

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

Terapia con células progenitoras mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo

Liangjing Lu et al³¹ 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 ³² 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 5×10^7 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

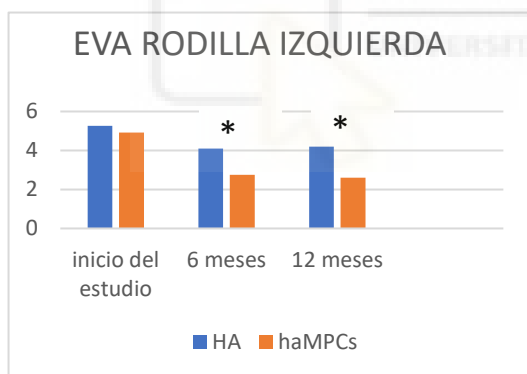


Figura 4. EVA rodilla derecha a los 6 y 12 meses

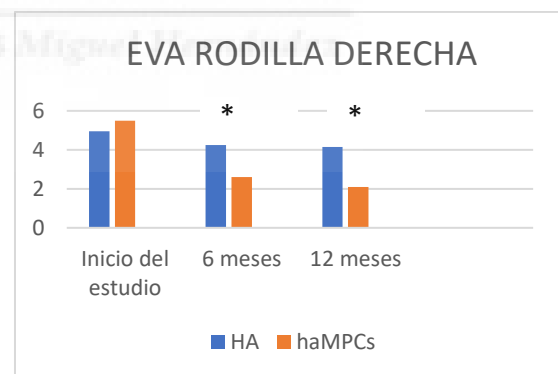


Figura 6. Puntuación WOMAC a los 6 y 12 meses

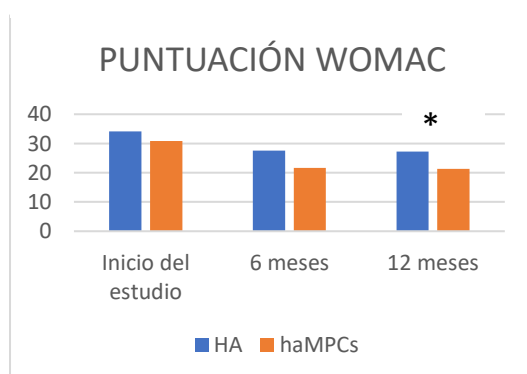


Figura 5. Puntuación SF-36 a los 6 y 12 meses.

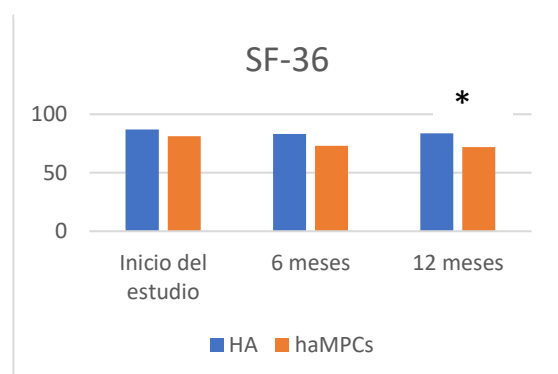
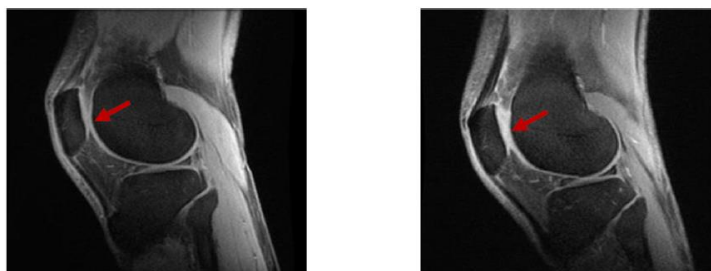


Figura 7. Resonancia magnética antes y después del tratamiento con haMPC



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 ³³ 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.

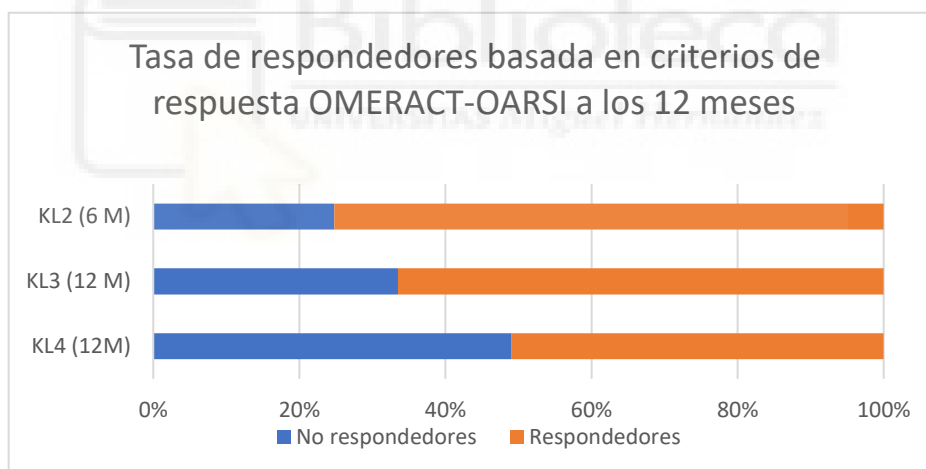
Yoshitomo Saita et al³⁴ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde analizaron los predictores de la eficacia de la terapia con plasma rico en plaquetas (PRP) para la OA. Para ello se revisaron las historias de 517 pacientes

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.

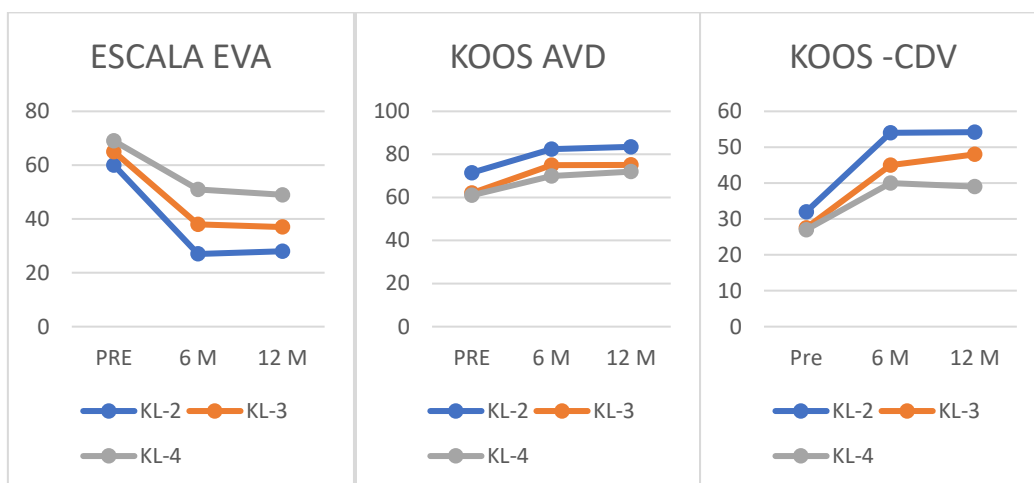
En este estudio hubo una tasa de respuesta significativamente mayor en pacientes con OA de rodilla leve y moderada (KL-2 y KL-3) que en pacientes con artrosis grave (KL-4)

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 al³⁵ llevaron a cabo un estudio controlado, aleatorizado, controlado por dosis, controlado por placebo, doble ciego y triple paralelo. 87 rodillas osteoarthriticas (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.

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

Gökay Görmel et al realizaron un ³⁶ 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.

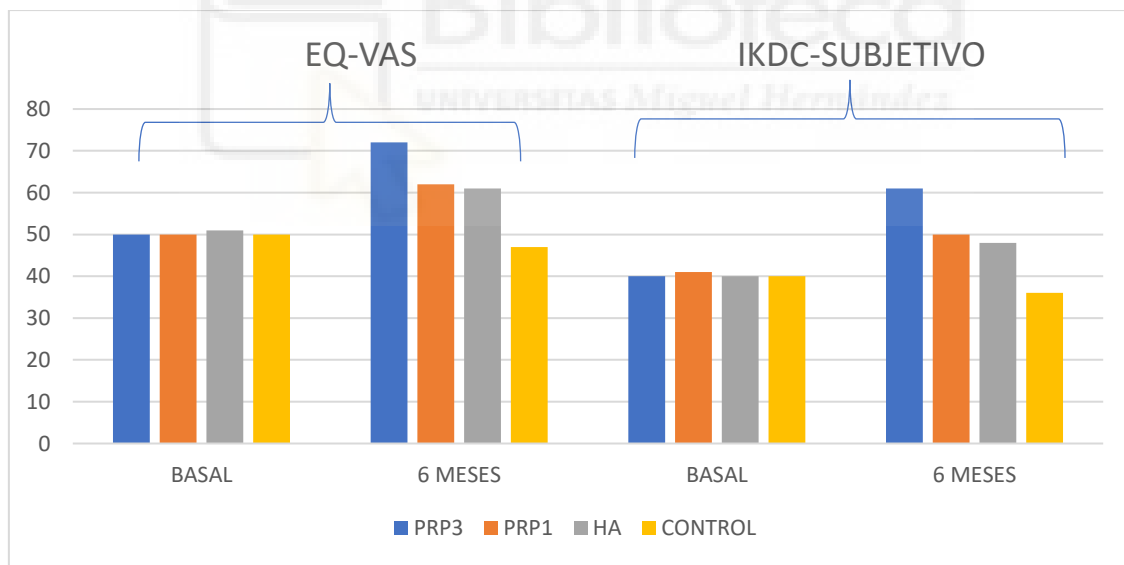
En dicho ensayo los participantes se dividieron en 4 grupos homogéneos. Un primer grupo con 39 participantes que recibieron 3 inyecciones de PRP (PRP₃). Un segundo grupo de 44 participantes que recibieron una inyección de PRP y dos inyecciones de solución salina (PRP₁). Un tercer grupo de 39 participantes 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 PRP₃ en comparación con PRP₁ 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- β 1

Bumsup Lee et al ³⁷ 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- β 1 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
José María Lamo Espinosa et al ²⁹	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.
Mohsen Emadedin (2018) ³⁰	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.
Liangjing Lu (2019) ³¹		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.
Liangjing Lu (2019) ³²	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.
Yong-beom park (2016) ³³		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.
Yoshitomo Saita (2021) ³⁴		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.	
Kuan-Yu Lin (2019) ³⁵	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.
Gökay Görmeç ³⁶	3 inyecciones de solución salina.	Un primer grupo que recibieron 3 inyecciones de PRP (PRP ₃). Un segundo grupo que recibieron una inyección de PRP y dos inyecciones de solución salina (PRP ₁). Un tercer grupo que recibió 3 inyecciones de ácido hialurónico (HA)	6 semanas, 3 meses y 6 meses.	Mejoras significativas en el grupo PRP ₃ 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.
Bumsoo Lee (2018) ³⁷	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 ¹⁵ 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
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
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- β 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.