

Impacto del tratamiento con células madre adultas en la osteoartrosis de la rodilla

Impact of the treatment with adult stem cells in knee osteoarthritis

Dr. Pedro M Cruz-Sánchez^I, Dra. Anadely Gámez-Pérez^I, Dra. Celia de los A Rodríguez-Orta^I, Lic. Yaneisy González Portales^I, Lic. Elena López González^I, Lic. Dayma S. Pérez Mesa^I, Dr. Jorge Arturo González González^I, Lic. Francisco González Cordero^I, Lic. Idalmis Pérez Lara^I, Dra. Aymara M. Baganet Cobas^{II}, DrC Julio C Escarpanter Bulies^I, Dr. Hanoi Mijares Medina^I, Dr. Yuniel Cruz Pérez^I.

^I Hospital General Docente Comandante Pinares, San Cristóbal, Artemisa, Cuba.

^{II} Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: 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.

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del autotrasplante de células madre adultas en el tratamiento de la osteoartrosis de rodilla.

Métodos: se realizó un estudio desde mayo 2009 hasta diciembre 2011, en el que se incluyeron 123 pacientes adultos con OAR atendidos en la consulta de medicina regenerativa, que no respondían a los tratamientos convencionales. Se les realizó el implante intrarticular 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.

Resultados: a los seis meses se observó mejoría clínica y radiológica en 117 pacientes (95,1 %) y solo en seis 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.

Conclusiones: el implante de CMN-SP es un método factible, simple, seguro y menos costoso para el tratamiento de OAR. Se recomienda que si existe deformidad angular

acentuada marcada, esta debe corregirse antes del implante para que el proceder sea exitoso.

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

ABSTRACT

Introduction: osteoarthritis an every day more frequent degenerative disease affecting the quality of life of people over 55 years old and its treatment is a great challenge. The use of stem cells has open a new alternative in the available therapeutic arsenal.

Objective: to assess the efficacy and safety of autologous adult stem cell transplantation in the treatment of knee osteoarthritis.

Methods: the study took place from May 2009 to December 2011 in 123 adult patients with OAR from the regenerative medicine outpatient service who had no response to conventional treatments. Intra-articular implantation of autologous peripheral blood mononuclear cells (MNC-SP) mobilized by granulocyte colony stimulating factor was performed. In all cases pain and gait difficulty at baseline prevailed.

Results: after six months, clinical and radiological improvement in 117 patients (95,1 %) were observed and only in six patients (4,9 %) the expected response was not obtained. These last patients presented marked alignment disorders and the pain did not disappear, but there was a positive change in its intensity.

Conclusions: the CMN-SP implant is a feasible, simple, safe and less expensive method for the treatment of knee osteoarthritis. It is recommended that in cases with marked angular deformity, this disorder should be corrected prior to MNC-SP implantation so the procedure be successful.

Keywords: stem cells, mononuclear cells, degenerative lesions, osteoarthritis, knee.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis 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 remplazo 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, no solo células madre hematopoyéticas, sino también no hematopoyéticas, entre otras, células progenitoras endoteliales y células mesenquimales, y también de secretar varios factores angiogénicos y osteogénicos.⁴

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

El objetivo de este trabajo fue la evaluación de la factibilidad, seguridad y eficacia del implante de CMN autólogas derivadas de la médula ósea y movilizadas a la sangre periférica 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.

MÉTODOS

Se evaluaron 158 adultos con el diagnóstico de OAR atendidos en la consulta de medicina regenerativa del Hospital General Docente «Comandante Pinares», San Cristóbal, Artemisa, desde mayo 2009 hasta diciembre 2011.

Los pacientes se distribuyeron según grados de afectación en la clasificación de Kellgren-Lawrence,⁷ y quedaron incluidos en el estudio OAR grado II y III, aquellos con dolor permanente de intensidad severa a moderada; fueron excluidos OAR grado IV.

La muestra quedó conformada por 123 pacientes que se caracterizaron según sexo, edad, localización anatómica de la OAR, clasificación de Kellgren Lawrence, deformidades angulares (ninguna, varo, valgo), tratamientos anteriores (farmacológicos, fisioterapéuticos, quirúrgicos).

Como condición para realizar el tratamiento con células madre adultas, todos los pacientes debían tener los resultados de los complementarios (hemograma con diferencial, velocidad de eritrosedimentación, química sanguínea) dentro de los rangos normales. De no cumplir con esta condición se les hacía el tratamiento adecuado y se realizaban consultas de seguimiento hasta alcanzar los valores normales requeridos para el procedimiento.

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

El volumen del concentrado obtenido varió de 30 a 37 mL. La viabilidad celular promedio fue de 94,7 %, el promedio de leucocitos en el concentrado fue de $523,15 \pm 59,24 \times 10^9/L$, y el de CMN $203,69 \pm 22,01 \times 10^9/L$, con un contenido total de $6,73 \pm 0,89 \times 10^9$ CMN.

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 y fomentos fríos, 30 minutos cuatro veces al día.⁶

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 analógica (EVA)⁹, en la primera consulta y después, a los seis meses de la terapia celular, siempre por un mismo examinador. A cada paciente se le indicó cómo realizar la evaluación, según la siguiente escala: 0 ausencia de dolor; 1 -3 dolor ligero; 4-6 dolor moderado; 7-9 dolor severo y 10 dolor muy intenso o insoportable

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.

Criterios de respuesta

La respuesta se midió según la recuperación clínica y radiológica de los pacientes.

Clínica

- *Buena*: desaparición del dolor a partir de la tercera semana, que se mantenía hasta 6 meses después. Deambulación normal sin necesidad de bastones, que se mantenía hasta 6 meses después
- *Regular*: disminución del dolor espontáneo o al esfuerzo en relación con el existente antes del procedimiento. Claudicación ocasional.
- *No respuesta*: no obtención de al menos respuesta regular.

Radiológica

- *Buena*: desaparición o mejoría de los cambios degenerativos, con ligero aumento del espacio interarticular y disminución de los osteofitos marginales en cualquier momento del año de aplicación de la terapia celular.
- *Regular*: disminución de los cambios degenerativos, con ligero aumento del espacio interarticular y disminución de los osteofitos marginales en cualquier momento del año de aplicación de la terapia celular.
- *No respuesta*: no variación o aumento de los cambios degenerativos, espacio interarticular y de los osteofitos marginales en cualquier momento del año de aplicación de la terapia celular.

Respuesta integral

- *Buena*: buena respuesta clínica y radiológica.

- *Regular*: regular respuesta clínica y radiológica o buena respuesta clínica y regular respuesta radiológica, o viceversa.
- *No respuesta*: no respuesta clínica ni radiológica.

Los datos requeridos para la investigación se recogieron en un registro confeccionado al efecto. Se anotó la existencia o ausencia 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 χ^2 al 95 % de certeza. Para evaluar la influencia del tratamiento sobre los síntomas clínicos se utilizó la prueba de McNemar, y en aquellas variables que fueron evaluadas a través de escalas (dolor y trastornos de la marcha), se usó el test de Friedman.

El proyecto de investigación fue aprobado por los consejos científicos y de ética del hospital, acorde con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos y todos los enfermos dieron su consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes en estudio

Variables	Pacientes		
	Femenino	Masculino	Total
	N (%)	N (%)	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)
	$\chi^2 = 0,689$ p = 0,47		
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)
	$\chi^2 = 5,02$ p = 0,0814		
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)
	$\chi^2 = 4,37$ p = 0,0365		
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)
$\chi^2 = 0,10$ p = 0,551			
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)

Existió predominio del sexo femenino. La edad media de los enfermos fue de $60,87 \pm 12,35$ años. Solo 24 pacientes eran menores de 50 años y de ellos, nueve menores de 40. En estos grupos de edades la OAR 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 enfermos la OAR estaba relacionada con cambios degenerativos.

No se apreciaron diferencias estadísticas significativas entre los sexos en cuanto a la localización anatómica de la OAR. 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 la clasificación KellgrenLawrence 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; seis 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.

Ni los síntomas de los pacientes ni su evaluación radiológica (fig. 1) 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 2. Se presentó más de un síntoma por paciente. En ellos había dolor al inicio del estudio, al igual que los trastornos de la marcha. Pudo apreciarse que a los 6 meses la mayor parte de los pacientes mejoró, con excepción de los 20 que presentaban inicialmente trastornos de alineación marcados, en los cuales el dolor no desapareció, pero sí existió modificación de su intensidad y se mantuvieron los trastornos de la marcha y la inflamación de la rodilla. En cuanto al chasquido articular y la inestabilidad de la rodilla, un número considerable de pacientes al final lograron que estos síntomas desaparecieran, no así en la inflamación en la rodilla afectada ni en la hipotrofia del cuádriceps, donde, a pesar de la disminución en el número de casos con esta sintomatología, no se detectaron diferencias significativas. Los pacientes que no mejoraron se reevaluaron con el fin de una segunda infiltración con CMN.



Fig. 1. Colapso articular femorotibial interno con daño articular severo, quistes subcondrales de los cóndilos femorales y patillos tibiales, esclerosis articular, osteofitos internos femorotibiales, 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 2. Evaluación de los principales síntomas clínicos en los pacientes estudiados (n=123)

Síntomas clínicos	Evaluación			
	Inicial	A los 6 meses	McNemar χ^2	Significación
	n	n		
Chasquido articular	38	12	24,0	p≤0,05
Inflamación en rodilla afectada	26	22	2,3	No significativo
Inestabilidad en la rodilla	55	11	42,0	p≤0,05
Hipotrofia del cuádriceps	10	6	2,3	No significativo
Deformidades angulares	20	20	-	-
Dolor articular				
	Inicial		A los 6 meses	
	n	%	n	%
0 - 3	0	0	102	82,9
4 - 6	42	34,1	15	12,2
7 - 10	81	65,9	6	4,9
χ^2 de Friedman 277,78; p <0,001				
Trastorno para la marcha				
0 - 1	0	0,0	98	79,7
2 - 4	123	100	25	20,3
χ^2 de Friedman 262,23; p <0,001				

El dolor articular se redujo significativamente ya que al inicio del estudio todos los pacientes presentaron dolor de moderado a insoportable (superior a 4 en la EVA), mientras que a los seis meses solo 21 pacientes presentaron esta clasificación del dolor, y en el resto desapareció o solo se presentó de manera ligera (de 0 a 3 en la EVA).

Similar comportamiento se observó en cuanto a los trastornos de la marcha. Al inicio del estudio, el total de los pacientes presentaba claudicación permanente, usaba bastones o no podían deambular, mientras que a los 6 meses más de las tres cuartas partes de los pacientes se clasificaron con marcha normal o claudicación ocasional.

En relación con la valoración de la respuesta integral del paciente según recuperación clínica y radiológica, en 103 (83,7 %) la respuesta fue buena o regular y solo en 20 enfermos (16, 3 %) no hubo la respuesta deseada, lo que coincidió con los que inicialmente presentaron marcados trastornos de alineación.

DISCUSIÓN

La presencia de la EAD es cada vez mayor y constituye hoy día un verdadero problema de salud, teniendo en cuenta el aumento de la expectativa de vida de la población, especialmente en países del primer mundo, pues esta enfermedad afecta la calidad de vida de personas por encima de los 55 años de edad.

En nuestra casuística se apreció predominio del sexo femenino y del 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} Las mujeres son más propensas a la afección degenerativa, debido a factores hormonales y por la osteoporosis más temprana. Ellas presentan, entre otras particularidades anatómicas a destacar, la angulación en valgo de la rodilla en relación con los hombres, lo cual las predispone a trastornos mecánicos de la articulación.¹²

El riesgo de padecer la enfermedad aumenta con la edad y afecta al 10 % de los adultos mayores de 60 años, lo cual coincide con nuestra casuística.

En un análisis de la localización anatómica de las lesiones intrarticulares de la rodilla evaluadas por artroscopía, se encontró que el 65,1 % de los casos tuvo afectada la rodilla derecha y solo el 34,8 % la izquierda y no se encontraron pacientes con afectación bilateral.¹ Sin embargo, otros investigadores describen con frecuencia la toma bilateral,² como sucedieron algunos de nuestros enfermos.

El dolor y los trastornos para la marcha constituyeron los síntomas y signos más frecuentes como elementos discapacitantes, que varios autores atribuyen en gran medida a los desórdenes anatómicos que se producen en la rodilla debido a las lesiones ligamentarias y osteocartilaginosas. Su rápida mejoría después de la terapia celular, aunque no hay una explicación definitiva, se puede 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) (Filgrastim).^{13 - 15} Un aspecto que se debe destacar es que tanto en las CMN de la médula ósea como en las CMN-SP sin fraccionar existe un conjunto de diferentes células madre en las que están incluidas, no solo las hematopoyéticas, sino también no hematopoyéticas como son las endoteliales, las mesenquimales, las de la población lateral, las progenitoras adultas multipotentes, las ovoides, y recientemente se describieron las muy pequeñas con características similares a las embrionarias.^{16, 17} Este conjunto de células madre conforma un grupo heterogéneo de células que suministran múltiples proteínas bioactivas que mantienen un balance entre ellas que por su integralidad puede ejercer una acción más fisiológica para la estimulación de la regeneración de los tejidos; además, pueden intervenir las influencias de los contactos célula-célula que puedan surgir en el sitio de implantación, sin que esto excluya la posibilidad de integración celular por fusión o transdiferenciación, como se señaló en el párrafo precedente.

En los pacientes con severa alteración de alineamiento persistió el dolor y otros síntomas, como la inflamación y trastornos de la marcha después del tratamiento. Es oportuno señalar que aún cuando estos síntomas se mantienen, su intensidad disminuyó marcadamente.^{11, 13 - 15} Ello permite sugerir que en estos casos lo adecuado sería realizar osteotomía correctora (procedimiento o técnica quirúrgica idónea para corregir la deformidad) y posteriormente efectuar el implante, si el paciente lo tiene indicado.

Esto influyó en el resultado obtenido en la valoración de la respuesta integral del paciente según recuperación clínica e imagenológica. 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^{18, 19} y el implante de células mesenquimales con el objetivo de lograr la regeneración de cartilago,^{18, 20} 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 Sin embargo, el método más simple usado en nuestro trabajo tiene esta ventaja sobre esos procedimientos terapéuticos más complejos.

La implantación de CMN de médula ósea autóloga en pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores, ha resultado segura y efectiva por las propiedades naturales atribuidas a las células de la médula ósea.²¹

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 y que puede ser aplicado aún en instituciones con recursos limitados. Otra conclusión es que si existe deformidad angular marcada, esta debe corregirse antes del implante para que sea exitoso el proceder.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Ortop Traumatol 2007 [Consultado: 4 Mar 2013] ; 21(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2007000200002&lng=es.
2. Samanta A, Regan M. Prevalencia de la artrosis de rodilla. Br J Rheumatol 2004; 32(3):366-70.
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. 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.
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 AM, Hernández-Ramírez P, Fernández-Delgado N, Forrellat-Barrios M, González-Iglesias AI, Pérez-Fuentes E, 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 Hematol Inmunol Hemoter 2010; 26(1)246-52.
7. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteo-arthrosis 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 [Consultado: 4 Mar 2013]; 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. Yera Nadal JL, Guillén Vargas M, Squire Valdés E, Rodríguez Valdés M, Hernández Luaces LF. Analgesia postoperatoria en la cirugía artroscópica de rodilla. Estudio multicéntrico. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación 2003 [Consultado: 14 Feb 2013]; 2 (2): 31-36. Disponible en: <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 Ortop Traumatol 2004 [Consultado: 15 Feb 2013]; 18(1) Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ort/vol18_1_04/ort10104.htm
11. Bierna-ZelInstra SM, Koes BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(2): 75-85.
12. Morasén Cuevas JR, Calisté Manzano O, Vergés Callard Principales aspectos clínicos y endoscópicos de la enfermedad degenerativa de la rodilla. MEDISAN. 2010 Nov-Dic [Consultado: 4 Mar 2013]; 14 (9): 2098 Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_9_10/san04910.pdf
13. Hernández P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2009 [Consultado: 4 Mar 2013]; 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)
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.
15. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau V. Paracrine mechanism in adult stem cell signalling and therapy. Circulation Res 2008; 103: 1204-19.
16. Hernández P. Medicina Regenerativa y enfermedades renales. En: Arce Bustabad S. Trasplante Renal y Enfermedad renal crónica. Sistemas de leyes integradoras. La Habana: Ciencias Médicas; 2009. p. 298-323.
17. Kucia M, Wysoczynski M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Identification of very small embryonic like (VSEL) stem cells in bone marrow. Cell Tissue Res. 2008; 331: 125-34.
18. 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.
19. 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.

20. 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.

21. 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.

Recibido: 18 de marzo de 2013.

Aprobado: 30 de mayo de 2013.

Dr. *Pedro M Cruz Sánchez*

Hospital General Docente "Comandante Pinares". San Cristóbal, Artemisa, La Habana.

Email: anadely67@infomed.sld.cu