

## **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**

Percutaneous implantation of peripheral blood mononuclear cells mobilized with granulocyte colony stimulating factor in osteoarthritis of the knee. First case reported in Cuba

**Dra. Aymara María Baganet Cobas<sup>I</sup>; Prof. DrC. Porfirio Hernández Ramírez<sup>I</sup>; Dra. Norma Fernández Delgado<sup>I</sup>; MsC. Mariela Forrellat Barrios<sup>I</sup>; Lic. Ana Iris González Iglesias<sup>I</sup>; Dr. Enrique Pérez Fuentes<sup>I</sup>; DraC. Consuelo Macías Abraham<sup>I</sup>; Dra. Elvira Dorticós Balea<sup>I</sup>; Dra. Rosa M. Lam Díaz<sup>I</sup>; Lic. Odalys Salgado Arocena<sup>I</sup>; Dr. Emilio Villanueva Cagigas<sup>II</sup>; Dra. Dayneri León Valladares<sup>II</sup>; Dr. Héctor Smith García-Menocal<sup>III</sup>; Dr. Desi Pozo Alonso<sup>III</sup>; Dr. Roberto Álvarez Hernández<sup>III</sup>; Lic. Ana María Simón Pita<sup>I</sup>**

<sup>I</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Instituto de Medicina del Deporte. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Hospital General Docente "Enrique Cabrera". Ciudad de La Habana, Cuba.

---

### **RESUMEN**

La enfermedad articular degenerativa, también conocida como osteoartrosis, afecta al 10 % de los adultos mayores de 60 años de edad. Se caracteriza principalmente por dolor de la articulación afectada, crepitación, rigidez matinal y limitación progresiva de los movimientos de esa articulación. Todo esto conduce a un desgaste parcial o completo del cartílago articular. El tratamiento de la osteoartrosis de la rodilla constituye un gran desafío. Los avances recientes en el uso de la medicina regenerativa sugieren que las células madre adultas pudieran representar una alternativa promisoriosa en el tratamiento de esta enfermedad. En una paciente femenina de 61 años de edad con osteoartrosis de la rodilla, se realizó el implante percutáneo de células mononucleares autólogas movilizadas a la sangre periférica mediante el factor estimulante de colonias granulocíticas, y se logró una rápida mejoría clínica y radiológica. Este resultado sugiere que el proceder empleado es un método factible, simple, seguro y menos costoso, para el tratamiento de las lesiones degenerativas articulares.

*Palabras clave:* células madre, células mononucleares, lesiones degenerativas, osteoartritis, rodilla.

---

## ABSTRACT

The degenerative joint disease, also known as osteoarthrosis affects to 10% of elderlies aged 60. It is mainly characterized by pain in the involved joint, crepitation, morning stiff and a progressive limitation of movement of that joint leading to a partial or total wear of articular cartilage. The treatment of the knee osteoarthrosis is a great challenge. The recent advances in use of regenerative medicine suggest that adult stem cells could represent a promisor alternative in the treatment of this entity. In a female patient aged 61 presenting with knee osteoarthrosis authors placed a percutaneous implant of autologous mononuclear cells mobilized to peripheral blood by granulocyte colony-stimulating factor achieving a fast clinical and radiological improvement. This result suggests that the procedure used is a feasible, simple, safe and less expensive method for treatment of articular degenerative lesions.

*Key words:* Stem cells, mononuclear cells, degenerative lesions, osteoarthritis, knee.

---

La enfermedad articular degenerativa (EAD) es la principal causa de morbilidad desde la época del mundo antiguo y abarca el conjunto de afecciones de las articulaciones, denominada en la literatura alemana osteoartrosis; osteoartritis en la anglosajona; *degenerative joint disease* en las publicaciones osteopatológicas norteamericanas; y artropatías degenerativas en el idioma español. Esta enfermedad afecta al 10 % de los adultos mayores de 60 años de edad.<sup>1</sup> Se caracteriza, principalmente, por dolor de la articulación afectada, crepitación, rigidez matinal y limitación progresiva de los movimientos de esa articulación.<sup>2</sup> La EAD puede afectar cualquier articulación, pero ocurre más a menudo en rodilla y cadera. Todo esto conduce a un desgaste parcial o completo del cartílago articular.

En el arsenal terapéutico se dispone de la artroscopia, la realineación del eje de la extremidad mediante osteotomías y la artroplastia de sustitución,<sup>3</sup> y más recientemente, del uso de la terapia celular como el implante autólogo de condrocito<sup>4</sup> y el implante de células mesenquimales (MSCs, siglas del inglés: *mesenchymal stem cells*), todos ellos con el objetivo de la regeneración de cartílago.<sup>5</sup>

Recientemente se ha planteado que la implantación de células mononucleares de médula ósea autóloga en pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores, resulta segura y efectiva, por la propiedad natural de las células de la médula ósea de proporcionar, entre otras, células progenitoras endoteliales, y también de secretar varios factores angiogénicos y osteogénicos.<sup>6</sup>

El objetivo de este trabajo es la comunicación de un paciente con EAD que presentó rápida mejoría después del implante percutáneo de células mononucleares autólogas movilizadas a la sangre periférica (CMN-SP) mediante el factor estimulante de colonias granulocíticas (FEC-G). Este es el primer caso en Cuba en que se ha realizado este nuevo tipo de terapia,

---

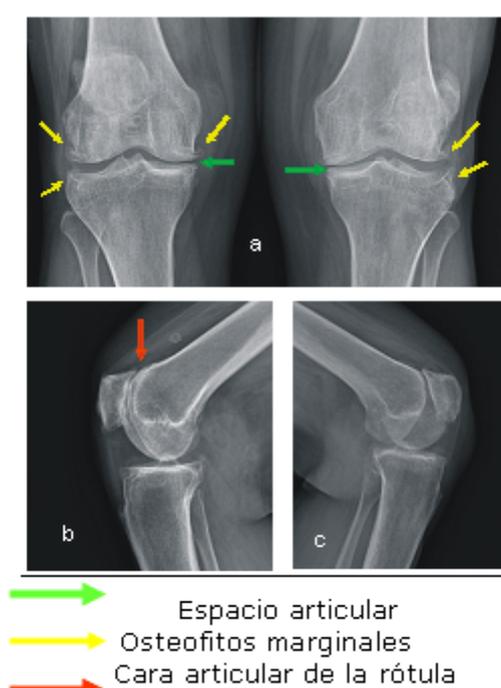
y hasta donde conocemos en el momento de la redacción de este trabajo, también el primero informado en la literatura científica.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 61 años, obesa, con antecedentes de hipertensión arterial controlada con hidroclorotiazida y captopril. Tenía antecedentes de dolor de las rodillas de más de 5 años de evolución, para lo cual le habían indicado varios tratamientos fisioterapéuticos que aliviaban sus molestias solo transitoriamente, por lo que presentaba cada vez mayor limitación de los movimientos de las articulaciones de la rodilla. Además, refería consumo frecuente de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Acudió a consulta con dolor en las rodillas y gran limitación para caminar. El examen físico mostró crepitación y dolor a los limitados movimientos de flexo-extensión de las rodillas. Al evaluar el dolor por la escala visual análoga refirió 92 para la rodilla derecha y 88 para la izquierda, puntuación representativa de la fuerte intensidad del dolor que manifestaba.

El estudio radiográfico mostró cambios degenerativos de ambas articulaciones de las rodillas con disminución del espacio articular más acentuado en el compartimiento interno y formación de osteofitos marginales en la vista anteroposterior (fig. 1a). En la vista lateral de la rodilla derecha se observa irregularidad de la superficie articular de la rótula (fig. 1b). El estudio ultrasonográfico evidenció efusión moderada de la rodilla izquierda, disminución del espacio articular y formación de osteofitos marginales.



**Fig. 1.** Estudio radiológico pretratamiento: a) vista anteroposterior de rodilla; b) vista lateral de rodilla derecha; c) vista lateral de rodilla izquierda.

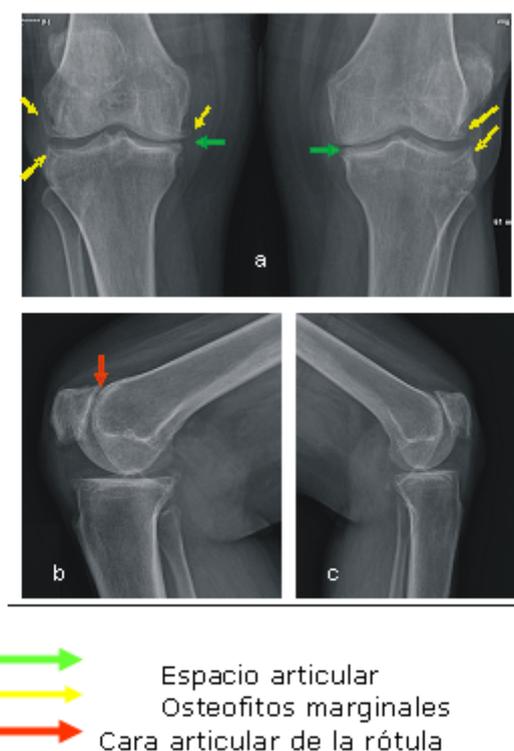
Se diagnosticó enfermedad degenerativa de las rodillas correspondiente a un estadio III de la clasificación de Kellgren-Lawrence.<sup>7</sup> En estas condiciones, se decidió realizar el implante percutáneo intraarticular en ambas rodillas de CMN-SP movilizadas con el uso de FEC-G de ambas rodillas.

La paciente fue estimulada con FEC-G (Hebervital, Heber Biotec SA; La Habana, Cuba), con una dosis total de 40 µg/kg dividida en 4 dosis independientes que se administraron por vía subcutánea cada 12 horas; la última, 3 horas antes de la extracción. Se preparó el concentrado de CMN-SP autólogas mediante el método de sedimentación.<sup>8</sup>

Se obtuvo un volumen total de 7 mL de concentrado al que se le realizó conteo de células ( $430 \times 10^6$ ), estudio de viabilidad (97 %) y microbiológico (negativo). A las 24 horas se infiltraron 3 mL del concentrado en el espacio interarticular por vía anterolateral interna en cada rodilla, 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, y reconsulta a la semana, donde se apreció mejoría del dolor en ambas rodillas. La paciente refirió ligera inflamación articular en las primeras 48 horas con dolor moderado, pero no necesitó analgésicos.

La mejoría se incrementó progresivamente, el dolor desapareció, disminuyó la crepitación y aumentó el rango de movimiento de flexo-extensión en ambas rodillas.

A las 12 semanas se realizó la evaluación del dolor por la escala visual análoga y se obtuvo una puntuación de 15 en ambas rodillas. En el estudio ultrasonográfico no se evidenció efusión articular y en el radiográfico se observó mejoría de los cambios degenerativos, con ligero aumento del espacio interarticular y disminución de los osteofitos marginales ([fig. 2a](#)). También se observó mejoría significativa en la cara articular de la rótula derecha en la vista lateral ([fig. 2b](#)).



**Fig. 2.** Estudio radiológico postratamiento: a) vista anteroposterior de rodilla; b) vista lateral de rodilla derecha; c) vista lateral de rodilla izquierda.

A las 24 semanas, la paciente realizaba sus actividades habituales, subía y bajaba escaleras y realizaba largas caminatas sin ningún dolor, solo experimentaba ligero dolor al hacer una cuclilla forzada. En este período se mantuvieron las mejorías alcanzadas en los estudios imagenológicos.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de EAD de la rodilla constituye un gran desafío. Actualmente se puede emplear una variada gama de opciones terapéuticas, aunque en su mayor parte no totalmente satisfactorias. Los avances recientes en el uso de la medicina regenerativa sugieren que las células madre adultas pudieran representar una alternativa promisoriosa en el tratamiento de esta enfermedad.

Las MSCs son una fuente celular atractiva para la regeneración del cartílago, especialmente debido a su alta capacidad proliferativa y potencial condrogénico, con resultados prometedores en estudios realizados,<sup>9,10</sup> pero para su obtención, procesamiento y expansión, se necesitan laboratorios especializados, además de su elevado costo, que no siempre son accesibles para muchas instituciones de salud con recursos limitados.

Por otra parte, en lesiones de cartílago provocadas en conejos, el trasplante de CMN autólogas contribuyó a la reparación del cartílago dañado, por lo que se sugirió que es un método fácil, seguro y potencialmente viable para la aplicación clínica.<sup>11</sup>

La presentación de nuestro caso es un ejemplo ilustrativo que contribuye a apoyar este criterio. Aunque no hay una explicación definitiva para la rápida mejoría presentada por la paciente, se pudiera sugerir que esta respuesta inicial 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.<sup>12</sup>

Es muy probable que en el concentrado de CMN-SP movilizadas con FEC-G, existan células madre con potencial condrogénico que actúen por fusión celular, por transdiferenciación o por efecto paracrino.<sup>12-14</sup>

Este caso sugiere 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. Este proceder terapéutico abre nuevas perspectivas para el tratamiento las lesiones del cartílago articular.

## AGRADECIMIENTOS

Por la colaboración prestada para la realización de este trabajo agradecemos a los licenciados *Tania González Suárez, Lázaro del Valle Pérez, Berta B. Socarrás Ferrer, Jalcé Alfonso Martínez*; las técnicas *Dolores Ávila Guzmán, Lázara M. Tam Rey, Yakima Hernández Rego, Marta Berroa Quiñones*; y la compañera *Ámbar Cobas González*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schencking M, Otto A, Deutsch T, Sandholzer H. A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: Protocol of a prospective randomized controlled clinical trial", *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009;10:104. doi: 10.1186/1471-2474-10-104. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/10/104>

2. Bijlsma JW, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:59-76.
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 Sports Med* 2007;35:80-5.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteo-arthritis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheumatic Dis* 1958;17:388-97.
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 Hematol Inmunol Hemoter* 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?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es)
9. Koga H, Engebretsen L, Bricxhmann J, Muneta T, Sekiya I. Mesenchymal stem cell-based therapy for cartilage repair: A review. *Knee Surg Sport Traumat Arthr* 2009;17:1289-97.
10. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician* 2008;11:343-53.
11. 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.
12. Hernández P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2009; 25(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es)
13. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau V. Paracrine mechanism in adult stem cell signalling and therapy. *Circulation Res* 2008;103:1204-19.
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.

Recibido: 12 de mayo del 2010.

Aprobado: 28 de mayo del 2010.

---

Dra. *Aymara María Baganet Cobas*. Instituto de Hematología e Inmunología. Tel (537) 643 8695, 643 8268. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)

Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>