

**ESTADO ACTUAL BIBLIOGRÁFICO DE LA REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO
ARTICULAR HIALINO HUMANO INDUCIDO POR CÉLULAS MADRE
MESENQUIMALES (MSCs) HUMANAS DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO**

MONOGRAFÍA

**ÁNGELA PATRICIA ACHICANOY ESTRELLA
ADRIANA MARCELA RODRÍGUEZ PAZ**



**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
POPAYÁN
2016**

**ESTADO ACTUAL BIBLIOGRÁFICO DE LA REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO
ARTICULAR HIALINO HUMANO INDUCIDO POR CÉLULAS MADRE
MESENQUIMALES (MSCs) HUMANAS DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO**

MONOGRAFÍA

**ÁNGELA PATRICIA ACHICANOY ESTRELLA
ADRIANA MARCELA RODRÍGUEZ PAZ**

Monografía de Grado presentada para optar al título de BIÓLOGO

Directora: M.Sc. Ph.D. PATRICIA E. VÉLEZ VARELA

Asesor: Ph.D. Orlando Chaparro
Universidad Nacional de Colombia
Sede Bogotá

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
POPAYÁN
2016**

Nota de Aceptación

Firma Directora de tesis

Firma Evaluador 1

Firma Evaluador 2

Popayán, ____ de mayo de 2016.

AGRADECIMIENTOS

La culminación de cada etapa de la vida va de la mano del conjunto social el cual es el pilar fundamental para conseguir tan anhelado triunfo, el primero de muchos en nuestras vidas.

Así, agradecemos a aquellas personas que nos formaron profesionalmente, por su compromiso con la educación, la enseñanza desinteresada de saberes, el fomento de valores éticos y morales para con nuestros allegados y medio ambiente, que nos hacen hoy mejores personas y profesionales. Gracias a nuestra Directora de Tesis M.S PhD. Patricia Eugenia Vélez Varela, a nuestro Asesor Ph.D. Orlando Chaparro Garzón por su compromiso, entrega y dedicación en el entendimiento y desarrollo de prácticas en la Biología de las Células Madre, a nuestros compañeros de carrera y grupo de investigación por sus grandes aportes al conocimiento y finalmente a nuestros evaluadores por su capacidad crítica que ayudaron al mejor estructuramiento de esta Monografía como opción de grado.

Damos gracias a Dios por ser el apoyo espiritual para avanzar día a día en la consecución de esta meta. Gracias a nuestros padres y hermanas por ser el soporte incondicional en el transcurso de nuestra formación como Biólogas. Así mismo extendemos nuestros más sinceros agradecimientos a María Claudia Paz Reinoso, por ser nuestra mano derecha en implementación de normas para la presentación de Trabajos Escritos.

Gracias a la Universidad del Cauca por ser la base en la formación como Biólogas.

CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS	20
INTRODUCCIÓN	22
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
1.1 HIPÓTESIS	26
2. JUSTIFICACIÓN E IMPACTO CIENTÍFICO	28
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GENERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	30
4. MARCO REFERENCIAL	31
4.1 MARCO TEÓRICO	31
4.1.1.Estado del arte de las Enfermedades Reumáticas y Musculo-esqueléticas	31
4.1.2 Tratamiento convencional.	33
4.1.3 Opción terapéutica con el uso de MSCs.	33
4.2 ANTECEDENTES	35
4.3 MARCO CONCEPTUAL	38
4.3.1 Las células madre	38
4.3.1.1 Nicho o microambiente celular	38
4.3.1.2 Concepto y definición de célula madre	40
4.3.1.3 Clasificación.	41
4.3.1.4 Características	43
4.3.1.5 Células madre pluripotentes	43
	5

4.3.2 Osteoartritis de rodilla.	46
4.3.3 Técnicas de reparación	47
4.3.4 Técnicas de regeneración	48
4.3.5 Técnicas de sustitución	48
4.3.6 Células madre en medicina regenerativa e ingeniería tisular	49
5. MARCO METODOLÓGICO	50
6. GENERALIDADES	54
6.1 EL CICLO CELULAR Y LAS CÉLULAS MADRE	54
6.2 SEÑALES MEDIAN PROCESOS DE DIFERENCIACIÓN Y AUTORRENOVACIÓN	55
6.3 EL ESTADO DE PLURIPOTENCIA, CLAVE EN INVESTIGACIÓN	56
6.4 HISTOCOMPATIBILIDAD Y LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES	60
6.5 RUTAS DE SEÑALIZACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES	61
7. ARTROSIS U OSTEOARTROSIS	64
7.1 TEJIDO CONECTIVO	64
7.1.1 Generalidades.	64
7.1.2 Componentes extracelulares del tejido conectivo	65
7.1.3 Componentes celulares del tejido conectivo	67
7.1.4 Tipos de tejido conectivo	69
7.2 CARTILAGO ARTICULAR	70
7.2.1 Cartílago	70
7.2.2 Histogénesis del cartílago hialino	71
7.2.3 Organización celular del cartílago hialino	72

7.2.4 Componentes de la matriz extracelular amorfa del cartílago	73
7.3 CARTÍLAGO ARTICULAR HIALINO	75
7.3.1 Composición del cartílago articular	75
7.3.2 Zonas histológicas del cartílago articular	76
7.3.3 Nutrición del cartílago articular.	78
7.4 PATOLOGÍA OSTEODEGENERATIVA	78
7.4.1 Anatomía de la rodilla	78
7.4.2 Definición de la patología	80
7.4.3 Mediadores proinflamatorios responsables de la OA	82
7.4.4. Clasificación de las lesiones condrales.	84
7.4.5 Escalas de valoración para cirugía ortopédica y traumatología.	85
7.4.6 Biomateriales utilizados con células madre	86
7.4.7 Tratamiento convencional	89
7.4.8 Análisis de procedimientos quirúrgicos actualmente desarrollados para la patología de osteoartritis.	93
7.4.9 Análisis de aplicabilidad en la patología de las CMM humanas	101
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DISCUSIÓN DE LA PATOLOGÍA DE OSTEOARTRITIS DE RODILLA	108
8.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA OSTEOARTRITIS EN EL MUNDO	108
8.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA EN COLOMBIA Y POPAYÁN	109
8.2.1 Análisis estadístico y discusión Secretaría de Salud del Departamento del Cauca, Popayán, 2013, 2014, 2015.	109
8.2.2 Análisis estadístico y discusión resultados Clínica la Estancia, Popayán 2015	119
9. BIOETICA Y CÉLULAS MADRE	133

10. CONCLUSIONES	140
11. RECOMENDACIONES	143
BIBLIOGRAFÍA	145

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Principales aportes en el estudio de las células madre a nivel mundial.	37
Cuadro 2. Referencias web de los documentos consultados.	50
Cuadro 3. Códigos CIE-10	51
Cuadro 4. Componentes del cartílago articular hialino	75
Cuadro 5. Revisión bibliográfica arrojada para procedimientos quirúrgicos de la patología de Osteoartritis de Rodilla.	94
Cuadro 6. Revisión bibliográfica del uso de células madre mesenquimales	102

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Nichos en la Médula ósea	39
Figura 2. Tipos de diferenciación celular.	44
Figura 3. Ciclo celular de una célula eucariota típica.	54
Figura 4. Morfología de fibroblastos maduros	68
Figura 5. Microfotografía de Cartílago Hialino Humano, coloreado con Hematoxilina-eosina 450 x	72
Figura 6. Representación esquemática de las células osteocondrógenas rodeadas por pericondrio.	73
Figura 7. Representación esquemática de la composición del cartílago articular	76
Figura 8. Representación esquemática de las zonas histológicas del cartílago articular.	77
Figura 9. Representación esquemática de la anatomía de rodilla derecha	80
Figura 10. Representación esquemática de anatomía de rodilla normal y con posibles signos de OA.	82
Figura 11. Nutrición del hueso. Periostio y vasos sanguíneos	92
Figura 12. Distribución porcentual por año, de la población reportada a la Secretaría de Salud del Departamento del Cauca con la patología de Osteoartritis de rodilla, años 2013, 2014, 2015.	111
Figura 13. Distribución porcentual según género y rango de edad por incidencia de la patología de Osteoartritis de rodilla en el año 2013.	111
Figura 14. Distribución porcentual según género y rango de edad por incidencia de la patología de Osteoartritis de rodilla en el año 2014.	112
Figura 15. Distribución porcentual según género y rango de edad por incidencia de la patología de Osteoartritis de rodilla en el año 2015.	113
Figura 16. Distribución porcentual según diagnóstico CIE-10 para el año 2013, 2014, 2015.	114
	10

Figura 17. Distribución porcentual según grupo de edad por diagnóstico CIE-10 en el año 2013.	115
Figura 18. Distribución porcentual según grupo de edad por diagnóstico CIE-10 en el año 2014.	116
Figura 19. Distribución porcentual según grupo de edad por diagnóstico CIE-10 en el año 2015.	117
Figura 20. Distribución porcentual de acuerdo a la procedencia de los pacientes. Clínica la Estancia. Popayán, 2015.	119
Figura 21. Distribución porcentual según la frecuencia por código CIE-10. Clínica la Estancia. Popayán, 2015.	120
Figura 22. Distribución porcentual según pacientes por género con Osteoartritis de rodilla según el grupo de edad en la Clínica la Estancia S.A.	121
Figura 23. Distribución porcentual según el peso de pacientes con Osteoartritis de rodilla reportados en la Clínica la Estancia S.A.	122
Figura 24. Distribución porcentual según género por parámetro antropométrico de población con Osteoartritis de rodilla. Clínica La Estancia, Popayán, 2015.	123
Figura 25. Distribución porcentual según ocupación de los pacientes con patología de Osteoartritis de rodilla reportados en la Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.	124
Figura 26. Distribución porcentual según población con antecedentes familiares de Osteoartritis u otra patología en la Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.	125
Figura 27. Distribución porcentual según tiempo de evolución de la enfermedad por categoría de edad. Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.	126
Figura 28. Distribución porcentual según tiempo de evolución de la patología por género. Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.	126
Figura 29. Distribución porcentual según score de movilidad reportado para población con Osteoartritis de rodilla en la Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.	127
Figura 30. Distribución porcentual según alteraciones biomecánicas reportadas por población con Osteoartritis de Rodilla. Clínica La Estancia. Popayán, 2015.	129

Figura 31. Distribución porcentual según el tipo de intervención quirúrgica realizada a población con la patología de Osteoartritis de Rodilla. Clínica La Estancia. Popayán, 2015.

130

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Oficios de solicitud de estadísticas a la Clínica La Estancia y el Hospital Universitario San José de Popayán.

Anexo 2. Escalas de valoración para cirugía ortopédica y traumatología.

GLOSARIO

ALOINJERTOS OSTEOCONDRALES: técnica de utilidad en áreas de lesión grandes sin traumatismo alguno del donante por su fácil obtención en un banco de hueso, en la que están disponibles la extremidad proximal del fémur y de la tibia permitiendo combinaciones en el sitio de lesión (Laguna, 2014).

ANDAMIAJE O SCAFFOLD: encargado de la regulación de los procesos de migración, proliferación celular y el mantenimiento de la diferenciación, actuando como “matriz extracelular” de forma temporal, hasta que las células hayan logrado proliferar y generar su propia matriz, en este momento inicia el proceso de degradación del scaffold (Douglas, 2010).

ARTROPLASTIA POR ABRASIÓN: técnica de perforación mediante instrumento motorizado (Aguja Kirschner) sobre áreas de lesión que presentan ausencia de cartílago articular, promoviendo la formación de un fibrocartílago con similares funciones al cartílago articular normal (Sevillano, 2002).

AUTORRENOVACIÓN: proceso referido a la ruta biológica y a los mecanismos por medio de los cuales se conservan las células troncales en estado indiferenciado (García, 2012).

BIOMATERIAL: cualquier sustancia o combinación de sustancias, de origen natural o sintético, diseñado para interactuar con los sistemas biológicos, a fin de evaluar, tratar, aumentar, o sustituir algún tejido, órgano o función del organismo (Douglas, 2010).

CARTÍLAGO ARTICULAR IALINO: denominación que recibe por su color traslúcido o vítreo (gr. *Hyalos*, vidrio). Se encuentra anclado en el hueso (subcondral), y su espesor varía de acuerdo a la edad y al tamaño del hueso. Tiene como función, proporcionar el adecuado deslizamiento entre dos superficies articulares, evitando la abrasión y erosión. Gracias a su elasticidad es capaz de soportar grandes presiones por ejercicios de carga, peso, entre otras, por lo tanto, sus propiedades mecánicas y físicas se deben fundamentalmente al estado de

agregación y la capacidad de hidratación de los proteoglicanos en la matriz (Blanco, Cañete & Pablos, 2007).

CÉLULA MADRE ADULTA: pequeñas poblaciones celulares indiferenciadas que se encuentran en la mayoría de los tejidos adultos como en sangre, cerebro, hígado, piel. Este tipo de células están obligadas a convertirse en una célula de su tejido de origen, pero con opciones prometedoras de convertirse en células de otros linajes (Alcaraz, 2008).

CÉLULA MADRE EMBRIONARIA: tipo de células aisladas de la masa celular interna del blastocisto, con capacidad de división asimétrica ilimitada. Catalogadas como células pluripotentes, pues pueden dar origen a diferentes células del cuerpo de cualquier linaje celular (Arias & Felmer, 2010).

CÉLULA MADRE GERMINAL: Tipo de células madre embrionaria pluripotente, precursora de los gametos (Alcaraz, 2008).

CÉLULA MADRE MULTIPOTENCIAL: son células que poseen una capacidad limitada de diferenciación, por lo tanto, pueden dar origen a células de un órgano específico en el embrión y/o en el organismo adulto, es decir, solo dan origen a células de su mismo linaje embrionario, pero que gracias a nuevas investigaciones, pueden dar origen a células de otros linajes, entre ellas se encuentran las células madre mesenquimales (Arias & Felmer, 2009).

CÉLULA MADRE PLURIPOTENCIAL: tipo de células que pueden generar todas las células del cuerpo, pero no a las células de la placenta, impidiendo la conformación de un organismo completo. La clase de células más estudiadas de este tipo son las células madre embrionarias (Mata, Vázquez & Sánchez, 2013).

CÉLULA MADRE TOTIPOTENCIAL: células con capacidad para formar un organismo completo pues incluye la producción de células somáticas, germinales y extraembrionarias (Arias & Felmer, 2009). La célula madre por excelencia con capacidad totipotencial, es el cigoto y las descendientes de las dos primeras divisiones celulares (Mata, Vázquez & Sánchez, 2013).

CÉLULA MADRE UNIPOTENCIAL: tipo de células que solo logran diferenciarse en un tipo de células.

CÉLULA MADRE: aquella célula no diferenciada con capacidad de auto-renovación y proliferación hacia distintos linajes celulares (condrogénico, osteogénico, adipogénico), bajo determinadas condiciones y estímulos (Ranera, 2013). Caracterizadas por presentar mecanismo de división asimétrica. (Lodish, 2006).

CÉLULAS MADRE DE PLURIPOTENCIA INDUCIDA (iPs): tipo de células que al igual que las células madre embrionarias, pueden diferenciarse a todos los tipos de células adultas, a partir de células somáticas completamente diferenciadas o bien pueden ser reprogramadas a un estado similar al embrionario (Takahashi & Yamanaka, 2006).

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES: son células multipotentes con capacidad de diferenciación a componentes celulares derivados de linaje mesodérmico pero igualmente bajo estrictas condiciones de cultivo, diferenciadas a los restantes linajes. Idóneas para terapias de vanguardia, pues han demostrado ser capaces de regenerar lesiones de tejidos a nivel de cartílago, hueso y miocardio, entre otras. Este tipo de células no sólo se encuentran en la médula ósea, sino que pueden ser aislados de tejido adiposo, sangre, pulmón, pulpa dental, córnea, entre otras fuentes (Alcaraz, 2008).

DESBRIDAMIENTO ARTROSCÓPICO: proceso quirúrgico que incluye entre otros, lavado articular, extirpación de cuerpos libres y de superficies subcondrales inestables, menisectomías parciales (eliminación o corrección del menisco lesionado para evitar inestabilidad articular generada por el atrapamiento de partes del menisco entre la tibia y el fémur) (Ripoll & Del Prado, 2010) y sinovectomías limitadas (eliminación de una sinovial con elementos inflamatorios con hipertrofia e infiltrado celular) (Alberto *et al.*, 2000) y en algunos casos, perforaciones en el área de lesión para la obtención de tejido fibrocartilaginoso.

DIFERENCIACIÓN O PLASTICIDAD CELULAR: capacidad de una célula madre somática de un tejido específico del individuo adulto, para generar un tipo celular especializado diferente a su origen embrionario en condiciones óptimas de cultivo in vitro.

INJERTO DE CILINDROS SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS: son una alternativa de sustitución muy interesante, para lesiones condrales u osteocondrales menores a los 3cm y profundidad máxima de 18 mm. Son insertados en el hueso subcondral proporcionando una matriz estable permitiendo la reabsorción de este y el llenado del defecto, logrando la obtención de un fibrocartílago. (Reverté, 2010).

INJERTO ÓSEO TRANSCONDILAR: técnica quirúrgica que tiene como principal objetivo preservar el cartílago articular mediante la sustitución del hueso necrosado por uno sano (Ripoll & De Prado, 2010).

MEDICINA REGENERATIVA: uso de células vivas, manipulación del entorno extracelular, creación de sustitutos biológicos y su consecuente implantación en el organismo, con el objetivo de reparar, reemplazar, mantener o mejorar la función de un determinado órgano o tejido. (Falke & Atala, 2000)

MICROFRACTURA: conjunto de punzones en diferentes angulaciones sobre superficie articular que origina sangrado y adherencia de hematoma sobre la lesión y posterior formación de fibrocartílago, sin generación de calor evitando lesión al lecho óseo (Sevillano, 2002).

MOSAICOPLASTIA O AUTOINJERTO OSTEOCONDRALE: trasplante de pequeños cilindros osteocondrales autólogos de una zona de baja carga al sitio de lesión. Su forma de implantación se asemeja a la de un mosaico siendo capaz de rellenar entre un 60 a un 80% la superficie de lesión (Mahiques, 2008).

NICHO CELULAR: microambiente fisiológico de composición, estructura y localización óptima donde se hallan las células madre, el cual interacciona con la matriz extracelular y moléculas secretoras proporcionando un equilibrio entre el

estado indiferenciado y/o quiescente y el proceso de proliferación y diferenciación celular (Alcaraz, 2008).

OSTEOARTRITIS DE RODILLA: proceso degenerativo del cartílago hialino de rodilla, caracterizado por la destrucción gradual y progresiva de los componentes adjuntos, debido a tensiones mecánicas y/o alteraciones o factores como sexo, edad, obesidad, entre otros (Cajigas *et al.*, 2011).

SCORE DE MOVILIDAD: puntaje obtenido tras valoración clínica por encuesta KOOS ó KSS.

TEJIDO ADIPOSEO: variedad especializada de tejido conjuntivo, conformado por células llamadas adipocitos o células adiposas con función principal, el almacenamiento de grasas o lípidos como fuente primaria de reserva de energía química de cualquier organismo animal (Arenas, 2010). Es una de las principales fuentes de obtención fácil y relativamente económica de células madre mesenquimales con alto grado de diferenciación hacia distintos linajes celulares.

RESUMEN

Uno de los campos prometedores de la biotecnología es actualmente la investigación con células madre, pues ofrece la posibilidad de desarrollar nuevas tecnologías que permiten la reparación, regeneración o sustitución de tejidos dañados y así mismo se extiende al tratamiento a más de un centenar de enfermedades como Diabetes Mellitus, Parkinson, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Las investigaciones son prometedoras y avanzan muy rápidamente principalmente en el tratamiento de patologías crónico-degenerativas como la osteoartritis de rodilla que afecta a gran parte de la población adulta. Hace algunos años, solo se tenía conocimiento de técnicas invasivas que tenían como objetivo la recuperación del cartílago hialino, tejido necesario para el buen funcionamiento de la articulación, pero que de uno u otro modo generaban un gran impacto en la salud del paciente, pues el objetivo planteado no era alcanzado, impidiendo la total mejoría, por lo tanto, las células madre mesenquimales adultas por su capacidad de diferenciación hacia linajes celulares y su capacidad multipotencial, han permitido el surgimiento de nuevas técnicas de reparación del cartílago sin ser invasiva, con el uso de células autólogas adultas sin rechazo inmunológico, permitiéndose que en países de alto desarrollo tecnológico sean puestas en práctica tras varios años de investigación reduciendo la prevalencia de dicha patología.

Esta monografía pretende conocer más a fondo las técnicas que se desarrollan actualmente con células madre para la reparación del cartílago hialino en condición de osteoartritis, aportando al desarrollo de tecnologías en el avance de la medicina regenerativa.

Palabras claves: Biotecnología, células madre, osteoartritis, cartílago hialino, linajes celulares, multipotencialidad, medicina regenerativa.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOS	American Academy of Orthopedic Surgeons
ACI	Implantación de condrocito Autólogo (del inglés Autologous Chondrocyte Implantation)
AINE	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
CAM	Moléculas de Adhesión Celular (del inglés Cell Adhesion Molecules)
CDC	Centro para la prevención y el Control de las Enfermedades
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud, décima versión.
CMA	Célula Madre Adulta
CMH	Célula Madre Hematopoyética (Hematopoietic Stem Cell)
CMM	Célula Madre Mesenquimal (Mesenchymal Stem Cell)
ECC	Célula Madre de Carcinoma Embrionario (del inglés Embryonic Carcinoma Cells)
EGC	Célula Madre Germinal (del inglés Embryonic Germ Cell)
ENSA	Encuesta Nacional de Salud
ES	Células Madre Embrionaria (del inglés Embryonic Stem Cell)
HLA	Human Leucocyte Antigens
ICM	Masa Celular Interna (del inglés Inner Cell Mass)
ICRS	Sociedad Internacional para la Reparación del Cartílago
iPs	Célula de Pluripotencia Inducida
ISCT	Sociedad Internacional de Terapia Celular
KSS	Knee Society Score
MEC	Matriz Extracelular

MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex)
MO	Médula ósea
MSCs	Células Madre Mesenquimales Humanas
NO	Óxido Nítrico
OA	Osteoartritis
OARSI	Sociedad Internacional de Investigación de Osteoartritis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PubFacts	Scientific Publication Data Journals
TCR	Receptor de células T
UFC	Unidades Formadoras de Colonias

INTRODUCCIÓN

La célula, considerada como la unidad morfológica y funcional del ser vivo, en conjunto constituye el pilar fundamental de todo tejido. Con el transcurso del tiempo y por factores ambientales y/o genéticos, estas células sufren procesos de desgaste, experimentando cambios morfológicos y funcionales que implican entre otros, pérdida de la capacidad de auto-renovación, aumento de tamaño y rigidez, razón por la cual de manera inmediata éstas desarrollan su capacidad intrínseca de renovación (Centeno, 2014). Por ende, gran parte de las enfermedades que aquejan a la población, se debe a la pérdida de dicha capacidad, lo que conlleva a la muerte de las células que conforman un tejido específico.

Hasta hace poco, las únicas técnicas para la reparación de daños de tejido y articulaciones, eran las de sustitución como son el relleno por sustitutos osteocondrales, dándose de esta forma los autólogos (células derivadas del propio paciente), aloinjertos (cedidos por donantes o los encontrados en bancos de hueso), o sintéticos (matrices de fibrina o ácido hialurónico principalmente) y los trasplantes totales, respectivamente. Si bien los trasplantes totales son un procedimiento eficaz según la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) en el cual los avances y perfeccionamientos en materiales y técnicas quirúrgicas han aumentado enormemente su efectividad, no dejan de ser invasivos y no se encuentran exentos de complicaciones, como la posibilidad de rechazo inmunológico, complicaciones en la herida, infecciones, aparición de trombos, rigidez y en algunos casos dolor continuo y permanente de la articulación, sumado a la escasez de donantes en el caso de aloinjertos (Delgado, 2009), factores que hacen de esta técnica poco viable. Es así como con el ánimo de reducir tales complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes en la reparación total o parcial de tejidos y articulaciones, tras varios años de investigaciones, se vislumbra por fin el potencial terapéutico de las células madre mesenquimales humanas (MSCs).

Las células madre mesenquimales humanas son células multipotentes con morfología fibroblastoide, capacidad de autorenovación y plasticidad a diversos linajes celulares de tipo osteogénico, adipogénico y condrogénico (Freyria &

Mallein, 2012). Se aíslan de médula ósea (MO), cordón umbilical o tejido adiposo (Krampera *et al.*, 2006) de los cuales se han logrado establecer líneas celulares, permitiendo el análisis fenotípico y funcional de cada una de las células en su respectivo linaje. Así mismo, se caracterizan por presentar un perfil positivo de expresión mediante citometría de flujo para marcadores moleculares de superficie como CD73, CD90, CD105, y expresión negativa en marcadores hematopoyéticos como CD34, CD45 (Docheva, 2008), inmunofenotipado, el cual indica el origen de dicha célula, mesenquimal o hematopoyético.

Así pues, las MSCs se convierten en una poderosa herramienta de investigación para la comunidad científica en el desarrollo de nuevas tecnologías, que permitan el mejoramiento definitivo de una lesión a nivel celular, bioquímico y funcional, ofreciendo un potencial único en la aplicación clínica, como fuente ilimitada de células tanto para terapias de trasplante como de regeneración de tejidos en el campo de la medicina regenerativa. Existe un variado grupo de enfermedades en las que tiene cabida el manejo con células madre, como la modulación de reacciones inmunes en colagenopatías, esclerosis múltiple, trasplante de médula ósea, alzheimer, parkinson, regeneración de hueso y cartílago, estas últimas, en las cuales ha presentado resultados satisfactorios por administración directa de este tipo de células, pero es de especial interés, por su alto grado de prevalencia en nuestra población adulta, la osteoartritis (Arévalo, Páez & Rodríguez, 2013)

La osteoartritis (OA), conocida también como artrosis u osteoartrosis, es una enfermedad reumática que afecta a toda una articulación en conjunto, incluyendo el cartílago, el revestimiento de la articulación, el hueso y los ligamentos de personas de mediana a mayor edad, principalmente mujeres (Fuentes, 2008) caracterizada por la destrucción gradual y progresiva del cartílago, debido a factores como la tensión mecánica, alteraciones bio-mecánicas, edad, sexo, predisposiciones genéticas, entre otros, siendo considerada, la principal causa de discapacidad en diversas partes del mundo. Según, el Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CDC) y el Instituto Nacional para la Artritis y las Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel, que forman parte de los Institutos Nacionales de la Salud y la Fundación para la Artritis, aproximadamente 27 millones de adultos en los Estados Unidos presentan osteoartritis. Es de resaltar

que, la mayoría de las personas mayores de 65 años de edad padecen esta enfermedad en al menos una articulación, lo cual hace que esta sea una de las principales causas de discapacidad en Estados Unidos (Dziedzic, 2009).

Ahora bien, la intervención primaria tiene como fin aliviar los síntomas, reducir el dolor y controlar la inflamación sobre la degeneración progresiva del cartílago. Si bien, la OA no tiene cura mediante administración de medicamentos, existen procedimientos quirúrgicos a largo plazo que permiten su regeneración. Entre ellos, la microfractura donde gran parte de los pacientes mejoran, después de realizarse el procedimiento, pero la recuperación es lenta, para actividades intensas en aproximadamente 4 meses, sin embargo, los resultados son mejores en pacientes menores de 40 años sin sobrepeso, donde la lesión del cartílago es reciente (Fuentes, 2008). Considerada por otros autores (Kreuz et al., 2006) la microfractura es una técnica de gran utilidad y resultados favorables en más de 80% de los pacientes donde es empleada.

La artroplastia por abrasión (AA) por ejemplo, es una técnica quirúrgica recomendada para pacientes con bajas demandas funcionales, con mínima deformidad, y un período prolongado de rehabilitación incluso hasta los 6 meses con carga parcial, por el contrario, la técnica de perforación e injerto osteocondral, consiste en implantar una parte saludable para reemplazar una región dañada, tanto el –alo- como el autoinjerto osteocondral están indicados en pacientes con daño al cartílago grado III o IV, localizado y sintomático (Fuentes, 2008). La decisión de usar autoinjerto o aloinjerto usualmente se basa en el tamaño de la lesión. Las ventajas del autoinjerto osteocondral incluyen la reconstitución del cartílago hialino en el sitio de la lesión y un mínimo riesgo de transmisión de enfermedades (Alparslan, 2007).

La terapia con células madre mesenquimales autólogas derivadas de tejido adiposo, ofrece sobre la OA una opción terapéutica prometedora por su carácter poco invasivo, ningún rechazo inmunológico y la posibilidad de diferenciación a distintos linajes celulares, permitiendo la reparación en tejidos u órganos. La regeneración del cartílago hialino de rodilla en la patología de la osteoartritis mediante células madre mesenquimales humanas, es de especial interés, debido

a su alta frecuencia considerada un problema de salud pública y social gracias al desbordado costo económico directo e indirecto que tal patología implica (Fuentes, 2008). Así mismo, cabe resaltar que siendo el cartílago hialino un tejido avascular que no presenta inervación y no tiene la capacidad de regenerarse, es necesario la implementación de técnicas que permitan su regeneración. El deterioro de este tipo de cartílago se encuentra ligado a la pérdida de la capacidad reproductiva de los condrocitos, a la rigidez y al aumento en el contenido de agua dentro de la articulación (Qi & Yan, 2012), estableciendo así, la pérdida de sus características y funcionalidad, conllevando al paciente a una incapacidad total, dicha incapacidad actualmente, podría ser revertida mediante el uso de células madre mesenquimales humanas, pues son capaces de diferenciarse hasta el linaje condrogénico, células de gran importancia que hacen posible la estructuración del cartílago hialino.

La revisión de los datos epidemiológicos propios para esta patología en la región del Cauca, obtenidos de la Secretaría de Salud Departamental del Cauca y de la Clínica La Estancia, revelan una alta incidencia en pacientes por encima de los 55 años y preferentemente de género femenino; factores de riesgo como la edad avanzada, el sobrepeso u obesidad y los fuertes impactos sobre la articulación, son causa del deterioro progresivo del cartílago articular hialino y por ende, de la presencia de esta patología en edades más tempranas.

Con la revisión mediante este estudio, del uso de las células madre mesenquimales como terapia no invasiva, se logró reconocer una alta aplicabilidad en la regeneración de este cartílago avascular, pues son células que no presentan rechazo inmunológico y ofrecen grandes propiedades de proliferación y diferenciación, lo que ha permitido obtener células precursoras para este cartílago, con propiedades histológicas, bioquímicas y funcionales iguales al tejido original.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es de conocimiento, que el mal funcionamiento de una articulación por desgaste o pérdida de su propio tejido es uno de los mayores problemas a los que se enfrenta actualmente la ortopedia, sin contar el alto costo y la gran demanda de la población, principalmente adulta. El desgaste del cartílago articular, conocido como osteoartritis (OA) u artrosis es una enfermedad crónica de tipo degenerativo caracterizada por la destrucción gradual y progresiva del cartílago que recubre la superficie articular de la cadera, hombros, rodilla (Cortés & Choueka, 2007) entre otras, desencadenando inestabilidad articular y pérdida del movimiento.

Por lo anterior, se realiza una búsqueda bibliográfica en bases de datos y revistas de interés particular, sobre la regeneración de cartílago hialino con el uso de células madre mesenquimales humanas, derivadas de tejido adiposo humano, para definir la posible aplicabilidad de este tipo de células en la patología de osteoartritis de rodilla.

El desarrollo de este trabajo que involucra la revisión del uso de células madre como terapia dirigida al tratamiento de patologías crónicas de tipo osteodegenerativas (osteoartritis de rodilla), se espera que proporcione un gran aporte, no solo en el campo de la medicina especialmente en ortopedia, sino en el entendimiento de la biología de las células madre, ofreciendo soluciones innovadoras a esta problemática, teniendo en cuenta su alta incidencia en la sociedad y la baja capacidad de reparación que presenta el cartílago hialino por su avascularidad.

1.1 HIPÓTESIS

Ho: Las Células Madre Mesenquimales (MSC) derivadas de tejido adiposo humano presentan aplicabilidad en la regeneración de cartílago hialino de rodilla según lo reportado en la literatura.

H1: Las Células Madre Mesenquimales (MSC) derivadas de tejido adiposo humano no presentan ninguna aplicabilidad en la regeneración de cartílago hialino de rodilla según lo reportado en la literatura.

2. JUSTIFICACIÓN E IMPACTO CIENTÍFICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad, las enfermedades reumáticas y músculo-esqueléticas están presentes en las consultas médicas en un 25 y 30%, demostrando que su prevalencia va en aumento, siendo la osteoartritis una de las patologías que afecta con mayor frecuencia la calidad de vida de la población, esperando que para el año 2020, más de 579 millones de personas en el mundo, la padezcan.

De acuerdo a estadísticas mundiales, más del 50% de la población mayor de 60 años presenta OA de rodilla con alto impacto económico, pues exhibe un costo directo alrededor del 5% del PIB en los Estados Unidos, sin olvidar que el costo indirecto en la mayoría de las enfermedades crónicas es superior. En 1993, se estableció que el costo-paciente por año en población menor de 65 años con osteoartritis es de 5.293 USD y en mayores de 65 años de 5.704 USD, cifras que hacen que esta patología sea un recargo para el estado pues la hace prácticamente insostenible por el paciente que la padece (Cortés & Choueka, 2007). En Colombia, se estima, que más del 80% de la población mayor de 55 años presenta osteoartritis de rodilla con frecuencia de compromiso del 41%, cifras altamente preocupantes para nuestra población (Delgado, 2009).

Por lo anterior y con base en la revisión bibliográfica, se pretende que el uso de MSCs derivadas de tejido adiposo de cada paciente, se considere el fin terapéutico para la patología de OA.

Según la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) las MSCs se caracterizan por ser multipotentes y con plasticidad hacia diversos linajes celulares, permitiendo la diferenciación hacia condrocitos, los cuales son los únicos componentes celulares del cartílago y los encargados de mantener la matriz cartilaginosa, logrando que el cartílago hialino brinde nuevamente el soporte elástico a la articulación, la absorción de los impactos y la reducción de la fricción, entre otras funciones, dando solución a esta problemática y permitiendo el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Teniendo en cuenta que este tejido no presenta ningún grado de vascularización y no es capaz en el nivel de desgaste de renovarse y que necesita de la ayuda de técnicas invasivas como las que se han estado utilizando hasta el momento como lo son la microfractura, mosaicoplastia, el trasplante de aloinjerto osteocondral (Khan, 2010), para poder ser reparado, pero que gracias a la utilización de MSCs tendría el mismo fin pero sin ser invasiva y sin rechazo inmunológico.

Así mismo, se quiere dar a conocer un poco más de la biología de las células madre, pues es un tema innovador el cual muchos desconocen por el momento y sentar las bases bibliográficas para que futuros estudiantes no solo de la Universidad del Cauca amantes de las Ciencias Biomédicas, puedan apoyarse mediante la información contenida en esta área, para lograr importantes avances en la patología de OA y/o en enfermedades de gran prevalencia en el Cauca, en Colombia y por qué no, en el mundo, en donde el uso de células madre sea parte de la solución.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir sistemáticamente la aplicabilidad de las células madre mesenquimales humanas derivadas de tejido adiposo en la regeneración de cartílago hialino de rodilla con base en estudios preliminares.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la estructura, composición, función e integridad del cartílago articular hialino y su relación con la Osteoartritis, apoyados en revisión bibliográfica.
- Discernir sobre los principales ensayos clínicos publicados que actualmente se desarrollan para la regeneración de cartílago articular hialino, sin el uso de células madre.
- Brindar las bases bibliográficas de otra técnica de regeneración y reparación del cartílago articular hialino mediante la utilización de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano como ayuda en pacientes con osteoartritis.
- Debatir acerca de la aplicabilidad o no en la regeneración de cartílago hialino de rodilla mediante el uso de células madre mesenquimales humanas, apoyada en los últimos estudios reportados en la literatura.

4. MARCO REFERENCIAL

4.1 MARCO TEÓRICO

4.1.1. Estado del arte de las Enfermedades Reumáticas y Musculo-esqueléticas. Las enfermedades reumáticas afectan a huesos, músculos y articulaciones, comprometiendo de manera aguda o crónica las funciones del sistema musculo-esquelético, clasificándose entre las de mayor prevalencia dentro de las patologías crónicas no transmisibles, siendo la primera causa de incapacidad permanente, a pesar de ello es una patología que casi no se tienen en cuenta. El padecimiento de cualquier tipo de enfermedad reumática de mayor prevalencia, entre las que se encuentran: artritis reumatoide, artrosis, fibromialgia, osteoporosis, dolor lumbar y tendinitis (Chaparro, 2010), supone un detrimento en la calidad de vida del paciente que la padece y un alto costo al sistema en el tratamiento de dichas patologías. Este tipo de enfermedad no solo afecta a personas de mayor edad sino a edades productivas, lo que genera un alto porcentaje de incapacidad laboral.

De acuerdo a la OMS, dentro de la patología crónica no transmisible como lo es la artritis, se encuentran la artritis ósea más conocida como osteoartritis, la artritis reumatoide y la gota, las cuales constituyen una importante causa de morbilidad en la población en general (Chaparro, 2010), pero no aumentan la mortalidad a corto plazo, razón por la cual no son tenidas en cuenta como prioridad en los sistemas de salud.

Cifras contundentes revelan el impacto global de las enfermedades reumáticas y musculo-esqueléticas. Se estima que el alrededor del 10% de la población en general, padece algún tipo de enfermedad reumática, constituyéndolas como la primera de diez causas de invalidez total en países como Estados Unidos, Canadá y México.

Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la prevalencia de estas enfermedades reumáticas va en aumento en los Estados Unidos, pues la osteoartritis pasó de 21 millones de adultos a 27 millones de

padecimientos hasta el año 2005, y la gota de 2.1 millones en 1990 a 3 millones de adultos hasta el año 2005, mientras que la artritis reumatoide va en descenso, afectando a 1.3 millones de adultos en el 2005 mientras se encontraba en 2.1 millones de padecimientos. Así, casi 47 millones de Estadounidenses exhiben alguna forma de enfermedad reumática y de estos, 26.900.000 adultos padecen la forma más común de artritis, la Osteoartritis (UHealth, 2005)

En Canadá, las afecciones reumáticas, ocupan el tercer lugar en el grupo de las patologías más costosas, superadas solo por las enfermedades cardiovasculares. En México de acuerdo a estadísticas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), las enfermedades reumáticas se encuentran entre las 10 primeras causas de discapacidad Gómez, 2015, razón por la cual, al menos el 30% de la población (6.7 millones de Mexicanos) por encima de los 50 años, la padecen en forma de Osteoartritis, señalado por el Dr. Román, Vicepresidente de la Fundación para enfermos reumáticos (FUMERAC) Dávila, 2014.

Teniendo en cuenta el conocimiento epidemiológico de las enfermedades reumáticas, en especial la Osteoartritis, los datos a nivel de Latinoamérica son escasos (Gobierno de Chile, 2009), siendo que es la enfermedad reumática más frecuente a nivel mundial, considerada una de las principales fuentes de dolor articular y discapacidad, con afectación de articulaciones de soporte como rodilla y la cadera (Cajigas *et al.*, 2011), de frecuencia en aumento con la edad, siendo mayor en mujeres (53%) que en hombres (33%) (Gómez, Vásquez & Lara, 2008).

Datos reportados por Orozco *et al.*, (2001), Colombia vive actualmente una etapa de transformación en la pirámide poblacional debido al incremento proporcional en el número de ancianos, la cual viene de la mano de patologías inevitables de la tercera edad, de las cuales no se encuentra exenta las enfermedades reumáticas. El incremento poblacional estimado de población mayor de 65 años, se espera que era para 1980 del 5.60%, para el 2000 de 6.80 % y se espera que para el 2025 del 12.80% cifras preocupantes que conllevan a cambios de vida saludables, sin embargo Cardona *et al.*, (2003) estiman que gracias a este incremento poblacional, la segunda causa de discapacidad para la población Colombiana,

sean el sistema osteomuscular y conectivo siendo la artritis (7%) uno de los más frecuentes (Orozco *et al.*, 2001).

4.1.2 Tratamiento convencional. El manejo farmacológico tradicional para la OA no supone el inevitable deterioro del cartílago y de la articulación en conjunto, por el contrario tiene como objetivo aliviar el dolor, pero la posibilidad quirúrgica se encuentra latente cuando los síntomas articulares son un impedimento en el desarrollo de las actividades cotidianas.

Esta posibilidad quirúrgica va ligada a la edad, localización y tamaño de la lesión, y entre ellas se encuentran, la artroplastia por abrasión, microfractura, mosaicoplastia, y diferentes tipos de injertos, sin embargo los resultados clínicos reportados por Ripoll L & De Prado, 2010; Ibarra *et al.*, 2007 y Sevillano, 2015 no son satisfactorios a largo plazo y peor aún no frenan el deterioro del cartílago, ni logran generar un tejido bioquímica, estructural y funcionalmente similar al cartílago articular hialino, de igual manera se pueden presentar eventos como rechazo inmunológico, lesiones adyacentes no previstas, hemorragias, dolor articular permanente, entre otras condiciones clínicas (Ibarra *et al.*, 2007).

Por lo anterior, el cartílago articular hialino continua siendo un reto para la medicina moderna, en especial para la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos, pues es un tejido que no presenta inervación alguna ni forma de regeneración lo que lo hace susceptible a daño permanente cuando sobre este comience el proceso degenerativo.

4.1.3 Opción terapéutica con el uso de MSCs. La consolidación de la medicina regenerativa presenta a las MSCs como la opción terapéutica viable en la regeneración del cartílago articular hialino por su capacidad de dar origen a otros tipos celulares diferentes al mesenquimal, su fácil obtención no solo proveniente de la médula ósea de la cual es complicado su aislamiento y bajo porcentaje (de alrededor de 0.001 es decir, del 0.01%), sino de otras fuentes como el tejido adiposo, el cual según la literatura reporta presencia de alrededor de 5% de células madre (Castro, 2013), de donde es mucho más fácil su obtención y manejo en laboratorio.

La Sociedad Internacional de Terapia Celular en el año 2006 (Arévalo, Páez & Rodríguez, 2013) propone los siguientes criterios para definir las como células madre:

- Ser adherentes al plástico.
- Expresar antígenos CD73, CD90 y CD105, en ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34 y CD45.
- Capacidad de diferenciación *in vitro* hacia distintos linajes celulares. Este último criterio de gran importancia para la obtención *in vitro* de condrocitos, el único componente celular que se encarga de mantener la matriz extracelular del cartílago y por tanto asegura su correcto funcionamiento, razón por la cual este tipo de células son de importancia en la regeneración de este cartílago de una forma menos invasiva, sin posibilidad de rechazo inmunológico y sin efectos adversos.

Las investigaciones pioneras en la regeneración de cartílago articular hialino, se desarrollan actualmente en Japón, (Sampedro, 2013), España (Gobierno de España, 2009) y Cuba (Hernández, 2014) lamentablemente es poco lo que se conoce en Colombia acerca de tan efectiva técnica, la cual podría ser de gran ayuda para miles de pacientes que actualmente padecen la patología de osteoartritis en grados avanzados de lesión tanto de cartílago como de hueso subcondral.

Autores entre otros, como Castro, 2013, Sharstul *et al.*, 2007, Aung *et al.*, 2011, Van Buul *et al.*, 2012 y Fernandes *et al.*, 2013, coinciden en que la utilización de células madre mesenquimales son una técnica efectiva en la regeneración del cartílago articular hialino, razón por la cual se sigue día a día en el entendimiento de la biología de las células madre, logrando avances en enfermedades o patologías de gran impacto para Colombia y el mundo.

4.2 ANTECEDENTES

Desde finales de los años 60's y durante toda la década de los 70's con el estudio del sistema linfo-hematopoyético y la médula ósea, se da inicio a la investigación sobre las que años más tarde llamarían "células madre". (Flores, Montesinos & Mayani, 2006).

A finales del siglo XX y según Ramalho y Willenbring (2007) gracias a la fusión de los conceptos de filogenia y ontogenia por parte del científico Ernest Haeckel y colaboradores, describieron las stammzelle nombre de origen alemán ó stem cell, como células primordiales que se pueden diferenciar en otros tipos celulares y en organismos multicelulares. Según estos investigadores, el término fue utilizado por varios autores con conceptos diferentes, como por ejemplo, por Theodore Boveri en 1892 para definir el estadio intermedio entre el huevo fertilizado y las células germinales comprometidas; por Valentín Haecker, a la célula que por división asimétrica, originaba células tanto mesodérmicas como germinales, pero que finalmente fue extendido por Edmund Wilson bajo la característica de célula precursora de línea germinal. Años más tarde, y sin consenso alguno seguía el debate sobre la presencia o no de una célula madre hematopoyética común, la cual bajo consolidación de investigaciones anteriores, proporcionaron evidencia de un antecesor común, ubicando a este tipo de células como el prototipo de células madre con capacidad de auto-renovación y diferenciación; denotación la cual ha sido utilizado hasta la fecha (Arévalo, Páez & Rodríguez, 2013). Según estos mismos autores, el desarrollo de la primera línea de células madre embrionarias, fue datado en 1998 por la revista *Science*, de la masa celular interna del blastocisto producido por fertilización *in vitro*, caracterizando una célula madre pluripotente (Wobus et al., 1984).

Es así como, este deslumbrante mundo, de las células madre, se da inicio en 1908 en el Congreso de Hematología celebrado en Berlín, donde fue propuesta la existencia de las "Células Madre hematopoyéticas", por el histólogo ruso Alexander Maksimov, quién años más tarde (1924), tras los extensos hallazgos histológicos logra identificar un tipo particular de células en el mesénquima las cuales daban origen a diferentes tipos de células sanguíneas, a las que denominó

“Células Madre Mesenquimales”. Caracterizadas por Friedenstein *et al.*, y designadas de forma diferente, como: Células de Estroma Medular, Unidades Formadoras de Colonias Fibroblastoides, Precursores estromales o simplemente células adultas progenitoras multipotentes.

Pero fue hasta la década de los 60’s donde los investigadores James Edgar y Ernest McCulloch lograron vislumbrar quizás el proceso más importante en la caracterización de una célula madre, la “auto-renovación”, de las células hematopoyéticas desarrollado en ratones. Años más tarde, en la década de los 70’s los trabajos desarrollados en conjunto por Owen *et al.*, y Friedenstein *et al.*, demostraron que las células hematopoyéticas tenían la capacidad de originar tejido óseo, cartilaginoso y conjuntivo tras una pequeña inoculación en las cajas de Petri para cultivo celular, y generar una gran cantidad de células mesenquimales, ratificando así el potencial de diferenciación y proliferación que presentan este tipo de células. Por su parte Friedenstein *et al.*, aislaron células de la médula ósea, y las caracterizaron como células adherentes de morfología fibroblastoide, capaces de diferenciarse a distintos linajes celulares (Mata, Vásquez, Sánchez, 2013). De otro lado, es en 1998 gracias a Thompson *et al.*, los primeros en obtener la línea celular de células madre embrionaria y después de un sin número de investigaciones y hallazgos en el año 2002, se crea la Sociedad Internacional para la Terapia Celular, los encargados de regular aspectos referidos a trasplantes de médula ósea, incluidos la recolección y el procesamiento, así como el correcto aislamiento, cultivo, caracterización y uso de las células madre hematopoyéticas y mesenquimales, entre otras funciones. Y fue así, en el año 2006 donde reguló los criterios de identificación de las células madre mesenquimales en tres (3) apartes (Arévalo, Páez & Rodríguez, 2013).

A continuación, se relacionan más detalladamente los principales acontecimientos que han llevado al avance en el campo de la medicina regenerativa con base en las células madre:

Cuadro 1. Principales aportes en el estudio de las células madre a nivel mundial.

Investigadores	Modelo de Estudio	Contribución
Pittenger <i>et al.</i> , 1999	Humano	Lograron diferenciación de células mesenquimales de hueso, cartílago, tejido adiposo, tejidos conectivos y el estroma de la médula ósea.
Margarita Goodell, 2001		Logra la transformación de una célula madre en una célula sanguínea y la publicación de artículos referidos a plasticidad celular.
Ruhnke <i>et al.</i> , 2002	Ratón	Lograron la diferenciación de células madre embrionarias de blastocisto en linajes neuronales, endoteliales y hepáticos.
Cardoso, González & Ezguerra, 2003	Humano	Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca
Park <i>et al.</i> , 2004	Humano	Generaron neuronas dopaminérgicas a partir de células madre embrionarias.
Zurita <i>et al.</i> , 2005	Humano	Transdiferenciación neuronal con células madre mesenquimales de médula ósea humana
Ueda <i>et al.</i> , 2006	Humano	Regeneración de tejidos periodontales con MSCs y plasma rico en plaquetas, mediante tecnología de ingeniería tisular
Yamanaka, 2012		Premio Nobel en medicina: "Células madre adultas pueden reprogramarse para convertirlas en pluripotentes"
Cruz <i>et al.</i> , 2013	Humano	Impacto del tratamiento de la osteoartritis de la rodilla con células madre adultas

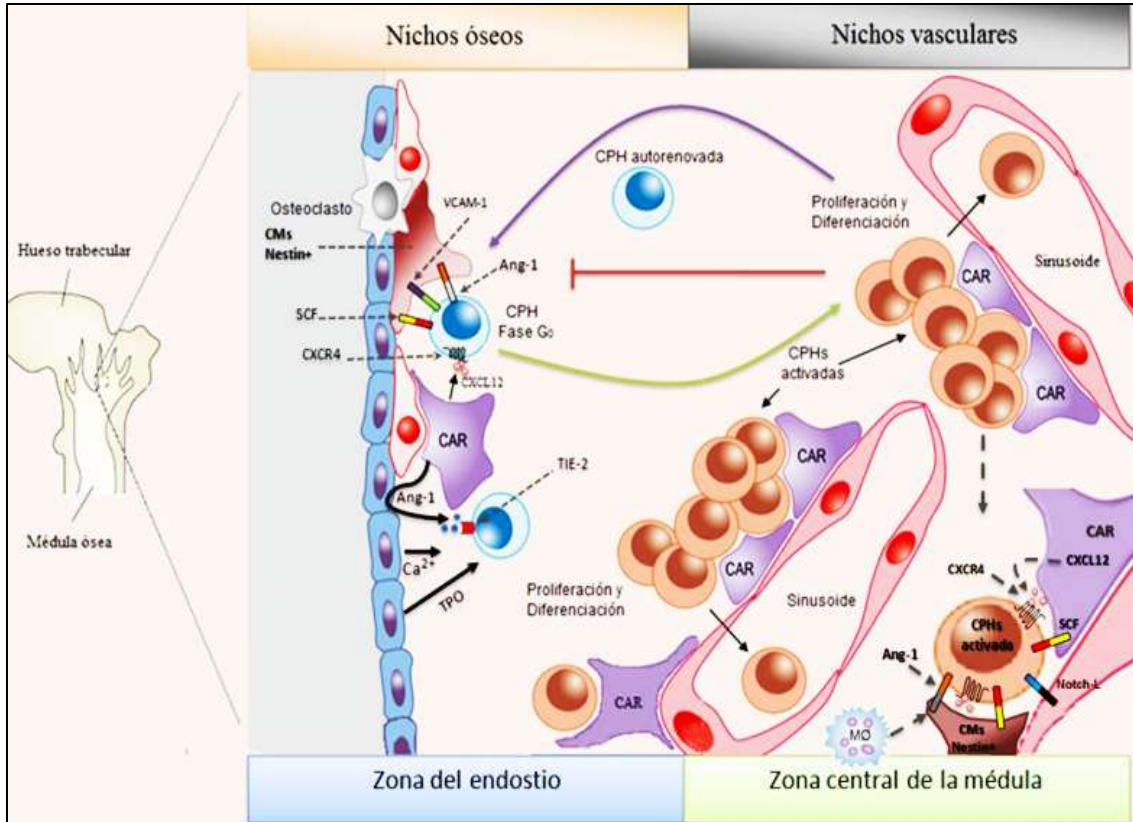
4.3 MARCO CONCEPTUAL

4.3.1 Las células madre

4.3.1.1 Nicho o microambiente celular. Teoría propuesta por Schofield en 1978, la cual manifiesta la regulación de las células madre en función de un microambiente fisiológico, jugando un papel preponderante, la composición celular, la estructura y localización de las células madre que junto con la matriz extracelular y moléculas secretoras (cadherinas e integrinas) logran el proceso de diferenciación y proliferación de las células somáticas en el momento que se crea preciso (Alcaraz, 2008). De acuerdo a esta, las células madre se hallan en un ambiente óptimo y controlado que proporciona un equilibrio entre el estado indiferenciado y/o quiescente, es decir, fase de reposo del ciclo celular más conocida como G_0 en la que los nichos mantienen a las células somáticas en un estado inhibitorio gracias al factor de crecimiento transformante $-\beta$ (TGF β) y a miembros de la familia de la proteína morfogenética del hueso BMP (Li & Xie, 2005) y su capacidad de proliferación y/o diferenciación, es decir, este precisa la forma de dividirse y el destino de las células hijas (Collado, 2006).

Actualmente, se ha logrado identificar y caracterizar entre otros, el nicho de las células madres epidérmicas, el cual se encuentra alojado en la región bulbar del folículo piloso (Fuchs, Tumber & Guasch, 2004) y el nicho de las células madre hematopoyéticas situado en el estroma de la médula ósea (Amurrio, 1995). (Ver Figura 1.)

Figura 1. Nichos en la Médula ósea



Las células progenitoras hematopoyéticas, se ubican en compartimentos especializados de la médula ósea, denominados nichos: 1). Nichos óseos: próximos al hueso y 2). Nichos vasculares: próximos al endotelio perivascular (conformados por células endoteliales y mesenquimáticas, cerca de los sinusoides que permite la salida a la circulación de las células maduras), donde se regulan los procesos de autorrenovación (nicho óseo), proliferación y diferenciación (nicho vascular) de las CPHs; así mismo, estas CPHs son reclutadas a los nichos a través de la presencia en su superficie del receptor de quimiocinas CXCR4 en el nicho óseo y en nicho vascular por medio de moléculas CAR. La autorrenovación está en estrecha relación con el número de divisiones que han sufrido las CPHs, se estima que estas células entran en división celular una vez al mes; estos intervalos de reposo o latencia también son regulados en los nichos a través de moléculas esenciales en este proceso, como lo son el factor de crecimiento transformante (TGFβ-1), mientras que la Angiopoietina-1 es expresada en los osteoblastos y en células mesenquimáticas, promoviendo una fuerte adhesión al nicho y manteniendo a las CPHs en fase quiescente (G₀).

Fuente: Salmen et al., 2013

4.3.1.2 Concepto y definición de célula madre. Las células madre o también conocidas como células troncales, son definidas como aquellas células no diferenciadas con capacidad de auto-renovación dada por la actividad de la telomerasa, y diferenciación, bajo determinadas condiciones y estímulos que permiten la diferenciación hacia distintos linajes celulares o con capacidad para generar un organismo completo (Ranera, 2013).

Se caracterizan por presentar distintos patrones de división celular, los cuales darán origen a células especializadas tanto de órganos como de tejidos. Pueden exhibir una división celular simétrica la cual va a generar dos células madre hijas idénticas a su progenitora, quienes pueden transformarse o no por distintas vías, o bien, siguen los programas de diferenciación o mantienen su potencial como célula madre, por el contrario, parece ser que las células madre se encuentran reguladas por un mecanismo de división asimétrica en la cual se da origen a una copia de sí misma, y otra que da cuenta del resto del programa de diferenciación, lo que permite la obtención de células en distintos linajes (Lodish, 2006).

Se ha logrado determinar células de característica similar a las células troncales, de distintos orígenes, entre ellos, de origen embrionario, germinal, las derivadas de teratocarcinomas y las procedentes de tejidos somáticos aisladas principalmente de individuos adultos (Bernard, 1994).

Este tipo de células presentan un sinnúmero de aplicaciones no solo en el campo de la medicina-biomedicina sino también en áreas como la medicina regenerativa, terapia celular e ingeniería tisular. Teniendo en cuenta que la gran mayoría de las enfermedades actúan a nivel celular se dificulta el normal desarrollo y funcionamiento de las células, lo que conlleva en muchos casos a la destrucción de tejidos o su apoptosis. Por tal motivo, es de esperar que con este tipo de células por su carácter multipotencial y su marcado nivel de diferenciación permita obtener células especializadas que logren la total mejoría a nivel de la lesión. Actualmente, se investiga el uso de las células madre en enfermedades de gran impacto para el paciente como lo son el Alzheimer, Parkinson, Diabetes Mellitus, Artrosis, Osteoartritis, entre otras.

4.3.1.3 Clasificación. Se pueden clasificar en dos grandes grupos, dependiendo de su origen, en células madre embrionarias (CME) o células madre somáticas o adultas (CMA) y con base en su grado de potencialidad.

Clasificación según su origen: Las células madre se clasifican según su origen en:

- Células madres embrionarias (ES cells, del inglés *Embryonic Stem Cells*): fueron aisladas de la masa celular interna (ICM, del inglés *Inner Cell Mass*) del blastocisto de ratón por primera vez en 1998 (Thomson, 1998). Derivan esencialmente de embriones de menos de tres (3) días en el caso de ratones y menos de siete (7) en humanos. Tienen capacidad de división asimétrica ilimitada y son catalogadas como células pluripotentes, pues son capaces de dar origen a diferentes células del cuerpo, de cualquier linaje celular. Así mismo, su diferenciación y proliferación puede ser inducida bajo condiciones *in vitro* (Arias & Felmer, 2010).
- Células madres germinales (EGC, del inglés *Embryonic Germ Cells*): se originan en las crestas gonadales del embrión y son las precursoras de los gametos (Arias & Felmer, 2010). Son células pluripotentes que pueden diferenciarse a cuerpos embrioides, pero formar teratomas *in vivo* (Alcaraz, 2008).
- Células madre de carcinoma embrionario (ECC, del inglés *Embryonic Carcinoma Cells*): localizadas en las gónadas del embrión en forma de tumoración. Derivan de células germinales, son pluripotentes y por lo tanto conservan su capacidad de dar origen a células de las tres líneas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo (Bernard, 1994).
- Células madres adultas: son pequeñas poblaciones celulares indiferenciadas que se encuentran en la mayoría de los tejidos de individuos adultos, contribuyen no solo a la formación de tejidos y órganos, sino al mantenimiento y renovación celular.

Se han descrito en una variada cantidad de tejidos, entre ellos, tejido adiposo, médula ósea, piel e hígado (Collado, 2006). Pero debido a su gran potencial de diferenciación, plasticidad, obtención, cultivo y su alto grado de desarrollo *in vitro*, las células madre derivadas de médula ósea son las que exhiben un mayor interés. En esta población celular se lleva a cabo el fenómeno de transdiferenciación, las cuales son capaces de dar origen a células de otro tipo de tejido diferente del que proceden gracias al microambiente que las rodea (Alcaraz, 2008).

Clasificación según su grado de potencialidad: Las células madre o células troncales de acuerdo a su grado de potencialidad son capaces de dar origen a células en distintos linajes celulares, por ende se clasifican en:

- Totipotenciales: son células con capacidad para formar un organismo completo, pues incluye la producción de células somáticas, germinales y extraembrionarias (Arias & Felmer, 2009). La célula madre por excelencia con capacidad totipotencial, es el cigoto y las descendientes de las dos primeras divisiones celulares (Mata, Vázquez & Sánchez, 2013).
- Pluripotenciales: aproximadamente, al cuarto día de división celular, las células totipotenciales comienzan el proceso de diferenciación dando lugar al blastocisto y a la masa celular interna de las cuales las células pueden diferenciarse hacia linajes celulares como el ectodermo, mesodermo o endodermo, es decir, pueden generar todas las células del cuerpo, pero no a las células de la placenta, impidiendo la conformación de un organismo completo. La clase de células más estudiadas de este tipo son las células madre embrionarias (Mata, Vázquez & Sánchez, 2013).
- Multipotenciales: son células que poseen una capacidad limitada de diferenciación, por lo tanto, pueden dar origen a células de un órgano específico en el embrión y/o en el organismo adulto, es decir, solo dan origen a células de su mismo linaje embrionario (Arias & Felmer, 2009).
- Unipotenciales: son células que solo logran diferenciarse en un tipo de células

4.3.1.4 Características

- Autorrenovación: Proceso referido a la ruta biológica y a los mecanismos por medio de los cuales se conservan las células troncales en estado indiferenciado (García, 2012). El aumento en el número de células madre o proliferación se encuentra estrechamente relacionado con la capacidad de autorrenovación de cada célula, en la cual se genera un nuevo linaje celular por medio de división clonal, es decir, se obtienen células con características morfológicas y funcionales idénticas a su progenitor (Reina, Lara & Clavijo, 2007).

Se han identificado mecanismos moleculares de señalización reguladores no solo del proceso de autorrenovación, sino también de la proliferación y diferenciación de las células madre, entre ellos se encuentran la vía Hedgehog (Hh), Notch y Wingless (Wnt) y proteínas relacionadas como las BMPs (proteínas morfogenéticas del hueso), entre otros factores que inhiben o activan la expresión de ciertos genes, reguladores de este proceso (Reina, Lara & Clavijo, 2007).

- Plasticidad y diferenciación celular. La plasticidad celular alude a la capacidad de una célula madre somática de un tejido específico del individuo adulto, para generar un tipo celular especializado diferente a su origen embrionario en condiciones óptimas de cultivo *in vitro*. (Ver Figura 2.)

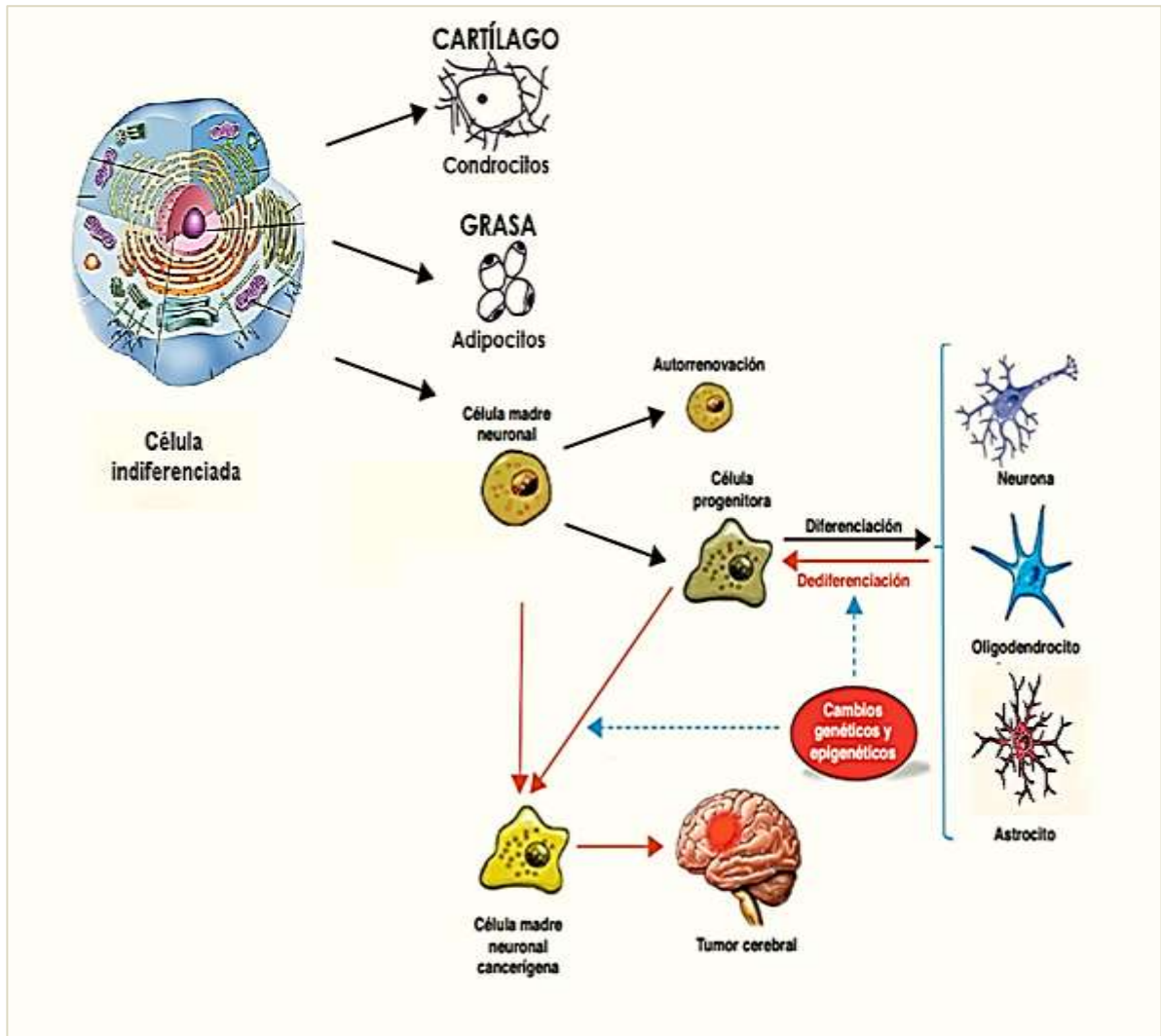
Actualmente no se encuentra esclarecido como se lleva a cabo este proceso.

4.3.1.5 Células madre pluripotentes

- Células madre mesenquimales: Gracias al gran potencial de plasticidad, obtención, cultivo y la alta tasa de diferenciación que exhiben *in vitro* las células madre en conjunto, la médula ósea se convierte en un tejido de potencial interés. En esta no solo se encuentran células madre hematopoyéticas encargadas de ser las precursoras de las células sanguíneas, sino que se encuentran un grupo de células de interés particular en el estroma,

denominadas células madre mesenquimales, debido a su origen embrionario derivado de la línea celular mesodérmica del embrión (Shah, 2011).

Figura 2. Tipos de diferenciación celular.



Fuente: Adaptado de Rojas & Castillo, 2012.

La transformación morfológica y fisiológica de una célula indiferenciada, a otro tipo de célula, tejido u órgano, constituye el proceso de diferenciación celular, mediado por estímulos y la consecuente activación y represión de miles de genes, pudiéndose obtener neuronas, adipocitos, condrocitos, entre otras líneas celulares. Así mismo, una vez se encuentran en total diferenciación, es posible que esta misma célula retorne a un estado menos diferenciado dentro de su mismo linaje, permitiendo a la célula volver a proliferar, asegurando así una descendencia que pueda volver a rediferenciarse con el fin de sustituir células dañadas o perdidas.

Fuente: Gámez, 2013

Las células madre mesenquimales son células multipotentes con capacidad de diferenciación a componentes celulares derivados de linaje mesodérmico pero igualmente bajo estrictas condiciones de cultivo, diferenciadas a los restantes linajes. Fueron identificadas por primera vez por Friedenstein *et al* en 1996. (Macías *et al.*, 2010).

Debido a su carácter multipotencial, son idóneas para terapias de vanguardia, pues han demostrado ser capaces de regenerar lesiones de tejidos a nivel de cartílago, hueso y miocardio, entre otras. Al mismo tiempo, se avanza en la identificación de los roles biológicos de dichas células en patologías neurodegenerativas como el Parkinson y Alzheimer y osteodegenerativas como la osteoartritis de rodilla principalmente, entre otras enfermedades. (Alcaraz, 2008).

Este tipo de células no sólo se encuentran en la médula ósea, sino que pueden ser aislados de tejido adiposo, sangre, pulmón, pulpa dental, córnea, entre otras fuentes (Alcaraz, 2008).

Tejido adiposo: Variedad especializada de tejido conjuntivo, conformado por células llamadas adipocitos o células adiposas con función principal, el almacenamiento de grasas o lípidos como fuente primaria de reserva de energía química de cualquier organismo animal (Arenas, 2010). Es una de las principales fuentes de obtención fácil y relativamente económica de células madre mesenquimales con alto grado de diferenciación hacia distintos linajes celulares.

Este tejido en particular, supone una fuente alternativa de células madre gracias a su capacidad de producir al menos cinco veces más unidades formadoras de colonias (UFC) que la médula ósea, es decir, tan solo una sola célula es capaz de clonarse hasta formar toda una colonia de células idénticas (Comunidades de las Bruselas, 2003), razón por la cual se convierte este tejido en una opción prometedora para el tratamiento de enfermedades que desafían actualmente la ciencia, o como estrategia en la reparación o regeneración tisular. Entre las aplicaciones que se atribuyen a las células madre derivadas

de tejido adiposo se encuentran, la lipodistrofia, diabetes tipo II, infarto de miocardio, parkinson, esclerosis múltiple, alzheimer (Castro, 2013) y patologías osteodegenerativas como la osteoartritis encaminada a la regeneración de cartílago articular hialino de rodilla.

- Células madre pluripotentes inducidas (iPs). Tipo de células que al igual que las células madre embrionarias, pueden diferenciarse a todos los tipos de células adultas, a partir de células somáticas completamente diferenciadas o bien pueden ser reprogramadas a un estado similar al embrionario (Takahashi & Yamanaka, 2006).

Estos autores, con base en la sobre-expresión de fibroblastos diferenciados, lograron identificar cuatro factores de transcripción los cuales tan solo con su expresión lograron des-diferenciarlas y generar células pluripotentes a partir de células somáticas de ratón, procedimiento que ha sido reproducido en murinos y hace poco en fibroblastos humanos (Takahashi & Yamanaka, 2006).

Este tipo de tecnología no sólo ha creado una nueva dirección en el campo de la investigación con células madre, sino que ha generado un parte de tranquilidad tanto en la comunidad científica como en la sociedad en general, al no requerir los tejidos embrionarios para lograr células pluripotenciales, obteniendo avances cada día más sorprendentes.

4.3.2 Osteoartritis de rodilla. Proceso degenerativo del cartílago hialino de rodilla, caracterizado por la destrucción gradual y progresiva de los componentes adjuntos, debido a tensiones mecánicas y/o alteraciones o factores como sexo, edad, obesidad, entre otros (Cajigas *et al.*, 2011).

Los daños condrales u osteocondrales generados sobre el cartílago articular y el hueso subcondral adyacente, propenden a evolucionar en el tiempo hacia procesos degenerativos como último fin, la sustitución total de la articulación por una prótesis.

Este tipo de lesión se produce bajo tres grados de alteración (Cajigas *et. al*, 2011):

- Alteraciones de las células y matriz extracelular, sin daños macroscópicos de la superficie articular
- Lesión macroscópica del cartílago articular pero sin lesión sobre hueso subcondral
- Lesión macroscópica tanto del cartílago articular como del hueso subcondral

El diagnóstico de osteoartritis de rodilla, tiene como base cuestionarios como, el Oxford Knee Score y el KSS (Knee Society Score) los cuales consideran variables como el dolor, grado de movilidad, función de la articulación y efecto de realización de actividades cotidianas (Feliu, Vidal & Conesa, 2010) y la clasificación dada tanto por el ICRS (Sociedad Internacional para la reparación del cartílago) el cual describe el grado de lesión condral (Mahiques, 2008) como por la de Outerbridge, al igual que pruebas de ayuda diagnóstica como rayos X de rodillas comparativas y resonancia magnética nuclear, entre otras.

Hasta el momento existe tratamiento farmacológico de administración oral e intra-articular de osteoartritis de rodilla en grados de lesión pequeñas, pero cuando existe un alto grado de deterioro, comprometido el cartílago articular y el hueso subcondral, la única posibilidad de regeneración y nueva movilidad son las técnicas quirúrgicas invasivas y en un caso extremo, el reemplazo articular. Entre las técnicas quirúrgicas se encuentran:

4.3.3 Técnicas de reparación

- Desbridamiento artroscópico: proceso quirúrgico que incluye entre otros, lavado articular, extirpación de cuerpos libres y de superficies subcondrales inestables, menisectomías parciales (eliminación o corrección del menisco lesionado para evitar inestabilidad articular generada por el atrapamiento de partes del menisco entre la tibia y el fémur) (Ripoll & Del Prado, 2010) y sinovectomías limitadas (eliminación de una sinovial con elementos inflamatorios con hipertrofia e infiltrado celular) (Alberto *et al.*, 2000) y en algunos casos, perforaciones en el área de lesión para la obtención de tejido fibrocartilaginoso.

- Artroplastia por abrasión: técnica de perforación mediante instrumento motorizado (Aguja Kirschner) sobre áreas de lesión que presentan ausencia de cartílago articular, promoviendo la formación de un fibrocartílago con similares funciones al cartílago articular normal (Sevillano, 2002).
- Microfracturas del hueso subcondral: conjunto de punzones en diferentes angulaciones sobre superficie articular que origina sangrado y adherencia de hematoma sobre la lesión y posterior formación de fibrocartílago, sin generación de calor evitando lesión al lecho óseo (Sevillano, 2002).

4.3.4 Técnicas de regeneración. Bioingeniería en la regeneración del cartílago con trasplante de condrocitos

4.3.5 Técnicas de sustitución

- Mosaicoplastia o autoinjerto osteocondral: trasplante de pequeños cilindros osteocondrales autólogos de una zona de baja carga al sitio de lesión. Su forma de implantación se asemeja a la de un mosaico siendo capaz de rellenar entre un 60 a un 80% la superficie de lesión (Mahiques, 2008).
- Aloinjertos osteocondrales: técnica de utilidad en áreas de lesión grandes sin traumatismo alguno del donante por su fácil obtención en un banco de hueso, en la que están disponibles la extremidad proximal del fémur y de la tibia permitiendo combinaciones en el sitio de lesión (Laguna, 2014).
- Injerto óseo transcondilar: tiene como principal objetivo preservar el cartílago articular mediante la sustitución del hueso necrosado por uno sano (Ripoll & De Prado, 2010).
- Injerto de cilindros sintéticos y biológicos: son una alternativa de sustitución muy interesante, para lesiones condrales u osteocondrales menores a los 3cm y profundidad máxima de 18 mm. Son insertados en el hueso subcondral proporcionando una matriz estable permitiendo la reabsorción de este y el llenado del defecto, logrando la obtención de un fibrocartílago. (Reverté, 2010).

Entre los *scaffolds* o andamiajes biológicos se encuentran los de colágeno, ácido hialurónico, agarosa, quitosano, alginato entre otros y los sintéticos, los compuestos por ácido poliláctico, ácido poliglicólico y el copolímero poliláctico-glicólico (Reverté, 2010).

4.3.6 Células madre en medicina regenerativa e ingeniería tisular. Con el fin de impedir el avance del proceso degenerativo de toda una articulación en conjunto, como la rodilla, se han desarrollado en estos últimos tiempos técnicas de regeneración celular con el fin de lograr un tejido de estructura, composición y funcionalidad similar o igual al cartílago articular hialino, mediante la utilización de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, quienes han mostrado nuevos avances en la consecución de patologías de importancia para nuestra sociedad como la osteoartritis, entre otras enfermedades de gran significancia, gracias a su capacidad multipotencial.

La medicina regenerativa es un área que incluye la ingeniería tisular enmarcadas dentro de la gran disciplina conocida como Bioingeniería. Este campo interdisciplinario como lo es la medicina regenerativa, tiene como fin la reposición o regeneración de células de tejidos u órganos dañados estructural y funcionalmente (Carreón, 2013), mediante la incorporación de tecnología de punta y de la mano con la ingeniería tisular, para el desarrollo de biomateriales, conjugados con células y moléculas biológicamente activas que permitan la generación de *scaffolds* principalmente útiles en la regeneración de grandes lesiones (INBIB, 2013).

Actualmente, mediante la utilización de las células madre mesenquimales humanas, se han logrado investigaciones concluyentes, como por ejemplo la formación de cartílago de rodilla en cabra por Murphy *et al.*, (2000); utilización de MSC para promover la angiogénesis, logrando la recuperación del flujo sanguíneo gracias a Heil *et al.*, (2004); terapia de infartos al miocardio, obteniendo la funcionalidad del área afectada (Pittenger, 2004); tratamiento de lesiones del cartílago articular con terapia celular, (Fuentes *et al.*, 2007) entre otras aplicaciones.

5. MARCO METODOLÓGICO

Con el objetivo de describir sistemáticamente la aplicabilidad de las células madre mesenquimales humanas derivadas de tejido adiposo en la regeneración de cartílago hialino de rodilla, se efectuó una búsqueda en bases de datos electrónicas, libros y revistas de reconocimiento mundial de interés particular, algunos de los documentos consultados se relacionan en el siguiente cuadro.

Cuadro 2. Referencias web de los documentos consultados.

Publicación	Dirección web
PubFacts	www.pubfacts.com
PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Scielo	www.scielo.cl
Science Direct	www.sciencedirect.com
Revista Colombiana de Reumatología	www.journals.elsevier.com/revista-colombiana-de-reumatologia/
Biomédica: Revista Instituto Nacional de Salud	www.revistabiomedica.org/
Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia	www.revhematologia.sld.cu/

La revisión abarcó artículos publicados, revisiones bibliográficas, monografías y tesis en español y en inglés. Como estrategia de búsqueda, se utilizaron términos en inglés definidos como “Stem cell”, “Mesenchymal stem cells”, “Regenerative Medicine”, “Osteoarthritis and cartilage” e igualmente en combinación; esta terminología fue aplicada también en español.

Considerando que no existen estadísticas de esta patología para Popayán, se decidió tomar como fuentes los datos de la Secretaria de Salud del Cauca y la Clínica La Estancia, no así con el Hospital Universitario San José de Popayán, pues hasta la fecha no se ha recibido notificación alguna del permiso por parte de la Oficina Ético Legal de dicha entidad. (Ver Anexo1.)

En la Secretaria de Salud del Departamento del Cauca, se logró el manejo de la Plataforma Estadística, a través de la página de internet www.saludcauca.gov.co, del Área de Sistema Integrado de Información, la cual hace parte del Plan de desarrollo Departamental 2012-2015, que tiene como objetivo estructurar el sistema de información para la Salud en el Cauca, con el propósito de disponer de bases de datos actualizadas, para la vigilancia y control, con eficacia y oportunidad. Debe tenerse en cuenta que los datos obtenidos de esta entidad, son reportes emitidos por las EPS e IPS de Popayán, de los años 2013, 2014 y primer trimestre del 2015, revelando para el análisis variables como el rango de edad, el género y el código CIE-10. Con base en la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, en su décima versión (CIE-10), actualización realizada y traducida por el Centro Colaborador Mexicano (CEMECE) para la Familia de Clasificaciones Internacionales de la OMS (WHOFIC), se analizó en gran medida el capítulo XIII, titulado Enfermedades del Sistema Osteomuscular y del tejido conjuntivo, el cual agrupa enfermedades por códigos, desde el M00 hasta el M99. Para el análisis de la patología de Osteoartritis de rodilla, se vincularon a estudio los siguientes códigos:

Cuadro 3. Códigos CIE-10

M15-M19 Poliartrosis:

M15.0	Osteoartrosis primaria generalizada
M15.4	(Osteo)artrosis erosiva
M17.0	Gonartrosis primaria bilateral
M17.1	Otras gonartrosis primarias
M17.2	Gonartrosis postraumática bilateral
M17.3	Otras gonartrosis postraumáticas
M17.4	Otras gonartrosis secundarias bilaterales
M17.5	Otras gonartrosis secundarias
M17.9	Gonartrosis No especificadas

M20-M25 Otros trastornos articulares:

M23.0	Menisco quístico
M24.1	Otros trastornos del cartílago articular

Del M89.0 se tuvo en cuenta el subcapítulo M89.4 referente a Osteoartropatías hipertróficas y finalmente el M94.0 clasificada como Otros trastornos del Cartílago, incluyendo a M94.8 y M 94.9 de otros trastornos especificados del cartílago y trastorno del cartílago no especificado, respectivamente.

Teniendo en cuenta los anteriores códigos, se filtró la información de la plataforma de la Secretaría de Salud del Departamento del Cauca, del archivo Estadísticas de Morbilidad en el Municipio de Popayán.

Gracias al Área de Estadística y Archivo de la Clínica la Estancia S.A, encabezado por el Estadístico Fabián Ramírez, se obtuvo acceso a las historias clínicas de pacientes, desde el año 2000 hasta el 15 de Septiembre de 2015, las cuales fueron revisadas y clasificadas de acuerdo a variables como los parámetros antropométricos (edad y género), alteraciones biomecánicas, tiempo de evolución de la patología y tipo de intervención.

Para tal efecto se hizo uso de dos sistemas informáticos pertenecientes a la Clínica, denominados HosVital y Docunet Web versión 3.11.11. El sistema informático Docunet fue utilizado para la búsqueda de historias clínicas desde el año 2000 hasta el 11 de Junio del 2011 periodo en el cual la Clínica la Estancia S.A pasó de ser nivel 3 a 3-4 en atención médica, y de esta fecha en adelante, se hizo uso del programa HosVital.

Los datos arrojados de la Secretaría de Salud y de la Clínica La Estancia, fueron ingresados al programa IBM SPSS Statistics 22 como variables nominales de carácter cualitativo, las cuales solo permitieron un análisis descriptivo.

Con el fin de visualizar la viabilidad de las distintas técnicas quirúrgicas que se desarrollan para la reparación del cartílago articular hialino y con el objetivo de mostrar una nueva fuente de células para su regeneración, sin la posibilidad de rechazo inmunológico y sin ser invasiva, se llevó a cabo la revisión bibliográfica desde el año 2000 hasta la fecha teniendo como base PubFacts (Scientific Publication Data Journals), a través de su página de internet www.pubfacts.com/journals, y dentro de esta, la búsqueda en revistas y journals

como, la Revista Cubana de Reumatología, Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología, Osteoarthritis and Cartilage, Revista Colombiana de Reumatología, American Journal of Sports Medicine, American Journal of Surgery, Arthritis and Rheumatism, Arthritis care and Research, Arthritis research and therapy, Arthroscopy, Asian Journal of Surgery, British Journal of Sports Medicine, Biomédica: Revista Instituto Nacional de Salud, Clinical Rheumatology, International Journal of Advances in Rheumatology, International Journal of Rheumatology, The Knee Journal, Journal of Arthroplasty y así mismo, la búsqueda en bases de datos como PubMed, Scielo, Science Direct, NCBI, entre otras fuentes. Tal revisión incluyó, artículos científicos, reviews, monografías y tesis doctorales en inglés y español. Como estrategia de búsqueda, los descriptores empleados fueron en inglés definidos como “osteoarthritis”, “treatments for osteoarthritis”, “arthroscopy”, “Regenerative Medicine”, “Osteoarthritis and cartilage”, “surgical treatments for osteoarthritis” y en combinación; esta terminología fue aplicada también en español.

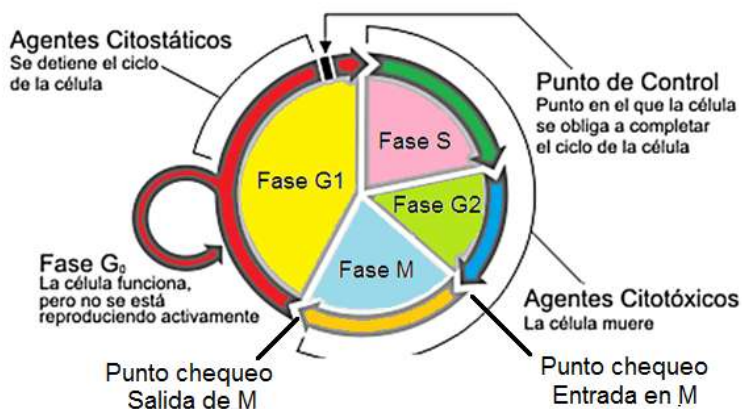
Durante la búsqueda bibliográfica se encontraron gran cantidad de artículos, pero de acuerdo a los criterios de búsqueda de inclusión y exclusión de la presente investigación, con fecha de publicación desde el año 2000 hasta el 2015, tomando información recopilada solo en artículos científicos y reseñas, y solo artículos referentes a procedimientos quirúrgicos empleados para la regeneración del cartílago articular hialino de rodilla, excluyendo tesis investigativas, se obtuvieron finalmente 8 documentos de 16.

6. GENERALIDADES

6.1 EL CICLO CELULAR Y LAS CÉLULAS MADRE

La fusión del espermatozoide con el ovocito da origen a una nueva célula denominada “cigoto”, gracias al coordinado desarrollo del ciclo celular, el cual culmina con la mitosis, donde se divide la cromatina duplicada, de modo tal que cada célula hija obtiene una copia del material genético, Su final da cabida a un nuevo ciclo en G1 o puede que la célula entre en fase Go que corresponde a un estado de reposo especial, característico de algunas células, en el cual puede permanecer por días, meses e incluso años, como ocurre con las células madre, que pueden permanecer en estado indiferenciado por largos periodos de tiempo, bajo ciertas condiciones (Yu *et al.*, 2007), hasta que necesiten ser utilizadas por el organismo, como por ejemplo con función reparadora de algún tejido. Los puntos de chequeo actúan en un lugar crucial del ciclo celular, es decir, entre el final de una etapa y el inicio de la siguiente; el primero de ellos se encuentra antes del final de la G1, el segundo en el final de la G2 y el tercer punto de chequeo en la Fase M, entre la Metafase y la Anafase (Núñez & Escalona, 2012). En estos puntos de control se examina el estado nutricional, la masa celular, procesos de crecimiento, estado del ADN y de las partículas, entre otros elementos necesarios para un ciclo celular típico normal (Lomanto *et al.*, 2003) (Ver Figura 3.)

Figura 3. Ciclo celular de una célula eucariota típica.



Fuente: Modificado de Tortoledo, 2003

Las múltiples divisiones celulares de una célula animal, llevadas a cabo durante la mitosis, originan un grupo de células embrionarias llamadas células madre, las cuales, son capaces de proliferar, diferenciarse y especializarse, dando pauta a la formación de las diferentes capas embrionarias, como lo son el mesodermo, endodermo y ectodermo, encargados de dar origen a los distintos tejidos y órganos de un nuevo individuo, proceso conocido como diferenciación celular.

El proceso de diferenciación de una célula animal, implica la reprogramación genética de la célula madre, más que la activación y represión de miles de genes gracias a los factores de transcripción (Lodish, 2006). Este proceso se encuentra altamente regulado, en el que es indispensable una señal de diferenciación, la cual puede ser desde una señal de proliferación, quiescencia, inhibidora de la diferenciación hasta una señal de supervivencia, las cuales va a depender de señales extracelulares tan simples de tipo solubles, hasta la interacción de la matriz extracelular (MEC) e interacción célula-célula. (Park *et al.*, 2008).

6.2 SEÑALES MEDIAN PROCESOS DE DIFERENCIACIÓN Y AUTORRENOVACIÓN

El conjunto de todas estas señales es lo que constituye el microambiente especializado de una determinada CM (célula madre), denominado nicho. En el nicho adecuado, las CM son capaces de autorrenovarse; fuera de él, se diferencian o mueren. Por tanto, las características del nicho fisiológico son dominantes y controlan el equilibrio proliferación-quiescencia-diferenciación, así como determinantes de la «expresión» de potencial que se le permite a esa CM en dicha localización anatómica (Bernard, 2004). En conjunto, estas señales inician vías o cascadas de señalización intracelular, ya sea por medio de un receptor de membrana o de un receptor citoplasmático, logrando la activación de los factores de transcripción. Así pues, si la señal o ligando es de naturaleza liposoluble podrá atravesar la membrana plasmática sin mucha dificultad e interactuar con sus receptores intracelulares. La interacción entonces, posibilitará la activación del receptor y la posterior regulación de la expresión génica de un grupo determinado de genes. A estos receptores se les denomina Receptores Nucleares o Receptores Intracelulares. Por el contrario, si la señal es de naturaleza

hidrosoluble, dado que no podrá atravesar la membrana plasmática, necesitará de la existencia de receptores asociados a esta. La activación del receptor por el ligando promueve, en la mayoría de los casos, la formación de moléculas transductoras de la señal que reciben el nombre de Segundos Mensajeros y se les denomina, Receptores de Membrana Plasmática (Martínez, 1991).

En este sentido, el proceso de diferenciación celular, y en especial el de las CM, depende de la expresión de un patrón específico de genes, el cual se encuentra determinado por el perfil de factores de transcripción expresados en este tipo celular. Así, factores de transcripción como el Oct4, el SoX2 y el Nanog, se encuentran implicados en el mantenimiento del estado indiferenciado de una CM. Por un lado, la interacción del Oct4 junto con el SoX2, son el factor necesario para la reprogramación de células adultas en pluripotentes, así como el mantenimiento de la capacidad de pluripotencia y autorrenovación de las células madre (Okita, Ichisaka & Yamanaka, 2007). De otro lado, la actividad biológica de Oct4 depende en gran medida de sus niveles de expresión. Así, una reducción de Oct4 en las CM, conduce a la inducción de marcadores de diferenciación hacia mesodermo y endodermo, mientras que niveles altos de Oct4 inducen marcadores solo de endodermo (Jaenisch & Young, 2008). Finalmente, la sobreexpresión del Nanog, aumenta la capacidad de autorrenovación y del mantenimiento de un estado indiferenciado de la célula. Consistentemente células madres deficientes en Nanog, se diferencian hacia endodermo (Boyer *et al.*, 2005) y una reducción de la expresión del factor SoX2, conduce a la pérdida del estado pluripotente (Yu *et al.*, 2005).

6.3 EL ESTADO DE PLURIPOTENCIA, CLAVE EN INVESTIGACIÓN

Estos estados de pluripotencia, es lo que ha llevado a las células madre a los más altos estándares de investigación, en especial en la Ingeniería de tejidos y/o Medicina Regenerativa, la cual no es más sino el uso de células vivas, la manipulación del entorno extracelular, la creación de sustitutos biológicos y su consecuente implantación en el organismo, con el objetivo de reparar, reemplazar, mantener o mejorar la función de un determinado órgano o tejido (Falke & Atala, 2000).

De este modo, las CM o células troncales (del inglés *stem cell*) son definidas como un tipo de células con capacidad de dividirse asimétricamente, dando lugar a dos células hijas, una con las mismas capacidades que la original y la otra con la capacidad de poder diferenciarse hacia distintas estirpes celulares, si las condiciones así lo permiten. Igualmente se encuentran clasificadas según su grado de potencialidad y origen, así:

Según su grado de potencialidad, se clasifican en:

- Unipotenciales: células que solo pueden generar células hijas que se diferencian a lo largo de una sola línea celular, tal como su nombre lo refiere (del latín *unus*: uno). La mayoría de las células madre de un tejido específico que no ha sufrido ningún tipo de agresión o daño son del tipo unipotencial y son las responsables de la fase fisiológica de auto-renovación tisular, donde la cantidad de células perdidas es igual al número de nuevas células (Prósper & Verfaillie 2003).
- Pluripotenciales: son aquellas que pueden dar lugar a los distintos tipos celulares del embrión, es decir, todos los tipos celulares que proceden de las tres capas embrionarias y la línea germinal (Prósper & Verfaillie 2003). Pertenecen a este grupo las células madre embrionarias aisladas de la masa celular interna del blastocisto (Arribas, 2005).
- Multipotenciales: pueden dar origen a precursores relacionados únicamente con una de las tres capas embrionarias; por ejemplo, las células madres que dan origen a tejidos derivados exclusivamente del endodermo como tejido pancreático o pulmonar (Rodríguez, 2005).
- Totipotenciales: son las únicas capaces de generar un organismo completo, es decir, dar origen a la formación de tejidos extraembrionarios. (Rodríguez, 2005).

Según su origen se clasifican en:

- Células madre embrionarias: son las más primitivas de todas las poblaciones de CM, aisladas por primera vez en 1981 del blastocisto de ratón, después del quinto día de fertilización (Arias & Felmer, 2009). Durante la vida intrauterina su división y diferenciación conlleva a un vasto potencial de diferenciación (formar tejidos del embrión y posteriormente tejidos especializados), proporcionando el crecimiento celular de las tres capas germinativas embrionarias (Rodríguez de la Serna, 2010).

Una de las ventajas del uso de este tipo de CM en investigación, es su habilidad de proliferar indefinidamente ya que son capaces de generar una gran variedad de grupos celulares, lo que permite que bajo ciertas condiciones puedan ser manipuladas *in vitro* con el fin de producir precursores de un linaje específico y contribuir así, al tratamiento enfermedades producidas o no durante el desarrollo embrionario (Weissman, 2000); sin embargo, al tratarse de células muy indiferenciadas, éstas pueden inducir la formación ciertas neoplasias como teratomas, y las implicaciones éticas generadas por su uso son un punto muy importante a tener en cuenta, pues su utilización en la investigación se encuentra altamente debatida y regulada, ética y legalmente. (Pera *et al.*, 2000).

- Células madre de cordón umbilical: son muy utilizadas debido a su fácil obtención. Una de las grandes ventajas es que no son tumorigenas, como ocurre con las células madre embrionarias, ya que tienen una reducida inmunogenicidad, por lo que la posibilidad de rechazo después del trasplante es menor que cuando se utilizan otro tipo de CM (Arias & Felmer, 2009). Se encuentran presentes en los vasos sanguíneos de la placenta y el cordón umbilical, y son recolectadas después del nacimiento del bebé y enseguida de cortar el cordón umbilical. En la sangre del cordón umbilical se encuentran las células madre hematopoyéticas (CMH) las cuales dan origen a todas las células del linaje sanguíneo, razón por la cual, son aplicables en el tratamiento de un gran número de enfermedades sanguíneas, cancerígenas e inmunológicas (Páez, Arévalo & Rodríguez, 2007). Las aplicaciones actuales

están relacionadas con enfermedades hemato-oncológicas tales como leucemias, linfomas, tumores sólidos y demás enfermedades hereditarias adquiridas del sistema sanguíneo e inmunitario, por esta razón, se conservan, pensando en su futura utilidad en casos de medicina regenerativa.

- Células madre adultas: se encuentran en el organismo adulto en un estado, que se denomina «postmitótico», en el que raramente se dividen y multiplican, es decir, actúan solo en casos excepcionales (daños) saliendo así de su estado de letargo y, en la medida que les permita su entorno y su propio potencial, repararán el daño producido, por tal motivo, son consideradas células madre adultas. Las células madre procedentes de tejidos adultos son una fuente potencial de células autólogas en terapias de trasplante. La mayor ventaja del uso de este tipo celular es que pueden ser adquiridas del propio paciente y después de su expansión y cultivo pueden volver a trasplantarse sin riesgo de rechazo inmunitario. Además no hay restricciones éticas ni legales asociadas a su uso.

Hasta hace poco, se evidenció que ciertas CM adultas, presentaban propiedades multipotentes como las de la Médula Ósea (MO), conocidas como células madre mesenquimales (del inglés *Mesenchymal Stem Cells*). Sin embargo, en los últimos años han aflorado estudios que sugieren que estas células tienen una capacidad de crecimiento y diferenciación mayor de lo esperado, pudiendo originar células de otros tejidos con distinto origen embrionario. Sin embargo, no está claro si esta plasticidad o potencial de transdiferenciación es una cualidad propia de las células madre adultas o es consecuencia de procesos de fusión celular (Arribas, 2005). Por último, una propiedad especialmente interesante de las CMM, es que son capaces, tanto *in vitro* como *in vivo*, de inhibir la respuesta inmunitaria (Rasmusson *et al.*, 2006). Esta capacidad de inmunorregulación incluye la inhibición de la activación de células T, B, NK y de la maduración de células dendríticas, así como la protección frente a patologías inflamatorias y/o autoinmunes, incluido el rechazo a trasplantes (Bernard, 2004), gracias a su baja o nula expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (MHC II) (Castro, 2013).

6.4 HISTOCOMPATIBILIDAD Y LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

La incompatibilidad es aún hoy un problema principal en la medicina del trasplante, pues el riesgo de alrechazo depende del grado de disparidad genética entre donante y receptor con respecto a las moléculas HLA u otras moléculas de histocompatibilidad (Muro, Alvarez & Moya, 2008). Así, “el sistema mayor de histocompatibilidad o HLA desempeña un rol fundamental en el inicio y desarrollo del rechazo inmunológico; los genes más importantes implicados en este proceso codifican las moléculas HLA de clase I (HLA-A, B, y C) y las moléculas HLA de clase II (HLA-DR, DP, y DQ). Las moléculas HLA de clase I se expresan en todas las células somáticas humanas, mientras que las moléculas HLA de clase II se expresan únicamente en un grupo restringido de células que intervienen en la presentación antigénica, como son las células dendríticas, monocitos/macrófagos y otras células presentadoras de antígeno. Las moléculas HLA son, por tanto, esenciales en la activación de la respuesta inmune específica y en la inducción de la tolerancia gracias a la capacidad que tienen de unir péptidos antigénicos y presentarlos a los linfocitos T”. (Tomado de Cabrera, 2006).

Con el paso de los años, diversos grupos observaron que la capacidad de modular el sistema inmune que tenían las MSCs era vía la supresión de células T, principalmente, aunque son capaces de inhibir tanto al sistema inmune innato como al adquirido. Aun cuando el mecanismo por el cual las MSCs regulan la actividad de linfocitos T no está del todo claro, varios autores postulan mecanismos que involucran tanto contacto célula-célula como secreción de diversos factores solubles que promueven la inhibición de los linfocitos T. Estos últimos antecedentes han hecho que actualmente se desarrolle una amplia investigación de MSCs como nueva estrategia terapéutica para enfermedades autoinmunes y proinflamatorias mediadas por linfocitos T, enfermedad de Crohn, Lupus, Esclerosis Múltiple y Artritis Reumatoide entre otras (Terr, Parslow, & Jane, 1985).

Estas Células Madre Mesenquimales (CMM) por tanto, tienen como principal fuente de obtención la MO, aunque igualmente se han aislado de tejido adiposo, páncreas, hígado, músculo esquelético, dermis, membrana sinovial, tejido

pulmonar, pulpa dental, ligamento periodontal y cartílago articular (Zuk *et al.*, 2002) Aunque la MO es la mejor fuente de obtención; 0.003% de las células mononucleares de médula ósea humana son CMM según Da Silva *et al.*, (2006), existen algunos aspectos que dificultan su uso como: limitada tasa de crecimiento, la capacidad de diferenciación de acuerdo a la edad del donante de la médula y el riesgo en la toma de muestra, frente a las obtenidas en tejido adiposo , pues presentan una morfología, fenotipo y capacidad de diferenciación y proliferación *in vitro* similar a las obtenidas de MO, y se encuentran en mayor porcentaje, en alrededor del 5% en procedimientos como liposucción o abdominoplastia (Páez, Arévalo & Rodríguez, 2007).

De esta manera, las CMM son descritas como células adherentes al plástico, de morfología fibroblastoide, capaces de diferenciarse hacia células de origen mesodérmico, endodérmico y ectodérmico, y caracterizadas por presentar un perfil positivo de expresión para antígenos de superficie como CD13, CD44, CD73, CD90 y CD105 en ausencia de marcadores hematopoyéticos (Magallanes, Carmona, Alvares, 2010), según la ISCT (Sociedad Internacional de Terapia celular).

6.5 RUTAS DE SEÑALIZACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Las principales rutas de señalización reguladoras tanto de activación como de inhibición de la autorrenovación conocidas en CMA son Wnt, Notch y Hedgehog (Blank *et al.*, 2008), de las cuales solo la Wnt es la de mayor importancia en la activación de la auto-renovación, mientras que la Hedgehog inactiva el proceso de auto-renovación en células madre hematopoyéticas (Bernard, 1994).

La Wnt está encargada del proceso de proliferación celular, diferenciación, orientación, adhesión y apoptosis (Lie *et al.*, 2005) y en el organismo adulto se han asociado principalmente a la homeostasis o equilibrio tisular (McDonald, Tamai & He, 2009) pero así mismo se relaciona con procesos inflamatorios, de envejecimiento y neuro-degeneración (Maiese, Chong & Shang, 2007).

Por último, es importante saber que la señalización por la vía Wnt a través de la β -catenina, promueve la auto-renovación de las células madre hematopoyéticas, mesenquimales, neurales, epiteliales e intestinales, aunque no es muy bien conocido dicho proceso.

Igualmente, es importante conocer que las CMA establecen interacciones complejas pero igualmente recíprocas con las células de soporte del tejido donde se encuentren y con la MEC, a través de uniones adherentes, mediadas por inmunoglobulinas, cadherinas, integrinas, cateninas, selectinas y sus respectivos ligandos, moléculas de adhesión celular, receptores de factores de crecimiento entre otras, así como la secreción de factores solubles (paracrina y autocrina) y la intervención de distintas vías de señalización celular no mediados por moléculas de adhesión como Wnt y Notch y Hedgehog, los cuales permiten la movilidad mediada de la célula y la adopción de un estado quiescente o activado dentro del nicho o microambiente (García de Insuasti, 2012).

Quizás las células más importantes implicadas en la adhesión celular, son las llamadas células CAM (Cell Adhesion Molecules) o proteínas integrales (glicoproteínas) de adhesión celular, localizadas sobre la superficie de la mayoría de las células, mediando la adhesión célula-célula u adhesiones indirectas (célula-MEC) a través de la unión de receptores de adhesión de la membrana plasmática a los componentes de la MEC. Las interacciones entre los diversos tipos de CAMs como por ejemplo, entre las selectinas, integrinas e inmunoglobulinas, generan una adhesión crítica y fuerte entre los distintos tipos de leucocitos sobre las células endoteliales, en respuesta a señales producidas por lesiones de tejido o inflamación, lo que ocurre en la patología de osteoartritis en la lesión de cartílago articular hialino, siendo este tipo de interacciones necesarias para el mantenimiento de la función del tejido o su reparación celular por medio de vías de señalización específicas (Sanguineti & Rodríguez, 1999).

Este tipo de células que aún hoy por hoy son muy desconocidas para muchos, presentan grandes potenciales que apuntan de lleno a la Medicina Regenerativa, como es el caso de las células Madre de Pluripotencia Inducida (iPs), quienes son obtenidas a partir de células maduras diferenciadas y no pluripotentes por el

proceso de reprogramación celular, mediado por la fusión celular de una célula somática con una célula madre embrionaria humana, conduciendo a la de-diferenciación del núcleo de la célula somática (Yamanaka, 2009). Estas observaciones demostraron que ciertos factores, presentes en las células madre embrionarias humanas, eran capaces de inducir la de-diferenciación de la célula somática, induciendo la expresión de algunos genes marcadores de pluripotencia como Oct4 y Nanog y además reprogramando el estado epigenético de la célula somática (Yamanaka, 2009), trabajo merecedor en el año 2012 al Premio Nobel de Fisiología y Medicina a los investigadores Shinya Yamanaka junto a John Gurdon.

7. ARTROSIS U OSTEOARTROSIS

7.1 TEJIDO CONECTIVO

7.1.1 Generalidades. Siendo la célula la unidad básica estructural de todo órgano, la agrupación de varias de estas, conforman el intermediario encargado de su organización, denominado tejido. Existen hasta el momento, cuatro tipos de tejidos fundamentales: tejido epitelial, tejido muscular, tejido nervioso y tejido conectivo. Este último incluye tejido óseo, sangre y cartílago (Finn, 2001), siendo este último de interés en esta monografía.

El tejido conectivo es señalado también como tejido de soporte, pues proporciona el sostén mecánico y la mitigación de fuerzas tanto de tejidos como órganos. Se encuentra integrado por células, las cuales se hallan separadas por cantidades variables de sustancia intercelular, de característica coloidal rica en agua, necesaria para difundir nutrientes y oxígeno desde los capilares hasta las células epiteliales. Esta sustancia a su vez, está conformada por fibras las cuales se alojan sobre una matriz extracelular amorfa que contiene el líquido tisular. Esta matriz contiene sales, agua y otras sustancias de bajo peso molecular pero esencialmente complejos macromoleculares de proteína y polisacáridos, denominados proteoglucanos que en la actualidad son llamados glucosaminoglucanos (-glucano significa polisacárido) (Finn, 2001). Entre los glucosaminoglucanos de mayor importancia se encuentran el ácido hialurónico, el cual se encuentra en mayor proporción en el tejido conectivo laxo. La unidad repetida de disacárido que compone este polisacárido, es la N-acetilglucosamina la cual se encuentra ligada al ácido glucurónico, se debe su importancia, a que es uno de los principales componentes del líquido sinovial y el condritinsulfato el cual presenta como unidad repetida a la N-acetilgalactosamina ligada igualmente al ácido glucurónico, se presenta en poca cantidad en el tejido conectivo laxo, pero se presentan en cuantiosa cantidad en el cartílago. Las fibras del tejido conectivo se clasifican en diferentes tipos: fibras de colágeno, reticulares y elásticas (Finn, 2001). La presencia de uno u otro tipo de fibra, de célula, así como de la matriz amorfa, varía de acuerdo a su ubicación en el organismo y la función que desempeña y así mismo, se clasifica de acuerdo a la cantidad relativa de

componentes intercelulares que presenta en, tejido conectivo laxo, denso, elástico y reticular (Ham *et al.*, 1975).

Es de especial importancia para el entendimiento de este tema, el tejido conectivo laxo. Este tipo de tejido, se desarrolla a partir del mesénquima embrionario, por lo que se encuentra íntimamente relacionado con los tejidos restantes que se desarrollan a partir de las otras capas embrionarias. Se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo, pero no del todo especializado, es rico en células, vasos, nervios y cede a las presiones. Sus fibras se presentan entrecruzadas en forma laxa en todas las direcciones. Así mismo, existen para este tejido diversas variantes conocidas como tejido conectivo mucoso, tejido conectivo reticular y tejido adiposo (Estrada *et al.*, 2006).

7.1.2 Componentes extracelulares del tejido conectivo

- **Fibras de colágeno:** Son las más frecuentes en el tejido conectivo. Varían en su grosor desde 1 a 10 μm y se encuentran igualmente formadas por fibrillas de 0.2 a 0.5 μm de diámetro, y estas a su vez, por microfibrillas. Estas fibras de colágeno, se hallan unidas de forma paralela por un material amorfo que les permite ramificarse. La unidad estructural de las microfibrillas, se conoce como tropocolágeno (gr. *Trope* girar, es decir virar hacia el colágeno), disposición que impide la rotación de su cadena logrando la estabilidad de la macromolécula, y en conjunto con las fibras de colágeno las cuales tienen como función, el fortalecimiento del tejido conectivo, logran un leve movimiento del tejido y la resistencia a la tracción longitudinal (Laguna, 2014).

Las fibras de colágeno forman una gran red tridimensional, la cual permite descargar las fuerzas de tracción y fricción proporcionando una gran resistencia a la tensión que se produzca por cualquier tipo de factor. La disposición de las fibras de colágeno en el cartílago articular es en forma vertical en la zona profunda y paralela en la superficial (Finn, 2001).

Actualmente se conocen aproximadamente 27 tipos de colágenos con diferentes localizaciones y desempeñan diferentes funciones. Los colágenos

han sido clasificados teniendo en cuenta la forma en que se agregan: colágenos fibrilares I, II, III, V y XI y colágenos no fibrilares VI, VII, VIII, X. Los no fibrilares a su vez se clasifican teniendo en cuenta la constitución y presentación de las fibrillas (Laguna, 2014).

El tipo de colágeno IX y X se unen de forma covalente al tipo II los cuales en conjunto contribuyen a dar forma y estabilidad a la red tridimensional y ser puente de conexión con los proteoglicanos. Por el contrario, el colágeno tipo VI se ubica en la zona pericelular del condrocito lo que permite la unión de la célula a la matriz y el colágeno tipo X parece estar relacionado solo con la mineralización del cartílago (Laguna, 2014).

- Fibras reticulares: Se caracterizan por ser fibras muy delgadas, dispuestas formando redes. Se encuentran generalmente rodeando a los adipocitos y las células del músculo liso. Corresponden a fibroblastos especializados los cuales secretan las microfibrillas de colágeno tipo III (Bernabé, Navarro & Pallarés, 2010).
- Fibras elásticas: El sistema elástico está formado por la elastina, que es un polímero insoluble, constituido por moléculas solubles de tropoelastina, y por una glicoproteína denominada fibrilina. La tropoelastina está formada por cadenas de polipéptidos con 800 residuos de aminoácidos no usuales, derivados de la lisina y denominados desmosina e isodesmosina. Durante el proceso de desarrollo de una fibra elástica, el componente fibrilar es el primero en formarse, seguido de depósitos de elastina, probablemente debido a una interacción iónica entre la elastina y la superficie microfibrilar, como consecuencia de sus cargas opuestas (Laguna, 2014). La cadena de tropoelastina es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso, donde inicialmente se produce la formación de una secuencia líder con 20 residuos, que es incidida antes de su liberación. De esta secuencia parece formarse dos tipos de tropoelastina, que varían de acuerdo con la maduración del tejido y del animal. Son denominadas tropoelastina A y tropoelastina B. Se sabe que todas las células que sintetizan las proteínas de las fibras elásticas son de origen mesenquimático (Bernabé, Navarro & Pallarés, 2010).

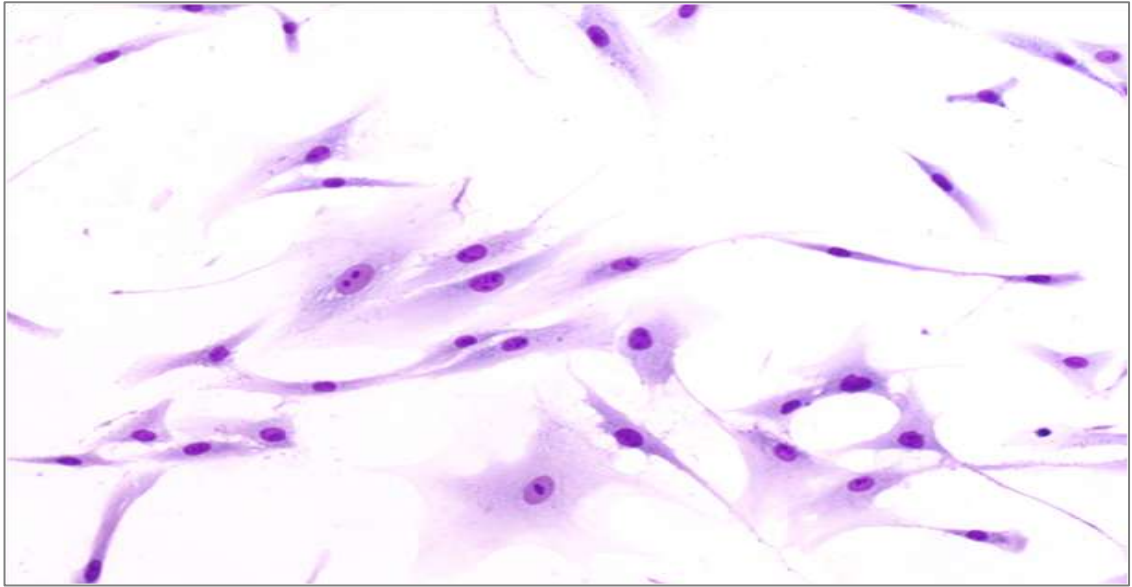
La presencia de gran cantidad de fibras elásticas en diferentes órganos o tejidos, y teniendo en cuenta la capacidad que presentan de estirarse hasta el 150% y retomar su forma original, permite que estos órganos y tejidos logren ceder ante fuerzas de presión o tracción, posterior deformación y retomar su estructura original, caso que ocurre en el cartílago articular (Delgado, 2009).

7.1.3 Componentes celulares del tejido conectivo

- Células fijas: Fibroblastos. Más conocidos como “la verdadera célula del tejido conectivo”. De morfología variable dependiendo del nivel de actividad y de la presencia en determinado tejido (Finn, 2001). En su forma activa, se presentan como células grandes, achatadas con finas prolongaciones citoplasmáticas, con presencia de un núcleo oval grande conteniendo de 1-2 nucleólos y escasa cromatina finamente granulada (Finn, 2001).(Ver Figura 4.)

Aunque son consideradas células fijas, es decir, que no abandonan en ningún momento el tejido conectivo, se ha descrito su movimiento en cultivos celulares de forma activa, mediante aplastamiento de la célula contra la pared adherida y ondulación de la membrana plasmática sobre los bordes aplastados, permitiendo esta ondulación el punto de partida a la dirección del movimiento y la velocidad dependerá de la adhesión del fibroblasto a la capa inferior. Así mismo, presentan poca tendencia a la fagocitosis (Bernabé, Navarro & Pallares, 2010).

Figura 4. Morfología de fibroblastos maduros



Fuente: Fawcett, 1995 y Finn, 2001

Morfológicamente los fibroblastos se presentan como células grandes, achatadas con finas prolongaciones citoplasmáticas, con presencia de un núcleo oval grande conteniendo de 1-2 nucleólos y escasa cromatina finamente granulada.

- Adipocitos: son células fijas características del tejido conectivo cuya única función es la de acumular lípidos, en cuanto a su morfología, se caracterizan por ser células grandes, redondeadas en las que el citoplasma rodea una gran gota de lípidos almacenados (Lodish, 2006).

No son fagocíticos ni presentan movilidad activa. Pueden encontrarse solos o en grupo. Hasta el momento no se ha demostrado que presenten procesos de división mitótica por lo que se presume que los nuevos adipocitos se generan por diferenciación de las células mesenquimáticas (Lodish, 2006).

- Células reticulares: Cuya función principal consiste en la formación de las fibras reticulares, descritas anteriormente.

- Células mesenquimáticas: Serán descritas más adelante. Macrófagos y Linfocitos. Gracias a su movimiento ameboide activo y su capacidad fagocítica, los macrófagos son catalogados como un importante mecanismo de defensa local del organismo contra la invasión bacteriana. Los linfocitos son las células libres de menor tamaño del tejido conectivo. No son considerados fagocitos y se ven aumentados en respuesta a reacciones inmunes. (Finn, 2001).

7.1.4 Tipos de tejido conectivo

- Tejido conectivo denso. En este predominan las fibras sobre la cantidad de células y la matriz amorfa, así mismo, presenta varias clasificaciones las cuales no son de importancia para el desarrollo de esta monografía.
- Tejido conectivo laxo. Desarrollado a partir del mesénquima y formado por gran cantidad de células cuya principal función es ceder ante las presiones. Se encuentra ampliamente distribuido pero tan especializado. El tejido adiposo es una de las formas especializadas de tejido conectivo laxo (Arenas, 2010).
- Tejido Adiposo. Considerado actualmente como un órgano de gran actividad metabólica gracias al almacenamiento de lípidos, los cuales representan una gran reserva energética para el organismo (Arenas, 2010). En vista de los continuos avances, se han logrado dilucidar nuevas funciones especialmente en medicina regenerativa.

La medicina regenerativa, tiene como objetivo lograr la reparación tisular en conjunto con células stem y biomateriales.

Hoy por hoy, se conoce la presencia de células madre en diferentes tejidos, entre ellos el adiposo, el cual puede ser obtenido fácilmente y en grandes cantidades por liposucción o lipoaspirado a nivel de tejido blanco principalmente del tronco el cual presenta 22% más de células madre que las extremidades (Almeida *et al.*, 2008), procedimiento el cual se realiza con mayor frecuencia en nuestra población, para ser llevado posteriormente a cultivo en condiciones óptimas. Las anteriores características le proveen al tejido adiposo una gran ventaja de obtención de

células madre mesenquimales sobre la médula ósea, es decir, 1g de tejido adiposo contiene 5×10^3 células madre mesenquimales, por lo tanto, 500 veces más que 1g de médula ósea (Fraser, Wulur & Hedrick, 2006). Este tipo de tejido es derivado de la capa mesodérmica del embrión y la formación de las células adiposas, tiene lugar en el segundo trimestre de gestación. El proceso de diferenciación celular se lleva a cabo de la secuencia adipoblasto –preadipocito-adipocito inmaduro – adipocito maduro (Ailhaud & Grimaldi, 1992), así mismo, tienen la capacidad de diferenciarse a otros tejidos de tipo mesenquimático como lo son cartílago, grasa, musculo, entre otros tipos.

Actualmente, se realizan ensayos y/o procedimientos de forma alogénica con éxito, mediante la utilización de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano, pues estas células son consideradas inmunoprivilegiadas gracias a su baja o nula expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (Castro, 2013) en enfermedades como esclerosis lateral amiotrófica (Giordano, Galderisi & Marino, 2007), infarto al miocardio, trasplantes de injertos, osteogénesis imperfecta y patologías como la osteoartritis en la regeneración del cartílago articular hialino en la cual por vía de administración intra-articular, han sido estipuladas las dosis celulares, en 10-50-100 x 10^6 células (Ruiz *et al.*, 2012).

7.2 CARTILAGO ARTICULAR

7.2.1 Cartílago. El cartílago (lat. Cartílago, gr. *Chondros*) es el tipo más especializado de tejido conectivo, constituido por células denominadas condrocitos distribuidos en forma aleatoria sobre una matriz dura de tipo gel. Este tejido se caracteriza por su avascularidad, es decir, no se encuentra atravesado por vasos ni nervios que lo nutran, sin embargo, es capaz de alimentarse mediante difusión a través de la fase acuosa de la matriz gracias a los capilares presentes alrededor del cartílago y al pericondrio que le provee toda la nutrición posible. Su dureza y flexibilidad características que le permiten resistir a tensiones mecánicas y bruscos golpes, es dada por su matriz elástica y viscosa, y así mismo, sirve de soporte y sostén a tejidos, formando el soporte esquelético tanto del embrión como del feto. Se encuentra localizado en las superficies articulares de las articulaciones, anillos

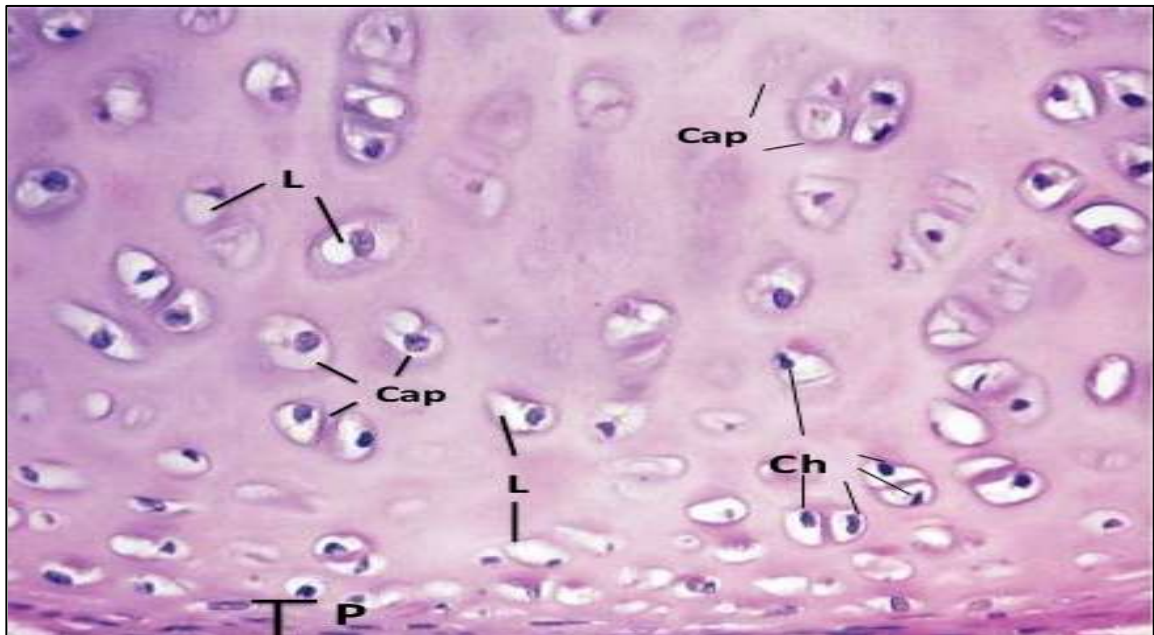
traqueales, nariz, laringe y en el extremo anterior de las costillas de unión al esternón (Castillo, 2002).

Se distinguen tres tipos de cartílago: hialino, articular y fibrocartílago, según la proporción de MEC y la cantidad de fibras de colágeno y elastina que presenten (Fawcett, 1995).

7.2.2 Histogénesis del cartílago hialino. Desarrollado a partir del mesénquima, a partir de la 5ª semana de vida fetal, donde las células mesenquimales pierden sus prolongaciones y se moldean de forma redondeada, formando agrupaciones denominadas centros de condricación o núcleos cartilaginosos, en los cuales no es posible distinguir los contornos de las células en agrupación. Una vez las células precursoras aumentan de tamaño y logran sus primeros inicios de diferenciación, secretan una matriz amorfa metacromática hacia el medio extracelular que las rodea y polimerizan el tropocolágeno para la formación de fibras colágenas. Una vez que este material alcanza una proporción abundante, estas células logran aislarse en lagunas (lat. *lacuna* cavidad) o compartimentos y poco a poco toman las características citológicas de condrocito, unidad celular predominante del cartílago. Seguidamente y de forma progresiva, se desarrolla el pericondrio una capa de células aplanadas y fibras a partir del mesénquima (Finn, 2001).

Ya logrando la formación de los primeros condrocitos, se lleva a cabo en los centros de condricación su expansión por medio de dos mecanismos. A partir del crecimiento intersticial donde se llevan a cabo divisiones mitóticas de los condrocitos en la cual una vez finalizada la división las dos células hijas resultantes forman una fina matriz y en la segunda división mitótica se forma un grupo de 4 células que pueden volver a dividirse. Y el crecimiento aposicional (lat. *Ad* junto a; *pono* colocar) se logra por la diferenciación a condrocitos a partir de células mesenquimales que se encuentran rodeando al cartílago en formación, los cuales secretan matriz a su alrededor logrando quedar incorporados dentro del cartílago (Finn, 2001) (Ver Figura 5.)

Figura 5. Microfotografía de Cartílago Hialino Humano, coloreado con Hematoxilina-eosina 450 x



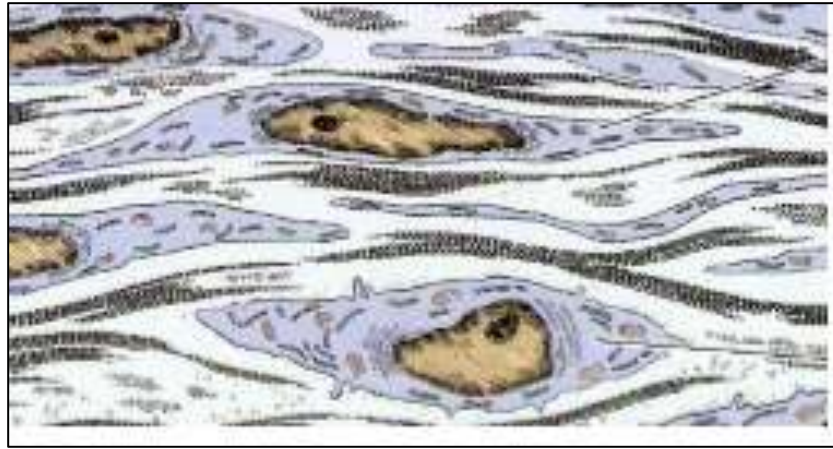
Fuente: Lippincott & Wikins, 2006

Microfotografía con amplia cantidad de condrocitos (**Ch**) productores de su propia matriz y gran laguna (**L**), espacio ocupado por cada uno de ellos. El material de matriz que rodea las lagunas se conoce como cápsula (**Cap**). Alrededor del cartílago y en asociación con él, una capa de tejido conjuntivo denominada Pericondrio (**P**) que sirve como fuente de nuevos condrocitos.

7.2.3 Organización celular del cartílago hialino

- **Condrocitos:** Principales constituyentes celulares del cartílago. Tienen la capacidad de sintetizar su propia matriz y quedar incrustados en ella misma. Se pueden encontrar aislados o en grupos isógenos. Su núcleo varía en forma, desde redondeado a oval o aplanado (Finn, 2001) (Ver Figura 6.)
- **Células osteocondrogénicas:** Son células precursoras de cartílago que se originan directamente de las células mesenquimatosas. Presentan capacidad de dividirse y generar su propia matriz. Son células de forma de huso y núcleo ovoide con uno o dos nucléolos, citoplasma escaso y Aparato de Golgi reducido. Se logran diferenciar a células cartilaginosa u óseas dependiendo del microambiente circundante (Lippincott & Wikins, 2006).

Figura 6. Representación esquemática de las células osteocondrógenas rodeadas por pericondrio.



Fuente: (Lippincott & Wikins, 2006).

- **Condroblastos:** Células formadoras de matriz cartilaginosa, consideradas como condrocitos inmaduros. Se ubican cerca del pericondrio. Presentan abundante Retículo Endoplasmático Rugoso, Aparato de Golgi y demás organelas necesarias para la síntesis de proteínas (Lippincott & Wikins, 2006).
- **Pericondrio:** Capa de tejido conjuntivo, denso e irregular que rodea al tejido cartilaginoso el cual le aporta sustancias nutritivas al cartílago. Compuesto por dos capas, una externa o fibrosa la cual está formada por fibras colágenas y fibroblastos, y una interna o condrógena. Se caracteriza por ser un tejido de sostén junto con el tejido óseo, logrando soportar la masa corporal (Finn, 2001).

7.2.4 Componentes de la matriz extracelular amorfa del cartílago. Los espacios y hendiduras que se encuentran dentro del tejido conectivo como fibras y células, se encuentran habitados por una matriz sin estructura, la cual está conformada por agua, sales, y otras sustancias de bajo peso molecular pero fundamentalmente por:

- Colágeno: Abarca el 15% del peso total del cartílago hialino, siendo en un 80% colágeno tipo II, pero así mismo se evidencian otros tipos como el VI, IX, X, XI, involucrados en la formación de fibrillas y de igual manera en la interacción y adhesión de moléculas de la matriz y de células (Delgado, 2009).
- Proteoglucanos: complejos macromoleculares de proteína y glucosaminoglucanos unidos de forma covalente. Dentro de los glucosaminoglucanos se encuentran el ácido hialurónico, condroitinsulfato, dermatansulfato, queratansulfato y el heparansulfato, de los cuales el ácido hialurónico es el que se encuentra en mayor proporción en el tejido conectivo y es el principal constituyente del líquido sinovial (Delgado, 2009).

Los proteoglucanos juegan un papel muy importante en la migración y adhesividad celular mediante su interacción con la superficie celular y otros componentes. Facilita la hidratación de los tejidos en presencia del grupo sulfato, debido a la gran cantidad de radicales, el cual les confiere una carga negativa, que se liga a las moléculas de agua. Por lo tanto, la hidratación de los tejidos depende de la concentración y el estado fisiológico del ácido hialurónico.

Este grupo de complejos macromoleculares, representa alrededor del 9% del cartílago hialino.

Glucoproteínas multiadhesivas: Se encuentran en pequeñas cantidades en el tejido conectivo y no se hallan ligadas a los proteoglucanos. Entre las proteínas de importancia, se encuentran la tensacina y la fibronectina, las cuales median las interacciones entre los condrocitos y la matriz (Delgado, 2009).

7.3 CARTÍLAGO ARTICULAR HIALINO

Denominación que recibe por su color traslúcido o vítreo (gr. *Hyalos*, vidrio). Se encuentra anclado en el hueso (subcondral), y su espesor varía de acuerdo a la edad y al tamaño del hueso. La superficie libre del cartílago articular, no se encuentra recubierta por pericondrio. Tiene como función, proporcionar el adecuado deslizamiento entre dos superficies articulares, evitando la abrasión y erosión. Gracias a su elasticidad es capaz de soportar grandes presiones por ejercicios de carga, peso, entre otras, por lo tanto, sus propiedades mecánicas y físicas se deben fundamentalmente al estado de agregación y la capacidad de hidratación de los proteoglicanos en la matriz (Blanco, Cañete & Pablos, 2007). Cuando este cartílago es sometido a una fuerza generalmente compresiva, el agua se desplaza dentro de su matriz hacia regiones donde no exista carga eléctrica dada por los proteoglicanos, logrando el vínculo de las cargas negativas de los grupos hidroxilo y sulfato como fuerzas de repulsión y logren amortiguar la compresión. Una vez desaparece la presión el agua retorna a regiones eléctricas de los proteoglicanos y evuelve el estado de hidratación normal. (Laguna, 2014)

A lo largo del proceso fisiopatológico de destrucción de este cartílago, se llevan a cabo procesos biológicos que afectan directamente al condrocito y a la matriz extracelular, es decir, cualquier desbalance en la integridad del cartílago genera la pérdida parcial o total de su funcionalidad.

7.3.1 Composición del cartílago articular

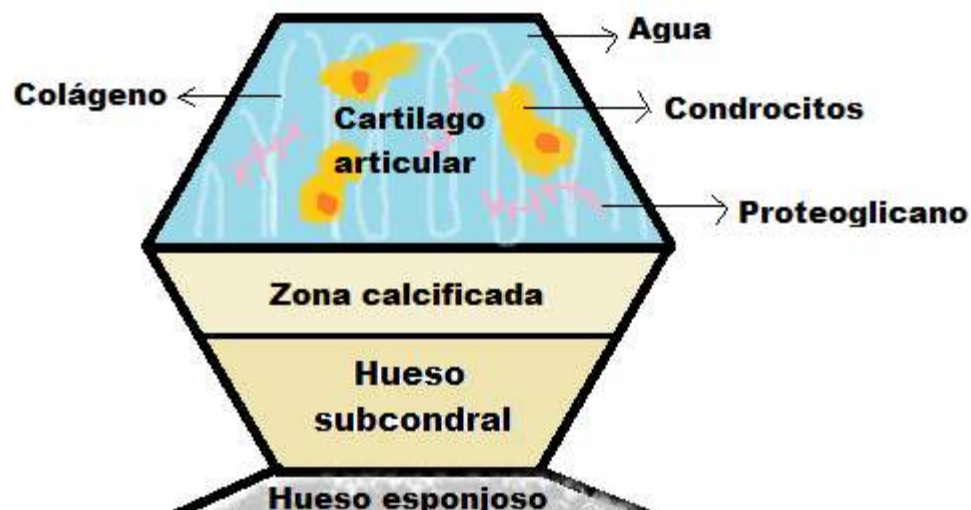
Cuadro 4. Componentes del cartílago articular hialino

1. Componente celular: Condrocitos	1-2% del Volumen total
2. Matriz extracelular:	98% del Volumen total
Con relación al peso total	
a. Agua	70-80%
b. Sólidos	20-30%
Con relación al peso seco	
a. Colágeno tipo II	50%
b. Proteoglicanos	30-35%
c. Otras proteínas de la matriz	15-20%

Fuente: Blanco, Cañete & Pablos, 2007.

El agua, se presenta en mayor cantidad en las partes más superficiales del cartílago articular hialino entre un 65-80%, el cual aumenta con el proceso de envejecimiento y las alteraciones degenerativas propias de este tipo de tejido. Así mismo, el colágeno que predomina es el tipo II en un 95% entre el 10 al 20% del volumen total, tiene funciones de sostén a la matriz y brindar el soporte necesario a las fuerzas de tensión. Los proteoglicanos son producidos por los condrocitos y son los que proveen la resistencia a las fuerzas de compresión y la elasticidad propia del cartílago y finalmente los condrocitos los cuales son las unidades celulares características del cartílago articular, son los encargados de producir los proteoglucanos, el colágeno, proteínas e incluso algunas enzimas (Delgado, 2009) (Ver Figura 7.)

Figura 7. Representación esquemática de la composición del cartílago articular



Fuente: Delgado, 2009

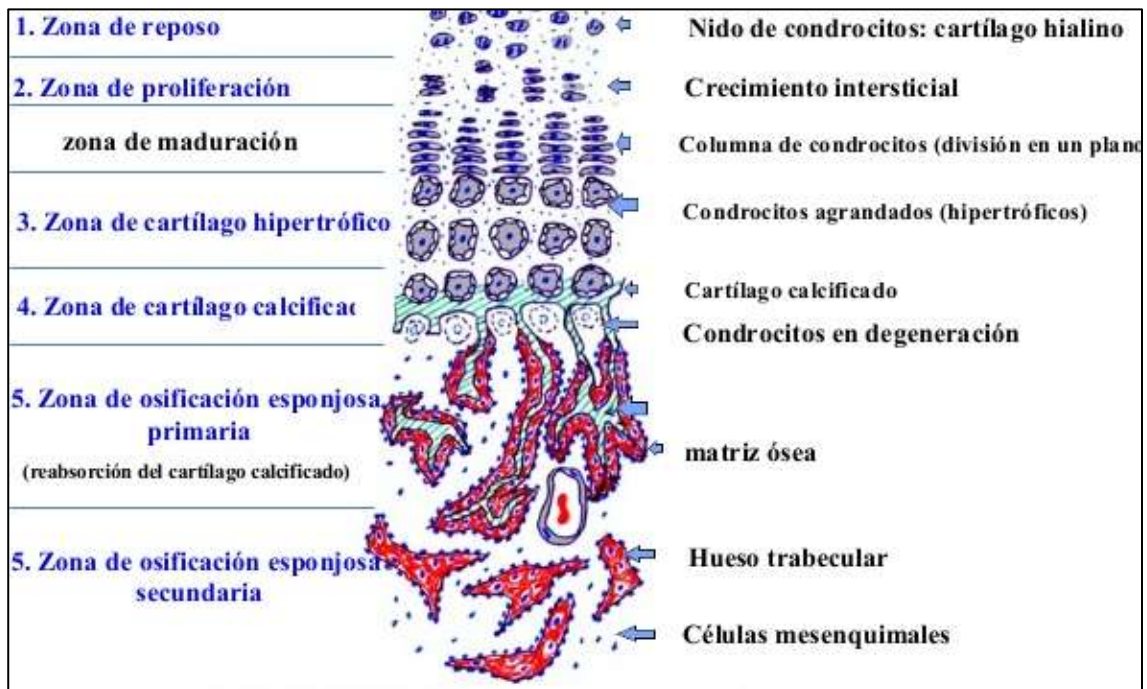
7.3.2 Zonas histológicas del cartílago articular. Histológicamente, el cartílago articular se encuentra dividido en 4 zonas de gran variación estructural generalmente (Ver Figura 8.)

La Zona 1 o capa tangencial, es una zona resistente a la compresión, en la cual los condrocitos son largos y aplanados ubicados de forma paralela a la superficie, y la lámina más superficial conocida como esplendente o brillante, se caracteriza por contener microfibrillas de colágeno muy finas con poca cantidad de proteoglicanos (Finn, 2001).

La zona 2 o capa de transición o intermedia, se ubican condrocitos muchos más grandes y redondeados, ubicados en grupos isógenos (Finn, 2001)

La capa radial o zona 3, los condrocitos son grandes situados en filas perpendiculares a la superficie, con enterramados de fibras de colágeno. Y finalmente, la capa cartilaginosa calcificada o zona 4, en la cual la matriz se encuentra calcificada y los condrocitos pequeños siendo la unión al tejido óseo (Finn, 2001)

Figura 8. Representación esquemática de las zonas histológicas del cartílago articular.



Fuente: Rodríguez, 2013

7.3.3 Nutrición del cartílago articular. Este se alimenta del medio por difusión desde el líquido sinovial, por medio de sustancias nutritivas las cuales son dadas por los vasos y arterias de la membrana sinovial y la cápsula fibrosa en interacción con la zona de cartílago articular calcificado, gracias a que unos vasos de la médula atraviesan dicha zona (Blanco, Cañete & Pablos, 2007).

Se ha demostrado por varios estudios (Reverté, 2010; Mendoza, Noa & Valle, 2011; barra *et al.*, 2007), que la compresión del cartílago articular, por tensiones mecánicas o biomecánicas produce su degeneración a nivel de la inhibición de la nutrición de los condrocitos, razón por la cual una vez degenerados, no son capaces de regresar a su estadio normal pues dependen de factores externos para realizar dicha acción. Patologías como la osteoartritis son muestra viviente de la inhibición de la nutrición de los condrocitos por diversas causas o una muestra de patologías heredables.

Una característica de pocos tejidos como este, es que funciona con hipoxia, del 10% en la capa superficial y de alrededor del 1% en capas más profundas; por lo tanto el condrocito se encuentra expuesto a tensiones de oxígeno muy bajas siendo la glucosa su principal nutriente energético mediante glucólisis anaerobia (Laguna, 2014).

7.4 PATOLOGÍA OSTEODEGENERATIVA

7.4.1 Anatomía de la rodilla. La rodilla, es la articulación intermedia de la extremidad inferior, y así mismo, una de las más grandes, complejas y necesarias del cuerpo humano, por tal motivo, es susceptible a lesiones de diversos tipos (Panesso, Trillos & Guzmán, 2009) entre ellas, la osteoartritis. Esta articulación, se comprende de huesos, ligamentos - tendones y músculos.

Exclusivamente formada por tres huesos como lo son: el fémur, la tibia y la patela o rótula, y articulada, gracias a la unión del extremo distal del fémur donde se ubican los cóndilos femorales con el extremo proximal de la tibia, el cual es casi plano y por tanto denominado meseta tibial o platillo tibial. El deslizamiento de la rótula sobre los cóndilos, se conoce como escotadura intercondílea (Catarina,

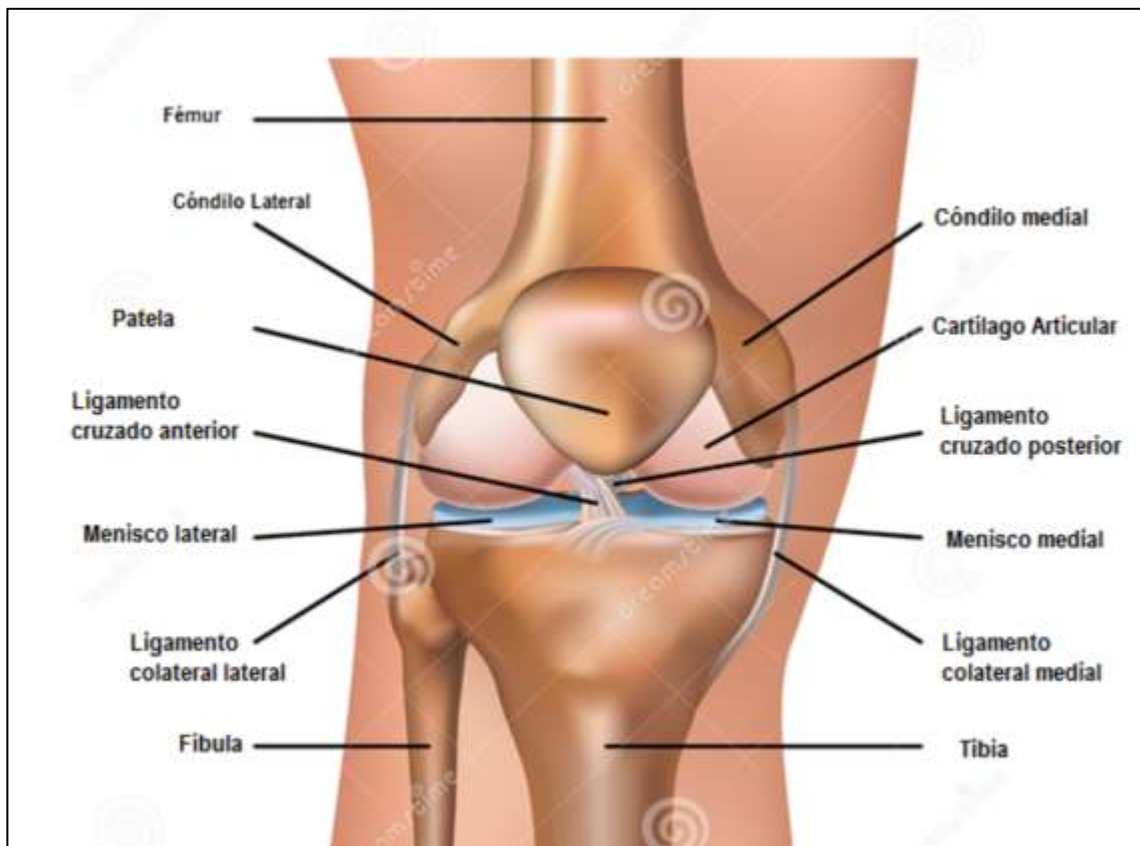
2012). Es considerada así mismo, una articulación sinovial, pues se encuentra envuelta en una cápsula la cual contiene el líquido sinovial, que desarrolla funciones de lubricante. Por otro lado, las zonas de contacto de los huesos, tanto del fémur como de la tibia, se encuentran recubiertos por cartílago articular hialino el cual le sirve de protección y de soporte, frente a lesiones estructurales y soporte de fuerzas mecánicas y biomecánicas excesivas (Paneso, Trillos & Guzmán, 2009).

Los meniscos, de forma semilunar y de ubicación tanto externa como interna, son de gran importancia en el desplazamiento entre el fémur y la tibia, anclados a la cápsula de la rodilla por medio de los ligamentos. Localizados entre los cóndilos y los platillos tibiales de forma paralela a estos últimos y gracias a su elasticidad, intervienen como amortiguadores al momento de transmitir el peso a través de los huesos de la articulación (Catarina, 2012).

Los ligamento son tejido de consistencia dura que tienen la función de conectar los extremos de los huesos. Son dos los ligamentos de importancia dispuestos lado a lado de la rodilla conocidos como: ligamento lateral externo (LLE) y Ligamento lateral interno (LLI) y entre el fémur y la tibia el ligamento cruzado posterior (LCP) y el ligamento cruzado anterior (LCA). La función de los ligamentos laterales, se centra principalmente en el control lado - lado de la rodilla, entretanto, que los ligamentos cruzados controlan el movimiento adelante-atrás de la rodilla (Paneso, Trillos & Guzmán, 2009) (Ver Figura 9.)

Finalmente, son gran variedad de músculos y tendones los que cruzan la rodilla, encargados primordialmente, del movimiento de flexión y extensión.

Figura 9. Representación esquemática de la anatomía de rodilla derecha



Fuente: Modificado de Rodríguez, 2011

7.4.2 Definición de la patología. La osteoartritis (OA), es definida como el resultado de cambios mecánicos y eventos biológicos, que perturban el equilibrio dado entre, la degradación y síntesis normal del cartílago articular, la matriz extracelular y el hueso subcondral. Es una enfermedad del aparato locomotor con alta prevalencia en la población adulta. Aunque algunos autores la consideran una enfermedad prototipo, de entidad nosológica relacionada con la edad, estudios recientes demuestran que ésta, no es el único factor precipitante en la génesis de la pérdida del cartílago articular (Lavalle, 2010) (Espinoza & Pérez, 2005).

Esta, es una enfermedad de las articulaciones o coyunturas, que afecta principalmente al cartílago. El cartílago, es un tejido viscoso que cubre los extremos de los huesos en una articulación, el cual, permite que los huesos se

deslicen suavemente el uno contra el otro, amortiguando los golpes que se producen con el movimiento físico. Con la osteoartritis, la capa superior del cartílago se rompe y se desgasta, como consecuencia, los huesos que antes estaban cubiertos por el cartílago empiezan a rozarse. La fricción causa dolor, hinchazón y pérdida de movimiento en la articulación. Con el tiempo, la articulación puede perder su aspecto normal por el crecimiento de espolones alrededor de la articulación. Algunos pedazos de hueso o de cartílago pueden desprenderse, y quedar atrapados dentro del espacio que existe en la articulación, lo que causa más dolor y daño (Espinoza & Pérez, 2005) (Ver Figura 10.)

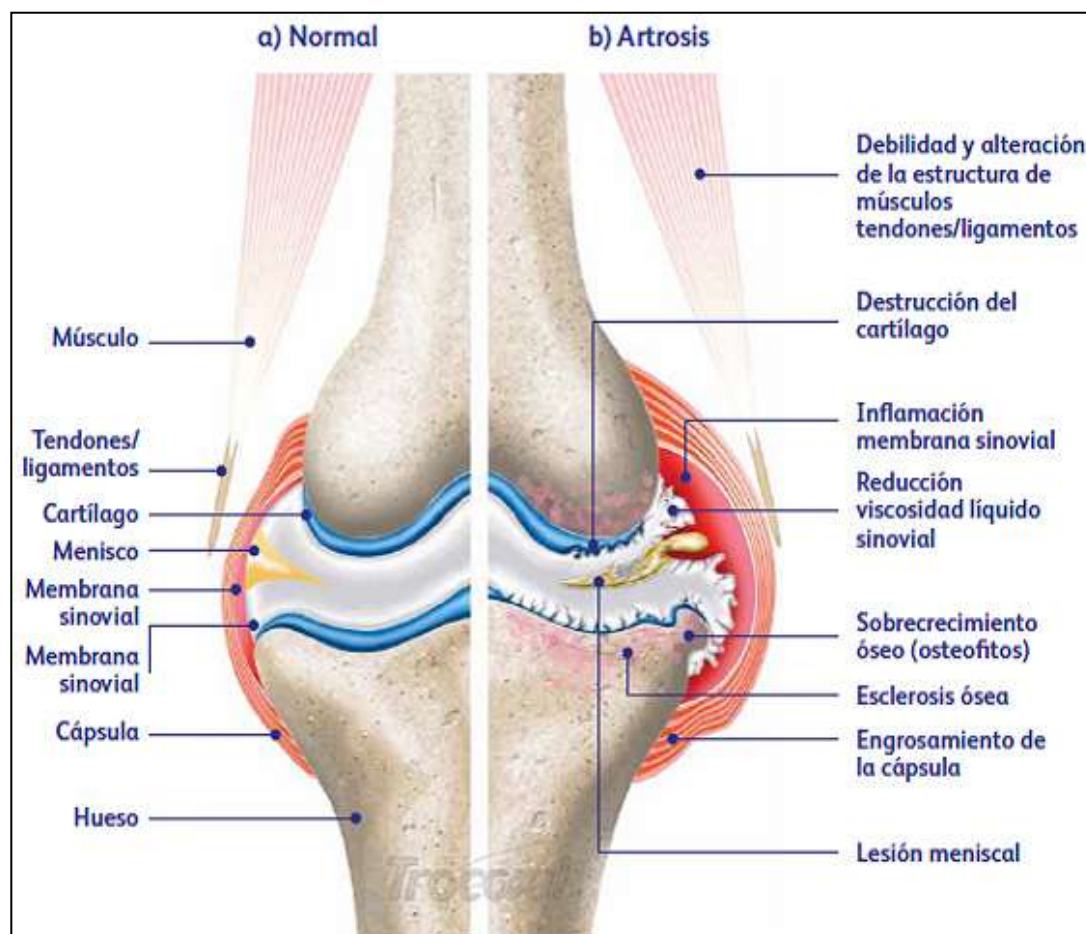
Así pues, la osteoartritis es la más común de las enfermedades reumáticas crónicas, causada con frecuencia debido a tensión mecánica o alteraciones biomecánicas, en donde las articulaciones que soportan carga, se encuentran sometidas a presiones repetidas y localizadas. Aunque una de las funciones de los tejidos peri-articulares y del hueso subcondral, es la de disipar la energía en las articulaciones de carga, algunas fuerzas mecánicas son transmitidas al cartílago, lo cual hace, que el hueso que se encuentra debajo del cartílago falle. Esta enfermedad, tiende a afectar a articulaciones que se utilizan con frecuencia, como las manos y la columna, y a articulaciones que cargan peso, como las caderas y las rodillas. Así mismo, la OA se caracteriza por la destrucción gradual y progresiva del cartílago, que recubre la superficie de las articulaciones, presentando inflamación de la membrana sinovial, así como daño en meniscos, tendones, músculos y nervios asociados con la articulación afectada (Lavalle, 2010). Los síntomas de la OA que se presentan son: dolor y rigidez, hinchazón, crujidos o rechinado y limitación en el funcionamiento de la articulación.

Según, la Sociedad Internacional de Investigación de Osteoartritis (OARSI, en sus siglas en inglés), define a la OA, como un trastorno que involucra a las articulaciones móviles, caracterizada por el estrés celular y la degradación de la matriz extracelular, iniciada por lesiones micro o macro, que activan respuestas de reparación, incluyendo vías pro-inflamatorias de la inmunidad innata. Según esta sociedad, la enfermedad se manifiesta primero como una alteración molecular, seguido de, la anatómica y/o fisiológica, caracterizada por la destrucción del

cartílago, la remodelación ósea, la formación de osteofitos, inflamación de la articulación y finalmente pérdida de la función (OARSI, 2015).

7.4.3 Mediadores proinflamatorios responsables de la OA. Diversos estudios revelan que mediadores pro-inflamatorios como las citocinas, entre ellas la interleucina-IL-1 β y 6 y el factor de necrosis tumoral (FNT) α , estimulados por el leucotrieno B4 (LT-B4), pueden ser sustanciales en el desarrollo de esta patología (Mendoza, Noa & Valle, 2011).

Figura 10. Representación esquemática de anatomía de rodilla normal y con posibles signos de OA.



Fuente: Freire & González, 2014

Es así como, siendo los proteoglicanos, componentes mayoritarios de la matriz extracelular, son quizás los primeros componentes que se afectan en la OA, de

modo, que su concentración disminuye en la medida que avanza la enfermedad; como los condrocitos no son capaces de compensar esta pérdida, se lleva a cabo la reducción neta de su matriz. En etapas tempranas de degeneración, la ruptura de la placa superficial genera la liberación de fragmentos de proteoglicanos, provenientes de la degradación de la matriz al líquido sinovial, con lo cual se estimula la síntesis de IL-1 β , IL-6 y FNT- α entre otros mediadores que actúan sobre el cartílago, inhibiendo la síntesis de proteoglicanos y en especial del colágeno tipo II, estimulando su degradación, estableciendo un círculo de retroalimentación subsistente en la inflamación de la membrana y la fibrilación irreversible del cartílago en la articulación, promoviendo la apoptosis del condrocito y la síntesis de otros factores pro inflamatorios como el óxido nítrico y algunos eicosanoides, involucrados en el daño articular. Específicamente, la prostaglandina E2 (PGE-2) afecta el remodelado óseo y, además de tener acción inflamatoria directa, puede potenciar el efecto de otros mediadores de la inflamación y la producción de metaloproteasas, principalmente MMPs 2,3,13 y de agrecanasas como ADAMTs 4 y 5 relacionada con la degradación de los componentes de la matriz extracelular (Montalvo, 2006).

La resorción del hueso subcondral, parece ser clave en el remodelado y progresión de la OA, por lo tanto este, responde al aumento de la resorción dando lugar a la producción de “hueso nuevo”, y los osteofitos marginales resultantes se evidencian al exterior, como nódulos que posteriormente pueden inflamarse, o bien como crecimientos óseos, capaces de irritar estructuras vecinas (Mendoza, Noa & Valle, 2011).

El proceso fisiopatológico de la destrucción del cartílago articular en la patología de Osteoartritis de rodilla, afecta tanto al condrocito como a la matriz extracelular, bajo mediadores biológicos conocidos, como lo son, el óxido nítrico (NO) y las metaloproteasas (Blanco, Cañete & Pablos, 2007). El NO presenta dos funciones como mediador del metabolismo del cartílago 1) Inhibir la proliferación de condrocitos e 2) Inducir la apoptosis, la cual requiere de un proceso de activación, por medio de enzimas proteolíticas intracelulares conocidas como Caspasas, más específicamente, de la familia de las cisteína proteasa, por lo tanto, la activación de la cascada de caspasas, juega un papel esencial para que el NO, medie la

apoptosis de los condrocitos. Por el contrario, las metaloproteasas en condiciones normales, se encuentran en equilibrio, gracias a la síntesis y destrucción de sustancias fabricadas, por el contrario, en condiciones patológicas, el condrocito produce: 1) Mediadores de la inflamación como las citosinas (Interleucina –IL-1 β y 6) y el factor de necrosis tumoral (FNT) α (Mendoza, Noa, & Valle, 2011) y 2) Enzimas como las metaloproteasas, las cuales se encargan de la destrucción de las moléculas de la matriz extracelular del condrocito, degradación irreversible, la cual afecta la arquitectura articular. Estas metaloproteasas, se pueden clasificar como: 1) Colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13) 2) Gelatinasas (MMP-2, MMP-9), 3) Estromelisinias (MMP-3, MMP-10), 4) Estromelisinias de membrana (MMP-14, MMP-15) y otras como la MMP-7 y la MMP-12. La actividad de este tipo de enzimas, se ve controlada por inhibidores de tejido específico de MMP conocidas como TIMP, las cuales se encuentran en 3 formas en los tejidos de articulación como: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3. Se ha logrado determinar por tanto, que el cartílago artrósico presenta un desequilibrio entre las TIMP y las MMP, y que en especial la MMP-3 es la encargada de la degradación de los componentes de la matriz extracelular. Por lo tanto, el NO, en el cartílago articular, puede, entre otras, inhibir la síntesis de agregano, inhibir la actividad del TGF- β , aumentar la actividad de las metaloproteasas, inhibir la proliferación, inducir la apoptosis y lograr la formación de osteofitos. Hasta el momento, se conoce que la concentración de NO es baja en el líquido sinovial, dependiendo del grado de la patología (Blanco, Cañete & Pablos, 2007).

7.4.4. Clasificación de las lesiones condrales. Según la ISCR, y Laguna (2014), las lesiones de daño tisular se clasifican en:

- Grado 0: cartílago conservado, intacto

- Grado 1: lesión condral superficial, generada por impactos intensos o grandes traumatismos, los cuales producen fracturas de la matriz extracelular, desencadenando reducción de la concentración de proteoglucanos, aumento en la hidratación tisular y alteración en la organización de las fibras de colágeno, logrando la disminución del grado de rigidez del cartílago, estado de vulnerabilidad frente a cualquier tipo de lesión (Laguna López, 2014).

- Grado 2: lesión condral de menos de la mitad del espesor del cartílago, en la cual los traumatismos son mayores. Los condrocitos adyacentes al sitio de lesión mueren, con la posterior degradación de la matriz extracelular. Y las pocas células viables, inician el proceso de mitosis y la producción de nuevas proteínas de reparación tisular, lo que en la mayoría de casos es infructuoso, generando fisuras y fibrilación del cartílago en el sitio de lesión (Laguna López, 2014).

- Grado 3: lesión condral de más de la mitad del espesor del cartílago hasta casi llegar a la capa calcificada. Este tipo de lesiones son profundas, pero no alcanzan el hueso subcondral. En comportamiento es similar al grado 2 pero de mayor compromiso, pues se hay presencia de dolor, rigidez, derrame articular, lo cual supone el punto de inicio de un proceso artrósico (Laguna López, 2014).

- Grado 4: lesión cartilaginosa con compromiso del hueso subcondral, más conocida como lesión osteocondral. Se exhibe en este grado un proceso de remodelado óseo. En el sitio de lesión, al quedar expuesta la médula ósea se inicia el proceso de reparación, sobre el cual se genera un coágulo de fibrina, seguido de la llegada de células progenitoras de la médula ósea para iniciar el proceso de regeneración produciéndose un tejido fibrocartilaginoso similar al cartílago articular hialino pero diferente en composición química y propiedades biomecánicas. Este tejido fibrocartilaginoso se encuentra débilmente organizado pues solo contiene grandes cantidades de colágeno tipo I el cual es susceptible a rupturas (Laguna López, 2014).

7.4.5 Escalas de valoración para cirugía ortopédica y traumatología. Así como existen criterios para definir el grado de lesión condral, para nuestro país existen escalas de valoración clínica de extremidades, para valorar el estado de salud de un tipo específico de población, patología, extremidad y tipo de dolor. Así pues, existen dos cuestionarios de gran importancia como lo son el KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome score) y el KSS (Knee Society Score) (Feliu, Vidal & Conesa, 2010).

El KOOS evalúa cinco dimensiones: dolor, síntomas, actividad de la vida diaria, actividad deportiva y recreacional y calidad de vida relacionada con la rodilla en 24 preguntas, el cual ha sabido ser de gran utilidad al momento de evaluar patologías como gonartrosis u osteoartritis o artroplastia de rodilla, en escala, con valores así distribuidos: Nunca (4), Raramente (3), A veces (2), Con frecuencia (1), Siempre (0), escala que va muy bien para pacientes jóvenes. Sin embargo, el KSS incluye tres parámetros principales como lo son dolor, estabilidad y rango de movimiento, separando los aspectos funcionales de la rodilla de los relacionados con la habilidad del paciente para subir o bajar escaleras, con grado de puntaje así: 80-100 excelente, 70-79 bueno; 60-69 favorable; puntaje por debajo de 60 malo, así pues, esta es la escala de valoración más utilizada actualmente complementaria con el KOOS, las cuales dan la pauta para procedimientos de tipo quirúrgicos o no en el manejo de la osteoartritis. (Ver Anexo 2.) (Utrillas, 2011).

7.4.6 Biomateriales utilizados con células madre. Siendo las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo fáciles de obtener y propicias para la expansión *in vitro*, su cultivo celular, requiere del soporte adecuado y del medio de crecimiento pertinente, control de temperatura y el % de CO₂ para su total expansión, así pues, estas células primero se adhieren al soporte para posteriormente comenzar el proceso de replicación (Ibarra *et al.*, 2007), logrando por ejemplo, en el campo de la medicina regenerativa, la reparación de grandes lesiones o de tejidos, que no presentan forma de reparación como lo es, el cartílago articular hialino de rodilla. Por lo tanto, se requiere de biomateriales, que interactúen con matrices tridimensionales las cuales hacen las veces de scaffolds (andamiajes), para que este tipo de células logren su objetivo (Mendoza, Noa & Valle, 2011).

Se denomina biomaterial, a cualquier sustancia o combinación de sustancias, de origen natural o sintético, diseñado para interactuar con los sistemas biológicos, a fin de evaluar, tratar, aumentar, o sustituir algún tejido, órgano o función del organismo (Douglas, 2010).

Los scaffolds juegan un papel sustancial en la regulación de los procesos de migración, proliferación celular y el mantenimiento de la diferenciación. Estos

actúan como “matriz extracelular” de forma temporal, hasta que las células hayan logrado proliferar y generar su propia matriz, en este momento inicia el proceso de degradación del scaffold. Así, según Douglas (2010), los scaffolds útiles para la regeneración del cartílago articular, deben cumplir los siguientes requisitos:

- Brindar las propiedades mecánicas y biológicas características del cartílago articular hialino para poder llevar a cabo sus funciones normales.
- Ser biodegradables, es decir, reemplazables por tejido nativo una vez este haya sido reparado
- Favorecer la viabilidad, diferenciación y señalización celular, al igual que la producción de matriz extracelular
- Poseer poros interconectados de escala adecuada para que faciliten la integración del tejido
- Proporcionar tanto el transporte de nutrientes como sustancias de desecho.
- Adherencia al sitio de lesión para integrarse con el cartílago nativo.
- No inducir reacciones adversas en el huésped que generen el total rechazo del scaffold.

Para la regeneración del cartílago articular, se han diseñado scaffolds de estructuras porosas, fibrosas o mallas, mediante la utilización de materiales naturales, como sintéticos. Entre los materiales naturales se tienen el colágeno, la agarosa, fibrina, ácido hialurónico o alginato y sintético, el ácido glicólico poli-láctico (PLGA). Entre los de mayor uso y comercialización, se encuentran los scaffolds a base de colágeno y ácido hialurónico (Douglas, 2010).

Los scaffolds de colágeno pueden soportar el crecimiento celular, pero presentan propiedades mecánicas débiles, por lo tanto el colágeno tipo I es utilizado en combinación con otros polisacáridos, como quitosán, condritín sulfato o ácido hialurónico, mientras que el gel de colágeno tipo II, mantiene mucho mejor la morfología y la actividad biosintética de condrocitos que el tipo I, pero no más que el ácido hialurónico (Yeh *et al.*, 2013).

Por lo anterior, es de gran relevancia y discusión, la utilización de hidrogeles de tipo sintético o naturales. Por un lado, los polímeros naturales se asemejan más a la matriz extracelular, con lo que pueden interactuar con los condrocitos,

favoreciendo su adhesión, crecimiento, proliferación, diferenciación y secreción de la matriz, es decir, presentan una mayor biocompatibilidad y bioactividad. Además no son tóxicos, por lo que no estimulan reacciones inmunológicas o inflamatorias. El principal inconveniente de estos polímeros es la falta de resistencia mecánica, hecho que limita sus aplicaciones, a diferencia del hidrogel de ácido hialurónico, el cual parece ser de gran resistencia, utilizado muy frecuente en biomedicina. Por otro lado, los polímeros sintéticos no interactúan con las células, y los subproductos de la degradación pueden ser tóxicos y producir respuesta inflamatoria, pero la ventaja que presentan es que son más fáciles de controlar, con lo que se pueden alterar sus propiedades mecánicas y de degradación (Loras, 2014).

Los hidrogeles, son estructuras tridimensionales insolubles e hidrofílicos, formados por polímeros reticulados, considerablemente compatibles, pues son capaces de absorber gran cantidad de agua, brindando un microambiente acuoso similar al de la matriz extracelular, logrando promover el crecimiento celular, y gracias a la presencia de poros, permitir el intercambio de nutrientes de bajo peso molecular, necesarios para la supervivencia y crecimiento de las células (Castro, 2013).

De esta clase, el hidrogel inyectable de ácido hialurónico es el que ha presentado mejores respuestas. Este tipo de hidrogel es fácilmente inyectable directamente sobre el sitio de lesión, rellenando adecuadamente en forma y tamaño, no requiere procedimientos quirúrgicos complicados, de rápida recuperación y de mayor encapsulación. Se utiliza el ácido hialurónico, debido a que es el glicosaminoglicano de mayor proporción presente en la matriz extracelular y en el líquido sinovial, con gran cantidad de grupos aniónicos ($R-COO^-$ del ácido D-glucorónico y el grupo amino de la glucosamina, componentes del ácido hialurónico (Gómez *et al.*, 2002) que se repelen logrando ser una molécula rígida e hidratada, la cual en solución, ocupa un gran volumen, de comportamiento viscoelástico, importante como absorbente de impactos y lubricante biológico para las articulaciones, además proporciona los sitios de unión, entre la matriz y los condrocitos gracias a los receptores de superficie como el CD44. En este tipo de hidrogeles, prima el entrecruzamiento químico sobre el físico, pues este último tiene lugar mediante la unión de las moléculas de forma no covalente, es decir, por

medio de interacciones electrostáticas, Fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas, los cuales presentan una resistencia mecánica baja por lo que suelen deformarse con facilidad, contrario a lo que sucede con el entrecruzamiento químico mediante enlaces covalentes, de mayor resistencia mecánica y estabilidad, siendo los más apropiados para la reparación del cartílago articular, inyectados vía intra-articular dispuestos en dosis articulares de 10-50-100 x10⁶ células (Castro, 2013).

7.4.7 Tratamiento convencional. Actualmente la osteoartritis no tiene cura, pues es un proceso irreversible. Los cuidados paliativos, están centrados en eliminar el dolor y la inflamación que se produce durante el proceso patológico. Existen distintos tipos de tratamientos aplicables según el grado y el estado del dolor del paciente. Entre los tratamientos que se encuentran disponibles para controlar los síntomas, se encuentra el tratamiento a largo plazo, el cual incluye varios factores (Instituto Nacional de Artritis, 2014).

- Manejo de los síntomas, como el dolor, rigidez e hinchazón
- La mejora de la movilidad articular y flexibilidad
- Mantenimiento de un peso saludable
- Realizar ejercicio continuo sin impacto

La mejora de la movilidad en la OA es indispensable, si bien puede ser difícil pensar en el ejercicio cuando las articulaciones duelen, el movimiento se considera una parte importante del plan de tratamiento, pues los estudios demuestran, que las actividades simples como caminar, pueden reducir el dolor y ayudar a mantener un peso saludable. Es así como, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos ha recomendado que todos, incluyendo a las personas con artritis, realicen 150 minutos de ejercicio moderado, por semana. Logrando el peso ideal, pues un exceso de este, genera una tensión adicional a las articulaciones que soportan peso, como las caderas, las rodillas, los pies y la espalda. Por lo tanto, bajar de peso puede ayudar a las personas con OA reducir el dolor y limitar el daño articular (Muños, 2013).

Otra manera de controlar los síntomas de la OA, es mediante la administración de medicamentos, los cuales, están disponibles en diversas presentaciones. Estos se

pueden clasificar en 2 categorías, los de acción lenta y los de acción rápida. Entre ellos se incluyen (Arthritis Foundation, 2014)

- ✓ Analgésicos: como acetaminofén, opioides (narcóticos) y un opioide atípico llamado tramadol. Estos combaten el dolor, incluyendo el dolor articular, pero no afectan a la OA en sí para su total mejoría.
- ✓ Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Estos son los fármacos más utilizados para aliviar la inflamación y el dolor relacionado. Los AINE incluyen la aspirina, el ibuprofeno, el naproxeno y celecoxib.
- ✓ Los corticosteroides. son potentes medicamentos anti-inflamatorios. Ellos se toman por vías orales o inyectadas vía intra-articular.
- ✓ El ácido hialurónico. se produce naturalmente en el líquido articular, actuando como un amortiguador y lubricante. Sin embargo, el ácido parece romperse en personas con osteoartritis. Este, también es inyectado vía intra-articular, para lograr regenerar el cartílago hialino.

En relación a los tratamientos quirúrgicos, son utilizados para pacientes con OA avanzada e incapacitante, muy sintomática y en la que no se haya obtenido una respuesta clínica satisfactoria con terapias alternativas. La cirugía puede ser necesaria para atenuar el dolor y recuperar la mayor funcionalidad posible de la articulación, o corregir una deformidad. Entre los tratamientos quirúrgicos de tipo corrector, se encuentra la osteotomía. Esta técnica permite realinear y colocar en posición correcta la articulación, se aplica, sobre todo, a la rodilla y puede prevenir la progresión de la enfermedad. Otro tratamiento puede ser la artroplastia, la cual consiste en sustituir, total o parcialmente las zonas deterioradas de la articulación, utilizando prótesis artificiales formadas por componentes de metal, plástico y cerámica. Las artroplastias más frecuentes son las de cadera y rodilla. A pesar de que los resultados obtenidos, en general son buenos, dependerán de múltiples factores como: grado de lesión, edad del paciente, rehabilitación posterior, entre otros (Ruiz *et al.*, 2012).

Para evitar la necesidad de reemplazo protésico, se han desarrollado distintos tratamientos de terapia celular, con el objetivo de regenerar un tejido con estructura, composición bioquímica y comportamiento funcional iguales a los del cartílago articular natural (Rodríguez *et al.*, 2005) (Muños, 2013).

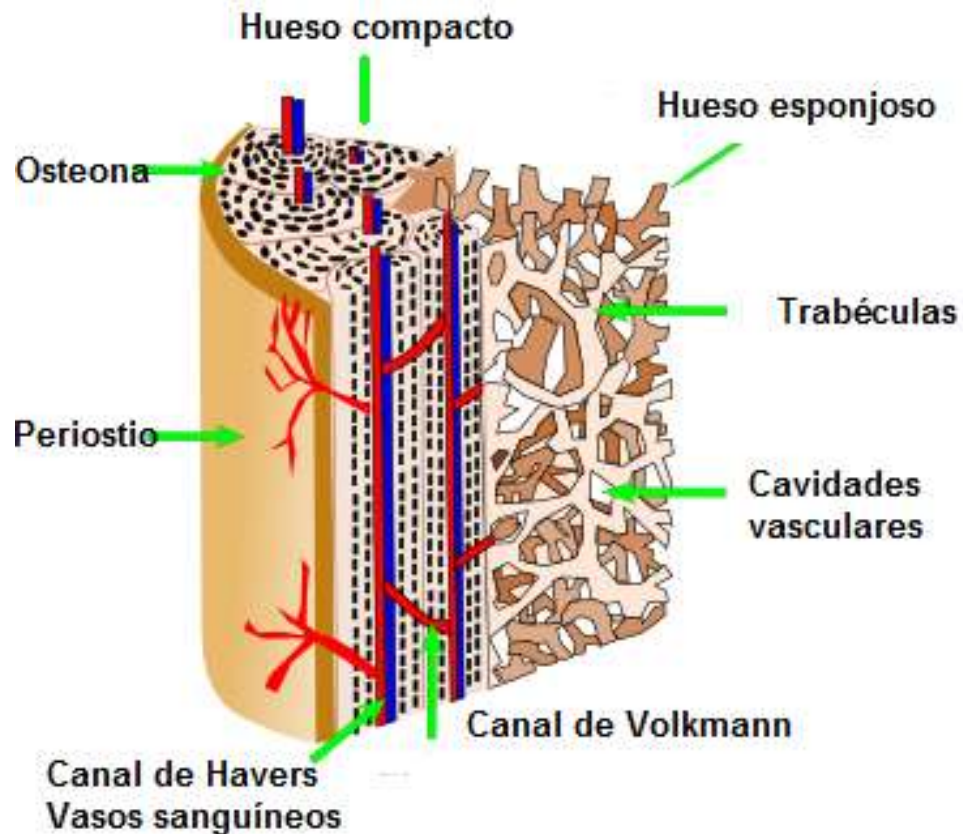
Entre las técnicas se encuentra, la penetración del hueso subcondral, la cual permite la migración de células madre mesenquimales, llevando a cabo la reparación del defecto gracias a su capacidad de diferenciación a fibrocondrocitos. Entre esta técnica la que ofrece mejores resultados es la microfractura, sin embargo, la reparación del tejido está limitada por el tamaño del defecto y por la edad del paciente, ya que con la edad disminuye la población de las células madre mesenquimales (Ripoll & De Prado, 2010).

Por otro lado, los injertos de periostio y pericondrio, forman un tejido de reparación fibrocartilaginoso que parece no madurar con el tiempo. Los efectos clínicos del implante de pericondrio parecen ser similares a los de la perforación subcondral; es decir, parece mejorar la función de la articulación y aliviar el dolor. Por otro lado, debido a la accesibilidad y cantidad de tejido disponible, así como por su potencial condrogénico, el periostio parece ser preferible al pericondrio para tratar este tipo de defectos. El periostio es una vaina fibrosa situada alrededor de los huesos, que contiene las terminaciones nerviosas y los vasos sanguíneos que dan sensibilidad y nutren al hueso (Ver Figura 11.). Y el pericondrio es una cubierta fibrosa de tejido conjuntivo que rodea el cartílago. Estas membranas contienen células madre mesenquimales que pueden experimentar condrogénesis (Ripoll & De Prado, 2010).

Así como se llevan a cabo injertos de periostio y pericondrio, también se realizan injertos osteoperiosticos, los cuales son injertos de cilindros de hueso recubiertos de periostio. En modelos animales se ha observado un tejido fibroso neoformado, el cual requiere de inductores condrogénicos, para llegar a adquirir un aspecto fibrocartilaginoso, logrando resultados en la mejoría de la función articular y alivio del dolor (Fuentes *et al.*, 2007). La mosaicoplastia es otra técnica de reparación, consistente en la translocación al defecto articular de cilindros osteocondrales, obtenidos de zonas poco comprometidas con la absorción de carga de la

superficie articular del cóndilo femoral. La zona donante se auto-repara con células madre mesenquimales, las cuales promueven la formación de un tejido fibrocartilaginoso.

Figura 11. Nutrición del hueso. Periostio y vasos sanguíneos



Fuente: Modificado de Paniagua, 2007

La mosaicoplastia autóloga presenta ventajas, como la posibilidad de aportar cartílago hialino viable, un período de rehabilitación relativamente corto y la posibilidad de realizar el procedimiento en una única operación. Sin embargo, este procedimiento está limitado por el tamaño del defecto, que determina el número de cilindros osteocondrales que se deben tomar, y por el hecho de que el tejido

implantado procede de una zona de poca carga, con menor grosor y diferente estructura histológica (Fuentes *et al.*, 2007)

El autotrasplante de condrocitos (*Autologous Chondrocyte Implantation, ACI*), es la alternativa terapéutica más empleada para reparar lesiones focales de cartílago extensas, con un tamaño de entre 3 y 10 cm². Este proceso implica tres etapas. En un primer paso, se obtiene cartílago sano del paciente mediante artroscopia, de una zona sometida a una menor carga. En un segundo paso, se aíslan los condrocitos de los explantes de cartílago y proliferan *in vitro* hasta obtener el número adecuado para implantar en la zona afectada. En un tercer paso, se realiza una segunda intervención quirúrgica para cerrar la cavidad del defecto con periostio, pericondrio o una membrana de colágeno, inyectando en dicha cavidad las células del cultivo suspendidas en un medio líquido. Aunque es una técnica que no presenta rechazo inmunológico, por ser el donante el propio paciente, se requieren de dos intervenciones quirúrgicas y por ende de procesos de cicatrización de la zona donante y de la zona de lesión, técnica poco viable (Díaz & Ruano, 2005). Por el contrario, el alotrasplante de cartílago es otra técnica que consiste en el trasplante de cartílago articular viable e intacto y de hueso subcondral. Esta técnica está condicionada por la necesidad de donantes, el riesgo de rechazo inmunológico o transmisión de enfermedades y las limitaciones del almacenamiento de cartílago o de condrocitos, pues la criopreservación modifica la supervivencia y la proliferación de los condrocitos, así como su alto coste. El xenotrasplante constituye una potencial alternativa terapéutica que apenas se ha investigado (Ripoll & De Prado, 2010).

7.4.8 Análisis de procedimientos quirúrgicos actualmente desarrollados para la patología de osteoartritis. Se citan a continuación artículos a nivel mundial, basados en procedimientos quirúrgicos para la patología de Osteoartritis de rodilla, vinculando objetivo, método y la respectiva conclusión, con el fin de discutir su aplicabilidad o no en dicha patología (Ver Cuadro 4.)

Cuadro 5. Revisión bibliográfica arrojada para procedimientos quirúrgicos de la patología de Osteoartritis de Rodilla.

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2001 CUBA	Revista Cubana de Reumatología “La Artroscopia quirúrgica como medida de intervención terapéutica en la OA de rodilla” Llerena G., <i>et. al</i> , 2001	Evaluar los resultados alcanzados en los pacientes con OA que no han respondido a terapia convencional.	Revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) durante 8 años los cuales fueron sometidos a artroscopia. Recopilación y procesamiento en Excel	OA ocupa un lugar importante 106 (15.5%). Edad promedio 56 años (45-73 años). Sexo predominante masculino (65%) La sintomatología clínico-radiológica no presentó relación al momento de la Artroscopia, estados más avanzados de degeneración de cartilago articular. Pacientes con avanzados cambios radiológicos no fueron aptos para artroscopia, por los pobres resultados, mientras que el 75% de pacientes con menos lesión los resultados fueron satisfactorios, y para grandes lesiones fue óptimo el procedimiento de desbridamiento condral. Factores como la edad no relacionados con la evolución de los pacientes después de la intervención, pero la obesidad si como un factor de mal pronóstico evolutivo, así como el sexo femenino por la debilidad muscular del cuádriceps y mayor aumento de peso.
2009 MEXICO	Acta Ortopédica Mexicana “Resultados obtenidos con la limpieza articular artroscópica de rodilla en pacientes con osteoartritis” Ibarra Ponce de León, C., <i>et.al</i> , 2009	Evaluar el efecto del desbridamiento artroscópico en pacientes con osteoartritis de rodilla en cuanto a la satisfacción y función	Se identificaron 39 pacientes con diagnóstico clínico y radiográfico de osteoartritis degenerativa de rodilla de Enero de 2001 y hasta Diciembre de 2003. Las edades variaron desde los 38 hasta los 68 años y el sexo fue indistinto. El criterio de clasificación fue dado por escala de Lawrence. Todos fueron sometido a lavado articular y desbridamiento	Solo se evaluaron 33 pacientes debido a la pérdida de contacto con los 6 restantes, de los cuales 25 fueron mujeres y 8 hombres. La edad promedio fue de 53 años, con pacientes desde los 38 hasta los 68 años. Según la escala de Lawrence, 25 pacientes (75.7%) con lesiones grado II y III y 8 (24.2%) con lesiones grado IV. Se realizó condroplastia a 22 pacientes: 9 (condroplastia + menisectomía) y 2 (condroplastia + menisectomía+ sinovectomía) En cuanto a la función subjetiva y satisfacción de los pacientes, 29 pacientes (87.8%) reportaron mejoría para realizar sus actividades y de los 4 pacientes que no reportaron mejoría todos presentaban lesiones grado IV. 31 pacientes (93.9%) se sintieron satisfechos después de la cirugía. Dentro de estos pacientes se encuentran todos los que presentaban lesiones grado II y III, además de 6 con lesión grado IV. 32 pacientes (96.9%) recomendarían la cirugía. El estudio sugiere que el efecto del desbridamiento artroscópico en pacientes con osteoartritis de la rodilla mejora la función subjetiva y la satisfacción de los pacientes, principalmente en aquellos que presentan grados 2 y 3 de osteoartritis. Sin embargo, en algunos pacientes los resultados no son tan alentadores como en otros. Esto probablemente se debe a que existen otros factores como son el grado de lesión previa que presenta el paciente, la edad, la actividad que el paciente realiza, el peso y el cumplimiento en la realización de la rehabilitación
	Revista Cubana de Reumatología	Precisar las características sociodemográficas de adultos mayores que recibieron tratamiento	Investigación descriptiva, prospectiva realizada en 65 pacientes con afecciones de rodilla de 60 años o	Variables: Edad, sexo, afecciones, tiempo entre el trauma y la intervención, tiempo de evolución. El grupo de edad predominante fue de 70 años y más con influencia del sexo femenino

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2010 CUBA	<p>“Tratamiento por Artroscopia para afecciones de rodilla en adultos mayores”</p> <p>Cartas U., <i>et. al</i>, 2010</p>	<p>con artroscopia de rodilla en el Servicio Nacional de Reumatología, entre enero y mayo de 2008.</p> <p>Identificar antecedentes relacionados con el evento que motivó la intervención y con las afecciones diagnosticadas.</p> <p>Identificar los resultados de la intervención, de manera general y en virtud de las características sociodemográficas y antecedentes de interés.</p>	<p>más atendidos en el Servicio Nacional de Artroscopia, perteneciente al Servicio Nacional de Reumatología, en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente “10 de Octubre”, durante el período comprendido entre enero y mayo de 2008.</p> <p>Información procesada por SPSS versión 11.5</p>	<p>63.1% y mayor afección de la placa sinovial representada en el 31.7% por los cambios hormonales que conllevan a trastornos de nutrición y desmineralización del cartílago articular, mientras que en hombres fueron las lesiones de menisco con 29.3%. El tiempo entre el trauma y el tiempo de evolución fue mayor a 5 años en 27 pacientes (41.5%). La evolución fue favorable en todos los pacientes sometidos al tratamiento de artroscopia.</p>
2011 CUBA	<p>Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología</p> <p>“Microfractures via arthroscopy in patients with knee arthrosis”</p> <p>Álvarez A., <i>et. al</i>, 2011</p>	<p>Mostrar las ventajas y la aplicación de la técnica de acceso mínimo (microfractura), partiendo de la fisiopatología normal del cartílago articular como una variedad de tratamiento disponible para pacientes con lesiones de cartílago articular.</p>	<p>Artículo de revisión</p>	<p>Constituye una de las técnicas de regeneración de cartílago más antigua, la cual mantiene su vigencia en la actualidad.</p> <p>Presenta bajo índice de complicaciones.</p> <p>Opción de tratamiento muy útil, disponible y de fácil aplicación por vía artroscópica, que elimina los inconvenientes de la cirugía abierta</p> <p>Procedimiento seguro, rápido, asociado a un alto porcentaje de efectividad en aproximadamente 80 % de los enfermos</p> <p><i>Steadman</i> citado por <i>Yen</i> y otros reporta que el 75 % de resultados favorables son de 3 a 5 años después de realizado el procedimiento. Según <i>Alparslanet</i> y otros, la microfractura es una técnica de gran utilidad y resultados favorables en más de 80 % de los pacientes donde es empleada y semejanza con los resultados de los anteriores autores.</p>
2013 KOREA	<p>NCBI Knee Surgery & Related Research</p> <p>“Results of Microfracture in the Osteoarthritic Knee with Focal Full-Thickness Articular Cartilage Defects and Concomitant Medial Meniscal Tears”</p> <p>Jeong Lee, Jae, <i>et. al</i>, 2013</p>	<p>Evaluar la eficacia de la microfractura artroscópica en pacientes con defectos focales del espesor completo del cartílago en rodilla osteoartítica.</p>	<p>Setenta y seis pacientes fueron incluidos en este estudio (17 hombres y 59 mujeres). Se dividieron en el grupo I (n = 38) que fueron sometidos a microfractura más meniscectomía y grupo II (n = 38) que se sometieron solamente meniscectomía. Se realizaron evaluaciones clínicas y radiológicas. Periodo de seguimiento de 36 meses.</p> <p>El fracaso fue definido como una nueva intervención en la misma rodilla durante el procedimiento.</p>	<p>Se obtuvo un promedio de edad de 60.6 años, rango predominante de 50 a 74 años</p> <p>Después de los tres meses de la intervención fueron reportados 5 fracasos (6.6%): 4 en el grupo I (10.5%) y 1 en el grupo II (2.6%). El gran número de fracasos en el grupo I afirman pudo deberse a la microfractura, por destrucción de la integridad del hueso subcondral, importante para el mantenimiento del soporte de carga.</p> <p>En el grupo I: 27 pacientes presentaron mejoría (79.4%), 2 (5.9%) no cambió y 5 (14.7%) reducción, contrario a lo que ocurrió en el grupo II el cual presentó 82.1% de mejoría en la actividad y disminución del dolor.</p> <p>La cirugía de microfractura vía artroscópica no provee beneficio adicional al proceso de la meniscectomía, pues mostraron pobres resultados después del procedimiento, solo es considerado como un procedimiento adicional coadyudante a la reparación del cartílago articular hialino de rodilla en pacientes con Osteoartritis.</p>

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2014 CUBA	Revista Cubana de Reumatología “Impacto de la Artroscofia en la percepción de la calidad de vida de los pacientes con Osteoartritis de rodilla” Solis C., <i>et.al.</i> , 2014	Identificar la repercusión de la artroscofia en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con osteoartritis de rodilla sometidos a este proceder quirúrgico.	Estudio descriptivo en 117 pacientes con diagnóstico de osteoartritis de rodilla a los que se les realizó artroscofia. Se utilizó el cuestionario de láminas Coop/Wonca y la versión cubana del Health Assessment Questionnaire para determinar calidad de vida relacionada con la salud un mes antes y 3 meses después de realizado el proceder quirúrgico.	La edad promedio fue de 63,27 años. La mayor frecuencia de género correspondió al género femenino con un 78.16 %. El grado de discapacidad predominante antes de realizar la artroscofia fue la discapacidad moderada y la ligera 90 días después de realizada la misma, la percepción de calidad de vida relacionada con la salud tuvieron un comportamiento favorable 90 días después de realizada la artroscofia en relación con la determinación de la misma en los 30 días previos al proceder quirúrgico. La artroscofia, como método terapéutico, influye positivamente en la percepción de la calidad de vida de los pacientes con osteoartritis de rodilla
2014 ITALIA	The Knee, Disponible en ScienceDirect “Arthroscopic mosaicoplasty: Long-term outcome and joint degeneration progression” Giuseppe, F., <i>et. al.</i> , 2015	Mostar la evolución clínica de una cohorte homogénea de pacientes de seguimiento a largo plazo, tratados con técnica de mosaicoplastia para lesiones de cartilago de rodilla y prospectivamente evaluados a los 12 años de seguimiento, a través de análisis radiográfico para observar si el trasplante de unidades osteocondrales presenta éxito en la prevención del cartilago articular	37 pacientes son tratados artroscópicamente con la técnica de mosaicoplastia en el Instituto de Ortopedia Rizzoli desde 1997 hasta el 2000 y contacto después de 11 años. Los agujeros fueron de 15mm de profundidad perpendicular a la superficie del cartilago. La zona donante fue el cóndilo femoral de cada paciente. El resultado clínico se analizó por lo propuesto por la Sociedad Internacional de reparación del cartilago y una prueba funcional conocida como IKDC clasificadas como normales, casi normales, anormales o severamente anormal. Así mismo medición de amplitud de movimiento.	Fueron evaluados 26 pacientes a los 11 años, de los cuales 19 fueron hombres y 7 mujeres. La etiología fue degenerativa en 20 casos y traumática en los restantes. Los resultados de este la estudio mostraron que mosaicoplastia puede ofrecer un buen resultado en el seguimiento a corto plazo para el tratamiento de pequeñas lesiones de los cóndilos femorales de rodilla. Este injerto osteocondral autólogo, produce bajo estrés quirúrgico y post-quirúrgico, pues permite que la superficie articular se reestablezca en un solo paso quirúrgico. Se obtuvo un 92% de buenos a excelentes resultados. Mediante estudios comparativos-prospectivos, mostró que la perforación por abrasión y la microfracturas, no son tan buenas como la mosaicoplastia la cual dio resultados clínicos a largo plazo de seguimiento. Las evaluaciones imagenológicas mostraron anomalías en el injerto, en la mitad de los casos. La mosaicoplastia, solo ofrece buenos resultados en lesiones pequeñas del cartilago de los cóndilos femorales, pero no para grandes lesiones, ya que no detienen el proceso degenerativo articular, no produciendo resultados clínicos satisfactorios.
2015 INDIA	<i>The knee</i> Disponible en Journal of Clinical and Diagnostic Research	Evaluar los efectos benéficos de la artroscofia de rodilla y poder conocer si el tratamiento artroscópico puede retrasar la necesidad de artroplastia total de	El estudio se realizó en 30 pacientes, en centro de atención terciario, dentro de un periodo de dos años, desde Octubre de 2011 hasta Septiembre de 2013,	De los 30 pacientes: 17 mujeres- 13 hombres Promedio edad total: 59.26 años dentro del rango 44-69 años Promedio edad femenino: 57.58 años dentro del rango 44-67 años Promedio edad masculino: 61.46 años dentro del rango 46-69 años Duración media de los síntomas 13.2 meses en un rango 6-24 meses

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2015 INDIA	<p data-bbox="296 347 495 493">“Role of Arthroscopy in the Treatment of Osteoarthritis of Knee”</p> <p data-bbox="323 529 495 581">Saurabh G., <i>et.al</i>, 2015</p>	rodilla.	<p data-bbox="877 285 1213 337">dependiendo de los criterios de inclusión.</p> <p data-bbox="877 345 1213 829">El grado de Osteoartritis de rodilla fue evaluado mediante la escala de Lawrence y las lesiones de la superficie condral, mediante la clasificación de Outerbridge. Se realizó lavado articular y eliminación de osteofitos en todos los pacientes. Menisectomía parcial o total dependiendo del desgarro del menisco. Sinovectomía solo si la sinovia se encontraba muy inflamada e hipertrófica. Seguimiento 1-12 semanas y después de los desde los 4, 6, 9, 12, 15 hasta los 18 meses.</p>	<p data-bbox="1234 285 2022 370">La alteración biomecánica más común fue el dolor en la rodilla en los 30 pacientes (100%), incapacidad para arrodillarse en 25 pacientes (83.33%), entre otros.</p> <p data-bbox="1234 378 2022 430">Según la escala de Lawrence para la definición de OA: 17 pacientes en Grado 2, 10 pacientes en Grado 3, 3 pacientes Grado 4</p> <p data-bbox="1234 438 2022 522">Según la escala de Outerbridge: 14 pacientes - 46.66% (Grado 1), 5 pacientes - 16.66% (Grado 2), 8 pacientes - 26.66% (Grado 3), 3 pacientes - 10% (Grado 4)</p> <p data-bbox="1234 531 2022 583">11 pacientes (36.66%) con lesión meniscal: 7 con menisectomía total y 4 sometidos a menisectomía parcial.</p> <p data-bbox="1234 591 1801 613">16 pacientes (53.33%) sometidos a debridamiento condral</p> <p data-bbox="1234 621 1745 644">9 pacientes (30%) sometidos a sinovectomía parcial</p> <p data-bbox="1234 652 2022 704">A los 18 meses, resultados: Excelente -10 pacientes (33.33%), Bueno – 12 pacientes (40%), Favorable-2 pacientes (6.66%), Pobre- 6 pacientes (20%).</p> <p data-bbox="1234 712 2022 764">El promedio de mejoría fue del 43.88 superior al reportado por Steadman, JR <i>et. al</i> de 25</p> <p data-bbox="1234 773 2022 824">Existió una correlación positiva entre la presencia de lesión meniscal y la mejoría clínica después del tratamiento por artroscopia</p> <p data-bbox="1234 833 1877 855">Las lesiones grado 4 de Outerbridge presentan una pobre mejoría</p> <p data-bbox="1234 863 1997 886">Solo retrasa la necesidad de artroplastia total de rodilla en lesiones pequeñas.</p>

Es evidente observar que la Osteoartritis (OA) es un problema de salud pública debido a su alta incidencia y prevalencia. Según Llerena *et al.*, 2001, esta patología, la padece al menos 15,5 % de la población mundial, con un promedio de edad 56 años (45-73 años) con predominio del sexo masculino (65%). Razón por la cual, en los últimos años, se han realizado diversos estudios científicos, con el fin de conocer el tratamiento más favorable para el manejo de la OA, siendo la cirugía una buena opción, pues reduce el dolor y mejora la funcionalidad. Por el contrario, para autores como Cartas *et al.*, 2010 existe predominio en el sexo femenino representado en el 63.1%, con frecuencia de edad a los 70 años. Solis *et al.*, 2014, en su artículo titulado, “Impacto de la Artroscopia en la percepción de la calidad de vida de los pacientes con Osteoartritis de rodilla”, también resalta la prevalencia de la enfermedad a los 63 años, donde la mayor frecuencia de género correspondió al femenino con un 78.16%. Resultados los cuales concuerdan con los reportes dados de la literatura de esta patología que plantean una mayor frecuencia de lesiones de la articulación de rodilla en el sexo femenino, que requieren un tratamiento artroscópico oportuno.

En cuanto a la mejor opción de tratamiento quirúrgico para la patología de Osteoartritis de rodilla, Ibarra Ponce de León *et al.*, 2009, después de la evaluación de 33 pacientes de los cuales 25 correspondieron al género femenino y 8 de ellos al masculino, con una edad promedio de 53 años, en los cuales se aplicó condroplastia a 22 pacientes: 9 (condroplastia + menisectomía) y 2 (condroplastia +menisectomía+sinovectomía), sugiere que el efecto del desbridamiento artroscópico en pacientes con OA mejora la función subjetiva y la satisfacción de los pacientes, principalmente en aquellos que presentan grados 2 y 3 de Osteoartritis (25 pacientes, representado por el 75.7%) según la escala de Lawrence. Sin embargo, en algunos pacientes, los cuales presentaron grado 4 (8 pacientes con el 24.2%), los resultados no fueron tan alentadores. Esto probablemente se debe a que existen otros factores como son el grado de lesión, la edad, la actividad que el paciente realiza, el peso y el cumplimiento en la realización de la rehabilitación.

Por el otro lado, la aplicación de la técnica de acceso mínimo (microfractura) es una de las técnicas de regeneración de cartílago más antigua, la cual permanece

vigente actualmente. Esta técnica presenta un bajo índice de complicaciones; la cual es una opción de tratamiento útil, disponible, de fácil aplicación por vía artroscópica, seguro y rápido, asociado a un alto porcentaje de efectividad en aproximadamente 80% de los enfermos, eliminando los inconvenientes de una cirugía abierta. Autores como Álvarez *et al.*, 2011 reportan que el 75 % de resultados son favorables después de los 3 a 5 años de realización del procedimiento, pero el estudio realizado por Jeong *et al.*, 2013 el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la microfractura artroscópica en pacientes con defectos focales del espesor completo del cartílago en rodilla osteoartrítica, no arrojó resultados positivos, pues solo es coadyudante a la reparación del cartílago articular hialino de rodilla, por los fracasos presentados después de la intervención (3 meses), debido a la destrucción de la integridad del hueso subcondral, importante para el mantenimiento de la carga, dada por la microfractura.

Entre los estudios más actuales se encuentran, “Arthroscopic mosaicoplasty: Long-term outcome and joint degeneration progression” (Giuseppe *et al.*, 2015) y “Role of Arthroscopy in the Treatment of Osteoarthritis of Knee” (Saurabh *et al.*, 2015). En la primera investigación tuvieron como objetivo exponer la evolución clínica de una cohorte homogénea de pacientes de seguimiento a largo plazo, tratados con técnica de mosaicoplastia para lesiones de cartílago de rodilla, a través de análisis radiográfico. Para ello fueron evaluados 26 pacientes, de los cuales 19 fueron hombres y 7 mujeres. La etiología fue degenerativa en 20 casos y traumática en los restantes. Los resultados de este estudio expusieron que mosaicoplastia puede ofrecer un buen resultado en el seguimiento a corto plazo para el tratamiento de pequeñas lesiones de los cóndilos femorales de rodilla. Este injerto osteocondral autólogo, produce bajo estrés quirúrgico y post-quirúrgico, ya que permite que la superficie articular se reestablezca en un solo paso quirúrgico. Además obtuvieron que un 92% de buenos a excelentes resultados. Pero de acuerdo con las evaluaciones imagenológicas no obtuvieron resultados tan exitosos, ya que, mostraron anomalías en el injerto, en la mitad de los casos. Es por ello que la mosaicoplastia, solo ofrece buenos resultados en lesiones pequeñas del cartílago de los cóndilos femorales, pero no para grandes lesiones, puesto que no detienen el proceso degenerativo articular (Giuseppe *et al.*, 2015).

En el segundo estudio, se evaluaron los efectos benéficos de la artroscopia de rodilla. El grado de Osteoartritis de rodilla fue evaluado mediante la escala de Lawrence y las lesiones de la superficie condral mediante la clasificación de Outerbridge. En este implementaron un lavado articular y eliminación de osteofitos en todos los pacientes. De los 30 pacientes: 17 mujeres- 13 hombres, con un promedio de edad total de 59.26 años dentro del rango 44-69 años. La duración media de los síntomas fueron de 13.2 meses en un rango 6-24 meses. Los resultados obtenidos con la escala de Lawrence para la definición de OA, fueron 17 pacientes en Grado 2, 10 pacientes en Grado 3, 3 pacientes Grado 4 de OA, y Según la escala de Outerbridge 14 pacientes - 46.66% (Grado 1), 5 pacientes - 16.66% (Grado 2), 8 pacientes - 26.66% (Grado 3), 3 pacientes 10% (Grado 4), 11 pacientes (36.66%) con lesión meniscal: 7 con menisectomía total y 4 sometidos a menisectomía parcial. 16 pacientes (53.33%) sometidos a desbridamiento condral 9 pacientes (30%) sometidos a sinovectomía parcial. Con esto ellos llegaron a la conclusión de que si existió una correlación positiva entre la presencia de lesión meniscal y la mejoría clínica después del tratamiento por artroscopia.

Como consecuencia, la capacidad de reparación del cartílago articular es muy limitada, fundamentalmente porque es un tejido avascular (Nelson *et al.*, 2010; Mankin, 1982). Dado que se trata de un tejido que carece de inervación, cualquier lesión que se produzca y que quede confinada en el cartílago, no produce ningún tipo de dolor. Esto favorece el avance de la lesión, pudiéndose desencadenar un proceso degenerativo patológico denominado OA. Los tratamientos farmacológicos que existen en la actualidad, no son eficaces para la cura de esta enfermedad, ni tampoco para retardar el progreso de la misma (Brand & Mazzuca, 2006). Es por ello que se han desarrollado alternativas terapéuticas, encaminadas a superar las limitaciones que posee este tejido para formar un tejido de reparación con estructura, composición bioquímica y comportamiento funcional igual que los del cartílago articular natural. Existen distintos tipos de tratamientos aplicables según el grado y el estado del dolor del paciente. Finalmente de acuerdo con los diferentes autores revisados, el tratamiento para pacientes con OA avanzado es, a través de la cirugía, ya que ayuda atenuar el dolor y recuperar

la mayor función posible de la articulación, y en algunos casos corregir una deformidad.

7.4.9 Análisis de aplicabilidad en la patología de las CMM humanas. Con el fin de obtener una técnica viable en la cual se pueda generar cartílago articular hialino lo más parecido histológica, funcional y bioquímicamente, se desarrollan actualmente terapias con células madre, las cuales han mostrado grandes avances en la mejoría de patologías que comprometen en gran medida la articulación de la rodilla

De acuerdo a la capacidad que tienen las células madre mesenquimales (MSCs) de perpetuarse en cultivo, autorrenovarse y diferenciarse a distintos linajes celulares, hacen que estas MSCs sean una buena alternativa como un agente terapéutico celular en distintas patologías regenerativas, como es el caso para las condiciones musculoesqueléticas degenerativas como la artrosis (Ver Cuadro 5.)

Debido a la limitada capacidad de regeneración del cartílago articular, ha hecho que en los últimos tiempos se hayan desarrollado una infinidad de procedimientos destinados a conseguir dicha reparación. Sin embargo, el éxito de estos procedimientos ha sido escaso; y ha hecho que hoy en día, aún no dispongamos de ninguna técnica que consiga la completa restauración de un cartílago lesionado (García *et al.*, 2015) en Colombia. Esta incapacidad de regeneración del cartílago, guarda relación con las características del propio tejido, las cuales son, su escasa vascularización y capacidad mitóticas, que junto con la ausencia de células madre hace que se tengan una escasa o nula capacidad de regeneración.

Cuadro 6. Revisión bibliográfica del uso de células madre mesenquimales

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2012 ESPAÑA	Revista de la Asociación Española de Artroscopia “Aplicación de células troncales en patología de rodilla” Ruiz I., M <i>et. al.</i> , 2012	Revisar sobre las aplicaciones actuales, ya sean en fase experimental o clínica de las terapias celulares con células troncales (CT) en patología musculoesquelética no degenerativa de la rodilla.	Revisión bibliográfica sobre las aplicaciones de las células madre mesenquimales adultas en diferentes patologías como son: meniscal, en lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) y de patología condral.	Las terapias con CTM se presentan como una alternativa de futuro para el tratamiento de las lesiones de rodilla. Los resultados preclínicos actuales sugieren que pueden considerarse una opción válida para suplementar el tratamiento de lesiones meniscales y la reparación del LCA o su sustitución con injertos alogénicos o xenogénicos. Por lo cual es necesario estudiar el tema más a fondo, utilizando ensayos preclínicos para poder así usarse en humanos.
2015 ESPAÑA	Revista TRAUMA “Osteochondral defect regeneration from autologous mesenchymal stem cells embedded in alginate gels” García-C. J, <i>et. al.</i> , 2015	Evaluar la eficacia del uso de células madre mesenquimales (MSC) autólogas embebidas en geles de alginato en la reparación de defectos osteocondrales generados en un modelo experimental.	Al inicio del estudio se obtuvo la aprobación del comité ético de experimentación animal. Se intervinieron 40 rodillas procedentes de 20 conejos albinos machos de raza blanca neozelandesa (<i>Oryctolagus Cuniculus</i>). Las cuales Las rodillas fueron estratificadas en cuatro grupos: Grupo I: rodillas control. En ellas no se practicó ningún tipo de lesión. Grupo II: rodillas única y exclusivamente lesionadas, sin aportar nada en el defecto. Grupo III: rodillas en las que se introdujo el transportador de alginato, gelificado justo en el momento de su introducción en un tubo de Eppendorf estéril. Grupo IV: rodillas en las que se introdujo el transportador de alginato al que, en el proceso de gelificación, se le añadieron las células mesenquimales pluripotenciales previamente extraídas del conejo.	A los dos meses de la cirugía realizaron una evaluación macroscópica, en las cuales encontraron diferencias en cuanto al aporte o no de MSCs. Las rodillas control presentaban un cartílago sin alteraciones, aunque en algunas se observaron escasas adherencias intraarticulares. Las rodillas en las que se aportaron MSCs mostraron una regeneración en la zona del defecto visualmente mayor, con aspecto más vitalizado del cartílago hialino y menos zonas de fisuración y fibrilación. La presencia de alginato en el lecho lesional favorece un mejor relleno con mayor celularidad, así como una mejor reparación de la lesión y el cartílago hialino. En cuanto a la modificación introducida al utilizar células mesenquimales alogénicas en lugar de autólogas facilita la experimentación y no supone complicaciones añadidas. Además, el nivel de regeneración tisular fue similar al publicado en otros estudios de literatura existente. Es así que el aporte de células mesenquimales vehiculizadas en geles de alginato ofrece mejores resultados en las escalas macroscópicas e histológicas en cuanto a la regeneración tisular que el resto de grupos de estudio, aunque no obtuvieron resultados estadísticamente significativos.
	Revista Médica Latinoamericana: Investigación en	Resumir las generalidades de la osteoartritis; con el fin de dar un panorama general del	Artículo de revisión	Los resultados y avances de los estudios clínicos presentados en pacientes que utilizaron CTM como una fuente alterna al tejido articular dañado deben ser evaluados y sometidos a una valoración más

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2014 MEXICO	Discapacidad “Uso de las células troncales mesenquimales en la osteoartritis” Esquivel-S., H., 2014	conocimiento existente en la medicina humana referente al uso de células troncales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad.		descriptiva. Es necesario realizar una mayor recopilación de información, además de que se realicen más ensayos de experimentación básica en donde se definan bien las propiedades de las CTM.
2015 ESPAÑA	Repositorio de Trabajos Académicos de la Universidad de Jaén “Terapia con de células madre adultas para la regeneración de tejido condral dañado” Fernández-G, E., 2015	Realizar una revisión sistemática acerca de evidencia científica disponible para determinar la eficacia de la diferenciación de las células madre mesenquimales hacia condrocitos en enfermedades regenerativas de cartilago.	Para cumplir el objetivo de este trabajo utilizaron base de datos como PUBMED en el cual incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, de no más de 10 años de antigüedad.	De acuerdo con los resultados obtenidos en la literatura, sugieren que las estrategias de diferenciación de células madre mesenquimales a condrocitos son efectivas en el tratamiento de las enfermedades degenerativas de cartilago. Lo cual hace que esta sea una terapia prometedora para la medicina y que sustituirá a las terapias invasivas actuales como son los diferentes tipos de cirugías. Actualmente existe una limitación en todos los artículos, debido a que la mayoría de los experimentos han sido realizados "in vitro", y muy pocos "in vivo" en animales de laboratorio, observando que las células madre mesenquimales se diferenciaban a condrocitos y que se adherían a los defectos del cartilago.
2014 ESPAÑA	Repositorio de Trabajos Académicos de la Universidad de Jaén “Terapia celular como tratamiento alternativo a la implantación de prótesis en pacientes” Máquez, 2014	Profundizar en las alternativas que existen cuando ocurre una lesión del tejido cartilaginoso, como es el uso de las células madre.	Revisión de estudios que han demostrado que las células madre mesenquimales son efectivas para la regeneración del cartilago. En donde en primera instancia, se han realizado en animales y una vez demostrada su efectividad se han probado en humanos. Estos tratamientos van dirigidos a la reparación del cartilago articular ocasionados por el paso del tiempo, debido a la artrosis.	Observaron en los diferentes casos clínicos que los pacientes muestran disminución del dolor, aumento de la movilidad, en algunos casos reducción de la artrosis visible por RMN. Hay que tener en cuenta que en los estudios realizados en humanos no se ha tenido en cuenta un grupo control y otro placebo, por lo que no se puede verificar la fiabilidad de la implantación de estas células. Para finalizar, se requieren estudios más fiables y mucho más complejos, utilizando grupos control.

Año/país	Fuente bibliográfica	Objetivo	Método	Conclusión
2015 EE.UU	Dovepress “Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: current perspectives” Wyles <i>et al.</i> ,2015	Resumir el estado actual de la terapéutica a base de MSC para la OA.	Reseña.	Las MSC ofrecen una solución regenerativa potencial dado su capacidad para diferenciarse a todos los tejidos dentro de una articulación y modular la respuesta inflamatoria local. Consigo es necesario realizar más trabajo preclínico para establecer el mecanismo por el que las MSC han demostrado una prueba de concepto para sanar lesiones OA. La determinación de la fuente, el procesamiento y vehículo ideal entrega MSC son otros retos que deben abordarse para optimizar el tratamiento de la OA. En 2015, la traducción de las MSC a la terapia clínica para la OA ha sido lento; Sin embargo, los signos de progreso son pruebas evidentes y en curso pueden mostrar eficacia para indicar que estos productos pueden servir como terapia necesaria en la enfermedad para detener la ola de la OA.
2012 EE.UU	Dovepress “Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis.” Gupta., <i>et al</i> , 2012.	Describir en términos generales los avances logrados durante los últimos años en células estromales de la médula ósea (BMSCs) y su potencial terapéutico para reparar el daño del cartilago en la OA.	Reseña.	En particular, se ha demostrado que las BMSCs migrar y se injertan en múltiples tejidos musculoesqueléticos, especialmente en el sitio de la lesión. Las propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras de BMSCs garantizar que estas células pueden utilizarse en el contexto del trasplante alogénico. Tanto autólogo y terapias basadas en células alogénicas utilizando BMSCs para la reparación del cartilago se han demostrado producir resultados clínicos aceptables. Aunque el mecanismo exacto por el cual se espera que BMSCs para regenerar el cartilago articular en pacientes con OA no está claro, la capacidad de estas células para inducir la proliferación y diferenciación de células progenitoras residentes o su potencial de diferenciación innata a los condrocitos pueden ayudar a la regeneración del cartilago dañado. También es posible que la combinación de la actividad paracrina y capacidad de diferenciación de BMSC puede ser operativo in vivo para provocar los cambios deseados en la formación neocartilago. Planeado cuidadosamente ensayos clínicos utilizando BMSCs obtenidas de pacientes (autólogo) y de voluntarios sanos normales (alogénicas) puede arrojar información valiosa sobre las propiedades curativas y sustento a largo plazo de estas células en el microambiente local. Sin duda, se requiere una gran cantidad de avances en ambos frentes de investigación básica y clínica antes de que estas células se pueden utilizar de forma rutinaria en la clínica para el tratamiento de pacientes con OA.

Autores como Suzuki (2012), que analizó el potencial condrogénico de las células madre mesenquimales *in vitro* con donantes humanos e *in vivo* en conejos, usando técnicas de microarrays y reacción transcriptasa-polimerasa cuantitativa, observó en los estudios *in vitro* mayor cantidad de síntesis de matriz de cartílago y agregados de células madre mesenquimales, así como la presencia de factores antiinflamatorios. En los estudios *in vivo* en conejos, observó que en baja densidad las células madre se adherían fácilmente a los defectos del cartílago y permanecían sin ninguna pérdida, obteniéndose con éxito la regeneración de cartílago en animales. Inversamente, la implantación de células madre mesenquimales en alta densidad no logró la regeneración de cartílago debido a la muerte celular y a la privación de nutrientes por parte de los agregados de las células madre mesenquimales. Por ello, llegó a la conclusión que la implantación de células madre mesenquimales es una fuente muy útil en la regeneración de cartílago. Van Buul (2012), estudió los efectos antiinflamatorios de las células madre mesenquimales en pacientes con osteoartritis. Para su estudio realizó un cultivo en un medio preparado con células madre mesenquimales, estimulado por TNF-alfa. Los resultados demostraron que en un ambiente inflamatorio, las células madre mesenquimales secretan factores que causan múltiples efectos antiinflamatorios e influye en la regeneración del cartílago de la membrana sinovial. Por lo tanto estos resultados fomentan el estudio de células madre mesenquimales como tratamiento de las enfermedades de las articulaciones. (Fernández, 2015)

Distintos autores como son Sharstul, Aung, Van Buul y Fernandes, citados en el trabajo titulado “Terapia con de células madre adultas para la regeneración de tejido condral dañado” (Fernández, 2015), donde realizaron y analizaron ensayos clínicos sobre las evidencias científicas de la eficacia de la diferenciación de las células madre mesenquimales hacia condrocitos con el fin de regenerar el cartílago, encontrándose que las células madre mesenquimales diferenciadas a condrocitos podrían reparar el cartílago dañado y así evitar los tratamientos invasivos que hasta ahora se han utilizado, en los que la intervención quirúrgica es inevitable, con repercusiones muy importantes en el paciente, como largos periodos de recuperación, morbilidad y en muchas ocasiones rechazo de la prótesis implantada. Es así como estos autores, están de acuerdo en que la

utilización de células madre mesenquimales en osteoartritis, brinda la reparación del cartílago dañado e incluso se segregan factores antiinflamatorios que ayudan a la pronta recuperación del paciente.

Otro de los estudios revisados, muestra que el empleo de MSCs en la regeneración de defectos osteocondrales, por sus capacidades anteriormente nombradas, ofrece a las MSCs como candidatas de modelo de aplicabilidad clínica. Por tanto, el objetivo de aquel estudio fue evaluar la eficacia del uso de células madre mesenquimales (MSC) autólogas embebidas en geles de alginato en la reparación de defectos osteocondrales generados en un modelo experimental. Los resultados obtenidos fueron prometedores, ya que encontraron diferencias en cuanto al aporte y no aporte de MSCs; en donde se resalta que las rodillas en las que se aportaron MSCs mostraron una regeneración en la zona del defecto. Además la presencia de alginato en el lecho lesional favoreció un mejor relleno con mayor celularidad, así como una mejor reparación de la lesión y el cartílago hialino. Es así como las células mesenquimales vehiculizadas en geles de alginato ofrece resultados favorables en las escalas macroscópicas e histológicas en cuanto a la regeneración tisular. (García *et al.*, 2015).

Otro punto a favor que tiene el uso de estas células y que lo resaltan en todos los artículos trabajados, especialmente en la revisión bibliográfica Ruiz *et al.*, 2012, es que al provenir del paciente, no hay riesgo de rechazo, por lo que son excelentes candidatas para realizar trasplantes de tipo autólogo, eliminando así cualquier problema de histocompatibilidad (Ruiz *et al.*, 2012). En base a los artículos analizados de los autores como (Esquivel, 2014), (Máquez, 2014), (Wyles *et al.*, 2015) y (Guapta., *et. al.*, 2012), se puede concluir que las estrategias de diferenciación de células madre mesenquimales a condrocitos son efectivas en el tratamiento de las enfermedades degenerativas de cartílago, pero deben ser necesario recopilar mayor información, obteniendo un conocimiento exacto del tema. Así, estos artículos demuestran que es una terapia prometedora para la medicina del futuro, que sustituirá las terapias invasivas que actualmente se están llevando a cabo para tratar la patología OA. No obstante, se presenta una limitación, la cual es que la mayoría de los experimentos realizados, han sido "*in*

vitro", por lo tanto, se ve la necesidad de conocer más sobre estudios "*in vivo*" tanto en animales de laboratorio como posibles ensayos clínicos en pacientes.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DISCUSIÓN DE LA PATOLOGÍA DE OSTEOARTRITIS DE RODILLA

8.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA OSTEOARTRITIS EN EL MUNDO

La OA, es considerada un problema de salud pública, debido a que presenta una alta incidencia en la población mundial, pues la padece, al menos el 15% de la población mundial por arriba de los 60 años de edad. Inclusive, se ha determinado que dentro de las enfermedades reumáticas la OA es 10 a 12 veces más frecuente que la artritis reumatoide (Lavalle, 2010). Esta enfermedad, afecta a personas de, todas las razas y de ambos sexos, principalmente a mujeres. Con frecuencia, se produce en pacientes a partir de los 40 años de edad. Sin embargo, puede producirse antes, si se presentan factores de riesgo, como lo son: la edad avanzada, antecedentes familiares con OA, obesidad, lesiones en la articulación o uso repetitivo (excesivo) de las articulaciones o deformidad de la articulación, entre otras (OARSI, 2015).

Actualmente, hay estudios donde se demuestran diferencias en la prevalencia de OA en diversas poblaciones. Autores como Nevitt *et. al.*, 2002 han demostraron una baja prevalencia de OA de cadera en una población china comparada con una población similar de Estados Unidos. Felson *et. al.*, 2004 anunciaron un gran porcentaje de afección del espacio lateral de las rodillas, en una población de Pekín comparada con la población de Framingham en Estados Unidos. En México, Espinosa & Pérez, 2005 tras el cálculo de la prevalencia de las manifestaciones locomotoras, encontraron que fue del 26%, con predominio en las mujeres; la articulación de la extremidad inferior, con mayores síntomas fue, la rodilla, con un promedio del 16%, que se elevaba hasta el 35% en la octava década de la vida.

También se ha estimado que 1/3 de los individuos mayores de 35 años presentan algún signo de artrosis, con una prevalencia que aumenta con la edad. En la población general española la prevalencia de la artrosis en cualquier articulación es del 24%. La artrosis de manos y rodillas es más común en mujeres; la OA de rodillas es la más reveladora clínicamente y se incrementa con la edad ya que 33 y 53% de los hombres y de las mujeres de más de 80 años de edad tienen

evidencia radiológica de esta, sin embargo, las manifestaciones clínicas sólo se reportan en 16% de las mujeres y 5% de los hombres de más de 80 años de edad. Mientras que la prevalencia de la artrosis de cadera es similar en ambos sexos. En España la prevalencia de la artrosis de manos en las mujeres es del 9,3% y en los hombres del 2,4%. En los mayores de 50 años, estas cifras ascienden al 20% en las mujeres y al 6% en los hombres. Las mujeres de edades entre 70 y 89 años desarrollan artrosis de rodilla sintomática aproximadamente un 1% por año (Lavalle, 2010) (Rodríguez, *et al.*, 2005).

8.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA EN COLOMBIA Y POPAYÁN

Para Colombia, se estima que más del 80% de las personas mayores de 55 años presenten OA, con frecuencia de compromiso de rodillas de alrededor del 41%, manos del 30% y cadera del 19% (Colombiana de Salud S.A., 2012).

8.2.1 Análisis estadístico y discusión Secretaría de Salud del Departamento del Cauca, Popayán, 2013, 2014, 2015. Los datos suministrados de morbilidad para la patología de Osteoartritis de rodilla en los años comprendidos 2013, 2014 y 2015, por la Secretaria de Salud departamental del Cauca dan a entrever el comportamiento de dicha patología para el Municipio de Popayán, pues actualmente no existen estadísticas que permitan su evaluación. Dichas estadísticas arrojaron 1.563 pacientes con OA de rodilla de los cuales 751 de ellos tuvieron su incidencia en el año 2013, 519 en el 2014 y 293 para el 2015 (Ver Figura 12.)

Teniendo en cuenta autores como Montalvo, 2010 el cual afirma que dicha patología presenta incidencia en ambos sexos con predisposición al femenino después de los 55 años de edad, se vio reflejado en lo reportado por la Secretaria de Salud, pues para el año 2013, 497 mujeres, es decir, el 66,17% de las pacientes presentaron OA, frente a 33.8% (254 hombres) es decir, más del doble de hombres para el año 2013 se vio afectado con OA; en el año 2014, el 66.9% el cual corresponde a 347 mujeres presentaron incidencia de OA y un poco menos de la mitad de esta, la incidencia en hombres (33.1%), comportamiento similar se obtuvo en lo reportado para el año 2015, pues 197 mujeres el cual corresponde al

67,2% presentaron OA de rodilla, frente a 96 de género masculino, datos que ratifican la alta tasa de incidencia en el género femenino.

Esta alta tasa de incidencia de la patología de OA en mujeres, según el estudio realizado por la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) en el 2006, basado en una muestra de 1.600 mujeres españolas (Chacón & Villegas, 2006) refleja una estrecha relación entre la menopausia y la artrosis. Las hormonas sexuales de tipo esteroideo como lo son los estrógenos, cumplen entre otras funciones, la inducción de fenómenos de proliferación celular (condrocitos) y la formación de colágeno, como uno de los principales componentes del cartílago articular; funciones que se ven disminuidas alrededor de los 55 años de edad en las mujeres, tras la llegada de la menopausia, aumentando el factor de riesgo a la OA (Ver Figura 12.). Sin embargo, no hay que desconocer que los componentes genéticos, la avanzada edad y los traumatismos o enfermedades articulares previas, son igualmente potenciales desencadenantes de dicha patología.

Desafortunadamente, para el caso de la Secretaria de Salud, como son solo reportes de casos, no se puede vislumbrar los factores de riesgo desencadenantes de dicha patología, como lo serían entre otros, la obesidad, antecedentes familiares, factores genéticos, entre otros, pero si su comportamiento, el cual, ha aumentado año tras año, en alrededor de 0.7% entre el año 2013 y 2014 y en un 0.3% entre el año 2014 y 2015 para el género femenino, y una disminución por año para el género masculino en las mismas proporciones (Ver Figura 12.)

Figura 12. Distribución porcentual por año, de la población reportada a la Secretaría de Salud del Departamento del Cauca con la patología de Osteoartritis de rodilla, años 2013, 2014, 2015.

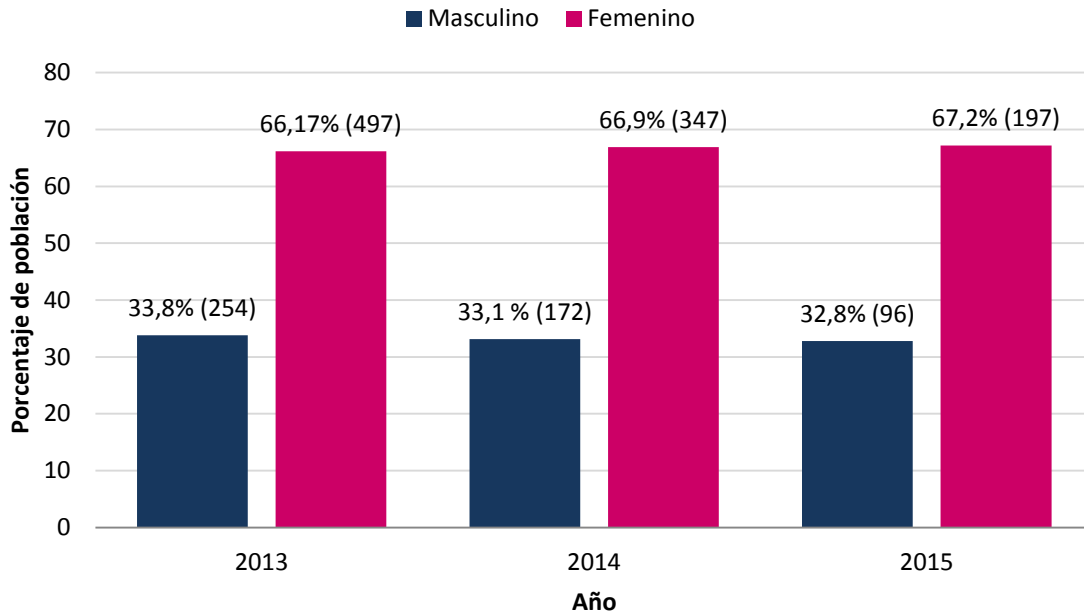
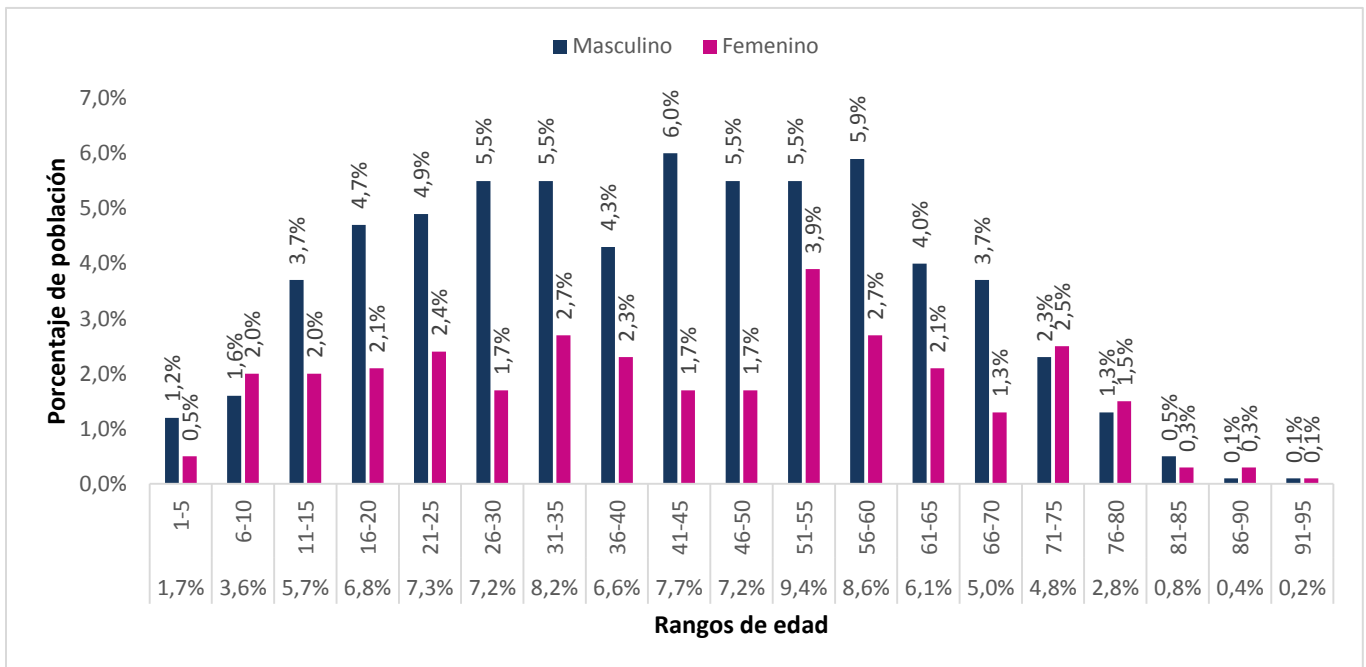


Figura 13. Distribución porcentual según género y rango de edad por incidencia de la patología de Osteoartritis de rodilla en el año 2013.



Así mismo, los rangos de mayor incidencia de la patología por rango de edad, fue los comprendidos entre 51-55 (9.4% (70 pacientes)) y 56-60 años de edad (8.6% (64 pacientes)). Pero teniendo en cuenta la distribución de los rangos de edad por género en la incidencia de la patología, se observó que, las mujeres tienen dominio en el rango de los 51-55 años, representado por el 3.9%, porcentaje mucho menor que los arrojados en el género masculino. En estos, su rango de incidencia fue entre los 41-45 con el 6.0% (45 hombres) (Ver Figura 13.).

Figura 14. Distribución porcentual según género y rango de edad por incidencia de la patología de Osteoartritis de rodilla en el año 2014.

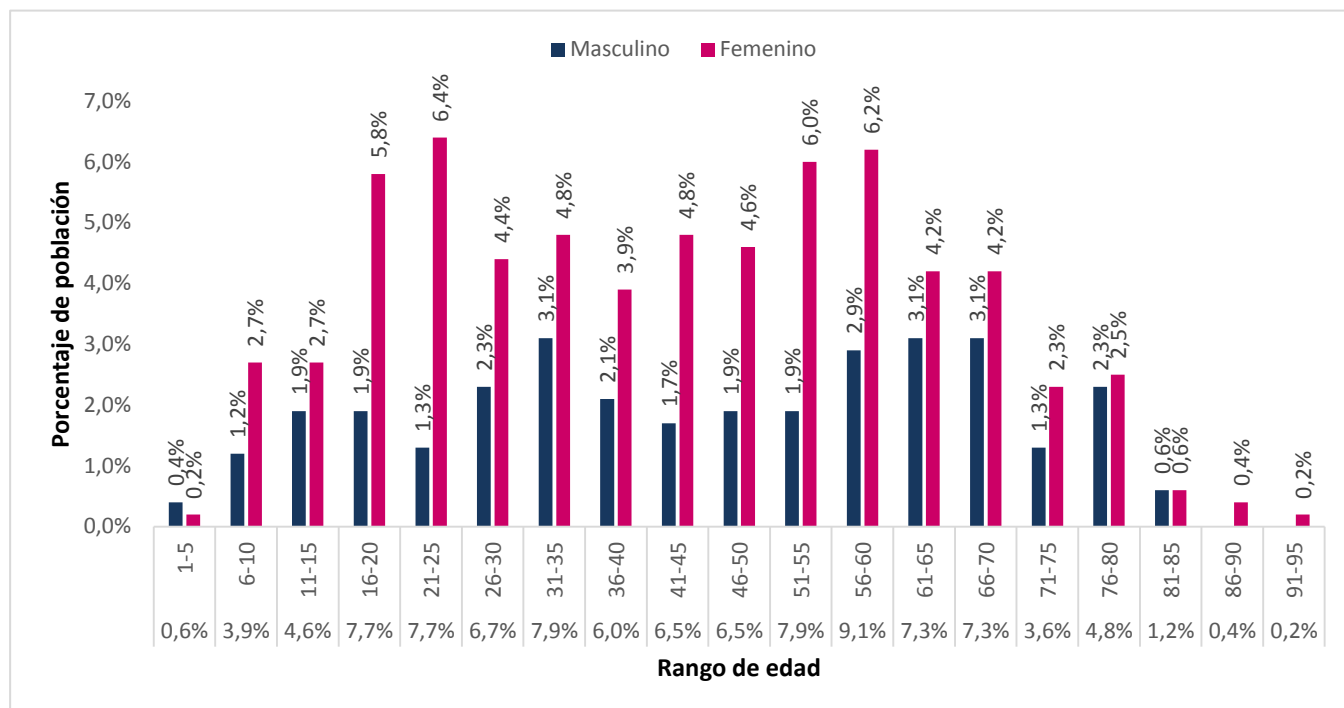
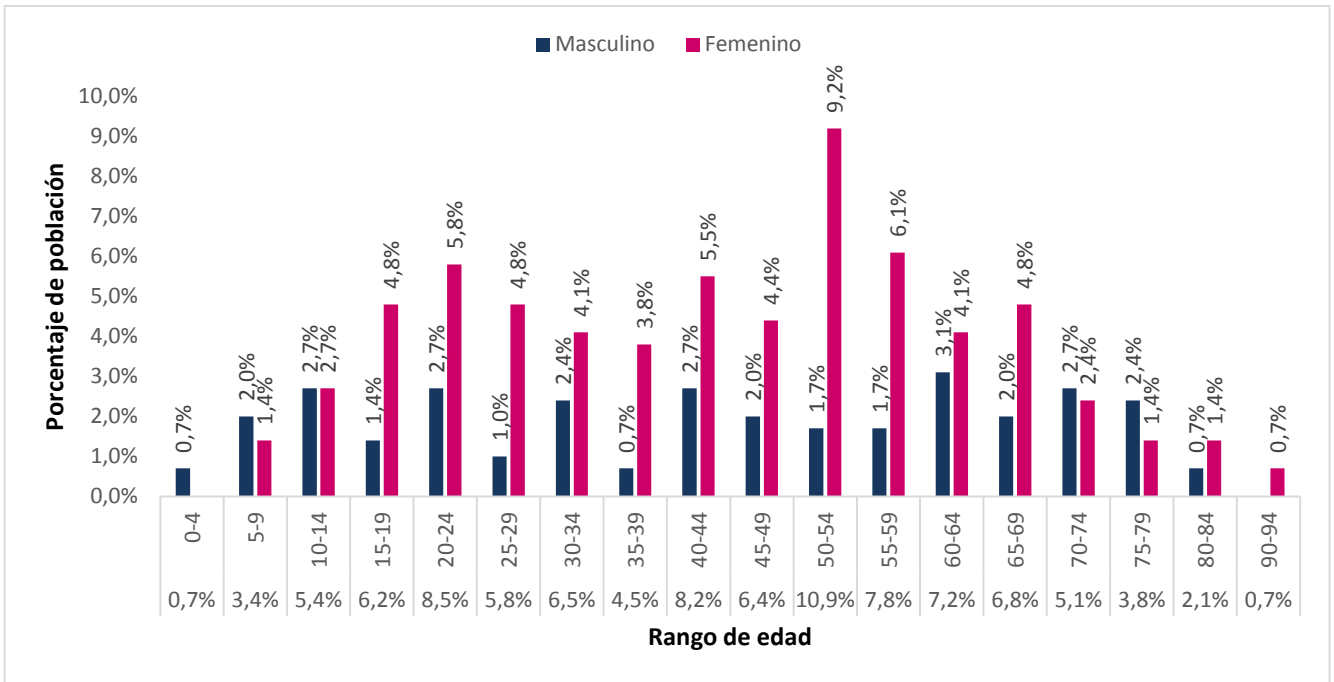


Figura 15. Distribución porcentual según género y rango de edad por incidencia de la patología de Osteoartritis de rodilla en el año 2015.



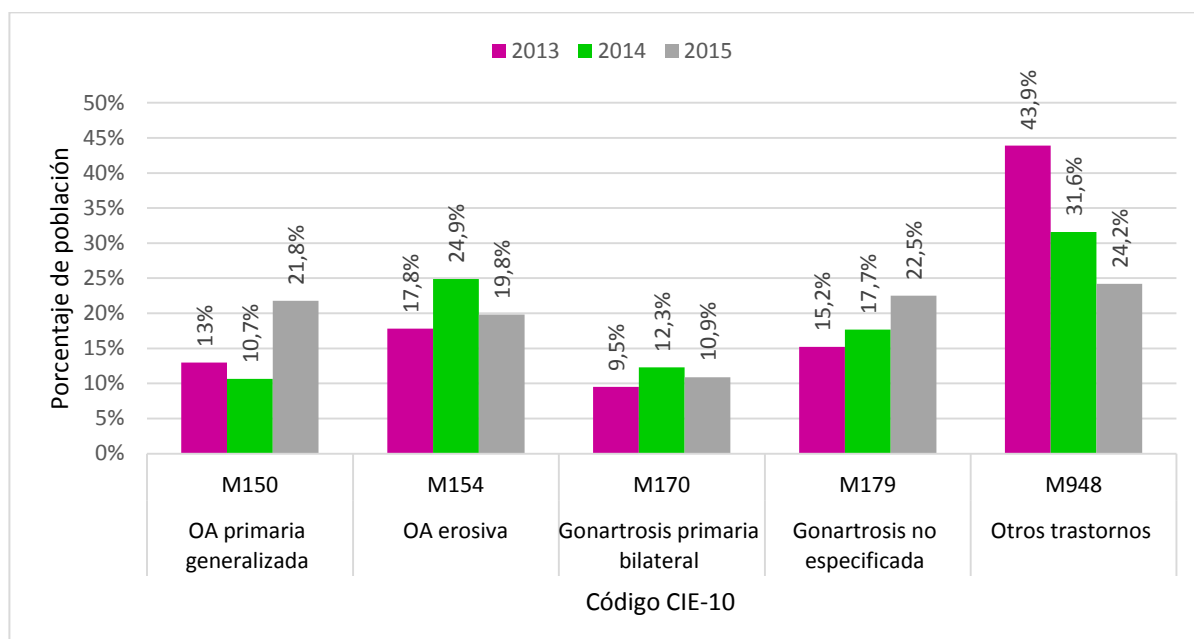
En el año 2014, la OA tuvo su máxima incidencia (9,1%) en el rango de edad comprendido entre los 56-60 con el 6.2% representado en 32 mujeres, frente a 2,9% de hombres (Ver Figura 14). El 2015, mostró una incidencia del 9.2% (27 mujeres) en el rango de edad de 50-54 años de edad para el género femenino y de 3.1% en el comprendido entre 60-64 (9 hombres) para el género masculino, y en este sentido la mayor cantidad de pacientes con OA se encontró en el rango de 50-54 en alrededor del 10.9% (32 personas) (Ver Figura 15).

La información anterior comprendida entre los años 2013, 2014 y 2015 según la distribución porcentual de género y rango de edad por incidencia de la patología de OA de rodilla, se comportó de manera muy similar a lo reportado en la literatura, a excepción del año 2013, donde la incidencia fue mayor en hombres (6.0%) que en mujeres (3,9%), sin embargo, para este mismo año sin importar la incidencia por género, se observó que fue entre los 51-55 años de edad (Ver Figura 13.). De otro lado, el género masculino debería, según la literatura tener una incidencia por debajo de los 55 años de edad, premisa la cual no presentó dicho comportamiento, pues se observó que la incidencia fue por encima de los

55 años de edad, aunque en bajo porcentaje, en el año 2014, posiblemente a los nuevos hábitos de vida saludable adoptados en pro de una excelente calidad de vida.

En cuanto al total de personas con incidencia de Osteoartritis de rodilla, presentó un comportamiento desde los 51 hasta los 54 años de edad durante los 3 años reportados, posiblemente al aumento en la tasa de envejecimiento por diversos factores, hacen que esta patología vaya en aumento año tras año, en la cual se ven disminuidas la sana y balanceada alimentación y el ejercicio, factores de riesgo que hacen de esta patología de gran afección a gran parte de la población, llevando a dar validez a la premisa de la OMS, la cual cita que para el año 2020 la OA de rodilla será la cuarta causa de discapacidad mundial.

Figura 16. Distribución porcentual según diagnóstico CIE-10 para el año 2013, 2014, 2015.



En cuanto a la clasificación CIE-10 por diagnóstico para la patología de OA de rodilla, el más frecuente fue el M948 catalogado como Otros trastornos especificados del cartílago con porcentaje de frecuencia para el año 2013 del 43.9% (330 personas), para el 2014 de 31.6% (164 personas) y para el 2015 de

24.2% (71 personas), y el menos frecuente el M170 (Gonartrosis primaria bilateral) con un porcentaje de 32.7% para los años correspondientes (Ver Figura 16.). Esta distribución, pone en duda la correcta clasificación de la patología, pues su mayor porcentaje no es referido a ningún trastorno de la OA de rodilla.

Figura 17. Distribución porcentual según grupo de edad por diagnóstico CIE-10 en el año 2013.

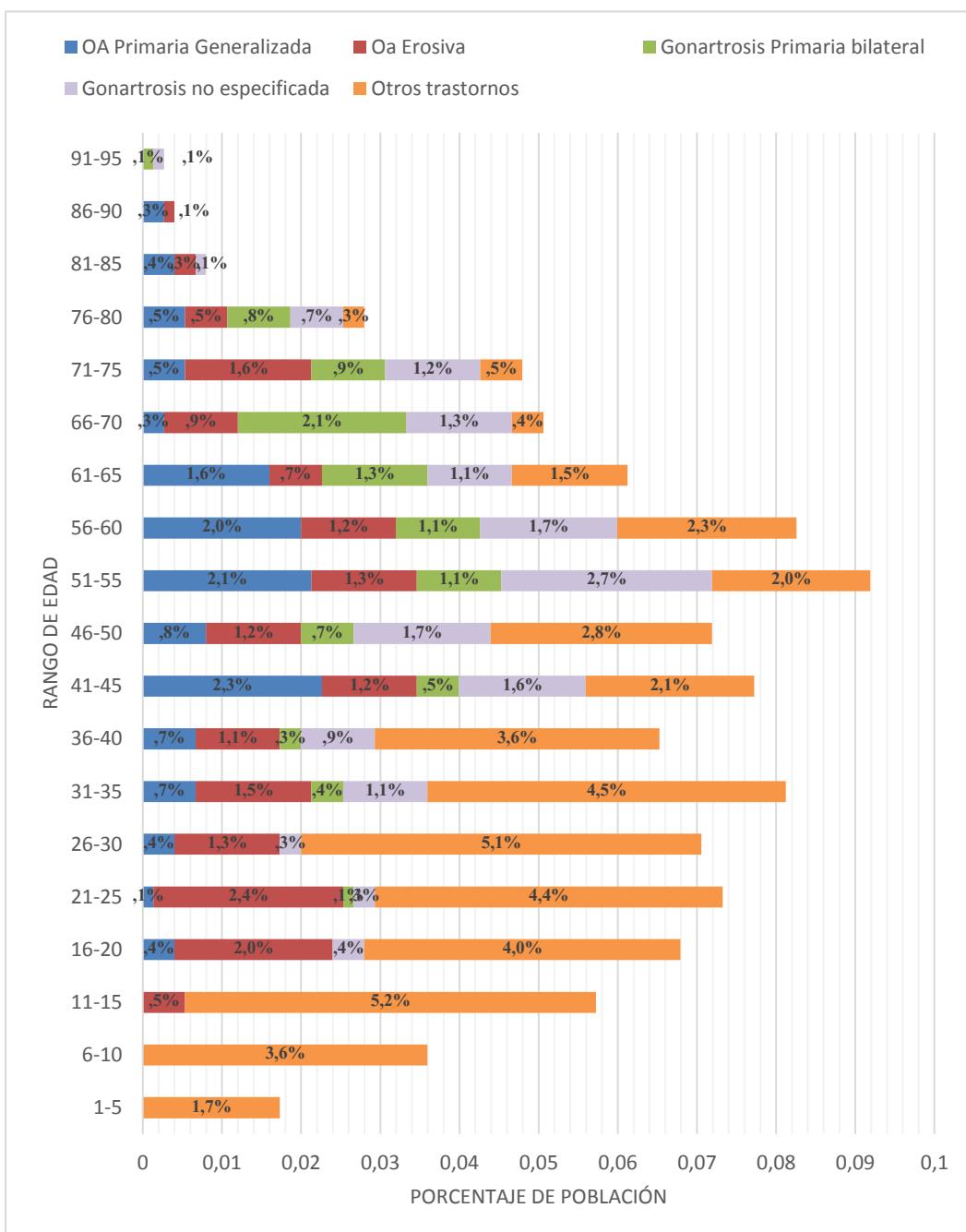


Figura 18. Distribución porcentual según grupo de edad por diagnóstico CIE-10 en el año 2014.

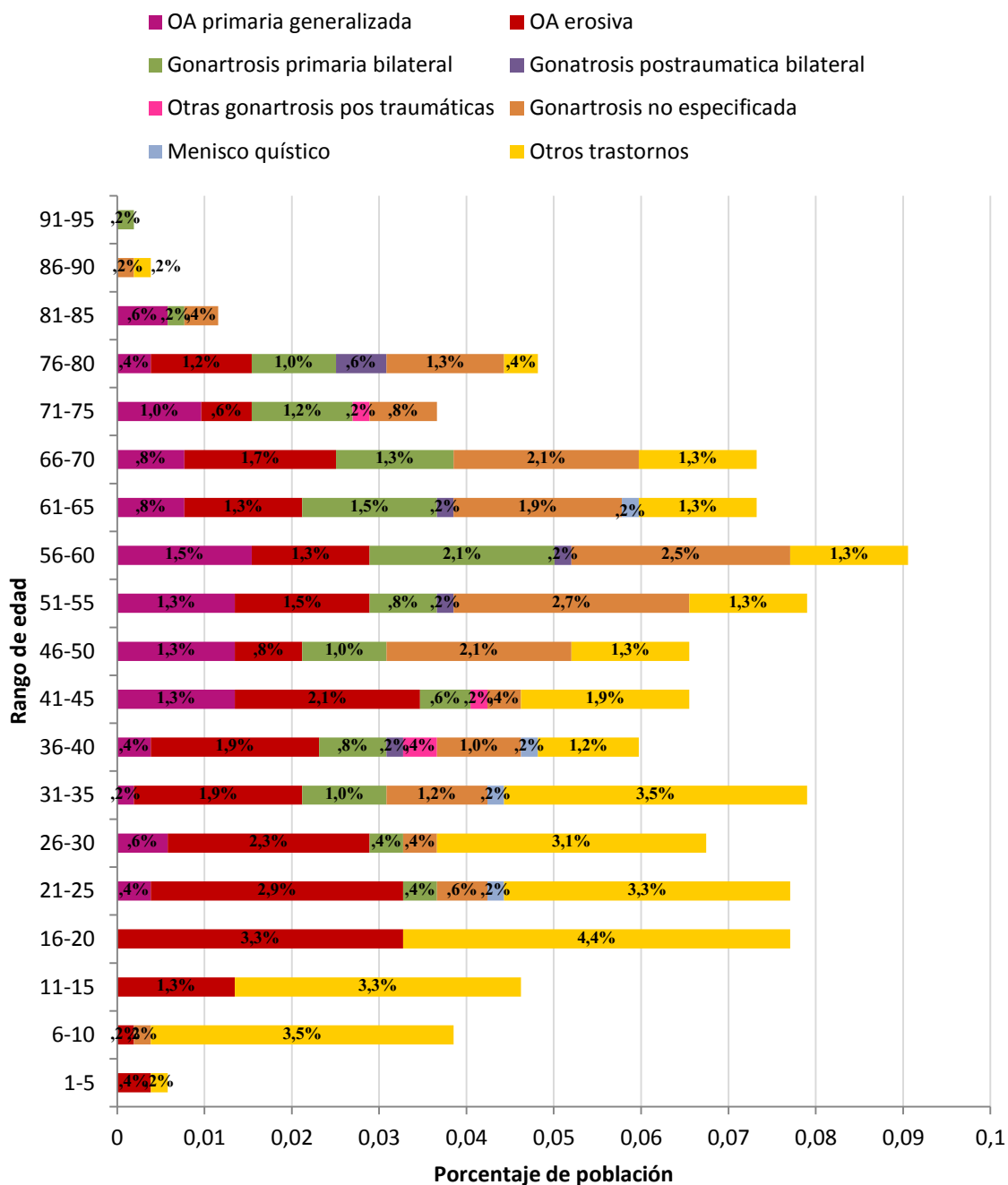
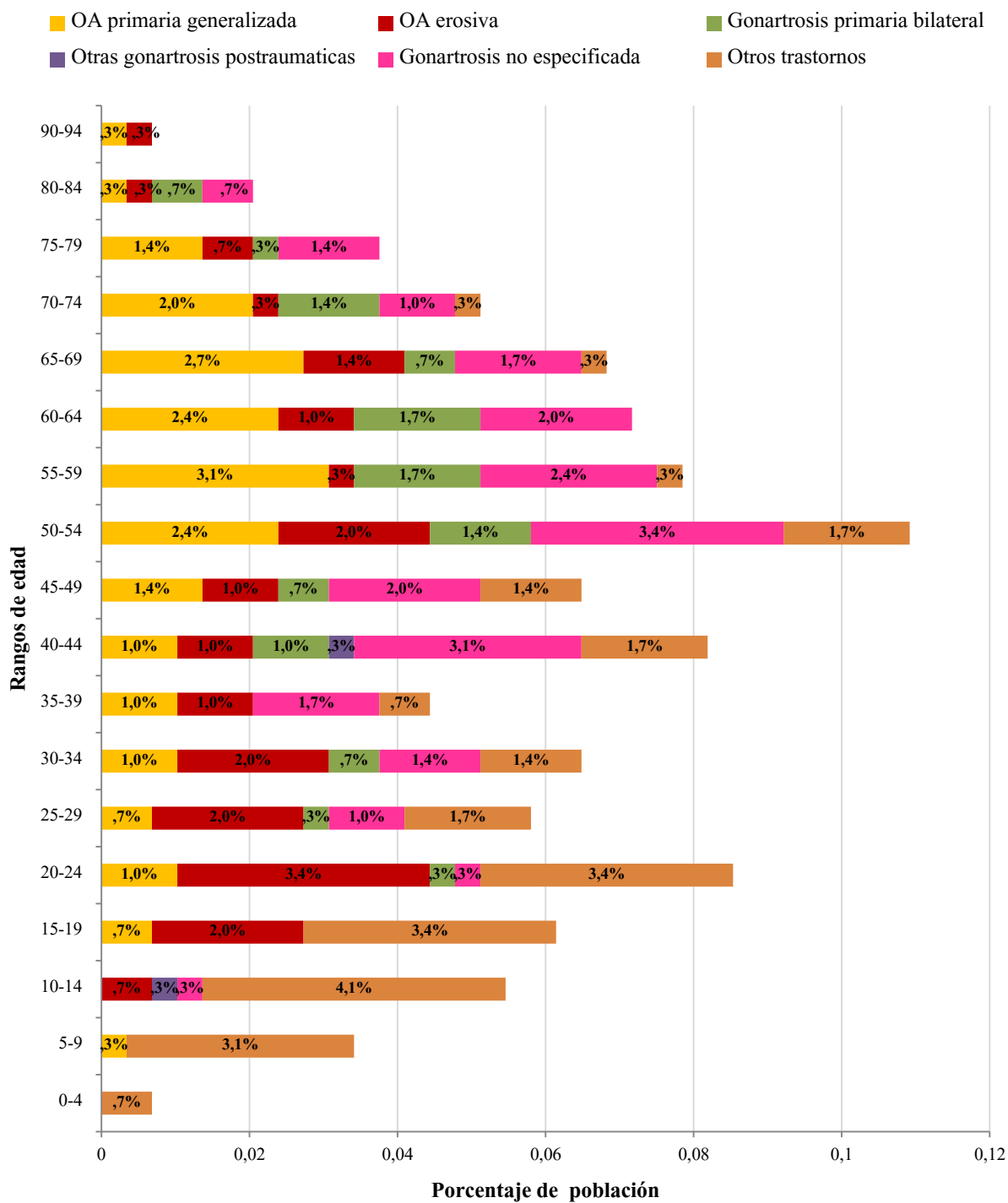


Figura 19. Distribución porcentual según grupo de edad por diagnóstico CIE-10 en el año 2015.



El porcentaje de frecuencia de personas por grupo de edad y con diagnóstico CIE-10, mostró el predominio de tres códigos, durante los años correspondientes a estudio, el M948, M154 y M179, este último con excepción del año 2013.

Para el año 2013, el M948 (Otros trastornos no especificados del cartílago) se presentó en alrededor del 5.2% (39 personas) en un rango de 11-15 y el M154 (OA erosiva) del 2.4% en un rango de 21-25 (18 personas) (Ver Figura 17.). El anterior reporte muestra la incidencia de esta patología en pacientes muy jóvenes, posiblemente los que se encuentran en el rango de 11-15 han sido diagnosticados con dolores articulares, musculares, cojera, traumatismo leve en articulación de rodilla, pero no cumplen con los criterios de clasificación de la patología de Osteoartritis de rodilla o pueden presentar la patología, pero en el momento del reporte no existe evidencia clínica y radiológica que lo respalde. Sin embargo, para el rango de edad de 21-25 no se descarta la posibilidad de la existencia de OA de rodilla, pues puede estar ligado como consecuencia de la práctica de deportes de alto impacto, la genética o hasta simplemente una desequilibrada alimentación, los cuales disminuyen los procesos de proliferación y diferenciación de los condrocitos, necesarios para el óptimo funcionamiento del cartílago articular hialino.

El 2014 presentó una incidencia de M948 de 4.4% (23 personas) y M154 de 3.3% (17 personas), ambos para el rango de edad de 16-20 años de edad y el M179 de 2.7% (14 personas) entre 51 y 55 años (Ver Figura 18.). Finalmente, para el año 2015, el código M948 se presentó en 4.1% de la población entre 10-14 años (12 personas), y el M154 y el M179 un porcentaje de frecuencia del 3.4% (10 personas) expresados en distintos rangos de edades, 20-24 y 50-54, respectivamente (Ver Figura 19.)

La relación de la variable diagnóstico por código CIE-10 y el rango de edad, reflejó que la incidencia de los códigos se encuentra dirigida a la población juvenil (Ver Figura 17,18,19) dato que genera una gran duda, teniendo en cuenta que la población como bien se demuestra, se encuentra en rangos de edad juvenil, en los cuales no se es reportado frecuentemente la Osteoartritis de rodilla, aunque no quiere decir que no exista la posibilidad de presencia de la patología, sin embargo,

a su alrededor se generan múltiples causas por las que se haya establecido a esta población con determinado código, como por ejemplo, la no existencia de un código relacionado con la patología actual del paciente, la equivocación del diagnóstico por el médico tratante, pues en la población juvenil las células todavía presentan altas tasas de proliferación y reparación de tejidos, por lo que se cree casi imposible la presencia de dicha patología, a no ser que exista un factor hereditario muy marcado. Por el contrario el código M179 en el año 2014 y 2015 si presenta frecuencia en edades por encima de los 50 años, la cual es verídica, pues la presencia de OA puede ocurrir por traumatismo, fuerza mecánica excesiva, el sobrepeso a la articulación, entre otros factores predisponentes a esta edad, los cuales marcan el inicio o el progresivo deterioro del cartílago articular.

8.2.2 Análisis estadístico y discusión resultados Clínica la Estancia, Popayán 2015

Figura 20. Distribución porcentual de acuerdo a la procedencia de los pacientes. Clínica la Estancia. Popayán, 2015.

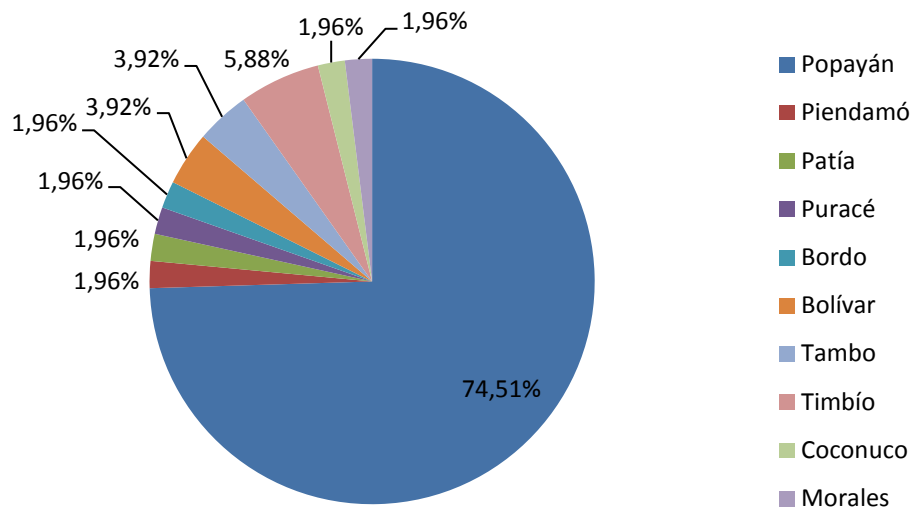
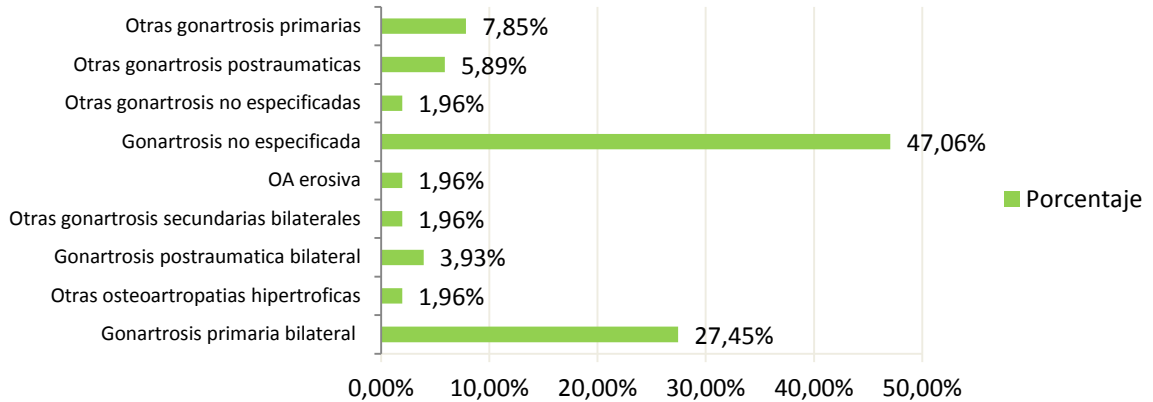


Figura 21. Distribución porcentual según la frecuencia por código CIE-10. Clínica la Estancia. Popayán, 2015.

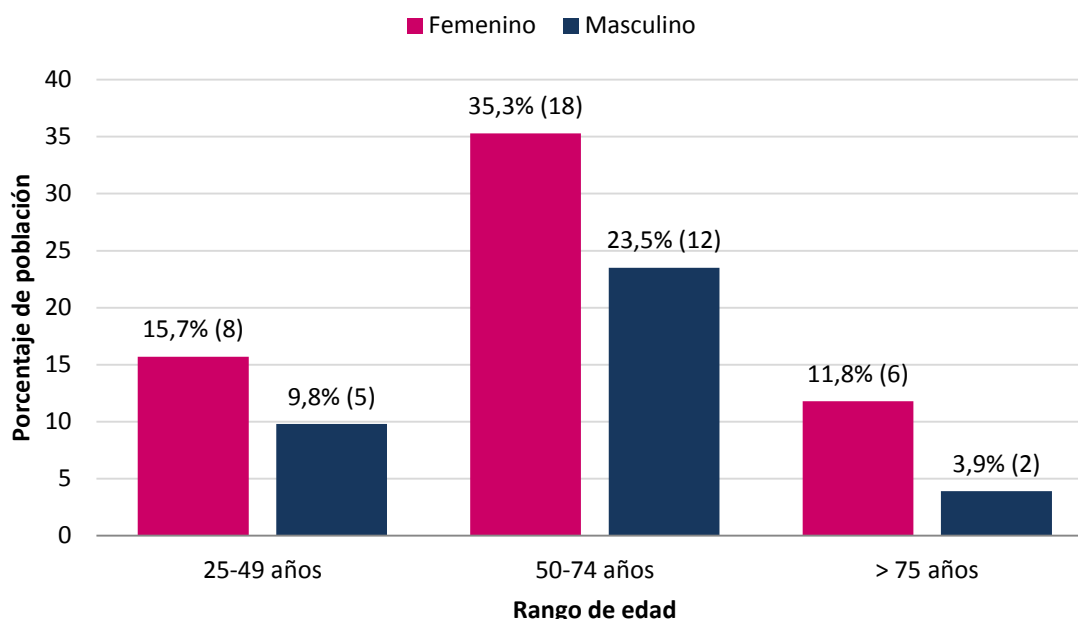


Para analizar el comportamiento de la patología de Osteoartritis de rodilla, obtener otro punto de vista a lo reportado por la Secretaria de Salud Departamental, y acatando la sugerencia de distintas personalidades durante la Socialización de esta monografía como anteproyecto por la inexistencia de estadísticas para el Departamento del Cauca, se decidió la revisión de historias clínicas de dos grandes centros de salud en la ciudad de Popayán, nivel 3-4 y 4, los cuales fueron, la Clínica la Estancia S.A y el Hospital Universitario San José, respectivamente, desafortunadamente, hasta la fecha y habiéndose pasado el requerimiento a la oficina ético-legal no se ha obtenido respuesta del Hospital Universitario, por lo cual solo fueron evaluadas las arrojadas por la Clínica la Estancia.

Al igual que para la Secretaría de Salud Departamental del Cauca, fue seleccionado el capítulo XIII denominado Enfermedades del Sistema Osteomuscular y del tejido Conjuntivo, con el propósito de encontrar pacientes con la patología de Osteoartritis de rodilla. La revisión arrojó posibles 666 pacientes con dicha patología, de los cuales solo 51 de ellos cumplieron con los requisitos de las variables a estudiar, entre ellas, la edad, género, parámetro biométrico, alteración biomecánica, tiempo de evolución de la patología, tipo de intervención quirúrgica, score de movilidad y procedencia. De los 51 pacientes analizados, el 74.5%, es decir, 38 pacientes procedían de la Ciudad de Popayán, el 5.9% de

Timbío, el 3.9% de Bolívar y el Tambo, entre otros destinos (Ver Figura 20.) y el código de diagnóstico de mayor frecuencia, fue el M179 clasificado como otras gonartrosis con el 47.06%, es decir, 24 personas (Ver Figura 21.).

Figura 22. Distribución porcentual según pacientes por género con Osteoartritis de rodilla según el grupo de edad en la Clínica la Estancia S.A.



La Figura 22 muestra que de los 51 pacientes estudiados con la patología de OA, el 15.7%, es decir, 8 de ellos se encontraban entre los 25 a 49 años de edad, el 35.3% entre 50 a 74 años (18 pacientes) y el 11.8% (6 pacientes) restantes mayores a 75 años para un total de 62.7%, es decir, 32 pacientes correspondieron al género femenino. Por el contrario, el género masculino con OA, representó el 37.3% (19 pacientes), es decir, casi la mitad de la incidencia en mujeres, con prevalencia del rango de edad entre 50 a 74 años (23.5%, es decir, 12 pacientes), seguido de pacientes entre los 25 a los 49 años de edad (9.8%, es decir, 5 pacientes) y de los mayores de 75 años (3,9% el cual equivale a 2 pacientes). Por lo tanto, el rango de edad con mayor cantidad de pacientes con dicha afectación fue entre los 50 a 71 años de edad el cual representa al 58.8% del total de la población, es decir, a 30 pacientes. Aunque la edad es un factor de riesgo el cual

incide de forma proporcional a la presencia de la patología, no supone que en la gran mayoría de los pacientes, a mayor edad, mayor daño articular, pues, en casos particulares, los antecedentes familiares de la presencia de tal patología desempeñan un rol determinante de desarrollo a temprana edad.

Figura 23. Distribución porcentual según el peso de pacientes con Osteoartritis de rodilla reportados en la Clínica la Estancia S.A.

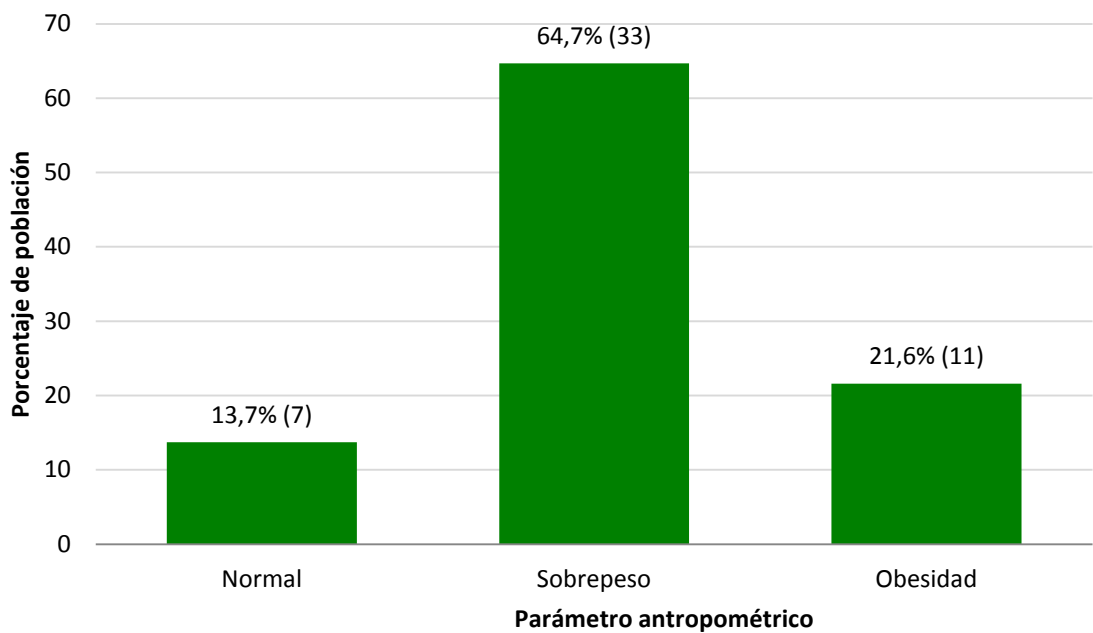
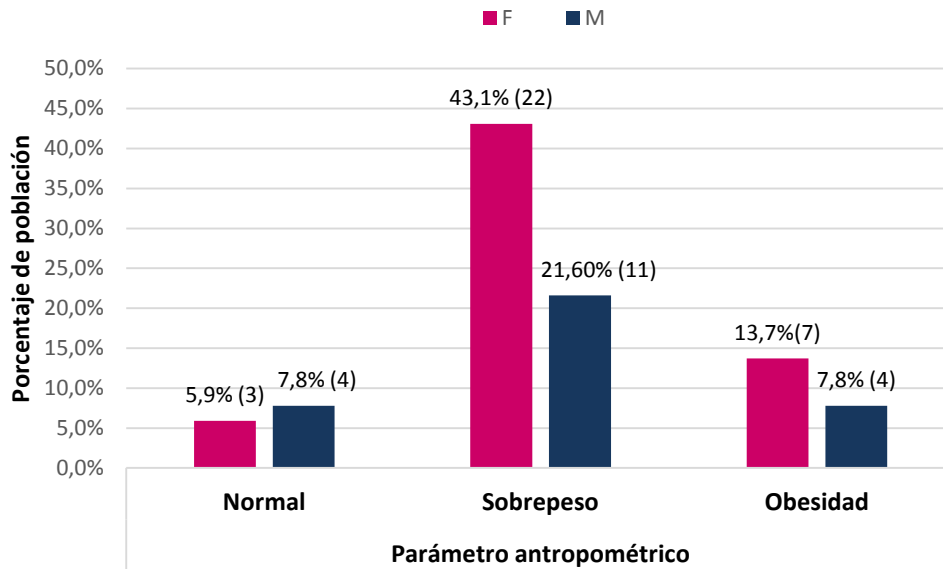


Figura 24. Distribución porcentual según género por parámetro antropométrico de población con Osteoartritis de rodilla. Clínica La Estancia, Popayán, 2015.



En cuanto a otro parámetro antropométrico caracterizado como factor de riesgo, el peso, se observó que en esta población, la mayoría de los pacientes, representados por el 64.7%, es decir, más de la mitad de los pacientes (33 pacientes) con OA de rodilla, se encuentran en condición de sobrepeso, seguido del 21.6% (11 pacientes) con obesidad y finalmente, solo el 13,7% en condiciones de peso ideal (Ver Figura 23.) Así mismo, se percibió, que del 64.7% en sobrepeso, el 43,1% correspondió al género femenino (Ver Figura 24.), resultado que concuerda con lo encontrado en la Secretaria de Salud y lo reportado en la literatura, pues cuanto mayor es el peso corporal, mayor es el peso que soporta la articulación, por ende, mayor proceso degenerativo, vinculado más a las mujeres que a los hombres.

El sobrepeso y la obesidad son enfermedades crónicas acompañadas de alteraciones metabólicas que predisponen a la presencia de diversos trastornos que deterioran la salud y la calidad de vida de los pacientes, y con gran frecuencia son asociados a patologías endocrinas, cardiovasculares y ortopédicas. El sobrepeso y en sí, la obesidad, se encuentran asociadas a la baja concentración

sérica de Vitamina D. La deficiencia en esta vitamina, puede estar causada principalmente a la baja solubilidad de ésta y sus metabolitos, por lo que se almacenan en el tejido adiposo subcutáneo, limitando la biodisponibilidad de la misma al reducir su entrada a la circulación, logrando el aumento de peso (Antolín, Martínez & De Frutos, 2010). Teniendo en cuenta otras funciones, esta vitamina ayuda al cuerpo a absorber el calcio, por lo que su disminución se vería reflejada en procesos como la osteoporosis y por ende la osteoartritis, así mismo, tiene relación la hormona sexual femenina, el estrógeno, la cual permite el aumento de peso en el periodo postmenopáusico cuando su nivel se ve disminuido, razón por la cual, la osteoartritis tiene más incidencia en las mujeres que en los hombres (Rodríguez, Valdivia & Trincado, 2007). Sin embargo el exceso de esta hormona, puede conducir a fibromas, quistes e incluso cáncer.

Figura 25. Distribución porcentual según ocupación de los pacientes con patología de Osteoartritis de rodilla reportados en la Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.

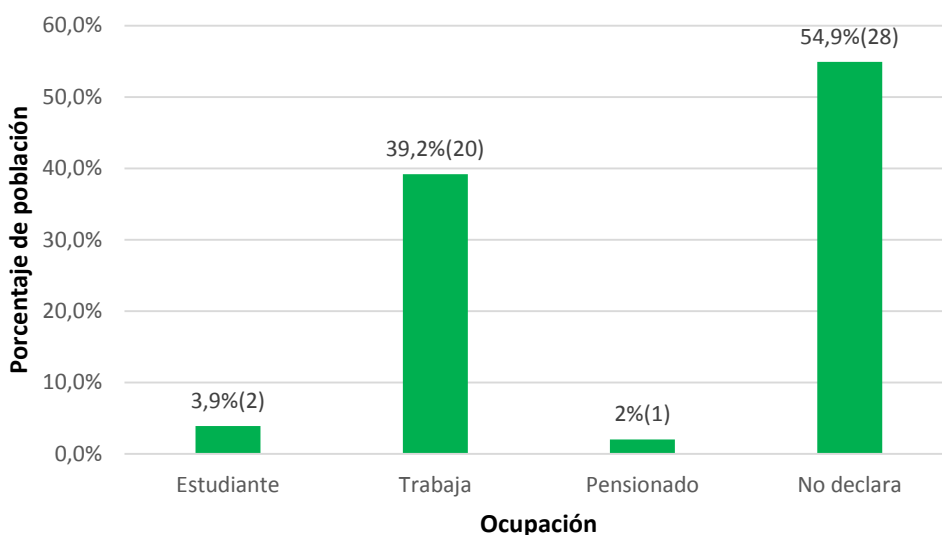
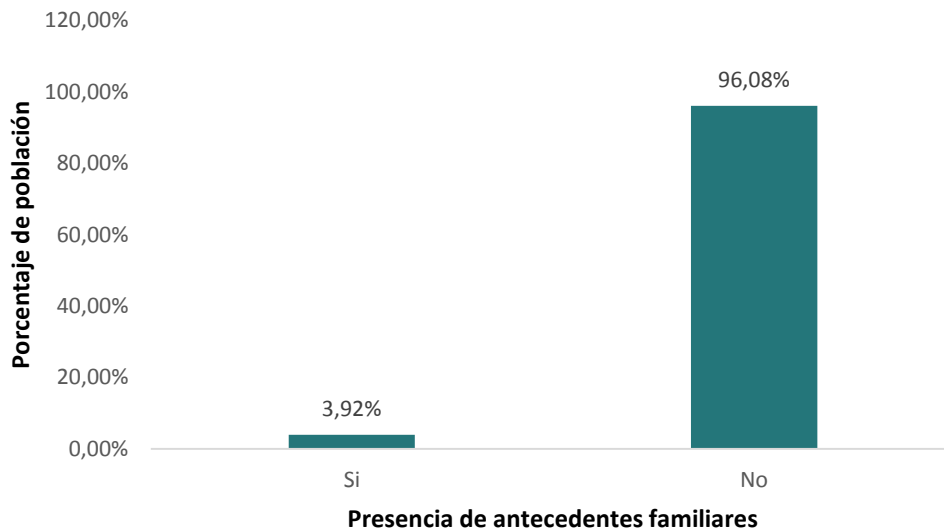


Figura 26. Distribución porcentual según población con antecedentes familiares de Osteoartritis u otra patología en la Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.



Por otro lado, y pretendiendo tener una visión más amplia de las posibles causas de la OA de rodilla, se vinculó a estudio la variable ocupación, la cual no fue de gran ayuda, pues, 28 de ellos, el cual correspondía al 54.9% no declaró ocupación alguna (Ver Figura 25.). Se esperaba encontrar ocupaciones como secretarias, ejecutivos, deportista, campesino, ayudante de carga pesada, las cuales mostraran la relación de su actividad con la OA, pues por ejemplo en el caso de las secretarias, ejecutivos, odontólogos, el deterioro de la rodilla viene dado por el mal desplazamiento con las sillas con rodachines; y en los campesinos o ayudantes de carga pesada, el sobrepeso continuo a la articulación, pero desafortunadamente fue reportado como No declara ocupación, ítem de gran importancia para la epidemiología de esta patología. Del mismo modo, ocurrió en la variable de presencia o ausencia de antecedentes familiares, en la cual, el 100% de la población, negó tener antecedentes de OA de rodilla, pero sí de otras enfermedades, como diabetes e hipertensión arterial en dos pacientes (3.92%) (Ver Figura 26.). Esta variable pudo ser de gran importancia, sin embargo, o el médico tratante no indagó o simplemente fue pasado por alto, pudiendo ser informativa, como carácter hereditario o posible causa al padecimiento de la OA de rodilla.

Figura 27. Distribución porcentual según tiempo de evolución de la enfermedad por categoría de edad. Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.

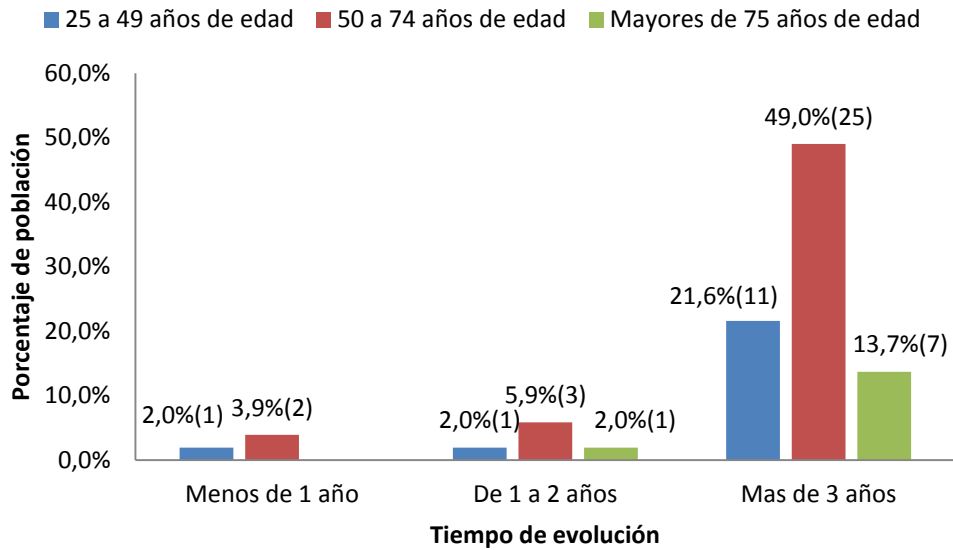
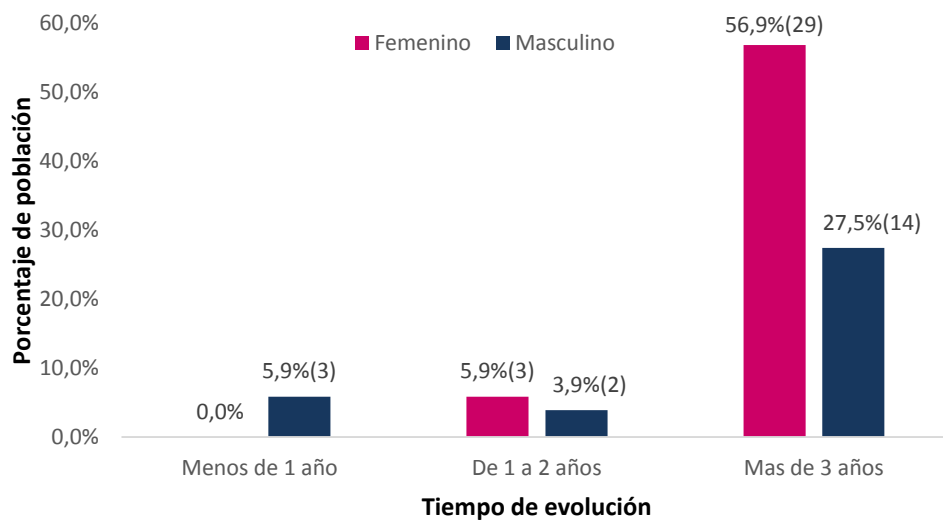
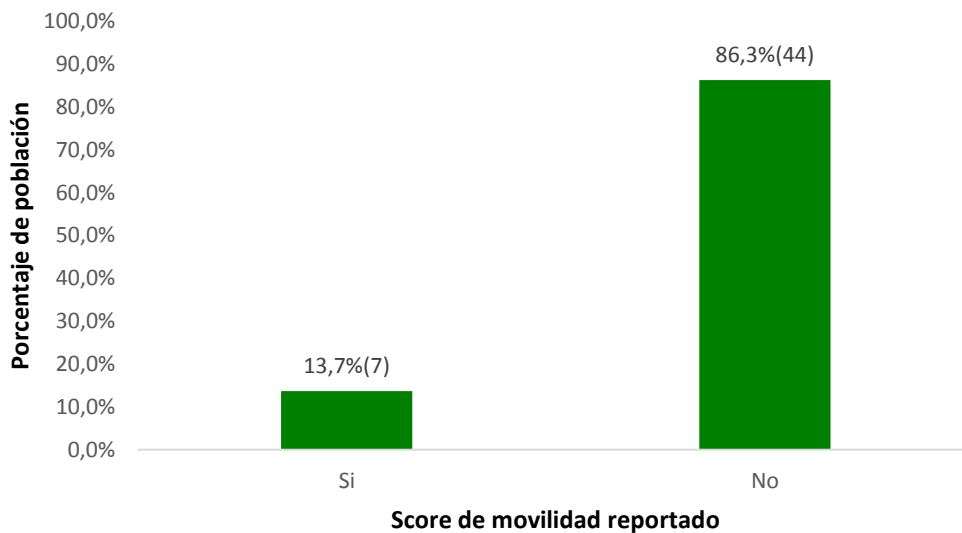


Figura 28. Distribución porcentual según tiempo de evolución de la patología por género. Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.



Con el propósito de comprender el uso de determinada técnica quirúrgica en pro de minimizar factores secundarios derivados y lograr reparar el daño generado por la patología, se hizo igualmente necesario conocer, el tiempo de evolución de ésta, la cual, fue en un 84.3% (43 personas) de más de 3 años de evolución, en un rango de edad de pacientes desde los 50 a los 74 años de edad (49%, es decir, 25 pacientes) (Ver Figura 27.), principalmente en el género femenino (56.9% con 29 pacientes) (Ver Figura 28.) contrario a lo que se esperaría, que el tiempo de evolución, fuese mayor en pacientes con mayor edad, es decir, en los de más de 75 años, pero tan sólo fue del 13.7%, es decir, en 8 pacientes (Figura 26.), deduciéndose que la patología de osteoartritis, se presenta cada día más en personas jóvenes, sin saber a ciencia cierta, su motivo, pero entre otras causas, podría estar relacionada, la dieta alimenticia, la excesiva carga mecánica y biomecánica sobre la articulación y el preocupante aumento en el sedentarismo de la población juvenil, llevando a esta población a un proceso de envejecimiento prematuro y la consecución de múltiples patologías, no solo las osteodegenerativas.

Figura 29. Distribución porcentual según score de movilidad reportado para población con Osteoartritis de rodilla en la Clínica la Estancia S.A Popayán, 2015.



De otra parte, de la variable score de movilidad, referida al puntaje obtenido tras valoración clínica por encuesta KOOS o KSS, no se obtuvo análisis sobresaliente para determinar el grado de compromiso de la Osteoartritis de rodilla, pues a pesar de que arrojó un 13.7% de aceptación, no se estipulaba por parte del especialista tratante el score (puntaje) ni la escala utilizada de valoración, evidenciado en el 86.3% de los pacientes, los cuales no presentaban dato alguno (Ver Figura 29.)

Figura 30. Distribución porcentual según alteraciones biomecánicas reportadas por población con Osteoartritis de Rodilla. Clínica La Estancia. Popayán, 2015.

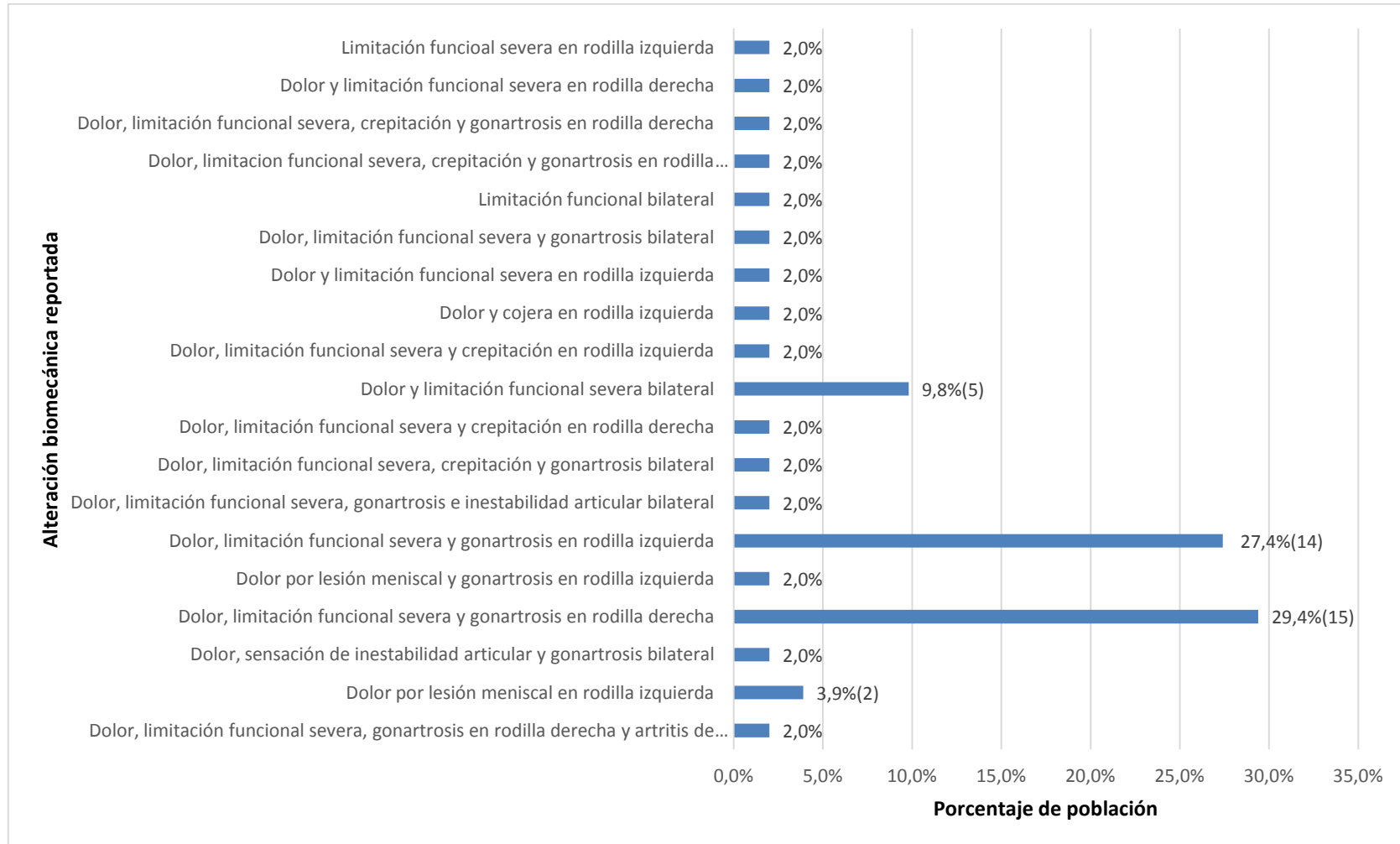
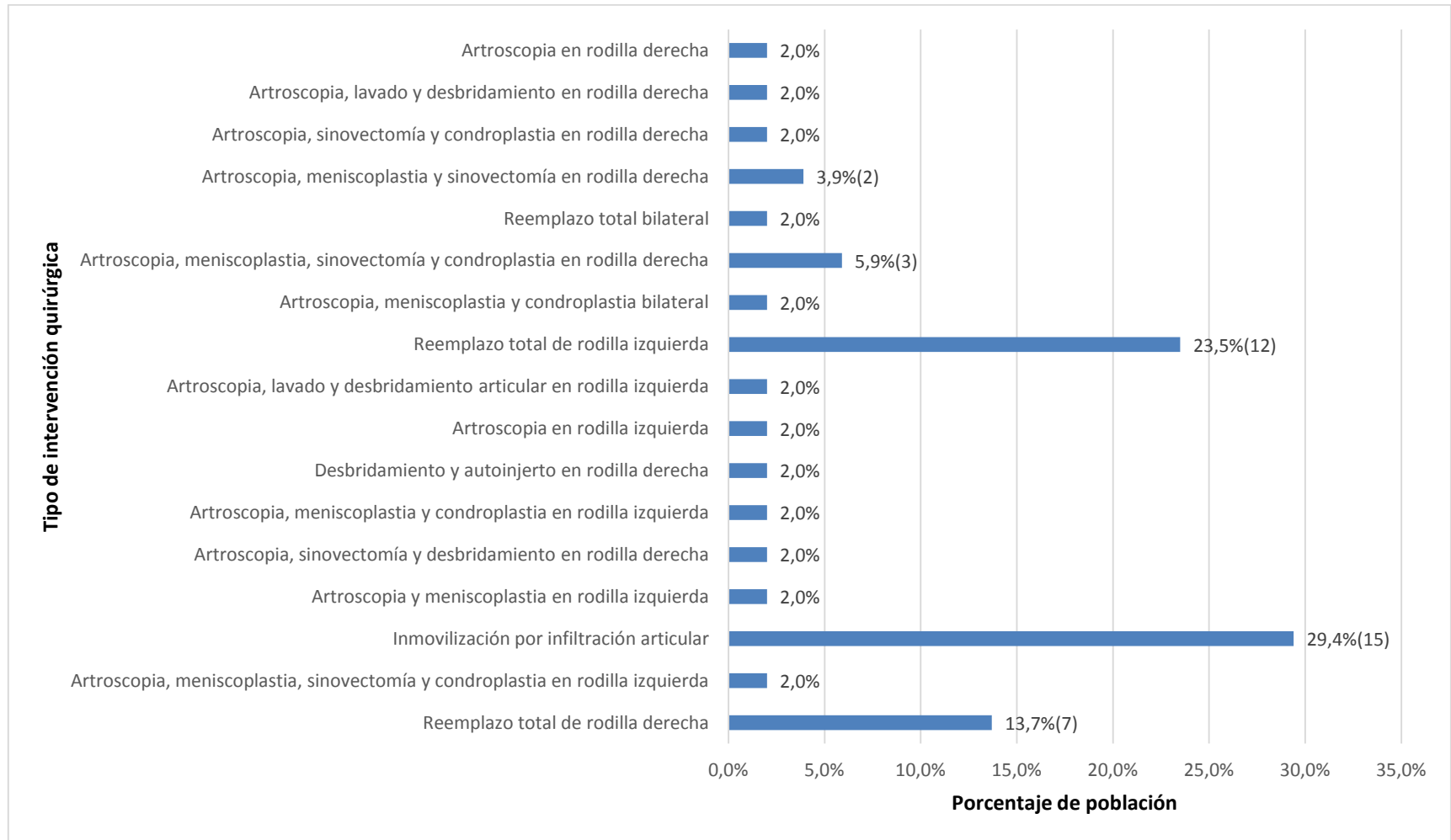


Figura 31. Distribución porcentual según el tipo de intervención quirúrgica realizada a población con la patología de Osteoartritis de Rodilla. Clínica La Estancia. Popayán, 2015.



Los datos que dieron cuenta del grado de compromiso de la rodilla, fueron los reportados como alteraciones biomecánicas por parte de cada paciente, entre las más comunes, fueron el dolor continuo y permanente, la limitación funcional severa en el desarrollo de las actividades cotidianas como el arrodillarse, subir y bajar escaleras, correr, ascender en pendiente, entre otras, así como la presencia de gonartrosis o destrucción del cartílago articular hialino, principalmente de rodilla derecha, alteraciones reportadas para el 29.4% (15 pacientes) de los pacientes con Osteoartritis de rodilla, por el contrario con una representación del 27.4%, 14 pacientes reportaron alteraciones similares para la rodilla izquierda; el daño bilateral articular fue poco frecuente (Ver Figura 30.). Estas alteraciones biomecánicas reportadas, repercutieron de forma negativa en la articulación de 12 pacientes, es decir, en el 23.5% de la población, pues fueron sometidos a reemplazo total de rodilla izquierda, lo que da cuenta del avanzado estado de degeneración, no solo del cartílago articular, sino de la rodilla como tal, sin embargo, fueron igualmente realizados procedimientos no tan invasivos como el anterior, pero de gran solución para la calidad de vida de cada paciente, como las artroscopias, las cuales constan de lavado articular, meniscoplastia, sinovectomía, entre otros (Ver Figura 31.)

Desafortunadamente, para el análisis de las estadísticas arrojadas de la patología de Osteoartritis de rodilla de la población recurrente de la Clínica la Estancia de la Ciudad de Popayán, se evidenciaron múltiples ligerezas, entre ellas, y quizás de las más relevantes, la pérdida de información de hojas de las historias clínicas de pacientes, en el proceso de pasar de físicas a sistematizadas, la errónea clasificación de la enfermedad actual del paciente con el código CIE-10, la falta de información consignada ya sea por omisión del especialista tratante o del paciente, la ausencia de la evolución en procesos de intervención quirúrgica y la falta de claridad en los datos consignados, como por ejemplo lo ocurrido para la variable peso y score de movilidad. En la variable peso, solo se estipulaba persona en sobrepeso u obesidad y se daba por entendido que en ausencia de esta clasificación era peso normal, pero en ninguno de los casos se expresa el peso exacto, ni la talla, por lo cual, no se logró dilucidar de forma adecuada la afectación de esta variable a la patología de osteoartritis. Algo similar ocurrió para el score de movilidad y peor aún, pues para ningún paciente sometido a

intervención quirúrgica, fue expresada la escala de valoración clínica de cirugía ortopédica y traumatología, no quedando evidenciado el grado de degeneración de la rodilla por la presencia de dicha patología, siendo difícil el análisis, si es adecuado el procedimiento, su viabilidad y evolución en el tiempo. Por las anteriores razones expuestas, no se tiene un consolidado de la información y por ende no pueden ser transmitidas de manera oportuna a la Secretaría de Salud Departamental del Cauca, quien es el ente encargado de generar las estadísticas de la situación actual de diversas patologías y en especial de la Osteoartritis de rodilla, la cual presenta gran incidencia en la población Colombiana.

9. BIOÉTICA Y CÉLULAS MADRE

La bioética considerada una ciencia como tal (Salazar, 2003), lleva poco tiempo de ser admitida, como palabra relativamente nueva, pero en significado, muy antigua. Entre sus precursores se encuentra el oncólogo holandés Rensselaer Van Potter, al que se le atribuye haber sido el primero en usar esta palabra hace aproximadamente más de treinta años en su artículo denominado *Bioethics: The science of survival* (Molina, 2011), y consolidada más adelante en su trabajo *Bioethics: Bridge to the future* publicado en 1971 (Potter, 1970).

Para definir el término bioética, es necesario mencionar las bases etimológicas de la palabra, dentro de la cual, ética proviene del griego *ethos* que significa estancia o lugar donde se habita, y *bios* de vida; por lo tanto, esta se puede definir como ética de la vida (Morales, 2011).

La bioética al ser tanto multidisciplinaria como interdisciplinaria, intenta aportar respuestas a los problemas que plantean las ciencias en especial las biomédicas, y así mismo, afrontar los nuevos retos que traen consigo el avance de la ciencia, la investigación y el desarrollo.

Teniendo en cuenta el desarrollo de tecnologías de vanguardia, son de importancia las que hacen uso de las Células Madre tanto embrionarias como adultas, pues presentan un gran abanico de posibilidades para tratar diversas enfermedades, brindando tratamientos médicos de punta, donde el nivel y la calidad de vida del paciente se ven mejoradas en un gran porcentaje, entre otros muchos beneficios (Picado, 2010).

Por lo tanto el uso científico y terapéutico de las células madre, es un tema que actualmente es debatido por diversas opiniones mundiales. Para tener mayor conocimiento de este tema, es necesario conocer un poco sobre la historia de la manipulación de estas células. Es así que en 1998 fueron publicados dos trabajos acerca de la obtención y cultivo en el laboratorio de células madre (Nombela, 2013). En donde, las células madre procedían de embriones en fase de blastocito sobrantes de tratamientos de infertilidad, donados por sus progenitores para la

investigación (Thomson, 1998). Y el otro (Gearhart, 1998), en donde las células madre se obtuvieron de las células precursoras de las gónadas de fetos abortados de unas pocas semanas (los fetos habían sido abortados, pero por causas ajenas a la investigación). En ambos casos, el éxito consistió en aislar en el laboratorio unas células que todavía no se habían convertido en células de un tejido específico y en conseguir que se multiplicaran sin perder ese estado de indiferenciación. Pero el paso siguiente consistía en llegar a dominar el proceso del desarrollo y diferenciación celular, de modo que esas células indiferenciadas, cultivadas en el laboratorio, se conviertan en células de un tejido predeterminado.

Luego de estos avances científicos, se desató una polémica a nivel mundial, que ahora mismo constituye el principal debate bioético. Por un lado, parece que nos encontramos cerca de obtener una terapia casi milagrosa para muchas enfermedades. Pero, por otro, el modo de obtenerlas exige el sacrificio de muchos embriones humanos. Cuando todo apuntaba a que el milagro de las células madre tenía que pasar necesariamente por el sacrificio de embriones aparece una publicación en la revista *Science*, sobre un artículo del grupo de investigación dirigido por Angelo Vescovi, neurobiólogo del Instituto Nacional de Neurología de Milán, informando de la transformación de células madre de nervio en células de sangre. En el trabajo de Vescovi se consiguió cultivar células madre de tejido nervioso en el laboratorio y que esas células se transformaran en células sanguíneas. Inmediatamente se reconoció que las células madre de adultos eran más flexibles de lo que se pensaba y capaces de convertirse en tejidos distintos de aquellos para los que, en principio, estaban destinadas.

Desde el punto de vista estrictamente científico, el recurso de las células madre de adultos ofrece dos grandes ventajas. Por un lado, sortea el grave problema de la histocompatibilidad, pues al ser el mismo sujeto el donante y el receptor de las células que se transfieren, se evita cualquier tipo de rechazo. Por otro lado, las células madre de adulto no tienen que realizar un viaje tan largo como el de las embrionarias para transformarse en células de un determinado tejido u órgano, pues están ya más diferenciadas, lo que facilita mucho la labor de los científicos de orientar el desarrollo celular. De hecho, conseguir que las células madre embrionarias recorran ese camino desde la indiferenciación hasta su

transformación en células de un determinado tejido u órgano constituye el principal obstáculo para los científicos.

Alrededor de la utilización de este tipo de células en especial, se generan un sinnúmero de conflictos éticos, bioéticos y religiosos, entre quienes están a favor del uso de estas células y quienes no; el principal tema a debatir se presenta en la destrucción de embriones humanos con el fin de obtener células madre embrionarias e implementarlas en procesos que ayuden a afrontar distintas enfermedades. Es necesario tener en cuenta que, estas células exhiben diferentes estados funcionales, en los cuales se presentan modificaciones tanto en su fisiología como su morfología; todas estas funciones se dan en respuesta a estímulos tanto externos como internos; en muchos casos estos cambios funcionales son profundos, de manera que una misma célula se hace diferente. De ahí el término «diferenciación celular», fenómeno propio del desarrollo de muchos seres vivos pluricelulares que se caracterizan por tener una multiplicidad de órganos y tejidos distintos estructural y funcionalmente. Es por ello que, el término *Células Madre* nos remite a un concepto biológico característico de los organismos con diferenciación celular. Esa multiplicidad de órganos y tejidos tiene su origen en la existencia temporal de células que, al crecer y multiplicarse, son capaces de diferenciarse (Nombela, 2011). Por lo tanto, las Células Madre Embrionarias se caracterizan por tener la capacidad de hacer copias de sí mismas indefinidamente, logrando generar células especializadas de tejidos u órganos, funcionando así, como un sistema reparador del cuerpo. Por ende, la implementación de las Células Madre Embrionarias como fuente terapéutica para diversas enfermedades actualmente está generando diversas implicaciones éticas, en la contradicción de dos principios fundamentales: La valoración del ser humano, y el alivio y prevención del sufrimiento (López, 2003). Desde el punto de vista religioso y especialmente de la iglesia cristiana, el ser humano debe ser considerado como tal desde el momento de la concepción, por lo tanto teniendo en cuenta este planteamiento no sería correcto en ningún caso el uso de estas células. Sin embargo, para aportar cierta coherencia legislativa habría que sugerir que, a fin de, no considerando el aborto legal un acto criminal, la condición de ser humano en pleno derecho debería establecerse hacia la semana 12 de embarazo, que es cuando se acaba el plazo para la interrupción legal de la gestación (Bellver,

2007), caso en el cual sería permitida la utilización de estas células embrionarias como tratamiento efectivo de diversas patologías. Sin embargo, aún persisten grandes desafíos por superar antes de que puedan ser llevadas a la práctica clínica, como en el caso de terapias celulares, debido a aspectos éticos y legales. Por ello es necesario seguir investigando en la derivación y caracterización de las células madre en otros lugares del cuerpo humano así como en diferentes especies animales, con el fin de cumplir las grandes expectativas que se han generado en torno a sus prometedoras aplicaciones (Arias & Felmer, 2009).

Más recientemente, se ha conseguido obtener células óseas y cartilaginosas a partir de células madre de grasa humana extraída por liposucción. De confirmarse científicamente la idoneidad de la grasa humana como fuente de células madre (en proceso actualmente), se superaría el problema del difícil acceso que, en ocasiones, presentan las células madre de adultos. Si se puede hablar en estos términos, las células madre de adultos ganan ahora mismo la carrera a las células madre embrionarias, porque están acreditando su enorme versatilidad y ofreciendo ya algunos éxitos terapéuticos. En las células madre embrionarias, sin embargo, todavía se está investigando el modo de conseguir que se desarrollen en un sentido determinado (Bellver, 2007).

Debido a los anteriores cuestionamientos, y conscientes de los rápidos avances de la ciencia, se establecen distintos convenios los cuales estipulan las normas, derechos y responsabilidades en defensa y promoción de los derechos humanos, especialmente en ámbitos nuevos como la biomedicina.

Teniendo en cuenta las normas básicas que regulan la investigación con células madre en España no son muy recientes, en las cuales se encuentra el Código penal es de 1995, y el Convenio Europeo de Derechos Humanos y Biomedicina, de 1997.

Es así, que los convenios que trabaja para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, es el titulado Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina o "Convenio de Oviedo". El cual fue un tratado impulsado por

el Consejo de Europa, realizado en Oviedo, España el 4 de Abril de 1997 en el cual se relaciona la bioética con la defensa y promoción de los derechos humanos, en áreas como la biomedicina. En el Artículo 18, se aborda el tema sobre la experimentación con embriones in vitro, en donde se plantea (Corte Constitucional, 1991):

1. Cuando la experimentación con embriones in vitro este admitida por la ley, esta deberá garantizar una protección adecuada del embrión.
2. Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación.

Teniendo como soporte los argumentos anteriormente nombrados, los cuales van en contra de la investigación con células madre embrionarias, también defienden que un óvulo fertilizado es un ser humano con intereses y derechos que deben ser protegidos apoyándose así, en el Artículo 6. que habla sobre la protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento y el capítulo VII que habla sobre la prohibición del lucro y utilización de una parte del cuerpo humano; es así que se niega el uso de fetos u óvulos fertilizados con fines investigativos (Arias & Felmer, 2009). Por otro lado, los argumentos que están a favor de la investigación con células madre defienden que los óvulos fertilizados son donados con el consentimiento de la pareja sometida a Fertilización *in vitro*, los cuales de todas maneras serian descartados sin tener potencial para convertirse en un ser humano. Pero este es un tema que actualmente no se ha logrado llegar a una conclusión como tal.

Con respecto a nuestro país, en Colombia actualmente no hay leyes que reglamenten este tema; por lo único que abarca un poco sobre este tema, ha sido dicho en la Corte Constitucional, 1991

Artículo 132. Manipulación genética. El que manipule genes humanos alterando el genotipo con finalidad diferente al tratamiento, el diagnóstico, o la investigación científica relacionada con ellos en el campo de la biología, la genética

y la medicina, orientados a aliviar el sufrimiento o mejorar la salud de la persona y de la humanidad, incurrirá en prisión de uno (1) a cinco (5) años. Se entiende por tratamiento, diagnóstico, o investigación científica relacionada con ellos en el campo de la biología, la genética y la medicina, cualquiera que se realice con el consentimiento, libre e informado, de la persona de la cual proceden los genes, para el descubrimiento, identificación, prevención y tratamiento de enfermedades o discapacidades genéticas o de influencia genética, así como las taras y endémicas que afecten a una parte considerable de la población.

Artículo 133. Repetibilidad del ser humano. El que genere seres humanos idénticos por clonación o por cualquier otro procedimiento, incurrirá en prisión de dos (2) a seis (6) años.

Artículo 134. Fecundación y tráfico de embriones humanos. El que fecunde óvulos humanos con finalidad diferente a la procreación humana, sin perjuicio de la investigación científica, tratamiento o diagnóstico que tengan una finalidad terapéutica con respecto al ser humano objeto de la investigación, incurrirá en prisión de uno (1) a tres (3) años.

En la misma pena incurrirá el que trafique con gametos, cigotos o embriones humanos, obtenidos de cualquier manera o a cualquier título.

La evolución en este campo ha sido tan rápida, que en el 2013 fueron aclarados varios temas. Primero, que las reservas de células madre del adulto (células multipotentes), incluidas las presentes en la sangre del cordón umbilical, tienen un notable potencial en terapias. Segundo, que las células madre embrionarias, tal como se cultivan y se mantienen en el laboratorio, tienen escasas posibilidades de usos clínicos. Y tercero, que el avance logrado por Yamanaka en 2006 (desarrollo de las células pluripotentes inducidas (iPS), abre notables expectativas en la reprogramación de células del organismo adulto a estados de pluripotencialidad

semejantes a los de la células madre embrionarias (Takahashi & Yamanaka, 2006).

Teniendo en cuenta lo anterior, el uso de células madre embrionarias es un delito en Colombia, debido al debate que existe en la manipulación de los embriones; pero sucede lo contrario con las células madre adultas derivadas de un tejido específico, en donde solo es de vital importancia tener el consentimiento informado del paciente. Ahora bien, en el último año, las células madre adultas se han sido cultivadas en el laboratorio en grandes cantidades; han acreditado una versatilidad insospechada, transformándose en una gran variedad de tejidos del cuerpo humano; obvian cualquier problema de rechazo en el trasplante; y han empezado a ofrecer resultados terapéuticos positivos.

Finalmente el uso de las células madre pluripotentes con fines terapéutico no presenta ningún inconvenientes. Es así que es posible llevarse a cabo lo que planteamos en nuestro monografía, en donde se pretende regenerar el cartílago articular hialino con células madre obtenidas del tejido adiposo humano, ya que, las normativas oficiales que han de regir estos procesos están todavía debatiéndose, en la mayoría de los casos, en los distintos países, como es el caso de Colombia en donde con solo el consentimiento del paciente puede ser utilizadas sin tener ningún problema legal.

10. CONCLUSIONES

- Con el objetivo del desarrollo de técnicas mínimamente invasivas y totalmente efectivas en la formación de cartílago articular hialino de rodilla, las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano, por su capacidad de proliferación y diferenciación hacia distintos linajes celulares, principalmente a la obtención de condrocitos, logran la formación de precursores que darán origen a nuevo cartílago articular permitiendo la reparación de lesiones tisulares de pacientes en estados avanzados de degeneración de este tipo de cartílago gracias a la patología de Osteoartritis, siendo esta técnica de gran aplicabilidad.
- El tratamiento de enfermedades osteodegenerativas con células madre mesenquimales humanas, es una terapia prometedora, no solo para la medicina y la ortopedia, sino para la biomedicina, en el entendimiento de la biología de las células madre mesenquimales humanas, como nueva fuente de ayuda. No obstante, el estudio y la aplicación de estas células en Colombia hasta el momento, es desconocido para la gran mayoría, pero en países de gran desarrollo como España y Cuba presentan grandes avances no solo en fase “*in vitro*”, sino “*in vivo*”, sin repercusión alguna, pues son consideradas células inmunoprivilegiadas gracias a su baja o nula expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II, el cual no permite generar rechazo inmunológico.
- Estos estudios en células madre con aplicación al tratamiento de osteoartritis de rodilla son potencialmente importantes porque pueden ser extrapolados a otros tipos de dolencias de la misma naturaleza y para los cuales aún se hace necesaria la búsqueda de nuevas soluciones como estas.
- La presencia de Osteoartritis de rodilla es cada vez mayor, y constituye hoy día un verdadero problema de salud, teniendo en cuenta el aumento actual de la expectativa de vida de la población, pues afecta la calidad de vida de personas por encima de los 55 años de edad, principalmente al 35.3% de las mujeres y al 23.5% de los hombres.

- La alta tasa de incidencia de Osteoartritis de rodilla en mujeres, se debe a la conjugación de variables como el sobrepeso u obesidad con la baja concentración sérica de la Vitamina D, la cual se ve disminuida durante la presencia de patologías como la osteoporosis y el periodo postmenopáusico, alrededor de los 55 años de edad, donde hace aparición la osteoartritis de rodilla.
- Teniendo en cuenta la alta estimación de la patología de Osteoartritis de rodilla en Colombia, de alrededor del 80% en personas mayores de 55 años de edad, con frecuencia de compromiso de rodilla del 41%, es determinante atenuar factores de riesgo como el sobrepeso u obesidad, pues se estima que el 64.7% y el 21.6% con este factor de riesgo, presentan OA de rodilla, y así mismo, la disminución de cargas para dicha articulación, pues la hace vulnerable a diversas patologías irreversibles.
- La Osteoartritis de rodilla es una afección caracterizada por la rápida degeneración del cartílago articular hialino, necesario para el buen funcionamiento de la articulación. Este cartílago, es de gran importancia, pues debido a su avascularidad, no puede ser regenerado por sus propios medios, ya que no se encuentra atravesado ni por vasos ni por nervios que lo nutran, sin embargo es capaz de alimentarse mediante difusión a través de la fase acuosa de la matriz gracias a los capilares presentes alrededor del cartílago.
- El principal constituyente celular del cartílago articular, el condrocito, junto a su matriz elástica y viscosa, le confiere al cartílago, la dureza y a su vez la flexibilidad necesaria para resistir a grandes tensiones mecánicas y bruscos golpes, así como el adecuado deslizamiento entre dos superficies articulares, como lo son el fémur y la tibia.
- Por el carácter avascular del cartílago y la presencia de patología osteodegenerativas como la Osteoartritis, se llevan a cabo técnicas quirúrgicas que permiten una gran mejoría en la calidad de vida del paciente, pero no logran el desarrollo de un nuevo tejido con las mismas características

histológicas, bioquímicas y estructurales iguales a las del cartílago articular hialino de rodilla.

- Los resultados en el desarrollo de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de Osteoartritis de rodilla, son favorables a mediano plazo, en lesiones de pequeño diámetro y en pacientes jóvenes.
- La artroscopia es la técnica quirúrgicamente mínimamente invasiva recomendada para aliviar los síntomas de la OA en pacientes con avanzados estados de degeneración articular, comparada con la artroplastia o reemplazo total de rodilla, en cual en este punto ya no hay técnica que permita el “re-arreglo” articular.

11. RECOMENDACIONES

- Es innegable que la investigación con células madre en especial las embrionarias se desarrolla dentro de un contexto donde son relevantes las opiniones de diversos sectores, en particular los referente a los aspectos éticos, bioéticos y legales, pues son células provenientes de embriones humanos, en la cual se advierte el respeto al principio fundamental, la vida. Por lo tanto se sugiere la búsqueda de nuevas fuentes celulares como las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo las cuales presentan grandes potencialidades y otras aún desconocidas, que podrían lograr avances en enfermedades de alta incidencia actualmente en nuestra población como las que se sugieren en esta monografía.
- Tener en cuenta que el desarrollo de investigaciones con células madre mesenquimales adultas requieren del consentimiento informado del paciente, para hacer uso de estas con fines solo investigativos, encaminados a la buena práctica y acatando las reglamentaciones éticas y legales que pudiesen surgir.
- Someter mediante estudios preliminares exhaustivos, las potencialidades de las células madre mesenquimales y si se requiere del diseño de protocolos para la aplicación de tratamientos, estos no deben generar ningún riesgo para la salud, y por ende sin efectos secundarios en modelos experimentales previos.
- Frente a lo expuesto en esta monografía, resulta inminente que Colombia y el departamento del Cauca en especial, adopten una postura frente a la investigación y los usos clínicos de las células madre mesenquimales, que le permitan, no quedar rezagado frente a los avances en esta materia, sino emplearlas en beneficio de la sociedad, y por lo tanto fortalecer el desarrollo tecnológico y científico en aras de la construcción de técnicas de vanguardia en patologías de gran incidencia o con déficit de tratamiento.
- Considerando la alta incidencia de la Osteoartritis de rodilla en la población Colombiana, de alrededor del 80%, se sugiere expandir y proporcionar el

conocimiento acerca de las células madre mesenquimales como fin terapéutico no invasivo en el manejo de esta patología. Y por ende generar convenios, alianzas y contactos con expertos en el área de biología de células madre para consolidar esta área en nuestro Departamento y así contribuir a ese 80% de pacientes que actualmente padecen Osteoartritis, brindando un método, rápido, eficaz y sin complicación alguna. Pero así mismo, se advierte minimizar los factores de riesgo desencadenantes como lo son el sobrepeso, las tensiones mecánicas excesivas, los traumatismos, ejercicios de impacto, entre otros, para conservar de manera adecuada a la articulación como un conjunto.

- Teniendo en cuenta los altos índices de morbilidad en Colombia, la construcción de un Banco personalizado de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano Colombiano, es pertinente en esta problemática, dicho banco de almacenamiento sería entonces, un lugar con lo más altos estándares tecnológicos y desempeño en el cual se crio preserven viables gracias su plasticidad y multipotencialidad. Esto además conllevaría a brindar soluciones a pacientes que así lo requieran, consolidando al Departamento del Cauca como un eje fundamental en el desarrollo de grandes investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- AILHAUD, G. & GRIMALDI, P. (1992). Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Annual Review of Nutrition*, 12:207-33.
- ALBERTO, G., LLERENA, R., MARLENE, D., & TOLEDANO, G. (2000). Sinovectomía Artroscópica en afecciones reumáticas. *Revista Cubana de Reumatología*, 11(Anexo 1), 38–44.
- ALCARAZ CERVELLÓ, I. (2008). Tesis Doctoral: Identificación, caracterización y aislamiento de células madre somáticas del endometrio murino y humano. Facultad de Medicina y Odontología, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. España.
- ÁLVAREZ LÓPEZ, A., GARCÍA LORENZO, & PUENTES ÁLVAREZ, A. (2011). Microfractures via arthroscopy in patients with knee arthrosis. *Rev Cubana Ortop Traumatol* Vol.25 No.2. Ciudad de la Habana, Cuba. Jul.-Dic.
- ALMEIDA, K. A.; CAMPA, A.; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B.; DAUD, E. D. & STOCCHERO, I. N. (2008). Fracción vascular estromal de tejido adiposo: cómo obtener células madre y su rendimiento de acuerdo a la topografía de las áreas donantes: estudio preliminar. *Rev Cir. Plást. IberoLatinoam.*, 34:71-9.
- ALPARSLAN B, OZKAN I, ACAR U, CULLU E, SAVK SO. (2007). The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 41. Suppl 2:62-9.Turquía.
- AMURRIO GUENECHEA, G. (1995). Tesis Doctoral: Radioprotección conferida por polisacáridos iónicos en ratón. Relación con su capacidad para estimular el sistema linfo-hematopoyético. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid. España.
- ANTOLÍN, S. H., MARTÍNEZ, M. D. C. G., & DE FRUTOS, V. Á. (2010). Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Rev Endocrinología y nutrición*, 57(6), 256-261.
- ARENAS MONTALVO, C. E. (2010). Biología Celular e Histología Médica. Tejido Adiposo. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. pp. 1–7. Octubre. 18. México. Retrieved from [http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal de Recursos en Linea/Apuntes/tejido_adiposo_2010.pdf](http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal_de_Recursos_en_Linea/Apuntes/tejido_adiposo_2010.pdf)
- ARÉVALO, J., PÁEZ, D., & RODRÍGUEZ, V. (2013). Artículo de Revisión: Células madre mesenquimales : características biológicas y aplicaciones clínicas. *Ciencias Biomédicas*, 5, 177–184. Pontificia Universidad Javeriana.
- ARIAS, M., & FELMER, R. (2009). Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies : Aplicaciones potenciales en bio-medicina. *Arch Med Vet*, 41, 185–195.
- ARRIBAS, GARCÍA DE L, María Isabel. (2005). Memoria de Tesis Doctoral: Plasticidad diferencial de distintos clones de células madre mesenquimales aisladas de lipoaspirados Humanos. Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández. España.

AUNG A., GUPTA G., MAJID G., AND VARGHESE S. (2011). Osteoarthritic chondrocyte-secreted morphogens induce chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum.* 63(1): 148–158.

BELLVER-CAPELLA, Vicente. 2007. Bioética De Las Células Madre. Retrieved from: <http://www.hottopos.com/notand7/vicentebellver.htm>.

BERNABÉ SALAZAR, A., NAVARRO CÁMARA, J.A. Y PALLARÉS MARTÍNEZ, F.J. (2010). Histología UC. Tejido Conectivo Reticular. Universidad Católica de Chile. Chile. Retrieved from <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/segundo/histologia/histologiaweb/paginas/co22878.html>

BERNARD, A. (1994). Biología de las células madre. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovascular (CNIC). Retrieved from https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/farmavet/amgen.es/web/archivos/biotecnologia9/4_Biologia de las celulas madre.pdf

_____. (2004). Biología de las células madre. Departamento de Cardiología Regenerativa Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Disponible en línea https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/farmavet/amgen.es/web/archivos/biotecnologia9/4_Biologia%20de%20las%20celulas%20madre.pdf

BLANCO, F.J; CAÑETE, J.D; PABLOS, J.L. (2007). Monografías SER. Técnicas de investigación Básica en Reumatología. *Sociedad Española de Reumatología*. Editorial Médica Panamericana. España. 167- 185.

BLANK U; KARLSSON G; KARLSSON S. (2008). Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood*. III: 492-503

BLOG ARTHRITIS FOUNDATION. (2014). Osteoarthritis. Disponible en línea: <http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/osteoarthritis/treatment.php>

BLOG INSTITUTO NACIONAL DE ARTRITIS y Enfermedades Muscoloesqueléticas y de la piel. (2014). Osteoarthritis. Disponible en línea http://www.niams.nih.gov/portal_en_espanol/informacion_de_salud/artritis/osteoarthritis_ff_espanol.asp

BOYER, L. A., LEE, T. I., COLE, M. F., JOHNSTONE, S. E., LEVINE, S. S., ZUCKER, J. P., GUENTHER, M. G., KUMAR, R. M., MURRAY, H. L., JENNER, R. G., GIFFORD, D. K., MELTON, D. A., JAENISCH, R., Y YOUNG, R. A. (2005). Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 122, 947-956.

CABRERA, C. M. (2006). Prevención del rechazo inmunológico en el trasplante de células madre embrionarias humanas. *Medicina Clínica*, 126(8), 291-292.

CAJIGAS, C., ANDRACA, R., ESPINOSA, R., MÉNDEZ, C., ORTEGA, M. M., ROBLES, M., RUIZ, C. (2011). Artículo de revisión. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoarthritis. *Med Int México*, 27(6), 552–572.

CARDOSO, F. P., GONZÁLEZ, J. H., & EZQUERRA, E. A. (2003). Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*, 56(10), 935-939.

- CARREÓN, Alfonso. (2013). Medicina Regenerativa: qué es y cuáles son sus aplicaciones. Entrevista Radiofónica con Radio UAEM. Instituto Nacional de Salud Pública. México.
- CASTILLO, G. O. (2002). Tejido óseo y cartílago (pp. 128–155).
- CASTRO, B. (2013). Aplicaciones clínicas de las células madre del tejido adiposo. *Cirugía Plástica Iberoamericana*, 39, 29–32. España.
- CATARINA. (2012). Biomecánica de la Rodilla (Udlap). México. Retrieved from http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lmt/de_l_lm/capitulo2.pdf.
- CENTENO, C. J. (2014). Clinical Challenges and Opportunities of Mesenchymal Stem Cells in Musculoskeletal Medicine. *PM&R*, 6(1), 70–77.
- CHACÓN I. & VILLEGAS, M. (2006). Artrosis y menopausia. ¿Cuál es su relación?. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Marzo 23. España.
- CHAPARRO B, E. Enfermedades Reumáticas y Actividad Física. (2010). *Revista digital Buenos Aires*. Año 14-N° 141.
- COLLADO, E. R. (2006). Clones de células madre mesenquimales aisladas de lipoaspirados Humanos. Instituto de Bioingeniería Miguel Hernández. España.
- COLOMBIANA DE SALUD S.A. (2012). Guía de referencia de atención en Medicina General. Osteoartritis (pp. 1–18). Colombia. Retrieved from http://www.colombianadesalud.org.co/GUIAS_MEDICINA_ESPECIALIZADA/GUIAS_CONSULTA_ESPECIALIZADA/ORTOPEDIA/08_OSTEOARTRITIS.pdf
- COMUNIDADES DE LAS, & Bruselas Europeas. (2003). Productos fitosanitarios que contienen microorganismos. *Production*, 1–16.
- CORTÉS, M., & CHOUKEKA, P. C. (2007). Guía Colombiana Artritis Reumatoide, (2) 1–240. Colombia.
- CRUZ-SÁNCHEZ, P. M., GÁMEZ-PÉREZ, A., RODRÍGUEZ-ORTA, C. D. L. A., GONZÁLEZ PORTALES, Y., LÓPEZ GONZÁLEZ, E., PÉREZ MESA, D. S., & ESCARPANTER BULIES, J. C. (2013). Impacto del tratamiento con células madre adultas en la osteoartritis de la rodilla. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(3), 272-283.
- DE PAVIA-MOTA, Larios; GONZÁLEZ, MG, BRICEÑO-CORTÉS M. (2005). Manejo de la osteoarthritis. *Med. Fam.* 7:93-98.
- DA SILVA MEIRELLES, L., CHAGASTELLES, P. C., & NARDI, N. B. (2006). Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of cell science*, 119(11), 2204-2213.
- DÁVILA, RENÉ. (2014). Seis millones de Mexicanos padecen Osteoartritis. *JournalMex*. Periodistas de México. Marzo 26. México
- DELGADO P, G. (2009). Assessment of Articular Cartilage using Magnetic Resonance. *Rev Chil Radiol*, 1(1), 39–44.

- DOCHEVA, D., HAASTERS, F., & SCHIEKER, M. (2008). Mesenchymal Stem Cells and Their Cell Surface Receptors. *Current Rheumatology Reviews*, 4(3), 155–160.
- DOUGLAS, L. (2010). Medicina regenerativa. Su aplicación en traumatología. *Revista Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*, 75, 398–403.
- DZIEDZIC, K. (2009). Musculoskeletal therapies for neck pain in primary care : Primary Care management of musculoskeletal conditions. *Arthritis Research UK*. Reino Unido.
- ESPIÑOZA-MORALES, R y PÉREZ-BASTIDAS, M.E. (2005). Enfoque terapéutico actual de la osteoartritis. Departamento de Reumatología. *Reumatol Clin*. 1 Supl 2: S8-15. México DF. México.
- ESQUIVEL-SOLÍS, H., CANALES-AGUIRRE, A. A., NERI-GÓMEZ, T., & DÍAZ-MARTÍNEZ, N. E. (2014). Uso de las células troncales mesenquimales en la osteoartritis. *Revista Investigación en Discapacidad*, 3(2), 77-86.
- ESTRADA, C., PAZ, A. C., & LÓPEZ, L. (2006). Ingeniería de tejido óseo: consideraciones básicas. *Revista EIA*, (5), 93-100. Envigado, Colombia.
- FALKE, German F., ATALA, Anthony. (2000). Reconstrucción de Tejidos y órganos utilizando Ingeniería tisular. *Arch Argent Pediatr*, 98(2), 103-115.
- FAWCETT, B. (1995). El cartílago. *Tratado de Histología*. (12), 1–20. Editorial McGraw Hill Interamericana.
- FELIU, C., VIDAL, N., & CONESA, X. (2010). Escalas de valoración en cirugía ortopédica y traumatología. *Trauma*, 21, 34–43.
- FELSON DT, NAIMARK A, ANDERSON J, et al. (1987). The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 30: 914-918
- FERNANDES A.M., HERLOFSEN S.R., KARLSEN T.A., KUCHLER A.M., FLOISAND Y., BRINCHMANN J.E., (2013). Similar properties of chondrocytes from osteoarthritis joints and Mesenchymal stem cells from healthy donors for tissue engineering of articular cartilage. Similar properties of chondrocytes from Osteoarthritis Joints and Mesenchymal Stem Cells from Healthy Donors for Tissue Engineering of Articular Cartilage. *Plos One*, 8(5).
- FERNÁNDEZ-GARCÍA, E. (2015). Terapia con de células madre adultas para la regeneración de tejido condral dañado. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén. España.
- FILARDO, G., KON, E., PERDISA, F., TETTA, C., DI MARTINO, A., & MARCACCI, M. (2015). Arthroscopic mosaicplasty: Long-term outcome and joint degeneration progression. *The Knee*, 22(1), 36-40.
- FINN, G. (2001). *Histología*. (12), 555-577. Editorial Panamericana.
- FLORES-FIGUEROA, E., MONTESINOS, J. J., & MAYANI, H. (2006). Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. *Revista de investigación clínica*, 58(5), 498-511.
- FRASER, J. K.; WULUR, I.; ALFONSO, Z. & HEDRICK, M. H. (2006). Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol.*, 24:4-150.

FREIRE, J; GONZÁLEZ, A. (2014). Artrosis. Universidad Técnica de Machala. Facultad de Ciencias químicas y de la Salud. Escuela de Ciencias Médicas. Diciembre. Ecuador.

FREYRIA, A.-M., & MALLEIN-GERIN, F. (2012). Chondrocytes or adult stem cells for cartilage repair: the indisputable role of growth factors. *Injury*, 43(3), 259–65.

FUCHS, E., TUMBAR, T., & GUASCH, G. (2004). Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell*, 116(6), 769-778.

FUENTES L., M. F. (2008). Trabajo de grado: Optimización del sistema de cultivo y caracterización de células madre mesenquimales obtenidas a partir de médula ósea humana. Pontificia Universidad Javeriana, Noviembre. Colombia.

FUENTES-BOQUETE, I. M., GONDA, M. D. C. A., PRADO, S. M. D., GÓMEZ, T. H., SANTOS, F. J. D. T., & GARCÍA, F. J. B. (2007). Tratamiento de lesiones del cartílago articular con terapia celular. *Reumatología Clínica*, 3, 63–69.

GÁMEZ JOSÉ A. (2013). Células madre, reprogramación, desdiferenciación, transdiferenciación. El Universal. 9 Junio. España.

GARCÍA DE INSUASTI, C. (2012). Aislamiento y caracterización de las células madre de la membrana amniótica. Una nueva fuente para Terapia celular e Inmuno-modulación. Universidad de Murcia. Facultad de Medicina. España.

GARCÍA-COIRADAS, J., LÓPIZ, Y., & MARCO, F. (2015). Regeneración de defectos osteocondrales a partir de células madre mesenquimales autólogas embebidas en geles de alginato. *Trauma Fund MAPFRE*, 26(1), 35-44.

GEARHART, J. *et al.* (1998). "Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Pag. 95.

GIORDANO, A.; GALDERISI, U. & MARINO, I. R. (2007). From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *Journal Cell Physiol.*, 211:27-35.

GIRI, S., SANTOSHA, C. A. K. S., DATTA, S., PAUL, V., MASATVAR, P., HMARJ, C. L., & MARBANIANG, G. B. (2015). Role of Arthroscopy in the Treatment of Osteoarthritis of Knee. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(8), RC08.

GOBIERNO DE ESPAÑA, 2009. Retrieved from http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.edc7f2029a2be27d7010721001432ea0/?vgnnextoid=5248a54323c52210VgnVCM1000001d04140aRCRD&vgnnextchannel=d9581f4368aef110VgnVCM1000001034e20aRCRD&lang_chosen=ca

GÓMEZ, A., NAVARRO GARCÍA, R., RUIZ CABALLERO, J. A., JIMÉNEZ DÍAZ, J. F., & BRITO OJEDA, M. E. (2002). Uso de campos magnéticos pulsátiles para el tratamiento de gonartrosis de rodilla. *Revista Ortopedia y Traumatología*, 46(6), 551-560.

GÓMEZ F, VÁZQUEZ J, LARA M. (2008). Osteoporosis y osteopenia en mujeres trabajadoras de la salud en la Ciudad de México. *Acta Ortopédica Mexicana*, 22(5): Sep.-Oct: 292-302.

- GÓMEZ MENA, CAROLINA. (2015). Enfermedades reumáticas entre las principales causas de discapacidad. *Periódico La Jornada*. Agosto, 22. Pag. 35.
- GOODELL, M. A., JACKSON, K. A., MAJKA, S. M., MI, T., WANG, H., POCIUS, J., & HIRSCHI, K. K. (2001). Stem cell plasticity in muscle and bone marrow. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 938(1), 208-220.
- GOBIERNO DE CHILE. (2009). Guía Clínica: Tratamiento médico en personas de 55 años y más con artrosis de cadera y/o rodilla leve o moderada. Ministerio de Salud. Santiago, Minsal.
- GUPTA, P. K., DAS, A. K., CHULLIKANA, A., & MAJUMDAR, A. S. (2012). Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther*, 3(4), 25-37.
- HAM, A. W., CORMACK, D. H., TREVIÑO, H. V., BLENGIO, J. R., & RAMÍREZ, L. C. (1975). Tratado de histología. Editorial Interamericana.
- HEIL M, ZIEGELHOEFFER T, MEES B, SCHAPER W. (2004). A different outlook on the role of bone marrow stem cells in vascular growth. Bone marrow delivers software not hardware. *Circ Res* 94: 573–4.
- HERNÁNDEZ, PORFIRIO. (2014).Cuba ha tratado más de 5000 pacientes con células madre. *CUBADEBATE*. Sección Salud. 15 de Febrero. Cuba.
- IBARRA, C., GARCADIAGO, D., MARTÍNEZ, V., & VELASQUILLO, C. (2007). Ingeniería de tejidos y osteoartritis. *Reumatología Clínica*, 3, S19–S22.
- IBARRA-PONCE DE LEÓN, C., CABRALES-PONTIGO, M., CRISÓSTOMO-MARTÍNEZ, J.F., ALMAZÁN-DÍAZ, A., CRUZ-LÓPEZ, F., ENCALADA-DÍAZ, I., PÉREZ-JIMÉNEZ F. (2009). Resultados obtenidos con la limpieza articular artroscópica de rodilla en pacientes con osteoartritis. *Acta Ortopédica Mexicana*; 23(2): Mar.-Abr: 85-89
- INBIB. (2013). Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa. NIH. Retrieved from [https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/Ingenier%C3%ADa de Tejidos y Medicina Regenerativa_0.pdf](https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/Ingenier%C3%ADa%20de%20Tejidos%20y%20Medicina%20Regenerativa_0.pdf)
- JEONG LEE, J., JOO LEE, S., JIN LEE, T., HWAN YOON, T., HYUK CHOI, C. (2013). Results of Microfracture in the Osteoarthritic Knee with Focal Full-Thickness Articular Cartilage Defects and Concomitant Medial Meniscal Tears. *Knee Surg Relat Res*, Jun; 25(2): 71–76.
- JAENISCH, R., Y YOUNG, R. (2008) Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell*, 132, 567-582.
- JATO DÍAZ, M., & RUANO RAVIÑA, A. (2005). Eficacia y efectividad del Trasplante autólogo de condrocitos. *Santiago de Compostela. Avalia*, (1). España.
- KHAN, W. S., JOHNSON, D. S., & HARDINGHAM, T. E. (2010). The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. *The Knee*, 17(6), 369–374.
- KRAMPERA, M., PIZZOLO, G., APRILI, G., & FRANCHINI, M. (2006). Mesenchymal stem cells for bone, cartilage, tendon and skeletal muscle repair. *Bone*, 39, 678–683.

KREUZ, PC, ERGGELET C, STEINWACHS MR, KRAUSE SJ, LAHM A, NIEMEYER P, *et al.* (2006). Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger?. *Arthroscopy*. 22: 1180-6.

LAGUNA LÓPEZ, M. (2014). Regeneración de lesiones osteocondrales mediante el uso de aloinjerto óseo y poblaciones celulares condrogénicas embebidas en un hidrogel plasmático. Universidad de León. Facultad de Veterinaria. Departamento de Medicina, Cirugía y Anatomía Veterinaria.

LAVALLE MONTALVO, C. (2010). Osteoarthritis. Pdf. Retrieved from http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/06_jun_2k10.pdf.

LI, L., & XIE, T. (2005). Stem cell niche: Structure and function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 21, 605-631.

LIE, D.C., COLAMARINO, S.A., SONG, H.J., DÉSIÉ, L., MIRA, H., CONSIGLIO, A., LEIN, E.S., JESSBERGER, S., LANSFORD, H., DEARIE, A.R. & GAGE, F.H. (2005). Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437, pp. 1370-1375.

LIPPINCOTT WILLIAMS, J.B. & WIKINS. (2006). Histology. A text and atlas correlated cell and molecular biology. 5^o Edition, Copyright. Retrieved from: <https://books.google.com.co/books?id=NxYmIRZQi2oC&pg=PA210&dq=cartilago+hialino+traquea+histologia&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjDpsCe0cLKAhXIXh4KHbahARwQ6AEIJzAC#v=onepage&q&f=false>

LLERENA, G. A. R. (2001). La artroscopia quirúrgica como medida de intervención terapéutica en la osteoartritis de rodilla. *Revista Cubana de Reumatología*, 3(1).

LODISH, H. (2006). Biología Celular y Molecular. 5^a. Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana. pag.1088.

LOMANTO LD, ORTIZ OL, BRETÓN CO, GÓMEZ AI, MESA VM. (2003). Artículo Estudiantil: El ciclo celular. *MEDUNAB*, 6(16): 21 – 29.

LÓPEZ-GUERRERO, José Antonio. (2003). Células Madre: La Madre De Todas Las Células, Editorial Hélice, 2003. Disponible en línea: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=naem_Ub8uLEC&oi=fnd&pg=PA7&dq=celulas+madre+bioetica&ots=sEluVGyfnS&sig=DKwwuoQBTMWDiFTwJj8h8UontY#v=onepage&q=celulas%20madre%20bioetica&f=false.

LORAS CANTÓ, Petra. Hidrogeles biodegradables para la regeneración de cartílago articular hialino. Tesis de grado. (2014). Universitat Politècnica De València. Valencia, España.

MacDONALD, B.T., TAMAI, K. & HE, X. (2009). Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental Cell*, 17, pp. 9-26

MACÍAS-ABRAHAM, C., DEL VALLE-PÉREZ, L. O., HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, P., & BALLESTER-SANTOVENIA, J. M. (2010). Características fenotípicas y funcionales de las células madre mesenquimales y endoteliales. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 26(4), 256-275.

MÁEQUEZ-MAROTO, M. D. R. (2014). Terapia celular como tratamiento alternativo a la implantación de prótesis en pacientes. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén. España.

- MAGALLANES, Fabián; M., CARMONA RODRÍGUEZ, B., ALVARES PÉREZ, M.A. (2010). Aislamiento y caracterización parcial de células madre de pulpa dental. *Revista Odontológica Mexicana*, Vol. 14, No. 1, Marzo.
- MAHIQUES, Arturo. (2008). Lesiones Condrales-Osteocondrales. CTO-AM. Clínica de Traumatología y Ortopedia. España.
- MAIESE, K., LI, F., CHONG, Z.Z. Y SHANG, Y.C. (2007). The Wnt signaling pathway: aging gracefully as a protectionist?. *Pharmacology & Therapeutics*, 118, pp. 58-81.
- MARTÍNEZ VALVERDE, A. M. (1991). Proliferación y diferenciación celular en cultivos primarios de adipocitos marrones. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España.
- MATA-MIRANDA, M., VÁZQUEZ-ZAPIÉN, G. J., & SÁNCHEZ-MONROY, V. (2013). Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatología y Reproducción Humana*, 27(3), 194–199.
- MENDOZA-CASTAÑO, S., NOA-PUIG, M., & VALLE-CLARA, R. M. M. (2011). Osteoartritis: fisiopatología y tratamiento. *CENIC*, 42(2), 81–88.
- MOLINA-RAMIREZ, Nelson. (2011). ¿Qué es la bioética y para qué sirve? Un intento de pedagogía callejera. *Revista Colombiana de Bioética*, 6(2), 110-117. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
- MONTALVO, C. L. (2006). Osteoartritis. Retrieved from http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/06_jun_2k10.pdf
- MORALES-GONZÁLEZ José Antonio. (2011). Principios de ética, bioética y conocimiento del hombre, Universidad Autónoma Del Estado De Hidalgo, Instituto De Ciencias De La Salud, (1). Disponible en línea: <http://www.uaeh.edu.mx/investigacion/productos/4822/libro_principios_de_etica.pdf>.
- MUÑOS LÓPEZ, Emma. (2013). Tesis doctoral: “La membrana amniótica humana: caracterización de las células madre y su aplicación en celular para reparar lesiones de cartílago articular humano. Centro de Investigación Biomédica en Red- Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina. España
- MURO, M., ALVAREZ-LÓPEZ, M. R., & MOYA-QUILES, M. R. (2008). Tema 39. Histocompatibilidad en trasplantes (pp. 1–20). Retrieved from <https://www.um.es/biomybiotec/web/Seminarios/2008/papers/MMuro3.pdf>
- MURPHY JM, KAVALKOVITCH KW, FINK D, BARRY FP. (2000). Regeneration of meniscal tissue and protection of articular cartilage by injection of mesenchymal stem cells. *Osteoarthritis and Cartilage* 8 (Suppl B): S25.
- NÚÑEZ VIDALES, R. & ESCALONA MUGICA J. (2012). Ciclo celular. Departamento de Embriología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F.
- NOMBELA-CESAR. (2013). Células Madre y Bioética. Universidad Internacional De La Rioja. *Nueva Revista De Política, Cultura y Arte*, Número 142.
- OKITA, K., ICHISAKA, T., Y YAMANAKA, S. (2007) Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 448, 313-317.

OROZCO, J., BEDOYA, J., BEDOYA, E., CÁRDENAS, J. D., & RAMÍREZ, L. A. (2001). Artritis en el anciano. *Revista Colombiana de Reumatología*, 8(1), 523–536.

PÁEZ GUERRERO, D., ARÉVALO ROMERO, J., RODRÍGUEZ PARDO, V.M. (2007). Evaluación de características morfológicas e inmunofenotipo de células madre mesenquimales en cultivo obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical y médula ósea. Laboratorio de Hematología. Grupo de investigación Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Colombia.

PANESSO, M. C., TRILLOS, M. C., & GUZMÁN, I. T. (2009). Biomecánica clínica de la rodilla. Universidad del Rosario. *Revista Urosario* (No. 39). Bogotá.

PANIAGUA, R., NISTAL, M., SESMA, P., ÁLVAREZ-URÍA, M., FRAILE, B., ANADÓN, R., SÁEZ, F.S. (2007). Citología e histología vegetal y animal: biología de las células y tejidos animales y vegetales. Editorial McGraw-Hill-Interamericana de España S.A. (4ª Edición). Madrid.

PARK S, LEE KS, LEE YS, SHIN HA, CHO HY, WANG KC et al. (2004). Generation of dopaminergic neurons in vitro from human embryonic stem cells treated with neurotrophic factors. *Neuroc Lett.* 359:99-103.

PARK IH, ZHAO R, WEST JA, YABUUCHI A, HUO H, INCE TA, LEROU PH, LENSCH MW Y DALEY GQ. (2008). Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 451, 141-146.

PERA M. F., R EUBINOFF J., TROUNSON A. (2000). Human Embryonic Stem Cells *J Cell. Science* 113: 5-10.

PICADO-GUTIÉRREZ, Alberto. (2010). Blog: Células Madre y Bioética. Disponible en línea: <<http://celulasmadreybioetica.blogspot.com/>>

PITTENGER MF, MARTIN BJ. (2004). Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res*; 95: 9–20.

PITTENGER, M. F., MACKAY, A. M., BECK, S. C., JAISWAL, R. K., DOUGLAS, R., MOSCA, J. D., & MARSHAK, D. R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284(5411), 143-147.

POTTER, Van Rensselaer. (1970). Bioethical: the science of survival, "Perspectives in Biology and Medicine" New York. Disponible en línea en: <<http://www.aceb.org/bioet.htm>>.

PRÓSPER, F, VERFAILLIE, C.M. (2003). Células Madre Adultas. *An. Sist. Sanit. Navar.* Vol. 26, No 3.

QI, Y., & YAN, W. (2012). Mesenchymal stem cell sheet encapsulated cartilage debris provides great potential for cartilage defects repair in osteoarthritis MicroRNA changes in advanced radiotherapy techniques and its effect to secondary cancers. *Medical Hypotheses*, 79(3), 420–421.

RAMALHO S, M; WILLENBRING, H. (2007). On the origin of the term "Stem Cell". *Cell Stem Cell.* 1:35-38.

RANERA BELTRÁN, B. (2013). Células Madre Mesenquimales Equinas: Obtención y análisis de sus propiedades in vitro. Universidad Zaragoza. Facultad de Veterinaria. Departamento de Anatomía, Embriología y Genética Animal. España.

- RASMUSSEN, I. (2006). Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Experimental cell research*, 312(12), 2169-2179.
- REINA, C. M., LARA, A. R., & CLAVIJO, S. R. (2007). Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. *Rev. Cienc. Salud.*, 5(1), 67-89. Bogotá, Colombia.
- REVERTÉ VINAIXA, M. (2010). Trabajo de Investigación: Implantes sintéticos biodegradables para el tratamiento de lesiones del cartílago rotuliano aisladas en pacientes jóvenes. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 5-26. Sept. España.
- RIPOLL L, P., & DE PRADO, M. (2010). Reparación de las lesiones del cartílago articular. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, Vol. 11, pp. 9–13. España.
- RODRÍGUEZ DE LA SERNA, A. (2010). Consultor de Reumatología. Reparación y regeneración del cartílago articular: fundamentos y técnicas quirúrgicas. *Arthros*, 8(1), 5-32. España
- RODRÍGUEZ, J. A., VALDIVIA, G., & TRINCADO, P. (2007). Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la posmenopausia: Estudio en 555 mujeres en Chile. *Revista Médica de Chile*, 135(1), 31-36.
- RODRÍGUEZ P, V.M. (2005). Células Madre: Conceptos Generales y Perspectivas De Investigación. *Revista de la Facultad de Ciencias*. Pontificia Universidad Javeriana. Vol. 10, No. 1, 5-14.
- RODRIGUEZ SANTANA, R. NAVARRO GARCIA, R. CABRERA BONILLA, F. FIGUEROA DESPORTES. (2011). Anatomía y biomecánica de la rodilla. Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. España
- RODRÍGUEZ SOLÍS, J., PALOMO MARTÍNEZ, V.M., BARTOLOMÉ BLANCO, S., HORNILLOS CALVO, M. (2005). Capítulo 67: OSTEOARTROSIS. Tratado de geriatría para residentes. 689- 696. Disponible en línea www.segg.es/download.asp?file=/tratadogeriatría/PDF/S35-05%2067.
- RODRÍGUEZ, A. (2013). Genética e Histoembriología General y Bucal. Universidad Privada Antenor Orrego. Lima, Perú.
- ROJAS, I. M., BERTHOLDO, D., & CASTILLO, M. (2012). Células madre: implicaciones en el desarrollo de tumores cerebrales. *Radiología*, 54(3), 221-230.
- RUHNKE M, UNGEFROREN H, ZEHLE G, BADER M, KREMER B, FÄNDRICH F. Long-Term Culture and differentiation of rat Embryonic Stem Cell-like Cells into Neuronal, Glial, Endothelial, and Hepatic lineages. *Stem Cells* 2003; 21:428-436.
- RUIZ ALBÁN, M. Á; DÍAZ, J; MOROS, S; LOZANO, FJ, GÓMEZ, H, GONZÁLEZ, F. (2012). Aplicación de células troncales en patología de rodilla. Cuadernos de Artroscopia. *Asociación Española de Artroscopia (AEA)*, Vol.19-Fasc 1-Num.46-Abril.
- SALAZAR E. (2003). Bioética. ¿Ciencia o Disciplina. Investigación en Enfermería: imagen y desarrollo. *Revista Universidad Javeriana*, Vol. 5. Pag. 65-77. Bogotá, Colombia.
- SALMEN, S., SILVA-GUTIERREZ, N., BAHASAS-ZAKY, R., TERÁN-ANGEL, G., BARBOZA, L., PADRÓN, K., RONDON, M. (2013). Células progenitoras pluripotenciales : Características y compartimientos especializados

de residencia. Universidad de los Andes. *Avances en Biomedicina*, Vol. 2. Num.1, 26–38. Mérida, Venezuela.

SAMPEDRO, JAVIER. (2013). Una nueva alternativa para trasplantes: “yemas” de hígado. *El País*. Sección Sociedad. 3 de Julio.

SANGUINETI, A.C, RODRÍGUEZ TAFUR, J.M. (1999). Moléculas de Adhesión y Piel. *Dermatología Peruana*, Vol9, S (1). Perú.

SCHARSTUHL A., SCHEWE B., BENZ K., GAISSMAIER C., BUHRING H-J, STOOP R. (2007). Chondrogenic potential of human adult Mesenchymal stem cells is independent of age or osteoarthritis etiology. *Stem Cells*. 25:3244–3251.

SEVILLANO, C. (2002). Desbridamiento artroscópico y artroplastia por abrasión. Posibilidades actuales. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 46, 451–457.

SHAH, A., PAREKH, P., AZMI, P., RAJENDRA, V., KONALE, A., & PALSHIKAR, G. (2011). Stem cell: A Review. *Asian J Pharm Clin Res*, 4(2), 7–12.

CARTAS, U.; TORRES, Roberto & PÉREZ, J. (2010). Tratamiento por Artroscopia para afecciones de rodilla en adultos mayores. *Revista Cubana de Reumatología*. Volumen XII, Número 16.

TAKAHASHI, K., & YAMANAKA, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663-676.

TAKAHASHI, K., OKITA, K., NAKAGAWA, M., AND YAMANAKA, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat. Protoc*. 2:3081-3089.

TERR, A. I., PARLOW, T. G., & JANE, J. A. M. (1985). *Inmunología básica y clínica*.

THOMSON, J. A. (1998). Primate embryonic stem cells. *U.S. Patent No. 5,843,780*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

TORTOLEDO F. (2003). Drogas utilizadas en la prevención de la Reestenosis Coronaria. *Updates en Cardiología Endovascular*. Número 6. Caracas, Venezuela.

UEDA, M., BABA, S., HIBI, H., & YAMADA, Y. (2006). Nueva técnica de regeneración de tejidos periodontales con células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas mediante tecnología de ingeniería tisular: Caso clínico. *Revista Internacional de Odontología Restauradora & Periodoncia*, 10(4), 371-377.

UHEALTH UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM. (2005). Estadísticas: Artritis y otras enfermedades reumáticas. Retrieved from <http://es.uhealthsystem.com/>

UTRILLAS, A. (2011). Tesis Doctoral: Influencia de la ansiedad, depresión y distrés psicológico preoperatorios en la artroplastia de rodilla. Departamento de Cirugía. Universidad de Alcalá.

VAN BUUL G.M., VILLAFUERTE E., BOS P.K., WAARSING J.H., KOPS N., NARCISI R., WEINANS H., VERHAAR J.A.N., BERNSEN M.R., VAN OSCH G.J.V.M. (2012). Mesenchymal stem cells secrete factors that inhibit inflammatory processes in short-term osteoarthritic synovium and cartilage explant culture. *Osteoarthritis and Cartilage* 20. 1186-1196

- WEISSMAN IL. (2000). Translating Stem and Progenitor Cell Biology to the Clinic: Barriers and Opportunities. *Science*. 287: 1442-1446
- WOBUS, A., HOLZHAUSEN, H., JAKEL, P. & SCHONEICH, J. (1984). Characterization of a pluripotent stem cell line derived from a mouse embryo. *Experimental Cell Research*. Volume 152, Issue 1, Pages 212–219.
- WYLES, C. C., HOUDEK, M. T., BEHFAR, A., & SIERRA, R. J. (2015). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: current perspectives. *Stem cells and cloning: Advances and Applications*, 8, 117.
- ZHANG, W., MOSKOWITZ, R. W., NUKI, G., ABRAMSON, S., ALTMAN, R. D., ARDEN, N., & DOUGADOS, M. (2008). Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage*, 16(2), 137-162.
- YAMANAKA, S. (2009). Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature*, 460:49-52
- YU, J., VODYANIK, M. A., SMUGA-OTTO, K., ANTOSIEWICZ-BOURGET, J., FRANE, J. L., TIAN, S., NIE, J., JONSDOTTIR, G. A., RUOTTI, V., STEWART, R., SLUKVIN, II, Y THOMSON, J. A. (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318, 1917-1920. New York.
- ZUK, P. A., ZHU, M., ASHJIAN, P., DE UGARTE, D. A., HUANG, J. I., MIZUNO, H. & HEDRICK, M. H. (2002). Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*, 13(12), 4279-4295.
- ZURITA, M., VAQUERO, J., OYA, S., & AGUAYO, C. (2005). Transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales de médula ósea humana. *Mapfre Medicina*, 16(3), 167-173.

Anexo 1. Oficios de solicitud de estadísticas a la Clínica La Estancia y el Hospital Universitario San José de Popayán.

Anexo 2. Escalas de valoración para cirugía ortopédica y traumatología.

