



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ARTROSIS DE RODILLA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2022

Autor: Lourdes Cazorla Ribelles

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraón Catalán

## Tabla de contenido

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Causas.....	5
No modificables: .....	5
Modificables: .....	5
2.2 Fisiopatología.....	6
2.3 Diagnóstico.....	7
2.4 Epidemiología .....	8
2.5 Terapias actuales .....	8
2.5.1 Tratamiento no farmacológico .....	9
2.5.2 Tratamiento farmacológico.....	9
OBJETIVOS .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	38
AGRADECIMIENTOS.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	38

## 1. RESUMEN

**Introducción:** la artrosis u osteoartritis de rodilla (OA) es una patología degenerativa de las articulaciones que se caracteriza por la degradación del cartílago articular hialino. Tiene una etiología múltiple que implica el envejecimiento, la obesidad y características genéticas como algunos de los factores que favorecen su desarrollo. Los tratamientos actuales se basan principalmente en tratar el dolor, la inflamación, la mejora de la movilidad y en disminuir el deterioro funcional. Pese a existir distintas opciones de tratamiento ninguno de ellos ha mostrado una eficacia completa por lo que surge la necesidad de buscar nuevos tratamientos biológicos.

**Objetivos:** evaluar la eficacia y seguridad de las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea, tejido adiposo, de cordón umbilical, de plasma rico en plaquetas y de condrocitos humanos genéticamente modificados.

**Material y métodos:** se consultaron bases de datos científicas, concretamente Medline a través de PubMed y Scopus para obtener estudios que evaluaran los posibles nuevos tratamientos biológicos en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Se consideró adecuado utilizar los descriptores "*Osteoarthritis Knee*", "*biological therapy*" y "*Platelet-Rich Plasma*". Los filtros utilizados fueron "últimos 5 años", "humanos" y "español e inglés"

**Resultados:** diversos ensayos clínicos sobre células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas muestran mejoría en la función y el dolor de la articulación y una cierta mejoría en la regeneración del cartílago

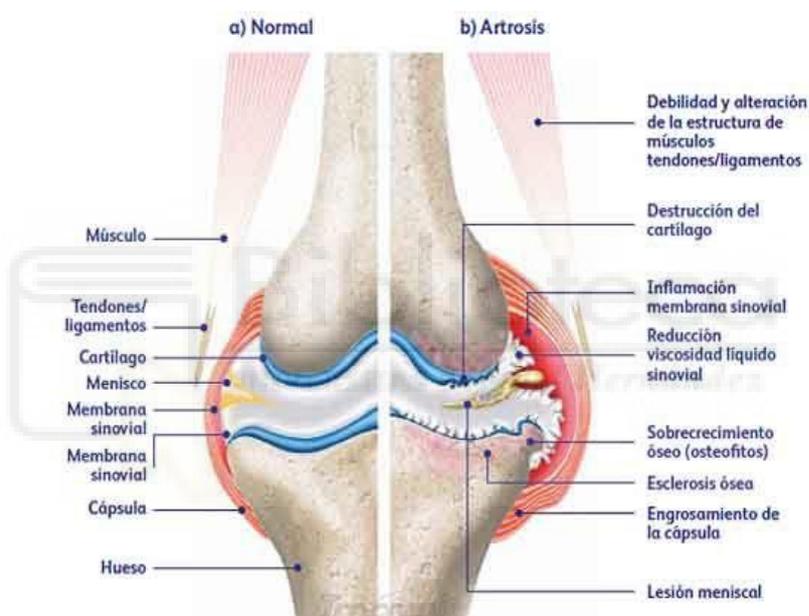
**Discusión:** a pesar de obtenerse buenos resultados generales, existen limitaciones como son el pequeño tamaño de la muestra, o la gran variedad de dosis o concentraciones, así como los periodos de seguimiento corto.

**Conclusión:** a pesar de obtenerse mejorar en la función y el control del dolor, sería necesario realizar estudios más grandes y prolongados en el tiempo.

## 2. INTRODUCCIÓN

La artrosis u osteoartritis (OA) se define como un proceso degenerativo articular que causa dolor crónico y pérdida de función. La característica principal de este proceso es la degradación paulatina del cartílago hialino que recubre las superficies articulares cuya función es proteger los extremos de los huesos ayudando al movimiento de la articulación<sup>1</sup> Sin embargo, también afecta al resto de tejidos como son el hueso subcondral, a la membrana sinovial, los ligamentos y los músculos (Figura 1) lo que lleva a la conclusión de que la OA es una enfermedad articular completa<sup>2-3-4</sup>.

Figura 1. Comparación rodilla sana frente a rodilla artrósica<sup>5</sup>



La OA Se trata de una enfermedad cada vez más prevalente y progresiva que tiene un mayor impacto en adultos de mediana edad y ancianos. Como consecuencia de ser una enfermedad crónica que se asocia con el envejecimiento, la obesidad y otros factores de riesgo, se espera que esta prevalencia aumente en los próximos años. Por otro lado, ha provocado un aumento de la carga clínica y socioeconómica, con consecuencias para todo el sistema social de salud y bienestar<sup>6-7</sup>.

Los síntomas pueden variar según la causa del problema. El síntoma más común es el dolor mecánico de tipo profundo y mal localizado. El dolor puede

ser sordo, agudo, constante o intermitente. Otros síntomas son la deformidad de la articulación, la limitación de la movilidad con dolor a la presión, inflamación, chasquidos y crepitación de la articulación. Suelen manifestarse en distintos aspectos de la vida cotidiana como al caminar, subir escaleras, realizar las tareas del hogar y sentarse erguido. También generan un impacto psicológico negativo lo que puede conducir a una disminución de la calidad de vida. En procesos más graves los síntomas dolorosos pueden aparecer con más frecuencia, incluso durante el descanso o por la noche y en general el dolor se intensifica con una actividad intensa<sup>3-4</sup>. La enfermedad afecta sobre todo a las articulaciones que soportan peso, aunque también puede incidir sobre otras articulaciones que no lo hacen. Los sitios más comunes son la rodilla, las articulaciones interfalángicas distales y la cadera. La incidencia del subtipo de rodilla es del 45%, considerándose alta en comparación con el resto de subtipos<sup>8</sup>.

## 2.1 Causa

Anteriormente, se pensaba que la OA se producía como consecuencia del envejecimiento y del desgaste. Actualmente, se sabe que la OA se produce como consecuencia de una interacción compleja y multifactorial de factores constitucionales y mecánicos. Los distintos factores de riesgo de la OA de rodilla los podemos clasificar en modificables y no modificables<sup>4-9</sup>.

### No modificables:

- La edad avanzada: constituye el principal factor de riesgo
- El sexo: siendo más alta la prevalencia en mujeres sobre todo a partir de la menopausia, a consecuencia de la disminución de los estrógenos.
- Algunas características genéticas: varios estudios genéticos han podido determinar genes y polimorfismos implicados en la susceptibilidad y pronóstico de la OA.

### Modificables:

- La obesidad: mediante el estudio Framingham <sup>11</sup> se ha demostrado que existe una clara relación entre obesidad y artrosis radiológica en mujeres. La disminución del peso mejora claramente los síntomas según dicho estudio.

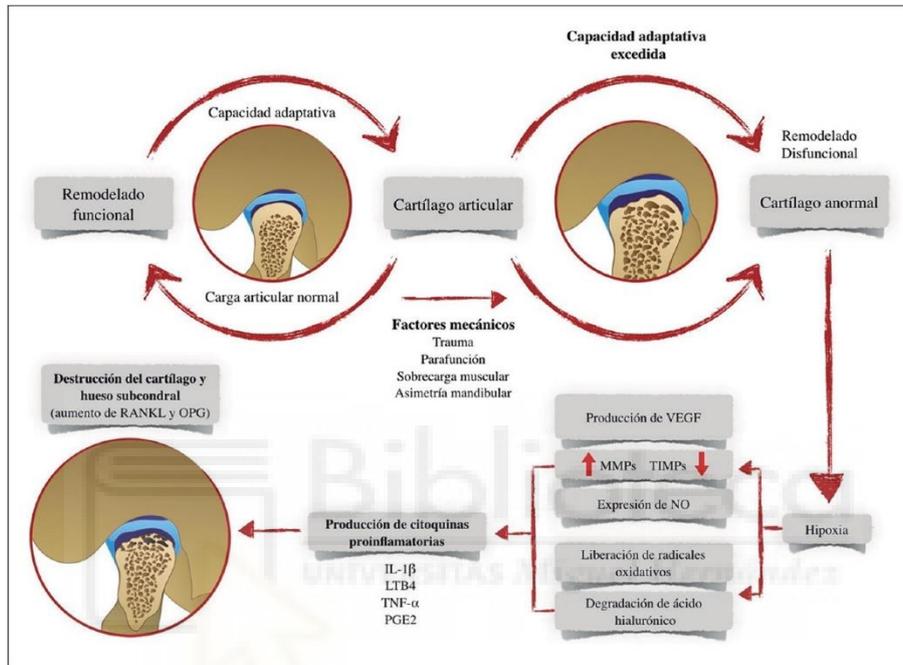
- Actividad deportiva intensa: los estudios realizados en deportistas han demostrado que existe relación entre el abuso articular y la OA.
- Mala alineación articular que genera una anómala distribución de las cargas en las regiones articulares.
- Traumatismos previos y cirugía: la OA de edad joven guarda relación con algún proceso mecánico, lesión previa, rotura de menisco y traumatismos fundamentalmente.
- Enfermedades concomitantes fundamentalmente de tipo endocrino y metabólico. Es fundamental que en el ámbito hospitalario se conozca las enfermedades endocrino-metabólicas que podrían favorecer el desarrollo de OA, con el objeto de actuar de forma preventiva. Algunas de estas enfermedades son la diabetes mellitus, hipotiroidismo e hiperparatiroidismo y acromegalia<sup>9</sup>.

## 2.2 Fisiopatología

Históricamente, la OA primaria se ha considerado una afección degenerativa relacionada con la edad. Sin embargo, actualmente se ha adquirido un grado mayor de conocimiento en relación a la fisiopatología de esta afección. Existen varias teorías acerca de porqué se produce el fallo articular. La teoría más generalizada es que la OA se debe a un desequilibrio entre las vías catabólicas/proinflamatorias y anabólicas, lo cual genera un desequilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago. Se ha demostrado que debido a factores estresantes mecánicos o biológicos se produce una liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que lleva a la senescencia de los condrocitos. A todo ello se le une un aumento observado de la expresión de citocinas inflamatorias que incluyen IL-1, TNF- $\alpha$  y metalopeptidasa de matriz-13. Estas citocinas generan la producción de otros factores proinflamatorios, incluidos IL-8, IL-6, factor inhibidor de leucotrienos, proteasa (MMP) y prostaglandina E2 (PGE2). Con base en estos compuestos inflamatorios se produce un estado pro-catabólico que favorece la degradación de la matriz y el desarrollo de OA (Figura 2)

En resumen, la OA se caracteriza por un desequilibrio biológico entre la reparación y destrucción de los tejidos articulares. Inicialmente se produce una pérdida integral de cartílago, lo que conduce, en primera instancia, a erosiones superficiales en el hueso que posteriormente dan lugar a fisuras seguidas de la expansión de calcificaciones<sup>12-13</sup>.

Figura 2.. Fisiopatología detallada de la OA<sup>38</sup>.



### 2.3 Diagnóstico

En primer lugar, el médico debe plantear preguntas orientadas a saber más sobre las condiciones de salud crónicas, antecedentes de lesiones o traumas conocidos, cirugía y otros aspectos relevantes. Posteriormente, se evalúa la sensibilidad a la palpación de la articulación, crepitación con el movimiento, así como signos de lesiones en músculos, tendones o ligamentos. Actualmente, las modalidades más empleadas para el diagnóstico, pronóstico y eficacia terapéutica son las radiografías y las resonancias magnéticas, a pesar de que existan discrepancias entre los hallazgos clínicos y de imagen. Las radiografías se pueden usar para evaluar el estado de la articulación, para valorar la presencia o ausencia de fracturas, estrechamiento del espacio articular (JSN), engrosamiento sinovial o presencia de osteofitos. Kellgren y Lawrence (KL)

(Tabla 1) describen el sistema de clasificación radiográfica más frecuente con grados del 1 al 4 en función del JSN y otras características predominantes. Otros estudios de imágenes como la resonancia magnética o la tomografía computarizada, pueden ser imprescindibles para descartar afecciones del hueso y los tejidos blandos de la articulación. También se pueden solicitar análisis de sangre para determinar el tipo de OA y descartar causas secundarias<sup>14</sup>.

Tabla 1. Clasificación de Kellgren-Lawrence (KL)<sup>10</sup>.

<b>Grado 1. Dudosa (KL-1)</b>	Dudoso estrechamiento del espacio articular y posible labio osteofítico.
<b>Grado 2. Mínima (KL-2)</b>	Osteofitos pequeños definidos y posible estrechamiento del espacio articular.
<b>Grado 3. Moderada (KL-3)</b>	Osteofitos claros de tamaño moderado y estrechamiento definido del espacio articular, esclerosis y posible deformidad de los extremos óseos.
<b>Grado IV. Severa (KL-4)</b>	Osteofitos grandes y estrechamiento del espacio articular marcado, esclerosis severa y deformidad definida de los extremos óseos.

## 2.4 Epidemiología

La OA es la forma más común de artritis y la prevalencia global de artrosis de rodilla es del 3,8%, afectando a más de 250 millones de personas en todo el mundo<sup>2</sup>. Se trata de la cuarta causa de discapacidad y un aspecto importante que afecta a los años de vida ajustados por discapacidad. La prevalencia de OA aumenta considerablemente con la edad. Así, se estima que entre el 30 y 50% de los adultos de 65 años o más padecen OA y presentan dolor o discapacidad importante<sup>12</sup>.

## 2.5 Terapias actuales

Los tratamientos actuales de la OA son generalmente paliativos y sintomáticos y se enfocan principalmente a la disminución del dolor, la mejora de la movilidad articular y la disminución del deterioro funcional, más que a la modificación de la enfermedad<sup>1-12</sup>.

La mayoría de pautas se basan en la promoción de tratamientos no farmacológicos como la principal intervención inicial, incluido el ejercicio para el

fortalecimiento de la musculatura adyacente, la pérdida de peso y la educación sanitaria<sup>17</sup>. Además, es imprescindible una actuación integral e incidir sobre factores de riesgo modificables hasta la reincorporación del paciente a una actividad reconfortante<sup>16</sup>.

Las intervenciones farmacológicas tradicionales se han centrado en el tratamiento de los síntomas, siendo los agentes más utilizados los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales y tópicos, el paracetamol y los opioides <sup>17</sup>.

Otro tipo de tratamiento sería el quirúrgico, es el caso de las inyecciones de ácido hialurónico o corticosteroides, la artroplastia total o parcial de rodilla. Pese a las distintas opciones, ningún tratamiento ha mostrado una eficacia completa y existe controversia en la comunidad médica en cuanto al tratamiento óptimo para tratar la OA de rodilla<sup>3</sup>.

#### 2.5.1 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico debe incluir:

- Educación sanitaria: tiene como objetivo enseñar más a los pacientes sobre su enfermedad; concienciarlos de la naturaleza, pronóstico y las opciones de tratamiento, facilitar cambios en el comportamiento de la salud, y mejorar el cumplimiento de las recomendaciones proporcionadas por el médico.
- Pérdida de peso: la pérdida de peso contribuye a mejorar el dolor y la movilidad ayudando a frenar la evolución de la enfermedad.
- Descarga articular: cuando sea necesario se puede optar por material ortopédico para evitar la sobrecarga.
- Ejercicio físico individualizado según las necesidades de cada paciente<sup>16-18</sup>.

#### 2.5.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico lo podemos clasificar en dos grupos:

- Fármacos de acción rápida: se usan para mejorar los síntomas dolorosos de forma rápida y potente, pero presentan una serie de problemas de

seguridad e interacciones con otros medicamentos. Por vía oral serían el paracetamol, los opioides los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y por vía intraarticular los glucocorticoides.

- Los fármacos de acción sintomática lenta o *Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis* (SYSADOA) presentan un inicio de efecto lento, pero presentan una eficacia global similar a la de los AINES y un efecto que se prolonga durante más tiempo. Por otra parte, se trata de productos que forman parte de la matriz del cartílago, son seguros y tienen una baja relación coste efectividad. Se incluye el condroitín sulfato, sulfato de glucosamina y el ácido hialurónico por vía intraarticular.

Estos últimos compuestos recientemente han ido adquiriendo protagonismo como posibles fármacos modificadores de la enfermedad (DMOAD: *Disease-Modifying anti-OA drug*) atribuyéndoles la capacidad de prevenir, retrasar, estabilizar y/o revertir las lesiones del hueso o cartílago. Sin embargo, se trata de datos preliminares que deberán confirmarse en un futuro en nuevos ensayos clínicos <sup>39</sup>.

A continuación, se detallan cada una de estas familias:

#### ❖ *Paracetamol*

El paracetamol se ha considerado el fármaco de elección en pacientes con síntomas leves ya que su perfil de seguridad es superior al de los AINES y su bajo coste lo posicionan como una de las primeras alternativas terapéuticas para abordar el dolor en el paciente artrósico. A pesar de que su nivel de evidencia en relación a la eficacia, su actividad analgésica es inferior a otros fármacos. No obstante, no se trata de un fármaco inocuo; debe limitarse la dosis y la duración del tratamiento sobre todo en pacientes con enfermedades hepáticas, y muy especialmente en pacientes con antecedentes de consumo de alcohol <sup>9-16</sup>.

#### ❖ *AINE*

Son el tratamiento recomendado cuando el dolor no mejora con paracetamol, pues tiene un efecto analgésico superior a este en la OA de rodilla. El mecanismo de acción es proporcionar la supresión de la actividad de las enzimas ciclooxigenasa, lo que conduce a una síntesis disminuida de prostaglandinas que

resulta en analgesia<sup>17</sup>. Se trata de un tratamiento con una buena eficacia, pero hay que considerar que los múltiples efectos secundarios que posee - gastropatía, toxicidad renal, toxicidad hepática, alteraciones de la agregación plaquetaria-, limitan en gran medida su uso generalizado<sup>9-17</sup>.

En cuanto a los COXIBS, son recomendables para pacientes con problemas renales o gastrointestinales causados por los AINE clásicos. Los distintos COXIBS tienen una eficacia muy similar<sup>9</sup>.

#### ❖ *AINES tópicos*

La mayoría de ensayos clínicos evidencian que los AINE tópicos son más eficaces que el placebo en la reducción del dolor, además de que mejoran la funcionalidad de los pacientes con OA, evitando los efectos adversos de la administración oral. Para ser eficaces, los AINE tópicos deben penetrar en la piel y entrar en la circulación o además ser absorbidos en el tejido adyacente para inhibir la ciclooxigenasa<sup>20</sup>.

#### ❖ *Opioides*

Se utilizan para el tratamiento sintomático de pacientes con OA de carácter moderado o intenso. Deben recomendarse con precaución debido a sus múltiples efectos secundarios, náuseas, vómitos, mareos y estreñimiento<sup>20</sup>. Estarían recomendados el tramadol o codeína, así como su combinación con paracetamol y/o un AINE, ya que se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del brote doloroso de OA de rodilla cuando no se responde al tratamiento de base. En caso de no responder al tratamiento, se usaría un opioide más fuerte como buprenorfina, oxicodona o fentanilo. Estos se usarán durante periodos cortos de tiempo. Aunque se usan ampliamente, tienen daños que superan los beneficios, junto con una variedad de preocupaciones sociales, incluidas las sobredosis y las muertes. Según el *American College of Rheumatology*, solo el tramadol se considera el único opioide recomendado en OA de rodilla<sup>9-16-17</sup>.

#### ❖ *SYSADOA*

Su respuesta se produce de forma más tardía que los AINE, aumentando progresivamente su eficacia hasta obtener unos niveles muy similares a los de los AINE. Tienen efectos sintomáticos como la mejora del dolor articular y la

reducción del dolor. A diferencia de los AINE, el efecto se prolonga en el tiempo después de la suspensión del tratamiento<sup>9</sup>. En 2008 la Sociedad Internacional de Investigación sobre la OA (OARSI) declaró que “el tratamiento con glucosamina y/o sulfato de condroitina puede proporcionar un beneficio sintomático en pacientes con OA de rodilla”<sup>20</sup>. Los más comunes son:

- *Condroitín sulfato*

El condroitín sulfato es un glicosaminoglicano sulfatado que promueve la síntesis de proteoglicanos de la matriz del cartílago. Tiene efecto antiinflamatorio y carece de efectos nocivos gástricos, plaquetares y renales<sup>9</sup>.

- *Sulfato de glucosamina*

Es un amino monosacárido sulfatado. Presenta un discreto efecto antiinflamatorio no dependiente de la inhibición de la ciclooxigenasa. Se ha demostrado la actividad del sulfato de glucosamina sobre la síntesis de proteoglicanos en los cartílagos articulares. Se emplea especialmente en la OA leve o moderada. Entre sus principales características destaca la eficacia del control del dolor y en la mejora funcional de pacientes con OA, efecto persistente por el cual su eficacia perdura dos meses después de la supresión del tratamiento y control de la progresión radiológica de la OA de rodilla<sup>9</sup>.

- ❖ *Otros compuestos*

Para la OA de rodilla, la capsaicina y lidocaína también han mostrado cierta eficacia para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad en forma de pomada, gel o parches aplicándose localmente<sup>9-18</sup>.

- ❖ *Tratamiento intraarticular*

La popularidad de la administración intraarticular ha crecido rápidamente en los últimos años, ya que al ir directo al sitio de acción se minimizan las concentraciones plasmáticas y el riesgo de efectos sistémicos<sup>20</sup>. Además, son más rentables para reducir la carga de las personas mayores con múltiples enfermedades debilitantes<sup>17</sup>. Sin embargo, hoy en día las sociedades líderes en el manejo de la osteoartritis continúan debatiendo la utilidad de las inyecciones intraarticulares y cada una llega a una conclusión diferente. Tienen un efecto leve y transitorio del dolor, por lo que se debe cuestionar la sostenibilidad de esta

terapia basada en la evidencia<sup>6</sup>. En esta vía de administración se dispone de dos fármacos: los esteroides y el ácido hialurónico.

- *Inyecciones de corticosteroides*

Los esteroides actúan como medicamentos antiinflamatorios locales y actúan mediante múltiples acciones. Los corticosteroides alteran la función inmune de las células T y B e inhiben la fosfolipasa A2 para disminuir la expresión de citocinas inflamatorias<sup>21</sup>. Está indicada en fases especialmente inflamatorias de la enfermedad cuando se acompaña de derrame articular agudo. Se han utilizado ampliamente durante décadas para tratar la OA de rodilla, siendo el acetato de metilprednisolona y la triamcinolona los más comúnmente utilizados.

Pese a que la duración de la acción de las inyecciones de corticosteroides no está del todo establecida, varios estudios sugieren que la duración es entre 1 y 24 semanas<sup>1-9</sup>. Es por ello que el uso de corticoides es una práctica universalmente aceptada junto con anestésicos locales, sin embargo, el uso repetido es controvertido, ya que podrían facilitar la atrofia tisular, la destrucción de las articulaciones o la degeneración del cartílago<sup>22</sup>.

- *Inyecciones de ácido hialurónico*

El ácido hialurónico (AH) es el ingrediente principal en el líquido sinovial. Es un glucosaminoglicano producido por sinoviocitos, condrocitos y fibroblastos<sup>6</sup>. Se estima que las rodillas sanas tienen entre 2,5 y 4 mg de AH, mientras que las rodillas osteoartrosicas tienen hasta un 50% de deficiencia de AH<sup>20</sup>. Pese a que el mecanismo de acción no esté del todo claro, se postula que reduce la fricción y mejora la elasticidad y la absorción de impactos de la articulación de la rodilla<sup>23</sup>. El AH puede estar involucrado en la atenuación de la fagocitosis, así como en la reducción de los niveles de prostaglandina, fibronectina y adenosina monofosfato cíclico. A pesar de haber sido aprobado por la FDA en 1997, su uso sigue siendo controvertido como consecuencia de los datos contradictorios sobre su eficacia alcanzados por varios metaanálisis y revisiones<sup>6</sup>. Varios ensayos no han logrado encontrar un efecto modificador importante de la estructura con AH en comparación con el placebo por lo que se necesitan estudios de alta calidad para explorar sus posiciones como posibles DMOAD en OA<sup>6-9-17</sup>.

- *Plasma rico en plaquetas (PRP)*

El PRP es plasma autólogo que se ha preparado para contener una mayor concentración de plaquetas que el plasma in vivo. Aunque no existe una concentración específica de plaquetas en el PRP, generalmente se acepta que debe contener entre 2 y 8 veces la concentración de plaquetas que el suero autólogo. El mecanismo consiste en la activación de las plaquetas que liberan rápidamente numerosos factores de crecimiento, como TGF-  $\beta$  y IGF-1. En conjunto con los factores de coagulación, las citocinas y otras proteínas plaquetarias, se cree que estos factores de crecimiento actúan sobre los condrocitos y mejoran la matriz cartilaginosa de los condrocitos, aparte de disminuir los efectos inflamatorios de ciertas citocinas involucradas en el proceso de la OA.

- *Células madre mesenquimales*

Puesto que la fisiopatología de la OA se considera tanto inflamatoria como degenerativa, se espera que las terapias con células madre promuevan la regeneración tisular mejorando los factores de crecimiento locales y generando una respuesta inmunitaria antiinflamatoria. Estas se obtienen fácilmente del tejido adiposo, la médula ósea, e incluso del tejido placentario y son populares por su facilidad de recolección, la seguridad y por su capacidad para diferenciarse en tejidos conectivos, incluidos huesos, cartílagos, tendones, ligamentos y grasas y han demostrado efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores<sup>6-24</sup>.

- ❖ *Artroplastia total*

La artroplastia de rodilla se realiza cuando la OA está muy avanzada, siendo la única opción definitiva para OA de rodilla en etapa terminal. Es una intervención compleja cuyo proceso consiste en extraer las partes dañadas de la rodilla y sustituirlas por implantes de rodilla. Debido a su carácter irreversible y sus posibles complicaciones como trombosis venosa profunda y neuropatía, solo se aplica en los casos más severos<sup>14</sup>.

En resumen, los tratamientos actuales se basan principalmente en controlar el dolor y la inflamación. Sin embargo, estudios recientes han ido concentrando más atención sobre los enfoques biológicos como el uso de factores de crecimiento, los derivados de la sangre, el plasma rico en plaquetas y las células madre mesenquimales. Estos nuevos tratamientos han mostrado potencial para remodelar estructuralmente la articulación de la rodilla a nivel bioquímico, contribuyendo a los efectos anabólicos en huesos y cartílagos<sup>1-25</sup>.

Para la realización de ensayos clínicos se han establecido ciertas escalas para valorar a los pacientes. Las escalas se clasifican en aquellas que tienen en cuenta lo que revela el paciente (escalas subjetivas), las que tienen en cuenta la exploración física por parte del médico (escalas objetivas) como son las de tipo radiológico, la radiografía simple, resonancia y otros métodos de imagen ya mencionados anteriormente<sup>2,3-26</sup>.

La escala WOMAC (*The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) recopila tres aspectos: el dolor, la rigidez y la función física. Se trata de una de las escalas más usadas a nivel internacional, siendo validada en diferentes países, y se fundamenta en lo referido por parte de los pacientes (escala subjetiva).

La escala KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) también es uno de los cuestionarios más utilizados. Los aspectos que tiene en cuenta son los síntomas, el entumecimiento, el dolor, las actividades diarias, actividades deportivas y recreacionales y la calidad de vida. También está basada en aspectos subjetivos que refieren los pacientes.

Las puntuaciones del Comité Internacional de Documentación de la rodilla (IKDC) se basan en un cuestionario de medida de resultado específica de la rodilla informada por el paciente. Es considerada una de las herramientas de informe de resultados más confiables de su categoría. Es una escala subjetiva que proporciona a los pacientes una puntuación de función general. Analiza tres categorías: síntomas, actividad deportiva y función de la rodilla. La subescala de los síntomas informa sobre el dolor, la rigidez, hinchazón y flacidez de rodilla y

la subescala de actividad deportiva se centra en funciones como subir y bajar escaleras o levantarse de una silla <sup>27</sup>.

Por otra parte, también se aplica la Escala Visual Analógica (EVA) de 10 para evaluar el dolor, donde mediante una línea recta el paciente señala el nivel de dolor que siente. El principio de la línea significa ausencia de dolor, y el otro extremo significa el peor dolor que se puede imaginar<sup>28</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es proporcionar una revisión sistemática de la literatura **sobre los nuevos productos biológicos** prometedores en el tratamiento de la OA de rodilla.

Para llevar a cabo el objetivo principal, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia y seguridad de las inyecciones de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea, de tejido adiposo y de cordón umbilical y del plasma rico en plaquetas.
- Evaluar el posible crecimiento del cartílago.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez identificado el tema de estudio, se realizó una revisión bibliográfica sistemática de la literatura sobre terapias biológicas para la OA de rodilla. La búsqueda se llevó a cabo en bases de datos del ámbito de las ciencias de la salud, principalmente Medline a través de Pubmed, y en Scopus. Además, se obtuvo información de distintas guías clínicas sobre los tratamientos actuales de la OA de rodilla.

Para la realización de la búsqueda se quiso establecer un lenguaje único con el cuál restringir la búsqueda en Medline mediante palabras clave a través de la página web “Descriptores en Ciencias de la Salud (DesC)”. En dicha página se buscó por índice permutado y se eligieron los términos deseados. Las

palabras clave finalmente elegidas fueron: artrosis de rodilla, terapias biológicas y plasma rico en plaquetas. Se utiliza en la búsqueda los descriptores en inglés correspondientes con los Medical Subject Headings (MesH): Knee Osteoarthritis, biological therapy y Platelet rich plasma. Estos descriptores fueron “Biological therapy”, “knee, Osteoarthritis” y “Platelet-Rich Plasma”

A continuación, se procedió a la realización de la búsqueda de los ensayos, utilizando en este caso el conector “AND” para relacionar los distintos términos y se realizaron dos búsquedas distintas, siendo las ecuaciones booleanas de Pubmed son las siguientes:

- 1) ("Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) AND ("Biological Therapy"[Mesh])
- 2) ("Platelet-Rich Plasma"[Mesh]) AND ("Osteoarthritis, Knee"[Mesh])

La caja de búsqueda de la base de datos de Scopus fue la siguiente:

- 3) (title-abs-key ("biological therapy") and title-abs-key ("knee osteoarthritis"))

A continuación se describen los criterios de inclusión y exclusión utilizados para obtener los resultados más precisos posibles,

#### ❖ *Criterios de inclusión*

Ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años

Ensayos clínicos realizados en humanos

Ensayos clínicos publicados en inglés o español.

#### ❖ *Criterios de exclusión*

Artículos no originales

Estudios realizados en animales

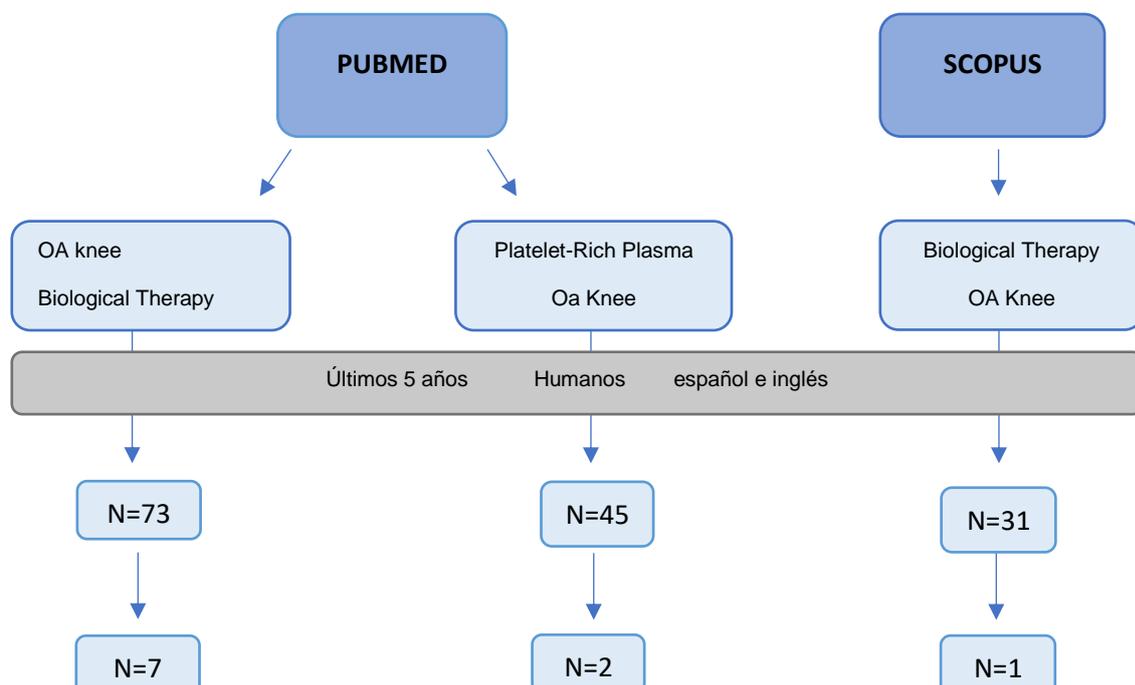
#### ❖ *Criterios de selección*

Siguiendo las ecuaciones de búsqueda y con la aplicación de los filtros adecuados, en la primera búsqueda se obtuvieron un total de 73 resultados. Tras una primera lectura se excluyeron los estudios realizados en pacientes con OA grave, estudios relacionados con la pérdida de sangre en la artroplastia de rodilla

y los que se centraban en otras enfermedades como es el caso de la artritis reumatoide o la tendinobursitis. Por ello en este primer cribado solo se incluyeron los trabajos que estaban relacionados con el uso de células madre mesenquimales derivadas de los distintos tejidos, comparándolas con distintas dosis, con ácido hialurónico o con plasma rico en plaquetas. De estos 33, se realizó un análisis más profundo donde se tuvo en cuenta el tamaño de la muestra, y la existencia de métodos comunes para evaluar a los distintos pacientes.

En la segunda búsqueda de Pubmed se obtuvieron un total de 45 resultados. En una primera revisión de títulos, se seleccionaron 24. En esta selección se tuvo en cuenta que los estudios sean exactamente sobre la OA de rodilla y no sobre esta enfermedad, se descartaron los que estaban destinados a valorar el tratamiento en pacientes geriátricos, así como en pacientes con un grado de OA muy severo. Finalmente, tras revisar los 24 artículos se seleccionaron 2 ya que fueron los que más se ajustaban al tema a tratar y mostraban métodos de evaluación comunes con el resto de resultados.

En la tercera y última búsqueda, realizada en Scopus se obtuvieron un total de 31 documentos, pero muchos de ellos no eran ensayos clínicos y otros eran muy similares a los ya seleccionados. Finalmente se eligió un artículo, el cual mostraba los resultados en función del grado de OA según el grado de KL, donde pudimos observar la diferencia de resultados en los distintos grupos.



## RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en cuanto a los nuevos tratamientos biológicos en investigación para la OA de rodilla tras la búsqueda en las bases de datos. En primer lugar, se incluyen células madre mesenquimales autólogas de médula ósea, seguido de plasma rico en plaquetas, células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo, células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical y finalmente condrocitos humanos alogénicos genéticamente modificados que expresan TGB-  $\beta$ 1.

### **Terapia con células madre mesenquimales autólogas derivadas de médula ósea con plasma rico en plaquetas**

José María Lamo Espinosa et al <sup>29</sup> realizaron un ensayo clínico controlado multicéntrico de fase II sobre la eficacia de la inyección intraarticular de células madre mesenquimales autólogas de médula ósea con plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la OA de rodilla. En él participaron finalmente un total de cincuenta pacientes que fueron asignados al azar en dos grupos. 26 pacientes fueron incluidos en el grupo tratado con plasma rico en plaquetas autólogo (PRP) y 24 pacientes fueron tratados con células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea más plasma rico en plaquetas (BM-MS). Tanto un grupo como otro mostraron características basales similares en cuanto a la edad, sexo, índice de masa corporal y gravedad según la escala de Kellgren-Lawrence. Para evaluar la función y el dolor se utilizaron dos escalas, la escala analógica visual (EVA) y la escala WOMAC al empezar el estudio, a los 3,6 y 12 meses después del tratamiento. También se llevaron a cabo proyecciones de rayos X de Rosenberg y resonancia magnética al inicio del estudio y a los 12 meses.

En cuanto a los efectos adversos, a parte del dolor articular como consecuencia de la infiltración, no se observaron efectos adversos graves o complicaciones derivadas de los procedimientos o complicaciones derivadas de los procedimientos o tratamientos.

La evaluación del dolor por EVA mostró mejoras en ambos grupos desde el inicio hasta los 12 meses. En el grupo PRP este valor pasó de 5 al inicio del tratamiento a 4.5 a los 12 meses (12,5%) ( $p>0.05$ ), por lo que no fue estadísticamente significativo. En el grupo BM-MSC + PRP este valor pasó de 5,3 al inicio del tratamiento a 3,5 a los 12 meses (39,2%) siendo esta estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) (Tabla 2). Pese a que esta mejora fue mayor con el tratamiento BM-MSC + PRP, no hubo diferencias significativas en la mediana del dolor EVA entre ambos grupos de tratamiento a los 12 meses ( $p=0,082$ ).

En cuanto a la puntuación WOMAC general, el grupo PRP pasó de 31,9 al principio del estudio y a 22,3 al final (23,4%) ( $p=0,002$ ). El grupo BM-MSC+ PRP pasó de 33,4 a 23 (37,3%) ( $p=0,053$ ) (Tabla 2). A los 12 meses no hubo diferencias significativas en las reducciones medias en la puntuación WOMAC entre ambos grupos ( $p=0,691$ ).

Finalmente, el análisis de la resonancia magnética no obtuvo ningún cambio significativo durante el seguimiento.

Tabla 2. Puntuaciones EVA y WOMAC al inicio y a los 12 meses

ESCALA	BM-MSC+PRP		PRP	
	Inicio	12 meses	Inicio	12 meses
<b>EVA</b>	5.3	3.5	5	4.5
<b>Mediana (%)</b>	39,2		12,5	
<b>WOMAC</b>	33.4	23	31.9	22.3
<b>Media (%)</b>	37,3		23,4	

### **Terapia con células estromales mesenquimales autólogas (MSC) derivadas de la médula ósea.**

Mohsen Emadedin et al <sup>30</sup> realizaron un ensayo clínico de fase I/II aleatorizado, triple ciego y controlado por placebo sobre el implante intraarticular de células estromales mesenquimales autólogas derivadas de médula ósea. En

él se analizaron un total de 43 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos. 19 pacientes para recibir MSC y 24 para recibir placebo. En cuanto a las características basales y demográficas fueron similares en ambos grupos.

Para la valoración de los pacientes se completó el cuestionario WOMAC, la EVA, la mejora clínica mínimamente importante (MCII), el Estado de Síntoma Aceptable por el Paciente (PASS) y la distancia de caminata indolora (m). Los pacientes fueron evaluados una semana después del implante, así como 3 meses y 6 meses después.

Se puede destacar cambios respecto al valor inicial en la subescala del dolor WOMAC, en la subescala de la función física WOMAC y en la distancia de caminata indolora observándose cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). Los pacientes del grupo MSC experimentaron caminar sin dolor 5 veces más que el grupo placebo a los 6 meses. También se muestran cambios en otras variables, en la subescala de rigidez WOMAC, el grado de flexión de rodilla, MCII Y PASS, pero estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 3)

No se informaron efectos adversos significativos durante la investigación.

Tabla 3. Cambios medios y p valor desde el inicio hasta los 6 meses. \* Estadísticamente significativos

	MSC (n=19)	Placebo (n=24)	Valor p
<b>Distancia de caminata indolora (m)</b>	1151	127.3	0.02*
<b>EVA</b>	-20.8	-20.7	0.65
<b>Total WOMAC</b>	-25.7	5.5	0.01*
<b>Dolor de WOMAC</b>	-35	-12.2	0.001*
<b>Rigidez WOMAC</b>	-16.9	-13.1	0.40
<b>Función WOMAC</b>	-22.9	-9.5	0.04*
<b>Flexión de rodilla en grados</b>	10.7	8.9	0.77
<b>Dolor MCII (%)</b>	7	7	0.44
<b>Función MCII (%)</b>	14	13	0.18
<b>Dolor PASA (%)</b>	3	6	0.46
<b>Función PASA (%)</b>	7	3	0.06

### **Terapia con células progenitoras mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo**

Liangjing Lu et al<sup>31</sup> llevaron a cabo un estudio piloto de fase 1 sobre el tratamiento con células mesenquimales derivadas del tejido adiposo. Se evaluaron 22 pacientes, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos según la dosis administrada: 7 pacientes recibieron dosis baja ( $1 \cdot 10^7$  células), 8 recibieron una dosis media ( $2 \cdot 10^7$  células) y 7 pacientes recibieron dosis alta ( $5 \cdot 10^7$  células). Dos pacientes del grupo de dosis media y uno de dosis

alta se retiraron del estudio. Los pacientes de los distintos grupos mostraron características basales similares en cuanto a edad, altura, peso, signos vitales, IMC, grado radiográfico de OA y volumen de cartílago en ambas rodillas por resonancia magnética.

Las evaluaciones exploratorias de eficacia incluyeron la EVA en ambas rodillas, la escala WOMAC, y el formulario corto -36 (SF-36). Las evaluaciones exploratorias se realizaron al inicio, 1,3,4,8,12,24,36 y 48 semanas. También se realizó resonancia magnética para medir el volumen de cartílago.

En la cohorte de dosis baja se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en las escalas SF-36 (una diferencia de -22,71 respecto al valor al inicio del estudio), en WOMAC-total (-23,71), en función WOMAC (-17,14), en rigidez WOMAC (-2,29) y en dolor WOMAC (-4,29) (Tabla 4)

En la cohorte de dosis media se observaron mejoras estadísticamente significativas en la EVA de la rodilla izquierda (-2,25), en la EVA de la rodilla derecha (-2,13) y en las tres subescalas WOMAC de función, rigidez y dolor (-11,88, -1,71 y -3,25 respectivamente) (Tabla 4).

En la cohorte de dosis alta se observaron mejoras estadísticamente significativas de -1,36 en la EVA de la rodilla izquierda y -2,07 en la EVA de la rodilla derecha. Por último, observamos cambios en el grupo de dosis baja para el volumen total de cartílago que fue de 54,58 mm (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados clínicos y de resonancia magnética a las 48 semanas respecto al valor inicial.  
\*p<0,05

	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
EVA rodilla izquierda	-2,19	-2.25*	-1.36*
Eva rodilla derecha	-1,89	-2.13*	-2.07*
SF-36 (1-100)	-22,71*	-12.63	-10.57
WOMAC (0 a 96)	-23,71*	-16.50*	-10.71
Función WOMAC (0-68)	-17,14*	-11.88*	-6.71
Rigidez WOMAC (0 -8)	-2,29*	-1.71*	-1.67
WOMAC- dolor (0-20)	-4.29*	-3.25*	-2.86
Volumen total de cartílago (mm)	54.58	-224.42	-210.25
Efectos adversos (%)	71,42	87,50	100

La incidencia de efectos adversos fue del 71,42%, 87,50% y 100% en el grupo de dosis baja, media y alta respectivamente (Tabla 4). Sin embargo, la mayoría fueron transitorios, incluidos dolor e hinchazón leves en el lugar de inyección que se resolvieron a los 3 días posteriores al tratamiento. No se informaron efectos secundarios graves durante el estudio.

Liangjing Lu et al <sup>32</sup> realizaron otro estudio en el que se usó un brazo control con ácido hialurónico (AH). 24 pacientes recibieron una inyección de ácido hialurónico (HA) una vez a la semana durante las primeras cuatro semanas y 23 pacientes recibieron una dosis de  $5 \times 10^7$  células progenitoras mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano (haMPC) (alrededor de 2,5 ml) en las semanas 0 y 3. Los pacientes de ambos grupos mostraron

características basales similares en términos de altura, peso, índice de masa corporal, grado radiográfico de OA, volumen de cartílago por resonancia magnética.

En las puntuaciones EVA de ambas rodillas, se observó una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) de la puntuación a los 6 y 12 meses en comparación con las líneas de base en el grupo haMPC frente al grupo de AH. ( $p = 0,0190$  para la rodilla izquierda y  $p = 0,0178$  para la rodilla derecha.) (Figura 4 y Figura 3)

En las puntuaciones WOMAC, se produjo una reducción significativa a los 12 meses en comparación con las líneas base en los grupos haMPC y AH ( $p = 0,0003$  y  $0,0001$  respectivamente), sin embargo, pese a observarse una ligera mejora en el grupo haMPC en comparación con el grupo AH, esta reducción no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,2177$ ) (Figura 6)

Figura 3. EVA rodilla izquierda a los 6 y 12 meses

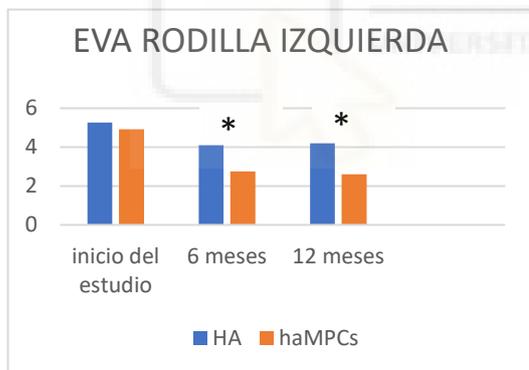


Figura 4. EVA rodilla derecha a los 6 y 12 meses

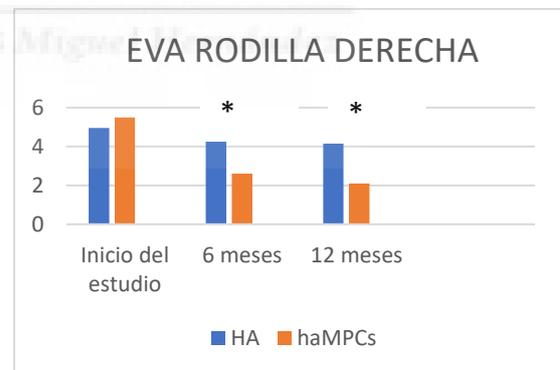


Figura 6. Puntuación WOMAC a los 6 y 12 meses

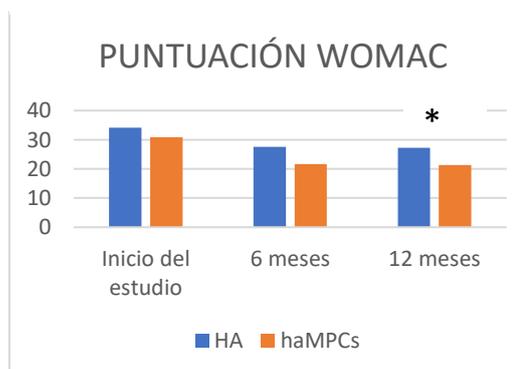


Figura 5. Puntuación SF-36 a los 6 y 12 meses.

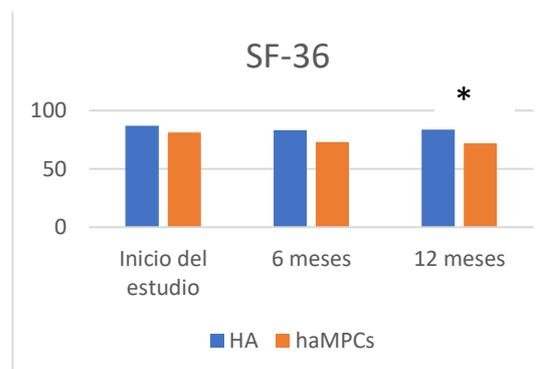
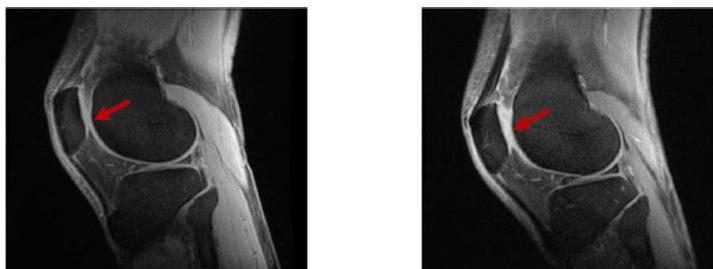


Figura 7. Resonancia magnética antes y después del tratamiento con haMPC



Para la puntuación SF-36, a los 12 meses se consigue observar una reducción significativa en el grupo haMPC en comparación con la línea base ( $p=0,0031$ ) (Figura 5)

Por otro lado, este estudio también incluyó estudios radiológicos, en ellos se pudo observar en las pruebas de resonancia magnética un aumento del volumen del cartílago en ambas rodillas a los 12 meses en el grupo tratado con haMPC ( $p=0,0042$  para la rodilla derecha y  $0,0307$  para la rodilla izquierda). Sin embargo, en el grupo tratado con HA, no se observó este aumento significativo. A los 12 meses que se observó el volumen del cartílago en las diferentes localizaciones anatómicas, únicamente en el volumen del cartílago del fémur de ambas rodillas se produjo un aumento significativo (Figura 7)

Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor e inflamación en el lugar de inyección, pero los síntomas desaparecieron espontáneamente a la semana. Solo en un paciente se produjo un acontecimiento adverso grave por lo que sufrió una infección y se retiró del estudio.

### **Células madre mesenquimales alogénicas derivadas del cordón umbilical e hidrogel de hialuronato.**

Yong-beom park et al <sup>33</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico de fase I/II abierto donde pacientes recibieron células madre mesenquimales derivadas de la sangre del cordón umbilical e hidrogel de hialuronato con un periodo de

seguimiento de 24 semanas. También se realizó un seguimiento a largo plazo para evaluar la seguridad y eficacia durante siete años. La mitad de los participantes recibieron una dosis baja (Grupo A) y la otra mitad la dosis alta (Grupo B). Al grupo A se le implantó  $1,15-1,25 \cdot 10^7$  hUCB-MSC y a los participantes del grupo B se les implantó una dosis mayor con  $1,65-2,00 \cdot 10^7$  Hucb-MSC.

A las 12 semanas se realizó un examen artroscópico el cual reveló una buena renovación del cartílago blanco hialino grueso y brillante en el sitio de lesión. Éste era de superficie lisa con consistencia firme y también mostró una buena integración con el cartílago nativo circundante. 3 años después del trasplante mediante resonancia magnética se evaluó la regeneración del cartílago y se observó un alto contenido de glicosaminoglicanos en el cartílago regenerado.

La puntuación EVA a las 24 semanas después del trasplante pasó de 49,1 mm a 19,3 mm ( $p=0,018$ ) y la puntuación subjetiva IKDC pasó de 39,1 a 63,2 tras el trasplante ( $p=0,018$ ), por lo que los cambios en ambas escalas fueron estadísticamente significativos ( $p<0,05$ ). Estas puntuaciones mejoradas se mantuvieron sin deterioro significativo durante los 7 años de seguimiento.

Al año se realizó un examen artroscópico con biopsia y se reveló una buena renovación con cartílago blanco hialino grueso y brillante en el sitio de lesión.

Se informaron efectos adversos leves a moderados: artralgia, dolor de espalda y distensión de la vejiga como los principales y más frecuentes. Además, a los 7 años no se observaron reacciones adversas en ningún participante.

### **Plasma rico en plaquetas.**

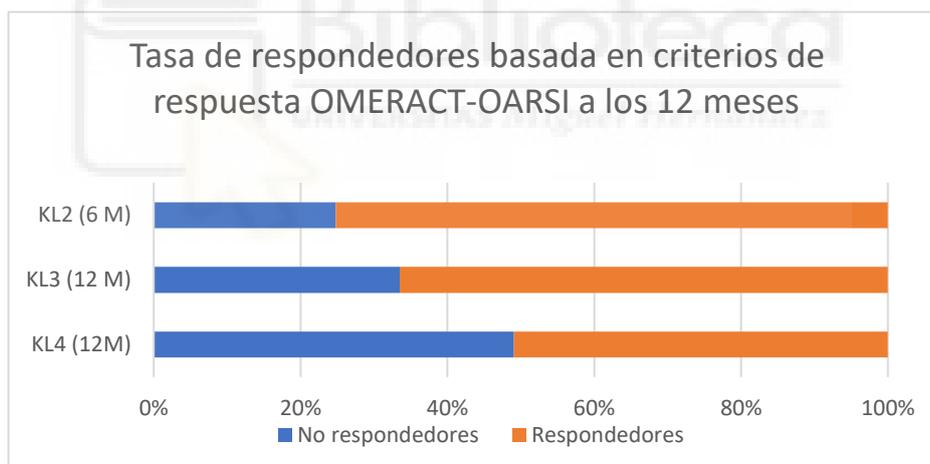
Yoshitomo Saita et al<sup>34</sup> realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde analizaron los predictores de la eficacia de la terapia con plasma rico en plaquetas (PRP) para la OA. Para ello se revisaron las historias de 517 pacientes

que se sometieron a terapia PRP. Los resultados clínicos se evaluaron en función de las puntuaciones EVA y KOOS a lo largo del tiempo.

En el estudio, se dividió a los 517 pacientes según el grado de la OA en función de la escala de Kellgren-Lawrence (KL) y de todos ellos se calcularon las edades medias, el peso, el índice de masa corporal, el ángulo femorotibial y el recuento de plaquetas. Los pacientes con KL-2 (grado 2 en la escala KL) eran más jóvenes que los KL-3 y KL-4. El sexo femenino fue dominante en todos los grados. Además, el ángulo femorotibial aumentó significativamente a medida que el grado de la OA de rodilla se volvió más.

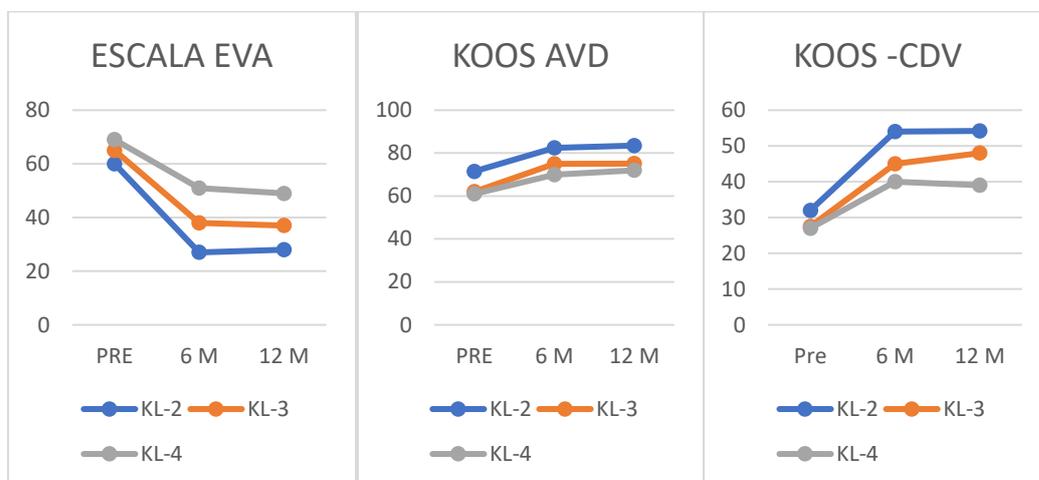
En este estudio hubo una tasa de respuesta significativamente mayor en pacientes con OA de rodilla leve y moderada (KL-2 y KL-3) que en pacientes con artrosis grave (KL-4)

Figura 8. Tasa de respondedores según el grado de KL



Las transiciones de la puntuación EVA, la subescala de actividades KOOS de la vida diaria (AVD) y la subescala KOOS de calidad de vida (CDV) mejoraron significativamente a los 6 y 12 meses después de las inyecciones de PRP en todos los grupos, siendo más destacables en KL.2 y KL-3 (Figura 9)

Figura 9. Transición de los resultados de EVA, KOOS actividad de la vida diaria (AVD) y KOOS de calidad de vida (CDV) hasta los 6 y 12 meses según el grado de KL.



En otro estudio Kuan-Yu Lin et al<sup>35</sup> llevaron a cabo un estudio controlado, aleatorizado, controlado por dosis, controlado por placebo, doble ciego y triple paralelo. 87 rodillas osteoarthríticas (53 pacientes) se dividieron en 3 grupos de tratamiento: PRP pobre en leucocitos (31 rodillas), ácido hialurónico (29 rodillas) y solución salina normal (SN) (27 rodillas). Para evaluar los resultados se utilizaron los cuestionarios WOMAC e IKDC (0-100) al mes 1,2,6 y 12.

No hubo diferencias significativas en los distintos grupos en cuanto a proporción de sexos, edad y estadio, así como las puntuaciones WOMAC y IKDC antes del tratamiento. Tampoco se informaron efectos adversos graves relacionados con la inyección intraarticular en los 3 grupos a lo largo del estudio, con excepción de algún dolor localizado en el lugar de inyección que se resolvió espontáneamente.

Tras el ensayo, en la puntuación WOMAC, a pesar de verse mejoras estadísticamente significativas en todos los grupos al primer mes, respecto al valor inicial, en los meses 2,6 y 12 la mejora significativa solo se mantuvo en el grupo de PRP ( $p < 0,05$ ). En la comparación intergrupala, el grupo PRP mostró mejoras estadísticamente significativas en la puntuación WOMAC respecto al grupo SN.

En el puntaje IKDC, se volvió a encontrar mejoras significativas en todos los grupos en el primer mes con respecto a las puntuaciones iniciales. Nuevamente solo en el grupo PRP, la mejora significativa se mantuvo a lo largo del estudio. En la comparación intergrupar utilizando el grupo NS como referencia, a lo largo del tiempo únicamente el grupo PRP mostró una superioridad persistente y estadísticamente significativa.

Tabla 5. Puntuaciones clínicas en WOMAC y IKDC junto con la desviación estándar.

<b>Puntuaciones WOMAC</b>			
	<b>Línea base</b>	<b>1 mes</b>	<b>12 meses</b>
<b>PRP</b>	52,81±18,14	60.91±17.35	63.71±20.67
<b>AH</b>	52,67±18.06	60.29±20.95	49.33±21-51
<b>NS</b>	48,59± 16.92	54.26±17.16	46.94±16.74
<b>Puntuaciones IKDC</b>			
	<b>Línea base</b>	<b>1 mes</b>	<b>12 meses</b>
<b>PRP</b>	35,71±13.77	43.61±14.86	49.93±17.74
<b>HA</b>	35.93±12.71	43.57±15.67	38.64±16.09
<b>NS</b>	33.3±10.52	38,65±11.07	32.96±11.15

Gökay Görmel et al realizaron un <sup>36</sup> realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que demostraron que las inyecciones múltiples de PRP son más efectivas que las inyecciones únicas y el AH.

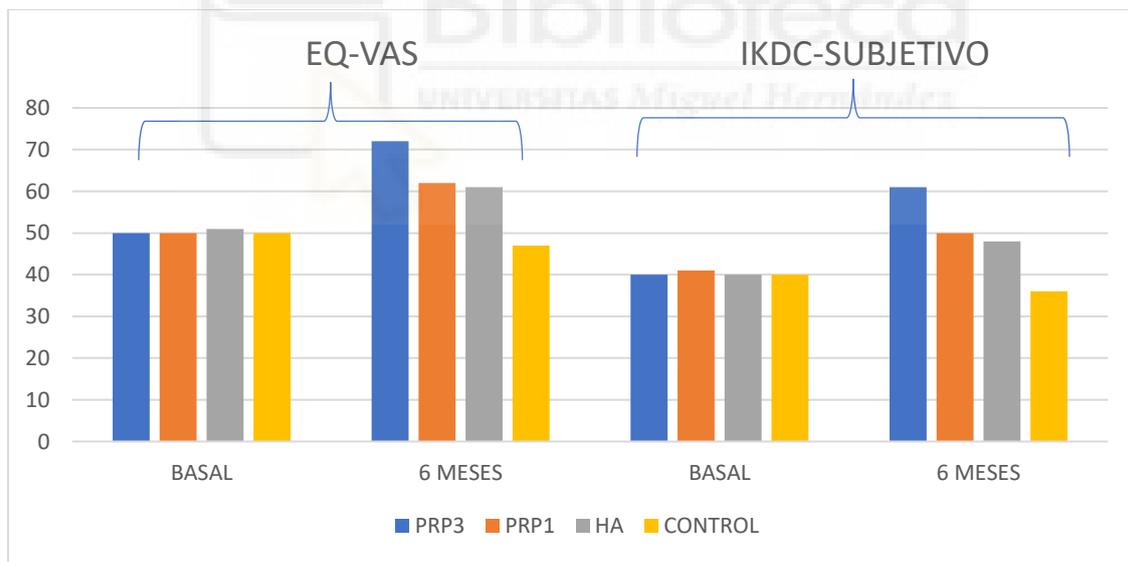
En dicho ensayo los participantes se dividieron en 4 grupos homogéneos. Un primer grupo con 39 participantes que recibieron 3 inyecciones de PRP (PRP<sub>3</sub>). Un segundo grupo de 44 participantes que recibieron una inyección de PRP y dos inyecciones de solución salina (PRP<sub>1</sub>). Un tercer grupo de 39 participantes que recibió 3 inyecciones de ácido hialurónico (AH) y finalmente un grupo control de 40 participantes que recibió 3 inyecciones de solución salina. Además, cada grupo de tratamiento se dividió a su vez en dos grupos: pacientes con OA temprana (grado 0-III) y pacientes con OA avanzada (grado IV)

Para evaluar los resultados en los distintos grupos se utilizó la escala analógica visual EuroQol (EQ-VAS) y el Comité Internacional de Documentación de la Rodilla (IKDC). También se registraron los efectos adversos y la satisfacción del paciente. Se evaluaron los resultados a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses.

El grupo de 3 inyecciones de PRP tuvo resultados significativamente mejores que el resto de grupos ( $p=0,001$ ), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con una inyección de PRP y el grupo con AH (Figura 10)

Comparando los resultados entre los subgrupos de OA temprana y OA avanzada, solo en el subgrupo de OA temprana se mostró una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) en el grupo PRP<sub>3</sub> en comparación con PRP<sub>1</sub> y HA.

Figura 10. Puntuaciones EQ-VAS y IKDC en los distintos grupos de tratamiento al inicio y a los 6 meses



### Condrocitos humanos alogénicos genéticamente modificados que expresan TGF-β1

Bumsup Lee et al <sup>37</sup> analizaron un total de 102 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos en proporción 2:1 (2/3 de los pacientes recibieron una solución mezcla de condrocitos humanos alogénicos transducidos con un vector retroviral que codifica TGF-β1 y condrocitos humanos alogénicos no

transducidos (TGC) y un 1/3 de los pacientes recibió placebo). Los resultados principales analizados fueron la función de la articulación de la rodilla (medido mediante la escala IKDC), el dolor (medido con la EVA), además de efectos adversos graves y no graves informados por el paciente.

En las mediciones en la escala IKDC hubo mejoras significativas en los pacientes a los que se le inyectó TG-C, en comparación con el grupo placebo en la semana 12, semana 52, semana 72 y semana 104 (Tabla 6)

Tabla 6. Puntuación IKDC grupo TG-C \* $p < 0,05$  significativo, LSMD: diferencia mínima media cuadrática

IKDC		
Semana	LSMD	$p$ -Valor
12	10.4	0.0337*
52	13.4	0.0100*
72	15.9	0.0031*
104	14.2	0.0076*
General	10.7	0.0101*

En cuanto a la puntuación EVA, se mostraron mejoras significativas en el grupo TG-C en las semanas 12 y 72. Además, se mostraron reducciones en la severidad del dolor a la semana 12 y 52 (Tabla 7).

Tabla 7. Puntuación EVA grupo TG-C.  $p < 0,05$  significativo\*, LSMD: diferencia mínima media cuadrática

EVA		
Semana	LSMD	$p$ -Valor
12	14.4	0.0119*
52	15.5	0.120
72	16.6	0.0074*
En general	12.2	0.0106*

Por otra parte, no se observaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento con TG-C. Los efectos adversos más comunes fueron artralgia, inflamación articular, y derrame articular que fueron similares en ambas cohortes.

En las resonancias magnéticas realizadas se muestra a los 12 meses una menor progresión del daño del cartílago articular, así como una disminución de la sinovitis en varias áreas.

Finalmente, en la tabla de la siguiente página se muestran los principales datos y resultados de los ensayos estudiados en el presente trabajo.



Estudio	Cohorte de control	Cohorte de intervención	Tiempo de seguimiento	Medidas de resultado	Efectos adversos
<b>José María Lamo Espinosa et al</b> <sup>29</sup>	Plasma rico en plaquetas	Células madre mesenquimales autólogas de médula ósea con plasma rico en plaquetas	3, 6 y 12 meses	Las puntuaciones en la escala EVA, WOMAC y en la resonancia magnética mejoraron, pero no fueron estadísticamente significativas.	No hubo efectos adversos graves ni complicaciones derivadas de los procedimientos.
<b>Mohsen Emadedin (2018)</b> <sup>30</sup>	Placebo	Células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea	Primera semana, 3 y 6 meses después	Cambios significativos en la cohorte de intervención en la subescala de dolor WOMAC, en la subescala de función WOMAC y en la distancia de caminata indolora.	No se informaron efectos adversos significativos durante la investigación.
<b>Liangjing Lu (2019)</b> <sup>31</sup>		Inyección intraarticular de distintas dosis de células progenitoras mesenquimales de tejido adiposo.	12, 24 y 48 semanas	En el grupo de dosis baja se observaron mejoras significativas en la puntuación SF-36 y en WOMAC total. En el grupo de dosis media se obtuvo mejora significativa en la puntuación EVA y en el WOMAC total. En el grupo de dosis alta se obtuvo mejora significativa en la puntuación EVA.	La mayoría fueron transitorios y de carácter leve y se resolvieron a las 3 semanas después del tratamiento.
<b>Liangjing Lu (2019)</b> <sup>32</sup>	Inyecciones de HA	Inyecciones de células progenitoras mesenquimales autólogas derivadas de tejido adiposo.	1 semana, 6 y 12 meses.	Reducción significativa en EVA en el grupo haMPC frente HA. Disminución significativa en WOMAC en ambos grupos frente a línea base, pero no significativa entre ambos grupos. Disminución significativa en SF-36 a los 12 meses en el grupo haMPC frente a línea base. Aumento significativo en el volumen de cartilago del fémur en el grupo haMPC a los 12 meses.	En general solo apareció dolor e inflamación en el lugar de inyección que se resolvió espontáneamente a la semana.
<b>Yong-beom park (2016)</b> <sup>33</sup>		2 grupos con distintas dosis de células madre mesenquimales derivadas de la sangre del cordón umbilical e hidrogel de hialuronato.	2,4,8,12, 24 semanas y 7 años.	Cambios significativos en la puntuación EVA e IKDC a las 24 semanas. Se encontró cartilago de tipo hialino en los hallazgos histológicos del año. Los resultados clínicos se estabilizaron a los 7 años.	Efectos adversos leves y moderados. A los 7 años no se observaron reacciones adversas en ningún paciente.
<b>Yoshitomo Saita (2021)</b> <sup>34</sup>		Inyección de plasma rico en plaquetas en pacientes agrupados según el grado KL.	6 y 12 meses	Tasa de respuesta al tratamiento mayor en pacientes con un grado de KL 2 o 3. Puntuación EVA y escala KOOS de actividad de la vida diaria y calidad de vida mejoraron significativamente a los 6 y 12 meses.	
<b>Kuan-Yu Lin (2019)</b> <sup>35</sup>	Grupo con inyección de ácido hialurónico y grupo con inyección de solución salina normal.	Inyección de plasma rico en plaquetas.	1, 2,6 y 12 meses	Mejora significativa en WOMAC a los 2, 6 y 12 meses en el grupo tratado con PRP. Mejora significativa en el puntaje IKDC a lo largo del tiempo en el grupo con PRP.	No se informaron efectos adversos graves relacionados con la inyección intraarticular en los 3 grupos a lo largo del estudio, con excepción de algún

					dolor localizado en el lugar de inyección que se resolvió espontáneamente.
<b>Gökay Görmeç</b> <sup>36</sup>	3 inyecciones de solución salina.	Un primer grupo que recibieron 3 inyecciones de PRP (PRP <sub>3</sub> ). Un segundo grupo que recibieron una inyección de PRP y dos inyecciones de solución salina (PRP <sub>1</sub> ). Un tercer grupo que recibió 3 inyecciones de ácido hialurónico (HA)	6 semanas, 3 meses y 6 meses.	Mejoras significativas en el grupo PRP <sub>3</sub> en comparación con el resto de grupos. En el grupo de pacientes con OA temprana, se mostraron mejoras significativas en comparación con el resto de grupos.	No se observaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.
<b>Bumsoo Lee (2018)</b> <sup>37</sup>	Grupo con placebo	Inyección de condrocitos humanos alogénicos transducidos con un vector retroviral que codifica TGF-β1 y condrocitos humanos alogénicos no transducidos.	12, 52,72 y 104 semanas	Mejora significativa en la escala IKDC a la semana 12,52,72 y 104 en el grupo TG-C. Mejora significativa en la puntuación EVA a la semana 12 y 72 en el grupo TG-C. Menor progresión del daño articular mediante resonancia magnética en el grupo TG-C	

## DISCUSIÓN

La OA de rodilla es una patología muy común en la actualidad. Los tratamientos actuales son paliativos y se centran en controlar el dolor y la inflamación. Es por ello que nace la necesidad de una nueva opción terapéutica que pueda revertir la fisiopatología de la OA, incluida la reparación de cartílago. En la actual revisión se ha trabajado con un total de 5 ensayos relacionados con el uso de células madre mesenquimales. 2 sobre células madre mesenquimales de médula ósea, 2 de tejido adiposo y 1 de cordón umbilical, además de 3 trabajos relacionados con el uso de plasma rico en plaquetas, y otro relacionado con el uso de condrocitos humanos genéticamente modificados.

Al evaluar exhaustivamente la literatura sobre las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, se ha confirmado la seguridad en las distintas dosis probadas, sin embargo, un año es un periodo de seguimiento bastante corto para poder tener conclusiones decisivas. Por otro lado, si bien los resultados demuestran un posible potencial de las células madre mesenquimales del tejido adiposo como posible fármaco modificador de la osteoartritis (DMOAD), estos resultados se deben interpretar con cautela debido al pequeño número de sujetos de estos ensayos.

En los ensayos revisados se demuestra que el PRP puede tener potencial en la reducción del dolor, así como en la mejora de la función y actividad articular, no obstante, estos cambios pueden no traducirse en un alivio del dolor clínicamente significativo. Aunque en los resultados no se haya tenido en cuenta la preparación de estos tratamientos, en un estudio realizado por Himanshu Bansal <sup>15</sup> ha demostrado que una dosis de PRP con 10000 millones de plaquetas en volumen de 8 ml proporcionaría una importante protección potencial y alivio de los síntomas en comparación con el control. Será necesario aumentar el tiempo de seguimiento del tratamiento, así como el tamaño muestral para llegar a conclusiones definitivas. Además, este tratamiento ha mostrado una tasa de respuesta mayor en pacientes con un grado temprano, lo que lleva a la conclusión de la importancia de actuar de forma temprana y de la necesidad de

realizar ensayos clínicos de forma que clasifiquen a los participantes según el grado de artrosis.

En la revisión de la literatura sobre las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea, podemos ver que al comparar los grupos de PRP y células madre de médula ósea, los resultados en cuanto a síntomas y función son similares. Aunque las células madre mesenquimales podrían tener resultados prometedores, no se ha demostrado de manera sólida los efectos sintomáticos y estructurales en la literatura actual. Los resultados obtenidos también muestran seguridad y eficacia, pero como en el resto de trabajos, es necesario realizar estudios a gran escala y con tiempos de seguimiento prolongados.

El cartílago articular es un tejido con muy poca capacidad de regeneración debido a su falta de inervación y vascularización. En los ensayos revisados, las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y de cordón umbilical, han mostrado un posible potencial de regeneración del cartílago y los TG-C una disminución en la progresión en el daño en el cartílago. Un mayor conocimiento sobre el mecanismo de degeneración podría ayudar a encontrar nuevos tratamientos específicos para contrarrestar los procesos degenerativos sobre todo en etapas tempranas donde la pérdida de tejido y los cambios en la anatomía de la rodilla están en etapas iniciales.

En general todos los estudios presentan buenos resultados en cuanto a la seguridad y las respuestas al dolor y la función, pero de forma limitada, ya que la literatura actual solo muestra estudios pequeños, donde muchos de ellos utilizan distintas dosis o se omiten, concentraciones e intervalos variables dificultando de esta manera lograr significación estadística. Por otra parte, algunos utilizan placebo y este ha mostrado cierta actividad biológica por lo que puede confundir los datos de efectividad. Como consecuencia de la inexistencia de una metodología consistente, se dificulta la obtención de resultados similares.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de ser muchos los campos abiertos que ofrecen avances importantes orientados en la dirección del uso de productos biológicos, estas terapias todavía tienen mucho por investigar y suponen un reto en la actualidad. La mayoría de estudios han demostrado tener un perfil relativamente seguro, pero todavía es pronto para dotarlos de poder como consecuencia del poco tiempo de seguimiento y la gran variedad de tratamientos no estandarizados. Es necesario más ensayos clínicos aleatorizados, con un grupo control y de fases más avanzadas para saber con suficiente evidencia la eficacia y seguridad de estas terapias.

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia y a mis amigas por ser un apoyo fundamental en toda la carrera y por confiar en mí más que yo misma y a mi tutor Enrique por su paciencia y por haberme sabido guiar en este proyecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Richards, M. M., Maxwell, J. S., Weng, L., Angelos, M. G., & Golzarian, J. (2016). Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *The Physician and Sportsmedicine*, 44(2), 101–108
2. Fuggle, N. R., Cooper, C., Oreffo, R. O. C., Price, A. J., Kaux, J. F., Maheu, E., Cutolo, M., Honvo, G., Conaghan, P. G., Berenbaum, F., Branco, J., Brandi, M. L., Cortet, B., Veronese, N., Kurth, A. A., Matijevic, R., Roth, R., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., ... Reginster, J. Y. (2020). Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(4), 547–560.
3. Perlman, A. I., Sukul, V., & Spierer, M. M. (2009). Artrosis. En *Medicina integrativa* (pp. 657–665). Elsevier.
4. Lespasio, M. (2017). Knee Osteoarthritis: A Primer. *The Permanente Journal*, 21(4), 16–183.
5. Artritis, artrosis, artritis reumatoide y otras artritis [Internet]. Blog - Douglas Laboratories. 2018. Disponible en: <https://www.douglaslabs.es/blog/artritis-artrosis-artritis-reumatoide-y-otras-artritis/>
6. Billesberger, L. M., Fisher, K. M., Qadri, Y. J., & Boortz-Marx, R. L. (2020). Procedural treatments for knee osteoarthritis: A review of current injectable therapies. *Journal de La Societe Canadienne Pour Le Traitement de La Douleur [Pain Research & Management]*, 2020, 3873098.
7. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020;11(8):854. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7464436/>
8. Ma, W., Liu, C., Wang, S., Xu, H., Sun, H., & Fan, X. (2020). Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(49), e23343

9. (S/f). Cgcom.es. Recuperado el 30 de septiembre de 2021, de [https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia\\_artrosis\\_edicion2.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_artrosis_edicion2.pdf)
10. Hunter DJ. Insights from imaging on the epidemiology and pathophysiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2009 [citado el 9 de enero de 2022];47(4):539–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19631067/>
11. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 [116(7):535–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1543306/>
12. Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K., Huguenin, L., Tenen, A., Paterson, K., & Boyd, R. (2019). Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regenerative Medicine*, 14(3), 213–230
13. López-Armada, M. J., Carames, B., Cillero-Pastor, B., & Blanco García, F. J. (2004). Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? *Revista española de reumatología : organo oficial de la Sociedad Española de Reumatología*, 31(6), 379–393.
14. Ondrésik, M., Azevedo Maia, F. R., da Silva Morais, A., Gertrudes, A. C., Dias Bacelar, A. H., Correia, C., Gonçalves, C., Radhouani, H., Amandi Sousa, R., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2017). Management of knee osteoarthritis. Current status and future trends. *Biotechnology and Bioengineering*, 114(4), 717–739.
15. Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado el 12 de enero de 2022];11(1):3971. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7889864/>
16. (S/f-b). Semg.es. Recuperado el 7 de octubre de 2021, de [https://www.semg.es/images/documentos/2017/documentos/guia\\_tto\\_artrosis.pdf](https://www.semg.es/images/documentos/2017/documentos/guia_tto_artrosis.pdf)
17. Cao, P., Li, Y., Tang, Y., Ding, C., & Hunter, D. J. (2020). Pharmacotherapy for knee osteoarthritis: current and emerging therapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(7), 797–809.
18. Kan, H. S., Chan, P. K., Chiu, K. Y., Yan, C. H., Yeung, S. S., Ng, Y. L., Shiu, K. W., & Ho, T. (2019). Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Xianggang Yi Xue Za Zhi [Hong Kong Medical Journal]*, 25(2), 127–133
19. Giménez Basallote S. Tratamiento de la artrosis en Atención Primaria: revisión de los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA). *Semergen* [Internet]. 2008 [citado el 17 de enero de 2022];34(8):400–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-terapeutica-atencion-primaria-tratamiento-artrosis-1312721>
20. Kon E, Filardo G, Drobnic M, Madry H, Jelic M, van Dijk N, et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(3):436–49
21. Levy DM, Petersen KA, Scalley Vaught M, Christian DR, Cole BJ. Injections for knee osteoarthritis: Corticosteroids viscosupplementation, platelet-rich plasma, and autologous stem cells. *Arthroscopy*. 2018; 34(5): 1730-43
22. Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006; 58(2): 226–42.
23. Uthman I., Raynauld JP, Haraoui B. Terapia intraarticular en la osteoartritis. *Revista Médica de Postgrado*. 2003; 79 (934): 449–453. doi: 10.1136 / pmj.79.934.449
24. Song, Y., Du, H., Dai, C., Zhang, L., Li, S., Hunter, D. J., Lu, L., & Bao, C. (2018). Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regenerative Medicine*, 13(3), 295–307
25. de Girolamo, L., Kon, E., Filardo, G., Marmotti, A. G., Soler, F., Peretti, G. M., Vannini, F., Madry, H., & Chubinskaya, S. (2016). Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, 24(6), 1826–1835.
26. Álvarez López Alejandro, García Lorenzo Yenima, López Lastre Guadalupe, López Lastre Mercedes, Áreas Sifonte Yoanka, Ruiz de Villa Abel. Artrosis de la rodilla y escalas para su evaluación. *AMC* [Internet]. 2012 Dic [citado 2021 Nov 13]; 16(6): 1777-1790.

27. IKDC (Comité Internacional de Documentación de la Rodilla) [Internet]. Fisiowebinar.com. [citado el 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://fisiowebinar.com/recurso/ikdc-cuestionario-evaluacion-rodilla/>
28. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado el 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/escala-visual-analogica>
29. Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, Moreno V, Granero-Moltó F, Sánchez-Guijo F, et al. Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *J Transl Med.* 2020;18(1):356.
30. Emadedin M, Labibzadeh N, Liastani MG, Karimi A, Jaroughi N, Bolurieh T, et al. Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy.* 2018;20(10):1238–46.
31. Lu L, Dai C, Du H, Li S, Ye P, Zhang L, et al. Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: a Phase I pilot study. *Regen Med.* 2020;15(5):1625–36.
32. Lu L, Dai C, Zhang Z, Du H, Li S, Ye P, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):143.
33. Park Y-B, Ha C-W, Lee C-H, Yoon YC, Park Y-G. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: Results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(2):613–21.
34. Saita Y, Kobayashi Y, Nishio H, Wakayama T, Fukusato S, Uchino S, et al. Predictors of effectiveness of platelet-rich plasma therapy for knee osteoarthritis: A retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2021;10(19):4514.
35. Lin K-Y, Yang C-C, Hsu C-J, Yeh M-L, Renn J-H. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial. *Arthroscopy.* 2019;35(1):106–17.
36. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):958–65.
37. Lee B, Parvizi J, Bramlet D, Romness DW, Guermazi A, Noh M, et al. Results of a Phase II study to determine the efficacy and safety of genetically engineered allogeneic human chondrocytes expressing TGF- $\beta$ 1. *J Knee Surg.* 2020;33(2):167–72.
38. Sánchez T. M, Becerra B. W. Osteoarthritis (artrosis) de la articulación temporomandibular. *Rev otorrinolaringol cir cabeza cuello* [Internet]. 2020;80(4):540–53
39. Giménez Basallote S. Tratamiento de la artrosis en Atención Primaria: revisión de los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA). *Semergen* [Internet]. 2008 [citado el 17 de enero de 2022];34(8):400–6.