

Artículo de revisión

Medicina regenerativa en el tratamiento de dolor crónico. Una revisión integrativa de la literatura

Regenerative medicine in the treatment of chronic pain. An integrative review of the literature

German William Rangel Jaimes¹, Karina Alejandra Ortega Agón², Ximena Julieth Cediell Carrillo³, Natalia Andrea Rueda Quijano⁴, Karol Nathalia Cabeza Diaz⁵

¹ Anestesiólogo. Fellow en Intervencionismo en Dolor y Cuidados Paliativos. Clínica Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia. Clínica del dolor y cuidados paliativos ALIVIAR SAS, Bogotá D.C., Colombia.

² Anestesióloga. Fellow en Intervencionismo en Dolor y Cuidados Paliativos. Clínica Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia. Clínica del dolor y cuidados paliativos ALIVIAR SAS, Bogotá D.C., Colombia.

³ Residente en Anestesiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. Clínica Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia.

⁴ Residente en Anestesiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. Clínica Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia. Clínica del dolor y cuidados paliativos ALIVIAR SAS, Bogotá D.C., Colombia.

⁵ Médico General. Clínica Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia. Clínica del dolor y cuidados paliativos ALIVIAR SAS, Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

A pesar de que las terapias de medicina regenerativa continúan mostrando importante evidencia en cuanto a su seguridad y eficacia, en la actualidad no existen indicaciones ni recomendaciones específicas sobre su uso. En este sentido, el propósito de la presente revisión fue recopilar la literatura científica existente sobre las múltiples terapias biológicas disponibles en la actualidad.

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de las plataformas PubMed, Cochrane, Ovid, SciELO y Google Scholar utilizando los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) y palabras clave de interés: Plasma rico en plaquetas, Proloterapia y Células madre mesenquimales. Se incluyeron aquellos artículos que contuvieran los biológicos en el tratamiento de dolor crónico con nivel de evidencia desde I hasta V (según el enfoque cualitativo modificado para la calificación de la evidencia) publicados en los últimos 10 años y cuya población de estudio fueran humanos adultos. Aunque la medicina regenerativa es prometedora, es necesario realizar investigaciones de forma continua sobre esta para potenciar el uso de sus diversas modalidades en indicaciones específicas. Una de las principales limitaciones de las terapias regenerativas es la falta de métodos estándar de preparación, administración y técnicas de medición en torno a su uso.

Palabras clave. Dolor crónico, medicina regenerativa, plasma rico en plaquetas, rehabilitación, proloterapia.



Citación: Rangel Jaimes GW, Ortega Agón KA, Cediell Carrillo XJ, Rueda Quijano NA, Cabeza Diaz KN. Medicina regenerativa en el tratamiento de dolor crónico. Una revisión integrativa de la literatura. Rev Col Med Fis Rehab. 2023; 33(1): 75-85. <http://doi.org/10.28957/rcmfr.374>

Correspondencia. Karol Nathalia Cabeza Diaz. **Correo electrónico:** kcabeza@unab.edu.co

Recibido. 21.09.22. - **Aceptado.** 16.06.23.

ISSN impreso. 0121-0041. **ISSN electrónico.** 2256-5655.

Abstract

Despite the fact that regenerative medicine therapies continue to show important evidence regarding their safety and efficacy, there are currently no specific indications or recommendations for their use. The purpose of this review was to compile the existing scientific literature on the multiple biological therapies currently available.

The bibliographic search was carried out through the PubMed, Cochrane, Ovid, SciELO and Google Scholar platforms using the following MeSH (Medical Subject Headings) terms and keywords of interest: Platelet-rich plasma, Prolotherapy and Mesenchymal stem cells. Articles containing biologics in the treatment of chronic pain with level of evidence from I to V (according to the modified qualitative approach for qualifying the evidence) published in the last 10 years and whose study population were adult humans were included.

Although regenerative medicine is promising, ongoing research is needed on it to enhance the use of its various modalities for specific indications. One of the main limitations of regenerative therapies is the lack of standard methods of preparation, administration, and measurement techniques around their use.

Keywords. Platelet-rich plasma, regenerative medicine, Chronic Pain, immunomodulation, rehabilitation, Prolotherapy.



Introducción

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos define la medicina regenerativa como el proceso de crear tejidos funcionales para reparar o reemplazar tejidos u órganos con función perdida debido a la edad, a enfermedades y a daños o defectos congénitos¹. El potencial regenerativo innato del cuerpo humano ha sido fuente de inspiración para el desarrollo de distintas teorías que buscan alternativas de tratamiento a diferentes condiciones, entre ellas el dolor crónico producto de las enfermedades degenerativas. En la actualidad, modelos *in vitro* y en animales han demostrado el potencial de diferentes agentes para promover el crecimiento de tejidos².

El dolor crónico es desadaptativo, se asocia típicamente a procesos inflamatorios y constituye una respuesta biológica compleja de los sistemas somatosensorial, inmunitario, neurológico, autonómico y vascular que se produce por el daño tisular o por exposición a patógenos y/o irritantes³. Se han descrito fenómenos de sensibilización de los nociceptores periféricos, así como procesos de sensibilización central y de neuroinflamación que pueden explicar los mecanismos de producción del dolor crónico, convirtiéndose en el objetivo terapéutico para el desarrollo de terapias regenerativas.

Con frecuencia, el dolor crónico está relacionado con el desarrollo de enfermedades degenerativas, encontrándose que afecta hasta el 30% de la población adulta a nivel mundial y genera costos de hasta 600.000 millones de dólares al año en los Estados Unidos⁴. De este modo, el desarrollo de técnicas que buscan minimizar tales costos ha tomado importancia, no solo con el fin de optimizar el manejo de los pacientes afectados, sino de mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen. El dolor crónico también presenta un alto impacto en la funcionalidad y genera pérdida de la productividad, descondicionamiento físico, dependencia farmacológica y trastornos neuropsiquiátricos.

Técnicas como la inyección de plasma rico en plaquetas (PRP), la proloterapia y la utilización de células madre mesenquimales son alternativas emergentes para el tratamiento del dolor crónico⁵. De este modo, el propósito de la presente revisión fue recopilar el cuerpo de literatura científica disponible, particularmente de la última década, sobre las principales terapias biológicas disponibles en la actualidad; para esto se realizó una revisión integrativa en la que se recopiló la mejor evidencia científica con mejor calidad disponible sobre la aplicación de la medicina regenerativa en el tratamiento del dolor crónico articular y axial.

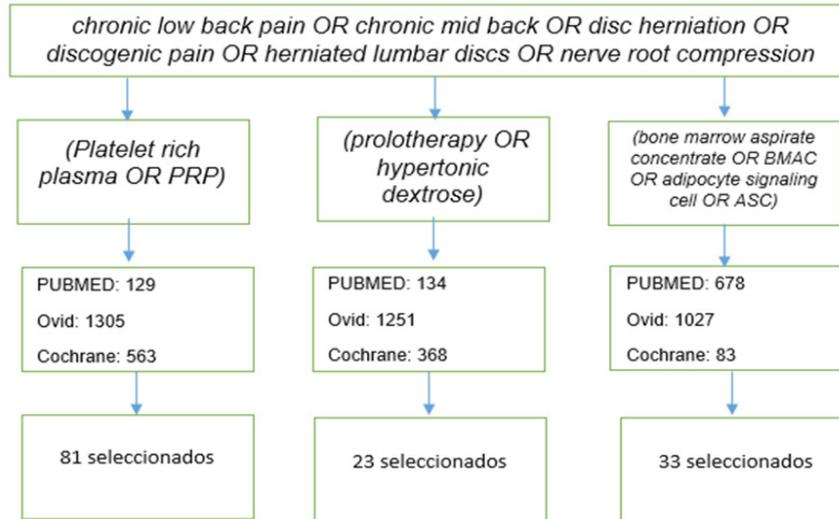


Figura 1. Búsqueda en motores de búsqueda y proceso de selección según categoría.

Fuente: elaboración propia.

Es importante tener presente que las modalidades de tratamiento de medicina regenerativa tienen una menor incidencia de eventos adversos, lo cual está registrado en la literatura que ilustra tanto su seguridad como su eficacia.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de los motores de búsqueda PubMed, Cochrane, Ovid, SciELO y Google Scholar utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) y palabras clave de interés. La revisión se dividió en tres secciones: 1) plasma rico en plaquetas, 2) proloterapia y 3) células madre mesenquimales y se usaron las siguientes fórmulas de búsqueda: *chronic low back pain OR chronic mid back OR disc herniation OR discogenic pain OR herniated lumbar discs OR nerve root compression OR lumbosciatic pain OR postlaminectomy OR lumbar surgery syndrome OR radicular pain OR radiculitis OR sciatica OR spinal fibrosis OR spinal stenosis OR disc OR facet OR knee OR joint*, variando en la terminación con términos de acuerdo a la búsqueda como: *(Platelet rich plasma OR PRP)*; *(prolotherapy OR hypertonic dextrose)*; *(bone marrow aspirate concentrate OR BMAC OR adipocyte signaling cell OR ASC)* (Figura 1).

Se recolectaron los artículos que incluyeran los biológicos en el tratamiento de dolor crónico, que tuvieran nivel de evidencia de I hasta V (según el

enfoque cualitativo modificado para la calificación de la evidencia), que se hubieran publicado en los últimos 10 años, que fueran estudios realizados en población humana adulta y de tipo ensayo clínico, metaanálisis, ensayo controlado aleatorizado, revisiones y revisiones sistemáticas.

La información recolectada fue condensada en tres tablas (ver información suplementaria: Tablas 1, 2 y 3 (ver información suplementaria <https://revistacmf.org/index.php/rcmf/article/view/374/420>) donde se resume la evidencia disponible y se señalan los autores, el año de publicación, las características del estudio (diseño, intervención, tamaño de muestra y tiempo de seguimiento), los resultados y la citación.

Resultados

Plasma rico en plaquetas

El PRP consiste en un volumen de plasma con una concentración superior a la línea de base de plaquetas que se obtiene mediante una técnica de doble centrifugación y utilizando concentraciones variables. Los gránulos alfa de las plaquetas contienen múltiples factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas AA (PDGF aa, PDGF bb, PDGF), el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1, TGF- β 2), el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epitelial (EGF), además de citoquinas que actúan como señales de búsqueda para las células mesenquimales circulantes, los mitógenos que estimulan la mitosis y la proliferación de fibroblastos. Los factores de transcripción que aumentan la producción de fibrillas de colágeno son abundantes dentro de los gránulos densamente empaquetados en el citoplasma de las plaquetas circulantes, todos en estrecha relación con los procesos de migración, de proliferación y de diferenciación celular⁵.

De igual forma, se ha demostrado que el PRP influye en la regeneración de la matriz extracelular, la síntesis del colágeno, la transcripción de proteínas y la angiogénesis, y además posee un efecto antiinflamatorio. La finalidad de su administración es asemejar y/o promover los procesos de curación naturales del cuerpo humano⁶. Respecto a los protocolos de uso para la inyección del biológico, una revisión de los sistemas disponibles comercialmente demostró que existen 33 diferentes sistemas de PRP y protocolos en uso en la actualidad. Como consecuencia de esto, en la práctica clínica se han introducido muchas bioformulaciones diferentes y desafortunadamente la literatura carece de descripciones detalladas de bioformulación, además no hay ningún tratamiento de PRP estándar, lo que genera dificultades en la investigación reciente que busca validar y establecer la efectividad del plasma⁷.

El término ortobiológico se ha introducido recientemente en el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos con resultados prometedores para la capacidad regenerativa del cóctel celular biológico activo heterogéneo de PRP.

Las terapias con PRP son opciones de tratamiento adecuadas con beneficios clínicos y resultados alentadores en pacientes con dolor crónico refractario al tratamiento conservador. Los concentrados de plasma pueden estimular la liberación suprafisiológica de factores de crecimiento para impulsar la curación de lesiones crónicas y acelerar el proceso de reparación de lesiones agudas⁸.

En la actualidad, las aplicaciones ortobiológicas clasifican el PRP en tres grupos: 1) fibrina pura rica en plaquetas (P-PRF), 2) PRP rico en leucocitos (LR-PRP) y 3) PRP pobre en leucocitos (LP-PRP). Además, se ha señalado que las preparaciones

pobres en leucocitos podrían ser más eficaces para mejorar las puntuaciones de resultados funcionales en comparación con las ricas en leucocitos, asociado a la formación de un ambiente proinflamatorio negativo para el cartílago osteoarticular⁹.

La Tabla 1 (ver información suplementaria) <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/374/420> resume los resultados de la presente revisión, que integra los estudios más recientes sobre la aplicación de PRP en el tratamiento del dolor crónico. Se recopilaron 22 estudios de nivel de evidencia I y múltiples estudios de nivel de evidencia II y III acerca de la inyección de PRP en pacientes con osteoartritis de rodilla. Se comparó la inyección de concentrados de PRP con placebo (solución salina), ácido hialurónico y corticosteroides, y se estableció que 19 de 22 estudios demostraron mejoría de los puntajes de dolor y funcionalidad. Dentro de estos estudios, el más reciente fue un metaanálisis y revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicado en el año 2021 con un tamaño de muestra significativo (2.095 pacientes) que comparó el uso de PRP con placebo, corticosteroides, ácido hialurónico y antiinflamatorios no esteroideos orales, y demostró efectividad para alivio del dolor y de la funcionalidad a corto, mediano y largo plazo, y no reportó eventos adversos graves asociados a su aplicación¹⁰.

La terapia biológica con PRP representa una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, una enfermedad crónica, progresiva y con una gran carga social y económica a nivel mundial^{11,12}.

Proloterapia

La proloterapia, también conocida como terapia de inyección proliferativa, es una técnica de medicina regenerativa que consiste en la aplicación de sustancias con propiedades esclerosantes o irritantes en áreas específicas del cuerpo, principalmente los tejidos conectivos, los ligamentos o las articulaciones lesionadas, con el objetivo de generar una respuesta de proliferación tisular para irritar los tejidos con la intención de estimular la reparación y curación de los mismos¹.

Para el uso de esta terapia se han utilizado diversas sustancias con acción irritante, entre las cuales la

dextrosa hiperosmolar, el fenol y el morruato de sodio son las más estudiadas¹³. Algunos autores han clasificado dichas sustancias, según su efecto, en agentes osmóticos (dextrosa hiperosmolar, sulfato de zinc y glicerina), agentes irritantes (fenol y guayacol) y agentes quimiotácticos (morruato de sodio)³.

El mecanismo de acción exacto de la proloterapia es desconocido; sin embargo, se han planteado teorías que explican cómo el estímulo mecánico provocado por la introducción de la aguja genera estimulación de la matriz celular, lo que desencadena la activación de la cascada inflamatoria con liberación de factores de crecimiento,³ esto asociado al efecto mecano transductor del volumen de la sustancia con acción proliferante, la cual se ha relacionado con el estímulo en el depósito de colágeno por medio de la quimiomodulación, lo que a su vez genera un incremento en la fuerza de tensión y elasticidad del tejido⁴. Adicionalmente, la neurólisis temporal de los nociceptores y quimio neuromoduladores se traduce en la modulación del dolor¹⁴.

Los estudios preclínicos han demostrado que un aumento de la concentración de dextrosa en la célula por encima del 0,1% estimula la síntesis de proteínas y ADN, así como el volumen y la proliferación celular, describiendo de esta forma una activación interna de factores de crecimiento como el PDGF, el TGF- β , el factor de crecimiento epidérmico fijador de heparina y el factor de crecimiento de los fibroblastos, dando como resultado nuevas células, nuevo tejido y nuevos depósitos de matriz en el sitio dañado¹⁴.

La proloterapia ha sido utilizada para el manejo del dolor crónico secundario a osteoartritis de diferentes articulaciones y el manejo de la epicondilitis lateral, las tendinopatías, las lesiones ligamentarias, la fascitis plantar, la sacroileitis y el dolor lumbar por diferentes entidades como síndrome de espalda fallida, artrosis facetaria, discopatías, entre otras; además, recientemente se ha estudiado su uso en el tratamiento analgésico de la disfunción de la articulación temporomandibular¹⁴.

Teniendo en cuenta los criterios descritos en la metodología, se recopilaron 23 artículos originales con niveles de evidencia desde I hasta IV Tabla 2 (ver información suplementaria <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/374/420>), donde se incluyeron 15 artículos cuyo objetivo

principal era estudiar la utilidad de la proloterapia para el manejo del dolor crónico secundario a osteoartritis de diferentes articulaciones, en su mayoría de rodilla, incluyéndose un aproximado de 2.526 participantes distribuidos en 10 metaanálisis y revisiones sistemáticas desde el año 2012 hasta la actualidad, seis ensayos clínicos y un ensayo OPEN LABEL; adicionalmente, se incluyó un ensayo crossover en el manejo analgésico de disfunción de la articulación temporomandibular que incluyó 54 participantes, una serie de casos para el manejo de espalda fallida con 79 participantes y ensayos clínicos en el manejo de epicondilitis lateral y dolor crónico en músculos y huesos, con sus respectivos resultados descritos en la Tabla 2 (ver información suplementaria <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/374/420>), concluyendo en su totalidad que la proloterapia corresponde a una técnica costo-efectiva, con buenos resultados en el manejo del dolor crónico, fácil y reproducible en el entorno médico por personal entrenado, con bajas tasas de complicaciones y con buenos resultados en el seguimiento a mediano y largo plazo.

Células estromales mesenquimales

En la última década, las células estromales mesenquimales han obtenido una creciente atención en la investigación celular debido a su plasticidad y su potencial de diferenciación de múltiples linajes¹⁵. Estas son células multipotentes con la capacidad de distinción para formar condrocitos, adipocitos y osteocitos, y con efectos tróficos, antiinflamatorios, inmunomoduladores, angiogénicos y paracrinos locales que alteran el microambiente local a condiciones favorables para la regeneración y la reparación tisular¹⁶. Las células madre mesenquimales pueden aislarse fácilmente en diversos tejidos, como la médula ósea, el tejido adiposo, la membrana sinovial, la sangre periférica y la piel¹⁷.

El aspirado de médula ósea concentrado (BMAC, por su sigla en inglés), que consiste en múltiples fracciones de células madre, representa la fuente más segura y factible de células madre mesenquimales; en este las células se obtienen mediante la centrifugación en un gradiente de densidad del aspirado de médula ósea¹⁸. Se ha demostrado que el BMAC proporciona niveles de células madre hematopoyéticas, células estromales mesenquimales, quimiocinas y citocinas,

incluyendo el PDGF y el TFG-b¹⁹. Estos factores de crecimiento poseen efectos anabólicos y antiinflamatorios, inducen la condrogénesis de la célula mesenquimal y generan la migración de las células madre al lugar de la lesión proporcionando sitios de adhesión para las mismas^{20,21}.

Se ha informado que el BMAC tiene una concentración considerable de antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1RA). Esta molécula inhibe el catabolismo de la IL-1 y, por lo tanto, puede ser la responsable del alivio sintomático del dolor logrado con este tratamiento biológico²². Dicho enfoque, que puede ser realizado en un procedimiento de una sola etapa, ha sido ampliamente utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de lesiones de cartílago; además, recientemente se ha propuesto como un enfoque inyectivo prometedor para el manejo de afecciones ortopédicas degenerativas¹⁷. Diversos grupos han demostrado que el BMAC es seguro y tiene el potencial de mejorar el dolor y el nivel de actividad en pacientes con diversas patologías articulares²³; no obstante, el verdadero potencial del BMAC como tratamiento intraarticular en estos escenarios sigue siendo controvertido¹⁷ y, a pesar del creciente uso de tratamientos biológicos, existe poca evidencia sólida que cite la eficacia de estos productos o que proporcione directrices para su preparación estándar²³.

El objetivo de esta búsqueda fue examinar la literatura disponible sobre el uso de BMAC, para lo cual se evaluaron los estudios clínicos con el fin de resumir la evidencia actual que apoya su potencial en el tratamiento inyectivo en patología articular para el alivio del dolor crónico. En la Tabla 3 (ver información suplementaria) <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/374/420> se resumen las características y resultados de los estudios actualmente disponibles sobre la inyección intraarticular de BMAC. Allí se detalla que se recopiló 33 estudios con nivel de evidencia I a IV. Se incluyeron artículos que tenían dentro de sus objetivos valorar los cambios en puntajes de dolor y funcionalidad en pacientes con dolor crónico secundario a osteoartritis.

Además, 24 de estos estudios evaluaron el uso de BMAC en pacientes con osteoartritis de rodilla, incluyéndose cuatro metaanálisis y revisiones sistemáticas y nueve ensayos clínicos; el resto de

la literatura consiste en estudios prospectivos o series de casos. Todos los artículos evidenciaron una mejoría significativa en las escalas de dolor y funcionalidad posterior a la inyección de BMAC. Boffa *et al.*²⁴, en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y con un seguimiento a 24 meses, compararon los resultados de la inyección de BMAC versus ácido hialurónico en pacientes con osteoartritis y demostraron una mayor mejoría en las escalas del dolor y funcionalidad con el uso de este producto biológico.

Con respecto al uso de BMAC en dolor lumbar discogénico, en una revisión sistemática publicada en el 2022 que incluyó 111 pacientes, Schneider *et al.*²⁵ encontraron una tasa de éxito (alivio del dolor $\geq 50\%$) a los seis meses de seguimiento del 53.5% con la inyección de células madre a nivel intradiscal y, adicionalmente, evidenciaron que se logró una mejoría funcional $\geq 30\%$ en el 74,3% de los pacientes a los seis meses de seguimiento. Por su parte, en una serie de casos publicada en el 2021, El-Kadiry *et al.*¹⁵ evaluaron la inyección de BMAC en pacientes con degeneración del disco intervertebral y artropatía de la articulación facetaria y documentaron una mejoría significativa de las puntuaciones de escalas del dolor a favor de los pacientes con degeneración del disco intervertebral.

En síntesis, la evidencia actual de esta técnica coincide en demostrar que corresponde a una intervención con resultados positivos en el manejo del dolor crónico y con una baja tasa de complicaciones.

Discusión

La medicina regenerativa es un campo creciente que se basa en intervenciones que buscan estimular las propiedades curativas naturales del cuerpo. Dentro de esta, hay un interés creciente en las terapias regenerativas para la población que envejece y en la búsqueda de tratamientos alternativos para múltiples enfermedades.

El término “regeneración” hace referencia a la capacidad de tratarse y curarse que tiene el organismo, concepto a partir del cual se originó el desarrollo de este campo de la medicina. Esta rama está conformada por tres grandes componentes;

1) las células madre, 2) los factores de crecimiento encargados de estimular y potenciar el actuar de esta línea celular y 3) la matriz extracelular; esta última, responsable de dar soporte a la proliferación y regeneración tisular¹.

Debido a que la búsqueda de tratamientos alternativos ha dirigido la investigación en las terapias regenerativas, el objetivo de esta revisión fue proporcionar una perspectiva clínica acerca de la creciente literatura en medicina regenerativa de las terapias ortobiológicas, las cuales en la última década vienen siendo aplicadas en el tratamiento del dolor crónico. El PRP, la proloterapia y las células madre mesenquimales son las tres terapias más estudiadas hasta la fecha: desde el año 1994 se han utilizado en animales para tratar diversas enfermedades osteomusculares y actualmente se encuentra en debate su seguridad y eficacia, por lo que se están realizando estudios de gran peso epidemiológico para determinar en detalle su efecto en la curación y regeneración tisular^{2,3,26}.

El PRP puede iniciar la reparación de tejidos a través de la liberación de múltiples factores biológicamente activos y parece ser una alternativa prometedora y eficiente, aunque con un alto costo. No obstante, deben realizarse más investigaciones al respecto, pues tal como lo describe Hohmann²⁷ en su editorial publicada en el año 2020 sobre el uso de inyecciones de ácido hialurónico frente a aplicación de PRP para el tratamiento de la gonartrosis, aunque recientes estudios han demostrado costos más elevados para la terapia PRP, en seguimientos a largo plazo se ha establecido que la terapia a un año tiene resultados más viables en términos de costo-efectividad, con una proporción de años de vida ajustados por calidad de 0,69 frente a 0,58²⁸.

La proloterapia, por su parte, consiste en la inyección de una solución con sustancias irritantes con el objetivo de estimular el proceso de reparación tisular; esta es una alternativa más accesible por su bajo costo y con un campo de estudio cada vez mayor que involucra su aplicación en tejidos blandos y musculoesqueléticos.

Por último, las células madre mesenquimales se han convertido en un elemento clave de las terapias de medicina regenerativa debido a su capacidad

inherente para diferenciarse dentro de una variedad de fenotipos celulares, proporcionando así numerosas terapias celulares potenciales para tratar un gran número de enfermedades degenerativas y lesiones traumáticas. Sin embargo, se trata de un recurso estrictamente regulado por la seguridad y bienestar de los pacientes, lo que limita su uso globalmente; además, tiene un alto costo y las terapias pueden llegar a costar hasta 100.000 dólares, tal como lo describen Thavorn *et al.*²⁹ en su estudio de costo-efectividad publicado en el año 2020.

En el presente estudio se realizó una búsqueda en los principales motores de literatura científica con base en los términos descritos anteriormente, lo cual permitió desarrollar una revisión narrativa de tipo integrativa en la que se recopiló la información científica con la mejor calidad disponible y acorde a la pregunta de investigación. De esta forma, se obtuvieron datos de 20.876 pacientes distribuidos en un total de 81 estudios para PRP, 28 para proloterapia y 33 para células mesenquimales, incluyéndose estudios publicados durante la última década con niveles de evidencia desde I hasta IV.

De esta forma, se encontró que la mayor cantidad de información de calidad disponible deriva de revisiones sistemáticas y metaanálisis, con un total de 12 para PRP, 10 para proloterapia y 5 para células mesenquimales, seguido de ensayos clínicos aleatorizados con 53, 6 y 8, respectivamente. Adicionalmente, vale la pena mencionar que se incluyeron estudios prospectivos, de cohortes, observacionales y artículos de revisión.

La mayoría de estudios están enfocados en la aplicación de tratamientos de medicina regenerativa en el manejo del dolor derivado de la osteoartrosis, principalmente en la rótula.

La aplicación de PRP ha sido la más estudiada, con poblaciones más amplias, lo que explica que se hayan descrito con mayor detalle sus ventajas, indicaciones y estudios de costos; sin embargo, cabe recalcar que la proloterapia ha sido considerada por numerosos autores como una técnica reproducible, económica y fácil de desarrollar, con muy pocas contraindicaciones y con resultados positivos en el manejo del dolor crónico, aunque con tiempos de efectividad más cortos en comparación con el PRP.

Por su parte, la literatura sobre el uso de las células mesenquimales es limitada, ya que su utilización tiene numerosos controles y restricciones en diferentes países, lo cual ha mostrado ser una limitante en su análisis y se ve reflejado en la poca cantidad de artículos con peso epidemiológico relevante. Sin embargo, vale la pena mencionar que durante la última década se ha desarrollado un interés especial en esta técnica según las estadísticas registradas de ensayos clínicos aleatorizados que datan desde 1995, observándose un incremento exponencial que se atribuye principalmente a su baja inmunogenicidad en comparación con otros productos basados en células y gracias a que ofrecen una amplia gama de usos terapéuticos y se están convirtiendo rápidamente en una herramienta valiosa para una variedad de patologías, incluyendo enfermedades cardíacas, neurológicas y autoinmunes, así como trastornos dermatológicos y oncológicos^{30,31}.

Conclusión

La medicina regenerativa es un concepto relativamente nuevo con aplicabilidad en la medicina del dolor, en donde se registran resultados que parecen prometedores, seguros y eficaces en diferentes escenarios clínicos. En este sentido, se sugiere la

realización de un mayor número de estudios con periodos de seguimiento a largo plazo y tamaños de muestra más amplios, en los cuales se describan y caractericen detalladamente los protocolos de uso de cada biológico especificando las técnicas de preparación, ya que todo esto es indispensable para determinar la eficacia, las indicaciones, las contraindicaciones y los perfiles de seguridad de las técnicas de medicina regenerativa, y así avanzar cada vez más hacia la recomendación y estandarización de su aplicación clínica.

Contribución de los autores

Falta incluir la contribución de los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores

Financiación

Ninguna declarada por los autores

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. National Institute of General Medical Science (NIH). Regeneration. Bethesda, MD: NIH; 2020 [citado junio 18 de 2023]. Disponible en: <https://nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Documents/fact-sheet-regeneration.pdf>
2. Sprintz M, Tasciotti E, Allegri M, Grattoni A, Driver LC, Ferrari M. Nanomedicine: Ushering in a new era of pain management. *Eur J Pain Suppl.* 2011;5(2):317-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eujps.2011.08.004>.
3. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018;129(2):343-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>.
4. Buchheit T, Huh Y, Maixner W, Cheng J, Ji RR. Neuroimmune modulation of pain and regenerative pain medicine. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2164-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI134439>.
5. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>.
6. Gao F, Wang JX, Han Y. [Research advance on application of platelet-rich plasma in wound repair -- review]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2009;17(3):840-3.
7. Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, Davis TT. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;rapm-2018-100356. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100356>.
8. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>.
9. Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage.* 2021;13(Suppl 1):364S-75S. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>.
10. Hong M, Cheng C, Sun X, Yan Y, Zhang Q, Wang W, *et al.* Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2021;2021:2191926. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/2191926>.
11. Miller ME, Rejeski WJ, Messier SP, Loeser RF. Modifiers of change in physical functioning in older adults with knee pain: the Observational Arthritis Study in Seniors (OASIS). *Arthritis Rheum.* 2001;45(4):331-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200108\)45:4<331::AID-ART345>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)45:4<331::AID-ART345>3.0.CO;2-6).
12. Yang WY, Han YH, Cao XW, Pan JK, Zeng LF, Lin JT, *et al.* Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8475. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008475>.
13. McCormick ZL, Hooten M. Regenerative Medicine: Ushering in a New Era in Pain Medicine. *Pain Med.* 2019;20(8):1459-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/pm/pny259>.
14. Desai MJ, Mansfield JT, Robinson DM, Miller BC, Borg-Stein J. Regenerative Medicine for Axial and Radicular Spine-Related Pain: A Narrative Review. *Pain Pract.* 2020;20(4):437-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/papr.12868>.
15. El-Kadiry A, Lumbao C, Rafei M, Shammaa R. Autologous BMAC Therapy Improves Spinal Degenerative Joint Disease in Lower Back Pain Patients. *Frontiers in Medicine.* 2021;8:622573. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.622573>.

16. Themistocleous GS, Chloros GD, Kyranzoulis IM, Georgokostas IA, Themistocleous MS, Papagelopoulos PJ, *et al.* Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon*. 2018;4(10):e00871. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00871>.
17. Cavallo C, Boffa A, Andriolo L, Silva S, Grigolo B, Zaffagnini S, *et al.* Bone marrow concentrate injections for the treatment of osteoarthritis: evidence from preclinical findings to the clinical application. *Int Orthop*. 2020;45(2):525-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04703-w>.
18. Keeling LE, Belk JW, Kraeutler MJ, Kallner AC, Lindsay A, McCarty EC, *et al.* Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Am J Sports Med*. 2021;50(8):2315-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03635465211018837>.
19. McCarrel T, Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res*. 2009;27(8):1033-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jor.20853>.
20. Huang AH, Motlekar NA, Stein A, Diamond SL, Shore EM, Mauck RL. High-Throughput Screening for Modulators of Mesenchymal Stem Cell Chondrogenesis. *Ann Biomed Eng*. 2008;36(11):1909-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10439-008-9562-4>.
21. Indrawattana N, Chen G, Tadokoro M, Shann LH, Ohgushi H, Tateishi T, *et al.* Growth factor combination for chondrogenic induction from human mesenchymal stem cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320(3):914-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.029>.
22. Chahla J, Mannava S, Cinque ME, Geeslin AG, Codina D, LaPrade RF. Bone Marrow Aspirate Concentrate Harvesting and Processing Technique. *Arthrosc Tech*. 2017;6(2):e441-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eats.2016.10.024>.
23. Moatshe G, Morris ER, Cinque ME, Pascual-Garrido C, Chahla J, Engebretsen L, *et al.* Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates. *Acta Orthop*. 2017;88(6):670-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1368899>.
24. Boffa A, Di Martino A, Andriolo L, De Filippis R, Poggi A, Kon E, *et al.* Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;30(12):3958-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06793-4>.
25. Schneider BJ, Hunt C, Conger A, Qu W, Maus TP, Vorobeychik Y, *et al.* The effectiveness of intradiscal biologic treatments for discogenic low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2022;22(2):226-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.07.015>.
26. Zhu M, Rabago D, Chung VC, Reeves KD, Wong SY-S, Sit RW-S. Effects of Hypertonic Dextrose Injection (Prolotherapy) in Lateral Elbow Tendinosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(11):2209-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.01.166>.
27. Hohmann E. Editorial Commentary: Platelet-rich plasma and hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis are both cost effective. *Arthroscopy*. 2020;36(12):3079-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.09.039>.
28. Samuelson EM, Ebel JA, Reynolds SB, Arnold RM, Brown DE. The Cost-Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Compared With Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2020;36(12):3072-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.07.027>.
29. Thavorn K, van Katwyk S, Krahn M, Mei SHJ, Stewart DJ, Fergusson D, *et al.* Value of mesenchymal stem cell therapy for patients with septic shock: an early health economic evaluation. *Int J Technol Assessn Health Care*. 2020;36(5):525-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0266462320000781>.

30. Chen YW, Lin YN, Chen HC, Liou TH, Liao CD, Huang SW. Effectiveness, Compliance, and Safety of Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. *Clin Rehabil.* 2022;36(6):740-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/02692155221086213>.
31. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, *et al.* Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2013;11(3):229-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1370/afm.1504>.