



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE CÉLULAS MADRES MESENQUIMALES EN EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS,
OSTEOARTRITIS.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

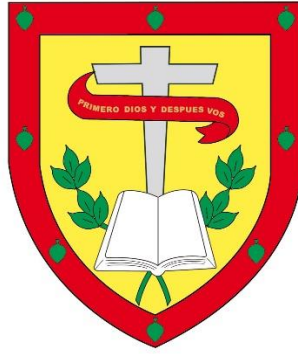
AUTOR: NICOLE JOHANNA AMAY LÓPEZ

DIRECTOR: DRA ROSA EULALIA CARRERA REYES

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE CÉLULAS MADRES MESENQUIMALES EN EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS,
OSTEOARTRITIS.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: NICOLE JOHANNA AMAY LÓPEZ

DIRECTOR: DRA. ROSA EULALIA CARRERA REYES

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Nicole Johanna Amay López portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107484461**. Declaro ser el autor de la obra: **“Uso de células madres mesenquimales en el tratamiento de enfermedades degenerativas, osteoartritis”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 20 de julio de 2023

F: 

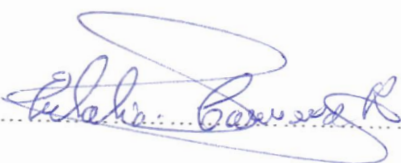
Nicole Johanna Amay López

C.I. 0107484461

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Uso de células madres mesenquimales en el tratamiento de enfermedades degenerativas, osteoartritis" realizado por **Nicole Johanna Amay López** con documento de identidad No. **0107484461**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 20 de julio de 2023

F: 

Dra. Rosa Eulalia Carrera Reyes

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi padre, por ser mi pilar más fuerte en la vida, como él dice, mi as bajo mi manga. A mi madre, por su paciencia y sus maneras de demostrarme su amor durante este largo proceso. A mis hermanos, por ser mi fuente de inspiración y apoyo. A mi familia entera por ser mi ejemplo de superación y por su amor incondicional. Dedico a mi colega más grande, Dios, sin ti nada de esto sería posible, gracias por nunca haberme soltado, por haberte manifestado cuando lo necesitaba.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme dado fortaleza durante este proceso, pero sobre todo por haberme dado el padre más maravilloso del mundo, mi as bajo la manga; es por él, que hoy estoy en donde siempre soñé. A mi madre, por demostrarme todo su amor, paciencia y apoyo incondicional siempre. A mis hermanos, Erick y Catalina, quienes con su presencia y cariño me impulsan día a día a seguir. A mis abuelos paternos/mis papis viejos, y mis abuelitos maternos/mis elitos, por sentir y demostrar su orgullo por mí. A mi familia entera, quienes son el pilar y ejemplo más grande que tengo. No sé puede pedir más en la vida, que estar rodeada de amor. Gracias Dios por todo esto y por lo que se viene.

RESUMEN

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa progresiva y crónica en la que existe compromiso del hueso, membrana sinovial y musculo; que afecta con mayor frecuencia a las rodillas, caderas y manos. Los estudios demuestran que el 80 % de personas mayores a 65 años padecen la patología, de los cuales el 29,3 % afecta a las rodillas, 10,10% cervical, 15,52 % lumbar, 7,73 % las manos. El tratamiento actual depende de la clínica del paciente, siendo el farmacológico que disminuye los síntomas, hasta la utilización de técnicas quirúrgicas. Los estudios actuales han demostrado que la utilización de células madres son un método de tratamiento con un potencial de regeneración y efectos antiinflamatorios. Este tipo de células se pueden obtener en diferentes tejidos y su capacidad de regeneración y supervivencia permite ser un tratamiento efectivo. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir la efectividad del uso de células madres mesenquimales, como nuevo tratamiento en la osteoartritis en la literatura científica actualizada. La metodología que se utilizó para esta revisión bibliográfica es tipo narrativa en la que se utilizó diferentes bases de datos: Scopus, Redalyc, PubMed, Springer. Obteniendo resultados en el que las MSC son un grupo de células capaces de reparar el tejido musculoesquelético y los componentes como son los exosomas son los encargados de reparar la lesión. Concluimos que las MSC es un tratamiento innovador ya que los estudios demuestran que los beneficios son favorables por los resultados que se han obtenido; mejorando la calidad de vida de las personas en un 72-78 %.

Palabras clave: células, epidemiología, mesenquimales, osteoartritis, tratamiento.

ABSTRACT

Osteoarthritis is a progressive and chronic degenerative disease involving the bone, synovial membrane, and muscle, mainly affecting the knees, hips, and hands. Studies show that 80% of people over 65 suffer from the pathology, with 29.3% involving the knees, 10.10% the cervical region, 15.52% the lumbar region, and 7.73% the hands. The current treatment depends on the patient's clinical condition, ranging from pharmacological treatment (reducing symptoms) to surgical techniques. Recent studies have shown that stem cells are a treatment method with regenerative potential and anti-inflammatory effects. This type of cells can be obtained from various tissues, and their regenerative and survival capacity makes them a promising therapeutic option. This literature review aims to describe the effectiveness of using mesenchymal stem cells (MSCs) as a novel treatment for osteoarthritis based on the updated scientific literature. The methodology used for this bibliographic review is a narrative type in which Scopus, Redalyc, PubMed, and Springer databases were used. The results show that MSCs are a group of cells capable of repairing musculoskeletal tissue and that components such as exosomes are responsible for fixing the injury. In conclusion, MSCs are an innovative treatment due to the benefits obtained, improving the quality of life of people by 72-78%.

Key words: stem cells, epidemiology, mesenchymal, osteoarthritis, treatment.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS	11
OBJETIVO GENERAL:	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	11
MÉTODOLOGÍA	12
VIABILIDAD	13
DEFINICIÓN.....	13
TABLA 1: FACTORES DE RIESGO PARA PADECER OSTEOARTRITIS.....	14
EPIDEMIOLOGÍA.....	15
FISIOPATOLOGÍA	15
CUADRO CLÍNICO	16
DIAGNÓSTICO.....	16
TABLA 2: CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE OSTEOARTRITIS DE RODILLA.....	16
TABLA 3: CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE OA SEGÚN KELLGREN Y LAWRENCE.....	17
TRATAMIENTO	17
TABLA 4: MEDICAMENTOS USADOS COMO ANALGÉSICOS Y CONDROPROTECTORES	17
CÉLULAS MADRE COMO TRATAMIENTO	18
EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.....	19
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSION.....	27

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa progresiva y crónica, en donde se involucra el hueso, membrana sinovial y musculo (1). Existe deterioro progresivo del cartílago, remodelación anómala del hueso subcondral, pérdida del espacio articular, osteofitos marginales y función articular disminuida (2). La discapacidad crónica en personas mayores de los 50 años está asociada al sistema musculoesquelético y es la más común en producir este tipo de anomalías (3). Aunque la OA puede darse en cualquier articulación se ha demostrado que afecta con mayor frecuencia a las rodillas, caderas y manos (4). Esta enfermedad afecta a todos los géneros, razas, edades; teniendo mayor prevalencia en personas mayores y obesas (4). En los países industrializados, más del 80 % de personas mayores de 65 años padecen esta patología; estudio realizado en La Coruña-España, demostró que la prevalencia de osteoartritis de rodilla está presente en el 29,3% de la población con mayor concurrencia en el sexo femenino (5). El estudio EPISER 2016 demostró que la prevalencia de artrosis es de 29,35%, artrosis cervical 10,10%, artrosis lumbar 15,52%, artrosis de mano 7,73%, artrosis de rodilla 13,83 %, siendo más frecuente en mujeres (6). Los factores de riesgo involucrados son: la edad, obesidad, lesión mecánica, traumatismo articular (7). Entre los síntomas que se encuentran con mayor frecuencia están la rigidez, dolor y aumento de la sensibilidad en las articulaciones; al disminuir el espacio articular conduce a restricción del movimiento, lo que limita el movimiento de la articulación afectada, sin embargo, esto lleva a una atrofia muscular y una laxitud de los ligamentos (8). A pesar del avance científico en cuanto al tratamiento, hace falta nuevos métodos terapéuticos; ya que hasta la actualidad no existe tratamiento efectivo que detenga la progresión de la OA (9). El tratamiento depende de la clínica, gravedad; yendo de tratamiento farmacológico que disminuya los síntomas (paracetamol, AINES, opioides) hasta técnicas quirúrgicas como es la artroscopia, artroplastia total (10). Últimamente se han empleado células madres mesenquimales (MSC) como tratamiento por el potencial de regeneración y efectos antiinflamatorios (11). Además este tipo de células se pueden encontrar en diferentes tejidos (adipocitos, médula ósea, bazo, líquido sinovial, pulmones); estas tienen la capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos, células del endotelio, adipocitos, condrocitos y osteocitos (12). Las MSC, secretan citocinas, factores de crecimiento y angiogénicos, quienes estimulan la migración y la citoprotección (13). A pesar de los beneficios que existen, hay factores que se deben tener en cuenta: la

eficiencia de diferenciación a un tipo de células en específico; tasa de supervivencia de las células; el entorno de acogida cuando fueron trasplantados (14,15). El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir la efectividad del uso de células madres mesenquimatosas, como nuevo tratamiento en la osteoartritis en la literatura científica actualizada.

JUSTIFICACIÓN

La artrosis es una de las enfermedades degenerativas crónicas frecuentes en la población; afecta con mayor frecuencia a personas adultas mayores. Es una causa frecuente de morbilidad y problema de salud pública, porque a pesar de que la medicina ha evolucionado de ha visto que los tratamientos no han logrado disminuir la frecuencia y la cronicidad de la enfermedad. Los tratamientos actuales entre ellos los AINES, los analgésicos solo han servido para disminuir el dolor de la enfermedad con poco éxito llegando a necesitar de intervenciones quirúrgicas para mejorar la calidad de vida de las personas; pero no todas las personas tienen acceso a este tipo de cirugías por la falta de recursos públicos y personales. Por esta razón últimamente se han empleado células madres mesenquimales como tratamiento para la osteoartritis; porque se ha demostrado que este tipo de células tienen la capacidad de regenerar diferentes tipos de células en tejidos humanos entre ellos células de los cartílagos; además tienen efectos antiinflamatorios disminuyendo de esa manera el consumo excesivo de medicamentos que al usar de manera prolongada aumentan la toxicidad en órganos diana aumentando la mortalidad si la persona sufre de enfermedades concomitantes. Este nuevo tratamiento tiene grandes beneficios porque estas células no necesariamente se deben obtener del cartílago sino de cualquier tejido por la capacidad de regenerar en cualquier órgano. Al no requerir de intervención quirúrgica ni reposo se ha convertido en un tratamiento eficaz para la población.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Establecer el uso de células madres mesenquimatosas, como nuevo tratamiento de enfermedades degenerativas como la osteoartritis

Objetivos Específicos:

1. Argumentar, mediante discusión científica, la efectividad del uso de células madres mesenquimatosas, en el tratamiento de enfermedades degenerativas

2. Comparar, por medio de discusión literaria científica, el uso de las células madres mesenquimales (MSC) para el tratamiento de la osteoartritis versus otros tratamientos convencionales de dicha enfermedad

MÉTODOLOGÍA

La presente investigación es una revisión bibliográfica de tipo narrativa, en la que se utilizó diferentes bases de datos científicas: Scopus, Redalyc, PubMed y Springer, con descriptores bibliográficos como DeCs y MeSh con palabras claves como osteoartritis, células madre, enfermedades degenerativas; en idioma inglés y español; se utilizarán operadores Boleados “OR”, “AND” o “NOT” para purificación de la información. Una vez analizada la literatura científica desde las diferentes aristas de investigación se realizará la discusión con datos que se obtuvieron en las diferentes investigaciones referentes a la utilización de células madres como nuevo tratamiento y su nivel de beneficio que han obtenido

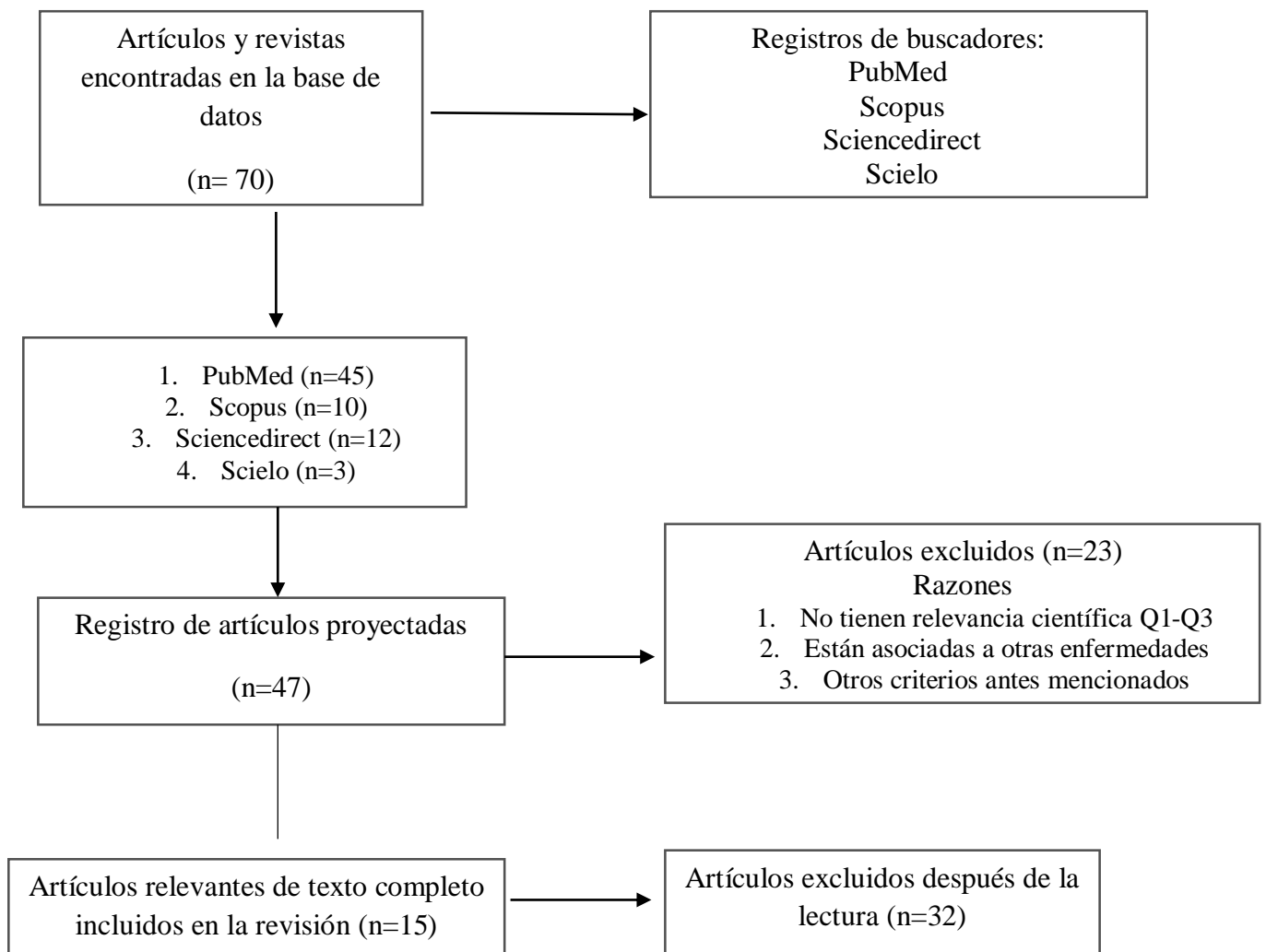
Criterios de inclusión

- Artículos científicos ranqueados en idiomas inglés y español
- Artículos científicos y documentos de conferencia relacionados con el tema de investigación.
- Artículos científicos que se encuentren en buscadores científicos confiables

Criterios de exclusión

- Pacientes con otras enfermedades concomitantes como las autoinmunes, traumatismos anteriores.
- Artículos que no estén publicados en revistas indexadas ni buscadores confiables.
- Artículos que no cumplan con los criterios de búsqueda propuestos.

Se utilizó el flujograma de método PRISMA exclusivamente para la categorización y selección de los artículos a ser estudiados



VIABILIDAD

Para realizar la revisión bibliográfica se propuso una idea de investigación al departamento de titulación de la universidad, con bases de artículos de revistas científicas, contando con el apoyo del tutor y asesor, quienes compartieron ideas y sugirieron pautas con el fin de consolidar el tema propuesto y tener una idea concisa para realizar el trabajo.

DEFINICIÓN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa crónica muy frecuente. Se definía como un proceso degenerativo que produce destrucción del cartílago articular; pero gracias a los estudios actuales se pudo observar que es un proceso activo y se desencadena por un desequilibrio entre la destrucción y reparación de los tejidos articulares (16). La OA se considera una enfermedad de la articulación diartrodial, en quien el detonante es el daño ocasionado en alguno de los componentes que lo conforman (cartílago, hueso, membrana

sinovial, tejido blando intra y periarticulares) llevando al fracaso de la articulación y pérdida del cartílago hialino y del hueso subcondral (17).

Las MSC son células madre adultas, multipotenciales no hematopoyéticas que se aíslan de muchas fuentes biológicas, como el tejido adiposo, cerebro, bazo, riñones, hígado, médula ósea (18). Estas células pueden diferenciarse en adipocitos, condrocitos, osteocitos, linajes endodérmicos (hepatocitos) ectodérmicos (neurocitos); además de las propiedades de diferenciación mecánica, secretan exosomas, biomoléculas, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento (18). Estudios han demostrado que las vesículas que secretan los exosomas de este tipo de células contribuyen a la reparación de los tejidos dañados, ayudan a mantener la homeostasis para una función óptima y actúan como mediadores de la comunicación intercelular; de esa manera permite que las células recuperen su funcionalidad y comiencen a reparar y regenerar (19).

Tabla 1: Factores de riesgo para padecer osteoartritis

NO MODIFICABLES	
Edad	Es un factor muy importante, el mecanismo no está claro; pero se relaciona por cambios en la capacidad de los tejidos de adaptarse a los cambios mecánicos
Sexo	El sexo femenino es el más afectado, mientras más temprano el envejecimiento mayor el incremento de la enfermedad.
Genética	El 40 - 65% tiene un componente genético, teniendo más relación la osteoartritis de la mano y cadera que la de rodilla.
MODIFICABLES	
Obesidad	Duplica el riesgo de la enfermedad a un 60,5% en comparación con pacientes de peso normal 45%.
Enfermedades sistémicas	Se relaciona con un gran número de enfermedades y su forma de presentación clínica varía de acuerdo a la enfermedad.
Factores hormonales	La deficiencia de estrógenos en relación a la menopausia explica la incidencia y prevalencia en este grupo de edad.
Debilidad muscular	La debilidad del músculo antecede a la enfermedad y puede llegar a ser indicador de riesgo de OA de rodilla.
FACTORES DE RIESGO LOCALES	
Defectos de alineación articular	La mala alineación es un factor predictivo fuerte de la artrosis progresiva
Morfología ósea-articular	Una alteración de la anatomía aumenta el riesgo, debido a que la distribución biomecánica de la carga depende de la forma geométrica de la articulación.
Traumatismos y actividad física	La actividad física tiene beneficios ya que

	fortalece el musculo, estabiliza la articulación; pero perjudicial si se coloca una carga indebida en una que es vulnerable.
--	--

Fuente: Díaz-Borjón A, Gómez-Miranda JE, Gutiérrez-Gómez JJ, Maldonado-García B, Alberto C, Román MRS, et al. Consenso multidisciplinario de diagnóstico, manejo farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis y el papel del sulfato de glucosamina cristalino de prescripción como una nueva opción terapéutica. Med Interna México. 2020. (17)

Elaborado por: Est. Amay Nicole

EPIDEMIOLOGÍA

En la literatura se describe que el 50% mayor a los 65 años de edad presentan un tipo de OA, la rodilla es la más afectada con una incidencia de 240/100.000 personas (20). Uno de los factores de riesgo que se relaciona con la enfermedad es el peso; se describe un riesgo relativo de 2 para individuos con sobrepeso y 2,96 para obesos. Estudios demuestran que la OA de cadera es poco común en algunas regiones de China, Sudáfrica, Jamaica, Nigeria, Liberia (1-4 %) en comparación con países de Europa en donde alcanza 25 % (20). En cuanto a la osteoartritis de la mano se estima que el 70-90% de adultos mayores de 75 años o más presentan un signo que se puede observar en Rx, siendo solo en el 10 % sintomáticos (21). En América existe una prevalencia de OA de rodillas en la que presentan síntomas el 43 %, signos radiográficos 28 % y OA sintomática 16 %; en el caso de OA de cadera la prevalencia es del 3,8 – 5,5 % (21). El estudio EPISER 2016 demostró que la prevalencia de artrosis es de 29,35%, artrosis cervical 10,10%, artrosis lumbar 15,52%, artrosis de mano 7,73%, artrosis de rodilla 13,83 %, siendo más frecuente en mujeres (6).

FISIOPATOLOGÍA

Cuando existe compromiso de la matriz extracelular condral (MEC) hay disminución de la capacidad de retener agua por lo que el tejido pierde resistencia, resiliencia y elasticidad frente a la compresión, debido a la poca tasa de cambio celular y la pobre capacidad reparativa no se logra compensar el daño provocado (22). Independientemente cual sea el mecanismo que produzca el daño, los fibroblastos de la membrana sinovial secretan citoquinas y factores inflamatorios (interleuquinas y TNF alfa y beta, entre otros) estos a pesar del tratamiento que tenga el paciente se mantienen en la articulación, manteniendo de esa manera la progresión de la enfermedad; la insuficiente capacidad del hueso subcondral de responder frente a la agresión reemplaza el cartílago hialino por fibrocartílago formado particularmente por colágeno tipo I lo que le da una capacidad mecánica inferior produciendo hipertrofia del hueso subcondral, consiguiente a ello hay penetración de neovasos en la capa profunda del articulo produciendo apoptosis condral de la MEC, esto se puede observar

clínicamente como osteofitos, geodas y disminución del espacio de la articulación comprometida (23).

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clásica de la enfermedad es un paciente mayor de los 50 años de edad con dolor crónico de tipo mecánico, que tiene inicio con los movimientos, que disminuye después del descanso además se acompaña de rigidez articular mayor a los 30 min, deformidad articular con pérdida de rangos articulares, crepitantes y derrame lo que conlleva a una inflamación del área comprometida (24). Existe un rango grande presentación clínica pero no deben estar presentes todos los síntomas para el diagnóstico; por lo que es fundamental una adecuada historia clínica con una sospecha clara en especial en aquellos pacientes con los factores antes descritos (25).

DIAGNÓSTICO

Para llegar a un correcto diagnóstico se han descrito criterios específicos de *American College of Rheumatology* (26)

Tabla 2: Criterios diagnóstico de osteoartritis de rodilla

Historia clínica	Gonalgia, mayor a 50 años, rigidez mayor de 30 min, crepitos, sensibilidad ósea aumentada, no hay aumento de temperatura, aumento de volumen óseo (a)
Exámenes de laboratorio	VHS <40 mm/h, factor reumatoide <1:40 (b)
Estudio de imagen	Osteofitos
A Al menos 3 criterios positivos	
B No son indispensables, son recomendaciones	

Fuente: Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*;29(8):1039-49. (26)

Realizado por: Est. Amay Nicole

Una vez con el diagnóstico se debe clasificar al tipo de osteoartritis en primaria o idiopática que corresponde al 70 % de la causa o secundaria; es de vital importancia la clasificación porque el tratamiento es específico según el desencadenante o condición que debe ser tratada de manera particular (27). La presentación clínica difiere de cada paciente a pesar de que en el estudio radiológico se observe gran deterioro articular; por lo que es importante tener un estudio radiológico básico en cada paciente (27). La literatura recomienda tener un estudio de imagen de buena calidad en diferentes proyección anteroposterior, lateral, axial de rótula y

Rosenberg; la última proyección tiene mayor precisión en relación al cartílago articular y el compartimento medial (28).

Existe una clasificación radiológica para la OA (25):

Tabla 3: Clasificación radiológica de OA según Kellgren y Lawrence

Grado	Característica radiológica
0	Normal
1 (OA dudosa)	Dudoso estrechamiento del espacio articular Posibles osteofitos
2 (nivel OA)	Posible estrechamiento del espacio articular Osteofitos
3 (OA moderada)	Estrechamiento del espacio articular Osteofitos moderados o múltiples Mínima esclerosis Posible deformidad del extremo de los huesos
4 (OA grave)	Marcado estrechamiento del espacio articular Múltiples osteofitos Esclerosis grave Deformidad de los extremos de los huesos

Fuente: Martínez Figueroa R, Martínez Figueroa C, Calvo Rodríguez R, Figueroa Poblete D. Osteoartritis (artrosis) de rodilla. Rev Chil Ortop Traumatol. 1 de septiembre de 2015;56(3):45-51. (25)

Elaborado por: Est. Amay Nicole

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento farmacológico se clasifica en dos grupos; en aquellos que tienen un fin analgésico y condroprotectores o moduladores de la enfermedad.

Tabla 4: Medicamentos usados como analgésicos y condroprotectores

Paracetamol	Analgésico sin efectos antiinflamatorios, fármaco de primera línea por su seguridad a largo plazo
AINES	Inhibe la enzima COX controlando el proceso inflamatorio y el dolor. Mejor que el paracetamol para el dolor, funcionalidad y rigidez. Por sus efectos secundarios no se utilizan a largo plazo
Corticoides intraarticulares	Antiinflamatorio con beneficios a corto plazo a largo plazo sin efectos beneficiosos ya que podrían aumentar el daño condral e infecciones; se utiliza solo en sinovitis por derrame articular.
CONDROTECTORES	
Glucosamina y condroitín sulfato	Participa en la formación de síntesis de MEC. Tiene poder imitado en el tratamiento sintomático
Medicamentos de residuos insaponificados	Inhiben la IL-1 y estimula la actividad de los condrocitos articulares. Se utiliza con precaución.

Nutracéuticos	Tienen efectos antioxidantes, mejoran el ambiente articular al estimular vías metabólicas anabólicas. Además, inhiben vías de señalización intracelular con efectos proinflamatorios.
Ácido hialurónico	Captan agua lo que le otorga elasticidad y contribuye la carga propia articular; tiene efecto lubricante, barrera mecánica, antiinflamatorio, analgésico y condroprotector, estimula la síntesis de los componentes de la MEC.
Plasma rico en plaquetas	Posee más de 60 factores estimulantes de crecimiento en los gránulos alfa, la desventaja es su alto costo.

Fuente: Martínez Figueroa R, Martínez Figueroa C, Calvo Rodríguez R, Figueroa Poblete D. Osteoartritis (artrosis) de rodilla. Rev Chil Ortop Traumatol. 1 de septiembre de 2015;56(3):45-51. (25)

Elaborado por: Est. Amay Nicole

Los tratamientos quirúrgicos están recomendados en 2 contextos clínicos: pacientes con OA unicompartimental y lesiones de eje en los que una intervención quirúrgica mejora la sintomatología y lesiones anatómicas lo que disminuye la progresión degenerativa; el otro grupo en los que el tratamiento conservador no es eficaz o la progresión produce disminución de los rangos de movimiento o disminuye la función articular (29).

Células madre como tratamiento

Las células madres multipotenciales (MSC) tienen la capacidad de regenerar en diferentes tejidos humanos entre ellos los cartílagos; poseen en su interior exosomas que son un tipo de vesículas que se liberan al espacio extracelular por fusión del cuerpo multivesicular con la membrana plasmática; estas varían de 30 a 200 nm de diámetro (30). Estas transportan información vital y macromoléculas es decir tienen un papel en la comunicación célula-célula (30). Las macromoléculas contienen proteínas, enzimas, factores de transcripción, lípidos, proteínas de matriz, ácidos nucleicos, receptores; se han detectado exosomas en todos los tejidos corporales incluyendo los de desecho y células tumorales (31).

Las MSC tienen la capacidad de diferenciarse en adipocitos, condrocitos, osteocitos. Varios estudios indican que estos exosomas secretados por células madre pueden reemplazar las terapias que se utilizan para controlar la enfermedad; un ejemplo de ellos es las células obtenidas del cordón umbilical quienes desempeñan un papel importante en la cicatrización de heridas y regeneración de tejidos (18). Las investigaciones realizadas demuestran que este tipo de vesículas tienen efectos ventajosos en diferentes enfermedades: neurológicas, respiratorias, cartílago, renales, cardíacas, entre otras (18).

Estas vesículas tienen ventajas terapéuticas, por su tamaño, complejidad mas baja, no tienen núcleo (evita transformación neoplásica), buena estabilidad, producción fácil, conservación prolongada y capacidad de transporte de proteínas, moléculas, ARN; algo que llama la atención es la capacidad de modificarse para mostrar diferentes tipos de receptores para transferir medicamentos a órganos, tejidos, células; al albergar numerosas moléculas permite participar en diferentes enfoques terapéuticos (18). Las proteínas contenidas en los exosomas tienen diversas funciones: adhesión, antiapoptosis, fusión de membranas, transducción de señales, metabolismo, dinámica estructural (32).

El análisis de este tipo de exosomas ha demostrado que son reguladores de la inflamación; destacando su eficacia en casos de inflamación crónica (diabetes, enfermedades reumatológicas); esto se debe a que promueven la polarización de macrófagos y atenúan la secreción de citoquinas para resolver la etapa de inflamación, es decir, disminuye el dolor; además han demostrado efectos beneficiosos en el depósito de colágeno y la angiogénesis incluso en enfermedades crónicas y comorbilidades como la diabetes, teniendo en cuenta que en la osteoartritis hay un alteración en la producción de colágeno y en la angiogénesis (32).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Pese a los avances científicos en busca de nuevas opciones de tratamiento para enfermedades degenerativas que tienen alta prevalencia, entre ellas la osteoartritis, por lo que se tiene que llegar en muchos casos a la intervención quirúrgica, siendo que la evolución y pronóstico de estas enfermedades son poco favorable (33). Aunque existen beneficios, hay factores que se deben tener en cuenta: la eficiencia de diferenciación a un tipo de células en específico; tasa de supervivencia de las células; el entorno de acogida cuando fueron trasplantados, por lo que se necesita investigar a profundidad para que la evolución de pacientes con enfermedades degenerativas sea eficaz (33).

RESULTADOS

Objetivo 1. Argumentar, mediante discusión científica, la efectividad del uso de células madres mesenquimatosas, en el tratamiento de enfermedades degenerativas

Autor	Año y lugar	Tema	Tipo de investigación	Resultados y conclusiones
Onju Ham, et al. (1)	2015 EEUU	Potencial terapéutico de las células madre mesenquimales diferenciadas para el tratamiento de la	Revisión bibliográfica	Brinda nuevas estrategias para regenerar el cartílago mediante el trasplante de MSC para tratar osteoartritis. Se demostró que los beneficios son mayores al 64 %; la posibilidad de aumentar su efectividad sigue en estudio

		osteoarthritis		
Kristjánsson B, Honsawek S. (4)	2014 Tailandia	Current Perspectives in Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis	Artículo de revisión	Evalúa las principales formas en las que las MSC se puede aplicar como tratamiento de la OA mediante la implantación e inyecciones intraarticulares. La calidad de vida después de la implantación mejoro en un 78 %.
Pawan K. Gupta , et al. (8)	2012 India	Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis	Artículo de revisión	Se demostró que las MSC se convierten en un grupo de células que reparan el tejido musculoesqueletico, en especial en el lugar de la lesión.
Mangesh Hade, et al. (32)	2021 EEUU	Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine	Artículo de revisión	Destaca los diferentes beneficios y aplicaciones potenciales de los exosomas de las MSC en la medicina regenerativa
Witwer, et al. (31)	2013 EEUU	Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research	Artículo de revisión	Manifiestan que existen pocos consensos dentro de las investigaciones sobre las cuestiones biológicas de las vesículas de las MSC, por lo que los avances encontrados ayudarían a encontrar solución de nuevos tratamientos de enfermedades degenerativas
Dimitrios Tsiapalis, Lorraine O'Driscoll (18)	2020 Irlanda	Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications	Artículo de revisión	Se demostró la capacidad intrínseca de los exosomas que se derivan de las MSC y son una herramienta novedosa para tratar lesiones y enfermedades degenerativas. Mejorando la calidad de vida de las personas > 72 %.
Stephan Stremersch' et al. (30)	2016 EEUU	Comparing exosome-like vesicles with liposomes for the functional cellular delivery of small RNAs	Estudio comparativo	Se demostró que se requiere una comprensión más profunda del mecanismo biomolecular en lo que los liposomas de las MSC pueden concebir como transportador del ARN para la restauración del cartílago.
Heesang Song, et al. (14)	2011 Korea	Specific differentiation of mesenchymal stem cells by small molecules	Artículo de revisión	Demostraron que este tipo de células poseen varias funciones y este es un paso importante en la aplicación clínica de enfermedades degenerativas por la capacidad de regeneración.
Lam J, et al. (15)	2014 EEUU	Osteochondral Defect Repair Using Bilayered Hydrogels Encapsulating Both Chondrogenically and Osteogenically Predifferentiated Mesenchymal	Manuscrito	Se demostró que la regeneración del tejido cartilaginoso con defectos puede mejorar con MSC

		Stem Cells in a Rabbit Model	
--	--	------------------------------	--

Objetivo 2. Comparar, por medio de discusión literaria científica, el uso de las células madres mesenquimales (MSC) para el tratamiento de la osteoartritis versus otros tratamientos convencionales de dicha enfermedad

Autor	Año y lugar	Tema	Tipo de investigación	Resultados y conclusiones
Díaz-Borjón A, et al. (17)	2020 México	Multidisciplinary consensus on diagnosis, pharmacological and non-pharmacological management of osteoarthritis and the role of crystalline glucosamine sulfate of prescription as a new therapeutic option.	Revisión sistemática	Concluyen que utilizar estrategias no farmacológicas (peso corporal, fisioterapia, ejercicio acuático, dispositivos ortopédicos) disminuye el dolor y mejora la función física. Además, el estudio demostró que el paracetamol como monoterapia no es el tratamiento actual de elección, ya que su eficiencia es baja por lo que se debería añadir AINES/opioides al tratamiento, ya que estos disminuyen citoquinas proinflamatorias y calman el dolor. Por tal motivo, se recalca el uso de MSC para evitar daños renales a largo plazo a causa de la medicación a ser utilizada.
Marie-Pierre Hellio, et al. (9)	2010 Francia	3. Disease modifying osteoarthritis drugs: facing development challenges and choosing molecular targets	Artículo de revisión	El estudio demuestra que hasta la actualidad no existe tratamiento farmacológico disponible para modificar la OA, por lo que manifiesta que la utilización de fármacos anti catabólicos para retardar la progresión y fármacos anabólicos con contenido de MSC para estimular el crecimiento del cartílago son en la actualidad el motivo de investigaciones, por su eficacia y la disminuir con el tiempo los casos de reemplazo articular.
Roberto Holmes, et al. (29)	2013 EEUU	4. Effect of Evidence and Changes in Reimbursement on the Rate of Arthroscopy for Osteoarthritis	Estudio de cohortes (prevalencia)	En su estudio realizado con el fin de verificar la eficacia del lavado artroscópico en la OA, concluyeron que este tipo de intervención no traía grandes beneficios para las personas que padecían esta enfermedad, por lo que gracias al estudio disminuyó este tipo de intervenciones debido que en muchos casos hubo más reacciones adversas que efectos positivos. Los autores no recomiendan este tipo de intervención como método de resolución de la enfermedad, además de su costo y su poca accesibilidad. Por tal motivo, el uso de MSC sería una opción de tratamiento de primera línea por su accesibilidad, eficacia y bajo costo que este podría tener debido a sus diferentes presentaciones.

Blagojevic M, et al. (22)	2010 Inglaterra	5. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática con metaanálisis	Manifiestan que los factores físicos de la persona es fundamental, además se evidencia que a pesar de que los analgésicos y antiinflamatorios calman los síntomas no disminuyen la progresión y puede traer efectos secundarios como es daño renal crónico y en pacientes con cirrosis aumenta la mortalidad por lo que la búsqueda de nuevos tratamientos innovadores como lo son las MSC sería lo primordial para no llegar a intervenciones quirúrgicas que en muchos casos no está disponible para todas las personas por el alto costo.
Rafael Martínez Figueroa, et al. (25)	2015 Chile	6. Knee Osteoarthritis (osteoarthrosis)	Artículo de revisión	Se demostró que no existe un tratamiento conservador para detener la progresión de la enfermedad; los autores manifiestan que los corticoides no se deben utilizar como tratamiento por los efectos secundarios que tienen si se utiliza a largo plazo; además demuestran que hay condroprotectores como el condroitin sulfato que tiene poco o nada de beneficios por lo que no se debe utilizar en la práctica; el ácido hialurónico tiene beneficios a largo plazo cuando se utiliza intraarticular en la sintomatología pero el costo es un factor limitante. Mientras que con la creación de medicamentos que contengan la MSC lo que se plantea es la detención de la progresión de la enfermedad evitando así el uso crónico de fármacos que pueden llegar a causar daño hepático y/o renal a larga data.
Dominick KL, Baker TA (20)	2004 EEUU	7. Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care 8.	Artículo de revisión	La investigación manifiesta que la artroplastia es un tratamiento con evidencia científica buena que ayuda a disminuir el riesgo de discapacidad por la OA pero que en personas afroamericanas el tratamiento tiene riesgo de peores resultados esto debido a los factores relacionados con la raza y etnia. Sin embargo, esta opción de tratamiento no está disponible para todas las personas debido a su alto costo, teniendo en cuenta que este acto quirúrgico sería la última opción de tratamiento, lo que se plantean los investigadores es evitar que la persona llegue a esta etapa, esto, mediante el uso de medicación que evite que el cartílago y/o tejido se degenere más y no solo se controle la sintomatología en donde actualmente se tiene como primera opción el uso de MSC.

DISCUSIÓN

La osteoartritis es un problema de salud pública a nivel mundial, por lo que, es de vital importancia conseguir un tratamiento adecuado, accesible y efectivo.

Witwer et al. (31), en su investigación hecha en EEUU (2013), manifiestan que existen pocos acuerdos, dentro de las investigaciones sobre las cuestiones biológicas de las vesículas de las MSC, por lo que, los avances encontrados ayudarían a encontrar solución de nuevos tratamientos de enfermedades degenerativas. Es así que, Tsiapalis O'Driscoll, (18), en Irlanda (2020), demostraron los efectos beneficiosos de la utilización de MSC, esto por la capacidad de liberar vesículas extracelulares; llegando a la conclusión de que, este tipo de células pueden exhibir beneficios en la medicina humana en condiciones fisiopatológicas de enfermedades degenerativas, al restaurar un sin número de tejidos y órganos enfermos y/o dañados; además, demuestran que este tipo de células se pueden obtener de cualquier tejido y los efectos favorables se podrían mejorar, aún más, al modificar la forma de cultivo de este tejido celular; aumentando la calidad de vida de las personas con esta enfermedad con resultados > 72 %. El estudio anterior es apoyado por Mangesh D. et al. (32), en EEUU (2021), en su investigación destacan los diferentes beneficios y aplicaciones potenciales de los exosomas de las MSC en la medicina regenerativa de la osteoartritis. También, explora las funciones y las cargas de los exosomas como el ARN en otras enfermedades degenerativas cerebrales, cardiovasculares y covid-19 y su capacidad de adaptación los cuales dependen del medio circulante y el estado de la célula huésped. Otro estudio realizado por Pawan K, et al. (8), en India (2012), demostraron que el tejido está formado por condrocitos en una matriz especializada, en las que las MSC tienen un potencial de diferenciación condrogénica, quienes son ideales para usar como tratamiento de la OA, por la capacidad de regeneración de las células cartilagosas; la capacidad que tienen estas células para reproducirse en cultivo, hace que sea una opción terapéutica muy beneficiosa; asimismo, tienen funciones antiinflamatorias y de inmunomoduladoras, lo que las hace, un tratamiento efectivo. Otro estudio que apoya a los anteriores es de Onju Ham, et al. (1) en EEUU (2015), quienes demostraron que las MSC tienen efectos beneficiosos como paracrino, antiinflamatoria, inmunomoduladora, capacidad para diferenciarse en otros tipos de células, por lo que este nuevo método es un tratamiento que se puede utilizar para enfermedades degenerativas, pero este tipo de células pueden tener efectos adversos como es que pueden formarse células diferenciadas como no diferenciadas lo que no permitiría que el cartílago se regenere adecuadamente por lo que la ingeniería de células deberían superar este problema para que el tratamiento sea efectivo; Se demostró que

los beneficios son mayores al 64 %; la posibilidad de aumentar su efectividad sigue en estudio. Del mismo modo, el estudio realizado por Stephan S. et al. (30), en EEUU (2016), en la que estudiaron las vesículas secretadas por MSC demostraron que cumplen un papel importante en la comunicación intercelular, transporte de medicamentos y proteínas requeridas para la célula para que pueda cumplir sus funciones de regeneración, también demostraron que este tipo de células al tener la capacidad de transporte pueden llegar a ser esenciales para transportar medicamentos esenciales para prevenir la degeneración de tejidos. Ahora bien, Lam et al. (15), en EEUU (2014), demostraron con su estudio, en la que se utilizó capsulas con MSC en el interior, que luego se implantaron en los tejidos de cartílago donde existía defectos, en la que se verifico que la regeneración del cartílago en donde existe defectos osteocondrales es posible gracias a las MSC prediferenciadas condrogénica y osteogeneticamente antes de implantar; es decir, es necesario que antes de usar deben estar diferenciadas caso contrario los periodos largos de diferenciación provocan daños y no llevan a una buena reparación del cartílago.

Baldur, et al. (4), en Tailandia (2014), con su estudio demostraron que, las tratamientos convencionales tienen pocos efectos sobre el mantenimiento y la progresión de la degeneración del cartílago, por lo que en los últimos 10 años la ingeniería de tejidos demostró la utilidad de las MSC como tratamiento innovador, ya que al ser células multipotenciales, encontrarse en diferentes tejidos humanos, tener la capacidad de diferenciarse en osteocitos , condrocitos y al ser fáciles de cultivar y aplicar; los primeros usos demostraron que se convierte en cartílago duradero de tipo hialino; La calidad de vida después de la implantación mejoro en un 78 %.

Diaz – Borjon, et al. (17), en su estudio demostraron, la utilidad de medidas no farmacológicas como tratamiento y prevención de la degeneración del cartílago en los que los ejercicios reducen el dolor a nivel articular, por lo que es recomendable un programa de ejercicios como parte del manejo multidisciplinario, pero el programa debe ser individualizado según el grado de degeneración articular; además la utilización de paracetamol como monoterapia ya no es la primera opción como tratamiento sintomático, por lo que se debería agregar AINES/opioides o tomar como primera opción ya que estos disminuyen citoquinas proinflamatorias y por tanto la sintomatología será menor. Por otro lado, al usar MSC como parte de regeneración de tratamiento en la OA para regenerar un nuevo tejido y/o cartílago la sintomatología cesara sin la necesidad de añadir varios fármacos a la vida de los pacientes. El estudio antes mencionado es apoyado por la investigación

realizada por Marie – Pierre (9) quien demuestra que hasta la actualidad no existe tratamiento farmacológico disponible para modificar la OA, por lo que manifiesta que la utilización de fármacos anti catabólicos para retardar la progresión y fármacos anabólicos para estimular el crecimiento del cartílago son en la actualidad el motivo de investigaciones; sin embargo, el uso de MSC es descrito como la primera opción a ser estudiada debido a su eficacia en regeneración en poco tiempo, lo que conlleva a disminuir los casos de reemplazo articular. Además, demuestra que a pesar que los estudios son pocos ha demostrado que existe cambios tanto de los síntomas, función y radiografías posteriores al tratamiento; por lo que manifiesta que se debe seguir realizando más investigaciones con el fin de concretar la utilidad de estas células. Holmes R (29), EEUU (2014), en su estudio realizado con el fin de verificar la eficacia del lavado artroscópico en la OA, concluyeron que este tipo de intervención no traía grandes beneficios para las personas que padecían esta enfermedad, por lo que gracias al estudio disminuyó este tipo de intervenciones debido que en muchos casos hubo mucho más reacciones adversas que efectos positivos. Los autores no recomiendan este tipo de intervención como método de resolución de la enfermedad. El estudio anterior es apoyado por M Blagojevic, et al. (22), quienes demostraron que los analgésicos como el paracetamol no es el tratamiento de elección por los efectos adversos que puede provocar a largo plazo si se toma en dosis superiores a las recomendadas o en caso de pacientes con cirrosis aumenta la mortalidad; los AINES es otra clase de medicación utilizada pero se debe tener presente los efectos adversos que tienen sobre todo si la persona que lo utiliza presenta antecedentes de patología gastrointestinal o daño renal; los autores recomiendan utilizar fármacos innovadores que detengan la progresión de la enfermedad y no tengan efectos adversos, es por eso que se menciona la necesidad de fabricar medicamentos que contengan MSC, las cuales ayudaran a la detención de la OA más que al control de la sintomatología de la misma y así lograr evitar a largo plazo las intervenciones quirúrgicas que hoy en día son consideradas el último peldaño en tratamiento por los costos elevados; además enfatizan tratamientos no farmacológicos como prevención para el progreso de la OA, entre los cuales se plantean cremas e inyecciones. A favor del autor antes mencionado Martinez f. et al. (25), demostraron que, no existe un tratamiento conservador para detener la progresión de la enfermedad; los autores manifiestan que los corticoides no se deben utilizar como tratamiento por los efectos secundarios que tienen si se utiliza a largo plazo; además demuestran que hay condroprotectores como el condroitin sulfato que tiene poco o nada de beneficios por lo que no se debe utilizar en la práctica. Asimismo, el ácido hialurónico tiene beneficios del 60 % a largo plazo cuando se utiliza intraarticular en la sintomatología pero el costo es un factor

limitante; el plasma rico en plaquetas tiene evidencia científica que al almacenar más de 60 factores de crecimiento mejora la sintomatología pero no la progresión y su alto costo al igual que el tratamiento antes mencionado es el factor que limita su utilidad. Dominick KL (20), en su estudio demuestra que la artroscopia es un tratamiento con evidencia científica buena que ayuda a disminuir el riesgo de discapacidad por la OA pero que en personas afroamericanas el tratamiento tiene riesgo de peores resultados esto debido a los factores relacionados con la raza y etnia. El estudio se comparó con personas hispanas en las que los resultados obtenidos fueron favorables, lo que demuestra que los factores ambientales y relacionados con la persona juegan un papel importante en el tratamiento de la OA con intervenciones quirúrgicas, por esta razón, el uso de MSC jugaría un papel importante en el desarrollo y manejo de esta enfermedad pudiendo ser accesible y seguro a las diferentes razas y etnias que existen alrededor de nuestro planeta.

CONCLUSION

Después de esta revisión bibliográfica, se puede concluir, que la osteoartritis es una enfermedad muy frecuente en la población mayor a 60 años y, en muchos casos, está ligada a otras enfermedades, lo que aumenta la morbilidad y llegando a ser un problema de salud pública a nivel mundial. A pesar de los avances que ha tenido la medicina, no se ha alcanzado obtener buenos resultados, en relación al tratamiento, ya que, no se ha logrado frenar la enfermedad, teniendo en cuenta que es degenerativa y crónica. Por este motivo, el tratamiento farmacológico de la osteoartritis, ha sido solo sintomático, y, en la mayoría de los casos, se ha recurrido a intervenciones quirúrgicas con reemplazo por prótesis, pero los tratamientos intervencionistas son caros, por lo tanto, no son accesibles para todas las personas. Por tal motivo, es necesario tratamientos nuevos, entre los cuales destacan los basados en células madres mesenquimales (MSC), es un tratamiento innovador, ya que se pueden obtener de cualquier tejido más su capacidad de acoplar y de regeneración, lo convierten en un tratamiento adecuado. Pese a que no se utilizan aún, las MSC, los estudios demuestran que, los beneficios son favorables por lo resultados obtenidos en las investigaciones realizadas; mejorando la calidad de vida de las personas entre un 72 % al 78 % y con resultados favorables del 64 %. Demostrando así que este tratamiento innovador es eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ham O, Lee CY, Kim R, Lee J, Oh S, Lee MY, et al. Therapeutic Potential of Differentiated Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):14961-78.
2. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(4):331-44.
3. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(10):584-94.
4. Kristjánsson B, Honsawek S. Current Perspectives in Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis. *Stem Cells Int*. 2014;2014:194318.
5. Rodríguez-Veiga D, González-Martín C, Pertega-Díaz S, Seoane-Pillado T, Barreiro-Quintás M, Balboa-Barreiro V. [Prevalencia de artrosis de rodilla en una muestra aleatoria poblacional en personas de 40 y más años de edad]. *Gac Med* 2019;155(1):39-45.
6. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study. *Reumatol Clin* .2020;S1699-258X(20)30023-1.
7. Uth K, Trifonov D. Stem cell application for osteoarthritis in the knee joint: A minireview. *World J Stem Cells*.2014;6(5):629-36.
8. Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3(4):25.
9. Le Graverand-Gastineau MPH. Disease modifying osteoarthritis drugs: facing development challenges and choosing molecular targets. *Curr Drug Targets*. 2010;11(5):528-35.
10. Li Z, Xu SF, Li DC, Sun Z, Zhang T, Lu JX, et al. Composite artificial semi-knee joint system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(8):1229-40.
11. Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;40:82-8.

12. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop*. 2004;(427 Suppl):S6-15.
13. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med*. 2010;5(1):121-43.
14. Song H, Chang W, Song BW, Hwang KC. Specific differentiation of mesenchymal stem cells by small molecules. *Am J Stem Cells* 2011;1(1):22-30.
15. Lam J, Lu S, Lee EJ, Trachtenberg JE, Meretoja VV, Dahlin RL, et al. Osteochondral Defect Repair Using Bilayered Hydrogels Encapsulating Both Chondrogenically and Osteogenically Pre-differentiated Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Model. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2014;22(9):1291-300.
16. Ruiz AA, Gracia JMÁ, Sánchez JLA, Rubió JB, Estévez EC, Martínez JC, et al. Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología [Internet]. Sociedad Española de Reumatología; 2016. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=729518>
17. Díaz-Borjón A, Gómez-Miranda JE, Gutiérrez-Gómez JJ, Maldonado-García B, Alberto C, Román MRS, et al. Consenso multidisciplinario de diagnóstico, manejo farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis y el papel del sulfato de glucosamina cristalino de prescripción como una nueva opción terapéutica. *Med Interna México*. 2020;
18. Tsiapalis D, O'Driscoll L. Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Cells*. 2020;9(4):991.
19. Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;40:82-8.
20. Dominick KL, Baker TA. Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care. *Ethn Dis*. 2004;14(4):558-66.
21. Peña Ayala AH, Fernández-López JC. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clínica*. 2007;3:S6-12.
22. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24-33.

23. Bonnet CS. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*. 2005;44(1):7-16.
24. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;377(9783):2115-26.
25. Martínez Figueroa R, Martínez Figueroa C, Calvo Rodríguez R, Figueroa Poblete D. Osteoarthritis (artrosis) de rodilla. *Rev Chil Ortop Traumatol*. 2015;56(3):45-51.
26. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*.;29(8):1039-49.
27. Adams SB, Setton LA, Kensicki E, Bolognesi MP, Toth AP, Nettles DL. Global metabolic profiling of human osteoarthritic synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(1):64-7.
28. Mosher TJ, Walker EA, Petscavage-Thomas J, Guermazi A. Osteoarthritis year 2013 in review: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(10):1425-35.
29. Effect of Evidence and Changes in Reimbursement on the Rate of Arthroscopy for Osteoarthritis - Robert Holmes, Wayne Moschetti, Brook Martin, Ivan Tomek, Samuel Finlayson, 2013 [Internet]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0363546513479771?journalCode=ajsb>
30. Stremersch S, Vandenbroucke RE, Van Wouwerghem E, Hendrix A, De Smedt SC, Raemdonck K. Comparing exosome-like vesicles with liposomes for the functional cellular delivery of small RNAs. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2016;232:51-61.
31. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, Bora A, Lässer C, Lötvall J, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles*. 2013;2:10.3402/jev.v2i0.20360.
32. Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. *Cells*. 2021;10(8):1959.
33. Solis Cartas U, Calvopiña Bejarano SJ, Martínez Larrarte JP, Paguay Moreno ÁR, Saquipay Duchitanga GI. Percepción de calidad de vida en pacientes con osteoartritis.

Características sociodemográficas y clínicas. Estudio de 5 años. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(3):177-83.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Nicole Johanna Amay López portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107484461**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Uso de células madres mesenquimales en el tratamiento de enfermedades degenerativas, osteoartritis**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, **Creatividad e Innovación**, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia **gratuita, intransferible y no exclusiva** para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente **académicos y no comerciales**. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, **para que realice la publicación** de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **20 de julio de 2023**

F: 

Nicole Johanna Amay López
C.I. 0107484461