

Título: Impacto del tratamiento de la osteoartrosis de la rodilla con células madre adultas.

Autores: MSc. Dr. Pedro M Cruz Sánchez, MSc Dra. Anadely Gámez Pérez ,MSc Dra. Celia de los A Rodríguez Orta, MSc Lic. Elena López González, MSc Lic. Dayma S. Pérez Mesa, MSc Dr. Jorge Arturo González González, lic. Francisco González Cordero, Lic. Idalmis Pérez Lara, MSc Lic Ana Ivis Castellanos Pérez. DrC Julio C Escarpanter Bulies, Dr. Hanoi Mijares Medina.

Centro de procedencia: Hospital General Docente Comandante Pinares, San Cristobal, Artemisa.

PREMIO EN LA INSTANCIA PROVINCIAL DEL CONCURSO PREMIO ANUAL DEL AÑO 2012

Resumen

La osteoartrosis de la rodilla (OAR) es la causa más frecuente de artritis en la población por encima de los 55 años de edad. A menudo se asocia con discapacidad y deterioro variable de la calidad de vida. En la actualidad el tratamiento con células madre ha abierto una alternativa más dentro del arsenal terapéutico con que se cuenta. En el Hospital General Docente Comandante Pinares, San Cristóbal, se realizó un estudio con 123 pacientes adultos con OAR, atendidos en la consulta de medicina regenerativa que no respondían a los tratamientos convencionales, desde mayo 2009 hasta Diciembre 2011. Se les realizó el implante de células mononucleares de sangre periférica (CMN-SP) autólogas, movilizadas mediante el factor estimulante de colonias granulocíticas. En todos los casos prevalecía el dolor y la dificultad a la marcha al inicio del tratamiento. A los seis meses se observó mejoría clínica y radiológica en 117 pacientes (95.1 %), y solo en 6 enfermos (4.9%) no hubo la respuesta deseada, coincidiendo estos con los que presentaron trastornos de alineación marcados, en los cuales el dolor no desapareció, pero sí existió modificación de la intensidad del mismo. El implante de CMN-SP es un método factible, simple, seguro, y menos costoso para el tratamiento de OAR, recomendando que si existe deformidad angular marcada, esta debe corregirse antes del implante para que sea exitoso el proceder.

Palabras Claves: células madre, células mononucleares, lesiones degenerativas, osteoartrosis, rodilla.

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis de la rodilla (OAR) es una afección caracterizada por la pérdida progresiva del cartílago articular, aposición de hueso nuevo en el área trabecular del hueso subcondral y formación de osteofitos en las márgenes de la articulación con compromiso patológico de los ligamentos y los músculos a su alrededor; por lo que se considera una enfermedad articular degenerativa (EAD). Desde el punto de vista clínico se caracteriza por dolor, rigidez y limitación de la movilidad de las articulaciones afectadas. La OAR afecta al 10

% de los adultos mayores de 60 años y continúa siendo un verdadero desafío terapéutico aún en la segunda década del siglo XXI.^{1, 2}

Los tratamientos empleados para tratar la OAR, (farmacológicos, quirúrgicos o de ambos tipos) no siempre son efectivos, y cuando lo son, los beneficios no pueden mantenerse a largo plazo y se hace necesario el reemplazo total de la rodilla.³

La terapia con células madre autólogas ofrece una opción terapéutica muy prometedora por su carácter poco invasivo, por la propiedad natural de las células de la médula ósea de proporcionar, entre otras, células progenitoras endoteliales y células mesenquimales, y también de secretar varios factores angiogénicos y osteogénicos.⁴

Se ha comunicado que en lesiones de cartílago provocadas en conejos, se apreció reparación de la zona del cartílago dañada, después que se hizo el implante de células mononucleares (CMN) autólogas, por lo que se sugirió que este es un método fácil, seguro y potencialmente viable para la aplicación clínica.^{5, 6}

El objetivo de este trabajo es la evaluación de la factibilidad, seguridad y eficacia del implante de células madre adultas, en el tratamiento de la OAR, con la finalidad de poder ofrecer a los pacientes una opción terapéutica que contribuya a elevar su calidad de vida, particularmente cuando las medidas terapéuticas convencionales no son efectivas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación de intervención, donde se evaluaron 158 adultos con el diagnóstico de OAR atendidos en la consulta de medicina regenerativa del Hospital General Docente Comandante Pinares, San Cristóbal, desde mayo 2009 hasta Diciembre 2010. Se escogió una muestra integrada por 123 pacientes, con grado de OAR II y III, y dolor permanente de intensidad severa a moderada, sin antecedentes de artritis séptica. Estos se caracterizaron según sexo, edad, localización anatómica de la OAR, clasificación de Kellgren – Lawrence⁷, deformidades angulares (ninguna, varo, valgo), tratamientos anteriores (farmacológicos, fisioterapéuticos, quirúrgicos). Para realizar el tratamiento con células madres adultas, todos los pacientes debían tener los resultados de los complementarios dentro de los rangos normales (hemograma con diferencial, eritrosedimentación, química sanguínea).

Los pacientes fueron estimulados con Filgrastim (Hebervital, Heber Biotec SA; La Habana, Cuba), en una dosis total de 40 µg/kg dividida en 4 dosis independientes, que se administraron por vía subcutánea cada 12 horas. La última de ellas, 3 horas antes de la extracción. El concentrado de CMN de sangre periférica (CMN-SP) autólogas se preparó mediante el método de sedimentación y centrifugación.⁸

El volumen del concentrado obtenido fue de 7 a 7,5 mL. La viabilidad celular fue de 94,7 % y el estudio microbiológico negativo.

A las 24 horas de la obtención se infiltraron 2 mL del concentrado en el espacio interarticular por vía antero lateral interna en cada rodilla afectada, mediante una aguja calibre 21 bajo condiciones de asepsia y antisepsia. Todo el proceso se realizó de forma ambulatoria. Se indicó reposo por 72 horas con fomentos fríos, 30 minutos 4 veces al día.⁵

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

El dolor se evaluó mediante una Escala Visual Análoga (EVA)⁹.

La marcha se clasificó por una escala de 0 a 4, en la primera consulta y 6 meses después de la terapia celular: 0 Normal, 1 Claudicación ocasional, 2 Claudicación permanente, 3 Uso de bastones, 4 No deambulación.

La respuesta integral se midió según la recuperación clínica (teniendo en cuenta si varió el dolor y las características de la marcha) y radiológica (mejoría o no de los cambios degenerativos, el espacio intrarticular, y la cantidad de osteofitos marginales) de los pacientes.

La respuesta integral se valoró como buena, si coincidían en ser buenas las respuestas clínica y radiológica, regular cuando uno de los dos tipos de respuesta era buena y la otra regular, o ambas regulares; y no respuesta cuando no respuesta clínica ni radiológica.

Se registró la existencia o no de complicaciones durante la movilización, inmediatamente después del implante y posteriormente.

Las variables cualitativas se resumieron según frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Las comparaciones de frecuencias entre las dos evaluaciones se verificaron mediante la prueba de X^2 . Se tomó como significativa una $p \leq 5\%$.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla I.

Existió un predominio del sexo femenino. La edad media de los enfermos fue de 60.87 años con una desviación estándar de 12.35, coincidiendo Solo 24 pacientes eran menores de 50 años, y de ellos 9 menores de 40. En estos grupos de edades la gonoartrosis estuvo relacionada en la mayor parte de los casos (19 de 24 pacientes) con antecedentes traumáticos. El resto de la muestra (99 pacientes) tenía edades superiores a 50 años y de ellos 71 fueron mayores de 60. En estos casos la gonoartrosis estaba relacionada con cambios degenerativos.

No se apreciaron diferencias estadísticas significativas entre los sexos en cuanto a la localización anatómica de la osteoartrosis. La afectación bilateral estuvo presente en 51 (41.5 %) casos. El grado III de OAR se presentó en la mayoría de los pacientes (91.1 %), siendo significativas la asociación entre Clasificación Kellgren–Lawrence con el sexo.

La mayor parte de la muestra no presentó deformidades angulares en las rodillas. De los pacientes que sí las presentaron, hubo predominio de la angulación en varo (13.7%), sobre todo en las mujeres, 6 pacientes presentaron trastornos severos de alineación de la rodilla.

El 100 % de los pacientes había recibido con anterioridad tratamientos farmacológicos y fisioterapéuticos, en 12 se habían hecho además tratamientos quirúrgicos, pero sin respuestas positivas a largo plazo.

Es de señalar que ni los síntomas de los pacientes de nuestro estudio, ni su evaluación radiológica (Fig1) habían experimentado mejoría significativa desde que aparecieron, a pesar de los tratamientos impuestos tanto ambulatorios como hospitalizados, con un tiempo de evolución variable entre 1 y 10 años y

una media de 3,2 años. Sin embargo, al finalizar se comprobó una diferencia significativa en cuanto a la remisión de los síntomas y evaluación radiológica. (Fig. 2)

La evaluación de los principales síntomas clínicos presentes al inicio y 6 meses después del tratamiento se muestra en la Tabla II.

Se presentó más de un síntoma por paciente. En ellos había dolor al inicio del estudio, al igual que los trastornos de la marcha. Puede apreciarse que a los 6 meses mejoró la mayor parte de los pacientes, exceptuándose los 6 que presentaban inicialmente trastornos de alineación marcados, en los cuales el dolor no desapareció, pero si existió modificación de la intensidad del mismo y se mantuvieron los trastornos de la marcha y la inflamación de la rodilla. Se redujo la hipotrofia del cuádriceps con ayuda de la fisioterapia en 4 casos, y sólo 11 pacientes se mantuvieron con inestabilidad de la rodilla, y 12 con chasquido articular, estos se reevaluaron con el fin de una segunda infiltración con células mononucleares.

En relación con la valoración de la respuesta integral del paciente según recuperación clínica y radiológica en 117 pacientes (95.1 %) la respuesta fue buena o regular y solo en 6 (4.9%) enfermos no hubo respuesta.

Tabla I: Características basales de los pacientes en estudio.

Variables	Pacientes		
	Femenino N (%)	Masculino N (%)	Total N (%)
Sexo	80 (65.0)	43 (35.0)	123 (100)
Edad			
• Menos de 40 años	7(5.7)	2(1.6)	9(7.3)
• 40 – 49 años	10(8.1)	5(4.1)	15(12.2)
• 50 -59 años	16(13.0)	12(9.8)	28(22.8)
• Más de 60 años	47(38.2)	24(19.5)	71(57.7)
$X^2 = 0,689$ P = 1,47 (No significativa)			
Localización anatómica			
• Derecha	19(15.4)	14(11.4)	33 (26.8)
• Izquierda	22(17.9)	17(13.8)	39 (31.7)
• Bilateral	39 (31,7)	12 (9.8)	51 (41,5)
$X^2 = 5,02$ P = 0,0814 (No significativa)			
Clasificación Kellgren–Lawrence			
• Grado II	4 (3.2)	7(5.7)	11 (8.9)
• Grado III	76 (61.8)	36 (29.3)	112(91.1)
$X^2 = 4,37$ P = 0,0365 (Diferencias significativas)			
Deformidad angular			
• Ninguna	65(52.8)	38(30.9)	103(83.7)
• Varo	12(9.8)	5(4.1)	17(13.9)
• Valgo	3(2.4)	0(0)	3(2.4)

$X^2 = 0,10$ P = 0,551 (No significativa)			
Tratamientos anteriores			
• Farmacológico	80 (65.0)	43 (35.0)	123 (100)
• Fisioterapia	80 (65.0)	43 (35.0)	123 (100)
• Quirúrgico	7 (5.7)	5 (4.1)	12 (9.8)



Fig. 1 Colapso articular femurotibial interno con daño articular severo, quistes subcondrales de los cóndilos femorales y patillos tibiales, esclerosis articular, osteofitos internos femurotibiales. Pre-implante



Fig. 2 Recuperación del espacio articular con mejoría de las superficies articulares y la densidad ósea, desaparecen los quistes subcondrales. Post-implante

Tabla II. Principales síntomas clínicos en los pacientes estudiados.

Síntomas clínicos	Evaluación			
	Inicial N = 123		A los 6 meses N = 123	
	No	%	No	%
Chasquido articular	38	30.8	12	9.7
Inflamación en rodilla afectada	26	21.1	22	17.9
Inestabilidad en la rodilla	55	44.7	11	8.9
Hipotrofia del cuádriceps	10	8.1	6	4.9
Deformidades angulares	20	16.3	20	16.3
$X^2 = 18,91$ p = $8,189 \cdot 10^{-4}$ (Diferencias muy significativas)				
Dolor articular				
0 - 3	-	0.0	102	82.9
4 - 6	42	34.1	15	12.2
7 - 10	81	65.9	6	4.9
Media	7.6		1.9	
Desviación estándar	1.8		2	

$X^2 = 179,44$ $p = 1,08.10^{-39}$ (Diferencias muy significativas)				
Trastorno para la marcha				
0 – 1	-	0.0	98	79.7
2 - 4	123	100.0	25	20.3
Media	3		1	
Desviación estándar	0.8		1.12	
$X^2 = 162,89$ $p = 2,64.10^{-37}$ (Diferencias muy significativas)				

DISCUSIÓN

La presencia de la EAD es cada vez mayor y constituye hoy día un verdadero problema de salud, afectando la calidad de vida de personas por encima de los 55 años de edad. Este estudio pacientes en el rango de edades comprendida entre 40 y 59 años, lo cual se corresponde con lo referido en la mayoría de la literatura médica consultada.^{10, 11} También se coincide en que las mujeres son más propensas a la afección degenerativa.¹²

Sobre la localización anatómica de las lesiones intraarticulares, no se concuerda con lo reportado por Pacheco Díaz et al.¹ quienes reportan mayor incidencia en la rodilla derecha y menor en la izquierda, sin pacientes con afectación bilateral. Sin embargo otros investigadores describen con frecuencia la toma bilateral,² como sucedió en algunos de nuestros enfermos.

El dolor y los trastornos para la marcha constituyeron los síntomas y signos más frecuentes. Su rápida mejoría después de la terapia celular, aunque no hay una explicación definitiva, se pudiera sugerir que esté relacionada con la liberación por las CMN implantadas de citocinas con actividad antiinflamatoria; también pudiera relacionarse con la capacidad regenerativa de las células implantadas; o bien por la asociación de ambos mecanismos de acción.¹¹ El potencial condrogénico que actúa por fusión celular, por transdiferenciación o por efecto paracrino, ha sido descrito por varios autores como funciones fundamentales de las células madre, existentes en el concentrado de CMN-SP movilizadas con el factor estimulante de colonias granulocíticas (FEC-G).^{13, 14, 15}

En los pacientes con severa alteración de alineamiento no se encontró la respuesta esperada después del tratamiento, manteniéndose los síntomas iniciales pero con disminución marcada de la intensidad de los mismos.^{11, 13 -15.}

Esto permite sugerir que lo adecuado sería realizar en estos casos osteotomía correctora (procedimiento o técnica quirúrgica idónea para corregir la deformidad) y posteriormente realizar el implante, si el paciente lo tiene indicado.

En la valoración de la respuesta integral del paciente, se pudo apreciar que en más del 80% de los casos los resultados fueron muy buenos y ninguno presentó respuesta nula.

La medicina regenerativa, con el uso del implante autólogo de condrocito^{16, 17} y el implante de células mesenquimales con el objetivo de lograr la regeneración de cartílago¹⁶, constituye otra posibilidad en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoartrosis, además de la artroscopia, la osteotomía para la realineación del eje de la extremidad y la artroplastia de sustitución.¹⁵

La implantación de células mononucleares de médula ósea autóloga en pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores, ha resultado segura y efectiva, por la propiedad natural de las células de la médula ósea de proporcionar, entre otras, células progenitoras endoteliales y células madre mesenquimales, y también de secretar varios factores angiogénicos y osteogénicos.¹⁹

En ese sentido, se puede concluir que los resultados alcanzados nos han permitido de forma satisfactoria sugerir que el implante de CMN-SP movilizadas con FEC-G es un método factible, simple, seguro, y menos costoso para el tratamiento de las lesiones degenerativas articulares en los pacientes portadores de osteoartrosis de rodilla que no han respondido a la terapéutica convencional. Otra conclusión es que si existe deformidad angular marcada, esta debe corregirse antes del implante para que sea exitoso el proceder.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pacheco Díaz E, Arango García G, Jiménez Paneque R, Aballe Hoyos ZA. Las lesiones intraarticulares de la rodilla evaluadas por artroscopia, su relación con la clínica y la imagenología. Rev. Cubana OrtopTraumatol 2007; 21(2)
http://bvs.sld.cu/revistas/ort/vol21_2_07/ort02207.htm
2. Samanta A, Regan M. Prevalencia de la artrosis de rodilla. Br J Rheumatol 2004; 32(3):366-70. > [consulta: 18 febrero 2011].
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000900004&lng=pt&nrm=iso
3. Reddy S, Pedowitz DI, Parekh SG, Sennett BJ, Okereke E. The morbidity associated with osteochondral harvest from asymptomatic knees for the treatment of osteochondral lesions of the talus. Am J SportsMed 2007; 35:80-5.
4. Muneta T, Koga H, Mochizuki T, Suzuki K, Makino H, Umezawa A, et al. Increased proliferation of human synovial mesenchymal stem cells with autologous human serum: Comparisons with bone marrow mesenchymal stem cells and with fetal bovine serum. Arthritis and Rheumatism 2008; 58:501-10.
http://www.filacp.org/espanol/revista-pdf/volumen34/volumen_34_no_1.pdf
5. Chang F, Ishii T, Yanai T, Mshima H, Akaogi H, Ogawa T, et al. Repair of large full-thickness articular cartilage defects by transplantation of autologous uncultured bone-marrow-derived mononuclear cells. J Orthop Res 2008; 26:18-26.
6. Baganet Cobas A M; Prof. DrC. Hernández Ramírez P; Fernández Delgado N et al. Implante percutáneo de células mononucleares de sangre periférica movilizadas con factor estimulante de colonias granulocíticas, en la osteoartrosis de rodilla. Primer caso comunicado en Cuba. Rev Cubana HematolInmunolHemoter 2010; 25(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es
7. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteo-arthrosis and disk degeneration in an urban population. Ann RheumaticDis 1958;17:388-97. > [consulta: 18 febrero 2011].

http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_3_10/hih10310.htm

8. Cortina LD, Hernández P, López MR, Artaza H, Dorticós E, Macías C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. Rev. Cubana HematolInmunolHemoter 2008; 24(3): Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892008000300004&script=sci_abstract

9. Yera Nadal J. L, Guillén Vargas Madelen, Squire Valdés Egbert Rodríguez Valdés Marlén, Hernández Luaces Luis F. Analgesia postoperatoria en la cirugía artroscópica de rodilla. Estudio multicéntrico. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación 2003; 2 (2): 31-36.

<http://bvs.sld.cu/revistas/scar/vol2/no2/index.htm>

10. Álvarez López A, Casanova Morote C, García Lorenzo Y. Tratamiento quirúrgico de la osteoartritis de rodilla. Rev Cubana OrtopTraumatol 2004;18(1) <http://bvs.sld.cu/revistas/ort/vol18_1_04/ort10104.htm> [consulta: 24 mayo 2009].

http://bvs.sld.cu/revistas/ort/vol18_1_04/ort10104.pdf

11. Bierna-Zelstra SM, Koes BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee oostearthritis. Nat ClinPractRheumatol 2007; 3(2):75-85.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299445>

12. Morasén Cuevas J R, Calisté Manzano O ,Vergés Callard Principales aspectos clínicos y endoscópicos de la enfermedad degenerativa de la rodilla. MEDISAN v.14 n.9 Santiago de Cuba 17/nov.-31/dez. 2010

http://www.socreum.sld.cu/bvrmig_revista_electronica/v5_n3y4_2003/resum_03.pdf

13. Hernández P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana HematolInmunolHemoter 2009; 25(1).

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es

14. Méndez-Otero R, Freitas de GR, Andre C, Furtado de Mendoca ML, Friedrich M, Olivera-Filho J. Potential roles of bone marrow stem cells in stroke therapy. Regenerative Medicine 2007;2:417-23.

<http://www.ecojoven.com/uno/05/celulasm.html>

http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_madre

15. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau V. Paracrine mechanism in adult stem cell signalling and therapy. Circulation Res 2008;103:1204-19.

<http://circres.ahajournals.org/cgi/content/short/103/11/1204>

16. Reddy S, Pedowitz DI, Parekh SG, Sennett BJ, Okereke E. The morbidity associated with osteochondral harvest from asymptomatic knees for the treatment of osteochondral lesions of the talus. Am J Sports Med 2007; 35:80-5.

<http://ajs.sagepub.com/content/35/1/80.abstract>

17. Whittaker JP, Smith G, Makwana N, Roberts S, Harrison PE, Laing P, et al. Early results of autologous chondrocyte implantation in the talus. J Bone Joint Surgery Br. 2007; 87:179-83.

<http://web.jbjs.org.uk/cgi/content/full/87-B/2/179>

18. Muneta T, Koga H, Mochizuki T, Suzuki K, Makino H, Umezawa A, et al. Increased proliferation of human synovial mesenchymal stem cells with autologous human serum: Comparisons with bone marrow mesenchymal stem cells and with fetal bovine serum. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:501-10.
<http://web.jbjs.org.uk/cgi/content/full/87-B/2/179>
19. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda V, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: A pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:427-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241713>