



Recibido: 19-09-2023
Aceptado: 15-01-2024

Palabras clave:

células madre
mesenquimales,
osteoartritis de rodilla,
tratamiento intraarticular,
tratamiento del dolor.

Keywords:

mesenchymal stem
cells, knee osteoarthritis,
intraarticular treatment,
pain therapies.

Eficacia de la terapia intraarticular de células mesenquimales para el control del dolor en pacientes con osteoartrosis de rodilla grado I-III Kellgren y Lawrence: una revisión sistemática

Efficacy of intra-articular mesenchymal cell therapy for pain control in patients with Kellgren and Lawrence grade I-III knee osteoarthritis: a systematic review

Dr. Víctor Hugo Zúñiga-Carmona,^{*,‡} Dra. Evelyn Judith Cruz-Nocelo,^{*,§}
Dr. Germán David-Santiago,^{*,¶} Dra. Andrea López-Linares,^{*,||}
Dra. Fernanda Amellally Mendieta-Rebollo^{*,**}

Citar como: Zúñiga-Carmona VH, Cruz-Nocelo EJ, David-Santiago G, López-Linares A, Mendieta-Rebollo FA. Eficacia de la terapia intraarticular de células mesenquimales para el control del dolor en pacientes con osteoartrosis de rodilla grado I-III Kellgren y Lawrence: una revisión sistemática. Rev Mex Anestesiología. 2024; 47 (3): 180-187. <https://dx.doi.org/10.35366/116171>

* Centro Interdisciplinario para el Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos. (CIETD-CP), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Unidad Médica de Alta Especialidad de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», Ciudad de México, México. ORCID:

‡ 0009-0008-5347-8952

§ 0000-0001-5064-3715

¶ 0000-0002-6145-970X

|| 0009-0003-9168-8022

** 0009-0004-3199-9766

Correspondencia:

Dr. Víctor Hugo Zúñiga-Carmona
Av. Colector 15 s/n Esq.
Av. Politécnico Nacional,
Col. Magdalena de las Salinas,
Alc. Gustavo A Madero,
07760, Ciudad de México.
Tel: (52) 55 1068-5313
E-mail: viczuni2429@gmail.com

RESUMEN. Introducción: la osteoartrosis de rodilla es la patología más común relacionada a daño crónico por inflamación local y desgaste. El tratamiento intraarticular disminuye la sintomatología y retrasa la progresión de la enfermedad. **Objetivo:** determinar la eficacia de la inyección intraarticular de células mesenquimales comparada con placebo para el control del dolor en pacientes con osteoartrosis de rodilla en grados I, II y III. **Material y métodos:** se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Web of Science, CINAHL y ScienceDirect, para ensayos clínicos aleatorizados entre 2011 y 2022, que evaluaran la eficacia de los tratamientos intraarticulares basados en células mesenquimales para artrosis de rodilla. Los criterios de inclusión fueron publicaciones revisadas comparadas con placebo, que abordaran la eficacia de células mesenquimales intraarticulares utilizando las escalas WOMAC y/o EVA, así como la puntuación de calidad alta GRADE. **Resultados:** se obtuvo un total de seis ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia de las células mesenquimales como terapia intraarticular analgésica, los resultados obtenidos indican que esta terapia logra mejorar la percepción del dolor al disminuir la puntuación de EVA y mejorar la de WOMAC, en un período de tres a 12 meses, siendo estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$. **Conclusiones:** las terapias intraarticulares con células mesenquimales han demostrado un efecto positivo sobre el control del dolor y la capacidad funcional hasta por un año, así como su eficacia y seguridad comparadas con placebo.

ABSTRACT. Introduction: knee osteoarthritis is the most common pathology related to chronic damage due to local inflammation and wear. Intra-articular treatment reduces symptoms and delays the progression of the disease. **Objective:** to determine the efficacy of intra-articular injection of mesenchymal cells compared to placebo for pain control in patients with grade I, II and III knee osteoarthritis. **Material and methods:** a systematic search was conducted in PubMed, Web of Science, CINAHL and ScienceDirect, for randomized clinical trials between 2011 and 2022, evaluating the efficacy of intra-articular mesenchymal cell-based treatments for knee osteoarthritis. Inclusion criteria were reviewed publications compared to placebo, addressing the efficacy of intra-articular mesenchymal cells using the WOMAC and/or EVA scales, as well as the GRADE High Quality Score. **Results:** a total of 6 randomized clinical trials evaluating the efficacy of mesenchymal cells as an intra-articular analgesic therapy were obtained, the results obtained indicate, that this therapy manages to improve pain perception, by decreasing the EVA score and improving the WOMAC score, in a period of 3 to 12 months, being statistically significant with a p value < 0.05 . **Conclusions:** intra-articular therapies with mesenchymal cells, have demonstrated, a positive effect on pain control and functional capacity for up to one year, as well as their efficacy and safety compared to placebo.



Abreviaturas:

ECA = ensayos clínicos aleatorizados.

EVA = escala visual analógica.

IL-1 = interleucina-1.

K-L = escala de osteoartritis de rodilla Kellgren y Lawrence.

KOOS = *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*.

OA = osteoartritis.

TGF- β = factor de crecimiento transformante beta.

VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

WOMAC = *The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) de rodilla es la patología más común relacionada a daño crónico por inflamación local y desgaste, se caracteriza por un cambio de la estructura articular por pérdida del cartílago, así como de la viscoelasticidad del líquido sinovial, remodelación del hueso y un factor inflamatorio importante, lo cual genera pérdida de la funcionalidad, dolor local e interfiere en la calidad de vida de los pacientes con esta patología^(1,2).

A nivel mundial, la osteoartritis de rodilla representa el 80% de las osteoartritis y una de las primeras 10 causas de discapacidad funcional^(1,3). La artrosis de rodilla se presentó aproximadamente en 302 millones de personas en todo el mundo en 2019⁽³⁾. Afecta a una de cada tres personas mayores de 65 años y con más frecuencia a las mujeres que a los hombres⁽¹⁾.

Los factores de riesgo que se asocian a su aparición se dividen en dos grupos: 1. **Modificables:** la obesidad y el sobrepeso, un ángulo en varo de la extremidad inferior, la debilidad muscular, enfermedades sistémicas, traumatismos o actividad física excesiva, son factores predisponentes para desarrollo de OA. 2. **No modificables:** los adultos mayores, sexo femenino y predisposición genética pertenecen al segundo grupo de factores de riesgo⁽⁴⁾.

En la OA de rodilla, la inflamación, incluida la sinovitis activa y la inflamación sistémica, desempeñan un papel clave en la patogenia⁽¹⁾. Una posible explicación es que el cartílago degradado induce una reacción de cuerpo extraño dentro de las células sinoviales, lo que puede conducir a la producción de metaloproteasas, angiotensina sinovial y producción de citocinas inflamatorias, lo que provoca una mayor destrucción del cartílago. Otras teorías proponen a los macrófagos sinoviales activados y al sistema inmunológico innato como los principales responsables de la progresión⁽¹⁾. El hallazgo de la expresión y activación del complemento son anormalmente altas en pacientes con osteoartritis. Los condrocitos expresan muchos receptores tipo Toll que se activan mediante patrones moleculares asociados al daño. Estos patrones consisten en moléculas de matriz extracelular que incluye el glicosaminoglicano, hialuronato, cristales de pirofosfato de calcio y urato de

sodio, los cuales contribuyen a la activación de las diferentes vías del complemento⁽⁵⁾.

La inflamación sistémica está en relación con el peso corporal. La obesidad y el síndrome metabólico condicionan un estado proinflamatorio que puede contribuir más al desgaste del cartílago articular que a la propia mecánica de las articulaciones. Con respecto a la edad, los efectos directos del envejecimiento sobre el cartílago (debido a la senescencia de los condrocitos, daño al DNA, envejecimiento de la matriz del cartílago, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y autofagia) concluyen en el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad.

En cuanto al diagnóstico, la OA es una patología que puede ser diagnosticada de forma clínica y con estudios de imagen, la radiografía es el estudio de imagen más habitual para detectar anomalías estructurales óseas⁽⁶⁾.

El sistema de clasificación radiográfica, introducido por Kellgren y Lawrence en 1957 y 1963, sigue siendo ampliamente utilizado, permite al personal médico la toma de decisiones clínicas, definiendo qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento quirúrgico y cuáles no^(7,8).

Hace más de 60 años, se iniciaron los tratamientos con inyecciones intraarticulares y periarticulares, convirtiéndose en una técnica terapéutica para el manejo de enfermedades articulares^(9,10). El tratamiento intraarticular de la OA de rodilla tiene entonces como objetivo disminuir, en su mayoría, la sintomatología del paciente, así como retrasar la cronicidad de la enfermedad hacia una etapa terminal, disminuyendo las intervenciones quirúrgicas⁽¹¹⁻¹³⁾.

Las inyecciones intraarticulares, debido a su administración local, ofrecen varias ventajas, parte de éstas es ofrecer una mayor biodisponibilidad del fármaco, una exposición sistémica reducida y menor incidencia de efectos secundarios⁽¹⁴⁾.

A continuación, se analizarán las terapias intraarticulares más empleadas actualmente.

Corticosteroides

Su uso está determinado para pacientes con dolor articular refractario, proceso inflamatorio activo local y/o con derrame; sin embargo, la administración prolongada y continua puede acelerar la progresión de la enfermedad, lo que limita la aplicación entre tres o cuatro veces por año. Se ha concluido que el hexacetónido de triamcinolona podría ser más beneficioso comparado con acetato de metilprednisolona, que es uno de los más empleados^(10,15,16).

Hialuronato

El ácido hialurónico ha sido frecuentemente utilizado para mejorar el equilibrio y las condiciones físico-químicas del

cartilago articular; funciona como agente lubricante para reducir la fricción entre superficies articulares; juega también un papel importante en la regulación de la proliferación, diferenciación, migración celular, control de expresión de agentes inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos, IL-6 e IL-1^(2,14,15).

Plasma rico en plaquetas

Contiene factores de crecimiento que van a mantener un control de la expresión de proteínas que favorecen la degeneración del cartílago, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2, disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y regulación del factor de crecimiento transformante beta (IGF-1, IGF-2, VEGF, TGF-B) y de IL-1 que llevará al control del evento inflamatorio *in situ*; sin embargo, existe escasa evidencia sólida para recomendar este enfoque^(2,12,14).

Células mesenquimales

Son un grupo celular estromal que pueden aislarse de tejido adiposo, médula ósea y otros tejidos conectivos, así como de líquido sinovial. De los tratamientos intra-articulares son los que han demostrado mayor evidencia para mejorar la evolución de la enfermedad, control del

dolor y funcionalidad⁽¹⁷⁾. El efecto inmunosupresor de las células mesenquimales aumenta la posibilidad de que puedan ingresarse con éxito a la terapia analgésica de la OA de rodilla, lo que reduciría el costo y la complejidad de generar tratamientos vía oral que generen mayor afectación sistémica al individuo⁽¹⁵⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión sistemática propuesta se realizó de acuerdo con los elementos de presentación de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis/*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA).

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de MEDLINE (PubMed), CINAHL, ScienceDirect y Web of Science de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia del tratamiento intraarticular con células mesenquimales en comparación con placebo para la mejoría del dolor en población con diagnóstico de osteoartrosis de rodilla grados I, II y III de Kellgren y Lawrence, publicados desde enero de 2011 hasta marzo de 2022. La búsqueda se limitó a estudios en español e inglés. Se utilizó una combinación de palabras clave y términos MeSH (*Medical Subject Headings* [MeSH]) en la estrategia de búsqueda (*Tabla 1*).

Tabla 1: Estrategia de búsqueda para cada base de datos.

Base de datos	Palabras clave	Parámetros de búsqueda	Algoritmo de búsqueda	Resultados		Total (sin eliminar duplicado)
				Investigación 1	Investigación 2	
PubMed	Osteoarthritis knee Intra articular injection placebo Mesenchymal stem cells Management pain efficacy	Disponibilidad: texto completo Tipo de estudio: ensayo clínico aleatorizado Especie: humanos Idioma: inglés/español	(Knee osteoarthritis AND intra-articular injection AND mesenchymal stem cells AND placebo AND pain efficacy)	7	6	6
Web of Science	Osteoarthritis knee Intra articular injection placebo Mesenchymal stem cells Management pain efficacy	Disponibilidad: acceso abierto Especie: humanos Idioma: inglés/español	(((((ALL = (osteoarthrosis knee)) AND ALL = (intra articular injection) AND ALL = (mesenchymal stem cells)) AND ALL = (aplacebo)) AND ALL = (pain))AND ALL = (efficacy)	19	10	5
CINAHL	Osteoarthritis knee Intra articular injection placebo Mesenchymal stem cells Management pain efficacy	Modos de búsqueda: Booleanos-Humanos Tipo de publicación: ensayo clínico	(Knee osteoarthritis AND intra-articular injection AND mesenchymal stem cells AND placebo AND pain efficacy)	0	1	1
ScienceDirect	Osteoarthritis knee Intra articular injection placebo Mesenchymal stem cells Management pain efficacy	Acceso directo Humanos Artículos de investigación	(Knee osteoarthritis AND intra-articular injection AND mesenchymal stem cells AND placebo AND pain efficacy)	40	32	5

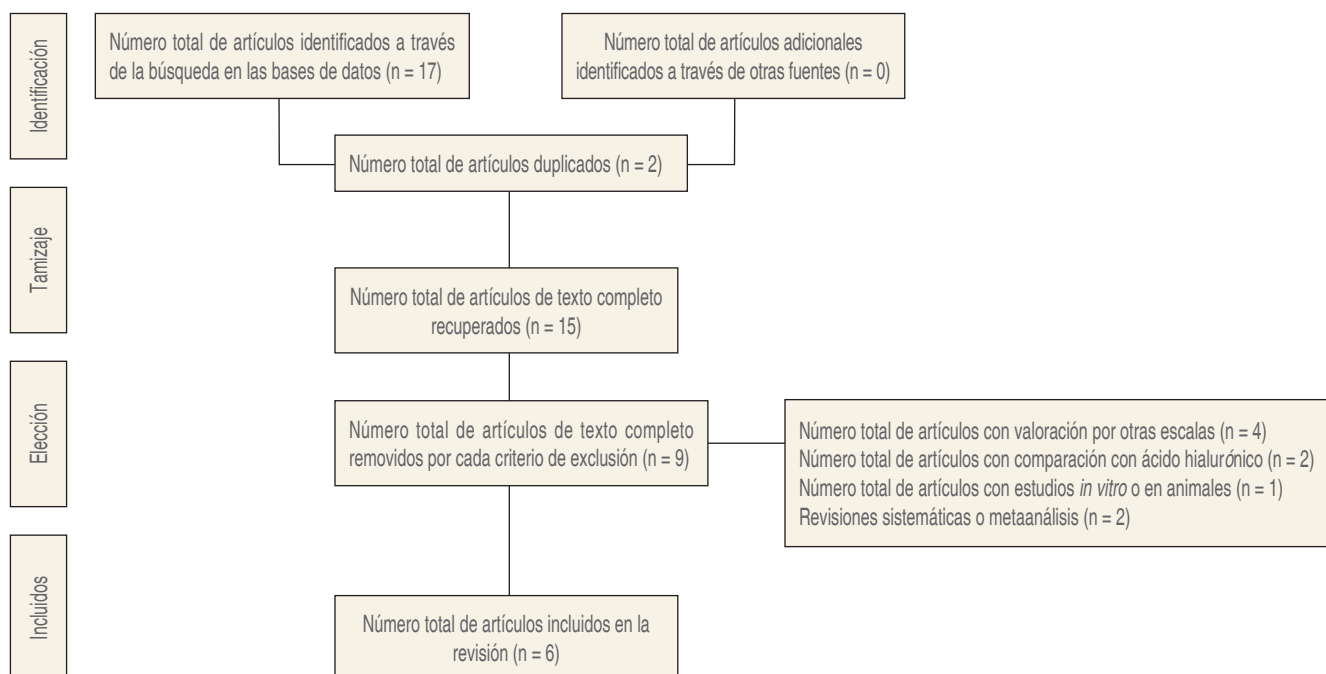


Figura 1: Diagrama de flujo de identificación, detección y evaluación de los estudios.

Criterios de selección de ensayos

Los ensayos elegibles incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la aplicación intraarticular de células mesenquimales controladas con placebo en pacientes con osteoartritis de rodilla Kellgren y Lawrence I, II, III para el control del dolor. Asimismo, los ensayos eran elegibles si evaluaban los resultados aplicando las escalas WOMAC y/o EVA.

Identificación de los ensayos

Dos investigadores examinaron de forma independiente los artículos por título, resumen y texto completo. La inclusión de cada estudio se decidió por consenso de los dos investigadores, sin embargo, si no se llegaba a un consenso, se disponía de un experto independiente.

Se obtuvieron un total de 17 artículos que cumplieron los criterios de selección. Los resultados de la búsqueda de las fuentes electrónicas y la búsqueda manual se importaron en el software Rayyan para recopilar todas las referencias y eliminar duplicados. Se excluyeron aquellos estudios que compararon la aplicación de células mesenquimales con otras terapias intraarticulares, valoraron el dolor aplicando otras escalas, realizaron estudios *in vitro* o en animales. Dando un total de seis ensayos clínicos aleatorizados (Figura 1).

Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en una hoja Excel para evaluar la metodología, precisión y consistencia de los ensayos clínicos aleatorizados. Para cada ECA individual se extrajeron los siguientes datos: 1. Información general relacionada con el manuscrito y la población: primer autor, año de publicación, características de la población (tamaño de la muestra, edad, sexo, grado de OA), fuente de financiación (conflicto de intereses). 2. Información relacionada con el tratamiento farmacológico: tipo de tratamiento farmacológico y tiempo de seguimiento (Tabla 2).

RESULTADOS

Se encontró un total de 17 artículos sobre las inyecciones intraarticulares de células mesenquimales contra placebo para el manejo del dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla de acuerdo a las escalas de valoración del dolor EVA y WOMAC, de las cuales se eliminaron dos artículos por duplicación y nueve por no cumplir con los criterios de inclusión (Figura 1), por lo que se analizaron seis artículos con un total de los 206 pacientes, de los cuales 97 son reportados del sexo masculino y 109 del femenino; con una edad media de 56.89 y un período de seguimiento en rango desde un mes (28 días) y hasta 24 meses; dos se encontraban con un grado I de K-L, 33 con un grado II, 149 pacientes con grado III y dos reportados con un grado IV

Tabla 2: Extracción de datos.

Título	Autor	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Intervención	Criterios de elegibilidad	Número de la muestra
Safety, tolerability and efficacy of intra-articular, progenia in knee osteoarthritis a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study	Kuah D	Marzo 2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, fase I	Tolerabilidad, tolerancia y eficacia de PROGENZA células mesenquimales con evaluación los días 7 y 28 y los meses 3, 6, 9 y 32	Pacientes entre 40 y 65 años con IMC 20-30 con OA grado 1, 2 y 3 con dolor moderado a intenso	20 pacientes PROGENZA 10 Placebo 10
Efficacy and safety of adult human bone marrow derived, cultured, pooled, allogenic mesenchymal stromal cells preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint	Gupta PK et al	2016	Ensayo clínico y preclínico controlado aleatorizado doble ciego	Eficacia y seguridad de células mesenquimales a seguimiento clínico y por resonancia magnética por 12 meses	Paciente hombre o mujer mayor de 40 años y menor de 70 años diagnóstico de OA de rodilla de Kellgren y Lawrence grados II y III que hayan estado con modificación estable, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos/analgésicos opioides, durante los últimos 3 meses	60 pacientes total. 4 grupos de 15 pacientes cada uno (10 MSC, 5 placebo, con dosis 25, 50, 75 y 150 M, respectivamente)
Intra-articular implantation of autologous bone marrow, derived mesenchymal stromal cell to treat knee osteoarthritis a randomized triple blind, placebo-controlled phase ½ clinical trial	Emaderin M	Octubre, 2008	Ensayo clínico aleatorizado triple ciego	Seguridad y eficacia de la implantación intraarticular de células mesenquimales en el alivio del dolor y otras variables funcionales en OA rodilla	Paciente con edad entre 58 y 65 años con OA de rodilla de K-L grados II-III-IV con WOMAC > 25	47 pacientes total 17 pacientes con MSC 24 pacientes con placebo
Intra articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis a phase IIb, randomized placebo-controlled clinical trial	Lee W	Enero, 2018	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase IIb controlado con placebo	Eficacia y efectividad de una sola inyección de células mesenquimales comparada con placebo en OA de rodilla sin limitación funcional tras la inyección con seguimiento a 6 meses	Pacientes entre 18 a 75 años con OA de rodilla grados II-IV de K-L con dolor en rodilla mayor a 4 EVA en las últimas 12 semanas	Pacientes con 12-MSC 12 placebo
Clinical efficacy of intra-articular mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis	Garza J	2020	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Eficacia y seguridad de reacción vascular estromal para alivio del dolor a dosis bajas y altas comparado con placebo	Pacientes entre 45 y 75 años de edad con OA de rodilla de K-L grado II-III y falla de un mínimo de dos terapias para alivio del dolor	39 pacientes (6 meses) 13 SVF bajo 13 SVF alto (12 meses) 10 = SVF bajo 10 = SVF alto 1-placebo
Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis a pilot study	Khalifeh S et al	2020	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Evaluar seguridad de una sola inyección intraarticular de PLMSC alógena de su valor terapéutico en pacientes con OA de rodilla de grado 2 a 4 de Kellgren y Lawrence durante 24 semanas	Paciente con osteoartritis de rodilla grados I, II, III y IV de Kellgren y Lawrence sin restricción de edad ni sexo	20 pacientes total 10 placebo 10 MSC

IMC = índice de masa corporal. MSC = células madre mesenquimales. M = millones de células. OA = osteoartritis. EVA = escala visual análoga. SVF = fracción vascular estromal autóloga.

Tabla 3: Evaluación de la eficacia.

Título	Número de muestra	Intervención	Escalas de valoración incluidas	Seguimiento	Resultados	p	Limitaciones del estudio
Safety, tolerability and efficacy of intra-articular progenitor cells in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study	Total pacientes 20 (sexo masculino 12, sexo femenino 8)	Evaluación de células mesenquimales con dosis de 3.9 M y 6.7 M comparado con placebo	EVA, WOMAC	3, 6, 9 y 12 meses	87.5% respondedores (mejoría > 30%) Dosis bajas de CM mostró efecto a largo plazo durante los 12 meses de seguimiento mientras que la dosis de 6.7 demostró eficacia a los 3 y 6 meses con posterior descenso a partir del mes 9	EVA: CM 3.9 (p = 0.001), CM 6.7 m (p = 0.001) WOMAC: CM: 3.9 (p = 0.01), CM 6.7 m (p = 0.01)	Muestra no significativa/ pequeña
Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogenic mesenchymal stromal cells: preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint	Total pacientes 60 (sexo masculino 15, sexo femenino 45)	Evaluación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia de células mesenquimales a dosis de 25 M, 50 M, 75 M, 150 M comparado con placebo	EVA, WOMAC	Basal, 1 mes, 3, 6 y 12 meses	El EVA disminuyó significativamente (p < 0.005) con dosis de 25 m, así como WOMAC demostró mejoría significativa limitrofe del dolor con dosis de 25 M durante los 12 meses de seguimiento para ambos	EVA/WOMAC p = 0.0587	ECA preclínico en animales Medicación de rescate con paracetamol
Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell to treat knee osteoarthritis: a randomized triple blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial	Total pacientes 43 (sexo masculino 27, sexo femenino 16)	Evaluar la seguridad y eficacia de las células mesenquimales a los 6 meses de acuerdo a la puntuación total de WOMAC, puntuación de VAS y la función física	EVA, WOMAC	Basal, 1 semana, 3 y 6 meses	La puntuación de WOMAC en el seguimiento a 6 meses en el grupo de MSC disminuyó de 35 a 13.1 La puntuación total del WOMAC fue del 60% después de 6 meses, lo que es estadísticamente significativo	EVA (p = 0.65) WOMAC (p = 0.001)	Corto período de seguimiento, tamaño pequeño de la muestra, incapacidad de calcular el volumen articular antes y después de la investigación, incapacidad de obtener biopsia de la articulación afectada
Intra articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a Phase IIb, randomized placebo-controlled clinical trial	Total pacientes 24 (sexo masculino 6, sexo femenino 18)	Evaluación de la eficacia y seguridad de una sola inyección intraarticular de dosis altas de células mesenquimales a los 3 y 6 meses comparado con placebo	EVA, WOMAC	Basal, 3 y 6 meses	La puntuación de WOMAC a los 6 meses mostró una mejoría significativa para el grupo con MSC (p < 0.05). El EVA disminuyó significativamente de 6.8 a 3.4 solo en el grupo de MSC (p < 0.0001)	WOMAC (p < 0.05) EVA (p < 0.001)	Muestra no significativa/ pequeña, ensayo clínico piloto fase IIb
Clinical efficacy of intra-articular mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis	Total pacientes 39 (sexo masculino 17, sexo femenino 22)	Evaluación de la eficacia y seguridad de las inyecciones autólogas intraarticulares a los 6 y 12 meses en comparación con placebo	EVA, WOMAC	Basal, 6 y 12 meses	La puntuación de WOMAC a los 6 meses para los grupos de dosis altas y bajas mostró cambios estadísticamente significativos en comparación con el grupo placebo (dosis alta p = 0.04; dosis baja p = 0.02). A los 12 meses los grupos de altas y bajas dosis mostraron un cambio porcentual en comparación con el grupo placebo (dosis alta p = 0.006; dosis baja p = 0.009)	WOMAC (dosis alta p = 0.006; dosis baja p = 0.009)	No se incluyeron limitaciones dentro del estudio

Continuación de la Tabla 3: Evaluación de la eficacia.

Título	Número de muestra	Intervención	Escalas de valoración incluidas	Seguimiento	Resultados	p	Limitaciones del estudio
Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis a pilot study	Total pacientes 20 (no especifica sexo)	Eficacia de las células mesenquimales alogénicas intraarticulares como única inyección para mejoría de la función y el dolor	WOMAC	Basal, 2 semanas, 8 semanas y 24 semanas	La puntuación de EVA no mostró diferencias significativas en disminución del dolor en ningún período de seguimiento ($p > 0.05$)	EVA ($p = 0.401$) KOOS: seguimiento de 2 y 8 semanas ($p = 0.028$). Preinyección y seguimiento de 2 semanas ($p = 0.006$), preinyección y seguimiento de 8 semanas ($p = 0.000$)	Medicación de rescate con paracetamol
M = millones de células. EVA = escala visual análoga. WOMAC = The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. CM = cantidad medida. KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score.							

(186 pacientes); cabe aclarar que un estudio no especifica la edad media de la muestra, así como el grado de clasificación de Kellgren-Lawrence; la cual tiene como muestra 20 pacientes.

Resultados de la eficacia en manejo del dolor

EVA

Los resultados obtenidos de cada artículo mostraron variabilidad respecto a la mejoría del dolor de acuerdo al período de seguimiento y escalas de valoración utilizadas. Para aquellos estudios que implementaron dosis altas y bajas de células mesenquimales mostraron variaciones en sus resultados; mismos que se muestran en la tabla correspondiente. Se encontraron dos estudios sin mejoría significativa entre cada grupo con evaluación EVA pero sí con la escala KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) para uno de ellos, en cambio, el segundo ensayo enfatizó que dicho resultado se debía a la complejidad y subjetividad de la escala visual análoga dependiente de la relación médico-paciente, el resto de los ensayos clínicos mostraron resultados significativos con un valor de $p \leq 0.05$, los cuales son mayoritarios en el período de seguimiento que va de los tres meses y hasta los 12 meses.

WOMAC

Para las evaluaciones con escala WOMAC, todos los ensayos clínicos mostraron respuesta estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) y esto puede deberse a que no sólo se evalúa mejoría del dolor, sino también rigidez y función física, por lo que el total de los resultados se ve favorecido por dichos ítems. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de esta revisión sistemática, se pudo determinar que las células mesenquimales sí presentan eficacia en el control del dolor en comparación con placebo, pese a su uso en diferentes dosis y períodos de seguimiento, los pacientes se reportaron con una respuesta analgésica favorable mayor al 30% en puntuación de escalas del dolor, sin embargo, la principal limitación de este estudio radica en que pese a que esta terapia intraarticular muestra efectividad sobre el dolor y tiene un buen perfil de seguridad, no ha demostrado ser superior que otras medidas terapéuticas convencionales con fármacos más accesibles como esteroides o ácido hialurónico^(18,19), así como una mayor dificultad para implantar estas células en la rodilla de los pacientes.

En un metaanálisis con nivel de evidencia II, se evidencia que el tratamiento con células mesenquimales y plasma rico en factores de crecimiento mejoraron la funcionalidad de los pacientes estudiados⁽²⁰⁾. También se reporta en un estudio con

nivel de evidencia I, que la terapia con células mesenquimales no superó la diferencia mínima clínicamente importante en comparación con ácido hialurónico, reportando datos de mejoría en intensidad del dolor y funcionalidad similares⁽²¹⁾. Se ha evidenciado que el tratamiento con ácido hialurónico es la terapia intraarticular con mejores resultados⁽²²⁾, pero los resultados obtenidos de esta investigación indican que las inyecciones intraarticulares de células mesenquimales mejoran la sintomatología del dolor comparadas con placebo, ácido hialurónico, esteroides y plasma rico en plaquetas.

CONCLUSIONES

En esta revisión se concluye que las inyecciones de células mesenquimales a nivel intraarticular han demostrado eficacia en manejo y control del dolor por un período de hasta 12 meses con nulos efectos secundarios graves en pacientes con diferentes grados radiológicos de OA de rodilla, por lo tanto es una opción viable como tratamiento intraarticular, con buen nivel de seguridad. Sin embargo, esta revisión tiene como limitación una muestra pequeña de ensayos clínicos, por lo que se necesitarán investigaciones futuras con una muestra más representativa a gran escala y a largo plazo, que apoye fuertemente la eficacia de esta nueva terapia farmacológica intraarticular.

REFERENCIAS

- Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*. 2020;104:293-311.
- Díaz-Borjón A, d'Hyver-de las Deses C, Espinosa-Morales R, Galleli L, García-Cué B, Gómez-Miranda JE A. et al. Consenso multidisciplinario de diagnóstico, manejo farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis y el papel del sulfato de glucosamina cristalino de prescripción como una nueva opción terapéutica. *Med Int Mex*. 2020;36:365-389. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3692>
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2020;72:149-162.
- O'Neill, T, McCabe, P, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:312-326.
- Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R18.
- Miller JH, White J, Norton TH. The value of intra-articular injections in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 1958;40-B:636-643. doi: 10.1302/0301620X.40B4.636.
- Zhang Y, Chen X, Tong Y, Luo J, Bi Q. Development and prospect of intra-articular injection in the treatment of osteoarthritis: a review. *J Pain Res*. 2020;13:1941-1955.
- Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474:1886-1893. doi: 10.1007/s11999-016-4732-4.
- Cámara-Arrigunaga F, Aguirre-Salinas F, Murillo-Villarino A, Bobadilla-Lescano J, Martínez-Escalante F, Balam-May A. Correlación de la escala de Kellgren-Lawrence con la clasificación de Outerbridge en pacientes con gonalgia crónica. *Rev Colomb Ortop Traumatol*. 2020;34:160-166.
- Waldt S, Woelker K. Measurements and classifications in musculoskeletal radiology. (Theme Medical Publishers, 2013).
- Suárez MR, Martínez LJP, Reyes PY, López MAM, Hernández MY. Arthrocentesis and periarticular injections and intra corticosteroid. *Rev Cub de Reu*. 2016;18:45-61. Available in: <https://www.researchgate.net/publication/317515991>
- Hollander J, Brown E. Comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc*. 1951;147:1629-1635. doi: 10.1001/jama.1951.03670340019005.
- Anil U, Danielle M, Eoghan H, Amit M, Michael A, Kirk C, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee*. 2021;32:173-182.
- Salazar G, Butz R, Garfias R. Comparison of the clinical response to the application of Hylan G-F 20 and collagen-PVP in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Mex*. 2017;31:283-286.
- Evans CH, Kraus V, Setton L. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:11-22.
- Salazar-Guzman I, Garfias-Rosas J, Butze-Rangel W. Comparación de la respuesta clínica a la aplicación de hialano G-F 20 y colágeno-PVP en pacientes con artrosis de rodilla. *Acta Ortop Mex*. 2017;31:283-286.
- Espinosa MR. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med Interna Méx*. 2018;34:443-476.
- Orozco-Arango JA. Interventional therapies for pain management in symptomatic knee osteoarthritis. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:324-332.
- Han SB, Seo I, Shin YS. Intra-articular injections of hyaluronic acid or steroids associated with better outcomes than platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stromal cells, or placebo in knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021;37:292-306.
- Zhao D, Ke Pan J, Yang W, Han Y, Zeng L, Liang G, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stem cells, and bone marrow mesenchymal stem cells associated with better outcomes than hyaluronic acid and saline in knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2021;37:2298-2314.e10.
- Dai W, Leng X, Wang J, Shi Z, Cheng J, Hu X, et al. Intra-articular mesenchymal stromal cell injections are no different from placebo in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2021;37:340-358.
- Campbell K, Erickson B, Saltzman B, Mascarenhas R, Bach Jr. B, Cole B, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31:2036-2045.e14.