

**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE AVILA**

Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola”

TÍTULO DE LA TESIS:

**“Tratamiento de la osteoartrosis de rodilla con células madres mesenquimales
en pacientes del servicio de Ortopedia y Traumatología de Ciego de Avila”.**

**Tesis para optar por el título de Especialista en Primer Grado de
Ortopedia y Traumatología.**

AUTOR: José Ramón Vargas Ramos

2019

**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE AVILA**

Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola”

TÍTULO DE LA TESIS:

“Tratamiento de la osteoartrosis de rodilla con células madre mesenquimales en pacientes del servicio de Ortopedia y Traumatología de Ciego de Avila”.

Tesis para optar por el título de Especialista en Primer Grado de Ortopedia y Traumatología.

**AUTOR: Dr. José Ramón Vargas Ramos.
Residente de 4to año en Ortopedia y Traumatología**

**TUTOR: Dr. José Luis Calvera Pérez.
Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología.**

DEDICATORIA

A Dios nuestro ser supremo, creador del cielo y de la tierra quien nos permite tener vida, salud y fortaleza para luchar ante cada dificultad.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por creer en mí, por el sacrificio que hicieron para ayudarme a lograr lo que hoy en día soy.

A esa persona especial, mi esposa Dayrenis que de alguna u otra manera con su amor y su comprensión siempre me apoyó, perdón por tanta ausencia.

A mis profesores por sus enseñanzas y orientaciones, su preocupación por mi superación y el apoyo brindado en todo momento.

En memoria del Comandante Hugo Rafael Chávez frías quien con su amor creyó en nosotros y nos ayudó a tener el privilegio de tener esta profesión.

AGRADECIMIENTOS

Al pueblo y a la Revolución Cubana por la oportunidad que me brindó para formarme como médico y hacerme especialista en Ortopedia y Traumatología.

Al colectivo de profesores, que de una manera u otra influyeron en mi preparación académica y profesional, con sus orientaciones oportunas, particularmente en lo relacionado con los principios de la ética médica.

A los Doctores Armando Javier Tejeras, José Luis Calvera, Quienes como tutores me orientaron y me ayudaron en mi formación como especialista.

A todas aquellas lindas personas Cubanas que contribuyeron de una u otra forma en el apoyo a la realización de mi especialidad y de este trabajo.

RESUMEN:

Se evaluó la utilidad terapéutica del trasplante autólogo de células madres mesenquimales en pacientes atendidos en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”, con osteoartritis de rodilla de grado I a IV, primaria y secundaria a desviaciones de ejes que ya fueron osteotomizados, a partir de un diseño pre experimental, desde 2016 a 2019. Se analizó la evolución clínica de 20 pacientes antes de la aplicación del trasplante, al mes, tres, seis meses y al año de aplicado el trasplante. Los resultados se evaluaron por la escala de EVA para la variable dolor y la evolución radiológica de acuerdo a la clasificación de Kellgren-Lawrence. Se observó una tendencia gradual hacia la mejoría del dolor desde el mes de realizado el tratamiento, y hasta el año, aunque no se obtuvo buena evolución radiológica. No se presentaron reacciones colaterales o complicaciones al tratamiento. Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que el trasplante autólogo de células madre es una opción útil y segura para el tipo de pacientes presentados en este estudio.

ÍNDICE:

INTRODUCCION.....

Planteamiento del problema

Hipótesis

OBJETIVOS.....

Objetivo general

Objetivos específicos

MARCO TEÓRICO.....

Estructura del Cartílago

Tratamiento de la osteoartrosis

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Educacion del paciente y Estilo de vida

Termoterapia

Ortesis

Acupuntura

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Analgésicos

Antiinflamatorios no esteroideos

Empleo de Glucosamina y Condroitin

Terapia Intrarticular

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Osteotomia

Artroscopia y Lavado Artroscopico

Artroplastia

TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRES

Fuente de Obtención

MATERIAL Y METODOS.....

Aspectos generales de estudio

Métodos empíricos

Universo de estudio

Criterios de Inclusión

Criterio de exclusión

Criterio de Salida

Procedimiento

Evaluación de los resultados

Métodos de Obtención de la información

Operacionalización de las variables

Registro de los datos

RESULTADOSY DISCUSIÓN.....

CONCLUSIONES.....

BIVLIOGRAFÍA.....

ANEXOS.....

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica degenerativa, causa importante de discapacidad y dependencia, que genera un alto costo ⁽¹⁾. Es uno de los trastornos más importante y frecuente de discapacidad funcional del aparato locomotor en todas las razas y zonas geográficas. Afecta al 9,6 % de los hombres y al 18 % de las mujeres mayores de 60 años⁽²⁾.

Sus principales síntomas son: dolor de la articulación afectada, crepitación, rigidez matinal y limitación progresiva de los movimientos de esa articulación,⁽³⁾ A esta enfermedad también se le conoce como osteoartrosis; enfermedad degenerativa de las articulaciones y artropatía degenerativa ⁽⁴⁾.

Por estudios realizados de los patrones de incidencia y prevalencia de la OA en el mundo muestran que esta se presenta fundamentalmente en manos, pie, rodilla, columna y cadera, pero escasamente aparece en tobillo, muñeca, codo y hombro ⁽⁵⁾. Las causas de esto no están totalmente comprendidas aún, pero se cree que factores anatómicos, biomecánicos y biológicos pudieran contribuir a esta variabilidad ⁽⁶⁾

Teniendo en cuenta que las lesiones articulares aparecen cuando se desgastan o destruyen las superficies de las articulaciones, se ha propuesto clasificar a los factores de riesgo de la OA como: factores que incrementan la vulnerabilidad articular (edad, debilidad muscular, hipertensión, osteoporosis, hábito de fumar menopausia precoz, diabetes, procesos malignos, predisposición genética y otros, y factores que provocan una carga excesiva como: obesidad, inestabilidad articular o hiper movilidad, forma articular anormal (congénita o adquirida) trauma y las actividades físicas especiales ⁽⁷⁾

En un estudio realizado donde se evaluaron las variaciones en la prevalencia de OA de rodilla teniendo en cuenta los criterios diagnósticos utilizados en estudios poblacionales europeos y norteamericanos, se detectó una considerable variabilidad en las prevalencias obtenidas en los distintos estudios, que va desde un 1,5 hasta un

42,4% y esta variabilidad es mayor en las mujeres (2,5 a 46,8%) que en los varones (1,4 a 36,7%). La variabilidad entre estudios fue mayor entre los que usaron exclusivamente criterios sintomáticos para la definición de enfermedad (2,0 al 42,4⁽⁸⁾).

Se hallaron prevalencias más homogéneas con el uso exclusivo de criterios radiológicos (16,3 a 33,0%) y de la combinación de ambos (1,5 a 15,9%). Al comparar las prevalencias según el sexo, en las mujeres fue 1,1 a 2,7 veces mayor que en los varones, siendo mayor la diferencia en aquellas poblaciones con un intervalo de edad más amplio. ⁽⁸⁾

En un estudio español, realizado en una muestra aleatoria de 2.998 individuos mayores de 20 años, representativos de la población nacional, reportó una prevalencia para artrosis sintomática de rodillas de 10.2% (IC 95% 8.5 a 11.9) y para artrosis de manos de 6.2% (IC 95% 5.9 a 6.5) ⁽⁹⁾

En México, en una muestra de 2500 individuos se encontró una prevalencia de artrosis de 2.3% (IC 95% 1,7 a 2,9) en población adulta ⁽¹⁰⁾.

En Chile, de acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Salud realizada el año 2003, un 3.8% de la población adulta refiere padecer de artrosis, siendo la frecuencia más alta entre las mujeres y mayor en la medida que aumenta la edad ⁽¹¹⁾.

En Cuba, en un estudio realizado por Gil en 300 individuos adultos, reportó la OA como el diagnóstico más frecuente entre los evaluados, con una frecuencia de 19.6% ⁽¹²⁾.

Encontramos entonces el envejecimiento de la población, especialmente en países desarrollados y otros en vías de desarrollo como Cuba, lo que explica las altas tasas de prevalencia de la osteoartritis que existe en estos países con las correspondientes consecuencias socioeconómicas que esto trae. Un estimado en los EEUU teniendo en cuenta que esta enfermedad afecta aproximadamente al 10%

de las personas mayores de 60 años es de alrededor de 60 billones de dólares por año ⁽¹³⁾.

Hay diferentes procedimientos quirúrgicos que se utilizan para el tratamiento de las lesiones focales de cartílago articular, entre los que se encuentran la artroscopia y sus variedades (artroplastia por abrasión, perforaciones, microfractura, lavado articular, menisectomía, condroplastia térmica con láser). Se utilizan también técnicas mediante artrotomía (mosaicoplastia con injerto osteocondral autólogo, las osteotomías y la artroplastia parcial o total) ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Otros no quirúrgicos invasivos articulares, con el objetivo de mejorar el dolor y la regeneración de cartílago a partir de corticoides, ácido hialurónico, Factores de Crecimiento Plaquetario (FCP) y Células Madre Adultas. Ambos tratamientos, presentan una alternativa más dentro del campo de la regeneración celular y para el tratamiento de la artrosis primaria y secundaria ⁽¹⁶⁾.

La terapia con células madre autólogas ofrece una opción terapéutica muy prometedora por su carácter poco invasivo, por la propiedad natural de las células de la médula ósea de proporcionar, no solo células madre hematopoyéticas, sino también no hematopoyéticas, entre otras, células progenitoras endoteliales y células mesenquimales, y también de secretar varios factores angiogénicos y osteogénicos ⁽¹⁷⁾.

En el presente trabajo de revisión bibliográfica se exponen los principales tratamientos utilizados en los pacientes con osteoartritis que van desde el tratamiento no farmacológico hasta el tratamiento quirúrgico. Anudado a esto revisamos los estudios sobre el papel de la medicina regenerativa como son células madre adultas y el concentrado autólogo de plaquetas, lo que ahora en la actualidad es un tema de gran interés para las posibilidades terapéuticas. Se comenta la utilización de estos procedimientos en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila como proyecto de investigación.

Planteamiento del Problema:

Problema científico:

¿La infiltración intraarticular de CMM movilizadas hacia Sangre Periférica en pacientes con OAR, de grado I a IV, primaria y secundaria a desviaciones de ejes que fueron osteotomizados, podría resultar un procedimiento útil y seguro?

Hipótesis:

El tratamiento con CMM movilizadas hacia Sangre Periférica en pacientes con OAR primaria o secundaria a deformidades angulares ya osteotomizados, pudiera aliviar el dolor, mejorar el grado de artrosis, y constituir un procedimiento seguro para estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la utilidad terapéutica y seguridad del trasplante autólogo de CMM en pacientes con osteoartritis de rodilla primaria o secundaria a deformidades angulares, osteotomizados, en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

1- Caracterizar a los pacientes en estudio distribuidos de acuerdo a:

- Edad y sexo
- IMC
- Localización anatómica
- Grado de Artrosis

2- Evaluar la siguiente variable antes del tratamiento, al mes , tres meses , seis meses y un año la siguiente variable:

- dolor

3- Evaluar la respuesta evolutiva radiológica de los pacientes a los seis meses y al año de iniciado el estudio.

4- Identificar la frecuencia de aparición de efectos secundarios o manifestaciones colaterales a la administración de las CMM.

3. MARCO TEORICO

1.- Estructura del Cartílago Articular

El cartílago articular (CA) es importante para que la articulación tenga buen funcionamiento. Su viabilidad es importante ya que es la zona de mayor contacto y fricción, proporciona a la articulación entre otras, resistencia y amortiguación. El conocimiento de esta estructura nos ayudara a entender las lesiones que se producen en él y su posible tratamiento.

Las propiedades mecánicas del cartílago articular se explican gracias a los elementos que lo componen: la matriz extracelular y un reducido número de células (condrocitos). Estas son responsables de la síntesis y el mantenimiento de la matriz extracelular y representan menos del 1%-2% del volumen total del cartílago. La matriz está compuesta por colágeno, proteoglicanos y agua ⁽⁵⁾.

En la matriz del cartílago articular maduro, las fibras de colágeno tipo II constituyen el 50 % del peso seco y los colágenos tipo V, VI, IX, X y XI representan solo pequeñas cantidades. El colágeno tipo II existe en una configuración de triple *helix* lo cual proporciona fortaleza tensil e integridad mecánica al cartílago y actúa como una armadura para inmovilizar y retener los proteoglicanos. Los proteoglicanos constituyen el 12 % del peso total del cartílago articular y son las mayores macromoléculas que ocupan los intersticios dentro de las fibras colágenas ⁽¹⁸⁾.

Los condrocitos representan solo el 2 % del volumen total del cartílago articular normal y son sus únicas células. Su metabolismo se afecta por factores mecánicos y químicos como son: mediadores solubles (factor de crecimiento e interleukinas), composición de la matriz, cargas mecánicas, presiones hidrostáticas y campos

eléctricos. Por la baja concentración de oxígeno en la que existen los condrocitos, su metabolismo es fundamentalmente anaerobio ⁽¹⁸⁾.

Aunque la degradación del cartílago articular es el evento central en la patogenia de la artrosis, el tejido sinovial y el hueso subcondral participan en el inicio y en el desarrollo de esta enfermedad. Son múltiples los factores que pueden producir alteraciones en los procesos de síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago articular. El resultado final es una destrucción acelerada de la matriz por enzimas procedentes de los condrocitos y de las células sinoviales, seguida por alteraciones en los sistemas de reparación del cartílago ⁽⁵⁾.

Al iniciarse el proceso degenerativo, los condrocitos proliferan y se incrementa la síntesis de la ME de forma parecida a la respuesta que ocurre en las lesiones subcondrales. Pero a la vez que ocurre esta respuesta proliferativa celular se observa una degradación de la matriz porque los nuevos proteoglicanos sintetizados tienen una composición anormal. La red de colágeno se rompe permitiendo a los proteoglicanos retener mayor cantidad de agua de lo que resulta el edema del cartílago que se describe en la fase I de la artrosis ⁽¹⁹⁾.

En la artrosis avanzada la presencia de proteoglicanos disminuye y se produce un descenso del contenido de agua y por tanto la pérdida de las propiedades biomecánicas fundamentales del cartílago que son su elasticidad y resistencia a la compresión. Se evidencia la necrosis de los condrocitos y se incrementa la actividad catabólica deteniéndose la síntesis de la ME. El colágeno tiende a la desorganización y desintegración. Los condrocitos son sometidos a mayor estrés mecánico cerrándose el círculo vicioso y acelerándose el proceso de degradación ⁽¹⁹⁾.

Los cambios histológicos del cartílago artrósico son: a) reducción de los proteoglicanos; b) aumento de agua, y c) multiplicación y migración de los condrocitos para formar clones ⁽⁵⁾.

Una de las características más llamativas de la artrosis es que la pérdida del cartílago articular se acompaña del desarrollo de excrecencias óseas, los osteófitos.

El hueso subcondral experimenta además otras alteraciones como consecuencia de la pérdida del cartílago articular: la esclerosis y la eburnación. Los quistes o geodas constituyen otro hallazgo en el hueso de una articulación artrósica. La cápsula sufre normalmente un engrosamiento y, en ocasiones, aparece pegada al hueso adyacente, lo que provoca limitaciones en los movimientos articulares. El tejido sinovial muestra cambios inflamatorios. La superficie de la sinovial se encuentra hipervascularizada y se pueden observar zonas hemorrágicas y zonas nodulares con vellosidades hipertróficas ⁽⁵⁻²⁰⁾.

2.- Tratamiento de la OA

El objetivo del tratamiento de la OA es aliviar el dolor impedir la evolución de la incapacidad funcional de las articulaciones afectadas y puede clasificarse como: tratamiento no farmacológico, farmacológico, quirúrgico y regenerador. El tipo de tratamiento dependerá de la intensidad de la incapacidad que provoque. La selección de la forma de tratamiento se basa en diferentes factores como: edad del paciente; magnitud de los síntomas, especialmente el dolor; hallazgos radiológicos y enfermedades asociadas, entre otros

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Educación y concientización al paciente:

Como primer paso se le debe explicar al paciente y educarlo en cuanto a la naturaleza de su enfermedad y crearles actitudes positivas. Concientizarlo que a pesar de que sea una enfermedad invalidante y no hay tratamiento curativo, aun así existen técnicas y fármacos que lo ayuden a tener una vida más confortable ⁽²⁰⁾.

Mejorar estilos de Vida:

Se ha demostrado que la disminución del peso en pacientes obesos reduce los síntomas y retarda la destrucción del cartílago articular. El ejercicio aeróbico incrementa la fuerza muscular y mejora el flujo sanguíneo en la articulación, la

nutrición del cartílago y el rango de movilidad. En paralelo, la rehabilitación ayuda a mantener una buena función muscular y a fortalecer el cuádriceps, pues la atrofia de éste causa una inestabilidad de la rodilla. Está contraindicada en la fase de crisis congestiva ⁽²⁰⁾.

Calzado y dispositivos de apoyo

El uso del bastón ayuda a mitigar el dolor, permite una vida más activa y reduce el riesgo de caídas, alivia de forma considerable las presiones sobre la rodilla ⁽²⁰⁾. El empleo de calzado adecuado puede disminuir el dolor de las articulaciones de las extremidades inferiores. En ocasiones se pueden corregir alteraciones de la alineación (*genuvarumogenuvalgum*) con incorporación al calzado de unas cuñas laterales ⁽⁵⁾.

Termoterapia

El calor y el frío aplicados de diferente forma (diatermia, ultrasonidos, infrarrojos, baños de parafina, almohadillas eléctricas entre otras) pueden ser útiles para aliviar el dolor.

Ortesis

Las ortesis plantares amortiguadoras son útiles para corregir un trastornopostural del pie o para reducir las presiones derivadas de un varoo un valgo marcado ⁽²⁰⁾.

En pacientes con OA de rodilla este método produce sensación de estabilidad, aunque su uso no altera la alineación de fuerzas de la rodilla. En los casos en que el compromiso predominante es del compartimiento medial, el uso de órtesis en valgo alivia significativamente el dolor y mejora la función ⁽²¹⁾.

Acupuntura:

Algunos estudios refieren la eficacia de la acupuntura en el alivio del dolor causado por osteoartritis de rodilla y cadera ⁽²²⁾.

Por otra parte, en un estudio sobre la eficacia de la acupuntura como un tratamiento complementario del tratamiento médico con medicamentos en la artrosis de rodilla en cuanto a alivio del dolor, reducción de la rigidez y el incremento de la función física así como en las modificaciones en el consumo de un antiinflamatorio y cambios en el estilo de vida se concluye que la acupuntura realizada mientras el paciente consume el antiinflamatorio es más eficaz que la acupuntura con un placebo a la hora de aliviar los síntomas de la artrosis de rodilla (23).

Sin embargo, el *National Institute for Health and Clinical Excellence*, en sus guías de OA, no recomienda el uso de la electroacupuntura⁽²⁴⁾.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:

Este tipo de tratamiento por lo general se utiliza combinado con tratamiento no farmacológico y las vías de administración pueden ser: tópica, por vía oral y por vía intrarticular. Este tipo de tratamiento comprende: analgésicos tópicos, analgésicos opioides y no-opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que incluyen a los inhibidores de COX-2, así como las inyecciones intraarticulares de esteroides y ácido hialurónico⁽²⁵⁾.

Analgésicos

Si para controlar el dolor se requiere la utilización de fármacos, la gran mayoría de las guías terapéuticas de la artrosis recomiendan administrar en primer lugar el paracetamol a dosis de 3-4 g/día. Los motivos que justifican esta recomendación son: 1) el paracetamol a estas dosis es un fármaco eficaz en el control del dolor; aproximadamente un 40% de los pacientes responden a este tratamiento, y 2) el paracetamol a las dosis recomendadas es un fármaco seguro⁽⁵⁾.

En estudios comparativos en España se demostró la eficacia y la economía en el tratamiento con tramadol y paracetamol para el dolor en pacientes con osteoartrosis de rodilla⁽²⁶⁾.

La dosis no debe pasar de 4g al día y debe disminuirse en los pacientes con alteración renal y hepática⁽²⁷⁾.

Antinflamatorios no esteroideos:

En los pacientes que no responden a los analgésicos se recomienda iniciar tratamiento con AINE. No se ha demostrado que un AINE sea mejor que otro para el tratamiento de la artrosis. Existen estudios que avalan la eficacia de aceclofenaco, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno. Tanto la eficacia como la tolerancia a los AINE varían de un paciente a otro. Se recomienda empezar con dosis analgésicas y no es suficiente aumentar a dosis antiinflamatorias. La administración de AINE está indicada desde el inicio si existen datos de inflamación articular (derrame sinovial). Si el paciente presenta riesgo elevado de gastropatía asociada a AINE se debe realizar profilaxis con misoprostol o con inhibidores de la bomba de protones. Los COX-2 han demostrado ser igual de eficaces que los AINE clásicos. Presentan menos efectos secundarios gastrointestinales, pero los mismos efectos secundarios renales; su perfil de seguridad cardiovascular es controvertido. Se recomienda utilizarlos en los pacientes con alto riesgo de toxicidad gastrointestinal⁽⁵⁾.

Los AINE, incluidos los coxibs, suelen indicarse entonces para tratamientos de corta duración en los períodos de crisis congestiva y en los casos de artrosis grave, respetando estrictamente las contraindicaciones digestivas, vasculares y renales⁽²⁰⁾.

Empleo de Glucosamina y Condroitin:

La glucosamina es un azúcar amino simple que sirve como sustrato para la síntesis de glucosaminoglicanos y ácido hialurónico. Se ha demostrado que la glucosamina normaliza el metabolismo del cartílago y previene la degradación del mismo. También incrementa la producción sinovial de ácido hialurónico, una sustancia que tiene por sí misma efectos antiinflamatorios e induce a la actividad anabólica en los condrocitos, disminuyendo el dolor articular e incrementando la movilidad en los estudios experimentales y clínicos⁽²⁷⁾.

También se han comercializado otros agentes como los azúcares amino o los glicosaminoglicanos (GAG) para el tratamiento de la osteoartritis, entre estos cabe destacar el condroitin sulfato. Tiene propiedades antiinflamatorias similares a otros GAG y precursores de GAG. En humanos es bien tolerado y tiene pocos efectos secundarios y una biocompatibilidad razonable⁽²⁷⁾.

En un estudio realizado en Perú se comparó la eficacia y la seguridad de la asociación de ácido hialurónico (AH), glucosamina sulfato (GS), condroitina sulfato (CS) y metilsulfonilmetano (MSM) versus GS, CS y MSM vía oral en el control de los síntomas de la osteoartritis (OA) de rodilla obteniendo así buenos resultados⁽²⁸⁾.

Sin embargo acá en Cuba no contamos con la disposición de este medicamento.

Terapia intraarticular:

Los corticoides inyectables han formado parte del arsenal terapéutico desde que fueron introducidos por Hollander y Cols⁽²⁰⁾.

El tratamiento de las crisis congestivas consiste ante todo en inyecciones intraarticulares de corticoides de acción prolongada en suspensión, que en general calman bien el dolor al reducir la congestión sinovial. Los más usados son los corticoides de liberación lenta en suspensión microcristalina y, más raramente, en solución. Suelen preferirse los de efecto más prolongado (betametasona, cortivazol, metilprednisolona, hexacetónido de triamcinolona). Los metaanálisis recientes permiten confirmar su efecto sobre el dolor en la gonartrosis, con una eficacia rápida pero de corta duración (inferior a 8 semanas)⁽²⁰⁾.

El mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas causantes de la inflamación sinovial y la destrucción del cartílago, por lo que es lógico reservarlos para las crisis congestivas⁽²⁰⁾.

La terapia intraarticular con corticoides puede ser una medida para frenar el dolor agudo en la osteoartritis. Hay que considerar el tratamiento a largo plazo sólo en

aquellos pacientes donde sea efectivo y donde otros medicamentos hayan fracasados. Hay que recomendarle al paciente disminuir la actividad física intensa durante un tiempo después de la inyección de corticoides ⁽¹⁶⁾.

En un ensayo clínico no cegado Hecho en Mexico, se permitió evaluar los resultados funcionales y de satisfacción de los pacientes con osteoartrosis de rodilla en estadios II y III de Kellgren y Lawrence, tratados aleatoriamente con aplicación intrarticular de seis dosis de colágeno polimerizado en relación con los tratados con tres dosis intrarticulares de Hylano GF 20, en el servicio de Ortopedia, entre Febrero y Junio del 2011. Obteniendo grandes resultados ⁽²⁹⁾.

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

La cirugía tiene valor en la OA avanzada de algunas articulaciones como caderas, rodillas, base del pulgar. Las técnicas quirúrgicas que requieren artrotomía son múltiples, pero se necesita conocer con profundidad sus indicaciones para lograr el objetivo y la efectividad de la operación. Aunque se acompañan de un mayor índice de complicaciones con respecto a la artroscopia, su realización es en ocasiones indispensable ⁽³⁰⁾.

Osteotomía:

Las osteotomías correctoras se realizan generalmente en pacientes menores de 65 años, en las fases sintomáticas iniciales de la artrosis de rodilla y cuando existen alteraciones de la alineación (*genuvarumo valgum*). El objetivo es corregir la alteración de forma que se equilibran las fuerzas de carga y se consigue con éxito reducir el dolor y probablemente la progresión de la artrosis ^(5,15).

Los pacientes con osteoartritis unicompartimental de la rodilla pueden ser tratados mediante una osteotomía correctiva .El resultado satisfactorio de la osteotomía depende de la adecuada selección del paciente, el estadio de la osteoartritis, y el logro y mantenimiento de una corrección quirúrgica adecuada ⁽³⁰⁾.

Artroscopia

La artroscopia es una técnica mínimamente invasiva que permite, además de visualizar la articulación, realizar una gran variedad de procedimientos, el manejo ambulatorio del paciente, una recuperación muy rápida y es de bajo costo hospitalario, además en caso de ser necesario puede ser repetida con gran margen de seguridad ⁽³¹⁾.

No obstante a esto, el tratamiento por artroscopia como parte del manejo integral de la artritis degenerativa de las rodillas es controvertido, al no existir una evidencia consistente que apoye si la artroscopia tiene un efecto apreciable sobre la historia natural de la artrosis, al no poder actuar sobre el daño del condrocito¹. Además, hay deficiencias en los diseños de los estudios revisados, debido a que no hay criterios unificados de inclusión en los protocolos, los resultados no están relacionados con la extensión de la lesión y no es posible una comparación de las técnicas ⁽³²⁾.

En este sentido, en un Ensayo Clínico Aleatorizado, realizado por un grupo de investigadores, de la Universidad de Western Ontario (Canadá), se señala que la cirugía artroscópica no funciona mejor que los medicamentos y la terapia física en las personas mayores que experimentan dolor de rodilla por artrosis, teniendo en cuenta que los pacientes asignados a la cirugía artroscópica no tuvieron más probabilidades de mejorar con respecto a la función física, el dolor o la calidad de vida relacionada con la salud que aquellos asignados al grupo control. Está claramente establecido que el procedimiento no modifica el curso de la enfermedad degenerativa, pero es un procedimiento quirúrgico que se realiza frecuentemente en los hospitales de todo el mundo ⁽³³⁾.

En este sentido, es necesario señalar que existen diversas técnicas artroscópicas (artroplastia por abrasión, perforaciones, microfractura, lavado articular, menisectomía, condroplastia térmica con láser) que pueden combinarse unas con

otras, en dependencia del tipo de lesión que presente el paciente y que muestran resultados alentadores⁽¹⁴⁾.

A continuación se presenta brevemente algunas de estas técnicas:

Lavado Artroscópico:

Hubbard y Jackson observaron que los pacientes con osteoartritis obtenían un alivio significativo del dolor después del lavado artroscopico solamente. Esta técnica permite el lavado del liquido sinovial con restos articulares libres, enzimas liberadas y mediadores de inflamación⁽³⁴⁾.

En las primeras etapas, la eliminación de estas enzimas degradadoras de la articulación puede permitir a los condriocitos aumentar su actividad biosintética⁽³⁵⁾.

Microfractura. El tratamiento consiste en una interrupción del hueso subcondral en un intento de inducir sangrado (formación de coágulo de fibrina) para iniciar la migración de células madre primitivas de la médula ósea en el sitio del defecto del cartílago. Estas técnicas utilizan células madre primitivas, que son capaces de diferenciarse en hueso y cartílago bajo la influencia de diversos factores intraarticulares biológicos y mecánicos⁽³⁶⁾.

El hueso subcondral se penetra con el fin de llegar a una zona de la vascularización para estimular la formación de un coágulo de fibrina que contiene células madre pluripotenciales. Este coágulo se diferencia formando un tejido de reparación o fibrocartilago. El cartílago se repara con tejido fibroso o fibrocartílago porque el número de condroprogenitores es demasiado pequeño o el proceso es muy lento para conseguir una regeneración tisular y aparece una degeneración posterior del tejido⁽³⁷⁾.

Implantación de condrocitos autólogos (ACI).

Esta avanzada tecnología aprobada por la FDA permite que los condrocitos que se obtienen a partir del cultivo de muestras de cartílago sano de la rodilla por artroscopia se reimplanten y formen un nuevo cartílago hialino para reparar el defecto en la superficie articular. Este procedimiento se realiza a través de una artrotomía⁽³⁸⁾.

El implante autólogo de condrocitos se tornó una alternativa para el tratamiento de las lesiones articulares desde que las primeras series de casos fueron publicadas y diferentes autores informaron buenos resultados con la utilización de esta técnica quirúrgica. Estas técnicas se están empleando principalmente en las articulaciones de la rodilla y el tobillo⁽³⁹⁾.

Por otra parte, en un estudio realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras”, se informaron buenos resultados clínicos en lesiones postraumáticas de la articulación de la rodilla en pacientes jóvenes, con formación de tejido de reparación hialina, existen complicaciones y el hecho de que esta técnica sólo tiene una acción local, son limitaciones importantes. El procedimiento presenta grandes ventajas y en general magníficos resultados para el paciente, aunque no siempre evita el uso de otro tipo de tratamientos más agresivos⁽⁴⁰⁾.

Los acontecimientos adversos graves más comunes (hasta 5% de los pacientes), incluyen fibrosis y adherencias, crecimiento excesivo del injerto, condromalacia, lesión del cartílago, complicación de injerto, lesión meniscal, la deslaminación del injerto, y la osteoartritis⁽³⁸⁾.

Artroplastia

La artroplastia es un procedimiento quirúrgico que incluye técnicas para la fijación de implantes protésicos. Se utiliza generalmente en pacientes con afección monoarticular de cadera a quienes el reemplazo total de cadera proporciona una mejoría radical de los síntomas y les permite regresar sin restricciones a las

actividades cotidianas ⁽⁴¹⁾. Los tratamientos quirúrgicos por mínimo acceso disminuyen las lesiones de los tejidos blandos y facilitan una mejor y más rápida recuperación. ⁽⁴²⁾

Aunque la osteotomía es el método preferido para pacientes jóvenes, activos y en ocasiones obesos, la artroplastia unicompartmental puede ser una alternativa razonable para estos pacientes que presenten alineación normal. Las osteotomías están indicadas en enfermos jóvenes con OA tibiofemoral; la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla está indicada en la mayoría de los casos avanzados ⁽⁴³⁾.

Tratamiento con células madres mesenquimales:

Las células madre (CM) se encuentran en todos los organismos multicelulares y se distinguen por dos propiedades fundamentales: 1) son autorrenovables, es decir, se multiplican infinitamente y se conservan indiferenciadas, y 2) producen uno o varios tipos de células diferenciadas (células cutáneas, hepatocitos, miocitos, neuronas, etc.) ⁽⁴⁴⁾.

La medicina regenerativa y la terapia celular, han tomado la primicia de los tratamientos conservadores. El empleo de las células madres para tratar la degeneración del cartílago articular, ha demostrado ser un tratamiento evolutivo, eficaz y una importante alternativa para el tratamiento de numerosas patologías y alteraciones tanto funcionales como estructurales de tejidos y de órganos en enfermedades degenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, osteoarticulares entre otras, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedades neurológicas entre otras ⁽⁴⁵⁾.

Las células madre se plantean como una estrategia terapéutica, ya que reparan o reemplazan el tejido dañado, o revierten una enfermedad o lesión ⁽⁴⁶⁾.

Estas células madres adultas, menos maleables que las células embrionarias, se conocen como multipotenciales, ya que generan todos los tipos celulares de un mismo tejido, como algunas células en la médula ósea que producen todas las células sanguíneas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas) ⁽⁴⁷⁾.

La terapia con células madre autólogas ofrece una opción terapéutica muy prometedora por su carácter poco invasivo, por la propiedad natural de las células de la médula ósea de proporcionar, no solo células madre hematopoyéticas, sino también no hematopoyéticas, entre otras, células progenitoras endoteliales y células mesenquimales, y también de secretar varios factores angiogénicos y osteogénicos⁽⁴⁸⁾.

Las células extraídas de un paciente y posteriormente cultivadas, permitirían reconstituir, invitro, la piel, las células hepáticas, el hueso, los miocitos y las neuronas. Como estas células provienen del paciente, no existirá rechazo durante la terapia celular para reparar un tejido u órgano lesionado.

Fuentes de obtención de las células madre hematopoyéticas

Médula ósea: en este sitio se encuentran las CMH en los adultos, pues a nivel ontogénico la hematopoyesis aparece como un fenómeno migratorio durante el desarrollo embrionario y fetal. El proceso se inicia en el saco vitelino primitivo tres semanas después de la fecundación, pasa por una fase hepática y concluye en los espacios de la médula ósea, donde la hematopoyesis tiene lugar en forma casi exclusiva durante la edad adulta⁽⁴⁹⁾.

Sangre periférica: en la actualidad las células hematopoyéticas se obtienen de la sangre periférica. Éstas se utilizan ampliamente en trasplantes y en la mayoría de los casos ha sustituido los de médula ósea.

Los progenitores hematopoyéticos se obtienen de la sangre mediante la recolección automatizada con procesadores celulares, previa estimulación del donador o paciente mediante la administración subcutánea del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factor), también llamado filgrastim, el cual acelera la producción de los neutrófilos. Esta sustancia es una citosina que aumenta la producción y circulación de las células hematopoyéticas, para optimizar su obtención por leucoféresis⁽⁵⁰⁾.

En un estudio realizado por Cruz Sánchez y col, se implantó en las rodillas lesionadas de 158 pacientes con OA de la rodilla un concentrado de CMM

obtenidas a partir de este método simplificado. A los 12 meses se realizó un análisis con los criterios clínico-radiológicos iniciales, obteniéndose que el 76,77 % de los pacientes mostró una mejoría buena o excelente respecto a los estudios basales⁽⁴⁸⁾.

Los pacientes fueron estimulados con Filgrastim (Hebervital, Heber Biotec SA; La Habana, Cuba), en una dosis total de 40 µg/kg dividida en cuatro subdosis independientes, que se administraron por vía subcutánea cada 12 horas. La última de ellas, 3 horas antes de la extracción sanguínea. El concentrado de CMN de sangre periférica (CMN-SP) autólogas sin fraccionar se preparó mediante el método de sedimentación y centrifugación⁽⁴⁸⁾.

El dolor articular se redujo significativamente. Los pacientes se clasificaron con marcha normal o claudicación ocasional. En relación con la valoración de la respuesta integral del paciente según recuperación clínica y radiológica, en 103 (83,7 %) la respuesta fue buena o regular y solo en 20 enfermos (16,3 %) no hubo la respuesta deseada⁽⁴⁸⁾.

La medicina regenerativa, con el uso del implante autólogo de condrocito, y el implante de células mesenquimales con el objetivo de lograr la regeneración de cartílago, constituye otra posibilidad en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoartritis, además de la artroscopia, la osteotomía para la realineación del eje de la extremidad y la artroplastia de sustitución^(43,51).

En nuestro país (Cuba) se han llevado a cabo múltiples procedimientos con células madre mononucleares autólogas provenientes de la médula ósea, sangre periférica y plasma enriquecido en plaquetas, para el tratamiento de más de 6 195 pacientes con varias afecciones de elevada incidencia como la artrosis⁽⁵²⁾.

Al finalizar el primer semestre de 2014, el número total de pacientes beneficiados con terapia celular en medicina regenerativa en nuestro país, alcanzó la cifra de 6.195 y ya para finales de año esta cifra se elevó a más de 7.500 cubanos, teniendo en

cuenta que en ese entonces eran 14 las provincias que aplicaban el prominente proceder, al cumplirse una década desde su primer empleo ^(53,54).

Los resultados comunicados hasta ahora son unánimes en afirmar que la utilización de CMM, resulta útil en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla y para algunos especialistas esta evidencia científica puede resultar suficiente para justificar su utilización. No obstante, algunos autores refieren la necesidad de valorar esta terapia con ensayos clínicos de calidad que no existen hasta la fecha, y parecen imprescindibles para desarrollar adecuadamente el potencial terapéutico de las CMM.

Otros tratamiento de la medicina regenerativa como el tratamiento intraarticular con plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRFC) o plasma rico en plaquetas (PRP).

Las plaquetas juegan un papel central en la hemostasia y en la curación de las heridas, que esta mediada por la liberación de proteínas durante la activación plaquetaria. Influyen directa o indirectamente todos los aspectos de la cascada de cicatrización.

Están siendo utilizadas técnicas para proveer PRP autólogo para la reparación de una vasta variedad de aplicaciones clínicas ⁽⁵⁵⁾.

El PRP, también conocido como plasma rico en factores de crecimiento (PRFC), es una fracción plasmática que se obtiene mediante procesos de aféresis y centrifugación, que se caracteriza por poseer una elevada concentración plaquetaria y de factores de crecimiento, sustancias polipeptídicas que juegan un papel importante en la regulación del crecimiento, diferenciación y fenotipo de múltiples tipos celulares, además de participar activamente en los procesos de reparación y cicatrización tisular ⁽⁵⁶⁾.

Las plaquetas liberan un gran número de FCP incluyendo el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un potente agente quimiotáctico, y el factor de

crecimiento transformante beta, el cual estimula el depósito de matriz extracelular; también el Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el Factor de crecimiento fibroblástico básico (BFGF) el Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) y el Factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del hepatocito (HGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁽⁵⁶⁾.

También existen métodos que evita el uso de trombina como activador En estos métodos se utiliza únicamente calcio y centrifugación para activar la polimerización de la fibrina y formar así el Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC). Este PRFC en forma de gel o de membrana densa y flexible, puede ser aplicado al paciente y la liberación de los factores de crecimiento es desencadenada por los activadores autólogos presentes en el sitio de aplicación. Este método permite una liberación gradual de los factores de crecimiento en el sitio de aplicación, que pueden emitir señales a diferentes tipos celulares para que emitan una respuesta en momentos apropiados. Estudios in vitro indican que el PRFC presenta una liberación gradual y estable de los factores de crecimiento a lo largo de 7 días ⁽⁵⁷⁾.

De acuerdo Anitua E. la infiltración intraarticular con PRP es efectiva tanto en los grados más avanzados de esta enfermedad como en las fases intermedias o incipientes. En las artrosis graves de rodilla este tratamiento es capaz de contener el avance de la enfermedad y retrasar la solución definitiva que suele ser el reemplazo de la articulación por una prótesis. Lo más significativo, en estos casos graves, es la reducción del dolor y la recuperación de gran parte de la movilidad perdida ⁽⁵⁸⁾.

Kon y col realizaron un estudio piloto para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con PRP para lesiones degenerativas de rodilla en 100 pacientes no aleatorizados con OA degenerativa de rodilla que recibieron 3 aplicaciones intraarticulares con PRP. Estos autores informaron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros clínicos después de los 6 a 12 meses de aplicación ⁽⁵⁹⁾.

En el Primer Congreso de Factores de Crecimiento celebrado en Valencia, España, en 2011, se presentó un estudio clínico aleatorizado para el tratamiento de la artrosis, donde se comparó el tratamiento intraarticular con PRP y la infiltración de ácido hialurónico. El estudio demostró que el PRP es eficaz en las distintas fases o grados de la enfermedad, lo que permite aspirar a retrasar el tratamiento definitivo de las artrosis graves es decir la sustitución quirúrgica de la articulación por una prótesis. En pacientes menos graves se obtienen, asimismo, resultados alentadores debidos al efecto protector del cartílago y restaurador del equilibrio fisiológico que aporta esta nueva terapia ⁽⁶⁰⁾.

Estas investigaciones indican que se podría interrumpir o al menos retrasar el avance de la enfermedad, debido a que el 78% de los pacientes que recibieron el tratamiento experimentaron una disminución significativa del dolor y una recuperación significativa de la capacidad de movimiento. Asimismo la rigidez de la rodilla disminuyó en el 41% de los pacientes tratados ⁽⁶⁰⁾

El efecto beneficioso de la IA de PRP autólogo activado debe hacernos considerarlos como potencial arma de uso terapéutico seguro en OAR, si bien se requieren nuevos estudio y ensayos clínicos que confirmen los resultados observados ⁽⁵⁶⁾.

La infiltración intraarticular de PRP autologo activado en OAR podría producir una mejoría en la sintomatología, principalmentedel dolor, aumentando la calidad de vida y la función de los pacientes afectos. Es importante seguir en la investigación y la actualización para introducir este método terapéutico completo en nuestro Hospital.

METODOS:

Aspectos generales del estudio.

Se realizó un estudio pre experimental, de tipo antes-después en pacientes con OAR primaria o secundaria a desviaciones de ejes (osteotomizados) entre los grados I a IV de la escala de Kellgren-Lawrence(K-L) , atendidos en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Provincial de Ciego de Ávila desde mayo 2016 a mayo 2019.

El estudio constará de una fase de selección y evaluación preliminar, seguido de otra de trasplante autólogo de CMM aisladas de sangre periférica y aplicadas por vía intraarticular, finalizando con la evaluación de los resultados de dicho tratamiento al mes, tres meses, seis meses y al año.

Métodos empíricos:

1. Observación: para la evaluación clínica y radiológica de los pacientes.
2. Medición: para determinación de exámenes complementarios y microbiológicos, así como la evaluación del dolor según la Escala Visual Analógica (EVA).

Universo de estudio:

Estará conformado por todos los pacientes con el diagnóstico de osteoartrosis de rodilla los cuales serán divididos en dos grupos que se describen a continuación:

- 1) OA primaria: se trabajará con todos los pacientes con OA primaria grado I a IV que acudan a la consulta de Medicina Regenerativa de la especialidad de Ortopedia y Traumatología del Hospital General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, procedentes de las consultas de proyección comunitaria de dicha especialidad en las áreas de salud de la zona Sur de la provincia en el periodo comprendido entre mayo del 2016 y mayo del 2019 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

2) OA secundaria a desviaciones de ejes axiales: se trabajará con todos los pacientes a cuales se les realizó cirugía correctora remitidos por sus cirujanos desde la consulta de seguimiento en el Policlínico Belkys Sotomayor a la consulta de Medicina Regenerativa de la especialidad de Ortopedia y Traumatología del Hospital General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, que presenten OA de grado I a IV que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Criterios de Inclusión

- Todos los pacientes comprendidos en el universo de estudio que firmen el consentimiento informado (anexo 1).
- Pacientes entre 50 y 70 años de edad.
- Dolor crónico con o sin rigidez y limitaciones funcionales.

Criterios de Exclusión:

- No radicados permanentemente en la provincia Ciego de Ávila.
- Análisis hematológico con alteraciones significantes.
- Enfermedad Neoplásica.
- Enfermedades inmunosupresoras.
- Enfermedad poli-articular.
- Enfermedades infecciosas.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Trastornos crónicos de la coagulación.
- Infiltración intraarticular de cualquier tratamiento en los últimos tres meses previos al estudio.
- Tratamiento con corticoides en los 3 meses anteriores al estudio.

- Tratamiento con inmunosupresores.
- Tratamiento con anticoagulante o antiagregante que no pueda revertirse temporalmente para las infiltraciones.

Criterios de Salida.

- Los pacientes que abandonen el tratamiento por cualquier causa.
- Pacientes que durante el estudio realicen cualquier otro tratamiento sin previa consulta y aprobación de los investigadores.

Procedimiento

Toma de muestra inicial: Se realizará en los pacientes en el horario de la mañana del primer día del procedimiento, para la obtención de los valores del hemograma con diferencial y el conteo de plaquetas, antes de comenzar con la movilización en el horario de la tarde.

Movilización: Comprende la administración Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos FSC-G (Hebervital), que provocará la liberación de las CM desde su hábitat natural en los nichos de la MO y su movilización hacia la sangre a un paciente con el objetivo de que puedan ser recolectadas.

- Presentación del fármaco: ELFSC-G es un 20-kDa glicoproteína que se comercializa en bulbos de 1 ml que contienen: FSC-G 0,30 mg (30MU), sorbitol 50 mg, polisorbato 80:0,04 mg, acetato de sodio 0,123 mg, ácido acético 0,50 mg y agua para inyección. Csp 1,00 ml.
- Dosis y vía de administración: Dosis promedio 10 mcg/kg/día (mínimo 9 máximo 13 mcg/kg/día) de FSC-G base, en dosis divididas, administrado durante 5 días consecutivos posteriores a la primera toma de muestra, por vía subcutánea, sin sobrepasar en ningún caso la dosis total de 1200 mcg/día.

Peso del paciente en kg	Dosis (mcg/día)	Esquema de administración
Menos 65	600	1 bulbo s/c cada 12 horas
Entre 65 -90	900	1 bulbo s/c cada 8 horas
Más de 90	1200	2 bulbos s/c cada 12 horas
Cada bulbo contiene 300 mcg de FCE-G en 1 ml.		

Toma de muestra final: Se realizará en los pacientes en el horario de la mañana del cuarto día del procedimiento, para la obtención de los valores del hemograma, si el conteo de leucocitos es mayor de $20 \times 10^9/L$ y el resto de los parámetros normales, el paciente está listo para la extracción de la sangre periférica el próximo día, para la obtención de las CM.

La dosis inicial de FSC-G (en pacientes con peso inferior a 90 kg) se elevará a 1200 mcg/día si en el cuarto día de tratamiento el conteo absoluto de neutrófilos permanece por debajo de $20\,000\text{ cel/mm}^3$ y se repetirá la toma de muestra al quinto día antes de la extracción.

Se suspenderá la aplicación de FSC-G (sin excluir al paciente de la investigación), si el recuento absoluto de neutrófilos, en cualquiera de las determinaciones, sobrepasa la cifra de $90\,000\text{ cel/mm}^3$.

Extracción de la sangre periférica: Se realizará al quinto día en horas de la mañana 3 a 6 horas después de la última administración del fármaco, en el Banco de Sangre Provincial, extrayendo un total de 250 ml de sangre, cantidad suficiente para obtener los volúmenes necesarios para el autotrasplante.

Procesamiento y recolección de las CM: El método de procesamiento de sangre periférica, con progenitores hematopoyéticos movilizados, auto donación de sangre y

procesamiento manual se realizará en un sistema cerrado de bolsas colectoras a las que se adiciona Gelofusin en el Banco Provincial de Sangre a partir del “Método simplificado de aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre” realizado y validado por investigadores del Instituto Nacional de Hematología.(15)

El concentrado de CMM de sangre periférica autólogas sin fraccionar se preparará mediante el método de sedimentación y centrifugación. El volumen del concentrado que se obtenga y la viabilidad celular será evaluado por especialistas del Banco provincial de Sangre que proveen del producto.

Administración del concentrado: Al sexto día a las 24 horas de la obtención se infiltrarán 5 ml del concentrado en el espacio interarticular por vía antero-lateral externa en cada rodilla afectada, mediante una aguja calibre 21 bajo condiciones de asepsia y antisepsia. Todo el proceso se realizará de forma ambulatoria. Se indicará reposo por 72 horas y fomentos fríos, 30 minutos cuatro veces al día.

Evaluación de los resultados.

A cada paciente se le evaluará los síntomas asociados al diagnóstico de EAD (dolor articular, chasquido articular, inflamación en la rodilla afectada, trastornos de la marcha, inestabilidad en la rodilla, hipotrofia del cuádriceps y deformidades angulares), antes y después para decidir la implantación celular.

Para evaluar el dolor se hará mediante una escala visual analógica (EVA), en la primera consulta, a los tres meses, luego a los seis meses y después, al año de la terapia celular, siempre por un mismo examinador. A cada paciente se le indicará cómo realizar la evaluación, según la siguiente escala:

- 0 ausencia de dolor
- 1 -3 dolor ligero
- 4-6 dolor moderado
- 7-9 dolor severo
- 10 dolor muy intenso o insoportable

Métodos de obtención de información

La información se obtendrá en la Consulta de Medicina Regenerativa de la especialidad de Ortopedia y Traumatología, a través de la Historia Clínica hospitalaria del paciente, así como de un cuestionario (Anexo II) diseñado al efecto para recoger las variables de interés y evaluación de las mismas tales como: Edad, sexo, peso y talla (para el cálculo del IMC), localización anatómica, grado de artrosis (según clasificación de Kellgren-Lawrence), incluyendo además 1 tests validado (EVA), así como la existencia o ausencia de reacciones adversas durante la movilización, inmediatamente después del implante y posteriormente.

Operacionalización de las Variables:

Variable	Tipo	Escala	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa Continua	50-60 61-70	Según edad biológica en años cumplidos	Número y porcentaje según categoría de edad
Sexo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
IMC*	Cuantitativa	Normal, sobrepeso,	Según	Número y

	continua	obeso	cálculo del IMC	porcentaje según categoría de pertenencia
Grado de artrosis**	Cualitativa nominal politónica.	I II III IV	Según los grados por la escala de K-L	Número y según categoría de pertenencia
Dolor	Cualitativa ordinal	0 ausencia de dolor 1 -3 dolor ligero 4-6 dolor moderado 7-9 dolor severo 10 dolor muy intenso o insoportable	Según escala visual analógica (EVA)	Número y porcentaje según categoría de Pertenencia

Recuperación radiológica	Cualitativa ordinal	Buena: desaparición o mejoría de los cambios degenerativos, con ligero aumento del espacio interarticular y disminución de los osteofitos marginales en cualquier momento del año de aplicación de la terapia celular. <i>Regular:</i> disminución de los cambios degenerativos, con ligero aumento del	De acuerdo a hallazgos radiológicos	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
-----------------------------	--------------------------------	---	--	--

		espacio interarticular y disminución de los osteofitos marginales en cualquier momento del año de aplicación de la terapia celular. <i>No respuesta:</i> no variación o aumento de los cambios degenerativos, espacio interarticular y de los osteofitos marginales en cualquier momento del año de		
--	--	--	--	--

		aplicación de la terapia celular.		
Complicaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Si NO	Cualquier reacción adversa que aparezca durante la movilización, inmediatamente después del implante y posteriormente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

*IMC: Estado ponderal de la persona y se calcula a partir de la fórmula peso(kg)/talla(m²). Normopeso 18-25, sobrepeso 25-29 y obeso > de 30.

**Grado de artrosis según K-L:

- Grado I: Oseofitos indefinidos, espacio articular normal.
- Grado II: Osteofitos definidos, con leve disminución del espacio articular
- Grado III: Osteofitos múltiples, disminución del espacio articular y esclerosis subcondral.

- Grado IV: Osteofitos múltiples y grandes, pérdida del espacio articular, esclerosis marcada, quistes óseos y deformidad.

Registro de los datos.

Los datos se registraron en una planilla confeccionada al efecto como registro primario de datos. Se utilizó el porcentaje como medida de resumen de la información

La recolección de la información se realizará a través de la ficha de recolección de datos elaborada con las variables a estudiar.

Aspectos éticos: el proyecto de investigación que originó esta investigación fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Provincial, acorde con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos y todos los enfermos darán su consentimiento informado para la inclusión en el estudio(Anexo I).

RESULTADOS Y DISCUSION:

La fig. 1 muestra los resultados de la distribución de los pacientes según la edad

Del total de 20 pacientes, se encontraron con mayor frecuencia las edades entre 50 y 69 años.

Estos resultados se corresponden con otros autores que refieren que la OAR es más frecuente en la población adulta, mayores de 60 años.^(11,13,29)

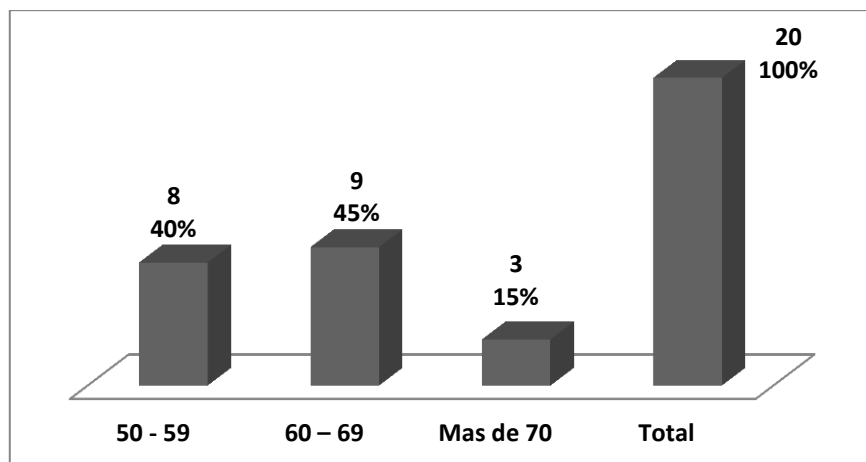


Fig.1. Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad

La distribución de los pacientes de acuerdo al sexo se presenta en la fig.2., donde la mayoría (85%) fue del sexo femenino.

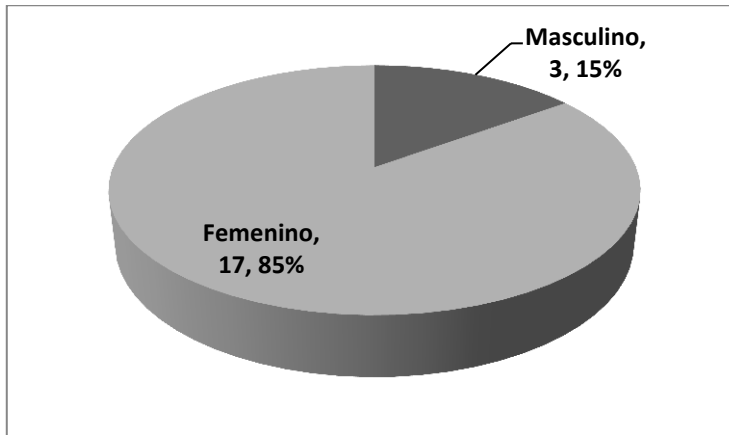


Fig.2. Distribución de los pacientes de acuerdo al sexo

La mayoría de los autores revisados refieren que la OAR es más frecuente en las mujeres.^(48, 2) En un estudio donde se evaluó la OAR desde el punto de vista radiológico se encontró también, mayor prevalencia en las mujeres. Esto pudiera deberse a factores de riesgo específicos de este sexo, donde la osteoporosis y los cambios hormonales que presentan las mujeres con la edad, llevan a los cambios artrósicos con mayor frecuencia que a los hombres.⁽⁸⁾

Con relación al índice de masa corporal (tabla1) , en los pacientes con OA de rodilla, predominó en las personas obesas en un 55%, el cual corresponde con otros estudios, donde se ha detectado que la obesidad es uno de los factores que contribuye a la degeneración de la articulación de la rodilla,^(7,48)

Tabla 1: Distribución de los pacientes con Osteoartritis de rodilla según índice de masa corporal.

IMC	Nº Pacientes	%
Normal 18 – 25	5	25%
Sobrepeso 25-29	4	20%
Obeso> de 30	11	55%
Total	20	100%

En cuanto a la localización anatómica, (tabla2) la mayor frecuencia se observó en ambas rodillas (13 pacientes para un 65%) , seguido de la rodilla derecha (5 pacientes para un 25%) , lo que se corresponde con otros estudios.⁽⁸⁾

Otros autores destacan que la afección al principio suele ser unilateral, pero con la evolución de la enfermedad terminan afectándose ambas rodillas.⁽⁶¹⁾

Tabla 2: Distribución de los pacientes con Osteoartritis de rodilla según la localización anatómica.

Rodilla afectada	No	%
Derecho	5	25
Izquierdo	2	10
Bilateral	13	65
Total	20	100

Con relación a la carecterización de los pacientes según la clasificación radiológica de Kellgren-Lawrence (tabla 3), al inicio del tratamiento predominaba el grado III con un 55% seguido del grado IV con un 30%.

Tabla 3: Caracterización de los pacientes según el grado de Atrosis por la clasificación de Kellgren-Lawrence.

Grados	Pacientes	
	Inicial	%
Grado I	1	5
Grado II	2	10
Grado III	11	55
Grado IV	6	30
Total	20	100

Fuente: Base de datos

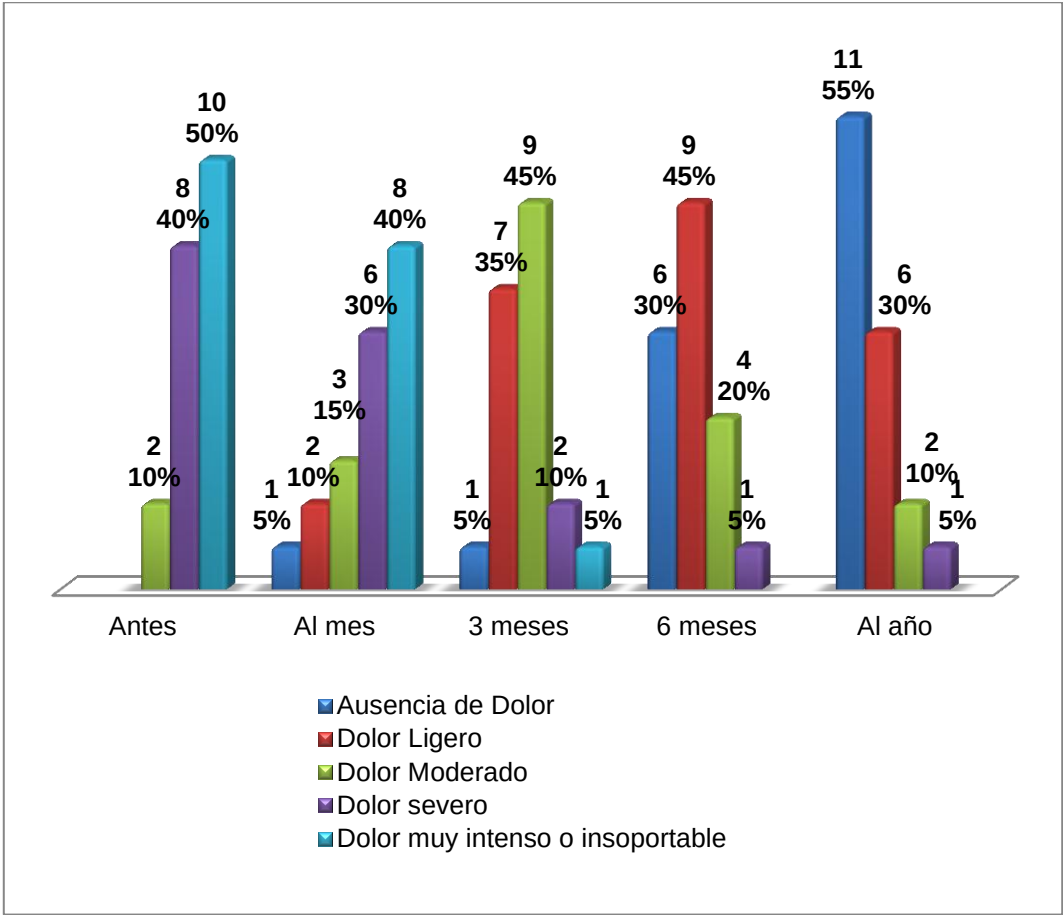


Fig.4. Evaluación del dolor antes y después de la aplicación del tratamiento.

En la fig. 3 se muestra que en nuestro estudio hemos tenido un resultado favorable con respecto a la infiltración de CMM lo cual éste antes de la aplicación el 40% de los pacientes presentaban dolor severo mientras que el 50% presentaban dolor muy intenso o insoportable, los cuales entre los 6 meses y al año tuvieron gran mejoría con respecto al dolor ya que al año el 55% de los pacientes tenían ausencia de dolor y el 30% dolor ligero, entre tanto que sólo el 10 % y el 5% presentaban dolor moderado y dolor severo.

En un estudio combinado en la infiltración intraarticular entre células madres mesenquimales y el ácido hialurónico, se encontró que según la escala EVA hubo un resultado positivo en el alivio pregresivo del dolor, el cual este efecto fue independiente en los casos de células madres mesenquimales y no en el de ácido hialurónico.⁽⁶²⁾

Cabe destacar que esta mejoría o disminución del dolor, explicarían los cambios positivos en la flexo-extensión de la rodilla. Ya que como se ha registrado en otros estudios donde se señala que una limitación de sólo unos pocos grados en la extensión puede comprometer gravemente la marcha.⁽⁶²⁾

Tabla 5: Distribución de los pacientes en cuanto a la evolución radiológica.

Evolución Radiológica	Pacientes evaluados			
	6 meses	%	Al año	%
Buena			1	5
Regular	4	20	6	30
No respuesta	16	80	13	65
Total	20	100	20	100

Fuente: Base de datos

Encontramos que solo el 5% de los pacientes presentó una buena evolución al año después de aplicado el tratamiento mientras que un 30% presentaban evolución regular y el 65% no tenían respuesta evolutiva. Vemos que después de la

administración del medicamento a los seis meses y al año no hubo cambios muy significativos en cuanto a la disminución del proceso degenerativo como el aumento de la línea articular y disminución de los osteofitos marginales. Esto nos orienta que con respecto a los cambios imagenológicos no hay cambios significativos esperados a los seis meses y al año. Esto se correlaciona con otros estudios realizados donde en este espacio de tiempo, no se han encontrado cambios significativos imagenológicos después de la infiltración de CMM.⁽⁶²⁾

Cabe destacar que en otros estudios se ha encontrado buenos resultados en cuanto al aumento de la línea articular y los cambios artrósicos como osteofitos, geodas, y esclerosis a largo plazo mucho después del año.⁽⁴⁸⁾

Es ampliamente conocida la disparidad clínico-radiológica de la artrosis, en virtud de la cual, pacientes con síntomas típicos apenas tienen alteraciones en la radiografía simple. Por otro lado, en la artrosis pre radiográfica ya existe deterioro del cartílago y modificaciones del hueso subcondral, pero la sensibilidad de la técnica no permite visualizarlos. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, consideramos que la radiografía simple sigue siendo un instrumento válido y la base de todos los criterios diagnósticos de artrosis.⁽⁶¹⁾

Complicaciones encontradas después del tratamiento

En nuestro estudio durante todo el seguimiento no se encontraron complicaciones ni reacciones adversas, lo cual esto sugiere que la infiltración de CMM apunta a ser un tratamiento local, seguro, eficaz y temporal, que parece mejorar la sintomatología sin observarse alteraciones locales y sistémicas. Éstos al relacionarlos con otros estudios concuerdan los resultados en cuanto a las mínimas complicaciones.^(61,62)

CONCLUSIONES:

Se observó una tendencia gradual hacia la mejoría del dolor desde el mes de realizado el tratamiento, y hasta el año, aunque no se obtuvo buena evolución radiológica. No se presentaron reacciones adversas o complicaciones al tratamiento .Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que el trasplante autólogo de células madre es una opción útil y segura para el tipo de pacientes presentados en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. March LM, Bagga H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. Med J Aust. 2004;180:S6-S10
2. Alvarez López A, García Lorenzo Y, López Lastre G, López Lastre M, Áreas Sifonte Y, Ruiz de Villa A. Artrosis de la Rodilla y escalas para su evaluación. Revista Archivo Médico de Camaguey.[Internet]. 2012. Disponible en :[://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000600014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000600014).
3. Robert RS, Scott CS, EmergenciasOrtopedicas. 6th ed. Reumatología. 2012; 3: 53-54.
4. Baganet Cobas Aymara María, Hernández Ramírez Porfirio, Fernández Delgado Norma, Forrellat Barrios Mariela, González Iglesias Ana Iris, Pérez Fuentes Enrique et al . Implante percutáneo de células mononucleares de sangre periférica movilizadas con factor estimulante de colonias granulocíticas, en la osteoartrosis de rodilla. Primer caso comunicado en Cuba. Rev Cubana HematolInmunolHemoter . 2010 Dic [citado 13 Mar 2016]; 26(3): 246-252. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300010&lng=es
5. Blanco García FJ, Tornero Molina J. Artrosis de los Miembros. Farreras-Rozman. Medicina interna[Internet]. 2013[citado 12 Mar 2016]. Capítulo 114:953-961.Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978848086896900114X>
6. Saltzman Ch, Salamon M, Blanchard M, Huff T, Hayes A, Buckwalter J, Amendola A, Epidemiology of Ankle Arthritis Report of a Consecutive Series of 639 Patients from a Tertiary Orthopaedic Center, Iowa. Orthop J. 2005; 25(2) :44–46.
7. Felson, D.Risk Factors for Osteoarthritis: Understanding Joint Vulnerability Clinical. OrthopRelated Res. 2012; 427: 16-21.

8. Comas M, Sala M, Román R, Hoffmeister L, Castells X. Variaciones en la estimación de la prevalencia de artrosis de rodilla según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios poblacionales. *GacSanit.* 2010;24(1): 21-23.
9. Poley González A, Ortega Blanco JA, Pedregal González M, Martín Azofra M, Hermosilla Camacho C, Mora Moreno F. Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos. Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis. *Semergen[Internet]*. 2011 Nov[citado 13 Mar 2016]; 37(9): 462-67. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/semergen-medicina-familia-40/prevalencia-enfermedades-osteoarticulares-consumo-recursos-calidad-vida-90037969-originales-2011>
10. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *ClinExpRheumatol.* 2002; 20:617-24
11. Encuesta Nacional de Salud, MINSAL, Gobierno de Chile, 2003. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/VIGIA20.pdf>
12. Reyes GA, Guibert M, Hernandez AA, Gonzalez ZA, Alcocer J, Cardiel MH. *ClinExpRheumatol.* 2011; 18:739-742
13. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T: The impact of osteoarthritis: implications for research. *ClinOrthopRelat Res.* 2011; 6-15.
14. Álvarez López A, Casanova Morote C, García Lorenzo Y. Tratamiento quirúrgico de la osteoartritis de rodilla. *Rev Cubana OrtopTraumatol[Internet]*. 2004[citado 13 Mar 2016];18(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ort/vol18_1_04/ort10104.pdf
15. Jorge Chahla, Damián Arroquy, Gómez Rodríguez G, Vilaseca T, Guiñazu J, Nazur G, Carboni M. Osteotomía Valguizante Tibial Alta: Comparación de Resultados con el Uso de Aloinjerto y Sustituto Óseo. *Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Británico de Buenos Aires.* 2014; 21: 89-94
16. D. Benítez Pareja, P. Benítez Pareja y L. M. Torres Morera. Tratamiento farmacológico invasivo articular en la artrosis. *RevSocEsp Dolor[Internet]*.

- 2016[citado 12 Mar 2016]. [aprox. 8 p.]. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462016002200006&lng=pt
17. Hernández Ramírez Porfirio. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Rev Cubana Med [Internet]. 2011 [citado 8 May2016]; 50(4): 338-340. Disponible en:http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400001&lng=es
 18. Vega Álvarez J A , García-Suárez O, Fernández Monjil D, del Valle SotoMD .Bioquímica y biología del cartílago articular. Rev Esp Cir OrtopyTraumatol. 2002., 46: 05:46-8.
 19. Patrick O, Ana RR, Jagadeesk KV, Hening M, Magali C. Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair. Stem Cells and Cloning: Advances Applications. 2014; 7: 1-17
 20. Conrozier T, Gonartrosis diagnóstico y tratamiento[Internet].© 2016[citado: 7 Jul 2016];[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/51-s2.0-S1636541011711308.pdf?locale=es_ES
 21. K M Jordan, N K Arden, M, Doherty et al EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann RheumDis. 2003; 62;1145-1155
 22. Berman BM, et al. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. Ann InternalMed. 2004;12:901
 23. Méndez C, Perea-Milla E, Vas J .Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised clinical trial. BMJ. 2004; 329: 1216.
 24. National Institute for Health and Clinical Excelence . CG59 NICE clinical guideline 59 .Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults;2008.

25. Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K: Comparison between electroacupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip. Clin J Pain. 2004, 20:179-185.
26. Vidala J, Benitob P, Manresac A, Ly-pend D, Batllee E, Blancof FJ, Brosag M, Nievesg D. Evaluación económica de tramadol/paracetamol en el manejo del dolor en pacientes con osteoartrosis en España[Internet].2011[citado 12 Jul 2016].[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X11000337>
27. John N. Insall, W. Norman Scott.Marc W. Hungerford. Michael A. Mont. David Hungerford. Tratamiento conservador de la artrosis de Rodilla. Cap 28.P.568-572.
28. Castañeda O, Kuroiwa R, Torres D, Castañeda A, Manche-Kuroiwa S, Priori E. Evaluación de la eficacia y seguridad del ácido hialurónico por vía oral asociado con glucosamina sulfato, condroitín sulfato y metilsulfonilmetano comparado con la asociación por vía oral de glucosamina sulfato, condroitín sulfato y metilsulfonilmetano en la osteoartritis de rodilla. Acta MédPeruana[Internet]. 2014[citado 12 Jun 2016];31:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5223702>
29. Arteaga Solís JR, Negrete Corona J, Chávez Hinojosa E, Díaz Martínez B. Efectividad de dos medicamentos intrarticulares en pacientes con artrosis de rodilla: colágeno polimerizado versus hylanogf 20. Acta OrtopMex[Internet]. 2014[citado 12 Mar 2016]; 28[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2306-41022014000300003
30. Brouwer RW, Raaij Van TM, BiermaZeinstra SMA, Verhagen AP, Jakma TSC, Verhaar JAN. Osteotomía para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus[Internet]. Oxford, Update Software Ltd; 2008[citado 24 JEne 2016];3:[aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/cochrane/AB004019-ES.htm>

31. Ruiz Arranz JL, Villalón Ogallar J, Godino Izquierdo M, Guerado Parra E. Papel de la punción lavado en el tratamiento de la artritis séptica de rodilla del adulto. Rev Ortop Traumatol [Internet]. 2006 [citado 24 Ene 2016];45:492-496. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/129/129v45n06a13024046pdf001.pdf>
32. Stuart MJ, Lubowitz JH. What, if any, are the indications for arthroscopic debridement of the osteoarthritic knee?. Arthroscopy [Internet]. 2006 [citado 24 Ene 2016];22:238-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523583>
33. Almazán A, Cruz F, Pérez F, Bravo C, Ibarra C. Tratamiento artroscópico de la osteoartritis: rodilla y hombro. Monográfico: Osteoartritis [Internet]. 2000 [citado 12 May 2016];3(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.doyma.es/reuma/ctl_servlet? f=40&ident=13111162
34. Insall JH, Scott JW, Hungerford MW, Mont MA, Hungerford D. Tratamiento conservador de la artrosis de Rodilla. Cap 14. Pag 341.
35. Ruiz Arranz JL, Villalón Ogallar J, Godino Izquierdo M, Guerado Parra E. Papel de la punción lavado en el tratamiento de la artritis séptica de rodilla del adulto. Rev Ortop Traumatol [Internet]. 2013 [citado 12 Ene 2016];45:92-496. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/129/129v45n06a13024046pdf001.pdf>
36. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB. A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2008;359:1097-107
37. Robert G. Marx Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee? . N Eng J Med. 2008;11: 1169-1170.
38. Bispo Barreto R, Pécora JR, Gomes Gobbi R, Uchôa de Rezende M, Camanho GL. Transplante autólogo de condrocitos. Acta Ortop Bras [Internet]. 2011 [citado 12 ene 2016];19(4):[aprox. 8 p.].

Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-78522011000400010&script=sci_arttext

39. Mastropiero J, Ciccarello VA, Davila A. Autoinjerto osteocondral de rodilla. Rev Asoc Arg Ortop Traumatol. 2012; 77: 57-65.
40. Chico Capote A, Hernán Estévez del Toro M, Marín Gil JM, Calderón J. Trasplante osteocondral autólogo. Rev Cubana Med [Internet]. 2005 [citado 24 Ene 2016]; 43(5-6): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol43_5-6_04/med8_05.htm
41. Waters TS, Bertley G. Patellar resurfacing in total knee arthroplasty. A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85(2): 212-7.
42. Agency for Healthcare Research and Quality. Total Knee Replacement. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 86. AHRQ Publication Number 04-E006-1 [Internet]. 2003 [citado 24 ene 2016]. [aprox. 8 p]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/kneesum.htm>
43. Healy WL, Iorio R, Ko J, Appleby D, Lemos DW. Impact of cost reduction programs on short-term patient outcome and hospital cost of total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84(3): 348-53.
44. Bartolucci J, Fernando JV, Larrea R, Carrión F, Lamich R, Pedreros P, Delgado M, Sanhueza P, Khoury M, Fuigueroa FE. Estado actual con células madre en el tratamiento de las cardiopatías. Rev Méd Chile. 2014; 142: 1034-1035.
45. Mata-Miranda Maribel, Vázquez-Zapién Gustavo J, Sánchez-Monroy Virginia. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol Reprod Hum [Internet]. 2013 [citado 9 Abr 2016]; 27(3): 194-199. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000300009&lng=es
46. Características de las células madres. Criodental Biopharma [Internet]. 2013 [citado 12 May 2016]. [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.criodental.com/clientes/que-son-las-celulas-madre/caracteristicas-de-la-celulas-madre-adultas/>

47. MataMiranda M, VázquezZapién GJ, SánchezMonroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *PerinatolReprodHum* [Internet]. 2013[citado 12 Mar 2016]; 27 (3): 194-199. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000300009&lng=es
48. Cruz-Sánchez P, Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta C, González Portales Y, López González E, Pérez Mesa D, González GonzálezJA . Impacto del tratamiento con células madre adultas en la osteoartritis de la rodilla. *RevCubanaHematolInmunolHemoter* [Internet].2013[citado 18 Mar 2016]; 29(3):26-32.
49. HernándezRamírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana Hematol, InmunolHemot* [Internet]. 2014[citado 20 Ene 2016];30(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/229>
50. Hernández-Ramírez Porfirio. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter* [Internet]. 2013 [citado 08Mar 2016]; 29(3): 304-306. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300011&lng=es
51. Instituto de Terapia Regenerativa Tisular. Tratamiento de la artrosis de rodilla con células madre. Blog ITRT Barcelona [Internet]. España; 2011 [citado 9 Abr 2016]. [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.itrt.es/tratamientos/tratamiento-de-artrosis-de-rodilla-con-celulas-madre>
52. Hernández Ramírez P, Alfonso Simón A, Aparicio Suárez JL, Artaza Sanz H, Baganet Cobas A, Blanco-Díaz A, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter* [Internet]. 2011[citado 12 Mar 2016]; 27(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es.

53. Peláez O. Tratados en Cuba 6195 pacientes con células madre. Granma [Internet]. 2014[citado 16 Abr 2016]. [aprox. 3 p]. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2014-09-07/tratados-en-cuba-6-195-pacientes-concelulas-madre>.
54. De Armas Padrino I. Medicina cubana llega a más de 7 000 cubanos. Granma [Internet]. 2015[citado 16 Abr 2016]; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.granma.cu/salud/2015-02-06/medicina-regenerativa-llega-a-mas-de-sietemil-cubanos>.
55. Pignolo RJ, Kassem M. Circulating osteogenic cells: implications for injury, repair, and regeneration. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1685–93.
56. José De La Mata. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? Artículo de revisión. *ReumatolClín*. 2013;9(3): 166-171.
57. Lippross S, Moeller B, Haas H, Tohidnezhad M, Steubesand N, Wruck CJ, et al. Intraarticular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a pig model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3344–53.
58. Anitua E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F). Vitoria-España: Puesta al día publicaciones; 2000.
59. Kon E, Buda R, Filardo G. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc*. 2010;18:472-479.
60. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for plateletrich fibrin therapies. *TrendsBiotechnol*. 2006;24(5):227–29.
61. Sandström AM. Tratamiento de la gonartrosis con células mesenquimales troncales: estudio comparativo con P-PRP [Internet]. 2016 [citado 11 Abr 2019]. [aprox.87p.]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_400383/asm1de1.pdf
62. Lamo-Espinosa JM. Inyección intraarticular de células madre mesenquimales autólogas derivadas de médula ósea en el tratamiento de la

artrosis de rodilla: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (Fase I/II)[Internet].2018[citado 11 Abr 2019].[aprox. 98 p.]. Disponible en: https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/53239/1/Tesis_LamoEspinosa.pdf

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO MEDIANTE LA APLICACIÓN DE CÉLULAS MADRES

De acuerdo a lo establecido en el Reglamento del Sistema de Proyectos del MINSAP de la República de Cuba en el Acápite XI sobre Consideraciones éticas se solicita al paciente el presente documento, explicativo de la técnica a utilizar.

1. PROCEDIMIENTO.

Consiste en la aplicación de CÉLULAS MADRES MESENQUIMALES mediante infiltración intra-articular.

2. APLICACIÓN.

La aplicación de este PRODUCTO se llevará a cabo de conforme a lo que informe el médico de acuerdo al análisis del paciente.

1. EFECTOS DE LAS CÉLULAS MADRES

Investigaciones realizadas en los últimos años han aportado evidencias experimentales y clínicas que demuestran que las células madres favorecen la regeneración tisular.

Se ha señalado que el tratamiento con CMM tiene ventajas, como mínimo acceso, bajo riesgo de infección, trombosis y rechazos, posibilidad de evitar para siempre o bien diferir el reemplazo articular, preserva la propia articulación del paciente, mejora la calidad del hueso y bajo costo en relación al reemplazo articular.

La obtención y aplicación de células madres se realiza bajo estrictas condiciones de asepsia, minimizando el riesgo de contaminación y la posibilidad de infección en la zona de aplicación.

4. UTILIZACIÓN DE DATOS Y RESULTADOS.

Los pacientes a los que se les ha aplicado el producto entrarán en un protocolo de estudios cuyos datos o imágenes serán analizados y preservando la confidencialidad del paciente quedarán a disposición de cualquier información suplementaria.

Su médico responsable quedará a su disposición para cualquier información complementaria.

El médico: _____, me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve la aplicación de células madres en infiltración intra-articular. También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones y que es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual. He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento en pleno uso de mis

facultades, libre y voluntariamente. Puedo retirar mi consentimiento cuando desee, antes de la realización del procedimiento.

Y para que conste, yo: _____, firmo el presente documento después de leído.

Ciego de Ávilaa _____ de _____ del 20 ____.

Firma del Paciente

Firma Médico

Anexo II

HOSPITAL GENERAL DOCENTE

DR. ANTONIO LUACES IRAOLA

CIEGO DE ÁVILA

CUESTIONARIO PARA LOS PACIENTES DEL PROYECTO DE MEDICINA REGENERATIVA DEL SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

Fecha: _____

Nombre: _____ HC: _____

Edad: ____ Sexo: ____ Raza: ____

Peso: ____ (Kg) Talla: ____ (m)

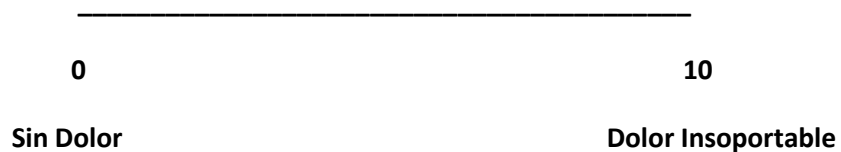
Rodilla afectada: Izquierda ____ Derecha ____ Ambas ____

Operado de Osteotomía correctora: Si ____ No ____

Rodilla Operada: Izquierda ____ Derecha ____ Ambas ____

Fecha de Operación: _____

I- Escala Visual Analógica (Dolor):



Por favor marque en esta línea un punto en su trayecto que describa la intensidad del dolor que está experimentando actualmente.