 5(7), 847–856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>
- Perrotta, F. M., Guerra, G., De Socio, A., Scriffignano, S., & Lubrano, E. (2017). Mesenchymal stem cells: a possible role in the pathogenesis and treatment of spondyloarthritis. *Reumatismo*, 69(1), 1–8. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2017.976>
 - Pimentel, G.A., & Murcia, B. (2017). Células madre, una nueva alternativa médica. Stem cells, a new medical alternative. *Perinatología y reproducción humana* (31), 28-33 <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.013>
 - Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M., & Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regenerative medicine*, 4, 22. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
 - Pradera, A. (2015, septiembre). Utilidad de las células madre mesenquimales en veterinaria. Revisión del sistema de tratamiento y un caso clínico. *Portal veterinario* <https://www.portalveterinaria.com/animales-de-compania/articulos/25809/utilidad-de-las-celulas-madre-mesenquimales-en-veterinaria.html>
 - Quesada, L.L., León, C.C., Fernández, T.S., & Nicolau, P.E. (2017). Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *MEDISAN*, 21(5), 574-581. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000500009&lng=es&tlng=es.
 - Quimby, JM & Dow, SW (2015). Nuevas estrategias de tratamiento para la enfermedad renal crónica felina: una mirada crítica al potencial de la terapia con células madre mesenquimales. *The Veterinary Journal*, 204(3), 241–246. doi:10.1016/j.tvjl.2015.04.007
 - Quimby, J. M., & Borjesson, D. L. (2018). Mesenchymal stem cell therapy in cats: Current knowledge and future potential. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(3), 208–216. <https://doi.org/10.1177/1098612X18758590>
 - 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>

- Quesada, L., Lidyce, L.R., Cira, C., Fernández, T.S., Nicolau, P. E. (2017). Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *MEDISAN*, 21(5), 574-581. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192017000500009&lng=es&tlng=es.
- Rafael, S.I.S., Beltrán, C.T.B, Aguirre, M.A. (2020). Uso de células madre mesenquimales para la regeneración ósea guiada en el ámbito odontológico: una revisión. *Revista Kiru*. 18(3). <https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/view/2177>
- Reiter, J., Drummond, S., Sammour, I., Huang, J., Florea, V., Dornas, P., Hare, J. M., Rodrigues, C. O., & Young, K. C. (2017). Stromal derived factor-1 mediates the lung regenerative effects of mesenchymal stem cells in a rodent model of bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory research*. 18(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0620-z>
- Reyes, M. V., Lodoño, L., Ávila, P.L.M., Rueda J.C., Padilla O.D.M., Salgado D., Muñoz N., & Santos M.A., (2020). Células estromales mesenquimales representan una opción terapéutica en pacientes con esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 27(1), 126-134. DOI: 10.1016/j.rcreu.2020.02.007
- Rocha, A., Leite, Y., Silva, A., Conde, A., Costa, C., Silva, G., & Carvalho, M. (2019). Immunophenotyping, plasticity tests and nanotagging of stem cells derived from adipose tissue of wild rodent agouti (*Dasyprocta prymnolopha*). *Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia* 71(5):1571-1581. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10677>
- Rodríguez, S.Á.A., Lozano, M.M.A., Benedetti, C.A.E., Munévar, N.J.C., Sarmiento, O.J.A., Gómez, B.R.A. (2018). Evaluación in vitro de la adhesión de células troncales mesenquimales a matrices dentales impresas en tercera dimensión / In Vitro Evaluation of the Adhesion of Mesenchymal Stem Cells

to Three-Dimensional Printed Matrices. *Universitas Odontologica*, 36(77).
<https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo36-77.eact>

- Romero, L.A. (2016). Tratamiento de las tendinitis inducidas en caballos: estudio comparativo entre plasma rico en plaquetas (PRP) y células madre mesenquimales (MSCS). [Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza].
<https://zaguan.unizar.es/record/48150/files/TESIS-2016-086.pdf>
- Sabapathy, V., Sundaram, B., & Kumar, S. (2017). Therapeutic Application of Human Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cells in Skin Injury of SCID. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1553, 115–132.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6756-8_9
- Sadeghi, S., Soudi, S., Shafiee, A., & Hashemi, S. M. (2020). Mesenchymal stem cell therapies for COVID-19: Current estatus and mechanism of action. *Life sciences*, 262, 118493. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118493>
- Simó, F. (2020). Tratamiento de ojo seco con inyección de células madre-IVO. (IVO) Instituto Veterinario Oftalmológico.
<https://ivoft.com/blog/tratamiento-de-ulceras-corneales-y-ojo-seco-con-celulas-madre-caso-chapita>
- Shin, T.H., Kim, H.S., Choi, S.W., & Kang, K.S. (2017). Terapia con células madre mesenquimales para enfermedades inflamatorias de la piel: potencial clínico y modo de acción. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* .18 (2), 244. doi: 10.3390/ijms18020244.
- Shimabukuro, V. A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & Von, B.B., M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 56.
<https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
- Talavera, J., Gil, C. J. I., García, D., Castellanos, G., López, L. M. D., Atucha, N.M., & Moraleda, J.M. (2017). Terapia con células madre en medicina veterinaria: conceptos generales y evidencias clínicas. *AVEPA, clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 38, 87-101.
<https://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/1329600056.pdf>

- Peralta, C.L.C. (2019). Plan terapéutico convencional para Queratoconjuntivitis seca: Revisión bibliográfica. [Revisión Bibliográfica Facultad de medicina veterinaria y zootecnia. Universidad Cooperativa de Colombia. Ibagué, Tolima]. https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/15799/5/2019_Tratamiento_Queratoconjuntivitis_Seca.pdf
- Thomson, A. L., Berent, A. C., Weisse, C., & Langston, C. E. (2019). Intra-arterial renal infusion of autologous mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: Phase I clinical trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(3), 1353–1361. <https://doi.org/10.1111/jvim.15486>
- Trzil, J.E., Masseur, I., Webb, T.L., Chang, C.H., Dodam, J.R., Liu, H., Quimby, J.M., (2015). La terapia con células madre mesenquimales mejora el tratamiento del asma felina. (*Portal veterinario*). <https://www.portalveterinaria.com/articuli/actualidad/26410/la-terapia-con-celulas-madre-mesenquimales-mejora-el-tratamiento-del-asma-felina.html>
- Villatoro, A.J., Claro, S., Fernández, V., Alcoholado, C., Fariñas, F., Moreno, A., & Andrades, J.A. (2018). Seguridad y eficacia de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la queratitis eosinofílica felina. *Investigación Veterinaria BMC*, 14(1). doi:10.1186/s12917-018-1413-4
- Wang, C, Du, H, Hou, J, Yan, S, Yang, J, Wang, Y, Zhang, X, Zhu, L, & Zhao, H. (2018). Chaihulonggumulitang Shows Psycho-cardiology Therapeutic Effects on Acute Myocardial Infarction by Enhancing Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Mobilization. *Sci Rep*.8(1):3724. doi: 10.1038/s41598-018-21789-w.
- Walmsley, G.G., Ransom, R.C., Zielins, E.R., Leavitt, T., Flacco, J.S., & Hu, M.S. (2016) Stem Cells in Bone Regeneration. *Stem Cell Rev*. 12(5), 524-529. doi: 10.1007/s12015-016-9665-5.
- Wiethuchter, C.F., & Bolaño, C.B. (2020). Estudio retrospectivo de patologías músculo esqueléticas de perros en un Hospital Veterinario en Chile, entre los años 2014 y 2017. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 31(3), e16237. <https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v31i3.16237>

- Xi, Y., Ju, R., & Wang, Y. (2022). Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in pediatrics*, 10, 852034. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.852034>
- Xu, T., Zhang, Y., Chang, P., Gong, S., Shao, L. & Dong, L. (2018). Terapia basada en células madre mesenquimales para la lesión pulmonar inducida por radiación. *Investigación y terapia con células madre*, 9 (1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0776-6>
- Yun, C. W., & Lee, S. H. (2019). Potential and Therapeutic Efficacy of Cell-based Therapy Using Mesenchymal Stem Cells for Acute/chronic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1619. <https://doi.org/10.3390/ijms20071619>
- Zacharias, S., Welty, M. B., Sand, T. T., & Black, L. L. (2021). Impact of allogeneic feline uterine-derived mesenchymal stromal cell intravenous treatment on renal function of nephrectomized cats with chronic kidney disease. *Research in veterinary science*, 141, 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.09.015>
- Zaki, A. A., Zaghloul, M., Helal, M. E., Mansour, N. A., & Grawish, M. E. (2017). Impact of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells on Degenerative Changes of Articulating Surfaces Associated With the Arthritic Temporomandibular Joint: An Experimental Study in Rabbits. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(12), 2529–2539. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.001>
- Zhang, L., Coulson, T.V. J., Ferreira, T. G., & Kao, W. W. Y. (2015). Mesenchymal stem cells for treating ocular surface diseases. *BMC Ophthalmology*, 15(1), 155. doi:10.1186/s12886-015-0138-4
- Zhang, J., Wu, Y., Chen, A., & Zhao, Q. (2015). Mesenchymal stem cells promote cardiac muscle repair via enhanced neovascularization. *Cellular physiology and biochemistry : International journal of experimental cellular*

physiology, biochemistry, and pharmacology, 35(3), 1219–1229.
<https://doi.org/10.1159/000373945>

- Zhao, Q., Ren, H., & Han, Z. (2016). Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *ScienceDirect*, 2, 3-20, <https://doi.org/10.1016/j.jocit.2014.12.001>
- Zhu, L., Lin, X., Zhi, L., Fang, Y., Lin, K., Li, K., & Wu, L. (2020). Mesenchymal stem cells promote human melanocytes proliferation and resistance to apoptosis through PTEN pathway in vitiligo. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1543-z>
- Zhou, C. C., Wu, Z. P., & Zou, S. J. (2020). *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition*, 51(6), 777–782. <https://doi.org/10.12182/20201160103>
- Zeira, O., Asiag, N., & Aralla, M. et al. (2015). Células madre mesenquimales autólogas adultas para el tratamiento de presuntas enfermedades inflamatorias no infecciosas del sistema nervioso central canino: seguridad, viabilidad y hallazgos clínicos preliminares. *Journal of Neuroinflammation* 12(1),181 <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0402-9>
- Zigdon, G. H., Khoury, N., & Evron, A. (2015). Adult stem cells in the use of jaw bone regeneration: current and prospective research. *Quintessence international (Berlin, Germany: 1985)*, 46(2), 125–131. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a33043>