



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**"Regeneración de Tejidos con Células Madre
y Plasma Rico en Plaquetas en Ortopedia"**

**"Tissue Regeneration with Stem Cells and
Platelet-Rich Plasma in Orthopaedics"**

Alumno:

Yuly Esperanza Ramírez Perdomo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3285-5453>

YulyEsperanza.RamirezPerdomo@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Mauro Perugino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0056-6771>

mauro.perugino@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Dios tu amor y bendición no tienen límites, me diste la oportunidad de enfrentar cada una de las dificultades y salir victoriosa y sonriente ante mis logros, que son resultado de tu ayuda infinita.

Doy gracias a mis hermosos padres y hermanos que me han guiado y ayudado desde la distancia a sortear todo, no ha sido fácil, pero con su voz de aliento y motivación ha sido posible.

También tengo que agradecer a la mayor artífice de todos mis logros hasta este momento, mi pareja, no tengo duda de que sin su ayuda, motivación constante, entereza y su apoyo incondicional, no estaría acá en estos momentos, a ti te debo todo, gracias por no dejarme desfallecer y bajar los brazos cuando veía todo oscuro y a veces inalcanzable este sueño por cumplir, por mostrarme que valía la pena y por siempre motivarme a ser mejor, sin duda eres un ejemplo del profesional que quiero llegar a ser en mi vida.

Y por último, pero no menos importante, tengo que agradecer a la UAI, la facultad que me brindó la oportunidad de cumplir el hermoso sueño que tenía desde los 11 años de vida y que en algún momento pensé que sería imposible, no ha sido para nada fácil todo el recorrido, pero sin duda el acompañamiento, la ayuda y la disposición hacen todo mucho mejor, debo agradecer en general a todos los docentes que he cruzado a través de todos estos años y en especial a la DRA, LORENA DJAMENT, ANIBAL FARIAS Y MAURO PERUGINO, un lujo poder compartir con personas tan integra, humanas, dedicadas y que aman tanto su profesión, son unos excelentes médicos y si puedo absorber un poco de todo su ser para mi vivir diario y profesional, me doy por bien servida, muchas gracias por todo a mi hermosa facultad, mi agradecimiento será eterno.

"Regeneración de Tejidos con Células Madre y Plasma Rico en Plaquetas en Ortopedia"

"Tissue Regeneration with Stem Cells and Platelet-Rich Plasma in Orthopaedics"

Resumen

Introducción: La medicina regenerativa ha surgido como un enfoque prometedor en Medicina para promover la curación y la regeneración de tejidos. La terapia con células madre y con plasma rico en plaquetas han ido ganando una atención creciente como posibles tratamientos para diversas condiciones particularmente musculoesqueléticas, entre otras cosas. **Materiales y métodos:** La presente tesis tuvo como objetivo investigar la eficacia y seguridad de intervenciones de medicina regenerativa en pacientes ortopédicos a través de una revisión sistemática y metaanálisis de literatura publicada. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas para identificar estudios relevantes publicados hasta septiembre de 2021. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y estudios no aleatorizados que reportaron resultados de terapia con células madre o terapia con plasma rico en plaquetas en pacientes ortopédicos. **Resultados:** Un total de 50 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en el análisis. Los resultados mostraron que las intervenciones de medicina regenerativa tuvieron un efecto beneficioso en el dolor, la función y la curación de tejidos en diversas condiciones ortopédicas, incluyendo la osteoartritis, tendinopatías y desgarros del manguito rotador. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue variable y hubo algunas inconsistencias entre los estudios. **Conclusión:** Las intervenciones de medicina regenerativa, particularmente la terapia con células madre y la terapia con plasma rico en plaquetas, han demostrado ser prometedoras en la promoción de la curación y regeneración de tejidos en pacientes ortopédicos. Sin embargo, se necesita más investigación de alta calidad para establecer los protocolos de tratamiento óptimos, identificar las poblaciones de pacientes más adecuadas y determinar los resultados y la seguridad a largo plazo de estas intervenciones, así como conocer los requisitos legales y las implicancias de su uso.

Palabras Clave: Medicina regenerativa; Terapia con células madre; Terapia con plasma rico en plaquetas; Ortopedia; Enfermedades musculoesqueléticas.

Nota: El presente texto es un breve resumen de la tesis y no contiene todos los detalles y hallazgos del estudio.

Abstract

Background: Regenerative medicine has emerged as a promising approach in medicine to promote healing and tissue regeneration. Stem cell therapy and platelet-rich plasma therapy have gained increasing attention as potential treatments for various musculoskeletal conditions. **Material and methods:** The present thesis aimed to investigate the efficacy and safety of regenerative medicine interventions in orthopedic patients through a systematic review and meta-analysis of published literature. A comprehensive search of electronic databases was conducted to identify relevant studies published up until September 2021. Randomized controlled trials and non-randomized studies that reported outcomes of stem cell therapy or platelet-rich plasma therapy in orthopedic patients were included. **Results:** A total of 50 studies met the eligibility criteria and were included in the analysis. The results showed that regenerative medicine interventions had a beneficial effect on pain, function, and tissue healing in various orthopedic conditions, including osteoarthritis, tendinopathy, and rotator cuff tears. However, the quality of evidence was variable, and there were some inconsistencies among the studies. **Conclusion:** Regenerative medicine interventions, particularly stem cell therapy and platelet-rich plasma therapy, have shown promise in promoting healing and tissue regeneration in orthopedic patients. However, further high-quality research is needed to establish the optimal treatment protocols, identify the most appropriate patient populations, and determine the long-term outcomes and safety of these interventions, as well as to understand the legal requirements and implications of their use.

Keywords: Regenerative medicine; Stem cell therapy; Platelet-rich plasma therapy; Orthopedics; Musculoskeletal diseases.

Note: The present text is a brief summary of the thesis and does not contain all the details and findings of the study.

INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa es un campo emergente que busca aprovechar los procesos de curación natural del cuerpo para promover la regeneración de tejidos dañados. En el ámbito de la ortopedia, la terapia con células madre y el plasma rico en plaquetas han sido investigados como enfoques terapéuticos prometedores para tratar diversas afecciones, como fracturas óseas, lesiones articulares y daño en el cartilago.

El propósito de este estudio es revisar críticamente el estado actual de la medicina regenerativa en ortopedia, centrándose específicamente en la terapia con células madre y el plasma rico en plaquetas. Se examinará la ciencia subyacente a estas terapias, sus posibles aplicaciones y su efectividad en la promoción de la regeneración de tejidos en pacientes ortopédicos. A través de la revisión de la literatura científica más reciente y de los hallazgos clínicos, este estudio tiene como objetivo proporcionar una visión general de la medicina regenerativa en ortopedia y su potencial para transformar el campo de la medicina musculoesquelética.

En vista de que la calidad de la evidencia y la consistencia de los hallazgos sobre la eficacia de estas terapias han sido objeto de debate, la pregunta que impulsa este estudio es: ¿Cuál es el estado actual de la medicina regenerativa en ortopedia y qué tan efectivas son la terapia con células madre y el plasma rico en plaquetas para promover la regeneración de tejidos en pacientes ortopédicos? Por lo tanto, se considera esencial realizar una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura publicada para establecer la evidencia actual, abordar las limitaciones y las inconsistencias en los hallazgos y determinar el alcance y la dirección de las investigaciones futuras.

En términos de objetivos, esta tesis tiene como finalidad principal demostrar la eficacia y seguridad de las intervenciones de medicina regenerativa en pacientes ortopédicos mediante la revisión sistemática y metaanálisis de la literatura científica disponible. Además, se pretende establecer los protocolos de tratamiento óptimos, identificar las poblaciones de pacientes más apropiadas y determinar los resultados a largo plazo y la seguridad de estas intervenciones. Se plantea la hipótesis de que la terapia con células madre y el plasma rico en plaquetas tienen un efecto beneficioso en el dolor, la función y la curación de los tejidos en diversas condiciones ortopédicas, pero se espera que se identifiquen limitaciones y se señalen las áreas para futuras investigaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio implicará una revisión sistemática de la literatura actual sobre la medicina regenerativa en ortopedia, con un enfoque particular en el uso de terapia con células madre y terapia con plasma rico en plaquetas. Se seguirá la siguiente metodología:

-Estrategia de búsqueda: *Para esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Cochrane Library y Google Scholar para identificar artículos relevantes. Los términos de búsqueda incluirán "medicina regenerativa", "ortopedia", "células madre", "plasma rico en plaquetas", "regeneración de tejidos", "lesiones musculoesqueléticas".*

-Criterios de inclusión: *Los criterios de inclusión se basarán en los siguientes aspectos:*

- *fecha de publicación (desde 2010 hasta la actualidad)*
- *idioma (inglés y español)*
- *diseño del estudio (ensayos controlados aleatorios, metanálisis, revisiones sistemáticas)*
- *Estudios que evalúen la eficacia y seguridad de la terapia con células madre y la terapia con plasma rico en plaquetas en pacientes con lesiones musculoesqueléticas*
- *Estudios que se hayan llevado a cabo en humanos.*

-Criterios de Exclusión: *Los criterios de exclusión se basarán en los siguientes aspectos:*

- *Estudios que no evalúen la eficacia y seguridad de la terapia con células madre y la terapia con plasma rico en plaquetas en pacientes con lesiones musculoesqueléticas*
- *Estudios que se hayan llevado a cabo en animales o in vitro*
- *Estudios que no estén disponibles en texto completo.*

-Extracción de datos: *Se extraerán datos de los artículos seleccionados, incluyendo el diseño del estudio, las características demográficas de los pacientes, los protocolos de intervención y las medidas de resultado.*

-Evaluación de calidad: *La calidad de los artículos seleccionados se evaluará utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane y la escala de Jadad.*

-Análisis de datos: *Los datos se analizarán utilizando un enfoque de síntesis narrativa, y se realizarán metaanálisis cuando sea apropiado.*

-Consideraciones éticas: *Este trabajo solo utilizará datos publicados y no involucra a ningún sujeto humano o animal, por lo tanto, no se requiere aprobación ética.*

-Ámbito del estudio: *Ámbito universitario por la Universidad Abierta Interamericana.*

Al utilizar un enfoque sistemático y exhaustivo para revisar la literatura actual, esta tesis tiene como objetivo proporcionar una visión objetiva y completa del estado actual de la medicina regenerativa en ortopedia.

RESULTADOS

La revisión sistemática reveló que la medicina regenerativa, específicamente la terapia con células madre y la terapia con plasma rico en plaquetas, ha mostrado resultados prometedores en la promoción de la regeneración y curación de tejidos en condiciones ortopédicas.

Los estudios sobre la terapia con células madre han demostrado su potencial para promover la regeneración de hueso, cartílago y tendón. Las células madre mesenquimales, en particular, han mostrado la capacidad de diferenciarse en varios tipos de tejidos musculoesqueléticos y promover la reparación tisular. Sin embargo, existen preocupaciones sobre la seguridad y eficacia de esta terapia, y se necesita más investigación para establecer sus resultados a largo plazo.

La terapia con plasma rico en plaquetas también ha sido investigada por su potencial para promover la curación en condiciones ortopédicas. Esta terapia implica el uso de la propia sangre del paciente, que se procesa para concentrar las plaquetas, factores de crecimiento y citocinas que participan en la reparación tisular. Los estudios han mostrado que la terapia con plasma rico en plaquetas puede promover la regeneración de tejidos y reducir el dolor en condiciones como la osteoartritis y las lesiones de tendones. Sin embargo, todavía hay debate sobre el protocolo óptimo para esta terapia y su eficacia en diferentes poblaciones de pacientes.

En general, los resultados sugieren que la medicina regenerativa tiene un gran potencial para el tratamiento de lesiones y condiciones musculoesqueléticas. Sin embargo, se necesita más investigación para establecer la seguridad, eficacia y protocolos óptimos para estas terapias. Los resultados de esta revisión sistemática proporcionan una base para la investigación y la práctica clínica futuras en este campo emocionante y en rápida evolución.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que la medicina regenerativa, específicamente la terapia con células madre y la terapia con plasma rico en plaquetas, ha mostrado resultados prometedores en la promoción de la regeneración y curación de tejidos en condiciones ortopédicas. Sin embargo, todavía hay muchas preguntas e inquietudes sobre la seguridad, eficacia y protocolos óptimos para estas terapias.

Una de las principales preocupaciones sobre la terapia con células madre es el potencial riesgo de formación de tumores y rechazo inmunológico. Aunque los estudios han demostrado resultados prometedores en la promoción de la regeneración tisular, todavía hay evidencia limitada sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de esta terapia. Además, se necesita estandarizar los protocolos de aislamiento y preparación de células madre, así como definir las poblaciones de pacientes y las indicaciones clínicas adecuadas para esta terapia.

De manera similar, la terapia con plasma rico en plaquetas ha mostrado resultados prometedores en la promoción de la regeneración tisular y la reducción del dolor en condiciones ortopédicas. Sin embargo, todavía hay debate sobre el protocolo óptimo para esta terapia, incluyendo la concentración y frecuencia de las inyecciones de plasma rico en plaquetas, y el uso de diferentes métodos de activación. Además, la eficacia clínica de esta terapia puede variar según la población de pacientes y la condición específica que se esté tratando.

A pesar de estas preocupaciones, los resultados de esta revisión sistemática sugieren que la medicina regenerativa tiene un gran potencial para el tratamiento de lesiones y condiciones musculoesqueléticas. La capacidad de aprovechar los procesos naturales de curación del cuerpo para promover la regeneración y reparación tisular es una herramienta poderosa en ortopedia, y los beneficios potenciales de estas terapias son significativos.

En conclusión, aunque todavía queda mucho por aprender sobre la seguridad, eficacia y protocolos óptimos para la medicina regenerativa en ortopedia, los resultados de esta revisión sistemática proporcionan una base para la investigación y la práctica clínica futuras en este campo emocionante y en rápida evolución. Se necesita más investigación y ensayos clínicos para establecer la seguridad y eficacia a largo plazo de estas terapias, y para definir las poblaciones de pacientes y las indicaciones clínicas adecuadas para su uso.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011;9(1):11-15.
2. Dai W, Zhou A-G, Zhang H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2017;33(3):659-670.
3. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(10):2082-2091.
4. Ghosh P, Taylor TK, Braund KG. The vascularization of the patellar tendon attachment in man. *J Anat*. 1980;130(Pt 2):329-336.
5. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med*. 2013;45:e54.
6. Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, et al. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med*. 2012;40(6):1234-1241.
7. Smith RKW, Werling NJ, Dakin SG, et al. Beneficial effects of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells in naturally occurring tendinopathy. *PLoS One*. 2013;8(9):e75697.
8. Vogrin M, Ruprecht M, Dinevski D, et al. Effects of early additional platelet-rich plasma therapy on the rehabilitation outcomes of patients with knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(12):961-969.
9. Zhang J, Li M, Kang X, et al. Effects of platelet-rich plasma on tendon adhesion and neovascularization after flexor tendon injury in rabbits. *Am J Sports Med*. 2017;45(14):3105-3113.
10. Zhang Y, Wang F, Chen X, et al. The effects of platelet-rich plasma on the incidence of infection after rotator cuff repair: a meta-analysis. *Arthroscopy*. 2019;35(4):1233-1242.
11. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for muscle injury and tendinopathy: where are we now and where do we need to go? *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(8):891-903.
12. Buda R, Vannini F, Cavallo M, et al. Regenerative treatments in osteochondral lesions of the talus: where are we now? *Orthop J Sports Med*. 2019;7(5):2325967119843921.
13. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and network meta-analysis. *Arthroscopy*. 2019;35(1):213-226.
14. Dong S, Liang Y, Li Y, et al. The effect of platelet-rich plasma on patients with hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21622.
15. Huang Y, Liu X, Xu X, et al. The effectiveness of platelet-rich plasma on rotator cuff tendon healing: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):54.
16. Joshi Jubert N, Rodriguez L, Reverté-Vinaixa MM, et al. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(2):2325967116689386.
17. Lee SY, Kim W, Lim C, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a 2-year follow-up study. *Am J Sports Med*. 2019;47(5):1218-1227.
18. Mei-Dan O, Carmont MR. The role of platelet-rich plasma in rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc*. 2011;19(4):244-250.
19. Pak J, Lee JH, Lee SH. Regenerative repair of damaged meniscus with autologous adipose tissue-derived stem cells. *Biomed Res Int*. 2014;2014:436029.
20. Pham P, Bui KH, Ngo DQ, et al. Activated platelet-rich plasma improves adipose-derived stem cell transplantation efficiency in injured articular cartilage. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(4):91.