



Artículo especial

Aplicación de las normas de correcta fabricación en la expansión celular para su uso en medicamentos de terapia avanzada

Implementation of good manufacturing practice standards in cell expansion for advanced therapy medicinal products

Ana Ayala-Pérez^{a,b,c,*}, María Eugenia Fernández-Santos^d y Joaquim Vives^{b,c,e,*}

^a Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, España

^b Banc de Sang i Teixits, Barcelona, España

^c Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. NODO: RD21/0017/0022 RICORS de TERapias AVanzadas (TERAV/TERAV⁺)-ISCiii, Madrid

^d ATMPs Production Unit-GMP Facility, Gregorio Marañón General University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). NODO: RD21/0017/0002 RICORS de TERapias AVanzadas (TERAV/TERAV⁺)-ISCiii, Madrid, España

^e Department de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España



Introducción

Las terapias avanzadas (*Advanced Therapy Medicinal Products* [ATMP]) representan una categoría disruptiva de medicamentos biológicos definida legalmente por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007. Esta normativa integra bajo un mismo marco regulatorio a los medicamentos de terapia génica, terapia celular somática y productos de ingeniería tisular, los cuales han redefinido el abordaje de enfermedades graves, degenerativas o huérfanas que carecían de alternativas terapéuticas eficaces, como ciertos tipos de cáncer, enfermedades inmunitarias, distrofias musculares o enfermedades neurodegenerativas. Estas terapias suponen un cambio de paradigma respecto a la farmacología tradicional: su principio activo está constituido por células o ácido nucleico recombinante con capacidad de modificar procesos biológicos en el paciente. A diferencia de los fármacos de síntesis química, la naturaleza viva y la elevada complejidad biológica de las ATMP exigen un control exhaustivo de su variabilidad intrínseca, planteando desafíos inéditos en cuanto a su fabricación, control y aplicación clínica. En este sentido, el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF), o en inglés *Good Manufacturing Practice* (GMP), detalladas específicamente para estos productos en las directrices de la Comisión Europea (EudraLex Volumen 4, Parte IV), no es solo un requisito legal, sino la garantía de que cada lote mantenga los estándares de calidad, seguridad y eficacia necesarios para su transferencia a la práctica asistencial con el menor riesgo para el paciente. Estas normas, tradicionalmente asociadas a la producción farmacéutica, han sido adaptadas al contexto de las ATMP con el objetivo de asegurar la reproducibilidad de los procesos y la trazabilidad de cada producto desde el donante hasta el paciente. El marco regulador principal que rige el desarrollo, la fabricación y el uso clínico de las ATMP en los ámbitos europeo y español se sintetiza

en la [tabla 1](#) y se encuentra detallado en el trabajo de Fernández-Santos et al.¹.

El cumplimiento de las NCF no solo constituye un requisito regulatorio para la autorización de uso clínico o comercialización de las ATMP, sino que también representa un garante ético y científico de que la manipulación celular se realiza bajo condiciones que minimizan riesgos biológicos, mantienen la trazabilidad en todo momento y aseguran la integridad del producto final. En la práctica, su implementación implica la creación de entornos controlados, la cualificación del personal técnico y la validación exhaustiva de cada paso del proceso productivo y del control de calidad^{1,2}.

En el marco regulatorio actual, la expansión celular se define como una manipulación sustancial que transforma el material biológico de partida en un medicamento de terapia avanzada. Este proceso es el denominador común en la fabricación de una amplia variedad de productos, desde células mesenquimales (MSC) hasta condrocitos o fibroblastos. No obstante, el cumplimiento de las NCF durante la expansión presenta peculiaridades críticas según el producto: mientras que en las MSC el desafío reside en mantener el fenotipo y evitar la senescencia durante pases sucesivos, en las terapias de base linfocitaria la expansión a menudo requiere una activación previa y el uso de sistemas cerrados automatizados para garantizar la esterilidad ([tabla 2](#)).

En el presente artículo se analizan, desde una perspectiva clínica y aplicada, los principales aspectos relacionados con la aplicación de las NCF en la expansión celular por ser el proceso donde la variabilidad biológica del donante y el rigor del entorno farmacéutico convergen de manera más crítica en la obtención de ATMP. Se abordan los requisitos técnicos y de control de calidad, los retos operativos y regulatorios, y se discuten las estrategias necesarias para garantizar la seguridad del paciente y la viabilidad de estos tratamientos en la práctica médica.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: aayala.extern@bst.cat (A. Ayala-Pérez), jvives@bst.cat (J. Vives).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2026.107412>

Recibido el 28 de octubre de 2025; Aceptado el 17 de febrero de 2026

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2026

0025-7753/© 2026 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Tabla 1

Marco regulatorio para el desarrollo y la fabricación de medicamentos de terapia avanzada (ATMP) en Europa y España

Ámbito	Documento	Concepto clave
General	Europa Reglamento (CE) n.º 1394/2007	Define las ATMP y establece el marco centralizado de autorización en la UE
Fabricación	Europa EudraLex Vol. 4, Parte IV	Guía específica de NCF (GMP) para ATMP. Es el estándar obligatorio de calidad lote a lote
Investigación	Europa EMA/CAT/852602/2018	Guía científico-técnica que aplica exclusivamente a ATMP para asegurar la calidad y la seguridad no clínica y clínica
Ensayos clínicos	Europa Reglamento (UE) n.º 536/2014	Armoniza la evaluación y supervisión de ensayos clínicos en toda la Unión Europea, no solo ATMP
	España RD 1090/2015	Regula los ensayos clínicos, los Comités de Ética (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC)
Autorización de uso	España RD 477/2014	Regula la Exención Hospitalaria, permitiendo el uso de ATMP de fabricación no industrial en España
Material de partida	Europa/España Reglamento (UE) 2024/1935 (SoHO) y RD 9/2014	Establecen las normas de calidad para la donación, obtención y evaluación de células y tejidos humanos
Terapia génica	Europa Directiva 2001/18/CE	Regula la liberación intencionada en el medio ambiente de OMG

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEIm: Comités de Ética de la Investigación con medicamentos; GMP: *Good Manufacturing Practice*; NCF: Normas de Correcta Fabricación; OMG: Organismos Modificados Genéticamente; SoHO: *Substances of Human Origin*.

Tabla 2

Peculiaridades de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) según el tipo de producto celular

Tipo Celular	Reto Crítico de Fabricación	Parámetro de Control de Calidad Específico
Células mesenquimales (MSC)	Estandarización de la expansión <i>in vitro</i> (pasajes) para evitar la senescencia	Potencia inmunomoduladora (p.ej., expresión de IDO post-estimulación)
Linfocitos T-CAR	Coordinación logística vena-a-vena; eficiencia de la transducción viral/electroporación	Porcentaje de células transducidas y pureza de poblaciones T (CD4/CD8)
Fibroblastos/Queratinocitos	Mantenimiento de la viabilidad en soportes (andamios o <i>scaffolds</i>) de ingeniería tisular	Integridad histológica y pruebas de adhesión celular
Células progenitoras CD34 ⁺	Selección y enriquecimiento celular mediante sistemas cerrados automatizados	Viabilidad post-descongelación y capacidad de formación de colonias

Tabla 3

Principales retos en la implementación de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) en medicamentos de terapia avanzada (ATMP)

Área crítica	Descripción del reto	Impacto clínico o regulatorio
Variabilidad biológica	Diferencias genéticas y epigenéticas entre donantes o líneas celulares	Dificulta la estandarización y la comparabilidad entre lotes
Escalado de producción	Adaptar procesos de laboratorio a escala clínica sin alterar la calidad celular	Puede afectar la reproducibilidad y retrasar la disponibilidad clínica
Control de contaminación	Ausencia de métodos de esterilización final en productos celulares	Riesgo de infecciones para los pacientes o rechazo del lote
Infraestructura y costes	Necesidad de salas limpias, equipamiento y personal cualificado	Incrementa los costes de desarrollo y producción, y limita el acceso de los pacientes a las terapias
Cumplimiento normativo internacional	Diferencias en la interpretación de las NCF entre agencias reguladoras	Obstaculiza la armonización y la comercialización transfronteriza
Armonización internacional	Divergencia en los estándares de ensayos de potencia, límites de pureza y requisitos de estabilidad entre EMA y FDA	Obstáculo a la comercialización: obliga a la duplicación de validaciones de proceso y ensayos de liberación específicos para cada región, fragmentando el mercado global

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*.

Significado de operar bajo las normas de correcta fabricación

Operar bajo NCF no representa únicamente un imperativo legal, sino una garantía de que cada lote de ATMP posee una calidad, una seguridad y una eficacia reproducibles, mitigando la variabilidad intrínseca de los sistemas biológicos vivos. A continuación se desglosan las dimensiones críticas de este proceso, desde la gestión del material de partida SoHO hasta el control estricto de la bioseguridad, cuyos desafíos fundamentales, detallados en la [tabla 3](#) y en la [figura 1](#), subrayan la complejidad de equilibrar la innovación biotecnológica con la seguridad del paciente.

Material de partida: células, órganos y tejidos de donantes

La fabricación de productos celulares para terapias avanzadas comienza con la obtención y caracterización del material biológico de partida, habitualmente denominado SoHO (*substances of human origin*) según el Reglamento de la Unión Europea (UE) 2024/1938. Este material de partida puede ser de origen autólogo (procedente del propio paciente) o alogénico (procedente de un donante elegible). La calidad y la seguridad del producto final dependen en gran medida de las propiedades biológicas de estas células

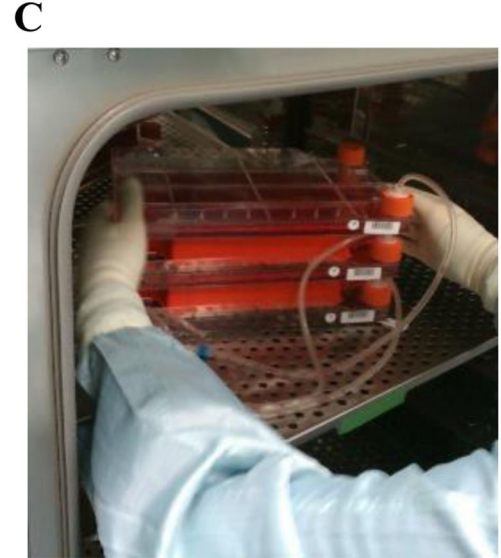
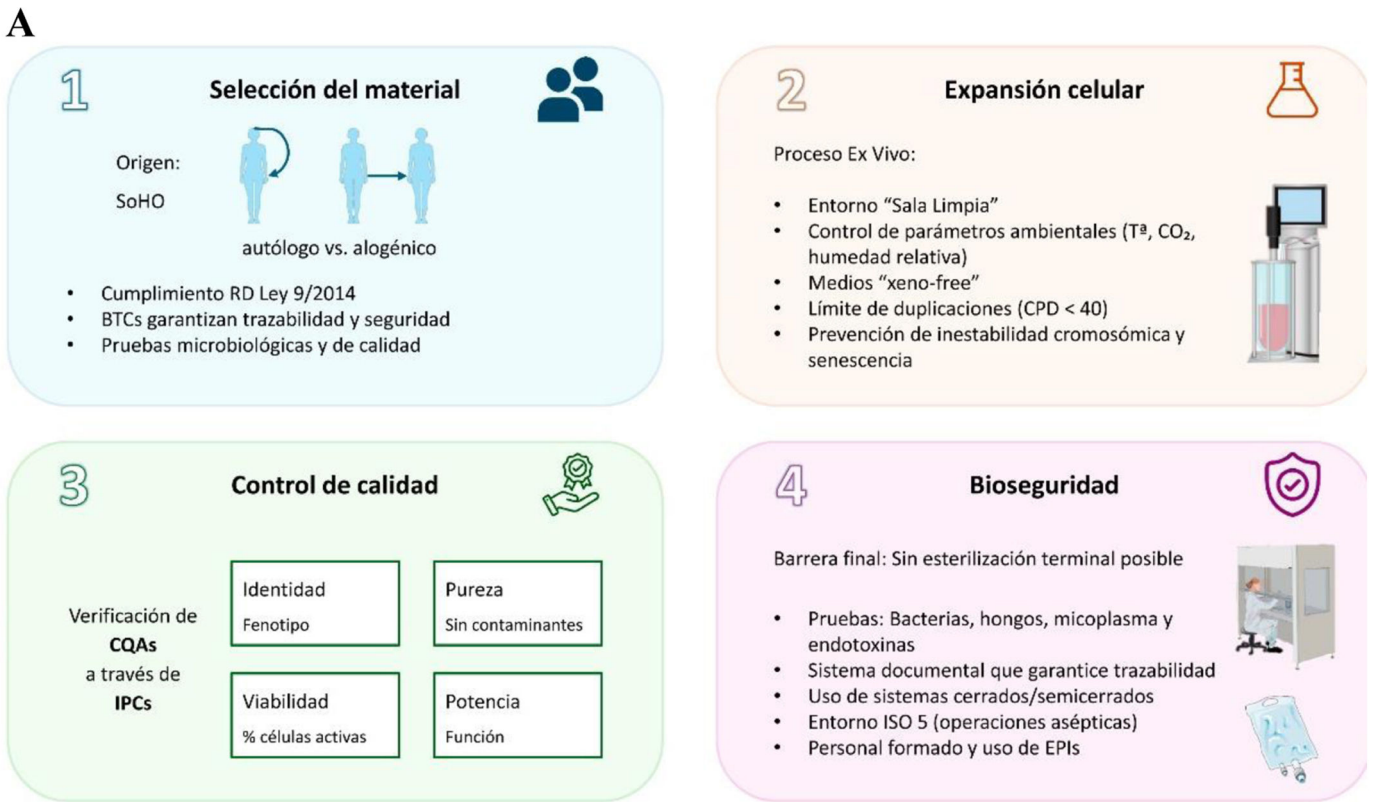


Figura 1. Salas limpias. A) El flujo de trabajo se estructura en cuatro fases críticas: 1) Origen y selección del material biológico, bajo criterios de trazabilidad y seguridad (RD Ley 9/2014). 2) Procesamiento *ex vivo*, realizado en atmósfera controlada (Sala Blanca) utilizando medios exentos de componentes animales (*xeno-free*) y limitando las duplicaciones poblacionales para preservar la estabilidad genómica. 3) Control de calidad, donde se verifican la identidad, la pureza, la viabilidad y la potencia del producto mediante controles en proceso (IPC). 4) Garantía de bioseguridad, centrada en el mantenimiento de la asepsia en sistemas cerrados y la ausencia de contaminantes microbiológicos ante la imposibilidad de esterilización terminal del producto vivo. B) Sala limpia en el Banc de Sang i Teixits (Barcelona). C) Cultivo manual de células adherentes según NCF en una sala blanca. [CC by Banc de Sang i Teixits].

iniciales, además de la forma en que son manipuladas y conservadas.

La selección y la evaluación del donante, así como la obtención de las células, deben cumplir los requisitos exigidos en el Real Decreto-ley 9/2014, que garantiza la seguridad y la calidad de las células y tejidos humanos. Desde la perspectiva de las NCF, este cumplimiento es un requisito previo crítico, ya que asegura que el material de partida sea apto para entrar en la fase de fabricación. Una vez recibido en la unidad de

producción, el material queda sujeto a las NCF, las cuales exigen la verificación de que el proceso de obtención ha sido realizado de acuerdo con los estándares de calidad y los acuerdos técnicos establecidos entre la unidad de obtención y el fabricante.

La variabilidad genética y epigenética, esta última influenciada por factores como el estrés del cultivo *ex vivo* o el número de duplicaciones celulares (en inglés *cumulative population doublings* [CPD]), representan un reto para la consistencia del lote. Los cambios epigenéticos pueden

derivar en la pérdida de multipotencialidad de las células madre o en el deterioro de la capacidad inmunomoduladora de células efectoras. Por ello, bajo las NCF es imperativo realizar ensayos de identidad, pureza y potencia biológica que confirmen la estabilidad funcional del medicamento.

En este contexto, los centros de sangre, tejidos y células (*Blood, Tissue and Cell establishments* [BTCs]) desempeñan un papel esencial en esta fase, garantizando la trazabilidad y la seguridad del material de partida, mientras que la integración en redes nacionales (como TERA-V, la Red Española de Terapias Avanzadas) e internacionales (como son las COST Action BTCs4ATMP o CINNAMON) facilita la armonización de los criterios de selección y el intercambio de protocolos de caracterización avanzada^{3,4}. La implementación de protocolos uniformes y la validación de procedimientos de extracción y transporte bajo condiciones controladas son fundamentales para minimizar la variabilidad del material biológico y reducir el riesgo de contaminación. De igual modo, la introducción de tecnologías de análisis rápido de ácidos nucleicos ha contribuido a disminuir de forma significativa el riesgo de transmisión de infecciones.

Es imperativo destacar la reciente aprobación del Reglamento (UE) 2024/1938, que establece un marco común más robusto para todas las SoHO destinadas a la aplicación humana. Este nuevo reglamento refuerza la protección de los donantes y garantiza la calidad y la seguridad de las SoHO mediante una supervisión más estricta de los establecimientos, facilitando la innovación y la continuidad en el suministro de materiales críticos para la fabricación de ATMP.

Expansión y mantenimiento celular

Una vez obtenido el material de partida, las células deben ser cultivadas y expandidas *ex vivo* en condiciones controladas que aseguren su estabilidad genética, su funcionalidad y su potencial terapéutico. Este proceso es altamente sensible, ya que las células vivas responden de forma dinámica a su entorno, pudiendo sufrir alteraciones no deseadas si las condiciones de cultivo no se mantienen dentro de rangos óptimos.

Las NCF establecen que los cultivos celulares deben realizarse en instalaciones clasificadas como «salas limpias» (del inglés *clean rooms*), donde los niveles de partículas y microorganismos se mantienen dentro de límites estrictamente controlados (fig. 1). Los parámetros ambientales (como son temperatura, humedad, concentración de CO₂ y presión diferencial) se monitorizan de manera continua para prevenir desviaciones que puedan comprometer la calidad del producto. Además, se recomienda el uso de medios de cultivo libres de componentes de origen animal (no humano o *xeno-free*), ya que estos pueden introducir una variabilidad no controlable y suponen un riesgo de transmisión de patógenos zoonóticos. La expansión prolongada de células *ex vivo* puede inducir fenómenos biológicos adversos, principalmente la senescencia celular y la acumulación de alteraciones citogenéticas o inestabilidad cromosómica. Aunque el límite de duplicación celular es una propiedad biológica intrínseca, bajo condiciones de fabricación NCF es imperativo cuantificar las CPD para garantizar la seguridad y la potencia del producto. Por ejemplo, estudios recientes demuestran que, si bien las MSC mantienen una estabilidad genómica relativa en pases tempranos, el cultivo prolongado puede favorecer la aparición de aneuploidías o reordenamientos detectables mediante técnicas de alta resolución, como CGH-array⁵. Por ello, se recomienda establecer límites de CPD validados para cada proceso (por debajo de 40) y realizar controles citogenéticos periódicos para descartar la transformación maligna del medicamento⁶.

Controles de proceso y atributos críticos de calidad

Durante la producción, los controles en proceso (*in-process controls* [IPC]) permiten asegurar que las células conservan las propiedades esperadas y cumplen los atributos críticos de calidad (*critical quality attributes* [CQA]) definidos para cada tipo de producto o terapia. Entre estos atributos destacan: a) identidad: verificación de que las células co-

rresponden al tipo y origen esperados, típicamente mediante citometría de flujo y marcadores fenotípicos específicos; b) pureza: exclusión de células no deseadas o contaminantes potenciales; c) viabilidad: determinación del porcentaje de células funcionales y metabólicamente activas, y d) potencia: medida de la actividad biológica o funcional del producto, como su capacidad inmunomoduladora o de diferenciación.

En el caso de las terapias basadas en MSC, la *International Society for Cell & Gene Therapy* (ISCT) ha definido criterios mínimos de caracterización, que incluyen la capacidad de adherencia al plástico, la expresión de marcadores de superficie como CD73, CD90 y CD105, y el potencial de diferenciación hacia linajes mesodérmicos (osteogénico, condrogénico y adipogénico)^{7,8}.

Estos controles se complementan con pruebas de estabilidad genética, como el análisis del cariotipo o la secuenciación del genoma, para descartar alteraciones cromosómicas que puedan derivar en transformaciones malignas. Cada muestra se etiqueta e identifica de forma única, asegurando la trazabilidad completa desde la obtención hasta la administración clínica.

Bioseguridad y control de contaminación

La manipulación de material celular en entornos NCF requiere aplicar estrictos protocolos de bioseguridad. A diferencia de los fármacos químicos, tanto las terapias celulares como los medicamentos biológicos no pueden someterse a procesos de esterilización terminal, por lo que la prevención y el control de contaminación son esenciales. Entre las medidas más relevantes se incluyen: a) aplicación de pruebas microbiológicas rutinarias para detectar bacterias, hongos, micoplasma y endotoxinas en cada lote de producción; b) mantenimiento de registros detallados de cada intervención o manipulación, dentro de un Programa de Control de Calidad (QCP) documentado y validado, y c) uso de sistemas cerrados o semicerrados para el procesamiento celular, reduciendo el contacto con el ambiente.

La calidad del aire en las áreas críticas se clasifica según las normas ISO de la *International Organization for Standardization*, siendo la clase ISO 5 el nivel requerido para operaciones asépticas de alto riesgo. El personal debe recibir formación continuada en buenas prácticas de manipulación y en el uso de equipos de protección individual (EPI), ya que el factor humano sigue siendo una de las principales fuentes potenciales de contaminación.

Desafíos regulatorios y perspectivas futuras

La regulación de los productos celulares en ATMP constituye un reto en constante evolución, dado que estos productos combinan características biológicas únicas con un elevado potencial terapéutico del cual, afortunadamente, cada vez conocemos con mayor detalle los mecanismos moleculares involucrados en su modo de acción⁹. La autorización para su uso clínico depende del cumplimiento estricto de las NCF, supervisadas por agencias regulatorias como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en España, la *European Medicines Agency* (EMA) en la Unión Europea, o la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos.

Variabilidad biológica y estandarización

A diferencia de los fármacos convencionales, las células vivas presentan variabilidad intrínseca entre donantes y entre lotes de producción, lo que dificulta la estandarización de procesos y genera retos para garantizar la reproducibilidad clínica. Esta variabilidad se refleja en los CQA como identidad, pureza, potencia y viabilidad celular, que deben ser evaluados de forma rigurosa y documentada antes de cada liberación de lote. La definición de especificaciones aceptables y la implementación de IPC son esenciales para reducir la incertidumbre y proteger la seguridad del paciente.

Costes y acceso a la terapia

La fabricación de productos celulares para terapias avanzadas en cumplimiento con NCF requiere infraestructura especializada, personal altamente cualificado y procesos complejos de validación. Esto conlleva costes significativos, que pueden limitar el acceso a productos celulares de terapia avanzada, especialmente en centros académicos o regiones con recursos limitados. La implementación de estrategias de optimización de bioprocesos, automatización y escalado modular podría contribuir a reducir costes y aumentar la disponibilidad clínica de estos tratamientos¹⁰. El elevado coste no es una variable externa, sino una consecuencia directa del rigor de las NCF. El mantenimiento de entornos controlados (Grado A/B), la certificación de reactivos de grado clínico y la necesidad de personal altamente especializado suponen hasta el 60-70% del presupuesto de fabricación de una ATMP. En el contexto de la fabricación académica española, la optimización de estos procesos productivos (p.ej., mediante sistemas cerrados automatizados) es clave para reducir el «coste de oportunidad» y permitir que el sistema público pueda absorber estas terapias sin comprometer su sostenibilidad.

Más allá del impacto económico, el acceso clínico a las terapias avanzadas (ATMP) enfrenta barreras logísticas y estructurales críticas. En los productos autólogos, la coordinación de la cadena de suministro *vein-to-vein*, que integra la aféresis, el transporte criogénico, la fabricación bajo normas GMP y la reinfusión, representa un desafío operativo de alta complejidad para los centros hospitalarios. Esta dificultad, sumada a los limitados márgenes de beneficio que ofrecen ciertas terapias de nicho para la industria farmacéutica, puede comprometer su viabilidad comercial y su disponibilidad en el mercado. En este escenario, la fabricación académica en el entorno público surge no solo como una alternativa ante las limitaciones presupuestarias, sino como una solución estratégica para la sostenibilidad del sistema sanitario. En España, el uso de la cláusula de exención hospitalaria (regulada por el Real Decreto 477/2014) permite que instituciones públicas lideren el desarrollo de ATMP de producción propia. Este modelo de innovación no comercial facilita un acceso más equitativo y ágil, siempre que se consolide un marco regulatorio y de financiación que potencie la capacidad productiva de los centros académicos, garantizando así la transferencia de terapias eficaces al pie de cama del paciente de forma segura y sostenible.

Tiempo de escalado y disponibilidad clínica

El tiempo requerido para la expansión celular, los controles de calidad y la validación de lotes puede extenderse desde semanas hasta meses, dificultando la producción a demanda para pacientes que requieren tratamiento inmediato. La adopción de enfoques *off-the-shelf* o terapias alogénicas disponibles en bancos celulares representa una estrategia prometedora para mejorar la disponibilidad, pero requiere armonización internacional de criterios de calidad y trazabilidad para garantizar la seguridad.

La experiencia con los primeros linfocitos T-CAR autorizados ha demostrado que la disponibilidad clínica está limitada por la «capacidad de fabricación» (o *manufacturing footprint*). El paso de un proceso manual en centros académicos a un escalado industrial bajo NCF no es lineal, sino que requiere la validación de la robustez del proceso frente a la variabilidad intrínseca del material de partida biológico, lo que a menudo resulta en retrasos en la administración al paciente crítico.

Armonización regulatoria y colaboración internacional

La diversidad de regulaciones entre agencias regulatorias nacionales y regionales constituye un desafío adicional. La armonización internacional de criterios de NCF y de los requisitos de documentación facilita la aprobación de productos en múltiples mercados y promueve la confianza tanto de clínicos como de pacientes. Asimismo, la colaboración entre centros de producción, hospitales, BTCs y asociaciones de pacientes es fundamental para crear redes sostenibles que aseguren el suministro, la

formación y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con ATMP¹¹. La experiencia adquirida desde el año 2003 por la red española de terapia celular (TerCel), relevada por TERA V (Red Española de Terapias Avanzadas) y, en la actualidad, TERA V⁺, todas ellas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), demuestra que solo a través de una colaboración coordinada y multidisciplinar es posible acelerar la investigación traslacional, fortalecer la producción bajo estrictos estándares de calidad farmacéuticos y trasladar con éxito los productos celulares de terapia avanzada a la clínica.

Aunque la convergencia científica es amplia, la armonización regulatoria sigue siendo un reto operativo significativo. Existen discrepancias en los criterios de liberación de lotes y en los requisitos de caracterización celular (p.ej., marcadores de identidad o ensayos de potencia) entre diferentes jurisdicciones (EMA vs. FDA), lo que obliga a los centros de fabricación a duplicar validaciones para ensayos multinacionales. Esta falta de estándares globales uniformes en las NCF ralentiza la autorización y limita el acceso equitativo de los pacientes a terapias ya probadas en otras regiones.

Innovación tecnológica y perspectivas futuras

La evolución de las ATMP hacia una mayor integración en la práctica clínica se verá favorecida por la adopción de tecnologías que refuercen la estandarización de los procesos. Entre estas destacan: a) automatización y sistemas cerrados, que permiten reducir la dependencia de infraestructuras de alto grado de limpieza (Grado A/B) y minimizar el riesgo de contaminación; b) ensayos de caracterización optimizados, que agilicen la monitorización de los atributos críticos de calidad (CQA), y c) trazabilidad digital, esencial para una biovigilancia robusta.

Estas innovaciones pueden contribuir a la sostenibilidad del sistema no necesariamente reduciendo el coste de los insumos, sino aumentando la tasa de éxito en la fabricación y disminuyendo el número de lotes no conformes. De este modo, la modernización de los procesos productivos, junto con un marco regulatorio estable y la formación especializada del personal, facilitará que las ATMP alcancen una mayor eficiencia operativa, permitiendo un acceso clínico más previsible y equitativo.

Estas innovaciones, combinadas con la formación de personal clínico y técnico en estándares de calidad¹², permitirán que las ATMP no solo sean seguras y eficaces, sino también más accesibles y sostenibles en la práctica clínica habitual.

Conclusiones

La expansión y la manipulación de células para su uso en ATMP constituye un avance transformador en áreas específicas de la medicina regenerativa y la inmunoterapia, proporcionando alternativas terapéuticas en enfermedades graves con opciones limitadas. No obstante, la consolidación de estos productos como herramientas clínicas estables depende críticamente del cumplimiento estricto de las NCF. El desafío fundamental no es solo biológico, sino operativo: lograr equilibrar la complejidad intrínseca de las células vivas con la necesidad de estandarización, reproducibilidad y seguridad que exige el entorno farmacéutico. Solo a través de este rigor normativo, el potencial observado en los modelos de terapia celular podrá traducirse en una disponibilidad clínica segura y equitativa.

El éxito del proceso depende de una cadena de control que comience con la selección rigurosa de donantes (según estándares de células y tejidos) y continúe, ya bajo el marco de las NCF, con la caracterización celular, la monitorización del proceso de expansión y la vigilancia estricta de los CQA. Estos elementos constituyen los pilares fundamentales para minimizar riesgos y garantizar la eficacia del tratamiento. Además, la implementación de NCF requiere infraestructura especializada, personal altamente cualificado y procesos validados, lo que implica costes significativos y plantea limitaciones operativas, especialmente en centros académicos o *start-ups* con recursos muy limitados. No obstante, la

adopción de tecnologías de automatización, sistemas cerrados de cultivo, pruebas de calidad rápidas y herramientas de trazabilidad digital ofrece una vía para optimizar la producción y aumentar la accesibilidad de las terapias celulares avanzadas.

Finalmente, la armonización regulatoria y la colaboración internacional entre centros de producción, hospitales, BTCs y asociaciones de pacientes se perfilan como estrategias esenciales para garantizar la seguridad, la disponibilidad y la equidad en el acceso a estas terapias innovadoras. La combinación de innovación tecnológica, control riguroso de calidad y colaboración multidisciplinaria permitirá que las ATMP alcancen su máximo potencial clínico, ofreciendo tratamientos seguros, efectivos y sostenibles para los pacientes.

Comité de ética de la investigación

No aplicable.

Consentimiento informado

No aplicable.

Financiación

Esta investigación no recibió financiación externa y se basa en el trabajo de la Acción COST n.º CA24114 (BTCs4ATMP: Red europea de establecimientos SoHO para el acceso rápido y sostenible a los medicamentos de terapia avanzada), contando con el apoyo de COST (Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología), www.cost.eu/actions/CA24114. BST y IiSGM forman parte de la Red Española de Terapias Avanzadas (RICORS-TERAV/TERAV⁺, expedientes n.º RD21/0017/0022, RD21/0017/0002 y RD24/0014/0037, RD24/0014/0035, respectivamente), financiada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el marco del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia de NextGenerationEU. El grupo colaborativo de Ingeniería de Tejido Musculoquelético BST-VHIR es un Grupo de Investigación Consolidado por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (expediente n.º 2021-SGR-00877).

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron herramientas de inteligencia artificial con el fin de mejorar la claridad y la precisión lingüística del manuscrito. Posteriormente, los autores revisaron y editaron el contenido según fue necesario y asumen la plena responsabilidad del contenido final de la publicación.

Contribución de los autores

AA-P y JV concibieron el estudio, realizaron la búsqueda bibliográfica y analizaron la información; AA-P, MEF-S y JV redactaron el manuscrito; AA-P, MEF-S y JV revisaron el manuscrito y aprobaron la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses potencial.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a las coordinaciones de las redes TERAV y TERAV⁺ su constante apoyo. De manera especial, agradecemos al Dr. José María Moraleda su estímulo fundamental para la redacción de este artículo.

Bibliografía

1. Fernández-Santos ME, Garcia-Arranz M, Andreu EJ, et al. Optimization of Mesenchymal Stromal Cell (MSC) manufacturing processes for a better therapeutic outcome. *Front Immunol.* 2022;13:918565, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.918565>.
2. Vives J, Soria MG, McGrath E, Magri M. The quality management ecosystem in cell therapy in Catalonia (Spain): an opportunity for integrating standards and streamlining quality compliance. *Cells.* 2022;11, <http://dx.doi.org/10.3390/cells11132112>.
3. Delgadillo J, Kerkelä E, Waters A, et al. A management model in blood, tissue and cell establishments to ensure rapid and sustainable patient access to advanced therapy medicinal products in Europe. *Cytotherapy.* 2023;25:1259–1264, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.08.001>.
4. Sanchez-Guijo F, Garcia-Olmo D, Prosper F, et al. Spanish Cell Therapy Network (TerCel): 15 years of successful collaborative translational research. *Cytotherapy.* 2020;22:1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.11.001>.
5. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, et al. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies—bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy.* 2013;15:753–759, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.03.005>.
6. Neri S. Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: a fundamental biosafety aspect. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2406, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20102406>.
7. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315–317, <http://dx.doi.org/10.1080/14653240600855905>.
8. Renesme L, Cobey KD, Lalu MM, et al. Delphi-driven consensus definition for mesenchymal stromal cells and clinical reporting guidelines for mesenchymal stromal cell-based therapeutics. *Cytotherapy.* 2025;27:146–168, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.10.008>.
9. Torrents S, Grau-Vorster M, Vives J. Potency assays: The 'Bugaboo' of stem cell therapy. En: Burns JS, ed. *Potency Assays for Advanced Stem Cell Therapy Medicinal Products*. Cham: Springer International Publishing; 2023:29–38, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-031-30040-0_3.
10. García-Fernández C, López-Fernández A, Borrós S, Lecina M, Vives J. Strategies for large-scale expansion of clinical-grade human multipotent mesenchymal stromal cells. *Biochem Eng J.* 2020;159:107601, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bej.2020.107601>.
11. Sanchez-Guijo F, Vives J, Ruggeri A, et al. Current challenges in cell and gene therapy: a joint view from the European Committee of the International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Cytotherapy.* 2024;26:681–685, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.02.007>.
12. Vives J, Sanchez-Guijo F, Gnecci M, Zwaginga JJ. Cell and gene therapy workforce development: the role of the International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) in the creation of a sustainable and skilled workforce in Europe. *Cytotherapy.* 2023;25:1033–1036, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.06.006>.