

USE OF MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY IN THE REGENERATION AND REPAIR OF DAMAGED CARTILAGE IN OSTEOARTHRITISErika Elizabeth Guanoluisa-Andagua¹**E-mail:** eguanoluisa7429@uta.edu.ec**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-3297-4586>Esmeralda Maricela Estrada-Zamora¹**E-mail:** em.estrada@uta.edu.ec**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3117-5597>¹ Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.**Cita sugerida (APA, séptima edición)**Guanoluisa-Andagua, E. E., & Estrada-Zamora, E. M. (2024). El uso de la terapia con células madre mesenquimales en la regeneración y reparación del cartílago dañado en la artrosis. *Revista UGC*, 2(3), 5-13.**RESUMEN**

La artrosis (OA) es una patología altamente prevalente, multifactorial que afecta principalmente a los adultos mayores, se proyecta que para el 2050 existirán 1600 millones de personas dentro de este grupo etario lo que vuelve al desarrollo de una terapéutica útil para la OA fundamental en su desarrollo. La OA afecta principalmente al cartílago, dañándolo y debilitándolo, lo que causa dolor crónico, inflamación y una pérdida de la calidad de vida del paciente que la sufre. Este estudio tiene por objetivo evidenciar los beneficios de nuevas terapéuticas enfocadas en la regeneración del cartílago, como la terapia regenerativa con células mesenquimales (MSC) con la finalidad de ser considerada como una opción en nuestro país para tratar a estos pacientes. Se trata de una revisión sistemática de la bibliografía, de carácter cualitativa de libros y publicaciones científicas que hayan sido publicadas durante los últimos 5 años en idioma inglés y español sobre terapia con células mesenquimales para regenerar y reparar el cartílago dañado en la artrosis, se utilizaron bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science y ScieLO. Las MSC son una terapéutica innovadora que aún requieren más estudios con la finalidad de brindar el mayor beneficio terapéutico en la OA, los MSC más eficaces son las autólogas ya que presentan menos índices de rechazo y mayor beneficio regenerador, la mejor vía de administración es la localizada ya que promueve específicamente los beneficios celulares en el tejido afectado.

Palabras clave:

Artrosis, envejecimiento, células mesenquimales, pluripotencialidad, regeneración.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a highly prevalent, multifactorial pathology that mainly affects older adults. It is projected that by 2050 there will be 1.6 billion people in this age group, which makes the development of a useful therapy for OA essential in its development. OA mainly affects cartilage, damaging and weakening it, causing chronic pain, inflammation and a loss of quality of life for the patient who suffers from it. This study aims to demonstrate the benefits of new therapies focused on cartilage regeneration, such as regenerative therapy with mesenchymal cells (MSC) with the aim of being considered as an option in our country to treat these patients. This is a systematic review of the bibliography, of a qualitative nature, of books and scientific publications that have been published during the last 5 years in English and Spanish on therapy with mesenchymal cells to regenerate and repair damaged cartilage in osteoarthritis. databases such as PubMed, Scopus, Web of Science and ScieLO. MSCs are an innovative therapeutic that still require more studies in order to provide the greatest therapeutic benefit in OA. The most effective MSCs are autologous ones since they have lower rejection rates and greater regenerative benefit. The best route of administration is localized as it specifically promotes cellular benefits in the affected tissue.

Keywords:

Osteoarthritis, aging, mesenchymal cells, pluripotency, regeneration.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (2023), la artrosis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones y del tejido circundante que provoca dolor como principal síntoma, además de hinchazón y rigidez afectando la capacidad de una persona para desplazarse ya que produce limitaciones de movilidad. Las articulaciones más afectadas son la rodilla, la cadera, la columna vertebral y la mano. Al ser una patología frecuente supone una carga importante para los sistemas sanitarios de los países y del paciente.

La enfermedad se caracteriza por la degradación del cartílago de las articulaciones, lo que provoca inflamación y daño estructural y causa el dolor articular, edema y dificultad para realizar las actividades diarias. Entre las implicaciones clínicas más importantes están la disminución de la calidad de vida acompañada del deterioro funcional articular y la necesidad de estrategias de tratamiento a corto, mediano y largo plazo enfocado no solo en el paciente sino también en la educación a la familia.

A nivel mundial la población adulta mayor ha aumentado considerablemente por lo que se proyecta que la prevalencia de la artrosis aumente de manera simultánea, esto de la mano con las crecientes tasas de obesidad y estilos de vida sedentarios principalmente en los países industrializados. Esto presenta un desafío cada vez mayor para los proveedores de atención médica y subraya la urgencia de desarrollar tratamientos efectivos. Los enfoques actuales para controlar la artrosis se centran en el alivio de los síntomas utilizando analgésicos, fisioterapia y, en casos graves, cirugía de reemplazo de articulaciones. Sin embargo, estas estrategias no abordan la causa subyacente de la enfermedad ni promueven la regeneración de tejidos, especialmente de los cartílagos.

Durante los últimos años se ha desarrollado la necesidad crítica de terapias innovadoras que mejoren el cartílago dañado apoyando su reparación y regeneración a largo plazo. La terapia con células madre mesenquimales es muy prometedora para revolucionar el tratamiento clínico de la artrosis ya que poseen la capacidad de diferenciación direccionada con la finalidad de mitigar la carga clínica de la enfermedad para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas (Hernández & De la Mata, 2020).

Esta investigación tiene por objetivo identificar los beneficios de la terapia con células madre mesenquimales versus los tratamientos convencionales analgésicos, mediante la descripción del mecanismo celular y de modulación del sistema inmunitario que lleva a cabo en esta terapéutica para finalmente brindar recomendaciones de uso al personal de salud para su adecuada utilización.

Se conoce a esta patología con diferentes nombres como osteoartrosis u osteoartritis (OA), se caracteriza por ser una enfermedad articular degenerativa que afecta al cartílago, al hueso y a tejidos blandos de la articulación

debido a la ineficacia de los mecanismos de protección articular. La OA es el tipo más frecuente de artritis, fundamentalmente se desarrolla por la pérdida de cartílago hialino articular. Se acompaña de aumento del espesor de la lámina subcondral del hueso, proliferación de osteofitos en el borde articular, sinovitis leve y debilidad de los músculos de la articulación afectada.

La patogénesis de la OA incluye la degradación del cartílago articular, la formación de osteofitos, la esclerosis subcondral, diferentes grados de hiperplasia sinovial, la desnaturalización del menisco y la hipertrofia del ligamento capsular, lo que provoca dolor, deformidad y disfunción articular. (Hunter & Bierma-Zeinstra, 2019).

El cartílago es tejido conectivo y juega un papel crucial en el buen funcionamiento de las articulaciones ya que actúa como cojín entre los huesos, absorbiendo los golpes y evitando la fricción durante el movimiento, aunque al no tener irrigación propia presenta periodos muy largos de curación posteriores a una lesión. La importancia del cartílago en el contexto de la osteoartritis radica en su papel como tejido protector y de soporte dentro de las articulaciones, cuando comienza a descomponerse, los huesos de la articulación se rozan entre sí y provocan dolor e inflamación. Además, la pérdida de cartílago puede provocar la formación de espolones óseos y el desarrollo de osteofitos, que agravan aún más los síntomas de la osteoartritis y afectar significativamente la calidad de vida de la persona (De Carvalho Carneiro et al., 2023).

En esta patología el cartílago presenta desgaste de las fibras superficiales acompañado de irregularidades que lo erosionan y llegan incluso al hueso en casos graves. Los condrocitos sufren mitosis y excesiva actividad metabólica que agota el proteoglucano de la matriz por lo que el cartílago no recupera la forma original al exponerse a cargas excesivas. Al existir pérdida de cartílago se altera el hueso subcondral por la activación de los osteoclastos y osteoblastos en la lámina subcondral causando engrosamiento y rigidez de la misma. En zonas cercanas donde hay pérdida de cartílago se forman osteofitos por una previa proliferación de cartílago nuevo e invasión por fibras nerviosas y vasos, dicho cartílago se osifica. Además, la membrana sinovial inicia la secreción de enzimas encargadas de digerir la matriz del cartílago que ha sido seccionada y desprendida de la superficie (Jamenson, 2016).

La Organización Mundial de la Salud (2023), indica que actualmente la población tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años, fenómeno que se ha vuelto evidente en todos los países del mundo. Hasta el 2020 se conocía que alrededor de 1000 millones de personas pertenecían a este grupo etario, sin embargo, se proyecta que al 2030 existirán 1400 millones de personas y lo alarmante es que en el 2050 esta cifra se duplicará, 2100 millones. Llama aún más la atención las cifras de personas con 80 años o más, ya que entre los años 2020 al 2050

puede alcanzar hasta los 426 millones. Según Mayoral (2021), la OA afecta a alrededor de 302 millones de personas en el mundo, y es una de las causas principales de discapacidad. En el 2016 la OA se encontraba entre las 30 enfermedades más comunes a nivel mundial en el 2016, habiendo crecido su prevalencia un 30% desde el 2006. Al ser una de las principales causas de discapacidad y tras realizar la medición de los años vividos con discapacidad, ocupó el 12.º lugar a nivel global de enfermedades comunes (Dieleman et al., 2020).

La OA es una enfermedad con etiología multifactorial, presenta un componente hereditario, debido al polimorfismo del gen del factor 5 de la diferenciación de crecimiento, encargado de la forma de la articulación. Entre los factores de riesgo no modificables está la edad, ya que a partir de los 50 años el envejecimiento del cartílago se hace evidente, sin embargo, es importante diferenciar si es una OA o se trata de un cartílago envejecido solamente, para lo cual se necesitan exámenes histológicos. Según Rendón et al. (2023), la prevalencia de esta patología es mayor en el sexo femenino a partir de los 50 años, esto debido a que durante el período de menopausia disminuyen los estrógenos lo que promueve el deterioro de los cartílagos, epidemiológicamente se evidencia una proporción de 2-3:1 en relación con el sexo masculino, siendo las articulaciones de manos, falanges distales y base del pulgar y rodillas las más afectadas, mientras que en los hombres es mayor el compromiso de la articulación coxofemoral.

Los factores modificables como la obesidad, actividad deportiva e incluso la actividad laboral provocan el aumento de la presión sobre las articulaciones, induciendo la rotura del cartílago, pudiendo de esta manera la hiperflexión ligamentosa desencadenar OA metacarpofalángica en ganaderos; la actividad deportiva intensa por el uso desmedido de la articulación conduce a la artropatía degenerativa precoz en futbolistas o atletas de alto rendimiento, la artrosis puede desarrollarse en alteraciones de la línea articular siendo un factor de riesgo importante las fracturas y por cirugía previa como la meniscectomía (Polit et al., 2022).

Las manifestaciones clínicas de la osteoartrosis dependen la actividad del paciente. Se caracteriza por dolor episódico al usar la articulación o después de esta, si la patología ha evolucionado presenta rigidez articular matutina que dura menos de 30 minutos acompañada de dolor continuo nocturno (Villada et al., 2023).

El diagnóstico de la OA es netamente clínico tomando gran importancia la anamnesis del dolor y el examen físico, sin embargo, son importantes los signos radiológicos ya que están presentes en cerca del 100% de pacientes adultos mayores y de estos solo el 30% de personas experimentan síntomas (Tornero & Fernández, 2021).

Mayormente se ha utilizado la escala de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) para evaluar la actividad subjetiva de la enfermedad en pacientes que han sido diagnosticados con artrosis, esta prueba contiene 24 ítems agrupados en tres escalas: dolor (0-20), rigidez (0-8), capacidad funcional (0-68). Cada ítem se contesta con una escala tipo verbal de cinco niveles que se codifican: ninguno = 0; poco = 1; bastante = 2; mucho = 3; muchísimo = 4. El rango de respuesta varía entre 0 y 98 (Tornero & Fernández, 2021).

Para la evaluación de pruebas de imagen se utiliza la clasificación radiológica de Kellgren y Lawrence, que cuantifica con 0 si no existen signos de artrosis hasta el 4 si la afectación es grave (Tornero & Fernández, 2021).

Tabla 1. Clasificación radiológica de la osteoartritis (Kellgren y Lawrence).

| GRADO | CLASIFICACIÓN | DESCRIPCIÓN |
|---------|---------------|--------------------------------------------------|
| Grado 0 | Normal | |
| Grado 1 | Dudoso | Dudoso estrechamiento del espacio articular |
| | | Posibles osteofitos |
| Grado 2 | Leve | Posible estrechamiento del espacio articular |
| | | Osteofitos |
| Grado 3 | Moderado | Estrechamiento del espacio articular |
| | | Osteofitos moderada múltiple |
| | | Leve esclerosis |
| | | Posible deformidad de los extremos de los huesos |
| Grado 4 | Grave | Marcado estrechamiento del espacio articular |
| | | Abundantes osteofitos |
| | | Esclerosis grave |
| | | Deformidad de los extremos de los huesos |

Fuente: Tornero & Fernández (2021).

Actualmente los métodos de tratamiento para la OA incluyen terapia de preservación de las articulaciones en la etapa inicial y terapia de reemplazo de las articulaciones en la etapa posterior; sin embargo, la terapia para preservar las articulaciones solo puede aliviar los síntomas clínicos, pero no puede prevenir el progreso de la enfermedad y eventualmente causará dolor, disfunción y discapacidad en las articulaciones. En la actualidad, no existe ningún método eficaz para intervenir la aparición y bloquear el progreso de la OA. Por lo tanto, es necesario estudiar la patogénesis de la OA y proponer terapias dirigidas para prevenir la patogénesis y retrasar el progreso de la OA (Migliore et al., 2020; Han et al., 2020).

Es fundamental comprender el papel del cartílago en el mantenimiento de la salud de las articulaciones con la finalidad de desarrollar estrategias terapéuticas efectivas para la regeneración y reparación del tejido dañado en la OA. El potencial de la terapia con células madre mesenquimales (MSC) para abordar el daño del cartílago es particularmente prometedor, ya que tiene como objetivo promover la regeneración del tejido cartilaginoso sano, lo que ofrece esperanzas de mejores resultados en el tratamiento de la osteoartritis (Tornero & Fernández, 2021).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una revisión sistemática de carácter cualitativa. Para la recolección de información se utilizó una técnica documental mediante una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones de carácter científico, sobre terapia con células madre para regenerar y reparar el cartílago dañado en la artrosis. Se empleó una metodología detallada que garantiza la exhaustividad y la relevancia de la investigación.

Se incluyeron artículos científicos que brindaron resultados respecto a la terapia con células madre, regeneración y reparación de cartílago dañado y artrosis. Se consideraron estudios en *inglés* y español de los últimos 5 años. Se excluyeron los estudios que no brindaron resultados con el suficiente soporte científico o que no fueron concluyentes, al igual que comentarios científicos, cartas al editor o cartas de opinión científica.

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica sistemática de artículos publicados desde el 2019 hasta 2024 en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y ScieLO. Se utilizaron términos MeSH en inglés y español: artrosis, osteoartritis, osteoartritis, terapia regenerativa, células mesenquimales, adulto mayor, anciano, osteoarthritis, osteoarthritis, regenerative therapy, mesenchymal cells, older adult, elderly.

Se eligieron artículos científicos como revisiones bibliográficas y artículos originales, los cuales proporcionan el coeficiente de riesgo instantáneo (HR), intervalo de confianza (IC) y nivel de significancia (p) de la gonartrosis, terapéutica actualizada de la gonartrosis e infiltración intraarticular.

Se realizó mediante el uso de un formulario que incluye: autores, año de publicación, diseño, artrosis, terapéutica actualizada de la artrosis, células mesenquimales, cartílago dañado. Además, se utilizó otro formulario para la infiltración intraarticular y las sustancias utilizadas en esta práctica.

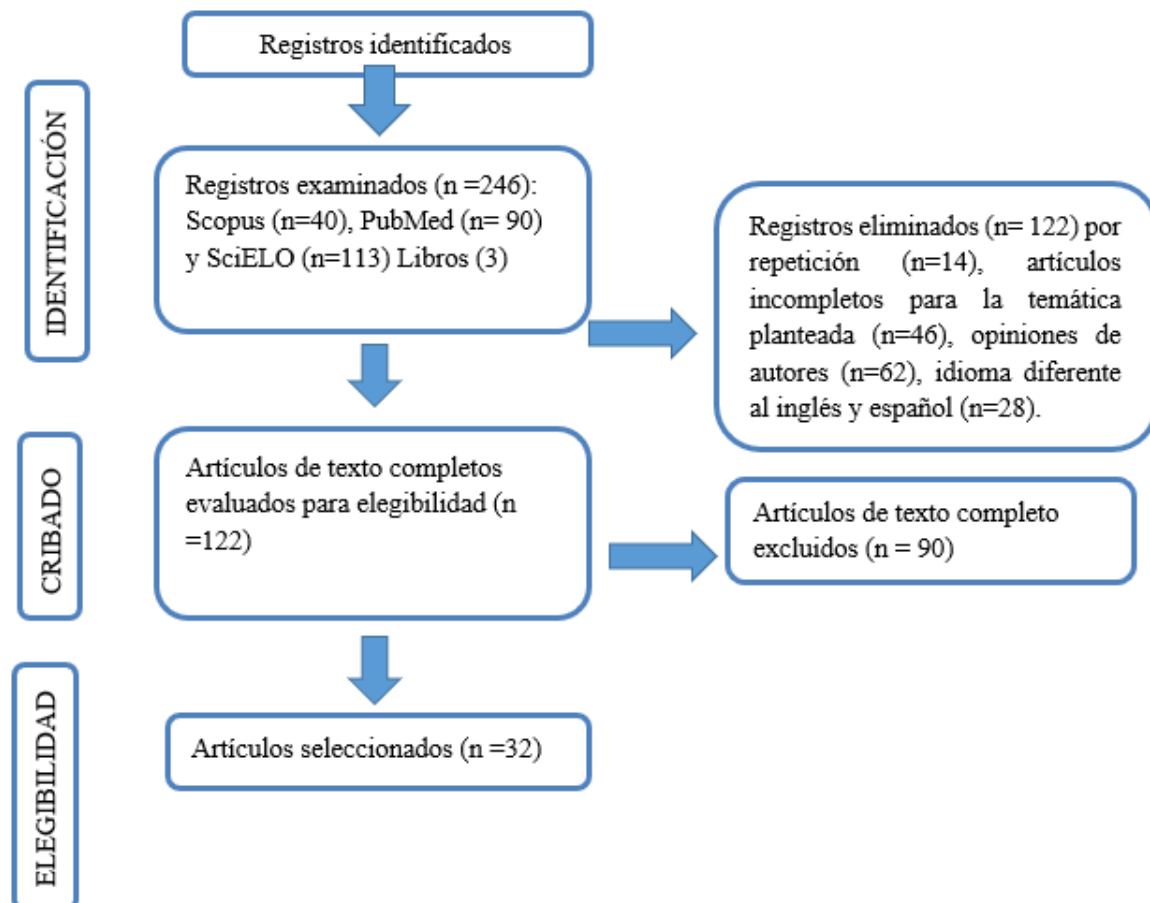


Figura 2. Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La aplicación de la terapia con células madre pluripotentes o mesenquimales (MSC) en el campo de la medicina regenerativa se ha convertido en los últimos años en un foco de investigación, considerándola como la técnica más prometedora para reparar lesiones del cartílago debido a su capacidad para diferenciarse en una amplia variedad de tipos de células. Las MSC existen y se pueden obtener de una variedad de tejidos, como la médula ósea (BMSC), el tejido adiposo (ADSC), la membrana sinovial (SDSC) y la gelatina de Wharton del cordón umbilical (WJMSC), la capacidad de regeneración y de diferenciación de estas células las convierten en la actualidad en una opción atractiva para regenerar el cartílago dañado en la OA, este tejido en especial tiene una capacidad limitada de autorreparación debido a su estructura compleja y a las actividades metabólicas relativamente bajas de los condrocitos (Zha et al., 2021). Se sabe que las MSC se originan en el mesodermo y la cresta neural y su formación está controlada espacial y temporalmente por muchos factores durante la embriogénesis (Zha et al., 2021).

Los beneficios de la terapia con MSC han sido aprobados para tratar patologías de diversos tejidos, tal es el caso de su uso en la enfermedad de Crohn complicada con fístula intestinal y enfermedad de injerto contra huésped (Zhao et al., 2022). El enfoque terapéutico en las enfermedades óseas se evidencia en su acción sobre los condrocitos, células responsables del mantenimiento y reparación del cartílago, y a través de sus moléculas bioactivas que estimulan su proliferación e inhiben la apoptosis, protegiendo al cartílago y promoviendo la reparación de la lesión del mismo (Le et al., 2020). Las MSC también poseen un efecto paracrino, que quiere decir que pueden liberar factores de crecimiento y citoquinas que estimulan a las células circundantes para iniciar el proceso de reparación, esto ayuda a reducir la inflamación y promover la regeneración de tejidos en la articulación dañada (Kangari et al., 2020).

Los exosomas son una parte fundamental de las MSC, son vesículas extracelulares (EV) recubiertas de membrana con dos capas de lípidos que transportan diferentes tipos de factores producidos por las células mesenquimales, osteoblastos, osteoclastos y sus precursores, llevando a cabo un papel crucial en la terapéutica regenerativa ósea ya que promueven la proliferación, diferenciación y formación de osteoblastos, mejorando la regeneración ósea (Behera & Tyagi, 2018). Otro mecanismo que se lleva a cabo es gracias al aumento de la expresión de genes relacionados con la osteogénesis y la angiogénesis, como COL I, fosfatasa alcalina (ALP) y VEGF, donde los exosomas derivados de MSC pueden promover la formación ósea, además de contribuir a la reparación ósea y aceleran la curación de fracturas a través de su contenido

de citoquinas como MCP-1, MCP-3 y SDF-1. El efecto durante la terapéutica de la OA se da en diversas formas a través de factores bioactivos que las acompañan, como proteínas, lípidos, ARNm y miARN.

Se ha demostrado que las MSC modulan la respuesta inmune en la articulación, reduciendo el entorno inflamatorio y creando condiciones propicias para la reparación del tejido mediante el aumento en la producción de componentes de la matriz extracelular, como el colágeno y proteoglicanos, que son sustancias esenciales para la integridad estructural y la función del cartílago (Novoseletskaya et al., 2020). Este mecanismo de acción multifacético de las MSC en la regeneración del cartílago dañado las convierte en un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de la osteoartritis. Al abordar la fisiopatología subyacente de la enfermedad y promover la regeneración del cartílago, la terapia con MSC tiene el potencial de proporcionar beneficios a largo plazo a los pacientes que padecen osteoartritis (Brennan et al., 2020).

Métodos de obtención y caracterización de MSC

La obtención de MSC generalmente implica procedimientos de extracción de médula ósea, tejido adiposo y sangre del cordón umbilical procesos que requieren la participación de un equipo médico especializado y el estricto cumplimiento de normativas y pautas éticas para garantizar la seguridad y calidad de las células obtenidas (Brozovich et al., 2021).

Una vez obtenidas, las células madre mesenquimales deben caracterizarse para confirmar su identidad y funcionalidad, lo que incluyen análisis de marcadores de la superficie celular, evaluación de la capacidad de diferenciación en varios linajes celulares y pruebas de viabilidad y actividad metabólica (Zhao et al., 2021). Estos procesos son fundamentales para determinar la idoneidad de las MSC en la terapia de regeneración del cartílago en pacientes con osteoartritis (Le et al., 2020).

Una de las características más llamativas es que las MSC pueden aislarse fácilmente, además de poder diferenciarse en tejido cartilaginoso bajo factores condrogénicos, facilitando su uso para la reparación del cartílago lesionado (Le et al., 2020). Durante el proceso de diferenciación, las MSC pueden producir diversas matrices extracelulares, que son esenciales para la recuperación de las funciones del cartílago. En las áreas de reparación específicas, las MSC pueden liberar diversas citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, lo que impulsa a las MSC endógenas a ingresar a las áreas de lesión y crear un microambiente regenerativo apropiado mientras se estimula la regeneración de tejido cartilaginoso simultáneamente. La combinación de MSC con estímulos bioquímicos o biomecánicos exógenos, así como los andamios diseñados en terapias basadas en MSC, ha demostrado avances

significativos en la regeneración del cartílago (Wang et al., 2022).

Modelos experimentales

Para estudiar el potencial de las MSC en la regeneración y reparación del cartílago dañado en la osteoartritis, el modelo comúnmente utilizado implica la inducción de osteoartritis en animales, como ratones, ratas y conejos, mediante técnicas como la desestabilización quirúrgica de la articulación o la inyección de agentes químicos para imitar el proceso degenerativo observado en la osteoartritis humana lo que permite examinar los cambios patológicos en el cartílago de la articulación y los tejidos circundantes, así como evaluar la eficacia de las terapias basadas en MSC para detener o revertir la progresión de la enfermedad (Alves-Simões, 2022).

Se han empleado también modelos *in vitro* que utilizan cartílago humano y tejidos articulares para investigar los mecanismos subyacentes a la interacción entre las MSC y el microambiente enfermo. Proporcionan información valiosa sobre las respuestas celulares y moleculares al tratamiento con MSC lo que orienta sobre posibles vías implicadas en la regeneración y reparación del cartílago (Gomez-Florit et al., 2022).

Durante los últimos años se han producido importantes avances en tecnología y metodologías en la aplicación de MSC como es el desarrollo de métodos más eficientes y confiables para aislar y cultivar MSC de diversas fuentes, como la médula ósea, el tejido adiposo y el tejido del cordón umbilical. Estas técnicas mejoradas de aislamiento y cultivo han dado como resultado mayores rendimientos de MSC con mayor potencial terapéutico (Margiana et al., 2022).

Además, los avances en ingeniería genética y biomateriales han mejorado la entrega dirigida de MSC a la articulación dañada, promoviendo su injerto y aumentando sus efectos regenerativos (Han et al., 2022). Además, técnicas de imagen innovadoras, como la resonancia magnética y la ecografía, han mejorado la monitorización de la migración y la integración de las MSC dentro de la articulación, proporcionando información valiosa sobre la eficacia del tratamiento (Bousnaki et al., 2020).

En términos de metodologías, el desarrollo de técnicas de inyección más precisas y mínimamente invasivas ha permitido la administración directa de MSC al sitio del daño del cartílago, optimizando su impacto regenerativo y minimizando los posibles efectos secundarios (Bagno et al., 2022). Además, la utilización de terapias combinadas, incluidos factores de crecimiento, citoquinas y andamios, ha mejorado aún más el potencial regenerativo de las MSC en el tratamiento de la OA. Estos avances combinados en tecnología y metodologías ilustran el progreso continuo en el aprovechamiento del potencial terapéutico de las MSC para la regeneración y reparación del cartílago dañado en la OA (Huang et al., 2022).

Pese al avance tecnológico que vivimos en el día a día aún existen desafíos y limitaciones que influyen en la implementación de la terapia con MSC, uno de ellos es la variabilidad en la calidad y potencia de las células madre mesenquimales obtenidas de diferentes fuentes, como la médula ósea o el tejido adiposo. Esta variabilidad puede afectar la eficacia de la terapia y requiere medidas de estandarización y control de calidad para garantizar resultados consistentes y confiables (Maillot et al., 2021).

Otro desafío importante es la necesidad de comprender mejor los mecanismos de acción de las células madre mesenquimales para promover la regeneración del cartílago. Aunque se sabe que estas células tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, aún no se comprenden completamente los procesos exactos implicados en la reparación del cartílago. Esta falta de conocimiento obstaculiza el desarrollo de protocolos de tratamiento optimizados y puede dar lugar a resultados inconsistentes en diferentes poblaciones de pacientes (Trengeve et al., 2022).

Consideraciones éticas

La preocupación ética sobre el uso de MSC gira en torno a la fuente de las células, garantizando que se obtengan por medios éticos y con consentimiento informado. Además, el potencial de explotación y mercantilización de las células madre debe considerarse y regularse cuidadosamente para evitar su uso indebido (Charitos et al., 2021).

Desde el enfoque regulatorio, la seguridad y eficacia de la terapia con MSC aún debe evaluarse y monitorearse rigurosamente para garantizar la seguridad del paciente y la efectividad del tratamiento (Charitos et al., 2021). Los organismos reguladores desempeñan un papel crucial en el establecimiento de directrices para la investigación y aplicación de terapias con células madre, incluidos protocolos para ensayos clínicos, estándares de fabricación y vigilancia posterior a la comercialización. Además, la asequibilidad y accesibilidad de las terapias con células madre plantean importantes consideraciones éticas, ya que las disparidades en el acceso a estos tratamientos avanzados podrían exacerbar las desigualdades sociales y económicas existentes (Xie et al., 2020). Es importante desarrollar a nivel mundial métodos efectivos, responsables y colaborativos con la finalidad de que la terapia regenerativa pueda ser utilizada de manera ética y eficaz en la práctica clínica.

El futuro del uso de las MSC en el tratamiento de la OA es muy prometedor para aplicaciones innovadoras. Existen diferentes aristas en donde se puede trabajar ya sea con ingeniería tisular que utilicen células madre mesenquimales combinadas con biomateriales para reemplazar o regenerar el cartílago dañado, proporcionando soluciones duraderas para la reparación del cartílago mediante técnicas novedosas. Los avances en la terapia génica y las

tecnologías de edición de genes ofrecen la posibilidad de mejorar el potencial terapéutico de las MSC no solo para el tratamiento de enfermedades osteomusculares sino para la regeneración de tejidos en general gracias a la modificación genética.

Los estudios clínicos y los ensayos preclínicos desempeñan un papel crucial a la hora de determinar la eficacia y seguridad de la terapia con MSC para la OA. Sin embargo, como se puede evidenciar, aunque la terapia con MSC es prometedora requiere aún más estudios con la finalidad de lograr la comprensión del mecanismo de funcionamiento dependiendo del origen de obtención de las células mesenquimales, y la vía de administración más eficaz ya que se sabe que las MSC tienen medios de comunicación directos con las células tumorales por lo que podrían presentar como desventaja el contribuir con la formación de neoplasias.

Además, la seguridad a largo plazo y los posibles efectos adversos de la terapia con células madre mesenquimales siguen siendo motivo de preocupación. Aunque la mayoría de los estudios han informado perfiles de seguridad favorables, todavía es necesario un seguimiento exhaustivo de los pacientes durante períodos prolongados para evaluar el riesgo de tumorigénesis u otras complicaciones imprevistas. Abordar estos desafíos y limitaciones será crucial para aprovechar todo el potencial de la terapia con células madre mesenquimales para la regeneración y reparación del cartílago dañado en la osteoartritis (Tabla 1).

Tabla 1. Principales estudios.

| AUTORES | OBJETIVO DEL ESTUDIO | DISEÑO DEL ESTUDIO | ORIGEN DE CÉLULAS MESENQUIMALES | RESULTADOS PRINCIPALES |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le et al. (2020) | Verificar la capacidad regenerativa de las MSC sobre el cartílago | Descriptivo | Células mesenquimales derivadas del tejido adiposo | Se aplicó cirugía de microfractura en el tejido óseo cercano al defecto de cartílago, en fases tempranas se evidencia histológicamente regeneración del cartílago y osificación endocondral, pero en fases tardías se definieron células fibrosas en lugar de células cartilaginosas. Se presume que el microambiente posquirúrgico de la microfractura no logró inducir la diferenciación de las BM-MSCs de manera adecuada. |
| Zha et al. (2022) | Conocer la funcionalidad terapéutica de las células mesenquimales basados en la heterogeneidad de origen | Descriptivo | Células mesenquimales endógenas y exógenas (tejido adiposo, tejido óseo, membrana sinovial y gelatina de Wharton) | La heterogeneidad de las MSC (influencia de condiciones de cultivo in vitro, microambiente inflamatorio en la cavidad articular) exhibieron que algunas MSC presentaron una morfología celular inestable o sufrieron una diferenciación condrogénica subóptima con una formación de matriz de cartílago o incluso una muerte celular rápida. Subpoblaciones exógenas demostraron poseer una mayor capacidad de proliferación, migración, condrogénesis o inmunomodulación en relación a las de origen endógeno. |
| Bagno et al. (2022) | Analizar las diferentes rutas de administración de MSC, destacando los mecanismos de acción terapéutica | Descriptivo | Células mesenquimales exógenas (tejido adiposo, tejido óseo, membrana sinovial y gelatina de Wharton) | La vía de mayor eficacia en la colocación terapéutica de las MSC es la inyección local en el cartílago afectado en comparación con la administración intravenosa demostrando mayores beneficios en la disminución de la sintomatología y se ha visto mayores cambios en la regeneración del cartílago. Los parches han demostrado ser una buena opción terapéutica sin embargo el procedimiento de colocación es demasiado invasivo aumentando el riesgo de eventos adversos posquirúrgicos. Uno de los mayores desafíos que enfrenta esta técnica terapéutica es la optimización de la expansión celular para evitar el desarrollo de aneuploidía in vitro, que tiene potencial para promover el desarrollo o la progresión del cáncer in vivo. |

CONCLUSIONES

La terapia con MSC ha emergido como una opción terapéutica prometedora durante los últimos años para la regeneración del cartílago gracias a su capacidad de diferenciación direccionada, además de su capacidad regenerativa ya que secretan una variedad de factores de crecimiento y citoquinas que promueven la proliferación y diferenciación celular al mejorar la producción de matriz extracelular lo que es esencial para la integridad estructural del cartílago, además contribuyen a la angiogénesis, mejorando la perfusión y el suministro de nutrientes en el área afectada. Su capacidad inmunomoduladora permite reducir la inflamación crónica siendo este un factor importante en la degradación del cartílago.

A diferencia de las intervenciones quirúrgicas tradicionales altamente invasivas y con un largo periodo de recuperación, esta nueva terapéutica se puede administrar mediante inyecciones, lo que reduce el riesgo de complicaciones y permite una recuperación más rápida adaptándose a las necesidades específicas del paciente y minimizando el riesgo de rechazo inmunológico lo que maximiza la eficacia del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alves-Simões, M. (2022). Rodent models of knee osteoarthritis for pain research. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(6), 802-814. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.01.010>
- Bagno, L. L., Salerno, A. G., Balkan, W., & Hare, J. M. (2022). Mechanism of action of mesenchymal stem cells (MSCs): impact of delivery method. *Expert opinion on biological therapy*, 22(4), 449-463. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2016695>
- Behera, J., & Tyagi, N. (2018). Exosomes: mediators of bone diseases, protection, and therapeutics potential. *Oncoscience*, 5(5-6), 181-195. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.421>
- Bousnaki, M., Bakopoulou, A., Kritis, A., & Koidis, P. (2020). The efficacy of stem cells secretome application in osteoarthritis: a systematic review of in vivo studies. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16, 1222-1241. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09980-x>
- Brennan, M. Á., Layrolle, P., & Mooney, D. J. (2020). Biomaterials functionalized with MSC secreted extracellular vesicles and soluble factors for tissue regeneration. *Advanced functional materials*, 30(37). <https://doi.org/10.1002/adfm.201909125>
- Brozovich, A., Sinicrope, B. J., Bauza, G., Niclot, F. B., Lintner, D., Taraballi, F., & McCulloch, P. C. (2021). High variability of mesenchymal stem cells obtained via bone marrow aspirate concentrate compared with traditional bone marrow aspiration technique. *The Orthopaedic journal of sports medicine*, 9(12). <https://doi.org/10.1177/23259671211058459>
- Charitos, I. A., Ballini, A., Cantore, S., Boccellino, M., Di Domenico, M., Borsani, E., & Bottalico, L. (2021). Stem cells: a historical review about biological, religious, and ethical issues. *Stem Cells International*, 2021(1). <https://doi.org/10.1155/2021/9978837>
- De Carvalho Carneiro, D., Teixeira de Araújo, L., Café Santos, G., Fonseca Damasceno, P., Leite Vieira, J., Ribeira dos Santos, R., Viana Barbosda, J., & Pereira, M. (2023). Clinical trials with mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis: challenges in the regeneration of articular cartilage. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms24129939>
- Dieleman, J. L., et al. (2020). US Health Care Spending by Payer and Health Condition. *JAMA Network*, 323(9), 863-884. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762309>
- Gomez-Florit, M., Labrador-Rached, C. J., Domingues, R. M., & Gomes, M. E. (2022). The tendon microenvironment: Engineered in vitro models to study cellular crosstalk. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 185. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114299>
- Han, X., Yang, B., Zou, F., & Sun, J. (2020). Clinical therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived from adipose or bone marrow for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 9(5), 361-374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141308/>
- Hernández, P., & De la Mata, J. (2020). Tratamiento de la artrosis de rodilla con células mesenquimales estromales expandidas: revisión sistemática de la literatura. *Rev. Reumatología Clínica*, 18(1), 49-55. <https://www.reumatologiaclinica.org/es-tratamiento-artrosis-rodilla-con-celulas-articulo-S1699258X20302448>
- Huang, J., Liu, Q., Xia, J., Chen, X., Xiong, J., Yang, L., & Liang, Y. (2022). Modification of mesenchymal stem cells for cartilage-targeted therapy. *Journal of translational medicine*, 20(1), 515-30. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03726-8>
- Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, 393(10182), 1745-1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)

- Kangari, P., Talaei-Khozani, T., Razeghian-Jahromi, I., & Razmkhah, M. (2020). Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects. *Stem Cell Research & Therapy*, 11, 1-21. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02001-1>
- Le, H., Xu, W., Zhuang, X., Chang, F., Wang, Y., & Ding, J. (2020). Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration. *Journal of Tissue Engineering*, 11. <https://doi.org/10.1177/2041731420943839>
- Maillot, C., Sion, C., De Isla, N., Toye, D., & Olmos, E. (2021). Quality by design to define critical process parameters for mesenchymal stem cell expansion. *Biotechnology Advances*, 50(1). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107765>.
- Margiana, R., Markov, A., Zekiy, A. O., Hamza, M. U., Al-Dabbagh, K. A., Al-Zubaidi, S. H., & Siahmansouri, H. (2022). Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03054-0>
- Mayoral Rojas, V. (2021). Epidemiología, repercusión clínica y objetivos terapéuticos en la artrosis. *Rev. Soc. Española del dolor*, 28(1), 4-10. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3874/2020>
- Migliore, A., Paoletta, M., Moretti, A., Liguori, S., & Iolascon, G. (2020). The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(9), 1213–1226. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1783234>
- Novoseletskaia, E., Grigorieva, O., Nimiritsky, P., Basalova, N., Eremichev, R., Milovskaya, I., & Efimenko, A. (2020). Mesenchymal stromal cell-produced components of extracellular matrix potentiate multipotent stem cell response to differentiation stimuli. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.555378>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). Artrosis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>
- Polit Hurtado, G. D., Granizo Ramos, C. L., Rodríguez Saldarriaga, M. G., & Cedeño Giler, S. X. (2022). Terapia de artrosis con células madre. Nuevos avances. *RECIMUNDO*, 6(2), 630-637. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(2\).abr.2022.630-637](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.630-637)
- Rendón-Huerta, E. P., Aceves, J. L., & Montaña, L. F. (2023). Regulación de la función inmunitaria por células mesenquimales. *Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas*, 96(1), 14-19. https://www.imidsmexico.com/frame_esp.php?id=41
- Tornero-Tornero, J., & Fernández Rodríguez, L. (2021). Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intrarticulares en artrosis. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 28(1). <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3858/2020>
- Trengove, A., Di Bella, C., & O'Connor, A. J. (2022). The challenge of cartilage integration: understanding a major barrier to chondral repair. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 28(1), 114-128. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2020.0244>
- Villada, D., Torres, D., Villagómez, E., & León, K. (2023). Aplicaciones de la terapia con células madre en traumatología. Avances, evidencias clínicas y futuras perspectivas. *RECIAMUC*, 7(2), 944-952. <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1186/1887>
- Wang, G., Xing, D., Liu, W., Zhu, Y., Liu, H., Yan, L., & Wang, B. (2022). Preclinical studies and clinical trials on mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: A systematic review on models and cell doses. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(5), 532-562. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14306>
- Xie, Y., Liu, W., Liu, S., Wang, L., Mu, D., Cui, Y., & Wang, B. (2020). The quality evaluation system establishment of mesenchymal stromal cells for cell-based therapy products. *Stem Cell Research & Therapy*, 11, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01696-6>
- Zha, K., Li, X., Yang, Z., Tian, G., Sun, Z., Sui, X., & Guo, Q. (2021). Heterogeneity of mesenchymal stem cells in cartilage regeneration: from characterization to application. *NPJ Regenerative Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00122-6>
- Zhao, Y., An, Y., Zhou, L., Wu, F., Wu, G., Wang, J., & Chen, L. (2022). Animal models of temporomandibular joint osteoarthritis: classification and selection. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.859517>