

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# ¿Es la medicina regenerativa, la clave en el tratamiento de la osteoartritis?

## *Are the regenerative medicine, the key in treatment of osteoarthritis?*

Wilder Ariosto Gómez Huertas, Elda Restrepo Restrepo, Magnolia Arias Guzmán

### RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la utilidad de la tecnología de regeneración de tejidos disponible y el uso de células madre autólogas en el tratamiento de lesiones resultantes de la osteoartritis degenerativa en el cartílago hialino de las articulaciones grandes.

**Métodos:** en la consulta externa de Fisiatría de la Clínica Meta (Villavicencio, Colombia), se escogieron diez pacientes con diagnóstico clínico, clasificando con rayos X el grado de compromiso de la osteoartritis en las articulaciones (rodillas). Estratificamos compromiso funcional con la escala visual analógica de dolor, y la medición de la movilidad articular. Además de las pruebas funcionales y la medición de la independencia funcional Western Ontario and Nc Master Universities Arthritis Index (WOMAC).

Todos los pacientes recibieron la terapia convencional que consiste en analgésicos, técnicas conjuntas de ahorro articular y ejercicio aeróbico de bajo impacto, pero a cinco de ellos se les ha añadido en paralelo, un protocolo de activación tisular local mediante la técnica de inyección articular, desarrollado por el Instituto de Regeneración Tisular en Colombia, llamado Cytogel®, cada 15 días durante dos meses (cuatro dosis), y seguimiento hasta seis meses. Después los casos fueron reevaluados por las mismas pruebas clínicas y de imágenes de rayos X.

Los resultados sugieren cambios interesantes y prometedores en términos de control de la patología de base y la mejoría clínica y funcional en los pacientes abordados con el protocolo Cytogel.

**Palabras clave:** osteoartritis, regeneración, terapia tisular, células madre, factores de crecimiento.

### ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the usefulness of tissue regeneration technology available and the use of autologous stem cells in the treatment of injuries resulting from degenerative osteoarthritis in the hyaline cartilage of large joints.

**Methods:** in the external consultation of Physiatrist at the Clínica Meta (Villavicencio, Colombia), we chose 10 patients with clinical diagnosis, x-ray classify the commitment of osteoarthritis in joints (knees). Stratified functional compromise to the visual

*Recibido:*  
1 de febrero de 2011

*Aceptado:*  
26 de abril de 2011

*Autores:*  
Wilder Ariosto Gómez Huertas MD. Médico Rehabilitador Universidad Nacional de Colombia. Médico Fisiatra, Clínica Meta. Director Científico, Rehabilitación Médica Integral Ltda. ACMFR - ISPRM. Villavicencio, Colombia.

Elda Restrepo Restrepo PhD. Bacterióloga, Universidad de los Andes. Maestría en Biología con énfasis en Bioquímica, Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá. Bióloga Molecular, Belford University. Directora Científica IRT. Bogotá, Colombia.

Magnolia Arias Guzmán Bacterióloga, Universidad de Antioquia. Especialista en Inmunología, International Institute of Homotoxicology. MASMEDICAL, Villavicencio, Colombia.

*Correspondencia:*  
wildergomez@gmail.com

analogue pain scale, and measurement of joint mobility. In addition to functional testing and a functional independence measure (WOMAC).

All patients received conventional therapy consisting of analgesics, joint-saving techniques and articulate low-impact aerobic exercise, but five of them were added in parallel, a local tissue activation protocol by articular injection technique, developed by Tissue Regeneration Institute in Colombia, called Cytogel®, every 15 days for two months (4 doses) and monitoring to six months. After the cases were reevaluated by the same clinical tests and x-ray images.

The results suggest interesting and promising changes in terms of control of the underlying disease and clinical and functional improvement in patients with the protocol addressed.

**Key words:** osteoarthritis, regeneration, tissue therapy, stem cells, growth factors.

## MARCO TEÓRICO

La reparación del tejido músculo-esquelético es una preocupación esencial de todas las especialidades quirúrgicas, ortopedia en especial y disciplinas afines. Aunque muchas de las técnicas quirúrgicas que se utilizan actualmente tienen su base en los métodos que se han practicado históricamente, ahora estamos en la cúspide de una revolución en la reparación del sistema músculo-esquelético basada en las nuevas herramientas que se han convertido recientemente en disponibles o están a punto de surgir en la práctica clínica. Estas nuevas herramientas incluyen la ingeniería de tejidos, terapia génica, la aplicación de células madre, la utilización de los factores de crecimiento autólogos y muchos otros. Por su propia naturaleza, estas herramientas requieren un enfoque interdisciplinario, la utilización de equipos formados por cirujanos, ingenieros, fisiatras con conocimiento en técnicas de inyección y científicos en colaboración entre industria y academia. Para funcionar eficazmente como un equipo, cada miembro no sólo debe poseer una competencia básica, sino también debe tener un conocimiento práctico de los campos relacionados.

El tratamiento de las lesiones del cartilago articular sigue siendo un desafío porque el cartilago tiene una capacidad limitada para la re-

paración espontánea después de la lesión traumática o una enfermedad degenerativa en las articulaciones. Como resultado, varias estrategias terapéuticas se han desarrollado para restaurar el cartilago articular y producir una reparación duradera. Los esfuerzos terapéuticos quirúrgicos y no quirúrgicos para el tratamiento de los defectos del cartilago se han centrado en la utilización de nuevas células capaces de inducir la condrogénesis en las lesiones. El trasplante de condrocitos autólogos (ACT) es una de las más avanzadas, basada en células, la tecnología ortobiológica se utiliza para el tratamiento de defectos condrales de la rodilla, que ha estado en uso clínico desde 1987. Con ACT, se obtienen muy buenos resultados clínicos en lesiones postraumáticas de la articulación de la rodilla en los pacientes más jóvenes, con formación de tejido de reparación hialina. Las complicaciones y el hecho de que esta técnica sólo tiene una acción local, son limitaciones importantes. Por lo tanto, los esfuerzos se centran ahora hacia un enfoque de ingeniería de tejidos, que combina células madre expandidas en laboratorio con los correspondientes andamios tridimensionales biocompatibles, una matriz asociada a trasplante autólogo de condrocitos (MACT). Estos biomateriales aseguran la presencia de las células en el área del defecto y aumentan su proliferación y diferenciación.

La ingeniería de tejidos ha abierto alternativas nuevas e interesantes para la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos. El plasma, rico en plaquetas o PRP, emerge como una promesa versátil, económica y segura. Su base teórica es simple: al concentrar en una pequeña cantidad de plasma las plaquetas, obteniendo cantidades, varias veces superiores a las encontradas en una muestra habitual. El total de plaquetas y factores de crecimiento será lo suficientemente alto como para estimular la regeneración de tejidos en forma terapéutica.

El PRP fue preparado a partir de la sangre del paciente recogida poco antes de la intervención, con tres técnicas posibles: estándar de separación por centrifugación, el secuestro por gravedad de plaquetas y plaquetoféresis. Por lo general, se requieren alrededor de 60 mililitros de sangre para producir 6 mililitros de PRP.

En el Instituto de Regeneración Tisular en Colombia, se ha desarrollado el proceso Cytogel<sup>®</sup>, una matriz multimolecular regenerativa libre de eritrocitos y leucocitos, gracias al barrido de células que los elimina por completo. El proceso Cytogel<sup>®</sup> que se extrae de la sangre del paciente tiene dos fracciones: una fracción molecular y otra iónica. La primera contiene las plaquetas preservadas, con todos sus factores de crecimiento bioactivos y el monómero de fibrina, y la segunda contiene iones como calcio, magnesio y zinc, moduladores indispensables en los procesos moleculares. Mediante la mezcla de las fracciones se completan los elementos de la matriz regenerativa, caracterizada por su capacidad de texturización controlada, que en el momento de entrar en contacto con el tejido lesionado, además de aportar estos factores moleculares indispensables en el proceso regenerativo, se comportará como un inmunomodulador del proceso inflamatorio y un direccionador de los procesos de quimiotaxis, señalización, diferenciación y migración celular sucesivos que se requieren. Los gránulos densos plaquetarios aportan además leucotrieno A<sub>4</sub> y serotonina.

Cytogel<sup>®</sup> estimula la proliferación de fibroblastos, la formación de colágeno tipo I y III, proteína oligomérica del cartilago, sin activar la expresión de enzimas inflamatorias y metaloproteinasas que promueven la secreción de la supresión de la inflamación. Este perfil de actividad es muy atractivo para su uso en patologías osteoarticulares, incluida la osteoartritis.

## LA INVESTIGACIÓN

### *Objetivo*

Evaluar la utilidad de la tecnología de regeneración de tejidos disponibles y el uso de matrices moleculares regenerativas sobre las células madre mesenquimales del paciente, en el tratamiento de lesiones resultantes de la osteoartritis degenerativa en el cartilago hialino de las articulaciones grandes.

### *Material y métodos*

En la consulta externa de Fisiatría de la Clínica Meta (Villavicencio, Colombia), se escogieron diez pacientes con previo diagnóstico clínico de gonartrosis y se procedió a clasificar radiológicamente el grado de compromiso, utilizando la escala de clasificación de Kellgren y Lawrence (Imagen 1).

Se estratificó el compromiso clínico mediante la medida por la escala visual análoga de dolor, y la medición de la movilidad articular utilizando un goniómetro. Para ello, se eligió la rodilla con mayor grado de compromiso. Además de las pruebas funcionales y la medición de la independencia funcional mediante la Escala WOMAC (Índice de osteoartritis de Western Ontario y McMaster) que midió el deterioro o la limitación en 24 actividades y sus cambios más sensibles en artrosis de rodilla y de cadera. Su rango va de 0,0 a 4,0, siendo 4,0 limitación absoluta y total.

La muestra, entonces, tiene las siguientes características: siete mujeres y tres hombres,

## Criterios radiográficos de Kellgren y Lawrence para evaluación de osteoartritis



Grado radiográfico	0	I	II	III	IV
Clasificación	Normal	Dudoso	Leve	Moderado	Severo
Descripción	Sin hallazgos de OA	Osteofitos diminutos, de significancia dudosa	Osteofitos definidos, espacio articular normal	Reducción moderada del espacio articular	Espacio articular muy reducido, esclerosis subcondral

\*La radiografía no se correlaciona realmente con los síntomas

Cooper C et al. In: Brandt KD, Doherty M. Lohmander LS eds .Oosteoarthritis, Oxford, NY Oxford University Press, 1998: 237-249

Imagen 1. Kellgren y Lawrence. Características radiográficas de artrosis.

con edades entre 51 y 79 años, con una media de edad de 62,2 años, con gonartrosis cuya sintomatología promedia los 13,3 años, que se dividieron aleatoriamente en dos grupos: A y B. En el grupo A el promedio de valoración de escala visual análoga de dolor es de 7,4 mientras que en el grupo B el promedio de valoración de EVA es, casualmente, el mismo.

La escala de WOMAC promedia 2,3 puntos en grupo A y 2,4 en B y el grado de compromiso de arco articular en la rodilla evaluada, que para todo efecto se considera normal en 150 grados, debido a que la masa gastrosolea y los músculos isquiotibiales no admiten arcos mayores, es de menos de 30 grados en grupo A y de menos de 35 grados en el B. Las tablas 1 y 2 muestran las características y el perfil clínico y radiológico de cada paciente del estudio.

Todos los pacientes recibieron la terapia convencional que consiste en analgésicos, técnicas conjuntas de ahorro articular y el ejercicio

aeróbico de bajo impacto. La Tabla 3 describe el protocolo convencional aplicado a todos los pacientes del estudio.

A cinco de estos pacientes, denominados y congregados en el grupo A, se les ha añadido en paralelo, y previo consentimiento informado, la aplicación de un protocolo de activación local mediante la técnica de infiltración articular, desarrollado por el Instituto de Regeneración Tisular, llamado Cytogel® estándar (3 mililitros), derivado de muestras autólogas de sangre de cada paciente, y purificado según el estándar propio del Instituto, cuyo cálculo estima contener más de 1.500.000 plaquetas por microlitro, sin contaminación celular ni de hemoglobina.

Se inyectaron, entonces, tres mililitros de Cytogel® (matriz molecular regenerativa, textura líquida) en la articulación de la rodilla escogida, cada 15 días durante dos meses (cuatro dosis) y se realizó seguimiento clínico y radiológico seis meses después.

**Tabla 1.** Perfil de pacientes, antes de iniciar estudio

Paciente	Género	Edad	Evolución de síntomas (años)	Clasificación radiológica*	Rodilla	EVA**	Grupo***
1	Mujer	79	25	IV	Izquierda	9	A
2	Mujer	65	10	III	Derecha	8	B
3	Hombre	61	16	III	Derecha	7	A
4	Hombre	55	6	II	Izquierda	7	B
5	Mujer	67	11	II	Izquierda	8	A
6	Mujer	68	22	III	Izquierda	9	B
7	Hombre	51	6	I	Derecha	5	A
8	Mujer	51	9	II	Derecha	6	B
9	Mujer	66	17	III	Derecha	8	A
10	Mujer	59	14	III	Derecha	7	B

\* Kellgren & Lawrence Grading System

\*\* Escala Visual Análoga

\*\*\* Asignación de grupo de estudio

**Tabla 2.** Estratificación de independencia funcional y clínica

Paciente	Escala WOMAC *	Clasificación rayos X	EVA	Rango de flexo extensión sin dolor (grados)
1	3,4	IV	8	110
2	2,3	III	8	125
3	2,5	III	7	130
4	1,7	II	7	120
5	1,4	II	8	110
6	2,7	III	9	90
7	1,4	I	5	150
8	1,9	II	6	130
9	3,1	III	8	100
10	2,9	III	7	110

\* Escala WOMAC (Índice de osteoartritis de Western Ontario y McMaster)

**Tabla 3.** Protocolo convencional de manejo para osteoartritis

Acetaminofén tab.	500 mg 4 veces por día	Oral	Dos meses
Ejercicios de cadena abierta y cadena cerrada	Una hora. Tres veces por semana	Presencial	Seis meses
Natación estilo libre	20-30 minutos. Tres veces por semana		
Técnicas de ahorro articular	Diez sesiones, instruccional	Presencial	Diez semanas
Glucosamina 1500 Mg. Condroitina 1200 Mg	Una vez al día	Oral	Seis meses

## RESULTADOS

Los pacientes fueron citados en el sexto mes después de haber iniciado el abordaje convencional y el asociado en cada uno de ellos. Cada paciente fue evaluado por separado y las variables fueron las mismas que en el inicio: clasificación radiológica según Kellgreen y Lawrence, variación en escala visual análoga, variación en rango de movilidad y variación en la calificación del índice WOMAC.

En la Tabla 4 se aprecian los resultados obtenidos en el grupo A, sometido al protocolo adicional, y se compara con los hallazgos previos. Llama la atención que en la clasificación radiológica no hubo cambios en términos de disminución del compromiso óseo y articular, pero no hubo ningún caso en que el índice empeorara.

En cuanto a la variación de escala visual análoga del dolor, el promedio pasó de 7,4 a 2,0 con lo cual se concluye significativa mejoría. En variación de rango de movilidad, el déficit promedio de angulación de la rodilla,

que previo al estudio estaba en menos de 30 grados, se redujo a menos de 4 grados. Esto supone un dramático incremento en rango de movilidad.

Finalmente, el índice WOMAC que se promedió en 2,3 previo al estudio, al final promedió 1,1 ratificando así la mejoría en términos de independencia funcional.

En la Tabla 5 se presentan los resultados de las mismas variables en el grupo B, que actuó como grupo de control. En ella se aprecia que en la clasificación radiológica de Kellgreen y Lawrence, se presentó un deterioro en la presentación radiológica en un paciente, con invariabilidad en los demás del grupo. En la medición de dolor por Escala Visual Análoga, el promedio pasó de 7,4 a 5,8, registrando una variación menor que en el grupo A. La ganancia de rango articular en la rodilla intervenida solo fue de 7 grados en promedio, y el índice de WOMAC varió de 2,4 previo al estudio, a 2,1 posterior al mismo. En todos los parámetros de medición, la variación en términos de mejoría funcional fue superior en el grupo A.

Tabla 4. Grupo A. Variación de parámetros, después del protocolo

Paciente	Clasificación radiológica previa	Clasificación radiológica posterior	E.V.A. previa	E.V.A. final	Rango articular previo	Rango articular final	WOMAC previo	WOMAC final
1	IV	IV	9	5	110	130	3,4	2,1
3	III	III	7	2	130	150	2,5	1,3
5	II	II	8	1	110	150	1,4	0,7
7	I	I	5	0	150	150	1,4	0,4
9	III	III	8	2	100	150	3,1	1,1

Tabla 5. Grupo B. Variación de parámetros

Paciente	Clasificación radiológica previa	Clasificación radiológica posterior	E.V.A. previa	E.V.A. final	Rango articular previo	Rango articular final	WOMAC previo	WOMAC final
2	III	III	8	7	125	130	2,3	2,1
4	II	II	7	5	120	130	1,7	1,5
6	III	III	9	6	90	100	2,7	2,7
8	II	III	6	6	130	130	1,9	2,1
10	III	III	7	5	110	120	2,9	2,5

## DISCUSIÓN

Aunque se requiere un tamaño de muestra mayor en futuros estudios para obtener resultados más concluyentes, si parece claro que en la escala de independencia funcional, en la recuperación de rango de movilidad y en la percepción del nivel de dolor se producen cambios muy interesantes en el grupo sometido al protocolo A (Cytogel®), mientras que en el grupo B los cambios son más discretos. Por el momento, ninguno de los dos grupos informan mejorías en la escala radiográfica de Kellgreen-Lawrence, pero hay cambios notables en la evolución clínica, un fenómeno que se extiende en el tiempo.

Se puede observar una ostensible diferencia entre la evolución clínica de los dos grupos, con cambios en términos de independencia funcional y percepción clínica de la artrosis de rodilla que perciben mejores logros con el protocolo Cytogel®. Por ello debería considerarse ampliar esta investigación con el diseño de estudios multicéntricos y con reformulación de variables que corroboren o rebatan estos resultados y que permitan sopesar el alcance de estas técnicas de inyección de factores de crecimiento y regeneración tisular en este tipo de entidades clínicas.

## CONCLUSIONES

La Ingeniería de Tejidos y la Medicina Regenerativa son actividades científicas florecientes que prometen llevar a límites nunca antes vistos en el entorno clínico y pueden facilitar el desarrollo de la llamada medicina traslacional.

Cada vez es más amplia la puerta que comunica los hallazgos en laboratorio con los espacios de aplicación clínica de los conocimientos generados, por lo cual nuestra especialidad está al filo de la oportunidad para emprender con cierta ventaja el abordaje holístico de las enfermedades degenerativas.

Así como en artrosis empiezan a ensancharse los horizontes, también en otras entidades clínicas se empiezan a gestar nuevos caminos de investigación y traslación a la aplicación clínica. En Medicina de Rehabilitación proponemos la construcción de mayores estudios, ambiciosos y controlados, para mejorar el nivel de evidencia de estos recursos que pronta e inequívocamente se irán sumando al arsenal terapéutico de las enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético.

## AGRADECIMIENTOS

Instituto de Regeneración Tisular, Colombia.

Inversiones Clínica del Meta S. A.

Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

## REFERENCIAS

1. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE. Repair of articular cartilage defects: part I. Basic Science of cartilage healing. *Am J Orthop* 1999;28:31-33.
2. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13:456-460.
3. Newman AP. Articular cartilage repair. *Am J Sports Med* 1998;26:309-324.
4. Hubbard MJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. A five-year study. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:217-219.
5. Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med* 1999;18:13-44.
6. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. *Biomechanics*

- and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002;30:2-12.
7. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A. Two 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000;212-234.
  8. Marlovits S, Zeller P, Singer P, Resinger C, Vecsei V. Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur J Radiol* 2006;57:24-31.
  9. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and Chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 1998;47:477-86.
  10. Mow VC, Ratcliffe A, Rosenwasser MP, Buckwalter JA. Experimental studies on repair of large osteochondral defects at a high weight bearing area of the knee joint: a tissue engineering study. *J Biomech Eng* 1991;113:198-20.
  11. Alsousou J. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. *The Journal Of Bone & Joint Surgery* 2009;91-B(8):993-994.
  12. Pietrzak W. *Musculoskeletal Tissue Regeneration. Biological Materials and Methods.* Humana Press, 2008.
  13. Dohan D, et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology* 2008;27(3).
  14. Anuita E. Delivering growth factors for therapeutics. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2007;29(1).
  15. Restrepo E. Fibrina. Artículo no publicado.
  16. Alsousou J. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. *The Journal Of Bone & Joint Surgery* 2009; 91-B(8):991-992.
  17. Restrepo E. Cytogel, matriz multimolecular regenerativa. Monografía, IRT, 2009.