

ENFERMEDAD DEGENERATIVA ARTICULAR EN CANINOS

JUAN DAVID PEÑUELA CORREA

1 088 283 187

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PEREIRA

2016

ENFERMEDAD DEGENERATIVA ARTICULAR EN CANINOS

JUAN DAVID PEÑUELA CORREA
1088283187

Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de Médico
Veterinario y Zootecnista

Director:
Juan Carlos González Corrales, Médico Veterinario Zootecnista
Doctorado en Ciencias Biomédicas

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
PEREIRA
2016

Página de aceptación

Trabajo de grado aprobado por:

Director:

Dr. Juan Carlos Gonzales

Jurado:

Dr.

Fecha:

29 enero 2016

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres por su apoyo incondicional y ejemplo de vida, a mi familia en general quienes confiaron en mí para alcanzar este logro, a la universidad por la enseñanza que me ha brindado como futuro médico veterinario zootecnista. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer principalmente a quienes hicieron posibles el desarrollo de este trabajo:

A Dios por haberme guiado y mostrado su inmenso amor, aun en mis momentos de debilidad.

A mi padre Héctor Fabio Peñuela Pedreros, a mi madre Diana María Correa Valencia, mi hermano Luis Felipe Peñuela Correa y toda nuestra familia por su inmenso cariño y gran apoyo. En especial a mis abuelos Pánfilo Peñuela y Hernán Correa que desde la eternidad seguirán siendo mi ejemplo a seguir.

Al doctor Juan Carlos González Corrales, por el apoyo brindado durante este proceso, gracias a él como tutor se hizo posible el desarrollo de este trabajo.

Al programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia y en conjunto a la universidad Tecnológica de Pereira por ser fuente de desarrollo académico y personal durante este tiempo.

TABLA DE CONTENIDO

| CONTENIDO | PAGINAS |
|-------------------------------------|----------------|
| RESUMEN..... | 7 |
| INTRODUCCION | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 10 |
| JUSTIFICACION | 11 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 12 |
| MATERIALES Y METODOS | 13 |
| MARCO DE REFERENCIAL | 14 |
| DEFINICION | 14 |
| FISIOPATOLOGIA..... | 15 |
| MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA OA | 18 |
| DIAGNOSTICO..... | 22 |
| RADIOLOGIA Y ESCALA "BIOARTH"..... | 23 |
| USO DE BIOMARCADORES..... | 27 |
| TRATAMIENTO..... | 29 |
| ENFOQUE FARMACOLOGICO | 30 |
| ENFOQUE NO FARMACOLOGICO | 33 |
| TERAPIAS REGENERATIVAS..... | 36 |
| CONCLUSIONES..... | 43 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 44 |

RESUMEN

La Enfermedad Degenerativa Articular es también conocida como osteoartritis se presenta en todos los mamíferos donde se incluye la especie canina, con un origen multifactorial. La cual se caracteriza por ser una enfermedad de manifestación dolorosa, progresiva y limitante en perros mayores de un año. Tradicionalmente su diagnóstico se ha basado en el examen clínico y el uso de la radiología como ayuda diagnóstica. Así mismo su tratamiento está enfocado en controlar el dolor donde se deja de lado el proceso degenerativo que afecta el cartílago articular. El propósito del presente texto monográfico es dar a conocer la enfermedad degenerativa articular, donde se abordara su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento mediante la revisión de la bibliografía disponible. El cual aporta, un panorama sobre nuevos enfoques actuales en cuanto al uso de herramientas que permitan realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, al igual que el uso de diferentes medios terapéuticos que no dependan tanto del uso de analgésicos antiinflamatorios para controlar el dolor y mejorar la movilidad, sino de terapias que permitan la regeneración de la articulación, en especial la articulación como tal. Como lo es el uso de células madre entre otros, que según los artículos citados demuestran ese panorama exitoso aunque aun falte mucho por investigar.

Palabras claves: Enfermedad degenerativa articular, osteoartritis, osteoartritis en perros, células madre en enfermedad degenerativa, ingeniería de tejidos.

ABSTRACT

The degenerative joint disease is also known as osteoarthritis occurs in mammals including the canine species, with a multifactorial origin. which it is characterized by a painful disease, progressive and limiting in dogs older than one year. Traditionally the diagnosis was based on clinical examination and use of radiology to help diagnose. Likewise, treatment focuses on controlling pain leaving aside the degenerative process that affects articular cartilage. The purpose of this monograph is to present text degenerative joint disease as such including its pathophysiology, diagnosis and treatment by reviewing the available literature. Thus providing a current overview of new approaches to the use of tools to make an early diagnosis of the disease, as well as the use of different therapeutic methods that do not depend so much on the use of anti-inflammatory analgesics to control pain and improve mobility, but therapies that allow the regeneration of the joint, especially the joint as such. As is the use of stem cells among others, according to the articles cited show that successful scenario even though lacking much research.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis in dogs, degenerative joint disease, tissue engineering, stem cells degenerative disease.

INTRODUCCION

Claramente en la actualidad las terapias regenerativas poseen una posición promisorias, esto se sustenta en la bibliografía investigada y disponible, donde los resultados han sido esperanzadores para el manejo terapéutico de la osteoartritis. La cual presenta como característica principal la degeneración progresiva del cartílago articular.

Es por esto que otro punto toma importancia en la enfermedad, y lo es su diagnóstico. Ya que clásicamente se ha basado en la sintomatología clínica y se ha asociado como un problema normal del envejecimiento, y cuando se usan herramientas diagnósticas como lo es la radiología nos estaría indicando el proceso como tal de la enfermedad, pero en ese momento ya ha ocurrido un considerable progreso de la misma. Dando como resultado la necesidad del uso de ayudas diagnósticas que permitan identificar el proceso de una forma más temprana para iniciar terapias que disminuyan o eliminen la degradación como tal. Y esto se resuelve básicamente con el uso de biomarcadores los cuales tienen una considerable aceptación en la medicina humana e diferentes especialidades pero que aún tiene mucho camino por recorrer en la medicina veterinaria

Es aquí donde toma relevancia este texto monográfico ya que aporta un panorama en cuanto al uso de células madre y la ingeniería de tejidos como la solución más viable para revertir los efectos invalidantes sobre la calidad de vida del paciente al igual que en su articulación. Ya que en la actualidad por motivos económicos y de desconocimiento la osteoartritis se trata desde un punto de vista sintomatológico, donde se busca la eliminación del dolor y recuperar su movilidad, pero donde desgraciadamente se deja de lado el proceso más importante en esta enfermedad el cual es la degeneración progresiva del cartílago.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los caninos con animales que han venido ganando importancia como animales de compañía. Estos al igual que los humanos y otras especies sufren enfermedades de diferentes tipos, las cuales afectan todo tipo de sistemas orgánicos, dentro de los sistemas afectados se encuentra el musculo esquelético. Dentro de este encontramos desde fracturas y rupturas de ligamentos hasta enfermedades articulares degenerativas. En la actualidad es considerable la población canina que presenta enfermedad degenerativa articular y sobre ese aspecto es poca la literatura disponible y actualizada. Así mismo en el sector se habla muy poco de esta patología, por lo tanto su diagnostico, prevención y tratamiento son muy limitados, sin contar con el manejo que se le ha dado por mucho tiempo. En el cual se utilizan terapias con anti inflamatorios no esteroideos que eliminan el dolor pero no el proceso degenerativo como tal. Sin embargo, en la actualidad a nivel mundial hay un interés creciente con respecto al uso de nuevos medios diagnósticos y otras terapias que desarrollan la regeneración de los tejidos.

JUSTIFICACION

El presente trabajo monográfico busca aportar tanto al estudiante de medicina veterinaria como al profesional un conocimiento amplio sobre nuevos avances en cuanto al diagnóstico como el tratamiento de la enfermedad degenerativa articular en caninos. Incluyendo el uso de biomarcadores de la inflamación como ayuda diagnóstica. Así como terapias con células madre entre otros.

Es importante tener en cuenta que esta patología reduce la calidad de vida del paciente y existe la posibilidad de presentarse otra enfermedad concomitante por lo cual el propietario en algunos casos considera la eutanasia como una solución, donde no se considera que actualmente existen diferentes opciones para controlar el dolor del paciente y mejorar su calidad de vida (1). Finalmente la elaboración de este texto monográfico resulta en aporte valioso para la comunidad tanto estudiantil como profesional ya que proporciona nuevas perspectivas en cuanto a un diagnóstico y tratamiento integral de la presente patología.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un texto monográfico sobre Enfermedad Degenerativa Articular en caninos, mediante la recopilación de literatura disponible en bases de datos.

MATERIALES Y METODOS

Para la realización del presente texto monográfico la selección y recopilación de la información se llevo a cabo mediante la utilización y revisión de bases de datos suscritas a la Universidad Tecnológica de Pereira (UTP), como lo son: Science Direct, Scopus, Pubmed, Scielo; Sobre la enfermedad degenerativa articular en caninos más conocida como osteoartritis.

La información recolectada de estos motores de búsqueda se realizo con un criterio de selección de básicamente diez años de antigüedad. Donde han sido utilizadas palabras claves como: osteoarthritis, osteoarthritis in dogs, degenerative joint disease, tissue engineering, stem cells degenerative disease. Posteriormente se obtuvo una revisión bibliográfica completa relacionada con la enfermedad degenerativa articular, abarcado nuevas perspectivas en cuanto a su etiología, fisiopatología, técnicas de diagnostico al igual que tratamientos actuales. Así mismo para la realización de la monografía se utilizaron operadores lógicos como AND, OR, NOT.

En la parte de documentación, se tuvo en cuenta las normas NTC-1486, para presentación de documentos escritos, NTC-1000 para nomenclatura, definiciones y símbolos de las unidades del Sistema Internacional y las normas Vancouver para citación y elaboración de referencias bibliográficas consultadas en la elaboración del proyecto.

MARCO DE REFERENCIAL

DEFINICION

La enfermedad degenerativa articular (DJD en ingles) es un proceso que se presenta de forma común en mamíferos entre ellos las especies canina y humana, también es conocido como Osteoartritis (OA), y en esta se observa la presencia de dolor y disfunción de la articulación donde depende de la severidad y el curso de la enfermedad (1), OA es una enfermedad lenta y progresiva de las articulaciones sinoviales y se caracteriza por un desequilibrio entre la síntesis y la degeneración de los componentes del cartílago articular, lo que conduce posteriormente a la destrucción del cartílago articular, la remodelación del hueso subcondral, formación de osteofitos, y diferentes grados de sinovitis (3).

Se estima que esta enfermedad degenerativa de las articulaciones afecta aproximadamente al 20% de la población canina de más de 1 año de edad (4) y en humanos este desorden crónico musculoesquelético es la principal causa de discapacidad en adultos mayores, aproximadamente la padecen 43 millones de personas en estados unidos y cerca del 15% de la población mundial, donde ocasiona un gran impacto en los costos para el cuidado de la salud (5).

ETIOLOGIA

La rotura del ligamento cruzado anterior es una de las lesiones más comunes en caninos y es una de las principales causas para que se dé la presentación de osteoartritis en la articulación de la rodilla.(6)(3)

Normalmente este proceso es considerado como una patología completa de la articulación, y su etiología es multifactorial; donde se incluye también el estrés

mecánico, la alteración ligamentosa como se hablo anteriormente respecto a la ruptura de ligamento, degradación del cartílago articular, cambios en el hueso subcondral y alteraciones subcondrales; además, la inflamación sinovial en diferentes grados tiene una alta importancia en la (EDA) (5).

Al igual que en el perro, en humanos la etiología es multifactorial dándose factores biomecánicos nutricionales, locales y sistémicos de los cuales se asocia la edad, sexo, susceptibilidad racial y genética, densidad ósea y niveles de estrógenos. La historia clínica pacientes con enfermedad degenerativa articular puede indicar la presentación previa de traumatismos (Fractura intra-articular, lesión ligamentosa, dislocación), enfermedad osteocondral (osteocondrosis, proceso anconeo no consolidado, fragmentación apófisis coronoide) o deformidad congénita (luxación de la rotula o displasia de cadera)(2).

Al presentarse cambios en cualquiera de los componentes del cartílago ocurrirá un efecto negativo sobre el fluido sinovial, así como en la estructura y composición de la matriz extracelular, presentándose una alteración en el funcionamiento normal de la articulación. (7)

FISIOPATOLOGIA

Clásicamente la OA era considerada como un proceso netamente mecánico, por lo tanto se le daba principal importancia a las sobrecargas articulares relacionadas con alteraciones de eje, lesiones traumáticas, inestabilidad ligamentaria. Sin embargo la OA actualmente se considera como una enfermedad multifactorial , es decir que se caracteriza por presentar diferentes causantes que conllevan a la degradación, resultando necesario tocar varios

aspectos de la enfermedad que generan las diferentes alteraciones en la fisiología normal del cartílago. Aunque las características que presenta el cartílago permite cambios articulares debido a fuerzas de movimiento y la carga mecánica, se ve limitada en cuanto a la presencia de fuerzas estáticas prolongadas o de movimientos de estres constantes que se dé en las articulaciones, lo cual genera un desbalance entre la producción de matriz y catabolismo articular, al igual que una respuesta de la membrana sinovial y del hueso subcondral. (8)(9)(10)

El cartílago tradicionalmente cumple un papel importante en el estudio de la osteoartritis debido a la cantidad de procesos biológicos que ocurren y la destrucción que se observa en el mismo. Dentro de estos eventos producidos en el cartílago y que son claves observamos la aparición de un desequilibrio metabólico e indicadores de degradación que son promovidos por mediadores de inflamación (11).

La osteoartritis presenta un origen mecánico y se encuentra mediada químicamente, con procesos de reparación endógena que pueden resultar aberrantes, en este caso es necesario que se presente una síntesis adecuada de la matriz extracelular. así mismo es importante que se dé un catabolismo ordenado y programado de la matriz, por lo tanto en una articulación normal no se puede dar este círculo vicioso entre los dos procesos de reparación ya que se debe presentar un balance entre síntesis y catabolismo.(12) Por tal motivo si el proceso de síntesis se ve alterado el cartílago perderá su resistencia y sus características funcionales, y en caso contrario se tornara hipertrófico, lo que da lugar a la posible formación de osteofitos. Por otra parte aunque los cambios degenerativos se observan principalmente sobre el cartílago articular, toda la articulación se encuentra comprometida, incluyendose huesos, membrana sinovial, músculos, nervios, y ligamentos. Por lo tanto la osteoartritis es una enfermedad completa de la articulación. (13)

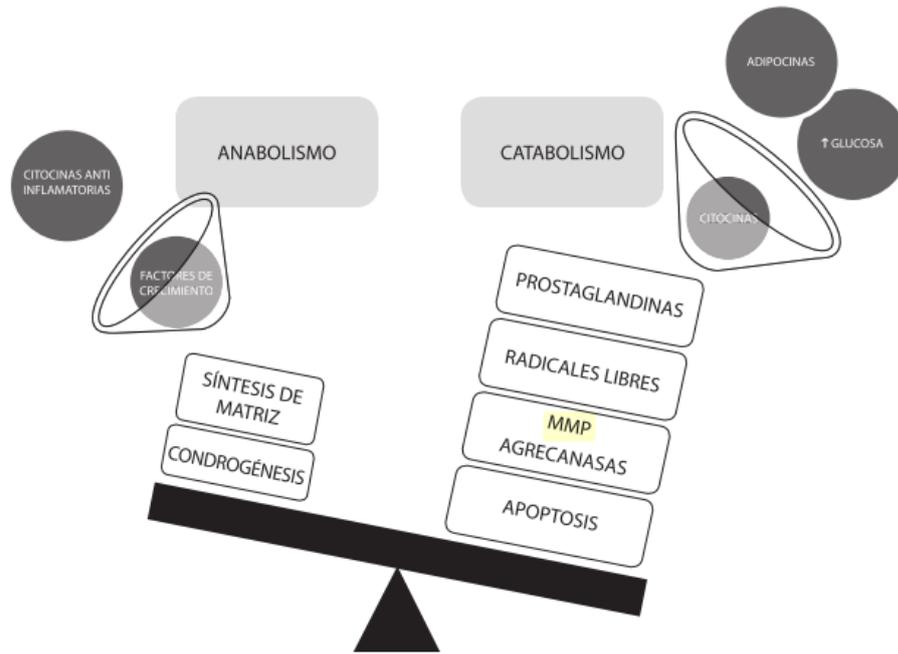


Imagen N° 1: Esquema general del desequilibrio entre el metabolismo de la matriz durante el proceso fisiopatológico de la OA y los mecanismos implicados que ocasionan el predominio del catabolismo (14)

Observar depósitos de fibras de colágeno y proteoglicanos en cúmulos desordenados indica la producción exagerada de estas moléculas como respuesta reparadora a la aumentada destrucción en las etapas tempranas de la enfermedad. Una producción alta de matriz, un aumento en el número de células en las capas profundas del tejido y la una liberación aumentada de factores de crecimiento de forma local surgen como respuesta a la alteración de la matriz extracelular y el mal funcionamiento de los condrocitos. (15)

Sin embargo esto implica una improductiva respuesta porque los condrocitos presentes características típicas de células inmaduras. Así mismo, cartílagos inmaduros, por lo cual estos resultan inadecuados para soportar las funciones de una articulación madura o adulta. (16)

Al ser una respuesta deficiente para compensar los daños articulares resulta en el causante para la presentación de osteofitos e invasión de cartílago calcificado dentro del cartílago normal. Igualmente estos mecanismos después de un tiempo dejan de funcionar y se obtiene como resultado el permanente catabolismo articular. (17)

De esta forma, desde una vista macro cuando se altera la matriz articular esta disminuye su capacidad de retención de agua, lo que ocasiona la pérdida de resistencia y elasticidad del tejido frente a la compresión lo que acentúa el daño en tejidos periféricos. Y producto de poseer una baja tasa en el recambio celular y la pobre capacidad del cartílago para repararse este no logra compensar el daño generado donde finalmente se manifiesta el proceso de osteoartritis 16 17

MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA OA

La degradación que caracteriza esta enfermedad y la síntesis de compuestos de la matriz del cartílago, se encuentran relacionadas con la liberación de mediadores por parte de sinoviocitos y condrocitos como lo son: (13,18,19)

- **Proteasas**
 - Colagenasas
 - Estromelisininas
 - Agrecanasas

- **Citocinas pro-inflamatorias**
 - Interleucina 1 alfa y beta (IL- 1 α , IL - 1 β)
 - Interleucina 8 (IL-8)
 - Interleucina 17 (IL-17)
 - Interleucina 18 (IL-18)
 - Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

- **Citocinas quimiotácticas**
 - Proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1)
 - CCL5 (RANTES)

- **Citocinas antiinflamatorias y antagonistas**
 - Interleucina 4 (IL-4)
 - Interleucina 10 (IL-10)
 - Interleucina 13 (IL-13)

- **Adipocinas**
 - Leptina,
 - Resistina,
 - Adiponectina

- **Factores de crecimiento**
 - Factor de crecimiento transformador beta (TGFb)

- **Radicales libres (óxido nítrico)**

- **Mediadores lipídicos**
 - Prostaglandina E2 (PGE2)
 - Leucotrieno B4 (LTB4).

Las citocinas son pequeñas proteínas degradativas secretadas por la célula glial del sistema nervioso y por células del sistema inmune, se encuentran al interior de los condrocitos aunque se encuentran normalmente inactivas o se originan como respuesta a la injuria, estas a su vez estimulan aun más la producción y liberación de enzimas de degradación por parte de sinoviocitos y condrocitos, como las proteasas en este caso las metaloproteinasas de matriz sintetizadas por los distintos tipos de células que se encuentran en la

articulación con OA, además estas células sintetizan mediadores como IL-1 y TNF α que inducen aun mas las MMP de forma autocrina y paracrina. (20) dentro de ellas se encuentran MMP-1, MMP-8 y MMP-13 (16) Las cuales rompen las fibras de colágeno convirtiéndolos en fragmentos degradados que son sustratos de las gelatinasas encargas de degradarlos. (12) Por tal motivo las metaloproteinasas se consideran como la principal molécula proteolítica responsable de la degradación del cartílago articular, mientras que la estromelisinina (MMP-3) puede actuar sobre colágeno tipo II y IX, pero principalmente lo hace sobre la proteína central del agregano el cual rodea el cartílago y ayuda a soportar las fuerzas de presión. Las agreganasas al hacer parte igualmente en la degradación tienen la función de romper sitios específicos de la molécula de proteoglicanos y del hialuronato. Al igual que lo hacen las metaloproteinasas. (13,21–23)

En la OA actúan citocinas proinflamatorias como la IL-1 la cual se considera la principal molécula de este tipo implicada en la degradación de la matriz extracelular del cartílago ya que induce la síntesis de metaloproteinasas e inhibe la actividad anabólica del cartílago. Esta se encuentra de forma elevada en el líquido sinovial, su síntesis esta mediada por el cartílago y producida de forma primaria por parte de macrófagos, monocitos, células no inflamatorias como los fibroblastos presentes en la membrana sinovial y células endoteliales activadas durante la lesión celular. Así mismo, cuenta con receptores (IL-1RI, IL-1RII) los cuales median la activación biológica de las IL-1. (20)(24)

El factor de necrosis tumoral (TNF α) interviene de forma similar a la IL-1 ya que esta estimula la producción de metaloproteinasas e inhibe la producción de proteoglicanos. esta citocina actúa de forma sinérgica con la IL-1, ya que TNF α se encarga básicamente liderar la inflamación aguda y la IL-1 mantiene la inflamación y erosión del cartílago.(18)

Otras citocinas que son importantes en la degradación articular y efecto catabólico sobre el condrocito son la IL-17 y la IL-18. Estas dos aumentan la expresión de IL-1 en condrocitos y estimulan la producción de la forma inducible de la NO sintasa (iNOS), COX-2 y metaloproteinasas. (25)

Aunque la IL-1 es responsable en gran medida de la destrucción y es un mediador pro inflamatorio esta puede ser modulada por el receptor antagónico de la IL-1 y el tejido sinovial en la OA expresa gran cantidad del gen y la proteína para este antagonista como respuesta. Por lo tanto la membrana sinovial en la OA es capaz de sintetizar IL-4, IL-10 e IL-13, las cuales son citocina anti inflamatorias. Donde se ocasiona así la producción de IL-1, TNF α , metaloproteinasas y PGE2. Este tejido tiene igualmente la capacidad de sintetizar IL-6 la cual actúa como *feedback* negativo. (18)

Al producirse estos efectos negativos el hueso subcondral reemplaza el cartílago hialino por fibrocartílago, este se encuentran compuesto por cartílago tipo 1, lo cual ocasiona una deficiente capacidad mecánica. (26) al mismo tiempo se ocasiona un proceso hipertrófico del hueso subcondral, caracterizado por una angiogénesis y la penetración de los neovasos en la capa profunda del cartílago articular y apoptosis condral seguido por la mineralización de la matriz extracelular, lo que se aprecia clínicamente con la formación de osteofitos que parecen ser un intento de reparación a la presión mecánica al hueso subcondral, sin embargo se presentan dudas por que existen articulaciones que no soportan cargas y aun así se observa la formación de osteofitos; también se observa disminución del espacio articular.(27) Microscópicamente se observan roturas, fisuras y pérdida de la matriz extracelular, por lo tanto en etapas más tardías se observa el hueso subcondral.

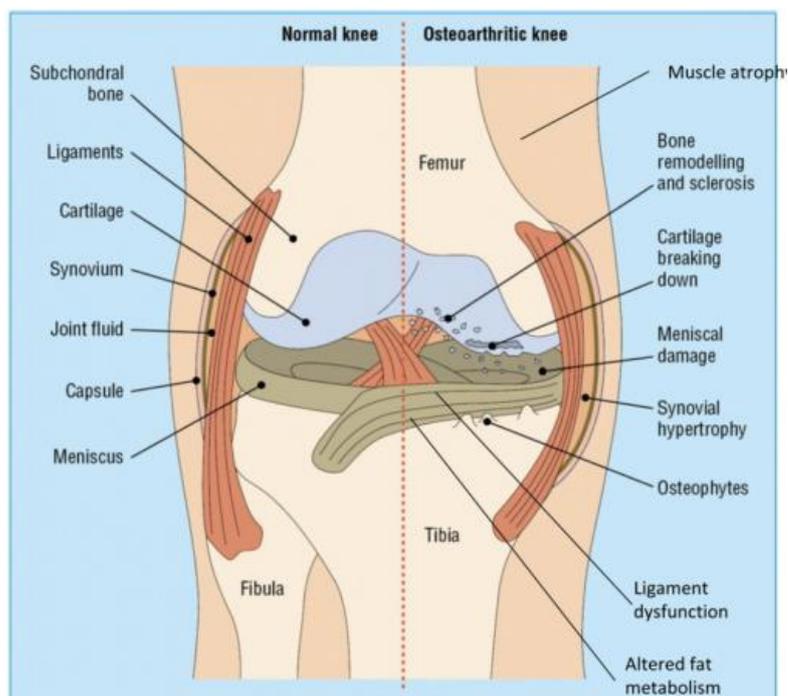


Imagen N° 2: Esquema de la articulación de la rodilla que representa los tejidos de las articulaciones sinoviales afectadas en la OA. De acuerdo con la teoría que la OA es una enfermedad de toda la articulación sinovial (28)

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad la membrana sinovial toma un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad ya que incluso en etapas tempranas del proceso osteoartirco promueve la expresión de citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas. Por lo tanto resulta lógico que la sinovitis pueda conllevar a la destrucción progresiva del cartílago articular adyacente

DIAGNOSTICO

La enfermedad articular degenerativa es un proceso que se observa de forma común en paciente adultos donde resulta habitual que se pase por alto esta afección y sea considerado como un proceso inherente al envejecimiento. Por tal motivo resulta indispensable la estandarización de exámenes médicos

semestrales o anuales para detectar de manera temprana la enfermedad e instaurar un tratamiento.

RADIOLOGIA Y ESCALA "BIOARTH"

El uso de la radiología como ayuda diagnóstica es el sistema más utilizado en la práctica veterinaria para observar cambios degenerativos en la articulación, no en vano ha sido utilizada desde los años 50s como herramienta para el diagnóstico, evaluación y seguimiento de la enfermedad articular. Aun así, esta herramienta indica características radiográficas que resultan inespecíficas. Sin embargo el uso del estudio radiográfico comprende una herramienta que no puede faltar como ayuda clínica. (29) Una forma de diagnosticar la enfermedad a partir de la radiología es mediante el uso de escalas de valoración de Osteoartritis las cuales se están utilizando en la medicina humana desde hace varios años, esto gracias a la utilidad que presenta esta herramienta para clasificar el grado de severidad de los signos radiológicos, lo que permite evaluar la progresión de la enfermedad en el tiempo. Todo esto permite sistematizar la lectura radiográfica y cuantificar las lesiones encontradas.(30)

En 2006 Sánchez, et al. Desarrollaron una escala de valoración del grado de osteoartritis llamada "Escala Bioarth", creada con la intención de satisfacer una necesidad en la medicina veterinaria en cuanto al uso de una escala que pudiera valorar y cuantificar de forma ordenada los diferentes cambios radiológicos presentes en la enfermedad especialmente en codo y rodilla. Ya que a pesar de existir diferentes escalas ninguna ha demostrado de forma clara su utilidad frente a las otras. (30) aunque los cambios radiológicos en ocasiones no corresponden con los signos clínicos es recomendable una valoración física completa de la funcionalidad articular y el uso de las diferentes ayudas diagnósticas disponibles.(31)

El sistema Bioarth valora los signos radiológicos principales de la osteoartritis, en las primeras fases de la enfermedad se observan alteraciones mínimas y a medida que avanza la enfermedad, se van produciendo cambios en la articulación de distintos tipos. Como lo son:(30)

- **Osteofitos:** Estos son neoformaciones óseas en los márgenes articulares
- **Esclerosis subcondral:** Aumento de la densidad ósea del hueso subyacente al cartílago articular, dada por una respuesta reactiva del hueso.
- **Colapso articular:** reducción del espacio articular. Provocado por un adelgazamiento de los cartílagos que conforman la articulación. Suele aparecer en procesos muy severos y no siempre se observa radiológicamente, a menos que la proyección se realice en estado de carga.
- **Quistes subcondrales:** visibles en estados muy tardíos. Llamados también Geodas, suelen ser múltiples, piriformes y de diferentes tamaños, (2 - 20 mm de diámetro).

En la articulación, se delimitan áreas numeradas consecutivamente y coloreadas de forma diferente. Se puntúa sobre dos proyecciones distintas de una misma articulación. Los valores de puntuación van de 0 – 3 dependiendo de los signos de OA. La determinación del grado de OA resulta de la suma de la puntuación dada a cada una de las zonas anatómicas con una puntuación de máximo 30 puntos, dividiéndose en 4 grupos: 1) sin signos radiológicos: 0-2 puntos; 2) OA leve: 3-9 puntos; 3) OA moderada: 10-18 puntos 4) OA severa: mayor a 18 puntos.

La valoración radiológica establece los siguientes puntajes: (0): Sin signos radiológicos de OA. (1): Ligera esclerosis subcondral. Presencia de leves irregularidades en la superficie articular menor a 1 mm. (2): Esclerosis subcondral más intensa y extensa, y presencia moderada de osteofitos, entre 1

mm y 3 mm. (3): Esclerosis severa. Osteofitos abundantes o mayores de 3 mm y posibilidad de aparición de quistes subcondrales.

Las siguientes imágenes proporcionan un ejemplo de la valoración y puntuación radiológica, así como el grado de OA que se le adjudica:

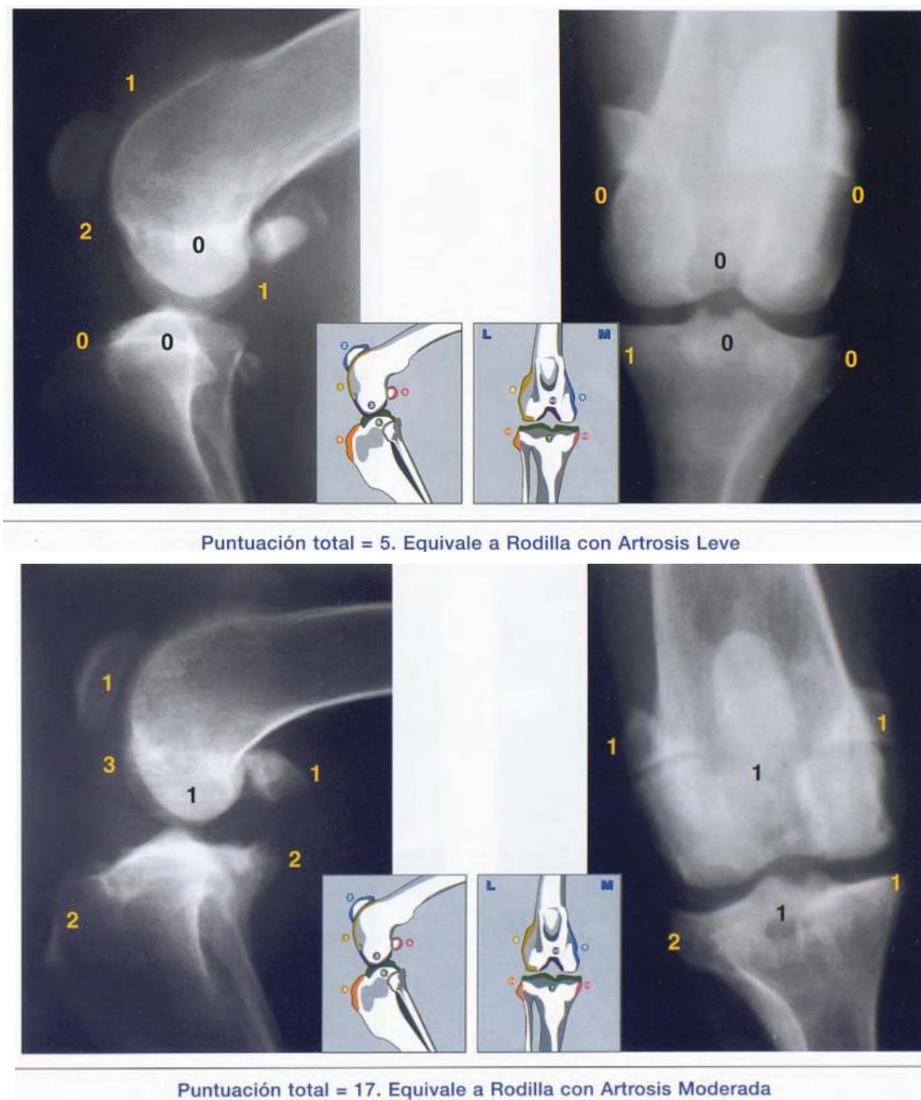
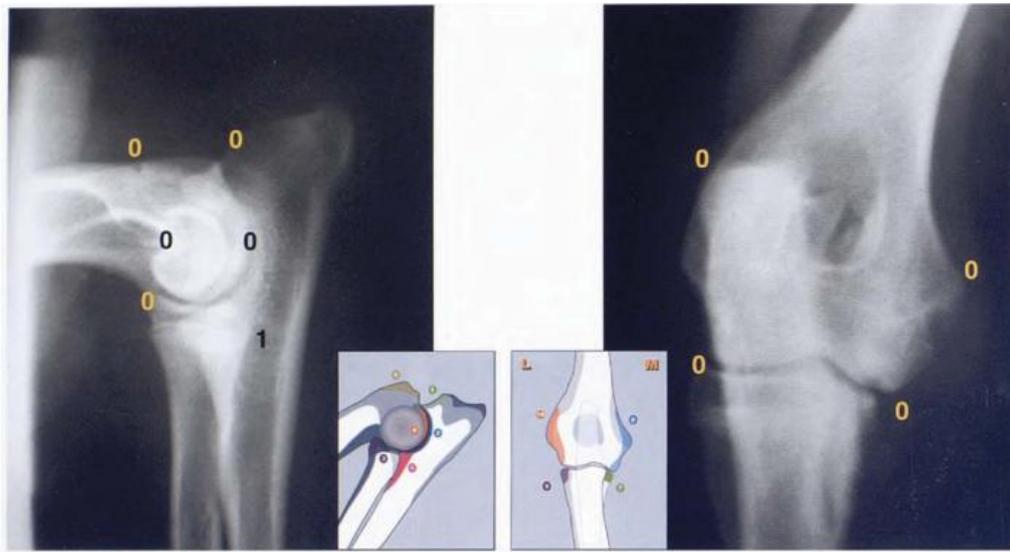
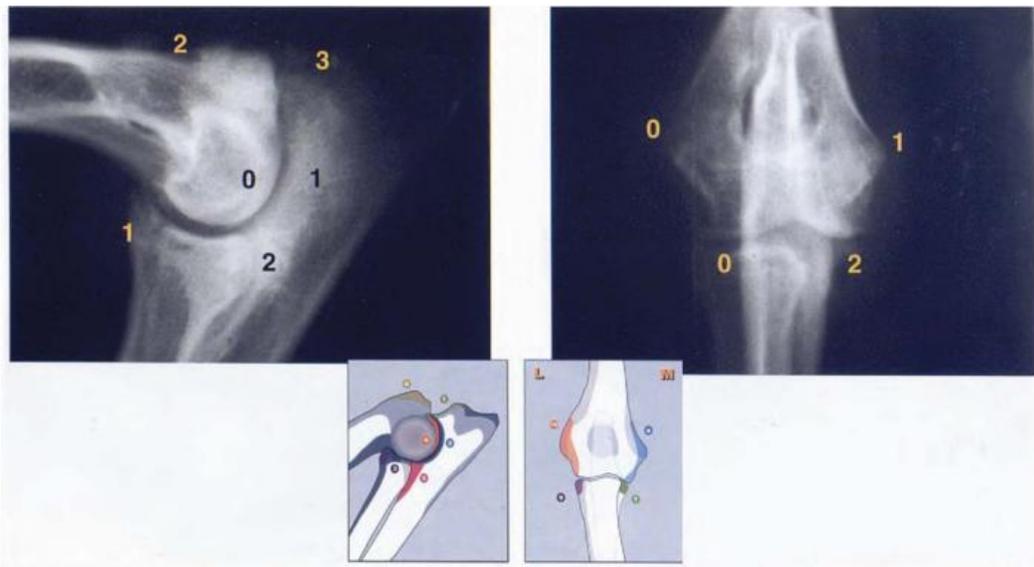


Imagen N° 3: Ejemplo del sistema de puntuación en la articulación de la rodilla(30)



Puntuación total = 1. Equivale a Codo sin evidencia de Artrosis



Puntuación total = 12. Equivale a Codo con Artrosis Moderada

Imagen N° 4: Ejemplo del sistema de puntuación en la articulación del codo(30)

Esta escala es útil para evaluar los signos radiológicos pero de debe tener en cuenta otras manifestaciones de OA como lo son engrosamiento de la capsula articular, presencia de derrame articular, dolor, perdida de movilidad entre otros.

Así como el uso de más herramientas que permitan conocer la funcionalidad de la articulación y su estado real.

USO DE BIOMARCADORES

Tradicionalmente observar una disminución en el espacio articular mediante el estudio radiográfico es considerado una “regla de oro”, además de observarse la pérdida de cartílago y clínicamente síntomas como dolor pérdida funcional.(10) No obstante, cuando ya ha ocurrido una degradación considerable del cartílago, este se puede observar radiográficamente, y es importante tener en cuenta en este caso que la enfermedad en un principio puede permanecer de forma latente y asintomática durante un largo tiempo incluso años. Por lo tanto esta “regla de oro” resulta insuficiente para el diagnóstico adecuado de la enfermedad ya que proporciona un panorama tardío de la misma. Por tal motivo, se convierte en necesidad la implementación de pruebas que faciliten el diagnóstico y la terapia precoz de la enfermedad, donde se beneficia el uso de biomarcadores ya que la mayoría de los estudios realizados se han enfocado en las etapas tardías de la enfermedad en humanos y modelos animales. (32,33)

Los *biomarcadores* se definen como “aquella característica que se mide y se evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”.(34) Los marcadores bioquímicos se pueden medir mediante muestras de orina, sangre o líquido sinovial donde se logra reflejar cambios cuantitativos y dinámicos en la fisiología articular. Por consiguiente se obtiene una idea de la progresión de la enfermedad. Si se ve desde el punto de vista de la OA un marcador bioquímico puede ser una molécula efectora del daño articular. (35)

A pesar de la diversa investigación en biomarcadores para osteoartritis, ningún biomarcador se destaca como el estándar o está suficientemente validado y reconocido por su uso sistemático. (36,37)

La velocidad de degradación del cartílago y la posterior progresión a OA es considerablemente más rápida en un modelo experimental que la que es producida como enfermedad natural, lo que lleva a la producción más temprana de los niveles máximos de biomarcadores, lo que ocasiona mayores concentraciones. Por tal motivo se puede explicar el desacuerdo entre los resultados que surgen de los estudios experimentales y los estudios relacionados con biomarcadores en poblaciones con enfermedad natural.

Se han desarrollado una variedad de métodos para cuantificar la destrucción del colágeno y la reparación del cartílago. Sin embargo, aunque estos métodos proporcionan información importante sobre los mecanismos de la enfermedad en la OA, quedan muchas preguntas sin respuesta.

Dentro de los biomarcadores que pueden ser utilizados en la OA canina, se encuentra la proteína c reactiva la cual es una de las varias proteínas de fase aguda que pueden ser utilizadas para evaluar la respuesta sistémica frente a inflamación trauma o infección. (38) Dos moléculas que han sido estudiadas de forma amplia como biomarcadores de enfermedad artrítica han sido la proteína c reactiva (PCR) aunque en la práctica de la medicina veterinaria no se utilice de forma rutinaria, (39) al igual que la proteína amiloidea A (PAA).(40) habitualmente estas proteínas son medidas en el suero y como la presentación de estas moléculas se en respuesta a citocina pro inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF liberadas en el proceso de enfermedad son consideradas como indicadores muy sensibles a la inflamación, pero carecen de especificidad el cual es un problema común en el uso de biomarcadores.(41) Y estos pueden

ser usados también para monitorear la respuesta terapéutica. Buch et al. (2005) estudió la PCR como un predictor de la respuesta a la terapia implementada en pacientes con artritis reumatoide, donde presentó reducciones en los niveles de PCR después de la terapia dentro de los 12 – 24 semanas en más del 50% de los pacientes.(42)

Se han encontrado niveles moderadamente altos de PCR en pacientes humanos con artrosis asociándose a la progresión de la enfermedad. Además está asociada con la severidad del dolor en la OA humana.(43,44)

Los estudios que analizan la favorabilidad en el uso de PCR como biomarcadores de la enfermedad primaria son pocos, y aunque existen diferencias dentro de las especies en cuanto a que biomarcador es más relevante para medir, se acepta la PCR como el más útil en el perro, lo mismo ocurre en el humano.(45)

Se debe tener presente que los cambios de PCR ocurren de una manera aguda, donde alcanza su nivel máximo alrededor de 48 horas post estímulo, manteniéndose durante la presencia del estímulo. Por lo tanto, la PCR se convierte en un marcador útil para evaluar enfermedades crónicas como la OA.(46)

TRATAMIENTO

La OA al ser una enfermedad degenerativa es importante que los propietarios de las mascotas tengan claro que se trata de un proceso de patológico de por

vida y no tiene una cura. Esta enfermedad siempre se ha considerado desde una vista superficial como un proceso articular que se asocia con el dolor y la disfunción pero al implementar un tratamiento se deben tener presente una serie de factores bioquímicos y físicos. Debido a que no se ha implementado o no existe un tratamiento específico que sea efectivo resulta en el santo grial de la OA.(47).

El manejo de la enfermedad considera diferentes puntos clave que incluyen el dolor, protección de la articulación y la movilidad del paciente. Al igual que factores importantes como el compromiso de los propietarios con la terapia y la accesibilidad frente a recursos.(1) Por lo tanto el manejo de la enfermedad se da desde un enfoque multimodal el cual sugieren la utilización enfoques Farmacéuticos (Antiinflamatorios no esteroideos, condroprotectores, entre otros) y no farmacéuticos (Control del peso, uso del ejercicio, uso de terapia física. Entre otros).(13)(48)

ENFOQUE FARMACOLOGICO

MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son el tratamiento más recomendado con frecuencia para la OA. La popularidad de esta clase de fármacos es típicamente atribuye a la eficacia de los AINEs para paliar los síntomas dolorosos asociados con OA y su relativa facilidad de administración. Dentro de estos fármacos se encuentran diferentes tipos de AINEs. Como lo son: Meloxicam, carprofeno, etodolac, deracoxib, firocoxib, entre otros.(49)

Indiscutidamente los AINES son eficaces en el alivio del dolor al compararse con la administración de placebos. aunque no se encuentran diferencias

significativas entre ellos.(50) Aunque otros autores sugieren que existe una diferencia con respecto a la calidad del analgésico. (51) Por lo tanto, resulta favorable tener presente lo anterior, ya que al elegir un fármaco en especial se deben considerar factores como: conveniencia de la dosificación, la formulación del producto, el riesgo de efectos secundarios, problemas de comercialización, el costo.

Carprofeno

El carprofeno fue el primer AINEs aprobado para ser usado en caninos. Aragon, et al. (52) evaluaron cinco ensayos clínicos que evaluaban el carprofeno sobre los síntomas clínicos de la OA. Donde concluyeron que la relación entre el uso del medicamento y el confort del animal era positiva por lo que su uso es científicamente válido.

La dosis recomendada del carprofeno es de 2,2 mg/kg administrado dos veces al día o 4,4 mg/kg administrado una vez al día. Los efectos adversos reportados incluyen toxicidad gastrointestinal y toxicosis idiopática hepatocelular, pero debido a los diferentes métodos reportados es difícil establecer la incidencia de los efectos adversos relacionados con los sistemas gastrointestinales y hepáticos. Así mismo los ensayos clínicos que evalúan la administración de carprofeno por 60 días o más sugieren una incidencia aproximada de 6% o menos.(53)

Meloxicam

El meloxicam está indicado en el tratamiento de la inflamación y el dolor asociado a enfermedades osteomusculares.(54) Este AINEs es de la clase oxicam. Su presentación es de forma inyectable y oral donde se absorbe bien, y no se ve afectada por los alimentos. Presenta una vida media de eliminación de aproximadamente 24 horas, lo que permite la administración una vez al día. Estudios In vivo e in vitro indican que meloxicam inhibe selectivamente la

actividad de la ciclooxigenasa-2. Estos resultados son consistentes con la baja incidencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal en caninos.(55)

Aragon, et al. (52) evaluaron ensayos aleatorios controlados en pacientes con OA, en los todos ellos se demostraron su capacidad en el alivio de los síntomas clínicos, considerándolos como científicamente validos.

La dosis recomendada en esos estudios es de 0,1 mg/kg vía oral una vez al día, con una dosis inicial de 0,1 mg/kg para alcanzar niveles adecuados del medicamento en sangre. En cuanto a los efectos adversos uno de ellos indicaron una incidencia del 12% en cuanto a manifestaciones gastroentericas leves, mientras que los otros dos estudios sugieren que ese porcentaje ocurre en menor frecuencia.(54–56) Así mismo se ha demostrado que el meloxicam no afecta la motilidad intestinal o la permeabilidad de la mucosa al administrarse durante 6 u 8 días.(57)

Firocoxib

En un ensayo clínico doble ciego aleatorio se estudio la eficacia del firocoxib (5mg/kd dia) y carprofeno (4 mg/kg dia) en 218 caninos con OA durante 30 días. Como resultado se obtuvo que más del 90% de los pacientes tratados con los dos fármacos respondieron favorablemente a los medicamentos suministrados, donde se evaluó inflamación, dolor, grado de cojera. (58). Lo mismo ocurrió en un ensayo hecho en 249 caninos con OA durante 30 a la misma dosis (5 mg/kg día) donde se obtuvieron los mismos resultados positivos en cuanto a claudicación, dolor a la palpación y capacidad de movimiento. (59) por lo tanto la dosis recomendada es de 5 mg/kg día.

Aparte de la eficacia demostrada del firocoxib este medicamento no presenta impactos negativos a nivel gastrointestinal ni renal, inclusive usado durante 90 días. Por lo tanto es seguro su uso en pacientes de alto riesgo (60)

Otros medicamentos se han descrito en la terapia multimodal de la OA en humanos con buenos resultados. Sin embargo hacen falta mayores estudios que avalen su eficacia y su uso en caninos con OA específicamente. Estos son: Tramadol, amitriptilina, gabapentina, amantadina.

ENFOQUE NO FARMACOLOGICO

USO DE NUTRACEUTICOS

La glucosamina y condroitina son los nutraceuticos que mas recomiendan los médicos en el tratamiento de la OA, sin embargo su uso no es negativo y algunos estudios han demostrado que ayudan a reducir el dolor asociado a la OA, mientras que otros presentan un efecto condroprotector.(47,61) No obstante, la evidencia no es definitiva, ya que la calidad del producto y su biodisponibilidad son variables. Por lo tanto, es importante que el producto a utilizar genere confianza. (1)

CONTROL Y PÉRDIDA DE PESO

Existen ensayos donde se indica que la reducción y el control de peso es un aspecto importante en el manejo de pacientes con OA. En ellos se ha demostrado que la reducción de peso tiene efectos positivos sobre el alivio del dolor en pacientes caninos con OA.(62,63)

EJERCICIOS TERAPEUTICOS

Hasta el momento no se han realizado estudios exhaustivos sobre el uso y beneficios en la implementación de ejercicios terapéuticos en caninos con OA. Sin embargo, sugiere que ejercicios de bajo impacto, especialmente los ejercicios acuáticos, son eficaces en los perros, como sucede en los humanos. Un estudio de la respuesta clínica de la natación en caninos con OA, sugiere que llevar a cabo este ejercicio dos veces por semana durante 8 semanas mejora la cojera, movilidad articular, soporte del peso, dolor a la palpación. (64) Otro estudio en personas con OA ensayo el uso de ejercicios acuáticos y terrestres indico que los dos tipos de ejercicios reducían el dolor y mejoraba la funcionalidad de de la rodilla, sin embargo la terapia basada en natación tuvo un mejor efecto sobre el dolor y la movilidad después del ejercicio.(65) Aun así, se sigue la necesidad de nuevos ensayos donde se considere este punto.

ESTIMULACION ELECTRICA NERVIOSA TRANSCUTANEA

El TENS (por sus siglas en ingles) es una forma de estimulación nerviosa, la cual provee diferentes beneficios como lo es la disminución del edema y el dolor, lo que ocasiona un aumento en la fuerza muscular y la amplitud del movimiento articular, logrando así básicamente la funcionalidad de la articulación. El TENS se trata de una opción relativamente barata, segura y lo más importante no es invasiva. Básicamente se trata de la trasmisión de impulsos eléctricos a través de la piel mediante el uso de electrodos ubicados en su superficie, comúnmente se usan equipos de alta frecuencia con una intensidad baja a moderada (40 – 50 Hz, 50 a 100 milisegundos) para comodidad de los pacientes en este caso pequeños animales. Estos estímulos hacen que se liberen opiáceos endógenos y se alivie el dolor. (66)

TERAPIA LASER

Esta ayuda terapéutica usada en diferentes condiciones patológicas está cobrando gran importancia y seguidores en la práctica de la medicina veterinaria en pequeños animales, aunque es una técnica que no es nueva se ha generalizado desde hace unos 6 años atrás. Teniendo en cuenta esto se estima que el 20% de los centros veterinarios en Norte América utilizan terapia laser en la práctica. Esto se da gracias la disponibilidad de recursos educativos para implementarla, nuevos productos y protocolos que han producido resultados favorables. Así mismo, presenta la ventaja de ser una terapia no invasiva, entre otros beneficios.(67)

Al absorberse la luz por parte de un cromoforo (Molécula capaz de absorber energía o luz visible) puede ocasionar un cambio bioquímico. En este caso se puede tomar como ejemplo la fotosíntesis en la naturaleza o la producción de vitamina D a partir del estímulo lumínico. La terapia con laser o fotobiomodulación significa entonces un proceso fotoquímico ocasionado por la estimulación celular mediante el uso de una luz de un laser u otra fuente. También se ha llamado terapia laser fría (aunque a menudo se produce calor en esta terapia), terapia laser de bajo nivel, terapia de luz baja o terapia laser no ablativa. (67)

Actualmente no hay un consenso sobre el mecanismo de acción pero la mayor parte de las publicaciones hablan del Citocromo c, que se encuentra en la membrana interna de la mitocondria donde actúa como un fotoreceptor. El cual a su composición molecular absorbe la luz (500 – 1000 nm), luego rompe lazos con el óxido nítrico permitiendo la unión con el oxígeno. Formándose así Citocromo c oxidasa la cual es indispensable para la síntesis de ATP, está a su vez es esencial en la producción de energía en la célula donde da lugar a muchas respuestas fisiológicas positivas como lo es la reducción del dolor, inflamación y la cicatrización de tejido. (68)(69)

La estimulación para la reducción del dolor e inflamación se da mediante la reducción de IL-1, estabilización de las membranas celulares y reducción en la síntesis de prostaglandinas entre otros. Y la respuesta para la reparación de tejidos se da debido a la estimulación positiva a procesos fisiológicos, lo que da como resultado: aumento en la neovascularización, aumento en proliferación de fibroblastos, queratinocitos e incremento de los factores de crecimiento.(67)

Para el tratamiento de la mayoría de los trastornos musculoesqueléticos se utilizan los siguientes valores, para un perro de tamaño mediano se requiere de 4 a 8 Joules / cm². Si el perro es delgado, pequeño, y con poco pelo, la dosis puede estar en el extremo inferior a 4 J / cm². Y para tipos de perros más grandes requieren dosificaciones más altas debido al tejido a penetrar. Cuando el objetivo es tratar una contusión superficial, de 2 a 3 J / cm² es una dosis adecuada ya que la profundidad no es esencial debido a la naturaleza superficial de la lesión.(67)

En conclusión, Al implementar la rehabilitación física, en la cual se incluya la presente terapia en el programa de manejo de OA, los resultados generalmente podrán ser positivos. Ya que la terapia láser puede ser útil especialmente para reducir la inflamación y controlar el dolor asociado con la osteoartritis.(70)

TERAPIAS REGENERATIVAS

USO DE CELULAS MADRES

Básicamente las células madre se dividen en dos clases principales, las cuales son:(71)

- **Células madre embrionarias (ESCs)**

Las células madre embrionarias (ESCs, por sus siglas en inglés) están implicadas en el desarrollo del embrión y se derivan de su masa celular interna en la etapa de blastocisto. Estas células poseen la capacidad llamada pluripotencia, es decir que en el individuo adulto tienen la oportunidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula. Otra característica importante de este tipo de célula madre es que tiene la capacidad de auto renovación, en la cual ellas hacen constantes copias especializadas de sí misma lo cual asegura que las células no se acaben.

- **Células madres mesenquimales (MSC)**

También llamadas células madre estromales (del inglés Mesenchymal Stem Cells o Mesenchymal Stromal Cells) , son células multipotenciales primitivas, con morfología fibroblastoide, originadas a partir de la capa germinal mesodermal, con la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células, incluyendo osteocitos (células óseas), condrocitos (células del cartílago), adipocitos (células grasas), mioblastos (precursores de células musculosas) cardiomiocitos (células del corazón), neuronas y astrocitos (Células gliales) donde juegan un papel importante en el mantenimiento y la reparación de los tejidos, tanto in vivo como in vitro. Estas células tienen mayor interés y potencial terapéutico, promoviéndose así su investigación.(71,72) Resulta importante tener claro ventajas de este tipo de células sobre las otras en relación a su uso en terapias basadas en la reparación del cartílago como se da en el caso de la OA, tanto en caninos como humanos. Estas ventajas son: La fuerte predisposición a formar cartílago, una relativa facilidad en la obtención del producto celular en tejidos adultos, los efectos antiinflamatorios.

Existe una tercera categoría de célula madre la cual no es embrionaria ni mesenquimal. Llamada célula madre pluripotente inducida (iPSCs por sus siglas en inglés), estas son un tipo de células madre con características pluripotentes (capaces de generar la mayoría de los tejidos) derivadas artificialmente de una célula que inicialmente no era pluripotente. Por lo general se utiliza como una célula adulta diferenciada (diferenciación celular) procedente de un tejido.(71)

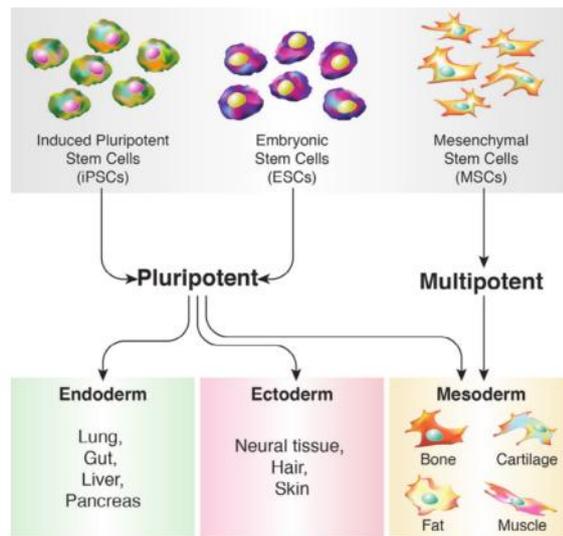


Imagen N° 5: Ilustración esquemática de tipos de células madre de relevancia clínica con sus funciones.

En cuanto al uso de células madres se han realizado diferentes estudios en una variedad de especies animales, estos ensayos para probar la eficacia de las MSCs en la reparación del cartílago se han realizado en pacientes naturales de la enfermedad así como pacientes con OA inducida. Las siguientes tablas resumen la selección de estudios realizados los últimos años, de los cuales es importante tener en cuenta las principales observaciones sobre los resultados obtenidos.

| ESTUDIO | ESPECIE | ARTICULACION AFECTADA | TRATAMIENTO | METODOS DE EVALUCION | PERIODO DE ESTUDIO | RESULTADOS |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|--------------------|--|
| Vilar et al., 2013(73) | Canino Experimento (n=8) Control (n=5) | Cadera: secundario a displasia | MSCs-AD Autologas | Análisis de la marcha utilizando una plataforma de fuerza | 6 meses | Aumento significativo de la fuerza vertical máxima y el impulso vertical en perros tratados versus control |
| Black et., 2008 | canino Experimento (n=14) Control (n=0) | Codo | MSC-AD autologas | Evaluación subjetiva de la cojera, dolor, RM | 6 meses | Todos los perros habían mejorado la cojera, dolor y RM a los 6 meses |
| Black et., 2007(74) | canino Experimento (n=14) Control (n=0) | Cadera: secundario a displasia | MSC-AD autologas | Evaluación subjetiva de la cojera, dolor, RM | 3 meses | Todos los perros habían mejorado la cojera, dolor y RM a los 3 meses |
| Sato et al., 2012 (75) | <i>Cavia porcellus</i> Experimento 1 (n=15) Experimento 2 (n=15) Control 1(n=15) Control 2(n=15) | Rodilla | MSCs humanas derivadas de medula osea suspendidas en PBS (experimento 1) o HA (experimento 2) | Analisis microscopico, histologico e inmunohistoquímico | 5 semanas | Reparacion parcial del cartilago en el grupo experimental que recibieron células madre con acido hialuronico |

Tabla N° 1: Resumen de los estudios que evalúan el potencial terapéutico de las células madre mesenquimales en los animales con osteoartritis espontánea. (MSCs-AD, células madre derivadas de tejido adiposo; AH, acido hialurónico; RM, rango de movimiento)

| ESTUDIO | ESPECIE | ARTICULACION AFECTADA | TRATAMIENTO | METODOS DE EVALUCION | PERIODO DE ESTUDIO | RESULTADOS |
|---------------------------------|--|---|---|--|--------------------|---|
| Diekman et al., 2013(76) | Raton Experimento (n=8) Control (n=8) | OA postraumática mediante fractura osteocondral de la meseta tibial | MSCs derivadas de medula osea | Análisis histológico y tomografía computarizada | 2 meses | Se mitigo el desarrollo de la OA |
| Pei et al., 2013(77) | Cerdo miniatura Experimento (n=10) Control (n=3) | Defectos parciales de espesor del cartílago en cóndilo femoral medial | MSCs sinovial | Analisis histológico e inmuno histoquímico | 3 meses | En este estudio no se detecto reparacion del tejido |
| Desando et al., 2013(78) | conejo Experimento (n=48) Control (n=24) | Transeccion de ligamento cruzado craneal | MSCs autologas derivado de tejido adiposo | Analisis microscópico, histológico e inmuno histoquímico | 6 meses | Se retardo la progresión de la OA |
| Lee et al., 2013(79) | conejo Experimento (n=27) Control (n=27) | Defecto osteocondral en la tróclea femoral | MSCs sinovial | Analisis microscopico, histologico e inmunohistoquímico | 6 meses | Reparacion del cartilago hialino |
| Seo et al., 2013(80) | Caballo (n=6) la otra articulación se uso como control | Completo defecto en el espesor osteocondral de la cresta troclear lateral del astrágalo | MSCs autologas derivadas de medula osea | Analisis microscopico, histologico e inmunohistoquímico | 4 meses | Se observo regeneracion osteocondral |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|---|--|-----------|--|
| Al Faqeh et al., 2012 (81) | Oveja Experimento (n=12) Control (n=4) | OA inducida por meniscectomía medial y transección del ligamento cruzado craneal | MSCs autólogas derivadas de medula osea | Análisis histológico y microscópico | 6 semanas | La destrucción del cartílago se retrasó en los animales que recibieron MSCs en comparación con los controles |
| Kim et al., 2012 (82) | Conejo Experimento (n=15) Control (n=3) | Defecto osteocondral en los cóndilos mediales femorales | Inyección con HA (n = 3), MSCs de medula osea alogénicas (n = 3) MSCs de medula osea y HA (n = 9) | Análisis histológico y microscópico | 7 semanas | Todas mostraron diferencias significativas en la reparación de los defectos. |
| Toghraie et al., 2011 (83) | conejo Experimento (n=10) Control (n=10) | OA inducida por transección de ligamento cruzado craneal | MSCs alogénicas derivadas tejido adiposo | Análisis radiográfico e histológico | 5 meses | Se observó menos degeneración del cartílago, formación de osteofitos y esclerosis subcondral que los controles |
| Yang et al., 2011 (84) | Canino Experimento (n=16) Control (n=8) | Defecto osteocondral en cóndilos femorales | MSCs alogénicas derivadas de medula osea | Análisis microscópico, histológico, histoquímico y biomecánico | 6 meses | Mostraron significativamente mejor reparación del cartílago que los controles |

Tabla N° 2: Resumen de los estudios que evalúan el potencial terapéutico de las células madre mesenquimales (MSCs por sus siglas en inglés) en animales con OA inducida experimentalmente.

INGENIERIA DE TEJIDOS

El complejo cartílago articular está compuesto por cuatro distintas zonas anatómicas y funcionales. Las cuales son: Zona superficial, transicional, profunda y la zona calcificada. Donde cada una de ellas está compuesta por una matriz extracelular con composición, propiedades mecánicas y una organización celular única. Con esta compleja estructura resulta inviable pensar que con la aplicación de células libremente en el espacio articular se vuelva a colmar completamente el tejido. Por lo tanto se presenta la necesidad de implementar andamios, hidrogeles y otras matrices para organizar las células en un patrón tridimensional que se acople a estos espacios. Básicamente lo que se busca en la ingeniería de tejidos es inducir la formación de las zonas del

cartílago articular, que imite sus propiedades mecánicas mediante la utilización de estas matrices y células madres.(85)

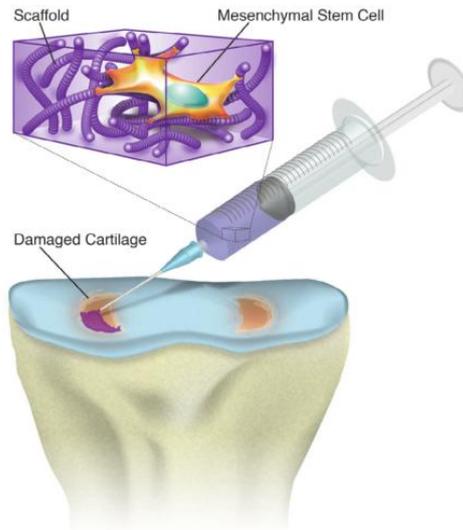


Imagen N° 6: Ilustración esquemática de la ingeniería de tejidos. Especialmente las células madre mesenquimales (MSCs) con el apoyo de un andamio de matriz crean un injerto dentro del cartílago endógeno y ofrecen una mayor posibilidad de regenerar el cartílago dañado. (71)

Nguyen et al. (2011) cultivaron MSCs de ratón con diferentes biomateriales para formar capas articulares de diferentes composiciones. 6 semanas después, se produjo un producto de cartílago que poseía las propiedades mecánicas y bioquímicas de un cartílago endógeno. Este resultado aumenta la promesa del uso de MSCs que permita diseñar un cartílago que pueda ser anclado a la zona calcificada del hueso subcondral, que proporcione una superficie lisa del cartílago articular y que resista las fuerzas de compresión normales dentro de la articulación.(86)

Un estudio in vivo en el que se empleó un modelo de osteoartritis en rata donde fueron utilizadas células madres embrionarias humanas, encapsuladas en hidrogeles e incorporando ácido hialurónico, se demostró que son capaces de

reparar completamente los defectos osteocondrales con cartílago hialino e integrarse adecuadamente con el cartílago nativo. (87) En un estudio parecido realizado en un modelo caninos acoplaron andamios en bicapa las cuales formaron capas de cartílago separada pero integradas entre ellas, con cual se reparo un defecto osteocondral en la superficie articular de los cóndilos femorales (Yang et al., 2011).

Cualidades como la capacidad de remodelación condrogénica y los efectos antiinflamatorios hacen del uso de células madres al igual que la ingeniería de tejidos una ventada con una perspectiva atractiva para las terapias basadas en las anteriores, donde las dos deben actuar de una forma sinérgica en la regeneración articular, ya que la infiltración articular de células madre parece retardar la progresión de la OA mientras que la ingeniería de tejidos promete facilitar el uso de injertos en la superficie articular con un efecto en la regeneración del cartílago dañado a largo plazo.(71)

CONCLUSIONES

En la actualidad existen diferentes fármacos dentro de los antiinflamatorios no esteroideos que presentan resultados interesantes que pueden ser considerados como una opción en la instauración de una terapia farmacológica.

Son varios los estudios que en la actualidad le dan un respaldo positivo al uso de biomarcadores en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo se requiere mayor investigación en cuanto a una debilidad que presenta, como lo es su especificidad.

La capacidad de las células madres en la regeneración de tejidos, se constituye como una oportunidad para su uso terapéutico en pacientes con osteoartritis. Lo cual es alentador en relación a los resultados obtenidos de los estudios revisados.

De acuerdo a lo anterior el presente texto monográfico se convierte en una fuente de revisión para la comunidad veterinaria en cuanto a la osteoartritis y el uso herramientas interesantes para su diagnóstico, al igual que la disponibilidad de nuevos enfoques terapéuticos que permitan el manejo integral de la enfermedad, donde básicamente regeneren y reviertan el proceso degenerativo en la articulación.

BIBLIOGRAFIA

1. Rychel JK. Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Top Companion Anim Med.* 2010;25(1):20–5.
2. Beale BS. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2004;34(1):271–89.
3. Fujita Y, Hara Y, Nezu Y, Schulz KS, Tagawa M. Proinflammatory cytokine activities, matrix metalloproteinase-3 activity, and sulfated glycosaminoglycan content in synovial fluid of dogs with naturally acquired cranial cruciate ligament rupture. *Vet Surg.* 2006;35(4):369–76.
4. Paradis M, Sauv e F, Charest J, Refsal KR, Monreau M, Dupuis J. Effects of moderate to severe osteoarthritis on canine thyroid function. *Can Vet J.* 2003;44(5):407–12.
5. Egloff C, H ugle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(July):1–14.
6. Harasen G. Canine cranial cruciate ligament rupture in profile: 2002-2007. *Can Vet J.* 2008;49(2):193–4.
7. Boal S, Miguel Carreira L. Serum and synovial fluid C-reactive protein level variations in dogs with degenerative joint disease and their relationships with physiological parameters. *Vet Res Commun [Internet].* 2015;39(3):163–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11259-015-9640-7>
8. Kim E, Guilak F, Haider MA. The dynamic mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions under cyclic compressive loading. *J Biomech Eng [Internet].* 2008;130(6):61009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19045538>
9. Brady MA, Lewis MP, Mudera V. Effects of mechanical loading on collagen propeptides processing in cartilage repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2008;2(October 2009):408–17.
10. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet [Internet].* 2011;377(9783):2115–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611602432>
11. de Rezende MU, de Campos GC, Pailo AF. Current concepts in osteoarthritis. *Acta Ortop Bras [Internet].* 2013;21(2):120–2. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84881617784&partnerID=tZOtx3y1>
12. Swingler TE, Waters JG, Davidson RK, Pennington CJ, Puente XS, Darrah C, et al. Degradome expression profiling in human articular cartilage. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2009;11(3):R96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2714152&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Fox SM. Painful Decisions for Senior Pets. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* [Internet]. Elsevier; 2012;42(4):727–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.010>
14. Sánchez Naranjo JC, López Zapata DF. Fisiopatología celular de la osteoartritis: El condrocito articular como protagonista. *latreia*. 2011;24(2):167–78.
15. Shi S, Mercer S, Eckert GJ, Trippel SB. Growth factor regulation of growth factors in articular chondrocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 2009;284(11):6697–704. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2652312&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J-P, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008;22(2):351–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455690>
17. AIGNER T, SACHSE A, GEBHARD P, ROACH H. Osteoarthritis: Pathobiology—targets and ways for therapeutic intervention☆. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2006;58(2):128–49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X06000123>
18. José López-Armada M, Vaamonde-García C, Caramés B, Lires-Deán M, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. Evidencia de mecanismos inflamatorios en la osteoartritis. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2007;3(Extra.3):23–7. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/evidencia-mecanismos-inflamatorios-osteoartritis/articulo/13111166/>
19. Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(4):376–8.
20. Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, Antoniou J, et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):128–35.
21. Monfort-faure J. Condroitín sulfato reduce la pérdida del cartílago articular y las lesiones en el hueso subcondral. *Semin Fund Esp Reum*. 2012;13(Supl 1):19–24.
22. Mort JS, Billington CJ. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation. *Arthritis Res* [Internet]. 2001;3(6):337–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714387>
23. Álvarez V, Monjil F, Soto V. Bioquímica y biología del cartílago articular. *Rev Ortop*. 2002;391–400.
24. Oliveira C De, Sakata R. Citocinas y Dolor. *Rev Bras ...* [Internet]. 2011;61:137–42. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/es_v61n2a14.pdf
25. Boileau C, Martel-Pelletier J, Moldovan F, Jouzeau J-Y, Netter P,

- Manning PT, et al. The in situ up-regulation of chondrocyte interleukin-1-converting enzyme and interleukin-18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002;46(10):2637–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12384922>
26. Raghunath J, Salacinski HJ, Sales KM, Butler PE, Seifalian AM. Advancing cartilage tissue engineering: The application of stem cell technology. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16(5):503–9.
 27. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):216.
 28. Hunter DJ. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2011;25(6):801–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694211001598>
 29. Innes JF, Costello M, Barr FJ, Rudolf H, Barr a. RS. Radiographic progression of osteoarthritis of the canine stifle joint: A prospective study. *Vet Radiol Ultrasound*. 2004;45(2):143–8.
 30. Sánchez A, Agut A, Chico A, Closa JM, Rial J, Velasco A. Desarrollo de una Escala de valoración radiológica del grado de Osteoartrosis para las articulaciones de la rodilla y el codo en el perro - ESCALA "BIOARTH." *Clin Vet Peq Anim*. 2006;26(3):269–75.
 31. Gordon WJ, Conzemius MG, Riedesel E, Besancon MF, Evans R, Wilke V, et al. The relationship between limb function and radiographic osteoarthrosis in dogs with stifle osteoarthrosis. *Vet Surg VS Off J Am Coll Vet Surg*. 2003;32(5):451–4.
 32. Mobasher a. Osteoarthritis year 2012 in review: Biomarkers. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;20(12):1451–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.07.009>
 33. Hunter DJ, Guermazi A. Imaging techniques in osteoarthritis. *PM R* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;4(5 Suppl):S68–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193414821200069X>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632705>
 34. Definitions B, Group W. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2001;69(3):89–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1067/mcp.2001.113989>
 35. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi M-L, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72(11):1756–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3812859&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 36. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2011;19(5):515–42.

Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458411000732>

37. Garvican ER, Vaughan-Thomas A, Innes JF, Clegg PD. Biomarkers of cartilage turnover. Part 1: Markers of collagen degradation and synthesis. *Vet J* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;185(1):36–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.011>
38. Ceron JJ, Eckersall PD, Martı́nez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*. 2005;34(2):85–99.
39. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A, et al. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J Vet Med Sci*. 2008;70(2):127–31.
40. Koga T, Torigoshi T, Motokawa S, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, et al. Serum amyloid A-induced IL-6 production by rheumatoid synoviocytes. *FEBS Lett*. 2008;582(5):579–85.
41. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;185(1):23–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>
42. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, et al. C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005;52(1):42–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15641046>
43. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther K-P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004;63(2):200–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754873&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Pelletier J-P, Raynauld J-P, Caron J, Mineau F, Abram F, Dorais M, et al. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2095–101.
45. Ohno K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2006;68(12):1275–9. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jvms/68.1275?from=CrossRef&nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213695>
46. Bennett D, Eckersall PD, Waterston M, Marchetti V, Rota A, McCulloch E, et al. The effect of robenacoxib on the concentration of C-reactive protein in synovial fluid from dogs with osteoarthritis. *BMC Vet Res* [Internet]. *BMC Veterinary Research*; 2013;9(1):42. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3610148&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

47. Johnston S a., McLaughlin RM, Budsberg SC. Nonsurgical Management of Osteoarthritis in Dogs. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2008;38(6):1449–70.
48. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartil [Internet].* 2008;16(2):137–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458407003974>
49. Clark TP. The Clinical Pharmacology of Cyclooxygenase-2–Selective and Dual Inhibitors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract [Internet].* 2006;36(5):1061–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195561606000751>
50. Chen Y, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess [Internet].* 2008;12(11):1–278, iii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405470>
51. Hazewinkel H a W, van den Brom WE, Theyse LFH, Pollmeier M, Hanson PD. Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. *Res Vet Sci [Internet].* 2008;84(1):74–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408711>
52. Vandeweerd JM, Coisson C, Clegg P, Cambier C, Pierson a., Hontoir F, et al. Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):448–56.
53. Mansa S, Palmér E, Grøndahl C, Lønaas L, Nyman G. Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2007;160(13):427–30.
54. Doig P a., Purbrick K a., Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J.* 2000;41(4):296–300.
55. Peterson KD, Keefe TJ. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(7):1056–60.
56. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2003;152(11):323–9.
57. Craven M, Chandler ML, Steiner JM, Farhadi A, Welsh E, Pratschke K, et al. Acute effects of carprofen and meloxicam on canine gastrointestinal permeability and mucosal absorptive capacity. *J Vet Intern Med.*

- 2007;21(5):917–23.
58. Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson PD. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2006;159(17):547–51.
 59. Hanson PD, Brooks KC, Case J, Conzemius M, Gordon W, Schuessler J, et al. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet Ther [Internet]*. 2006;7(2):127–40. Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=16871495&retmode=ref&cmd=prlinks>
 60. Lecoinde O. Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. *Communication.* 2010;190–2.
 61. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;230(4):514–21.
 62. Mlacnik E, Bockstahler B a, Müller M, Tetrick M a, Nap RC, Zentek J. Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc [Internet]*. 2006;229(11):1756–60. Available from:
<papers2://publication/uuid/ADFD3184-7992-45AE-BDD9-097A65DB531A>
 63. Smith GK, Paster ER, Powers MY, Lawler DF, Biery DN, Shofer FS, et al. Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;229(5):690–3.
 64. Nganvongpanit K, Tanvisut S, Yano T, Kongtawelert P. Effect of swimming on clinical functional parameters and serum biomarkers in healthy and osteoarthritic dogs. *ISRN Vet Sci [Internet]*. 2014;2014:459809. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4060742&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 65. Silva LE, Valim V, Pessanha APC, Oliveira LM, Myamoto S, Jones A, et al. Hydrotherapy Versus Conventional Land-Based Exercise for the Management of Patients With Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Clinical Trial. *Phys Ther [Internet]*. 2008;88(1):12–21. Available from:
<http://ptjournal.apta.org/cgi/doi/10.2522/ptj.20060040>
 66. Henderson AL, Latimer C, Millis DL. Rehabilitation and Physical Therapy for Selected Orthopedic Conditions in Veterinary Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract [Internet]*. 2015;45(1):91–121. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195561614001387>
 67. Pryor B, Millis DL. Therapeutic Laser in Veterinary Medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract [Internet]*. Elsevier Inc; 2015;45(1):45–56. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195561614001351>
 68. Karu T, Ph D. Mitochondrial Mechanisms of Photobiomodulation in Context of New Data About Multiple Roles of ATP. 2010;28(2):159–60.

69. Hamblin MR, Demidova TN. <title>Mechanisms of low level light therapy</title>; 2006;6140:614001–614001 – 12. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=1276129>
70. Hegedus B, Viharos L, Gervain M, Gálfi M. The effect of low-level laser in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(4):577–84.
71. Whitworth DJ, Banks T a. Stem cell therapies for treating osteoarthritis: Prescient or premature? *Vet J* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;202(3):416–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023314003931>
72. Brady MA, Lewis MP, Mudera V. Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007;1:74–9.
73. Vilar JM, Morales M, Santana A, Spinella G, Rubio M, Cuervo B, et al. Controlled, blinded force platform analysis of the effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells associated to PRGF-Endoret in osteoarthritic dogs. *BMC Vet Res* [Internet]. 2013;9:131. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3716942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Black LL, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther.* 2007;8(4):272–84.
75. Sato M, Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Guerrero A, Watanabe S, et al. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R31.
76. Diekman BO, Wu CL, Louer CR, Furman BD, Huebner JL, Kraus VB, et al. Intra-articular delivery of purified mesenchymal stem cells from C57Bl/6 or MRL/MpJ superhealer mice prevents posttraumatic arthritis. *Cell Transplant.* 2013;22(8):1395–408.
77. Pei M, He F, Li J, Tidwell JE, Jones AC, McDonough EB. Repair of large animal partial-thickness cartilage defects through intraarticular injection of matrix-rejuvenated synovium-derived stem cells. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2013;19(9-10):1144–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216161>
78. Desando G, Cavallo C, Sartoni F, Martini L, Parrilli A, Veronesi F, et al. Intra-articular delivery of adipose derived stromal cells attenuates osteoarthritis progression in an experimental rabbit model. *Arthritis Res Ther* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2013;15(1):R22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360790>

79. Lee J-C, Min HJ, Park HJ, Lee S, Seong SC, Lee MC. Synovial Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cells Supported by Platelet-Rich Plasma Can Repair Osteochondral Defects in a Rabbit Model. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. Arthroscopy Association of North America; 2013;29(6):1034–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749806313001813>
80. Seo J, Tanabe T, Tsuzuki N, Haneda S, Yamada K, Furuoka H, et al. Effects of bilayer gelatin/ β -tricalcium phosphate sponges loaded with mesenchymal stem cells, chondrocytes, bone morphogenetic protein-2, and platelet rich plasma on osteochondral defects of the talus in horses. *Res Vet Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;95(3):1210–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034528813002981>
81. Al Faqeh H, Nor Hamdan BMY, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BHI. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Exp Gerontol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;47(6):458–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556512000733>
82. Kim SS, Kang MS, Lee KY, Lee MJ, Wang L, Kim HJ. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells and hyaluronic Acid injection on osteochondral defects in rabbits' knees. *Knee Surg Relat Res* [Internet]. 2012;24(3):164–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3438278&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
83. Toghraie FS, Chenari N, Gholipour MA, Faghieh Z, Torabinejad S, Dehghani S, et al. Treatment of osteoarthritis with infrapatellar fat pad derived mesenchymal stem cells in Rabbit. *Knee* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;18(2):71–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968016010000517>
84. Yang Q, Peng J, Lu SB, Guo QY, Zhao B, Zhang L, et al. Evaluation of an extracellular matrix-derived acellular biphasic scaffold/cell construct in the repair of a large articular high-load-bearing osteochondral defect in a canine model. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(31000432):3930–8.
85. Wu L, Cai X, Zhang S, Karperien M, Lin Y. Regeneration of articular cartilage by adipose tissue derived mesenchymal stem cells: perspectives from stem cell biology and molecular medicine. *J Cell Physiol* [Internet]. 2013;228(5):938–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042088>
86. Nguyen LH, Kudva AK, Saxena NS, Roy K. Engineering articular cartilage with spatially-varying matrix composition and mechanical properties from a single stem cell population using a multi-layered hydrogel. *Biomaterials* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;32(29):6946–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.014>
87. Toh WS, Lee EH, Guo X-M, Chan JKY, Yeow CH, Choo AB, et al. Cartilage repair using hyaluronan hydrogel-encapsulated human

embryonic stem cell-derived chondrogenic cells. *Biomaterials* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;31(27):6968–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961210007179>