

TRABAJO FIN DE GRADO

**GRADO EN
VETERINARIA**

Uso de células madre mesenquimales como terapia regenerativa para el tratamiento de la Osteoartritis equina

Alumna: Mar Quilis Pellicer

Tutor: Antonio Calvo Capilla

Curso Académico: 2020-2021



AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por su esfuerzo y trabajo, por apoyarme siempre y no dejar que me rinda nunca. Gracias a mi hermana, por ser mi referente, mi impulso y mis ganas de seguir y superarme día a día.

Agradezco también a mi tutor, Antonio Calvo, por ser mi guía y ayuda en la elaboración del presente trabajo y por su entrega y honestidad durante todos estos años de carrera.

ÍNDICE DE CONTENIDO

• RESUMEN	1
• ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1.- Importancia del sistema músculoesquelético en la especie equina	4
1.2.- Anatomía general de la articulación	4
1.3.- Lesiones articulares más frecuentes	6
1.4.- Enfermedad degenerativa articular u Osteoartritis equina.....	6
1.4.1.- Tratamiento médico	12
1.4.2.- Tratamiento quirúrgico.....	13
1.4.3.- Terapias complementarias	14
1.4.4.- Terapia génica.....	14
1.4.5.- Terapia regenerativa.....	14
2.- OBJETIVOS.....	15
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1. Búsqueda de información	16
3.2. Conceptos de búsqueda seleccionados	16
3.3. Indicadores	18
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	18
3.5. Gestión de la información	18
4.- RESULTADOS	19
5.- DISCUSIÓN	20
5.1.- Productos ortobiológicos	20
5.1.1.- Células madre	20
5.1.1.1- Células madre mesenquimales (MSCs)	21
5.1.1.1.1- Empleabilidad y aplicaciones de las MSCs	27
5.1.1.1.2- Evolución de la OA equina con el uso de MSCs	30
5.1.1.1.3.- Ventajas y posibles complicaciones del uso de las MSCs	33
5.1.1.1.4.- Últimos avances y futuro de la investigación	35
6.- CONCLUSIONES.....	37
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
8.- ANEXOS.....	I

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1. Palabras clave utilizadas para la obtención de artículos científicos.....	16
2. Tabla 2. Número de artículos seleccionados según el apartado para el que se ha destinado.....	19

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1. Representación esquemática de una articulación sinovial de tipo diartrosis.....	5
2. Figura 2. Serie esquemática del desarrollo de la Osteoartritis equina en un menudillo asociado a un traumatismo clínico, sinovitis y capsulitis traumática.....	7
3. Figura 3. Imágenes radiográficas de los diferentes estados de desarrollo de la OA en las articulaciones intertarsal y tarsometatarsal distal de un equino.....	8
4. Figura 4. Resonancia magnética de una articulación carpocubital de un equino.....	9
5. Figura 5. Imágenes histológicas de lesiones osteocondrales en casos de OA espontánea en articulaciones metacarpofalángicas equinas.....	10
6. Figura 6. Imagen de una Osteoartritis de origen natural que muestra una degeneración extensa del cartílago articular con líneas de desgaste típicas.....	10
7. Figura 7. Ilustración esquemática de la interacción entre los diferentes mediadores que actúan durante el desarrollo de la OA.....	11
8. Figura 8. Productividad de artículos publicados y analizados por año comprendido de estudio.....	17
9. Figura 9. Porcentaje, según el cuartil, del impacto científico del número total de revistas científicas utilizadas.....	17
10. Figura 10. Porcentaje y número de artículos científicos empleados por cada apartado que compone la discusión del presente trabajo.....	19
11. Figura 11. Imagen de un cultivo de MSCs mediante aspiración de la médula ósea.....	22
12. Figura 12. Obtención de MSCs a partir de la médula ósea esternal.....	24
13. Figura 13. Recolección de células madre de la médula ósea a partir de la tuberosidad coxal de un caballo.....	25
14. Figura 14. Obtención de MSCs a través del tejido adiposo de un caballo.....	25
15. Figura 15. Colección de sangre para extracción de MSCs a través del cordón umbilical.....	25
16. Figura 16. Aislamiento de MSCs del tejido del cordón umbilical mediante migración a placa de cultivo.....	26
17. Figura 17. Procedimiento de obtención, expansión y administración de las MSCs en la articulación dañada.....	27

18. Figura 18. Imagen de una operación durante la implantación de un andamio de celulosa bacteriana en un defecto osteocondral del reborde troclear femoral medial en un caballo adulto con OA.....	29
19. Figura 19. Tratamiento de un caso de Osteoartritis en un caballo de mediana edad tratado con MSCs vehiculadas con PRP en la articulación metatarsofalángica.....	29
20. Figura 20. Puntuación del examen físico antes y después del tratamiento.....	31
21. Figura 21. Evolución del tendón equino tratado con MSCs.....	32
22. Figura 22. Imágenes histológicas de la regeneración del tendón equino tratado con MSCs.....	32

ABREVIATURAS

- **AH:** Ácido hialurónico
- **AINE's:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **CSP:** Condroitín Sulfato
- **EDA:** Enfermedad Degenerativa Articular
- **FDA:** Food an Drug Administration
- **IL-1:** Interleucina-1
- **ISCT:** Sociedad Internacional de Terapia Celular
- **MCB:** Banco de células maestras
- **MMP:** Metaloproteinasa
- **MPA:** Acetato de Metilpredisolona
- **MSCs:** Células madre mesenquimales (*Mesencymal Stem Cells*)
- **OA:** Osteoartritis
- **PGE-2:** Prostaglandina E2
- **PRP:** Plasma Rico en Plaquetas
- **SAC:** Suero Autólogo Condicionado
- **VE:** Vesículas Extracelulares nano/micro-estructuradas no solubles

- **RESUMEN**

La enfermedad degenerativa articular (EDA) u Osteoartritis (OA), es una de las principales enfermedades causantes de la claudicación crónica en los caballos. Por ello, en el siguiente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica con el fin de estudiar y evaluar el grado de repercusión, efectividad y eficiencia de tratamiento que tiene el uso de células madre mesenquimales, también llamadas MSCs (*Mesenchymal Stem Cells*), como terapia regenerativa para tratar y frenar el desarrollo de la Osteoartritis equina.

La línea expositiva de este estudio ha contemplado, en primer lugar, una descripción genérica de la importancia y repercusión del sistema músculoesquelético en los caballos, así como las principales enfermedades articulares más frecuentes. A continuación, se ha analizado el concepto de la OA equina, en la cual, se ha realizado una primera introducción a la fisiopatología, sintomatología, diagnóstico y principales tratamientos de la misma. Finalmente, se ha establecido el marco científico principal del estudio, donde se han desarrollado y constatado las conclusiones de viabilidad terapéutica de las células madre mesenquimales (MSCs) en el tratamiento de esta patología. Los resultados que componen esta revisión se han obtenido a través de artículos científicos actuales, siendo, la mayoría de ellos, datados entre los años 2015 y 2021. En esta revisión, se ha concluido que la terapia regenerativa con el uso de MSCs equinas supone una nueva ventana terapéutica, prometedora y de gran potencial y efectividad para tratar patologías articulares en los equinos como es la Osteoartritis equina.

Palabras clave: Enfermedad degenerativa articular / Osteoartritis equina / Claudicación / Células madre mesenquimales / Terapia regenerativa

- **ABSTRACT**

Degenerative joint disease (AJD) or Osteoarthritis (OA), is one of the main diseases causing chronic claudication in horses. For this reason, in the following work a bibliographic review has been carried out in order to study and evaluate the degree of repercussion, effectiveness and efficiency of treatment which has the use of mesenchymal stem cells (MSCs), also called MSCs (*Mesenchymal Stem Cells*), as regenerative therapy to treat and stop the development of the Equine osteoarthritis.

The expository line of this study contemplates, firstly, a generic description of the importance and repercussion of the locomotor system in horses, as well as the main and most frequent joint diseases. Next, the concept of OA is analyzed, in which, a first introduction to its physiopathology, symptomatology, diagnosis and main treatments is made. Finally, the main scientific framework of the study is established, where the conclusions of the therapeutic viability of mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of this pathology are developed and confirmed. The results that make up this review have been obtained through current scientific articles, most of them dated between 2015 and 2021. In this review, it has been concluded that regenerative therapy with the use of equine MSCs represents a new window therapeutic, promising and of great potential and effectiveness to treat joint pathologies in equines such as equine osteoarthritis.

- Keywords: Degenerative joint disease/ Equine Osteoarthritis / Claudication / Mesenchymal Stem Cells / Regenerative therapy

1. INTRODUCCIÓN

El caballo está dotado de una serie de características anatómicas y funcionales que le otorgan de una gran capacidad atlética, velocidad y resistencia física. Esta naturaleza propia de los equinos nos permite poder disfrutar de ellos tanto en deportes hípicos como en actividades de recreo. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la fisiología del caballo no está adaptada, por su naturaleza, a la monta por parte de un jinete, lo que puede conllevar a la aparición de un desequilibrio fisiológico en su sistema locomotor que tendrá que suplir con un mayor esfuerzo físico al normal. Por ello, la monitorización constante del estado de salud del caballo y su condición física es de gran importancia para disminuir las posibles complicaciones y lesiones que puedan surgir.

Las enfermedades ortopédicas suponen uno de los mayores problemas en los equinos, no solo a nivel de salud de los mismos, sino también a nivel económico y sentimental de las personas que de ellos dependen. Estas patologías a menudo subyacen a factores genéticos, los cuales pueden interferir directamente en el desarrollo de tejidos y el crecimiento esquelético o desencadenar procesos degenerativos o inflamatorios. Muchas de estas enfermedades del aparato locomotor son complejas y pueden verse afectadas por influencias multifactoriales. Por esta razón, es importante que quienes realizan los procedimientos de diagnóstico tengan un conocimiento integral de las enfermedades ortopédicas, su prevalencia dentro de las razas y los antecedentes genéticos (Metzger y Distl, 2020). Una de las principales enfermedades articulares degenerativas que más claudicaciones provoca en los caballos es la enfermedad degenerativa articular (EDA) u Osteoartritis (OA). Los nuevos avances científicos acerca del tratamiento de la OA han sido uno de los puntos clave a investigar en la medicina veterinaria. El objetivo que se persigue en estas nuevas terapias es retardar el proceso de degeneración y destrucción del cartílago articular además de aliviar los signos clínicos que pueda presentar el animal afectado.

Debido a su gran capacidad, potencial de regeneración y efecto inmunomodulador, las células madre mesenquimales (MSCs) están siendo utilizadas como uno de los productos ortobiológicos de primera elección para tratar diversas lesiones articulares. Por ello, el estudio de estas células como terapia regenerativa abre una nueva vía de investigación y nuevas esperanzas para tratar aquellas enfermedades donde las terapias convencionales instauradas son insuficientes y así, poder revertir la degeneración y llegar a la curación y funcionalidad completa de la articulación.

1.1- Importancia del sistema músculoesquelético en la especie equina

El sistema músculoesquelético del caballo es uno de los sistemas con más importancia en esta especie, sobre todo, en aquellos destinados al deporte de élite, donde se les exige el máximo rendimiento físico posible. La exigencia física a la que están expuestos es una de las principales causas por las que estos animales sufren, frecuentemente, lesiones articulares. Esto es debido, principalmente, al sobreesfuerzo al que están sometidas las articulaciones, además de por su estrecha relación con las demandas requeridas por este sistema (McIlwraith et al., 2016). Las lesiones articulares representan más del 80% de la disminución del rendimiento deportivo del caballo, pudiendo ser causa de una retirada completa de su actividad deportiva (McIlwraith et al., 2016). Como consecuencia, también se produce una pérdida económica en el sector ecuestre, así como una alteración en el bienestar del animal, dentro de la cual, la tasa de recaída es de alrededor a un 70%, debido a que las articulaciones dañadas se regeneran lentamente y con un tejido con características similares, pero no iguales, al original (McIlwraith et al., 2016). Características como el grosor del cartílago articular y el hecho de que la composición molecular del mismo es muy similar al de los humanos, el caballo es utilizado como modelo de animal traslacional. Según la "Food and Drug Administration" (FDA), es considerado como la especie indicada para realizar las investigaciones y estudios acerca de nuevas terapias celulares que ayuden a mejorar y tratar el desarrollo de lesiones articulares y aplicarlas, posteriormente, a la terapia humana (Barrachina, 2017). Además, el caballo como modelo animal, puede ser sometido a procesos de rehabilitación después de aplicar la terapia celular, al igual que en los humanos (Ranera, 2012). Por todo ello, el sistema músculoesquelético del caballo es considerado como uno de los sistemas más relevantes, cuyo tratamiento es de vital importancia para poder minimizar y evitar las posibles complicaciones y consecuencias que se puedan originar en él.

1.2.- Anatomía general de la articulación

Las articulaciones forman parte integral del sistema músculoesquelético del caballo, existiendo, entre ambos, una relación intrínseca e influencia mutua. Estas estructuras permiten el movimiento de las extremidades y también de la columna vertebral, lo que dota al caballo de los movimientos de flexión y extensión necesarios para una buena locomoción. Para poder realizar su función, las articulaciones necesitan tener la suficiente resistencia y elasticidad para soportar las cargas de peso del animal, así como disponer de estructuras adyacentes que la protejan de traumatismos externos e internos y poder contrarrestar la baja capacidad de regeneración que presentan.

En cuanto a la anatomía, todas las articulaciones del esqueleto apendicular del caballo son de tipo sinovial y, por lo tanto, aquellas en las que vamos a poder observar con más frecuencia la aparición de patologías. Son también articulaciones de tipo diartrosis, lo cual dota al caballo de una mayor movilidad. En este sentido, las características propias de cada articulación van a influir en el mayor o menor desarrollo de patologías equinas como la Osteoartritis (OA) (Barrachina, 2017). Uno de los componentes que constituye la articulación sinovial es la cápsula articular, la cual se encuentra compuesta por la cápsula fibrosa que recubre los huesos y ligamentos de la articulación y que le proporciona, además, la estabilidad necesaria. Otro de los componentes es la membrana sinovial, que recubre el interior de la cápsula fibrosa y secreta el líquido sinovial, necesario para la lubricación del cartílago articular. Este último, es un tejido avascular y aneural que se encuentra sobre la superficie de los extremos de los dos huesos que componen la articulación impidiendo la fricción entre ellos y permitiendo así, la movilidad (McIlwraith et al., 2016). Se observa también el hueso subcondral, debajo del cartílago articular, el líquido sinovial, que rodea los extremos de los huesos articulares, y estructuras adicionales como los ligamentos colaterales o periarticulares y los ligamentos intraarticulares. Estos ligamentos encapsulan el líquido sinovial en el interior de la articulación restringiendo su movimiento y sirven, principalmente, para estabilizar la articulación, mejorar su geometría y restringir el movimiento en direcciones no deseadas para así lograr que la carga de peso sea lo más uniforme posible y poder evitar picos de presión excesivos en determinadas zonas. Además, se encuentran innervados, y su alteración, puede conllevar un dolor considerable en el caballo (McIlwraith et al., 2016). A continuación, en la Figura 1 se muestra una imagen representativa de la anatomía general de la articulación.

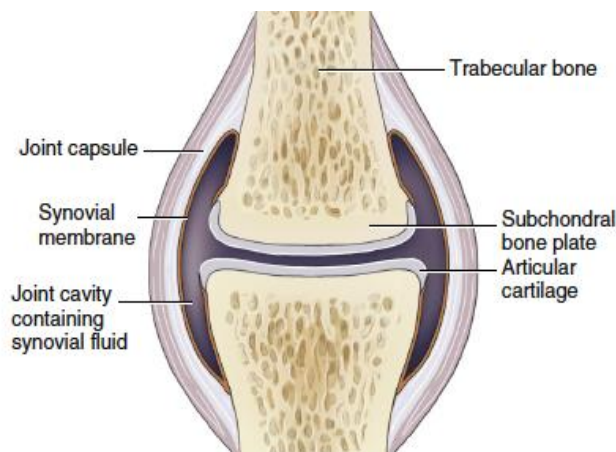


Figura 1. Representación esquemática de una articulación sinovial de tipo diartrosis.

{Fuente: (McIlwraith et al., 2016)}.

1.3.- Lesiones articulares más frecuentes

Las patologías articulares u artropatías más frecuentes en el caballo son, entre otras, la Osteocondritis y Osteocondrosis Disecante (OCD), lesiones quísticas en el hueso subcondral, la artritis séptica y la artritis traumática y degenerativa. En este sentido, es la artritis traumática y degenerativa una de las principales causas por las que se desarrolla la Osteoartritis equina, una de las enfermedades articulares que más claudicaciones provoca.

1.4.- Enfermedad degenerativa articular u Osteoartritis equina

La enfermedad degenerativa articular (EDA) u Osteoartritis (OA), es un proceso degenerativo crónico que afecta a las articulaciones y que se caracteriza por la aparición de un conjunto de trastornos clínicos que confluyen en una etapa terminal común (McIlwraith et al., 2016). Si bien, la OA es una de las patologías que más cojeras provoca en los caballos, siendo la responsable de alrededor de un 60% del total de las cojeras que se presentan en estos animales. Esta enfermedad se reportó por primera vez en 1938, aunque no fue hasta 1966 cuando obtuvo un importante reconocimiento a nivel de la medicina equina gracias a la Asociación Estadounidense de Médicos Equinos (McIlwraith et al., 2016).

Comúnmente, la OA se clasifica en su forma primaria o secundaria (Carmona, 2007). Por un lado, la forma primaria es infrecuente, y está producida por una lesión ajena a la articulación en la que no se encuentra una causa determinada que ayude a identificar el inicio de la lesión. Una de las causas primarias podría ser la falta de calentamiento antes y después de realizar el trabajo pertinente, largas estancias en el box, un escaso ejercicio, la edad, y alteraciones en la nutrición como el sobrepeso (de Echevarría y García, 2014). Por otro lado, la forma secundaria es frecuente, y está a menudo causada por el desarrollo de una artritis traumática asociada a un traumatismo, sobreesfuerzo o inestabilidad en alguna de las estructuras que componen la articulación (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). En este sentido, los traumas directos o repetitivos de baja intensidad son algunas de las causas que pueden dar lugar al desarrollo de la OA, las cuales son debidas, frecuentemente, por un herraje inadecuado o pistas de trabajo no adecuadas para la actividad que se está realizando (de Echevarría y García, 2014). En este contexto, encontramos tres tipos o fases de trauma articular. El tipo 1 se caracteriza por la aparición de una sinovitis y capsulitis sin alteración evidente del cartílago articular y que puede evolucionar a un esguince como consecuencia de la lesión de los ligamentos asociados a la articulación dañada (McIlwraith et al., 2001). A su vez, la sinovitis es uno de los rasgos que más

frecuentemente se suele encontrar cuando existe presencia de OA (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). En el tipo 2 ya se observa daño en el cartílago articular o una rotura completa de la articulación, lo que puede dar lugar a desgarros, fracturas intraarticulares o esguinces graves (McIlwraith et al., 2001). Además, la degeneración del cartílago articular puede conllevar a la aparición de fibrosis, fisuras, ulceraciones y una pérdida total del espesor de la superficie articular (McIlwraith et al., 2016). Por último, en el tipo 3 se desarrolla una Osteoartritis postraumática donde la degradación y el deterioro progresivo del cartílago articular ya se ha producido y se acompaña de cambios óseos y en el tejido blando. Se trata pues, de una fase terminal que engloba un conjunto de trastornos como resultado de un traumatismo severo o un tratamiento ineficaz de cualquiera de las condiciones predisponentes (McIlwraith et al., 2001). En la figura 2 se puede observar la evolución de la OA en todas sus fases de desarrollo en la articulación afectada.

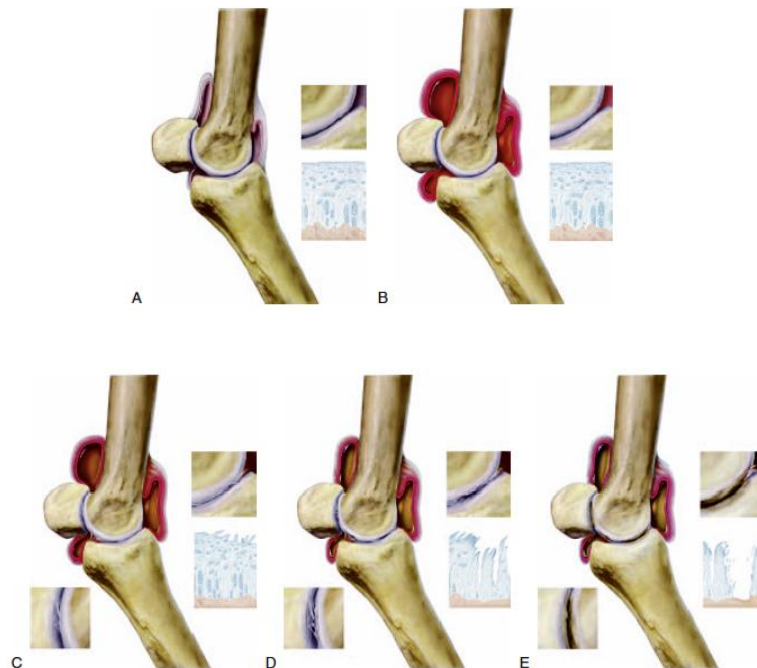
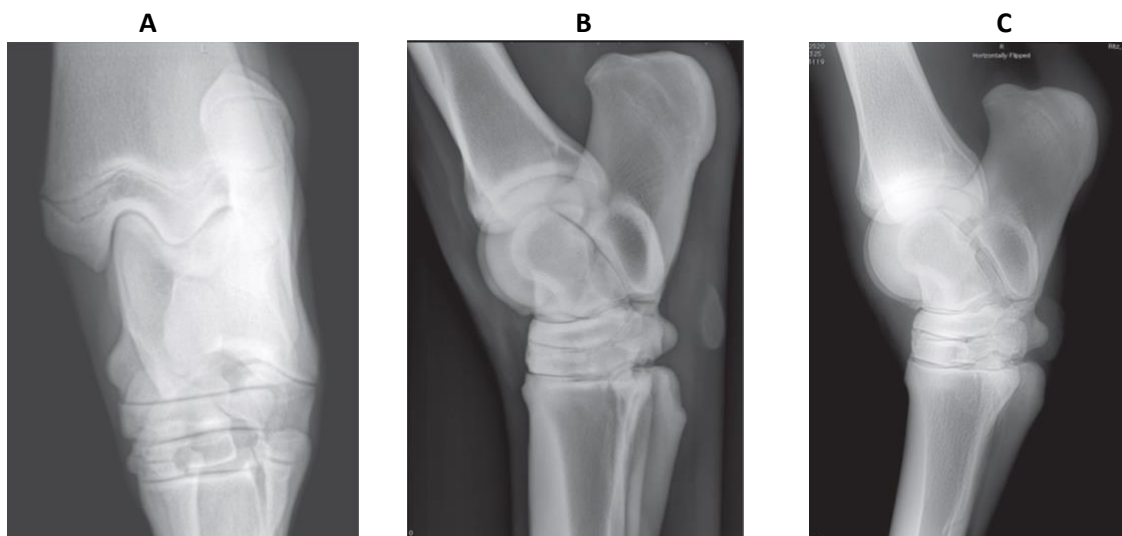


Figura 2. Serie esquemática del desarrollo de la Osteoartritis equina en un menudillo asociado a un traumatismo clínico, sinovitis y capsulitis traumática. (A)- Imagen de una articulación normal. (B)-Fase 1 con presencia de una sinovitis aguda, pero sin alteración del cartílago articular. (C)- Fase 2 con presencia de una sinovitis persistente y formación temprana y superficial de fibrosis en el cartílago articular. (D)-Fase 3 con presencia de una sinovitis y capsulitis crónicas y fibrosis profunda del cartílago articular. (E)- Fase 4 con presencia de erosiones visibles en la totalidad del espesor del cartílago articular. La cápsula articular se presenta con una fibrosis crónica existiendo también un cierto grado de sinovitis activa. {Fuente: (McIlwraith et al., 2016)}.

En cuanto a la sintomatología, los signos que podemos observar se traducen en un aumento de temperatura en la zona afectada debido a la inflamación, además de una distensión articular por la efusión sinovial, una pérdida del rango de movilidad de la articulación y dolor a la palpación o cojera cuando el caballo se mueve al paso o al trote (de Echevarría y García, 2014). En los caballos de deporte, las articulaciones más frecuentemente afectadas son las carpianas, como la articulación metacarpofalángica, las distales al tarso, la articulación tarsocrural y talocalcánea, y la articulación del menudillo (McIlwraith et al., 2016). Todas ellas se ven afectadas debido a sus ajustadas y comprimidas superficies articulares, factores por los cuales son más propensas a erosionarse por el desgaste y la fragmentación osteocondral que se produce (McIlwraith et al., 2016).

Si bien, el diagnóstico de la OA se fundamenta en los signos clínicos observados y la historia clínica del paciente. Además, se suele completar mediante la realización de radiografías o ecografías. En casos avanzados, radiológicamente se observa una esclerosis ósea subcondral, formación de osteofitos marginales, proliferación del periostio y una pérdida de espesor del cartílago articular, rasgos frecuentes y característicos de la enfermedad (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). No obstante, aunque a nivel radiográfico no aparezcan estos signos, no se puede descartar la presencia de OA, y, por ello, se recomienda realizar otras pruebas más específicas como una artroscopia, resonancia magnética, escintigrafía o el uso de biomarcadores locales o sistémicos (Barrachina, 2017). A continuación, en la figura 4, 5, 6 y 7, se muestran diversas imágenes que reflejan, mediante diferentes pruebas, los estados de desarrollo en los que se pueden encontrar las articulaciones y las estructuras que la componen, cuando éstas son afectadas por la presencia de la OA.



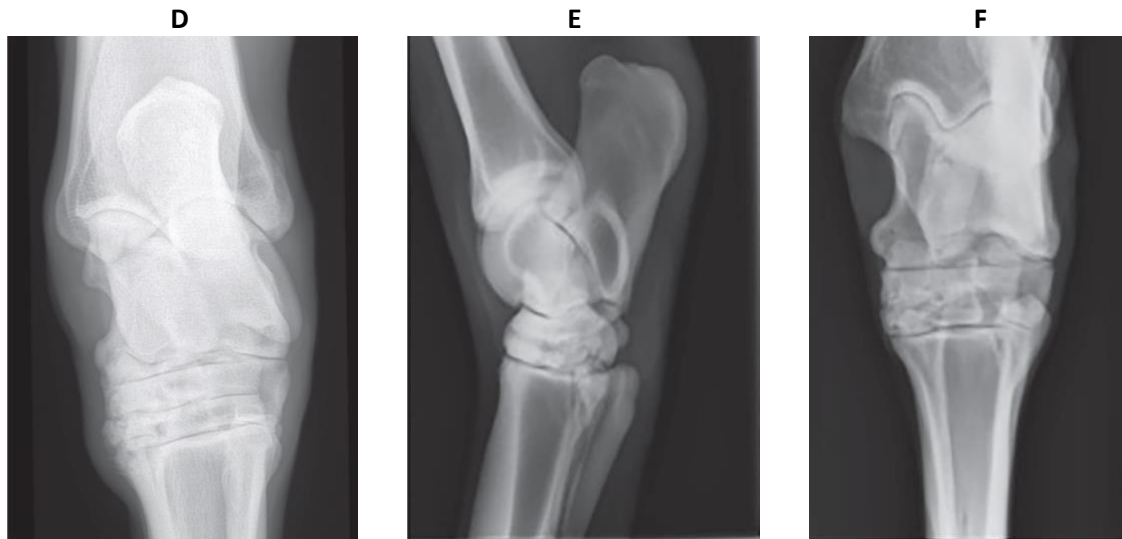


Figura 3. Imágenes radiográficas de las diferentes fases de desarrollo de la OA en las articulaciones intertarsal y tarsometatarsal distal de un equino. (A)- Imagen de una articulación normal. (B) y (C)- Muestran cambios leves en la articulación incluyendo una esclerosis subcondral y un estrechamiento del espacio articular. (D)- La progresión de la OA empeora con cambios óseos más notables. (E) y (F)- Se muestran cambios óseos severos. {Fuente: (McIlwraith et al., 2016)}.

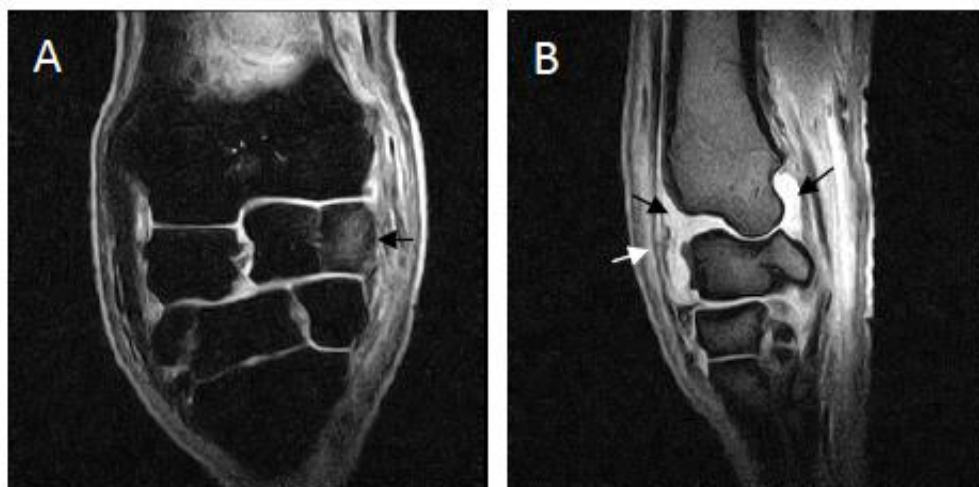


Figura 4. Resonancia magnética de una articulación carpometacarpal de un equino. (A)- Presencia de un edema óseo (flecha negra). (B)- Se observa efusión sinovial notable en la articulación carpometacarpal (flechas negras) con un engrosamiento articular (flecha blanca). {Fuente: (Barrachina, 2017)}.

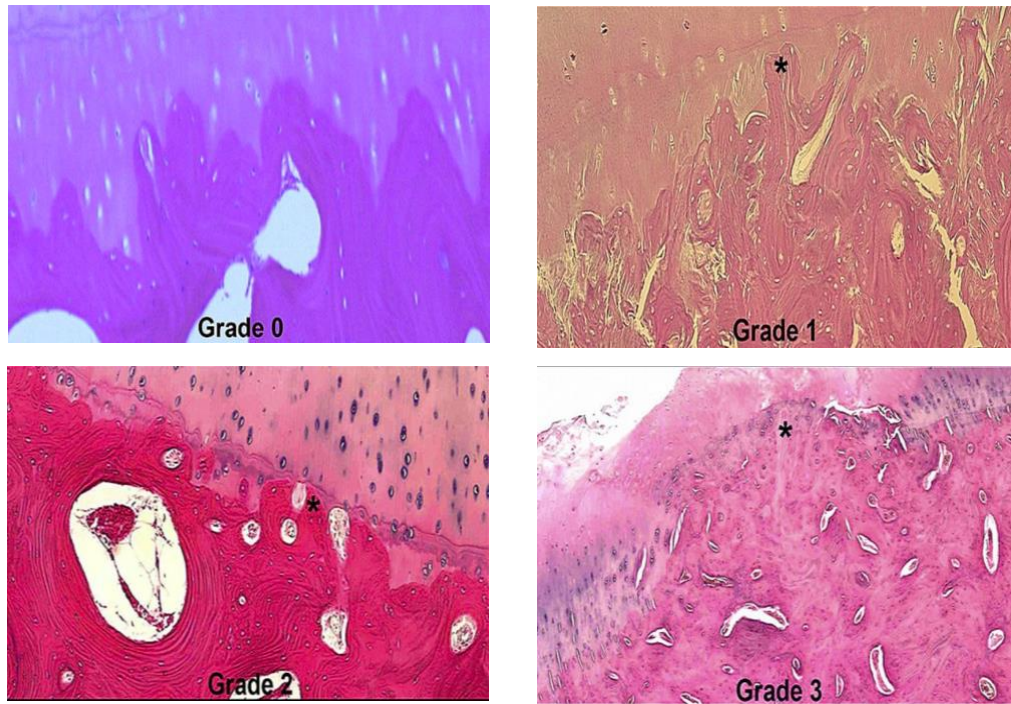


Figura 5. Imágenes histológicas de lesiones osteocondrales en casos de OA espontánea en articulaciones metacarpofalángicas equinas. Se muestra el avance de la remodelación del hueso subcondral a través de la capa de cartílago calcificado (asterisco). {Fuente: (Stewart y Kawcak, 2018)}.

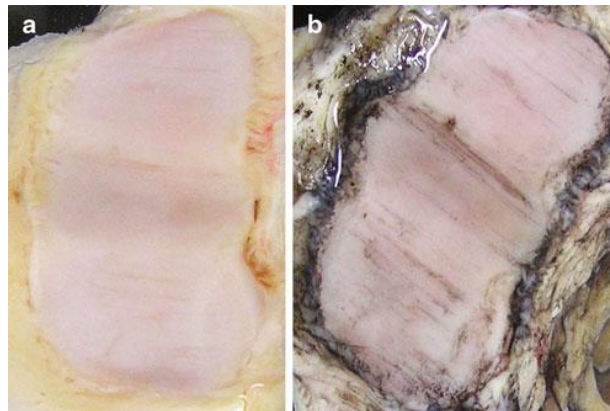


Figura 6. (a)- Imagen de una Osteoartritis equina de origen natural que muestra una degeneración extensa del cartílago articular con líneas de desgaste típicas. (b)- Misma imagen después de la tinción con tinta china. {Fuente: (Ribitsch et al., 2010)}.

La integridad de la articulación y las estructuras que la componen, así como la regeneración y reparación que se produce cuando existe un daño a este nivel, es posible mediante un correcto y adecuado equilibrio de las reacciones anabólicas y catabólicas que en esta suceden, función por la cual se ayuda a mantener la homeostasis celular de la articulación (McIlwraith et al., 2016). La degeneración del cartílago articular se explica mediante el proceso catabólico, el cual se

produce por la alta síntesis de interleucina-1 (IL-1) y enzimas proteolíticas asociadas como las metaloproteinasas (MMP), prostaglandinas (PGE-2), leucotrienos (LTB4) y radicales libres como el óxido nítrico (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). Por otra parte, la degeneración articular es contrarrestada por el proceso anabólico. Este se caracteriza por la síntesis de numerosos péptidos multifuncionales (GFs) que inducen la proliferación de los condrocitos y la matriz extracelular impidiendo la destrucción del cartílago articular y de las citoquinas antiinflamatorias como la IL-1, IL-4, IL-10 y IL-13 (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). Estas citoquinas inhiben los péptidos catabólicos y disminuyen la inflamación articular producida por elementos proinflamatorios como la IL-1. A pesar de ello, en las fases de generación de la OA, es el proceso catabólico el que mayoritariamente predomina sobre el anabólico y es por esta misma razón, por la que se observa con tanta frecuencia una Osteoartritis ya terminal en los caballos que la padecen (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). En la figura 3 se muestra un esquema de la respuesta fisiopatológica que se desencadena como consecuencia del desarrollo de la OA equina.

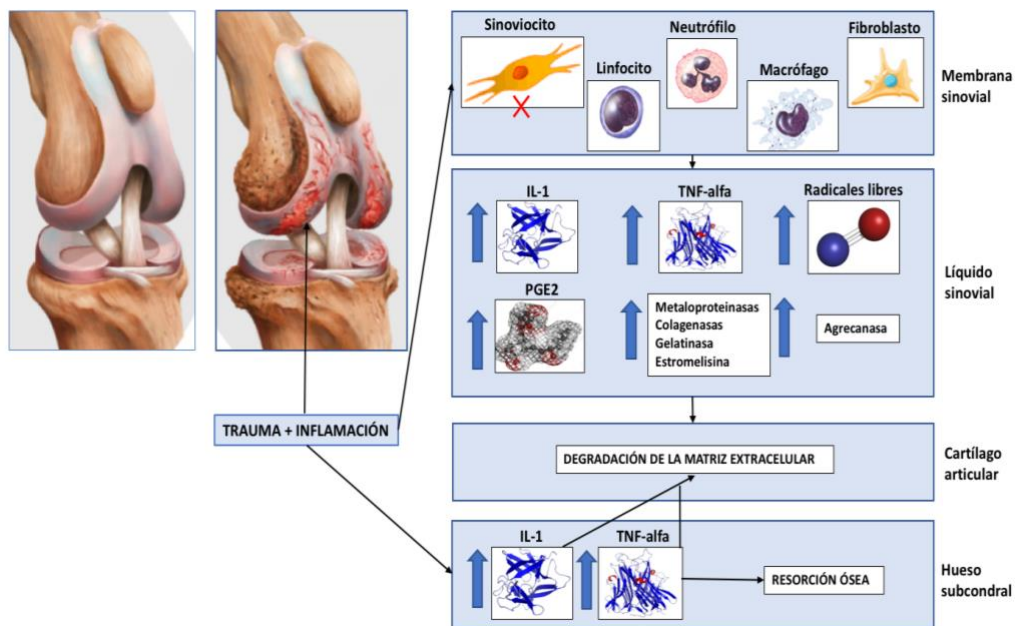


Figura 7: Ilustración esquemática de la interacción entre los diferentes mediadores que actúan durante el desarrollo de la OA. {Fuente: elaboración propia}.

El tratamiento de la OA tiene como objetivo eliminar la causa primaria, aliviar los signos clínicos que se muestran en el paciente y retardar el proceso de degeneración y destrucción del cartílago articular. Para ello, es fundamental conocer la fisiopatología de la enfermedad y su progresión. Existen numerosos tratamientos descritos que ayudan a tratar esta patología, como son las técnicas convencionales a través de fármacos, el tratamiento quirúrgico o el uso de terapias complementarias, entre otros. Desafortunadamente, en la actualidad no existe ningún

tratamiento capaz de revertir completamente esta patología. Sin embargo, técnicas regenerativas y novedosas como el empleo de células madre, están siendo objeto de exhaustivos estudios ya que se ha observado en ellas una serie de características especiales que podrían revertir, de manera muy considerable, los efectos de degeneración y deterioro articular producidos por la OA. A continuación, se realiza una revisión de los diferentes tratamientos que se utilizan hoy en día para tratar la Osteoartritis equina.

1.4.1.- Tratamiento médico

El tratamiento médico convencional usado para tratar la Osteoartritis equina se centra, principalmente, en inhibir el proceso catabólico y promover el anabólico. Por ello, el objetivo será neutralizar la cascada de eicosanoides que se dan durante el proceso de inflamación a través del bloqueo de las ciclooxigenasas o de la fosfolipasa A2 (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). Dentro de los medicamentos utilizados en esta terapia encontramos los fármacos modificadores como el ácido hialurónico (AH), los glicosaminglicanos, el pentosan polisulfato, el llamado “inhibidor de la osteolisis subcondral” o el tiludronato. Todos ellos van a mejorar el anabolismo de los condrocitos y la producción de la matriz extracelular. También observamos la utilización de fármacos como los antiinflamatorios sistémicos no esteroideos (AINE’s), esteroides intraarticulares y condroprotectores, entre otros (Goodrich y Nixon, 2006).

Los AINE’s son agentes antiinflamatorios usados, comúnmente, para tratar patologías agudas como las artropatías articulares. Inhiben, a nivel enzimático, las actividades de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), presente en diversos tejidos del organismo y mediadora de diferentes reacciones y funciones fisiológicas, y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), presente sólo en el tejido lesionado. La inhibición de la COX-2 justifica la actividad antiinflamatoria, mientras que la inhibición de la COX-1 suprime la síntesis de eicosanoides necesarios para realizar numerosas funciones fisiológicas siendo la causa que explica la aparición de diversos efectos adversos (McIlwraith et al., 2016). Entre los AINE’S más utilizados para tratar las enfermedades musculoesqueléticas en los equinos se encuentran la Fenilbutazona y el Flunixin Meglumine (McIlwraith et al., 2016).

Por su parte, los corticoides intraarticulares son otra de las opciones comúnmente utilizada para tratar la Osteoartritis equina. Estos córticos son un tipo de hormonas sintetizadas por las glándulas adrenales, tanto en la zona fascicular como en la glomerular. A su vez, actúan bloqueando la acción de la fosfolipasa A2 e inhibiendo el factor nuclear NF- κ B, proteína encargada de regular la cascada de inflamación desde su inicio a través de la producción de

citoquinas y alargar el efecto de estos fármacos (Cultrera, 2019). Los corticoides más usados para el tratamiento de la OA equina son el Acetato de Metilprednisolona (MPA), la Acetonida de Triamcinolona y la Betametasona (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007).

El AH es otra de las herramientas empleadas en el tratamiento de la OA debido a su capacidad de restaurar la viscoelasticidad del líquido sinovial y sus acciones condroprotectoras además de ser capaz de inhibir la migración de células blancas y atrapar radicales libres. Por ello, es un fármaco capaz de ralentizar el desarrollo de la enfermedad (Cultrera, 2019). Actualmente los glucosaminoglicanos polisulfatados son también sustancias empleadas para tratar la enfermedad degenerativa articular del caballo, concretamente, en casos graves de lesión articular. Un ejemplo de este tipo de fármaco es el Condroitín Sulfato (CSP), componente de la matriz extracelular del cartílago articular (Carmona y Giraldo-Murillo, 2007). Otros de los fármacos que también se pueden utilizar son el Polisulfato pentosan y el Tiludronato.

Además del tratamiento farmacológico se puede emplear como medida complementaria un herraje correctivo según la articulación afectada y el alcance de la lesión. Esto permite un correcto alineamiento de la anatomía de la extremidad para reducir las cargas de peso y minimizar el impacto contra el suelo de la articulación dañada.

1.4.2.- Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico muestra otra alternativa terapéutica para tratar la OA equina cuando el tratamiento médico no es suficiente para paliar los efectos producidos por esta patología. La técnica de elección es la artroscopia, la cual sirve para evaluar el desarrollo y estado de la OA en la articulación (Cultrera, 2019). Además, al realizar el lavado articular se puede aliviar la inflamación y el dolor a partir de la eliminación de fragmentos osteocondrales y del cartílago articular dañado, sobretodo en etapas tempranas de desarrollo de la OA. La artrodesis es otra de las opciones quirúrgicas que se suele emplear en casos de OA severos. En este caso, el objetivo es generar una anquilosis iatrogénica de los huesos, es decir, lograr la fusión de los huesos de la articulación dañada a partir de un método totalmente quirúrgico o mediante métodos químicos de fijación (la elección depende, entre otras cosas, del rango de movilidad que tiene la articulación dañada) (Cultrera, 2019). La cirugía láser es otra de las herramientas que se utilizan y cuyo objetivo principal es desensibilizar los nervios sensoriales de la cápsula articular para así aliviar el dolor al animal (Cultrera, 2019). Esta técnica se suele emplear en estadios de OA que no responden a ningún tratamiento anterior.

1.4.3.- Terapias complementarias

Cada vez más, las terapias complementarias para tratar ciertas patologías músculoesqueléticas cobran más importancia dentro de la terapia multimodal. Estas terapias complementarias son las llamadas “terapias físicas o terapéutica física”, las cuales son un conjunto de medios terapéuticos no invasivos que se emplean para conseguir una correcta recuperación física, motora y biomecánica del paciente en cuestión. El grado de aplicación e intensidad de estas terapias permite adaptarse fácilmente a los signos clínicos que muestre el paciente, la gravedad en el que se encuentre la articulación afectada y el objetivo que se tenga para cumplir con la rehabilitación. Dentro de estas terapias físicas encontramos técnicas de electroterapia, terapias manuales y el ejercicio terapéutico.

1.4.4.- Terapia génica

En la especie equina, la terapia génica es una de las técnicas más reconocidas y estudiadas actualmente por lo que se refiere al tratamiento de patologías ortopédicas y en concreto, para el tratamiento de la OA. Muestra una opción de tratamiento en fases iniciales de la OA. El objetivo de la terapia génica es modificar las reacciones catabólicas del organismo o promover, en mayor medida, las actividades y reacciones anabólicas desde su inicio (McIlwraith et al., 2016). Sin embargo, a pesar de que la terapia génica es considerada como una de las terapéuticas más prometedoras y con más potencial para el tratamiento de la OA equina, su desarrollo es bastante costoso y por ello es necesario la realización de muchos más estudios que clarifiquen todos los puntos que aún se ponen en duda y que abalen esta técnica como totalmente efectiva y segura.

1.4.5.- Terapia regenerativa

Todos los tratamientos nombrados anteriormente presentan diferentes limitaciones en cuanto a su efectividad, uso, efectos adversos derivados, seguridad y coste, por ello, la terapia regenerativa surge de la necesidad de obtener un tratamiento que sea lo más seguro y eficaz posible como para reparar, en un alto porcentaje, los defectos y el deterioro en la articulación producidos por la evolución progresiva de la OA. Dentro de la terapia regenerativa, destacamos los materiales o productos ortobiológicos celulares como las células madre mesenquimales (MSCs), con las cuales se trabaja para poder llegar al objetivo principal, conseguir el mayor grado de curación y reparación de la zona afectada.

2.- OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Identificar la funcionalidad y potencial terapéutico de las MSCs en la regeneración celular del tejido dañado a causa de la Osteoartritis equina.
2. Estudiar la empleabilidad y el uso terapéutico que puede aportar el empleo de MSCs en el tratamiento de la OA equina y observar la evolución y resultados obtenidos en los pacientes tratados con esta técnica.
3. Observar las ventajas y desventajas que puede tener el uso de la terapia con MSCs.
4. Conocer los últimos avances terapéuticos y el enfoque futuro de investigación que aporta esta nueva terapia regenerativa.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Búsqueda de información

La búsqueda de información utilizada para realizar la siguiente revisión bibliográfica se sitúa desde el mes de Febrero hasta el mes de Mayo de 2021. Durante la realización del trabajo, se analizaron un total de 45 artículos científicos, tanto en inglés como en español, indexados en 19 revistas científicas. Además, con el fin de completar la búsqueda, se seleccionaron cuatro tesis doctorales, un trabajo de fin de máster, una revisión bibliográfica y un libro acerca de la enfermedad articular en los caballos. Para realizar la búsqueda de los artículos científicos que componen el estudio bibliográfico, se utilizaron las bases de datos “PubMed” y “Google Académico”.

3.2. Conceptos de búsqueda seleccionados

La búsqueda de información de los documentos utilizados nombrados anteriormente, se realizó a través de las palabras clave que se muestran en la tabla 1, las cuales, fueron introducidas en las bases de datos “Pubmed” y “Google Académico”. Al introducir las palabras clave en las bases de datos, se añadieron las palabras “in veterinary” o “in horses” para acotar los resultados de búsqueda.

Tabla 1: Palabras clave utilizadas para la obtención de artículos científicos. {Fuente: elaboración propia}.

Palabras clave
<i>Degenerative joint disease</i>
<i>Equine Osteoarthritis</i>
<i>Regenerative therapy</i>
<i>Stem cells</i>
<i>Mesenchymal stem cells</i>
<i>Autologous mesenchymal stem cells</i>
<i>Allogenic mesenchymal stem cells</i>

3.3. Indicadores

Para elaborar los indicadores del siguiente trabajo, se utilizó el programa informático “Microsoft Excel”. A partir de este, se analizaron el total de artículos emitidos según el periodo de años

seleccionado por los criterios de inclusión y exclusión, además de indicarse el porcentaje, expresado en cuartiles, del índice de impacto científico de las 19 revistas científicas utilizadas. Estos indicadores se recogen en la figura 8 y la figura 9, respectivamente.

- Total de artículos analizados por cada año comprendido en el estudio:

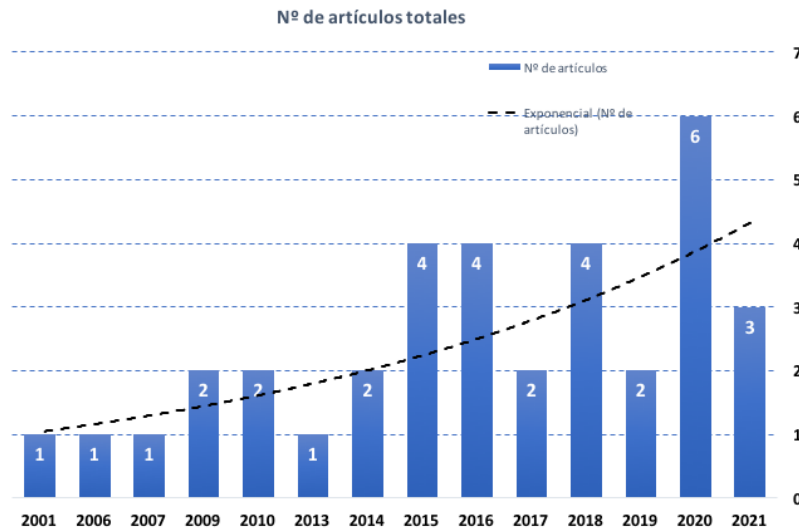


Figura 8: Productividad de artículos publicados y analizados por año comprendido de estudio. En la siguiente imagen se muestra el número de artículos emitidos y revisados por año de estudio según la temática propia del trabajo. Además, se muestra una línea exponencial donde se observa la evolución de los artículos publicados y analizados según periodo de años establecido. {Fuente: elaboración propia}.

- Porcentaje de número de revistas científicas utilizadas según el cuartil y el índice de impacto científico.

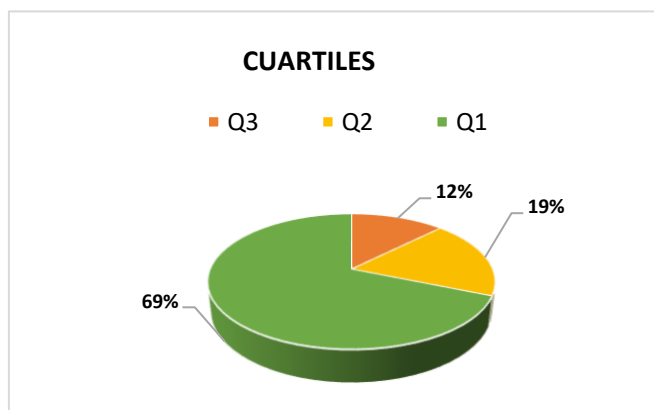


Figura 9: Porcentaje, según el cuartil, del impacto científico del número total de revistas científicas utilizadas. Como se puede apreciar, la mayoría de las revistas científicas están indexadas en el cuartil 1. {Fuente: elaboración propia}.

3.4. Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1. Criterios de inclusión:

- Artículos indexados en revistas científicas con cuartil: Q1, Q2 y Q3.
- Artículos pertenecientes a revistas científicas online.
- Artículos con texto completo.
- Periodo de búsqueda:
 - Artículos: a partir del año 2000.
 - Tesis doctorales: a partir del año 2000.
 - Revisiones bibliográficas: a partir del año 2000.
 - Trabajos de Fin de Máster: a partir del año 2000.
 - Libro: *Joint Disease in the Horse, 2nd Edition*.
- Idioma:
 - Artículos científicos, tesis doctorales, revisiones bibliográficas, trabajos de fin de máster y libros con idioma en inglés o en español.
- Temática:
 - Temática científica acerca de la terapia regenerativa mediante el uso de células madre mesenquimales en la Osteoartritis equina.

3.4.2. Criterios de exclusión:

- Artículos no indexados en revistas con percentil Q1, Q2 y Q3.
- Artículos no pertenecientes a revistas científicas online
- Artículos con texto no completo.
- Periodos fuera del rango de tiempo expuesto en los criterios de inclusión.
- Artículos científicos, tesis doctorales, revisiones bibliográficas, trabajos de fin de máster y libros con idioma diferente al inglés o español.
- Artículos y documentos con temática diferente a la expuesta en los criterios de inclusión.

3.5. Gestión de la información

En cuanto al método de análisis documental utilizado, los artículos finalmente seleccionados fueron divididos en las diferentes partes que componen esta revisión bibliográfica. Del análisis de estos artículos se extrajo información necesaria para completar los diferentes puntos que componen el apartado de “Introducción” y “Discusión”. Todos los artículos seleccionados se almacenaron en el programa bibliográfico “Zotero” con el fin de realizar una correcta citación bibliográfica durante la elaboración del presente trabajo.

4.- RESULTADOS

De los 45 artículos científicos analizados inicialmente, 10 de ellos fueron descartados por no poseer información detallada sobre la temática de estudio, a pesar de que cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión. Los 35 artículos restantes, fueron seleccionados con el fin de contribuir a completar la información presente en la siguiente revisión bibliográfica. A continuación, en la tabla 2 se muestra el número de artículos empleados para cada apartado, así como aquellos que sirvieron para completar ambos puntos.

Tabla 2: Número de artículos seleccionados según el apartado para el que se ha destinado.

APARTADOS	Nº DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS	Nº TOTAL DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS
INTRODUCCIÓN	5	35
DISCUSIÓN	28	
AMBOS APARTADOS	2	

Los 28 artículos científicos utilizados para completar la discusión, fueron clasificados y categorizados según la temática de información que presentaban. En la figura 10 se muestra un gráfico donde se observa el número y el porcentaje de artículos científicos utilizados en los diferentes apartados que componen la discusión.

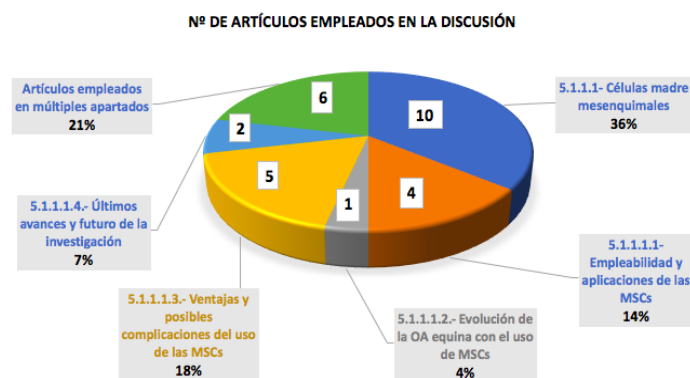


Figura 10. Porcentaje y número de artículos científicos empleados por cada apartado que compone la discusión del trabajo.

El total de artículos científicos finalmente seleccionados se muestran en el **ANEXO 01**, clasificados según el autor o autores, el título del artículo, la revista científica a la que pertenecen, la temática, el año y el país de publicación.

5.- DISCUSIÓN

A partir de la información recopilada de las diferentes fuentes bibliográficas y de la información obtenida de los artículos seleccionados, se ha procedido a realizar la discusión que compone esta revisión bibliográfica.

5.1.- Productos ortobiológicos

Los productos ortobiológicos son aquellas sustancias biológicas, empleadas como terapia regenerativa, que sirven de ayuda para la curación y renovación del tejido dañado debido a lesiones que afectan a diversos sistemas, entre ellos, el músculoesquelético (Barrachina, 2017). Estos productos se basan en su composición a través de factores de crecimiento o la presencia de determinados tipos de células. Se clasifican según si se trata de productos biológicos celulares (contienen células progenitoras) o no celulares (contienen moléculas activas, pero no células progenitoras) (Barrachina, 2017). Normalmente, para el tratamiento de patologías articulares, se suelen emplear productos ortobiológicos no celulares, como son los factores de crecimiento. Dentro de estos factores, encontramos la utilización de suero autólogo condicionado (SAC), plasma rico en plaquetas (PRP), sobrenadante de la médula ósea esternal, o técnicas como la utilización de proteína antagonista al receptor de IL-1 (IRAP) (Barrachina, 2017). Además del empleo de los productos ortobiológicos no celulares, observamos otro tipo de terapias ortobiológicas regenerativas basadas en la utilización de productos celulares. Esta terapia celular consiste en el trasplante de células vivas, del propio paciente o de un donante sano, al lugar anatómico donde se encuentre la lesión, con el fin de restaurar la máxima funcionalidad posible de la región afectada. A su vez, dentro de los productos celulares, las células madre son el tipo de terapia que más destaca en la actualidad. Estas células aportan un nuevo modo de tratamiento enfocado, principalmente, a conseguir el máximo porcentaje de regeneración posible del tejido y estructuras dañadas.

5.1.1.- Células madre

La terapia regenerativa basada en la utilización de células es uno de los mayores retos que actualmente está vigente en la terapéutica de las lesiones ortopédicas en los equinos. En este contexto, se considera a las células madre como el tipo de células de elección para realizar la terapia celular. Las células madre o células progenitoras son un grupo de células indiferenciadas capaces de autorenovarse a partir de uno o más tejidos funcionales, diferenciados y maduros, transformarse en células más especializadas y de distinto linaje, y realizar funciones diversas como la homeostasis celular, la regeneración o la reparación de tejidos (Barrachina, 2017). Se

caracterizan por el alto potencial de regeneración que presentan sobre el tejido dañado, sin necesidad de producir tejido cicatricial (Heriberto, 2012). Esta terapia, se basa principalmente en el trasplante de tejido o de células madre a la articulación afectada mediante un abordaje quirúrgico. El objetivo principal es promover la regeneración y funcionalidad de las estructuras, pero, sobre todo, del cartílago articular, para así obtener un tejido con propiedades semejantes al original y no un tejido de tipo cicatricial (Barrachina, 2017). Para realizar el trasplante, las células madre pueden ser extraídas tanto de la médula ósea como del músculo, el cartílago o los adipocitos, entre otros tejidos (Heriberto, 2012). Dentro de los tipos de células madre que se pueden encontrar, las “células madre mesenquimales”, también llamadas “células madre adultas”, son las células que más destacan por sus diferentes propiedades.

5.1.1.1- Células madre mesenquimales (MSCs)

Las células madre mesenquimales (MSCs) son consideradas como las células madre de más interés para ser empleadas en el tratamiento celular y regenerativo de la OA equina (Barrachina, 2017). Esta importancia se caracteriza porque muestran una alta capacidad de proliferación, regeneración, diferenciación y inmunomodulación, propiedades por las cuales son células tan valiosas en la terapia celular (Ardanaz, 2017). Su descubrimiento fue en 1970 gracias a las investigaciones de A.J. Friedenstein y sus colaboradores. Estas células fueron nombradas, en un primer momento, “Unidades Formadoras de Colonias con morfología Fibroblástica” (CFU-F: Colony-Forming Unit like Fibroblast) debido a su morfología de fibroblasto y su capacidad para formar colonias en la superficie del medio de cultivo (Ranera, 2012). Posteriormente, numerosos estudios e investigaciones han precedido este primer descubrimiento hasta día de hoy, donde estas células son llamadas bajo el acrónimo de MSCs (*Mesenchymal stem/stromal cell*) por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT).

Las MSCs son células madre adultas que derivan del tejido conectivo embrionario o mesenquimal procedente de la capa embrionaria del mesodermo, el cual, tiene una gran diversidad de tipos celulares (Mocchi, 2020). Dentro de esta diversidad celular las MSCs son las únicas células que tienen capacidad de multipotencia, razón por la cual son llamadas MSCs “adultas”, ya que pueden diferenciarse en diferentes tejidos conectivos que provienen de la misma capa embrionaria. Debido a que las MSCs son una mezcla de poblaciones heterogéneas y no poseen un marcador de superficie específico, su identificación es bastante compleja (Ranera, 2012). Por ello, para ser identificadas como células madre mesenquimales y poder ser aisladas y expandidas en un medio de cultivo, éstas tienen que cumplir tres requisitos principales

según la ISCT (Barrachina, 2017). Uno de los requisitos es que posean la capacidad de adherirse al plástico del material que se utilice para realizar el cultivo pertinente, mientras que, en el segundo requisito, tienen que ser capaces de expresar determinados marcadores de superficie durante el cultivo (Barrachina, 2017). El tercero de los requisitos es que tengan la capacidad suficiente como para diferenciarse en otros linajes de células como osteoblastos, adipocitos y condrocitos (Barrachina, 2017). Además de ello, las MSCs equinas poseen diferentes características que les permiten ser clasificadas según su fenotipo y su grado de proliferación y división celular. Por una parte, estas células cuentan con una alta facilidad para formar cultivos “in vitro”, expandiéndose a un ritmo considerablemente alto, por lo que su grado de proliferación es elevado (Ardanaz, 2017). Su fenotipo nos permite conocer, entre otras cosas, su morfología, siendo su lugar de origen y obtención el causante de la variación morfológica que pueda haber en estas células. Por otra parte, su capacidad de diferenciación celular hace que puedan diferenciarse en otros linajes celulares cuando son estimuladas por diferentes señales biológicas, las cuales, inducen su posterior multiplicación (Ardanaz, 2017). A continuación, se muestra en la figura 11 una imagen microscópica del aspecto y morfología que presentan las MSCs derivadas de la médula ósea.

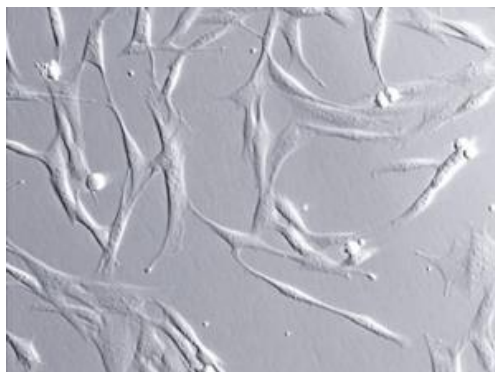


Figura 11: Imagen de un cultivo de MSCs mediante aspiración de la médula ósea. {Fuente: (McIlwraith et al., 2016)}.

Las MSCs están presentes en la medicina clínica debido a que aportan dinamismo como sistema vivo, es decir, son capaces de detectar diversos factores dentro de un entorno específico y responder a ellos con diferentes respuestas de citoquinas (Andia y Maffulli, 2021). Además, muestran en su mayoría mecanismos de acción paracrinos basados en la secreción de mediadores y moléculas con funciones reguladoras (Meirelles et al., 2009). La eficacia de estas células se basa en este mecanismo, en el cual estas células vivas son capaces de establecer, dentro de la articulación, un cruce de moléculas con células inmunitarias y fenotipos celulares locales que van a modular el nivel de inflamación y que provocarán cambios posteriores en las reacciones catabólicas y de degeneración para, de esta manera, ayudar a recuperar la

homeostasis celular (Andia y Maffulli, 2021). La acción paracrina que presentan las MSCs puede alterar el destino de células inmunológicas y locales, además de producir factores tróficos a través de mecanismos antiapoptóticos y angiogénicos, antifibróticos, inmunomoduladores y de quimiotracción (Meirelles et al., 2009). Adicionalmente, las MSCs liberan al medio vesículas extracelulares que transportan moléculas solubles de señalización y componentes genéticos, sustancias que van a regular el ciclo celular, la inflamación y la angiogénesis (Andia y Maffulli, 2021). Cuando las MSCs son implantadas en la articulación dañada, se suelen encontrar con un ambiente bastante adverso, proinflamatorio y profibrótico caracterizado por un nivel elevado de metaloproteinasas (MMP). Por ello, pueden entrar en apoptosis y necrosarse o, en cambio, adaptarse a este estado catabólico en el que se encuentra la articulación a través de su capacidad de plasticidad, propiedad similar a la que presentan los macrófagos celulares (Andia y Maffulli, 2021).

A nivel inmunológico, las MSCs tienen una alta capacidad inmunosupresora, factor por el cual la proliferación de los linfocitos T activados, la producción de citoquinas proinflamatorias y la maduración de las células T alogénicas, son inhibidas (Pigott et al., 2013). Además, son capaces de inhibir la producción y proliferación de los linfocitos B, así como la activación de las células natural killer (NK). También inducen la conversión del fenotipo de los macrófagos y modulan la formación y maduración de las células dendríticas, entre otras funciones (Pigott et al., 2013). Estas características demuestran la gran capacidad de las MSCs para ser empleadas en el tratamiento de enfermedades como la OA equina, donde el sistema inmunológico y de inflamación son de vital importancia.

Las MSCs se suelen encontrar en todo el organismo, pero más concretamente en los llamados “nichos perivasculares” esperando a salir al torrente sanguíneo para ser distribuidas allá donde sea necesario. Dentro del organismo las podemos encontrar en diversos tejidos como en la médula ósea, el periostio, el músculo, el tejido adiposo, la sangre, el corazón, el pulmón, el riñón, el cerebro, el timo, el páncreas, la piel, el tejido gingival y periodontal, los tendones, la membrana sinovial y el líquido sinovial, entre otros (Barrachina, 2017). También se pueden hallar en tejidos neonatales como la gelatina de *Wharton* del cordón umbilical, el líquido amniótico o la placenta (Barrachina, 2017). Sin embargo, no todos los lugares donde están presentes son apropiados para su obtención. Por ello, para obtenerlas y aislarlas, es conveniente seleccionar aquellos métodos que resulten lo menos invasivos posible. En este sentido, las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea y del tejido adiposo son las que más frecuentemente se utilizan por su fácil acceso y su amplio estudio científico (Barrachina et al.,

2018). Además, muestran una gran y muy rápida diferenciación “in vitro”, mayor que casi todas las demás MSCs provenientes de otros orígenes (Iacono, 2015). Sin embargo, otros estudios publicados recientemente han demostrado que las MSCs derivadas del líquido sinovial también tienen características similares a las obtenidas de la médula ósea o el tejido adiposo, lo que las convierte en otra fuente valiosa de obtención de MSCs para tratar lesiones articulares (Zayed et al., 2018). También se ha demostrado en diferentes modelos experimentales que las MSCs provenientes de la sangre del cordón umbilical dan resultados exitosos, disminuyendo las concentraciones de monocitos y neutrófilos en el líquido sinovial (Williams et al., 2015).

Como se puede observar, el origen de obtención de las MSCs no está del todo claro, por lo que es necesario realizar más estudios al respecto. A pesar de ello, la mayoría de los estudios revisados afirman que son las MSCs derivadas de la médula ósea las que destacan frente a otras MSCs derivadas de otros orígenes debido, entre otras cosas, al potencial osteogénico que presentan (Abu-Seida, 2015).

La obtención de las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea se puede llevar a cabo a partir de la punción con aguja de la médula ósea del esternón o del íleon. Si se obtiene del esternón, la punción será con una aguja de 10 a 11 G en la 5ª esternebra y con ayuda de ultrasonidos (Kasashima et al., 2011). Por otro lado, la obtención a partir del tejido adiposo se lleva a cabo en la zona subcutánea supragluteal, donde se incide quirúrgicamente hasta llegar al tejido subcutáneo para extraer la grasa, a partir de la cual se aislará la fracción estromal vascular y las células madre (Carvalho et al., 2009). A continuación, en las figuras 12, 13, 14 y 15, se muestran algunas imágenes que reflejan el método de obtención de MSCs dependiendo del origen donde se desee realizar la extracción.



Figura 12. Obtención de MSCs a partir de la médula ósea esternal. {Fuente: (McIlwraith et al., 2016)}.



Figura 13. Recolección de células madre de la médula ósea a partir de la tuberosidad coxal de un caballo. {Fuente: (Ribitsch et al., 2010)}.



Figura 14. Obtención de MSCs a través del tejido adiposo de un caballo. {Fuente: (Larson, 2021)}



Figura 15. Colección de sangre para extracción de MSCs a través del cordón umbilical. {Fuente: (Ribitsch et al., 2010)}.

Tras el aspirado de las MSCs, el procesado de las mismas puede realizarse de manera directa mediante centrifugado de la muestra o bien mediante un cultivo durante dos o tres semanas, donde finalmente se obtendrá un concentrado de células (Ranera Beltrán, 2012). En la figura 16 se muestra una imagen representativa del cultivo y aislamiento de MSCs obtenidas del cordón umbilical equino.

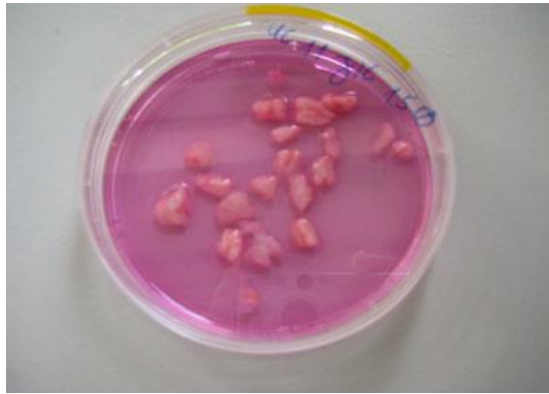


Figura 16. Aislamiento de MSCs del tejido del cordón umbilical mediante migración a placa de cultivo.

{Fuente: (Ribitsch et al., 2010)}.

Una vez las MSCs han sido aisladas, éstas se conservan en refrigeración a 4°C o en criopreservación. Si se utiliza la criopreservación, las células generalmente se conservan junto con sustancias como el suero bovino fetal u otros crioprotectores, aunque estos pueden no ser adecuados para la administración “in vivo” ni para la viabilidad de las células (Barrachina, 2017). Por ello, sustancias como el dimetilsulfóxido han demostrado que mantienen la viabilidad celular y la seguridad de la administración intraarticular. Durante el transporte, normalmente se suplementa el medio donde se encuentran las células con sueros como el suero autólogo, el cual mantiene la viabilidad celular, aunque no siempre está disponible (Barrachina, 2017). Si esto ocurre, estudios realizados han demostrado que la utilización de productos como la solución salina tamponada con fosfato (PBS) muestra muy buenos resultados, lo que lo ha convertido en el producto biológico de elección si se compara con otros como el suero o el plasma rico en plaquetas (Garvican et al., 2016). En este sentido, factores como la duración del envío o la temperatura de conservación también pueden influir en la viabilidad celular de las MSCs, entre otras causas (Garvican et al., 2016).

El método de aplicación de estas células para el tratamiento de la OA equina suele ser mediante la administración intraarticular, aunque se puede realizar a través de una siembra en el tejido dañado de la lesión (Cultrera, 2019). A pesar de ello, se tiene que tener en cuenta que la administración de MSCs equinas a través de agujas de pequeño calibre puede reducir su viabilidad y el potencial proliferativo, por ello, se deben utilizar agujas de un calibre mínimo de 20 G (Garvican et al., 2016). Además, es recomendable no inyectar MSCs al mismo tiempo que se inyectan antibióticos como aminoglicosidos, enrofloxacin o “Ceftiofur”, ya que va a comprometer la viabilidad de las células (Edmonds et al., 2017). A continuación, en la figura 17

se muestra un esquema general del procedimiento de obtención, expansión y administración de MSCs para tratar una patología articular equina.

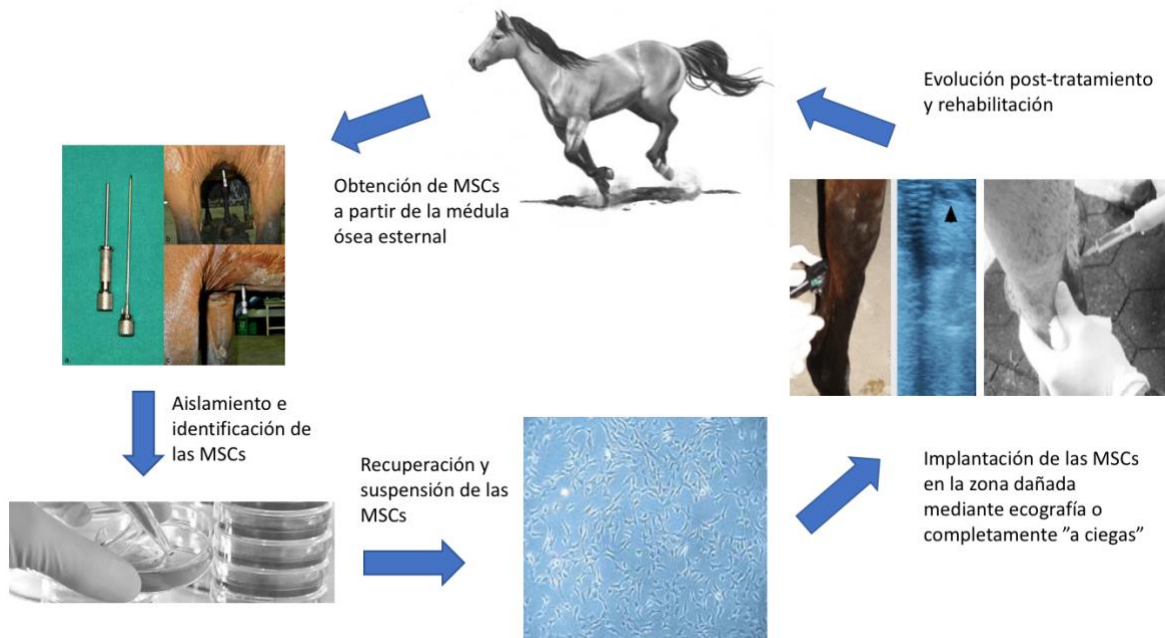


Figura 17. Procedimiento de obtención, expansión y administración de las MSCs en la articulación dañada. {Fuente: elaboración propia}.

5.1.1.1.1- Empleabilidad y aplicaciones de las MSCs

En los equinos, la empleabilidad y las aplicaciones de tratamiento con células madre recae, principalmente, en el tratamiento de lesiones que afectan al sistema músculoesquelético, aunque también se pueden emplear para tratar problemas de otros sistemas (Gugjoo et al., 2019).

Dependiendo del estado y el nivel de gravedad en el que se encuentre la articulación afectada, existen diferentes modalidades de tratamiento. En primer lugar, encontramos la administración intraarticular de MSCs como una modalidad de terapia inmunomoduladora cuyo objetivo es recuperar la homeostasis de la articulación sin necesidad de realizar una cirugía abierta o implantación quirúrgica a nivel focal (Andia y Maffulli, 2021). En este sentido, para realizar la administración mediante jeringa, las células han de estar suspendidas en distintos fluidos o productos e inyectarse completamente a ciegas o guiadas mediante ecografía. La preparación de productos intraarticulares que contienen MSCs ha de tener el fenotipo celular y microambiente molecular que estas células necesitan para que se mantengan en un estado

indiferenciado y puedan ser utilizadas (Andia y Maffulli, 2021). Un ejemplo de estos productos es el empleo de “dimetilsulfóxido”, nombrado anteriormente. Además, las MSCs se pueden obtener de manera alogénica a través de diferentes fuentes tisulares de donantes sanos previamente seleccionados, o mediante la administración de MSCs autólogas las cuales son aisladas a partir de diversas fuentes de obtención del propio paciente y que, tras unas semanas de expansión en el laboratorio, se pueden administrar intraarticularmente (Andia y Maffulli, 2021).

Hasta la fecha, el uso de MSCs alogénicas u autólogas ha demostrado ser seguro, aunque produce una leve respuesta inflamatoria local y transitoria en la zona afectada. A pesar de ello, las investigaciones actuales se centran mayoritariamente en la obtención de células mesenquimales de tipo alogénico, debido a su menor nivel de invasión en el paciente y su mayor grado de rapidez en la disponibilidad de las células. El aislamiento de estas células a partir de donantes sanos permite estudiar el alcance de su viabilidad y sus propiedades para, posteriormente, poder crioconservarlas hasta que llegue el momento de ser utilizadas. Una vez extraídas las células del donante, se prepara un “banco de células maestras” (MCB) formado por un solo tipo de células y almacenadas en alícuotas a temperatura muy baja (Andia y Maffulli, 2021). Cuando se requiera de su utilización, se subcultiva una alícuota para formar el grupo o banco de células que se quiere aplicar, mientras que las otras alícuotas restantes, servirán de reserva para aplicaciones terapéuticas futuras (Andia y Maffulli, 2021). Por lo tanto, las células de tipo alogénico constituyen un tratamiento experimental, el cual está “listo para usar” cuando se requiera (Andia y Maffulli, 2021).

En segundo lugar, observamos otra modalidad de terapia como es el trasplante o injerto de MSCs en la lesión focal, a través de una cirugía abierta o artroscopia, con el objetivo de que las células se unan a la superficie de la lesión y repongan el defecto y la anatomía del tejido (Andia y Maffulli, 2021). En este sentido, la estrategia terapéutica se realiza a través de los llamados “andamios” o “scaffolds”. La aplicación con andamios consta de la utilización de materiales sintéticos o naturales que son fijados en el defecto articular a través de suturas, pegamentos de fibrina o por presión. Las MSCs son cargadas en el andamio antes de la implantación o seguidamente después, con el fin de que se expandan, se diferencien y produzcan nuevas células en función del tejido donde hayan sido implantadas (Ribitsch et al., 2010). Entre los “scaffolds” que existen, se pueden observar andamios de agarosa, de matriz extracelular sinovial o de celulosa bacteriana, entre otros (Zayed et al., 2018) . Como ejemplo de ello, en la figura 18 se muestra la implantación de un andamio de celulosa bacteriana aplicado en un caballo con OA.

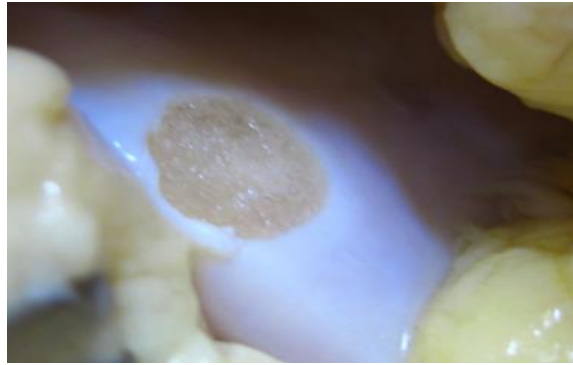


Figura 18. Imagen de una operación durante la implantación de un andamio de celulosa bacteriana en un defecto osteocondral del reborde troclear femoral medial en un caballo adulto con OA. {Fuente: (Cokelaere et al., 2016)}

Además del uso de los andamios, también se ha estudiado otros bioproductos para poder administrar las MSCs. El plasma rico en plaquetas (PRP) es uno de ellos, ya que estimula la condrogénesis debido a los factores de crecimiento que contiene, aunque a largo plazo, se ha visto que puede generar la formación de tejido óseo ectópico por su poder osteogénico (Goodrich y Nixon, 2006). En la figura 19 se puede observar un caso real donde se realiza una implantación de MSCs a través del uso de PRP en un caballo con OA.

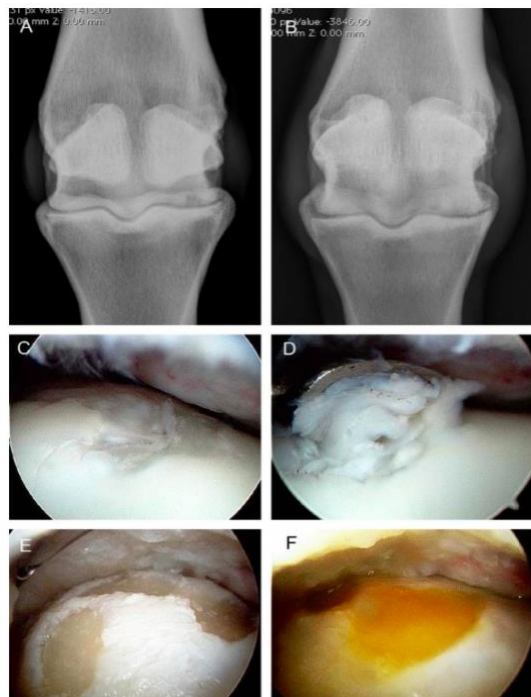


Figura 19. Tratamiento de un caso de Osteoartritis en un caballo de mediana edad tratado con MSCs vehiculadas con PRP en la articulación metatarsofalángica. (A) y (B)- Se muestra estrechamiento del espacio articular y remodelación ósea del hueso subcondral. (C)- Se observa una erosión del cartílago en la zona del cóndilo medial del tercer metatarsiano. (D)- Desbridación hasta el hueso subcondral sano. (E)- Zonas desbridadas del cartílago. (F)- Aplicación de MSCs vehiculadas por PRP. {Fuente: (Ortved y Nixon, 2016)}

Todos los estudios realizados en relación al uso de andamios para la implantación de MSCs con el uso de cirugía han obtenido buenos resultados en las lesiones focales articulares, donde se ha demostrado completamente el beneficio que aporta este método de aplicación en la curación de la OA equina. No obstante, la inyección intraarticular sigue siendo el modo de aplicación más empleado por los veterinarios, ya que es la forma más práctica y sencilla de empleo.

Otra de las estrategias terapéuticas que actualmente se encuentra en experimentación es el uso de MSCs estimuladas o MSCs “primed”. Se trata de MSCs que cuando son expuestas en un ambiente inflamatorio, estimulan las citoquinas inflamatorias para aumentar su potencial inmunosupresor (Cassano et al., 2018). Esta técnica permite aumentar el potencial terapéutico de estas células mediante la estimulación de sus propiedades inmunomoduladoras. Sin embargo, los beneficios y efectos adversos de esta terapia no están aún claros, por lo que es necesario realizar más estudios experimentales que demuestren su eficacia y seguridad. Por último, otra de las estrategias más novedosas es el uso vesículas extracelulares nano/microestructuradas no solubles (VE). Estas vesículas forman parte de los factores paracrinicos que dotan a las MSCs, también llamados “secretomas”, y de los compuestos de factores solubles libres (Mocchi et al., 2020). Las VE son aisladas a partir de las MSCs, mostrando las mismas propiedades que las células madre. Éstas, pueden ser administradas a través de materiales como el hidrogel o escamas encapsuladas. Su fácil producción en grandes cantidades, así como su menor inmunogenicidad y su alta eficacia de almacenamiento son debidas a que el secretoma se puede preparar mediante liofilizado, lo que genera una sustancia “lista para usar” que aumenta la vida útil de los productos (Mocchi et al., 2020). A pesar de ello, esta nueva terapia está todavía en sus primeras etapas de investigación, y, por lo tanto, aún no es aplicada como un modo de terapia regenerativa salvo en los estudios preclínicos que se están realizando actualmente.

5.1.1.1.2- Evolución de la OA equina con el uso de MSCs

Como se ha nombrado anteriormente, las MSCs son un potencial terapéutico para el tratamiento de la OA equina debido, entre otras cosas, a sus propiedades paracrinicas. En un estudio realizado por Gerald R. Ferris en 2010, se evaluaba la eficacia clínica de la terapia con MSCs derivadas de la médula ósea. En el estudio, se observó que, de los 40 caballos utilizados, el 72% de ellos volvió al trabajo y la mitad de estos, superaron el nivel de trabajo anterior independientemente de la edad, sexo, raza y la disciplina de trabajo de cada caballo (Ribitsch et al., 2010). Sin embargo, aquellos caballos que no pudieron regresar al trabajo fue debido a

que la articulación afectada padecía un daño muy severo en el cartílago articular cuya tasa de regeneración era muy baja (Ribitsch et al., 2010).

En otro estudio realizado en 2019 por Wasamon Korchunjit y colaboradores, publicado en la revista científica “*Journal of Equine Veterinary Science*”, se demostró que el uso de MSCs alogénicas derivadas de la médula ósea no producía efectos adversos significativos en el grupo de caballos tratados con esta terapia. Además, en comparación con aquellos caballos tratados con una terapia convencional, el grupo experimental obtuvo mejores resultados tanto en el examen físico y rendimiento, como en una menor formación de osteofitos y células mononucleares en el líquido sinovial de la articulación. A continuación, en la figura 20 se muestra una tabla donde se observa la evolución y mejoría de los datos obtenidos del examen físico que presentaron los caballos tratados antes y después de recibir el tratamiento.

Physical examination	Group	Day of examination			
		Day 0	day 30	day 60	day 90
Joint effusion	Conventional	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45
	MSC	0.20 ± 0.45	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Flexion pain respond	Conventional	1.40 ± 0.55	1.60 ± 0.55 [#]	1.00 ± 0.84	0.80 ± 0.45 [#]
	MSC	1.40 ± 0.55	0.40 ± 0.55	0.20 ± 0.45	0.00 ± 0.00
ROM of joint	Conventional	0.80 ± 0.84	1.20 ± 0.45 [*]	0.60 ± 0.89	0.40 ± 0.55
	MSC	0.80 ± 0.84	0.40 ± 0.55	0.20 ± 0.45	0.00 ± 0.00
Lameness	Conventional	1.60 ± 0.55	1.40 ± 0.55	1.80 ± 0.45 [#]	1.20 ± 0.45 [#]
	MSC	1.40 ± 0.55	1.00 ± 0.00	0.40 ± 0.89	0.20 ± 0.45

*Significant difference $P < 0.05$, [#]Significant difference $P < 0.01$. Significant difference between the conventional treatment group and stem cell treatment group.

Figura 20. Puntuación del examen físico antes y después del tratamiento. Como se puede observar, el derrame articular desapareció después del día 30 en aquellos caballos tratados con MSCs, pero no en aquellos que recibieron terapia convencional. El dolor a la flexión disminuyó más rápidamente en los caballos tratados con MSCs, sobretodo entre los días 30 y 90 de tratamiento. Además, entre los días 60 y 90, el grupo tratado con MSCs se recuperó más rápidamente de la cojera que aquellos tratados con tratamiento convencional. {Fuente: (Korchunjit et al., 2019)}

En 2010, un estudio experimental llevado a cabo por Iris Ribitsch y colaboradores, reveló la buena evolución de los tejidos blandos afectados por la OA equina cuando estos eran tratados con MSCs. En el estudio, evaluaron la capacidad terapéutica de las MSCs cuando eran administradas intraarticularmente en el tendón equino dañado, en comparación cuando este era tratado con una terapia convencional. La figura 21 muestra imágenes realizadas durante el estudio donde se refleja, de manera macroscópica, la evolución del tendón equino desde que recibió un tratamiento conservador hasta que fue tratado con MSCs.

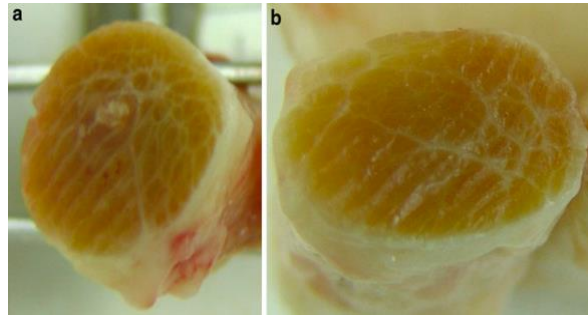


Figura 21. Evolución del tendón equino tratado con MSCs. (a): Tendón equino después de recibir tratamiento conservador. Se aprecia la formación de tejido cicatricial. (b): Tendón equino después de la terapia con MSCs. No hay signos de formación de tejido cicatricial. {Fuente: (Ribitsch et al., 2010)}

En la figura 22 se observa una imagen histológica, perteneciente al mismo estudio, donde se aprecia cómo las fibras de colágeno del tendón equino se encuentran perfectamente organizadas en un patrón rizado, por lo que se puede afirmar que los resultados histológicos del estudio mostraron que las lesiones tratadas con MSCs se pueden regenerar de una manera excelente (Ribitsch et al., 2010).

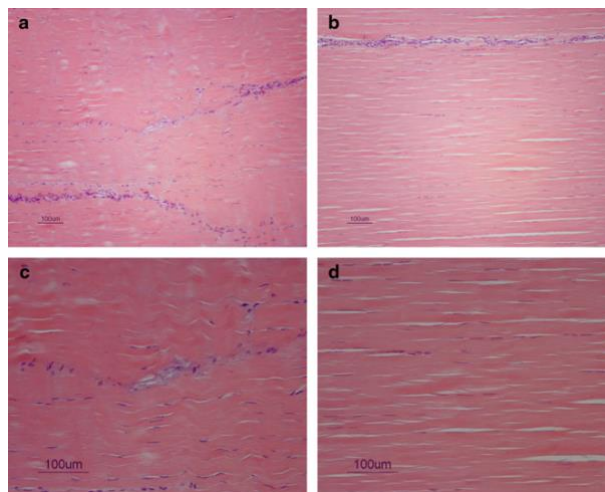


Figura 22. Imágenes histológicas de la regeneración del tendón equino tratado con MSCs. (a y c)- Imagen histológica del tendón equino tratado con MSCs. (b y d)- Imagen histológica de un tendón equino normal. {Fuente: (Ribitsch et al., 2010)}.

Por todo ello y según los estudios analizados durante la realización del siguiente punto, se puede afirmar que los efectos beneficiosos que proporciona el uso de la terapia con MSCs ayuda a la mejoría y evolución de las articulaciones afectadas por patologías ortopédicas como la OA equina.

5.1.1.1.3.- Ventajas y posibles complicaciones del uso de las MSCs

Como se ha visto anteriormente, son múltiples las ventajas que ofrece la terapia regenerativa con MSCs en las patologías articulares de los equinos. Por una parte, se trata de una terapia segura, capaz de aliviar la inflamación y los signos histopatológicos de diferentes estructuras articulares dañadas. En este sentido, el alivio de la inflamación y la posterior regeneración hasta que la articulación vuelve a ser funcional es más rápida que con el tratamiento convencional, además de ser, generalmente, más eficaz. Estas MSCs pueden ser obtenidas de diferentes y muy variadas fuentes tisulares, lo cual aporta una gran facilidad para poder aislarlas. Además, las investigaciones acerca del potencial y la viabilidad de su uso con una sola inyección intraarticular, abre una nueva ventana terapéutica que reduce el tiempo de aplicación y el estrés que pueda generar al animal la intervención repetida de múltiples dosis de tratamientos o la necesidad de cirugía. Por ello, la administración intraarticular aporta numerosas ventajas en la aplicación de la terapia. En esta técnica, tenemos la capacidad de poder recolectar líquido articular para poder analizarlo y hallar datos citológicos sinoviales a través del recuento de células nucleadas, proteína total o citoquinas sinoviales, con el fin de determinar y medir la respuesta inmunológica que se ha llevado a cabo con la administración de MSCs. Las ventajas también se centran en el uso de MSCs autólogas o alogénicas. Como se ha visto anteriormente, el uso de MSCs alogénicas supone una importante ventaja frente a las autólogas, ya que estas ofrecen bancos celulares seguros que a su vez permiten una mayor homogeneidad en los tratamientos y los resultados en comparación las MSCs autólogas (Mocchi et al., 2020). Este hecho reduce notablemente la variabilidad de las células autólogas y permiten tener un producto adecuado y listo sin la necesidad de tener que esperar a su expansión y cultivo en un laboratorio como pasa con las células autólogas (Mocchi et al., 2020).

Las desventajas o complicaciones que muestran las MSCs se centran, principalmente, en la reacción inflamatoria indeseable que pueden producir de manera posterior a su aplicación; en la controversia que existe entre la seguridad de las MSCs autólogas frente a las alogénicas; el grado de supervivencia y eficacia de estas células, y las limitaciones que presentan los estudios experimentales realizados. El primer aspecto es valorar la capacidad de respuesta inmunológica que pueden generar este tipo de células cuando son aplicadas en la articulación dañada. Experimentos acerca de la administración intraarticular a dosis únicas o repetidas de MSCs autólogas o alogénicas sugieren que, tras su aplicación, se genera una respuesta inflamatoria transitoria que se suele resolver, en algunos casos, espontáneamente y aproximadamente entre los 10 y 15 días posteriores a la administración. Además, el número de inyecciones

intraarticulares se debe tener en cuenta ya que en numerosos estudios se ha evidenciado que la administración de una segunda inyección genera una respuesta adversa más significativa que la primera, provocando un aumento del dolor y tejido cicatricial, así como del recuento de células nucleadas sinoviales totales (Joswig et al., 2017). Todo ello sugiere que en la segunda inyección existe por parte del organismo un mayor reconocimiento inmunológico y, como consecuencia, una mayor respuesta adversa (Joswig et al., 2017). Por ello, los esfuerzos actuales van dirigidos a disminuir el nivel de inflamación de la articulación dañada antes de la aplicación de las células para así obtener mayores beneficios (Gugjoo et al., 2019). A pesar de las evidencias, estos resultados necesitan ser contrastados con más estudios clínicos que se centren en la seguridad a corto y largo plazo de las MSCs, ya que las reacciones inmunes que desencadenan pueden generar reacciones adversas tardías (Colbath et al., 2020).

El segundo aspecto a considerar es la actual controversia que existe entre el uso de un tipo u otro de células. Por un lado, numerosos estudios apuntan que el empleo de MSCs autólogas es más seguro ya que se extraen del propio animal, con lo que la respuesta inmunológica que se genera es menor con respecto a las alogénicas. Sin embargo, experimentos realizados en los últimos años demuestran que no se han detectado cambios en parámetros como el nivel de cojera, el derrame articular o la respuesta inflamatoria, cuando se usa un tratamiento con MSCs autólogas y alogénicas en un mismo grupo de estudio (Colbath et al., 2020). Además, en las comparaciones realizadas “in vivo”, no se han observado resultados clínicos negativos cuando se ha administrado MSCs alogénicas (Colbath et al., 2020). Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que, durante la segunda dosis administrada de manera intraarticular, los grupos de caballos que son tratados con MSCs alogénicas han sufrido una respuesta inmunológica más alta y con una cojera más acentuada que aquellos caballos tratados con MSCs autólogas (Andia y Maffulli, 2021). En vista de estos resultados contradictorios entre los diferentes estudios analizados, se afirma que se deben seguir desarrollando ensayos clínicos aleatorios bien diseñados en los que se pueda comparar el resultado del tratamiento empleado y los efectos adversos que se presenten en los pacientes tratados con MSCs autólogas o alogénicas (Colbath et al., 2020).

La supervivencia de las MSCs es el tercer aspecto que se ha de tener en cuenta al valorar su empleabilidad y uso. Aunque la administración intraarticular de MSCs parece ser la más segura, no se conoce completamente el grado de supervivencia y eficacia cuando estas células se enfrentan a un nuevo ambiente completamente distinto, sobre todo en las MSCs alogénicas. Además, algunos estudios analizados muestran tan solo los efectos beneficiosos de estas células

a corto plazo, pero no logran mantenerse de forma prolongada en el tiempo si se aplica solo una dosis de MSCs mediante una sola inyección. Esta situación se podría mejorar con el uso de inyecciones repetidas, aunque queda pendiente que se realicen más estudios futuros que investiguen la viabilidad de estas células cuando se aplican de manera continuada en el paciente.

Por último, las limitaciones principales que muestran todos los estudios analizados son el número de pacientes empleados para cada uno de ellos, así como el corto plazo de tiempo establecido para llevarlos a cabo. En cuanto a las MSCs, otra limitación observada actualmente es el tiempo en el que las MSCs son capaces de permanecer funcionalmente en la lesión, aspecto que pone en duda la supervivencia de estas células y por lo tanto limita su capacidad terapéutica (Ankrum et al., 2014). También sugieren que la administración sistémica de MSCs en contraposición a la focal (como por ejemplo la aplicación intraarticular), supone que su vida media sea más corta y que sólo un porcentaje de ellas llegue en condiciones funcionales a la lesión (Ankrum et al., 2014). Además, como se ha comentado anteriormente, el uso de MSCs puede provocar respuestas adversas e inflamatorias en los pacientes tratados, lo que podría limitar la eficacia del uso repetido de estas células, sobre todo en las MSCs de carácter alogénico, ya que son células de un donante externo y no del propio paciente (Pezzanite et al., 2015). En este sentido, las MSCs alogénicas están sujetas a numerosas regulaciones específicas, lo cual supone otra limitación a la hora de realizar los estudios y experimentos clínicos con el uso de este tipo de células.

5.1.1.1.4.- Últimos avances y futuro de la investigación

Dentro de los últimos avances realizados en materia del uso de MSCs encontramos el desarrollo de biomarcadores y el uso de células alogénicas dependiendo del estadio patológico en el que se encuentre el paciente y de su historia clínica (Andia y Maffulli, 2021). Otro de los avances más estudiados actualmente es, como ya se ha comentado anteriormente, el uso de vesículas extracelulares (VE) obtenidas a través del secretoma o factores paracrinos de las MSCs mediante un tratamiento de liofilizado. Estas vesículas sugieren, en múltiples estudios realizados hasta la fecha, que pueden curar el tejido lesionado y/o prevenir el daño tisular de las articulaciones por sí solas. Este enfoque terapéutico abre una nueva ventana hacia una modalidad de terapia eficaz y segura sin el uso de la implantación de células vivas (Mocchi et al., 2020). Por ello, se considera una potencial y nueva herramienta de tratamiento para tratar enfermedades y patologías musculoesqueléticas y ortopédicas como es el caso de la OA equina. A pesar de ello, aunque se trata de una técnica bastante prometedora y novedosa, se encuentra aún en proceso de

investigación a través de modelos preclínicos, aunque en un futuro no se descarta que pueda ser una de las terapias de elección para tratar enfermedades articulares en los equinos (Mocchi et al., 2020).

En cuanto al futuro de la investigación, una vía de experimentación se centra en crear nuevas estrategias terapéuticas con productos cuya base sea la de imitar las reacciones embrionarias que se producen cuando el tejido es generado. Sin embargo, este concepto es muy difícil de alcanzar ya que actualmente existen muchas limitaciones que lo impiden, siendo una de ellas, la falta de estudios acerca de la formación del tejido embrionario y su maduración en la vida del animal (Fugazzola y Weeren, 2020). Otra de las vías de investigación más asequible, es la producción de nuevos materiales naturales que regeneren el tejido dañado a través de una reparación a largo plazo (Fugazzola y Weeren, 2020). Por ello, se busca simplificar al máximo el proceso de aplicación de diversas técnicas para la reparación articular. En este sentido, los estudios actuales se centran en estandarizar los modelos y los protocolos de aplicación y administración. Respecto a estos protocolos, algunos puntos clave son el aislamiento de las MSCs, así como su enriquecimiento y procesamiento, además de averiguar con total certeza el momento adecuado de administración, la dosis óptima a administrar, la frecuencia de administración, la mejor fuente de obtención y la mejor forma de vehiculizar estas células. Las investigaciones futuras deben perseguir la mejora de la eficacia y las modalidades de aplicación de esta terapia, tanto si se utilizan de manera individualizada o si se complementan con biomateriales como la utilización de andamios, asociadas con otras terapias regenerativas, o mediante la inyección intraarticular de MSCs (Bertoni et al., 2021). A su vez, la investigación clínica de la administración por inyección intraarticular persigue demostrar completamente los beneficios clínicos y reales que puede aportar esta técnica (Andia y Maffulli, 2021). Realizar más estudios acerca de las propiedades inmunomoduladoras y su capacidad de regeneración, es otro de los puntos clave a investigar para que se puedan desarrollar protocolos con MSCs seguros y efectivos. Estrategias para reducir las propiedades inmunogénicas, tanto si se emplean MSCs alogénicas como autólogas, ayudará a obtener un mayor número de resultados clínicos acerca del grado de compatibilidad entre el donante de MSCs y el paciente receptor.

La diversidad de fenotipos que muestran los pacientes de estudio y la heterogenicidad de los resultados, hace que las comparaciones entre los tratamientos diseñados en diferentes estudios experimentales sean deficientes (Andia y Maffulli, 2021). Por ello, una mejor comprensión de la enfermedad será fundamental para llevar a cabo estudios futuros mucho más eficientes, sólidos y controlados.

6.- CONCLUSIONES

Las conclusiones de la siguiente revisión bibliográfica son:

1. Las MSCs son una fuente de tratamiento regenerativo fiable, seguro y efectivo para tratar la OA equina debido, entre otras cosas, a su alto potencial de autorenovación y regeneración.
2. El amplio uso terapéutico que muestran las MSCs permite obtener una gran cantidad de opciones de tratamiento como es el origen y método de obtención a elegir o el tipo de administración o aplicación. Los pacientes tratados con esta terapia muestran, en su mayoría, una evolución con resultados más favorables que con el uso de la terapia convencional.
3. El empleo de MSCs aporta numerosas ventajas a la terapia regenerativa. Sin embargo, muestra diversas desventajas que han de ser analizadas de una forma más exhaustiva.
4. La terapia regenerativa con MSCs supone una técnica prometedora de tratamiento de la OA equina, aunque son necesarias más investigaciones futuras que superen las limitaciones e incógnitas que hoy en día presentan los diversos estudios realizados y que están aún sin resolver.

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abu-Seida, A. M. (2015). Regenerative Therapy for Equine Osteoarthritis: A Concise Review. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10 (9), 500-508. doi: <https://doi.org/10.3923/ajava.2015.500.508>.
- Andia, I. y Maffulli, N. (2021). Mesenchymal Stromal Cell Products for Intra-Articular Knee Injections for Conservative Management of Osteoarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 13. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X21996953>.
- Ankrum, J. A., Ong, J.F. y Karp, J. M. (2014). Mesenchymal Stem Cells: Immune Evasive, Not Immune Privileged. *Nature Biotechnology*, 32(3), 252-60. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.2816>.
- Ardanaz, N. (2017). *Análisis del efecto intraarticular de células madre mesenquimales autólogas y alogénicas en caballos* [Memoria de Fin de Máster, Universidad de Zaragoza]. Recuperado de: <https://core.ac.uk/download/pdf/289972804.pdf>
- Ardanaz, N., Vázquez, F. J., Romero, A., Remacha, A. R., Barrachina, L., Sanz, A. y Ranera, B. (2016). Inflammatory Response to the Administration of Mesenchymal Stem Cells in an Equine Experimental Model: Effect of Autologous, and Single and Repeat Doses of Pooled Allogeneic Cells in Healthy Joints. *BMC Veterinary Research*, 12 (1), 65. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0692-x>.
- Barrachina, L. (2017). *Medicina regenerativa aplicada al tratamiento de patologías articulares equinas: Capacidad inmunomoduladora in vitro e in vivo de las células madre mesenquimales de médula ósea (BM-MSCs) en un modelo de artritis inducida* [Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza]. Recuperado de: <https://zaguan.unizar.es/record/61510?ln=es>.
- Barrachina, L., Remacha, A.R., Romero, A., Vitoria, A., Albareda, J., Prades, M.,...Rodellar, C. (2018). Assessment of Effectiveness and Safety of Repeat Administration of Proinflammatory Primed Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in an Equine Model of Chemically Induced Osteoarthritis. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 241. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1556-3>.

- Bertoni, L., Jacquet-Guibon, S., Branly, T., Desancé, M., Legendre, F., Melin, M. y Rivory, P. (2011). Evaluation of Allogeneic Bone-Marrow-Derived and Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells to Prevent the Development of Osteoarthritis in An Equine Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 24-99. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052499>.
- Carmona, J. U. y Giraldo-Murillo, C.E. (2007). Fisiopatología y tratamiento convencional de la Osteoarthritis en el caballo. *Veterinaria y Zootecnia*, 1(1), 60-73. Disponible en: <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/downloads/v1n1a09.pdf>.
- Carvalho, M., de, A., García, A.L., Golim, M.A., Moroz, A., Hussni, C.A., Galvão Gomes de Oliveira, P. y Deffune, E. (2009). Isolation and Immunophenotypic Characterization of Mesenchymal Stem Cells Derived from Equine Species Adipose Tissue. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 132 (2-4), 303-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.06.014>.
- Cassano, J. M., Schnabel, L.V., Goodale, M.B. y Fortier, L.A. (2018). Inflammatory Licensed Equine MSCs Are Chondroprotective and Exhibit Enhanced Immunomodulation in an Inflammatory Environment. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 82. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0840-2>.
- Cokelaere, S., Malda, J. y Weeren, R.V. (2016). Cartilage Defect Repair in Horses: Current Strategies and Recent Developments in Regenerative Medicine of the Equine Joint with Emphasis on the Surgical Approach. *The Veterinary Journal*, 214, 61-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.02.005>.
- Colbath, A. C., Dow, S. W., Hopkins, L. S., Phillips, J. N., McIlwraith, C. W. y Goodrich, L. R. (2020). Allogeneic vs. Autologous Intra-articular Mesenchymal Stem Cell Injection within Normal Horses: Clinical and Cytological Comparisons Suggest Safety. *Equine Veterinary Journal*, 52(1), 144-51. doi: <https://doi.org/10.1111/evj.13136>.
- Colbath, A. C., Dow, S.W., Hopkins, L.S., Phillips, J.N., McIlwraith, C.W. y Goodrich, L.R. (2020). Single and Repeated Intraarticular Injections in the Tarsocrural Joint with Allogeneic and Autologous Equine Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells Are Safe, but

- Did Not Reduce Acute Inflammation in an Experimental Interleukin-1 β Model of Synovitis. *Equine Veterinary Journal*, 52 (4), 601-12. doi: <https://doi.org/10.1111/evj.13222>.
- Colbath, A. C., Dow, S.W., McIlwraith, C.W. y Goodrich, L.R. (2020). Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Musculoskeletal Disease in Horses: Relative Merits of Allogeneic versus Autologous Stem Cells. *Equine Veterinary Journal*, 52 (5), 630-54. doi: <https://doi.org/10.1111/evj.13233>.
- Cultrera, A. (2019). *Monografía Etiopatogenia y manejo terapéutico del dolor en la Osteoartritis en el equino de deportes* [Tesis Doctoral, Universidad de Chile]. Recuperado de: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/170962>
- de Echevarría, M. y García, M. (2014). Patologías articulares: manejo y prevención. *Equidinamia*, 100-102. Disponible en: <https://equidinamia.es/wp-content/uploads/2014/09/Patolog%C3%ADas-articulares.pdf>
- Edmonds, R. E., Garvican, E.R., Smith, R.K.W. y Dudhia, J. (2017). Influence of Commonly Used Pharmaceutical Agents on Equine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Viability. *Equine Veterinary Journal*, 49 (3), 352-57. doi: <https://doi.org/10.1111/evj.12590>.
- Fugazzola, M. C. y Weeren, P.R. (2020). Surgical Osteochondral Defect Repair in the Horse—a Matter of Form or Function? *Equine Veterinary Journal*, 52 (4), 489-99. doi: <https://doi.org/10.1111/evj.13231>.
- Garvican, E. R., Cree, S., Bull, L., Smith, R.K.W. y Dudhia, J. (2016). Erratum to: Viability of Equine Mesenchymal Stem Cells during Transport and Implantation. *Stem Cell Research & Therapy*, 7 (1), 161. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0423-z>.
- Goodrich, L. R. y Nixon, A.J. (2006). Medical Treatment of Osteoarthritis in the Horse – A Review. *The Veterinary Journal*, 171(1), 51-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.07.008>.

- Gugjoo, M. B., Amarpal, D. M. M. y Sharma, G.T. (2019). Equine Mesenchymal Stem Cells: Properties, Sources, Characterization, and Potential Therapeutic Applications. *Journal of Equine Veterinary Science*, 72, 16-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2018.10.007>.
- Heriberto, N. (2012). *Avances en la Osteoartritis equina* [Trabajo de fin de grado, Universidad Austral de Chile Facultad de Ciencias Veterinarias]. Recuperado de: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2012/fvs711a/doc/fvs711a.pdf>
- Iacono, E., Merlo, b., Romagnoli, N., Rossi, B., Ricci, F. y Spadari, A. (2015). Equine Bone Marrow and Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells: Cytofluorimetric Characterization, In Vitro Differentiation, and Clinical Application. *Journal of Equine Veterinary Science*, 35 (2) 130-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2014.12.010>.
- Joswig, A. J., Mitchell, A., Cummings, K.J., Levine, G.J., Gregory, C.A., Smith, R. y Watts, A.E. (2017). Repeated Intra-Articular Injection of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Causes an Adverse Response Compared to Autologous Cells in the Equine Model. *Stem Cell Research & Therapy*, 8 (1), 42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0503-8>.
- Kasashima, Y., Ueno, T., Tomita, A., Goodship, A. E. y Smith, R. K. W. (2011). Optimisation of Bone Marrow Aspiration from the Equine Sternum for the Safe Recovery of Mesenchymal Stem Cells: Optimisation of Bone Marrow Aspiration from the Equine Sternum. *Equine Veterinary Journal*, 43 (3), 288-94. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00215.x>.
- Korchunjit, W., Laikul, A., Taylor, J., Watchrarat, K., Ritruetchai, P., Supokawej, A. y Wongtawan, T. (2019). Characterization and Allogeneic Transplantation of Equine Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Collected From Cadavers. *Journal of Equine Veterinary Science*, 73, 15-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2018.11.004>.
- Larson, E. (2021). *Adipose-Derived Stem Cells: A Review*. *The Horse*, 14. Disponible en: <https://thehorse.com/119510/adipose-derived-stem-cells-a-review/>

- Meirelles, S., Da, L., Fontes, A.M., Covas, D.T. y Caplan, A.I. (2009). Mechanisms Involved in the Therapeutic Properties of Mesenchymal Stem Cells. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20 (5-6), 419-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.10.002>.
- Metzger, J. y Distl, O. (2020). Genetics of Equine Orthopedic Disease». *Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 36 (2), 289-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2020.03.008>.
- McIlwraith, C. W., Frisbie, D.D. y Kawcak, C.E. (2001). Current Treatments for Traumatic Synovitis, Capsulitis, and Osteoarthritis. *The Horse*, 27. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237779509_Current_Treatments_for_Traumatic_Synovitis_Capsulitis_and_Osteoarthritis
- McIlwraith, C. W., Frisbie, D.D., Kawcak, C.K. y van Weeren, R. (2016). *Joint Disease in the Horse*. Second edition. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Mocchi, M., Dotti, S., Del Bue, M., Villa, R., Bari, E., Perteghella, S.,...Grolli, S. (2020). Veterinary Regenerative Medicine for Musculoskeletal Disorders: Can Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Secretome Be the New Frontier? *Cells*, 9 (6), 14-53. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9061453>.
- Ortved, K. F. y Nixon, A.L. (2016). Cell-Based Cartilage Repair Strategies in the Horse. *The Veterinary Journal*, 208, 1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.027>.
- Pezzanite, L. M., Fortier, L.A., Antczak, D.F., Cassano, J.M., Brosnahan, M.M., Miller, D. y Schnabel, L.V. (2015). Equine Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Elicit Antibody Responses in Vivo. *Stem Cell Research & Therapy*, 6 (1), 54. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0053-x>.
- Pigott, J. H., Ishihara, A., Wellman, M.L., Russell, D.S. y Bertone, A.L. (2013). Investigation of the Immune Response to Autologous, Allogeneic, and Xenogeneic Mesenchymal Stem Cells after Intra-Articular Injection in Horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 156 (1-2), 99-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.09.003>.

- Ranera, B. (2012). *Células madre mesenquimales equinas: Obtención y análisis de sus propiedades in vitro* [Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza]. Recuperado de: <https://zaguan.unizar.es/record/7889/files/TESIS-2012-078.pdf>.
- Ribitsch, I., Burk, J., Dellling, U., Geißler, C., Gittel, C., Jülke, H. y Brehm, W. (2010). Basic Science and Clinical Application of Stem Cells in Veterinary Medicine. *Bioreactor Systems for Tissue Engineering II*, 219-63. doi: https://doi.org/10.1007/10_2010_66.
- Stewart, H. L. y Kawcak, C.E. (2018). The Importance of Subchondral Bone in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 178. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00178>.
- Williams, L. B., Koenig, J. B., Black, B., Gibson, T. W. G., Sharif, S. y Koch, T. G. (2016). Equine Allogeneic Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stromal Cells Reduce Synovial Fluid Nucleated Cell Count and Induce Mild Self-Limiting Inflammation When Evaluated in an Lipopolysaccharide Induced Synovitis Model. *Equine Veterinary Journal*, 48 (5), 619-25. doi: <https://doi.org/10.1111/evj.12477>.
- Zayed, M., Adair, S., Ursini, T., Schumacher, J., Misk, N. y Dhar, M. (2018). Concepts and Challenges in the Use of Mesenchymal Stem Cells as a Treatment for Cartilage Damage in the Horse. *Research in Veterinary Science* 118, 317-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.03.011>

8.- ANEXOS

ANEXO 01. Total de artículos científicos seleccionados

AUTOR/ES	TÍTULO	REVISTA CIENTÍFICA	TEMÁTICA	AÑO	PAÍS
Colbath et al., 2019	Allogeneic vs. autologous intra-articular mesenchymal stem cell injection within normal horses: Clinical and cytological comparisons suggest safety	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre las ventajas y desventajas de las MSCs	2019	Estados Unidos
Colbath et al., 2020	Mesenchymal stem cells for treatment of musculoskeletal disease in horses: Relative merits of allogeneic versus autologous stem cells	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo sobre conceptos generales de las MSCs	2020	Estados Unidos
Colbath et al., 2020	Single and repeated intra-articular injections in the tarsocrural joint with allogeneic and autologous equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells are safe, but did	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre las ventajas y	2020	Estados Unidos

	not reduce acute inflammation in an experimental interleukin-1 β model of synovitis		desventajas de las MSCs		
Fugazzola y Weeren, 2020	Surgical osteochondral defect repair in the horse—a matter of form or function?	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre el futuro de la investigación de las MSCs	2020	Estados Unidos
Edmonds et al., 2017	Influence of commonly used pharmaceutical agents on equine bone marrow-derived mesenchymal stem cell viability	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre la empleabilidad y uso de las MSCs	2017	Estados Unidos
Williams et al., 2015	Equine allogenic umbilical cord blood derived mesenchymal stromal cells reduce synovial fluid nucleated cell count and induce mild self-limiting	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2015	Estados Unidos

	inflammation when evaluated in a lipopolysaccharide induced synovitis model				
Kasashima et al., 2010	Optimisation of bone marrow aspiration from the equine sernum for the safe recovery of mesenchymal stem cells.	<i>Equine Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2010	Estados Unidos
Korchunjit et al., 2019	Characterization and Allogeneic Transplantation of Equine Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Collected From Cadavers.	<i>Journal of Equine Veterinary Science</i>	Artículo específico sobre la evolución de la OA con el uso de MSCS	2019	Reino Unido
Gugjoo et al., 2019	Equine Mesenchymal Stem Cells: Properties, Sources, Characterization, and Potential Therapeutic Applications	<i>Journal of Equine Veterinary Science</i>	Artículo sobre conceptos generales de las MSCs	2019	Reino Unido

lacono et al., 2015	Equine Bone Marrow and Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells: Cytofluorimetric Characterization, In Vitro Differentiation, and Clinical Application	<i>Journal of Equine Veterinary Science</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2015	Reino Unido
Bertoni et al., 2021	Evaluation of Allogeneic Bone-Marrow-Derived and Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells to Prevent the Development of Osteoarthritis in An Equine Model	<i>International journal of molecular Sciences</i>	Artículo específico sobre el futuro de la investigación de las MSCs	2021	Suiza
Andia y Maffulli, 2021	Mesenchymal stromal cell products for intra-articular knee injections for conservative management of osteoarthritis	<i>Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease</i>	Artículo sobre conceptos generales de las MSCs	2021	Estados Unidos

Barrachina et al., 2018	Assessment of effectiveness and safety of repeat administration of proinflammatory primed allogeneic mesenchymal stem cells in an equine model of chemically induced osteoarthritis	<i>BMC Veterinary Research</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2018	Reino Unido
Ardanaz et al., 2016	Inflammatory response to the administration of mesenchymal stem cells in an equine experimental model: effect of autologous, and single and repeat doses of pooled allogeneic cells in healthy joints	<i>BMC Veterinary Research</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2016	Reino Unido
Cockelaere et al., 2016	Cartilage defect repair in horses: Current strategies and recent developments in	<i>The Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre la empleabilidad de las MSCs	2016	Países Bajos

	regenerative medicine of the equine joint with emphasis on the surgical approach				
Ortved y Nixon, 2016	Cell-based cartilage repair strategies in the horse	<i>The Veterinary Journal</i>	Artículo específico sobre la empleabilidad de las MSCs	2016	Países Bajos
Goodrich y Nixon, 2006	Medical treatment of osteoarthritis in the horse	<i>The Veterinary Journal</i>	Artículo sobre conceptos generales de la OA equina y las MSCs	2006	Países Bajos
Garvican et al., 2016	Viability of equine mesenchymal stem cells during transport and implantation	<i>Stem Cell Research & Therapy</i>	Artículo sobre conceptos generales de las MSCs	2016	Reino Unido

Joswig et al., 2017	Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model	<i>Stem Cell Research & Therapy</i>	Artículo específico sobre las ventajas y desventajas de las MSCs	2017	Reino Unido
Cassano et al., 2018	Inflammatory licensed equine MSCs are chondroprotective and exhibit enhanced immunomodulation in an inflammatory environment	<i>Stem Cell Research & Therapy</i>	Artículo específico sobre la empleabilidad y uso de las MSCs	2018	Reino Unido
Pezzanite et al., 2015	Equine allogenic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells elicit antibody responses in vivo	<i>Stem Cell Research & Therapy</i>	Artículo específico sobre las ventajas y desventajas de las MSCs	2015	Reino Unido

Zayed et al., 2018	Concepts and challenges in the use of mesenchymal stem cells as a treatment for cartilage damage in the horse	<i>Research in Veterinary Science</i>	Artículo sobre conceptos generales de las MSCs	2018	Países Bajos
Mocchi et al., 2020	Veterinary Regenerative Medicine for Musculoskeletal Disorders: Can Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Secretome Be the New Frontier?	<i>Cells</i>	Artículos sobre conceptos generales de las MSCs	2020	Estados Unidos
Ribitsch et al., 2010	Basic Science and Clinical Application of Stem Cells in Veterinary Medicine	<i>Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology</i>	Artículos sobre conceptos generales de la OA equina y las MSCs	2010	Alemania

Abu-Seida, 2015	Regenerative Therapy for Equine Osteoarthritis.	<i>Asian Journal Of Animal And Veterinary Advances</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2015	Estados Unidos
Metzger y Distl, 2020	Genetics of Equine Orthopedic Disease.	<i>Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice</i>	Artículo específico sobre la OA equina	2020	Reino Unido
Ankrum et al., 2014	Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged	<i>Nature Biotechnology</i>	Artículo específico sobre las ventajas y desventajas de las MSCs	2014	Reino Unido
Carvalho et al., 2009	Isolation and immunophenotypic characterization of mesenchymal stem	<i>Veterinary Immunology and Immunopathology</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2009	Países Bajos

	cells derived from equine species adipose tissue.				
Pigott et al., 2013	Investigation of the immune response to autologous, allogeneic, and xenogeneic mesenchymal stem cells after intra-articular injection in horses	<i>Veterinary Immunology and Immunopathology</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2013	Países Bajos
Stewart y Kawcak, 2018	The importance of Subcondral Bone in the Pathophysiology of Osteoarthritis	<i>Frontiers in Veterinary Science</i>	Artículo específico sobre la OA equina	2018	Suiza
Meirelles et al., 2009	Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells	<i>Cytokine & Growth Factor Reviews</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2009	Reino Unido

Carmona y Giraldo-Murillo, 2007	Fisiopatología y tratamiento convencional de la Osteoartritis en el caballo	<i>Veterinaria y Zootecnia</i>	Artículo específico sobre la OA equina	2007	Chile
de Echevarría y García, 2014	Patologías articulares: manejo y prevención.	<i>Equidinamia</i>	Artículo específico sobre la OA equina	2014	España
McIlwraith et al., 2001	Current Treatments for Traumatic Synovitis, Capsulitis, and Osteoarthritis	<i>The Horse</i>	Artículo específico sobre la OA equina	2001	Estados Unidos
Larson, 2021.	Adipose-Derived Stem Cells: A Review	<i>The Horse</i>	Artículo específico sobre las MSCs	2021	Estados Unidos