



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

Pódese revertir a dexeneración do  
disco intervertebral? Historia dunha loita  
contra o tempo.

¿Se puede revertir la degeneración del  
disco intervertebral? Historia de una lucha  
contra el tiempo.

Can intervertebral disc degeneration be  
reversed? History of a fight against time.

**Autora:** Silvia Méndez Villaverde

**Titor:** Máximo Alberto Diez Ulloa

**Cotitora:** Alba Pazos Mohri

**Departamento:** Ciruxía ortopédica e Traumatoloxía

Xuño 2025

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade  
de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	7
1.1 Estructura y composición de los discos intervertebrales	7
1.2 Factores de riesgo para la degeneración	8
1.3 Patogenia de la degeneración discal	9
1.4 Senescencia celular	11
1.5 Mediadores inflamatorios	12
1.6 Cronología de los cambios asociados a la edad	14
1.7 Características histológicas de la degeneración	15
1.8 Estadios de la degeneración discal	16
1.9 Tipos de lesiones asociadas a degeneración	17
1.9.1 Discopatías y lesiones por sobrecarga	17
1.9.2 Inestabilidades dinámicas	18
1.9.3 Estenosis	19
1.10 Patrones de dolor en la columna lumbar	19
1.11 Perspectiva actual de manejo y tratamiento	20
1.11.1 Tratamiento conservador	20
1.11.2 Tratamiento quirúrgico	21
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	23
2.1 Justificación y objetivos	23
2.2 Pregunta de Investigación	24
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	25
3.1 Diseño del estudio	25
3.2 Estrategia de búsqueda	25
3.3 Criterios de selección	25
3.3.1 Criterios de inclusión	25
3.3.2 Criterios de exclusión	26
3.4 Diagrama de flujo de la búsqueda de datos	27
3.5 Evaluación de la calidad metodológica	28
<b>4. RESULTADOS</b>	30
<b>5. DISCUSIÓN</b>	40
5.1 Limitaciones	44
<b>6. CONCLUSIONES</b>	45
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	47

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La degeneración discal intervertebral es una condición patológica común con una elevada prevalencia que afecta en gran medida a la calidad de vida de las personas. A pesar de los avances en tratamientos conservadores y quirúrgicos, las opciones terapéuticas para restaurar la funcionalidad del disco son limitadas. Esta revisión sistemática explora la patogenia de la degeneración y las distintas estrategias emergentes para la regeneración del disco intervertebral.

**OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo consiste en analizar la literatura existente sobre terapias regenerativas actuales para el tratamiento de la enfermedad degenerativa discal y posibilidades de investigación futura.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se llevó a cabo una revisión sistemática sobre la evidencia científica generada en relación con la pregunta del estudio (PICO). Se realizó una búsqueda a través de las bases de datos PubMed y Scopus utilizando los términos: (“intervertebral disc” OR “intervertebral disk” OR “spinal disc” OR “spinal disk”) AND (“regeneration” OR “repair” OR “restoration” OR “regenerative therapy” OR “stem cell” OR “biomaterial”).

**RESULTADOS:** De una selección inicial de 165 artículos, fueron finalmente elegibles 9 que cumplían criterios para su revisión. De ellos, 5 fueron revisiones sistemáticas y 4 revisiones narrativas. Los ensayos clínicos incluidos en conjunto fueron más de 200 realizados en animales y humanos. En ninguno de ellos se encontró una técnica que restaurase la anatomía y fisiología del disco intervertebral sano, aunque sí hubo mejoras en ciertos parámetros.

**CONCLUSIONES:** Las terapias regenerativas basadas en biomateriales, células madre y PRP muestran resultados prometedores en el tratamiento de la degeneración discal, mejorando principalmente dolor y funcionalidad. Sin embargo, ninguna consigue recuperar completamente el disco previo a la degeneración. Se requieren ensayos clínicos con mayor tamaño muestral, seguimiento a largo plazo y mejor estandarización.

**PALABRAS CLAVE:** Revisión sistemática, Disco intervertebral, Regeneración, Reparación, Restauración, Células madre, Biomateriales.

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** A dexeneración discal intervertebral é unha condición patolóxica común cunha elevada prevalencia que afecta en gran medida á calidade de vida das persoas. A pesar dos avances en tratamentos conservadores e cirúrxicos, as opcións terapéuticas para restaurar a funcionalidade do disco son limitadas. Esta revisión sistemática explora a patoxenia da dexeneración e as distintas estratexias emerxentes para a rexeneración do disco intervertebral.

**OBXECTIVO:** O obxectivo deste traballo consiste en analizar a literatura existente sobre terapias rexenerativas actuais para o tratamento da enfermidade dexenerativa discal e posibilidades de investigación futura.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Levouse a cabo unha revisión sistemática sobre a evidencia científica xerada en relación coa pregunta do estudo (PICO). Realizouse unha busca a través das bases de datos de PubMed e Scopus utilizando os termos: (“intervertebral disc” OR “intervertebral disk” OR “spinal disc” OR “spinal disk”) AND (“regeneration” OR “repair” OR “restoration” OR “regenerative therapy” OR “stem cell” OR “biomaterial”).

**RESULTADOS:** Dunha selección inicial de 165 artigos, foron finalmente elixibles 9 que cumprían criterios para a súa revisión. Deles, 5 foron revisións sistemáticas e 4 revisións narrativas. Os ensaios clínicos incluídos en conxunto foron máis de 200 realizados en animais e humanos. En ningún deles se atopou unha técnica que restaurase a anatomía e fisioloxía do disco intervertebral san, aínda que si houbo melloras en certos parámetros.

**CONCLUSIÓNS:** As terapias rexenerativas baseadas en biomateriais, células nai e PRP amosan resultados prometedores no tratamento da dexeneración discal, mellorando principalmente dolor e funcionalidade. Sen embargo, ningunha consegue recuperar completamente o disco previo á dexeneración. Requírense ensaios clínicos con maior tamaño de mostra, seguimento a longo prazo e mellor estandarización.

**PALABRAS CLAVE:** Revisión sistemática, Disco intervertebral, Rexeneración, Reparación, Restauración, Células nai, Biomateriais.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Intervertebral disc degeneration is a common pathological condition with a high prevalence that significantly affects the quality of life of individuals. Despite advances in conservative and surgical treatments, therapeutic options to restore disc functionality are limited. This systematic review explores the pathogenesis of degeneration and various emerging strategies for intervertebral disc regeneration.

**OBJECTIVE:** The aim of this work is to analyze the existing literature on current regenerative therapies for the treatment of degenerative disc disease and potential future research avenues.

**MATERIALS AND METHODS:** A systematic review was conducted on the scientific evidence generated in relation to the study question (PICO). A search was performed through the PubMed and Scopus databases using the terms: (“intervertebral disc” OR “intervertebral disk” OR “spinal disc” OR “spinal disk”) AND (“regeneration” OR “repair” OR “restoration” OR “regenerative therapy” OR “stem cell” OR “biomaterial”).

**RESULTS:** From an initial selection of 165 articles, 9 were finally eligible based on the inclusion criteria for the review. Of these, 5 were systematic reviews and 4 were narrative reviews. In total, more than 200 clinical trials involving both animals and humans were included. None of these trials identified a technique that fully restored the anatomy and physiology of a healthy intervertebral disc, although improvements in certain parameters were observed.

**CONCLUSIONS:** Regenerative therapies based on biomaterials, stem cells, and PRP show promising results in the treatment of disc degeneration, primarily improving pain and functionality. However, none of the therapies achieved full recovery of the disc prior to degeneration. Larger clinical trials with greater sample sizes, long-term follow-up, and better standardization are required.

**KEYWORDS:** Systematic review, Intervertebral disc, Regeneration, Repair, Restoration, Stem cells, Biomaterials.

# 1. INTRODUCCIÓN

Los discos intervertebrales humanos experimentan cambios degenerativos relacionados con la edad que contribuyen a una de las causas más comunes de deterioro y discapacidad en las personas de mediana edad: rigidez y dolor lumbar (1). La degeneración del disco forma parte del proceso de envejecimiento normal, pero es una de las principales causas de dolor y precede a otros trastornos como hernias, estenosis y espondilosis (2).

La lumbalgia es una afección muy frecuente, ya que  $\frac{2}{3}$  de la población adulta sufre dolor bajo de espalda alguna vez en la vida. La prevalencia en España es de casi el 15% en la población mayor de 20 años (3). En un estudio realizado en Japón (2) con resonancia magnética nuclear (RMN) de columna completa se vio que de 975 participantes de 21-97 años, la prevalencia de degeneración era de 70% en menores de 50 años y superaba el 90% en mayores de 50 años.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que existe una relevante disociación clínico-radiológica, por lo tanto no siempre los hallazgos patológicos en técnicas de imagen se traducirán en sintomatología.

La degeneración discal es, por lo tanto, un problema clínico relevante que implica alta morbilidad y disminuye en gran medida la calidad de vida de las personas. También se debe tener en cuenta el vasto impacto socioeconómico que supone, puesto que son pacientes que padecen dolor de manera crónica y no potencialmente curable.

## 1.1 Estructura y composición de los discos intervertebrales

Los discos se comportan como elementos estabilizadores y amortiguadores entre dos cuerpos vertebrales. Constituyen un tejido conectivo compuesto por distintas poblaciones celulares y una abundante matriz extracelular, estructurada en un entramado de macromoléculas ricas en agua (1). La estructura del disco la forman tres componentes dispuestos concéntricamente (figura 1) (2):

- Núcleo pulposo: deriva de células notocordales que permanecen en el tejido hasta los diez años y luego son reemplazadas por otras similares a condrocitos. La matriz extracelular consta de colágeno tipo II, elastina y proteoglicanos. Estos hacen que el núcleo pulposo esté altamente hidratado con una elevada osmolaridad, lo que le otorga al disco la capacidad de resistir cargas compresivas y mantener sus propiedades elásticas.

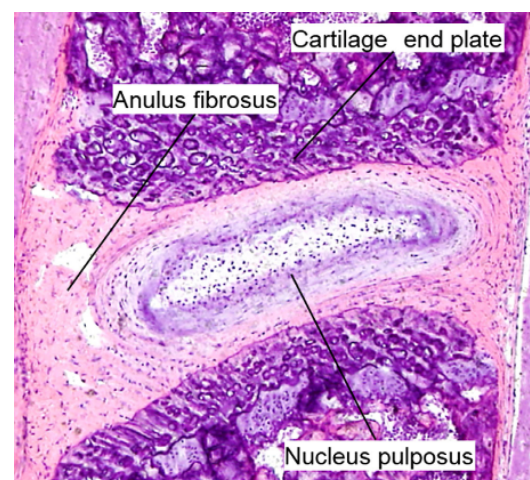


Figura 1 (2).

- Anillo fibroso: se divide en dos componentes, el interno consta de varias capas de fibrocartílago, mientras que el externo consiste en colágeno tipo I altamente organizado. Este proporciona resistencia a la tracción y capacidad para soportar las fuerzas ejercidas desde cualquier dirección.
- Placas terminales cartilaginosas: son las conexiones con los cuerpos vertebrales. Es una capa de cartílago hialino que desempeña un papel importante en el transporte de fluidos y solutos. Su matriz extracelular está compuesta por colágeno tipo II y condrocitos.

La importancia funcional de la matriz extracelular aún no se comprende por completo. Lo et al (4) vieron que la arquitectura de la matriz tridimensional influye en la capacidad de las células para detectar, mantener y responder a los cambios mecánicos y químicos. Se han descrito variaciones en las formas celulares y en la extensión de los procesos celulares entre las diferentes regiones del anillo fibroso (5). En el anillo externo, las células son fusiformes y se extienden a lo largo de las fibras de colágeno mediante procesos longitudinales, pero estos desaparecen al acercarse al borde del anillo interno donde las células están aisladas sin ninguna conexión física intercelular. Mientras que, en el anillo interno predominan las células esféricas y procesos cortos, y en la interfaz entre las capas lamelares se identifican células aplanadas y discoidales con procesos amplios y planos con un patrón estrellado.

Esta disposición compleja de las formas celulares y sus procesos sugiere múltiples funcionalidades. Un análisis detallado de la morfología es esencial para comprender la fisiología celular (5).

## **1.2 Factores de riesgo para la degeneración**

La degeneración discal puede estar influenciada por varios factores de riesgo, entre los cuales los genéticos juegan un papel crucial. Se han identificado diversos genes que son fundamentales en la constitución y recambio de la matriz extracelular del disco intervertebral. Estos incluyen ACAN, CLIP, COL1A1, COL9A2, COL11A1, GDF5, IGF1R, IL1, IL6, MMP2, MMP3, MMP9, SKT, THBS2, VDR, PARK232 y CHST3. El defecto de los mismos puede hacer que el disco sea más vulnerable a las fuerzas externas, favoreciendo su degeneración (2).

Otro factor importante es el estrés mecánico. El exceso de carga sobre la columna, especialmente en la zona lumbar inferior, está estrechamente relacionado con la degeneración discal, ya que esta área soporta la mayor parte del peso y las fuerzas de compresión.

El estrés oxidativo también tiene un impacto negativo sobre el disco intervertebral. Se ha demostrado que la interleucina 1 (IL-1), una molécula inflamatoria, induce la senescencia celular en las células del núcleo pulposo, lo que contribuye a la degeneración del disco a través de procesos inflamatorios.

Por otro lado, los traumatismos en la columna, como por ejemplo las fracturas vertebrales, son otro factor de riesgo significativo. En estudios comparativos, se observó que la prevalencia de degeneración discal aumentaba significativamente en pacientes con fracturas vertebrales previas, con un 57% de incidencia en estos casos frente al 8% en controles sin antecedentes de fractura.

Finalmente, el consumo de tabaco también favorece la degeneración discal al reducir el aporte sanguíneo al disco intervertebral, lo que genera hipoxia y, en consecuencia, acelera los procesos degenerativos (2).

### **1.3 Patogenia de la degeneración discal**

Los fenómenos degenerativos son tan frecuentes en las columnas vertebrales supuestamente sanas, que los cambios deben considerarse en su mayor parte como resultado del simple envejecimiento (6). Aunque esto es inevitable, la identificación de la patogenia y agentes que aceleran estos cambios son de suma relevancia, puesto que pueden ser dianas de trabajo.

- Disminución de la nutrición celular: la difusión de nutrientes se realiza a través de la matriz desde los vasos sanguíneos de la periferia. El disco intervertebral es avascular porque los capilares terminan en las placas terminales vertebrales y la nutrición llega al núcleo pulposo por difusión a través de estas placas. El núcleo pulposo está más alejado del suministro celular y por lo tanto, más expuesto a la hipoxia (2).  
Con el tiempo, se calcifican las placas cartilaginosas y disminuye el número de arterias, lo que conlleva menos flujo sanguíneo y a su vez acumulación de desechos (macromoléculas degradadas) y disminución del suministro de nutrientes. Además, al disminuir la cantidad de proteoglicanos, también decremента el agua y se dificulta así la difusión de moléculas a través de la matriz. Por otro lado, aumenta el lactato como resultado de la baja tensión de oxígeno y la glucólisis anaerobia, lo que reduce el pH comprometiendo aún más el metabolismo celular. También hay factores extrínsecos que influyen en la nutrición y vascularización como pueden ser la diabetes, las enfermedades vasculares, la inmovilización y el tabaco (1).
- Vascularización placas terminales vertebrales: como se ha dicho previamente, la calcificación de estas placas participa en la degeneración porque se altera de manera notable el riego sanguíneo. Fernández-Susavila et al (7) realizaron un estudio de aislamiento vascular en cola de rata. Se hizo un orificio de 1mm en las placas terminales y se rellenó con cianocrilato. Los resultados mostraron un deterioro progresivo del disco con reducción significativa de su tamaño, alteración estructural tisular y estrés oxidativo progresivo. Sin embargo, si se aislaba un solo lado o se hacía de manera temporal no se reproducía la degeneración. Es de vital relevancia tener en cuenta que el deterioro del riego sanguíneo contribuye a la degeneración pero también dificulta la eficacia de los procedimientos terapéuticos. Para poder conseguir una exitosa recuperación se necesita un microambiente celular adecuado con buena nutrición celular.

- Disminución de la concentración de células viables: la disminución de la nutrición y la bajada del pH dificultan la viabilidad celular, así es que aparecen más células necróticas. El núcleo pulposo de un disco en edad infantil tiene el 2% de células con signos de necrosis, mientras que en la edad avanzada se corresponden con un 80% (1).
- Senescencia celular: con la edad las células pierden su capacidad de replicación del ADN (1).
- Comunicación intercelular: es imprescindible para la adecuada regulación del comportamiento celular, a la vez que el acoplamiento funcional es esencial para que haya una actividad metabólica coordinada. Las uniones en hendidura o gap median la comunicación celular al permitir el paso de moléculas de una célula a otra. Las conexinas son las proteínas de estas uniones, que tienen propiedades especializadas de comunicación (8). Gruber HE et al (8) estudiaron la expresión de genes de conexinas 43 y 45 en células discales intervertebrales humanas *in vivo* e *in vitro*. Se observó la presencia de ambas en sujetos jóvenes y mayores, pero la expresión disminuye notablemente con la edad. La conexina 43 aumenta hasta la 5ª y 6ª década pero cae a partir de los 70 años (9). Como resultado de esta pérdida de proteínas de enlace gap, se altera la comunicación intercelular y por lo tanto las funciones celulares, puesto que se ve reducido el número de células disponibles para el mantenimiento del disco y la coordinación.
- Modificación postraduccional de proteínas: las propiedades mecánicas del disco se ven alteradas por el aumento de puentes cruzados de colágeno, peroxidación de los lípidos y productos de la glicación como proteasas y citoquinas, que destruyen el tejido al romper enlaces peptídicos proteicos (1).
- Acumulación de macromoléculas de matriz degradadas: las moléculas de la matriz recién sintetizadas van sustituyendo a las más antiguas que son degradadas. Estas se acumulan con el envejecimiento puesto que el riego sanguíneo disminuido y la difusión alterada dificultan su eliminación. Se reúnen sobre todo en la región central del disco (1).
- Fallo por fatiga de la matriz: el movimiento normal de la columna vertebral requiere la continua deformación y recuperación de los discos. Por ejemplo, la postura erguida disminuye la altura del disco porque se expulsa agua de la matriz; luego en decúbito se restablece la forma y volumen inicial a medida que se recupera el agua. Estas deformaciones repetitivas pueden provocar fallo por fatiga de la matriz. Este fallo puede manifestarse inicialmente como fragmentación de los proteoglicanos y alteración de las fibrillas de colágeno, pero posteriormente serán fisuras, grietas o degeneración mixoide. Estas modificaciones de la matriz pueden exponer a las células a cargas mayores que comprometan su función. Por consiguiente, en la vejez el tejido

es menos capaz de recuperarse tras la deformación y se hace más vulnerable a estas alteraciones (1).

#### **1.4 Senescencia celular**

Tal como se ha mencionado en el apartado *Patogenia*, la senescencia celular tiene un papel muy relevante en la degeneración.

Las células tienen una limitada capacidad de replicación y tras un número fijo de divisiones se detienen en un estado terminal estacionario sin división que es la senescencia replicativa. El acortamiento progresivo de los telómeros en cada ciclo lleva a la detención final del ciclo celular (10). Además de la senescencia replicativa, existe también la senescencia prematura inducida por estrés que es causada por acumulación de daño genómico y mitocondrial, en el que las células secretan citocinas inflamatorias y proteasas con efectos catabólicos que promueven la degeneración celular (2).

Cabe destacar que muerte celular y senescencia no son equivalentes, puesto que en el segundo caso las células permanecen viables mucho tiempo pero con fenotipo, morfología y expresión genética alterada (11). Por ejemplo, las células senescentes pueden volverse menos sensibles a factores de crecimiento u otros estímulos metabólicos.

En un estudio realizado por Roberts et al (11) se investigó el grado de senescencia en las diferentes regiones de los discos de pacientes que padecían diversos trastornos además de simple degeneración. Entre ellos se encontraban hernia de disco, escoliosis, espondilolistesis y cirugía previa de columna por enfermedad degenerativa discal. Se utilizó como marcador la  $\beta$ -galactosidasa. Esta es una enzima lisosomal que tiene una forma asociada con la senescencia, la SA- $\beta$ -gal (senescence associated  $\beta$ -galactosidasa). Por lo tanto, ésta se emplea como biomarcador de senescencia cuantificada por quimioluminiscencia (12).

Roberts et al (11) encontraron que muchas células presentaban resultados positivos para el marcador, pero no había diferencias significativas según el tipo de prolapso (extrusión, secuestro, protrusión) ni con el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y las cirugías. Sí que hubo más positividad en las células de discos herniados que en aquellos con escoliosis, espondilolistesis o enfermedad degenerativa. Los discos están adaptados a vivir en un entorno con poco oxígeno, y cuando se hernian tiene más acceso al O<sub>2</sub>, lo que altera su metabolismo. Así es que aumenta la senescencia del cartílago por el patrón de carga diferente que experimenta el disco herniado y por el aumento de especies reactivas de O<sub>2</sub>.

Tener en cuenta el hecho de la senescencia en el disco intervertebral es de gran trascendencia, puesto que para implementar terapias biológicas e ingeniería genética son necesarias células metabólicamente activas; por lo tanto si se utilizan estas células autólogas del disco no funcionarían de forma óptima (11).

## 1.5 Mediadores inflamatorios

La inflamación y las vías de señalización se han identificado recientemente como factores influyentes en el inicio y progresión de la degeneración discal. La inflamación mediada por células inmunitarias aumenta en los discos degenerados y los productos de degradación conducen a una reducción del número de células y por lo tanto, a un deterioro del entorno del disco. También los mediadores inflamatorios inducen la expresión de factores relacionados con el dolor y factores de crecimiento nervioso, contribuyendo al dolor lumbar. Hoy en día se siguen realizando numerosas investigaciones para dilucidar cómo y por qué se produce la degeneración y el dolor (13). El estudio de las bases moleculares de la cascada degenerativa es imprescindible para el desarrollo de intervenciones terapéuticas adecuadas.

Se ha observado que las moléculas relacionadas con el dolor, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la interleucina (IL) 1 beta, la IL-4, la IL-6, la IL-8, la IL-12, la prostaglandina E2 (PGE2), el interferón-gamma y el óxido nítrico (NO), están aumentados en los discos herniados. Esto indica un papel importante del sistema nervioso periférico en el dolor lumbar discogénico, ya que las fibras nerviosas interactúan con estos mediadores. Sin embargo, no todos los discos degenerados son sintomáticos, lo que podría indicar que la ausencia de inflamación persistente podría ser determinante en sí una degeneración discal dará o no síntomas (13).

Las moléculas inician o aceleran la degeneración discal, participando en autofagia, senescencia y apoptosis. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son claves porque pueden inducir degeneración al disminuir las proteínas anabólicas de la matriz extracelulares (agrecano y colágeno II) y promover enzimas catabólicas como ADAMTS 4 y 5 (desintegrina y metaloproteínasa) y MMP (metaloproteínasa de matriz). Además, también regulan la expresión de CCL3 (ligando 3 de quimiocina) en células del núcleo pulposo y promueven la infiltración de macrófagos a través del eje CCL3-CCR1 (receptor 1 de quimiocina) en discos herniados degenerados. Por otro lado, la IL-6 potencia los efectos catabólicos de TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  (13).

RANTES o CCL5 es una quimiocina que participa en adhesión celular, proliferación, supervivencia y expresión génica. Su papel en la degeneración discal parece estar relacionado con el reclutamiento de leucocitos (14). Kepler et al (14) estudiaron la expresión de RANTES e IL-1 $\beta$  en discos dolorosos comparándolos con indoloros. Sus conclusiones aclararon que la expresión de RANTES aumenta 3'6 veces en discos dolorosos y de manera proporcional con el grado de Pfirrmann. Además, la IL-1 $\beta$  se incrementaba también 9'8 veces, siendo ambos resultados diferencias estadísticamente significativas (14).

Por otra parte, el disco normal está innervado por pequeñas neuronas de ganglios de la raíz dorsal (DRG) que dependen de NGF (factor de crecimiento nervioso) y de GDNF (factor neurotrófico derivado de la línea celular glial). Los pacientes con dolor lumbar crónico tienen abundantes fibras nerviosas y aumento de la expresión de la sustancia P que actúa como transmisora del dolor. Ambos factores contribuyen a la innervación de discos degenerativos y a la sensibilización neuronal en fibras aferentes periféricas maduras, dando como resultado dolor crónico. Se encontró una relación directa entre el crecimiento interno del nervio

nociceptivo y la producción de NGF por microvasos sanguíneos en discos dolorosos (13). Además, Abe et al (15) demostraron que TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  promueven la expresión de NGF durante la inflamación. Lai et al (16) vieron que la inyección intradiscal de TNF- $\alpha$  estimulaba la expresión de sustancia P en los DRG y por lo tanto producía más dolor.

### 1.5.1 Vías de señalización

Se han descubierto diversas vías que cumplen un papel esencial en la producción de factores inflamatorios y en el catabolismo de la matriz extracelular del disco, como vemos reflejado en la figura 2 (13).

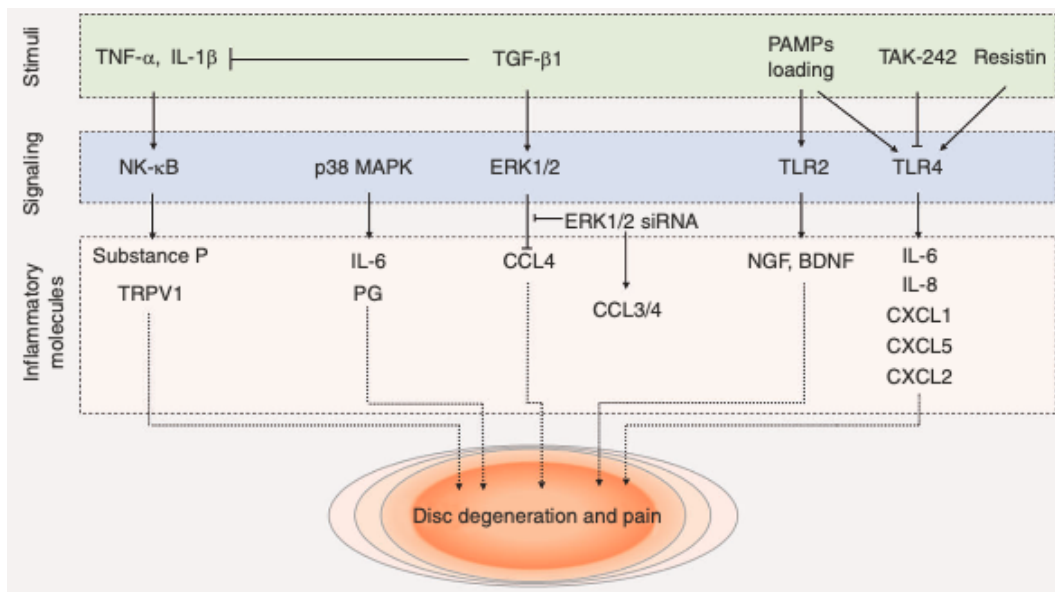


Figura 2. Vías de señalización implicadas en la degeneración discal intervertebral y el dolor.

Reproducido de Lyu FJ et al., 2021 (13).

- Señalización NF- $\kappa$ B: es una vía descendente de citocinas inflamatorias. La actividad de NF- $\kappa$ B se inhibe cuando I $\kappa$ B (inhibidor de kappa B) se une a p65, así este se libera de NF- $\kappa$ B y se trasloca al núcleo para activar la transcripción de genes diana. Ahmed et al (17) demostraron que la activación de esta vía se correlaciona con la expresión de la sustancia P y TRPV1 (canal de cationes potenciales receptores transitorios subfamilia V miembro 1) en los tejidos del disco intervertebral, participando así en la generación y mantenimiento del dolor.
- Señalización MAPK: esta vía participa en la secreción de IL-6 y prostaglandinas (PG), lo que sugiere que su bloqueo podría ser un enfoque terapéutico. Además, TGF- $\beta$ 1 (factor de crecimiento transformante beta) disminuye la expresión de ciertas quimiocinas al activar la señalización MAPK y previene así la degeneración.
- Señalización TLR: son una parte integral del sistema inmunitario innato que se activa mediante patrones moleculares asociados a patógenos. Los TLR 1, 2, 4 y 6 son expresados por células del disco y se correlacionan con la gravedad de la

degeneración. Krock et al (18) vieron que la activación de TLR2 induce la expresión de genes de NGF que como vimos anteriormente participan en la generación del dolor. Además, también comprobaron en ratones que la inhibición de TLR4 alivia el dolor, la neuroplasticidad y la inflamación. Por otro lado, se ha corroborado que la carga mecánica promueve factores inflamatorios y a mayores regula positivamente la expresión de TLR2 y TLR4, lo que indica que el estrés mecánico puede desempeñar un papel importante.

Por lo tanto, gracias al conocimiento de esta fisiopatología se está investigando en terapias farmacológicas que utilizan inhibidores de TNF- $\alpha$  e IL-1, la superfamilia TGF- $\beta$ , la IL-4 (citocina antiinflamatoria), proteínas de mineralización, SHOX2, melatonina... Si bien es cierto que estos se centrarían en alivio del dolor y no en reparación biológica de los discos degenerados (13).

## 1.6 Cronología de los cambios asociados a la edad

La evolución a la degeneración tiene muchas variaciones interindividuales, ya que algunos jóvenes tienen alteraciones muy avanzadas y personas mayores muestran solo cambios histológicos menores (6). La degeneración patológica suele ocurrir en individuos jóvenes en un solo nivel vertebral, mientras que la asociada a envejecimiento se observa en todos los discos espinales (2).

El resultado final común será la modificación de las propiedades mecánicas de la columna por variaciones notables en el volumen, forma, estructura y composición del disco. La primera alteración morfológica que se produce es la pérdida de altura por deshidratación, lo que se acompaña también de cambios histológicos en el tejido (1).

- Nacimiento: el disco crece en altura y diámetro para acompañar al crecimiento de la columna vertebral. El núcleo pulposos es prácticamente la mitad del disco y está formado por tejido notocordal (1).
- Adolescencia: el volumen del disco aumenta a la par que crece el esqueleto, por lo tanto aumenta la distancia entre las regiones centrales y los vasos sanguíneos periféricos. Estos comienzan a disminuir en tamaño y número. Cuando se alcanza la madurez esquelética y las epífisis se han cerrado, la nutrición se vuelve crítica. Además, disminuye la cantidad de células notocordales y aparecen condrocitos y fibras de colágeno. La proporción de proteoglicanos que forman agregados también se ve reducida. A los 20 años ya se puede apreciar una disminución obvia de la proliferación de condrocitos, muerte celular y degeneración mucoide (6).
- Adultos: al alcanzar la madurez esquelética desaparecen los últimos vasos sanguíneos periféricos. Se empieza a desarrollar una degeneración mixomatosa con pérdida de la organización normal de las fibras de colágeno. Aparecen las primeras fisuras y grietas en el disco a la vez que ocurre la patogenia anteriormente descrita. Esto conlleva a la

pérdida de cierta integridad estructural, cambios en forma y volumen y por consiguiente, probabilidades aumentadas de hernia discal (1).

- Edad avanzada: el disco ya es una placa rígida de fibrocartilago, con frecuencia ya no es posible distinguir las diferentes regiones anatómicas. Hay grandes defectos tisulares con formación de cicatrices. Se ve alterada la movilidad espinal, la alineación y el reparto de cargas aplicadas sobre las articulaciones facetarias, los ligamentos espinales y la musculatura paravertebral (1).

### 1.7 Características histológicas de la degeneración

La integridad estructural se ve alterada por la reducción y transformación celular, lo que hace que disminuya la producción de matriz extracelular por aumento de la actividad catabólica y reducción de la anabólica (2). El deficiente suministro sanguíneo a la placa terminal es uno de los factores precipitantes para iniciar la degradación del núcleo pulposo (6). A continuación podemos ver ilustrados los cambios a nivel molecular e histológico en cada región anatómica discal (tabla 1).

	Núcleo pulposo	Anillo fibroso	Placa terminal
Cambios moleculares	↓ proteoglicanos ↓ colágeno tipo II ↑ colágeno tipo I	Reticulación de fibras de colágeno	↓ proteoglicanos
Cambios histológicos	Fisuras Fibrosis Aparición de grupos celulares Pérdida de células notocordales Aparición de células condrocito-like	Alteración de la lámina Fisuras Vascularización e inervación alterada	Microfracturas Esclerosis hueso subcondral Adelgazamiento Reducción del número de vasos

Tabla 1 adaptada y traducida de Oichi T. et al; 2020 (2).

A medida que progresa la degeneración, se observa una disminución de colágeno tipo II y aumento del tipo I. Además, aparece el colágeno tipo X que se asocia a formación de grupos (clusters) y fisuras. Se incrementa la reticulación de fibras de colágeno, lo que a su vez provoca rigidez tisular; esto es debido a la alta tasa de glucosilación no enzimática del mismo. Por otro lado, los proteoglicanos disminuyen durante toda la cascada de degeneración, reduciéndose así el contenido de agua. Sus cadenas cambian de sulfato de condroitina a sulfato de queratina (2).

## 1.8 Estadíos de la degeneración discal

Seguendo la clasificación de Kirkaldy-Willis existen tres estadíos (3):

### 1. Disfunción

Se produce entre los 20 y los 45 años. El disco se reduce en altura y comienza a perder su capacidad de soportar cargas. Ya se observan también signos de sinovitis de los complejos articulares.

### 2. Inestabilidad

Ocurre entre los 45 y los 60 años. En bipedestación, el disco soporta el 80% de la carga y las facetas articulares el 20%. Con la degeneración del disco se produce una redistribución de cargas en la que las facetas acaban sustentando hasta el 70%. Esto da lugar a inestabilidad y subluxación vertical de las facetas. Como la sobrecarga facetaria es inversamente proporcional a la altura del disco, conforme este se colapsa aparece artrosis en las articulaciones, pérdida de tensión y engrosamiento de los ligamentos. Se desemboca también así en la estenosis blanda, que será dinámica, aumentando en bipedestación.

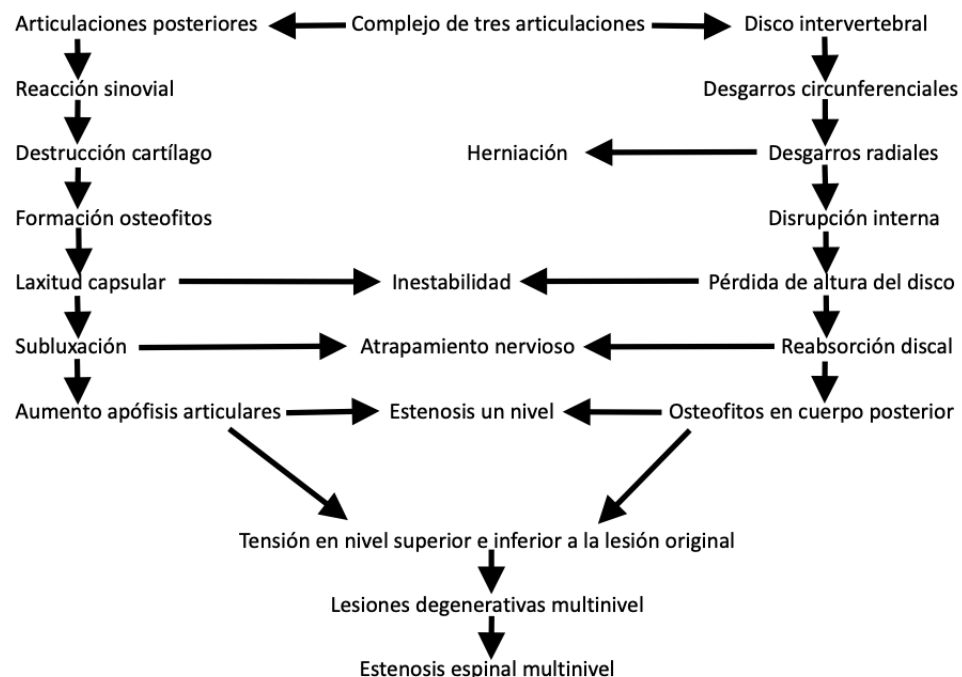
### 3. Estabilización

Es la última fase que se origina a partir de los 60 años. La sobrecarga da lugar a osteofitos que aumentan la superficie de contacto para estabilizar la zona, pero también contribuyen a la estenosis dura. En conjunto se combina la estenosis blanda, la estenosis dura y una estenosis por inestabilidad estática, ya sea por listesis degenerativa o por dislocaciones rotatorias.

En la figura 3 se representa el espectro de los cambios degenerativos propuesto por Kirkaldy-Willis en 1978 (19). El complejo de tres articulaciones se refiere a las dos articulaciones posteriores y el disco intervertebral, así las lesiones que afectan a unos de los componentes también aparecerán en los demás. En las articulaciones posteriores suele comenzar el proceso por reacciones sinoviales y continúa con fibrilación del cartílago articular, degeneración, irregularidad, osteofitos, fractura de apófisis articulares y subluxaciones que darán lugar a inestabilidad. Por otro lado, el disco cada vez se vuelve más fibroso por el envejecimiento, pero además aparecen desgarros circunferenciales y radiales, disrupción interna, pérdida de altura y reabsorción discal.

Los cambios comienzan en un nivel pero ponen en riesgo de distensión tanto el nivel superior como el inferior, haciendo que el proceso se propague (19).

Figura 3  
adaptada y  
traducida de  
Kirkaldy-Willis  
et al; 1978 (19).



## 1.9 Tipos de lesiones asociadas a degeneración

Se correlacionan con los estadios de Kirkaldy-Willis descritos en el apartado 1.8 (3).

### 1.9.1 Discopatías y lesiones por sobrecarga

Existe disfunción pero no inestabilidad. Se corresponde con el estadio 1 de Kirkaldy-Willis (3).

-Síndrome de disrupción interna de Crock: Se produce una ruptura en la estructura interna del disco intervertebral, lo que provoca dolor sin que haya compresión en las raíces nerviosas. El núcleo pulposo deteriorado libera sustancias inflamatorias que llegan a las terminaciones nerviosas del anillo fibroso, causando irritación. La irradiación del dolor llega como máximo a nivel del tríceps sural.

-Hernia discal: es la salida del núcleo pulposo de su localización anatómica habitual. Puede migrar hacia la periferia o cráneo-caudalmente. Previo a la hernia discal se puede producir un desgarro que es una disrupción localizada del anillo fibroso, pero sin desplazamiento de material discal fuera de los límites del disco. Existen tres tipos de morfología de la hernia:

- Protrusión (figura 4): supone un desplazamiento en el que la base de implantación es su mayor diámetro.
- Extrusión (figura 5): la base de implantación no es su mayor diámetro, son más sintomáticas.
- Secuestro (figura 6): el material emigrado pierde contacto con el disco.

Además, los platillos vertebrales también sufren cambios degenerativos tipo edema, tipo grasa o tipo esclerosis ósea.

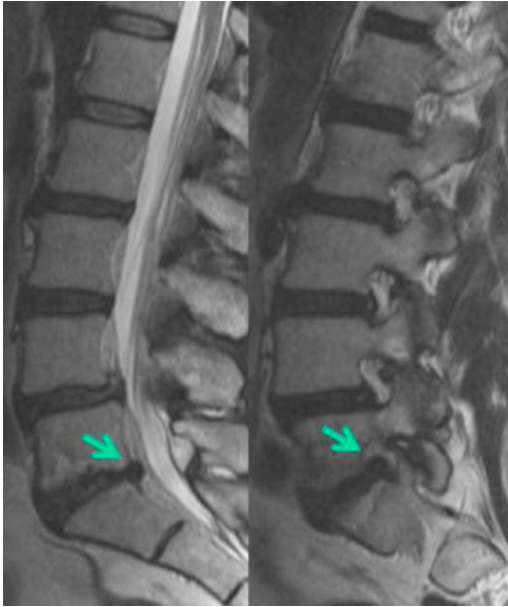


Figura 4 (20).

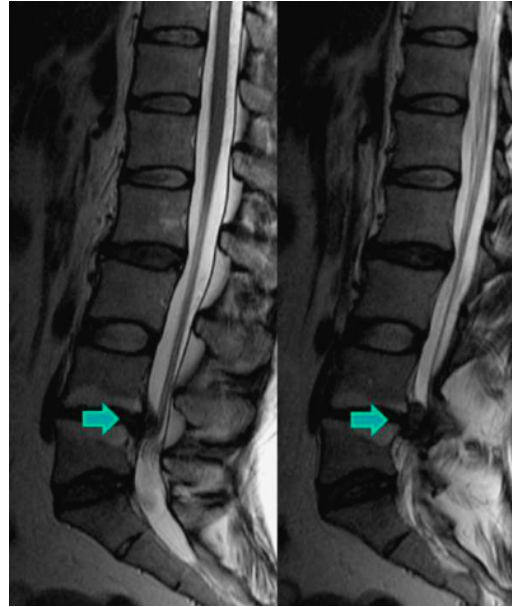


Figura 5 (20).



Figura 6 (20).

-Síndrome facetario: es un dolor similar al de disrupción interna por irritación de las facetas articulares.

### 1.9.2 Inestabilidades dinámicas

Concuerda con el estadio 2 de Kirkaldy-Willis. Se puede medir la inestabilidad de un segmento mediante radiografías funcionales laterales en flexión y extensión, teniendo en cuenta los centímetros de traslación y angulación entre vértebras adyacentes (3).

### 1.9.3 Estenosis

Es la tercera fase de Kirlakdy-Willis (3).

-Estenosis con inestabilidad estática: se distinguen 4 tipos:

- Tipo I/inestabilidad axial rotatoria: se produce una subluxación rotatoria.
- Tipo II/inestabilidad de traslación: se corresponde con la espondilolistesis degenerativa. Se observa osteofito de tracción, estrechamiento del espacio intervertebral y desplazamiento de una vértebra sobre su inferior.
- Tipo III/inestabilidad retrolistésica.
- Tipo IV/escoliosis degenerativa: son escoliosis desarrolladas de novo. Se asocian con pérdida de lordosis lumbar y dislocaciones rotatorias.

-Estenosis sin inestabilidad estática: se produce un estrechamiento patológico del canal raquídeo, del receso lateral y/o del foramen. Según la clasificación de Arnoldi se dividen en congénitas, metabólicas y adquiridas donde encontraríamos la degenerativa (26).

### 1.10 Patrones de dolor en la columna lumbar

El dolor acostumbra a producirse en la zona lumbar, puesto que es la que sufre mayor estrés mecánico. El patrón de dolor puede ser nociceptivo o neuropático; el primero ocurre por un estímulo nocivo que provoca lesión tisular, mientras que el segundo se produce por disfunción del sistema nervioso por lesión directa o por alteración en la transmisión de señales dolorosas (21,22). En patologías como la degeneración discal avanzada pueden coexistir ambos componentes. Por ello es imprescindible una evaluación clínica detallada para identificar el origen del dolor y establecer un adecuado plan de tratamiento.

En cuanto a las estructuras responsables de producción de dolor podemos distinguir cuatro categorías, aunque se debe tener en cuenta que son superponibles:

- Dolor discogénico

Se produce por degeneración del disco intervertebral. Es un dolor sordo y constante que puede irradiar a nalgas y muslos. Este se intensifica con la actividad, la sedestación o la carga de peso.

- Dolor facetario

Las facetas articulares están inervadas por los nervios espinales lumbares y puede ser también fuente de dolor mecánico o inflamatorio. La sobrecarga de las facetas origina hiperpresión de hueso subcondral, microfracturas trabeculares, distensión capsular o pinzamiento de vellosidades sinoviales (3). Es un dolor punzante que empeora con la extensión lumbar y se alivia al flexionar.

- Estenosis foraminal

A nivel del foramen se encuentra la raíz nerviosa y el ganglio raquídeo dorsal que se ve altamente perjudicado por la compresión mecánica. En las terminaciones nerviosas intradiscales aparecen neuropéptidos como la sustancia P y el factor de crecimiento nervioso (NGF) que actúan como mediadores nociceptivos (3).

- Estenosis del canal

La clínica será de dolor, claudicación neurógena y síntomas de compresión radicular como hormigueo, entumecimiento y debilidad muscular. Este dolor se alivia al sentarse o flexionar la cadera y las rodillas, ya que estas acciones ensanchan el canal espinal y alivian la compresión nerviosa (26).

## **1.11 Perspectiva actual de manejo y tratamiento**

El tratamiento del dolor lumbar de causa degenerativa es uno de los desafíos más significativos en la cirugía ortopédica moderna (23). Se distingue por un lado el tratamiento médico y conservador, y por otro lado el quirúrgico definitivo (26).

Uno de los principales problemas a la hora de orientar el tratamiento es tener la certeza de la patología responsable del dolor y su exacta localización. Degeneración no es sinónimo de dolor, por lo tanto los hallazgos en RMN no son determinantes. También se puede usar como prueba diagnóstica (24) la discografía de provocación que consiste en introducir contraste en el disco y se reproducirá el dolor lumbar que experimenta el paciente.

### **1.11.1 Tratamiento conservador**

Será la primera línea de tratamiento en todos los casos excepto si hay compresión nerviosa, déficit neurológico significativo o inestabilidad. Se aplicará un tratamiento conservador durante un mínimo 6 semanas. Se comienza con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opiáceos y relajantes musculares combinados con rehabilitación y fisioterapia (25).

Cuando el dolor lo permita, es imprescindible realizar ejercicio físico centrado en el fortalecimiento muscular y estiramiento. Son beneficiosas disciplinas tales como taichi, yoga, pilates y natación. El deporte potencia la musculatura paraespinal reduciendo dolor y también colabora en la proliferación de células del disco intervertebral (26). El uso de fajas ortopédicas podría estar indicado durante un período limitado de tiempo en el momento agudo de los síntomas, pero no de manera crónica puesto que solo provocará más atrofia muscular.

Pang Hung Wu et al (26) observaron que el 80% de los pacientes con prolapso de disco responden a terapia conservadora en un plazo de 4 a 6 semanas. Además, Kjaer et al (27) vieron que un alto porcentaje de las hernias discales no cambian durante un período de 4 a 8 años, por lo tanto el papel conservador es de extrema relevancia y supone un pilar fundamental mientras remite la fase inflamatoria aguda de la hernia discal.

Sin embargo, lo más importante a tener en cuenta es que estos procedimientos de analgesia son temporales y ninguno se sostiene a largo plazo. Son, por lo tanto, un puente temporal entre el período agudo y la mejoría o entre el período agudo y tratamientos más invasivos y agresivos.

### 1.11.2 Tratamiento quirúrgico

Las tres principales técnicas son descompresión radicular, reemplazo discal y fusión intervertebral, pero antes de plantear estas técnicas más agresivas se puede optar por otras como inyecciones epidurales de esteroides o bloqueos selectivos de raíz nerviosa.

Las inyecciones epidurales (26) tienen como objetivo disminuir la inflamación perineural, proporcionar anestesia al nervio irritado y realizar adhesiolisis para eliminar las adherencias entre elementos neurales y disco degenerado o prolapsado. Las vías habituales de inyección son interlaminar, transforaminal y caudal. Lee et al (28) realizaron adhesiolisis percutánea en pacientes que no respondían a inyección epidural y demostraron buenos resultados en un período de 2 semanas a 3 meses. Es importante tener en cuenta que las inyecciones de esteroides son más efectivas en síntomas radiculares que en la lumbalgia axial (29).

Por otro lado, el bloqueo selectivo de raíz nerviosa también puede ser una alternativa si hay gran irritación. Kanayama et al (30) obtuvieron efectos clínicos favorables en un 42% de los pacientes con hernia discal con la inyección perirradicular.

El reemplazo y la cirugía de  fusión son tratamientos invasivos e irreversibles, por lo tanto deben plantearse como última opción. Con el reemplazo del disco se preservará movimiento, mientras que con la fusión no será así. La descompresión se realiza con el objetivo de reducir el tamaño de la protrusión discal, aliviar la presión sobre los elementos neurales afectados y reconstruir el disco. Para la utilización de esta técnica el prolapso debe ser menor, ya que no sería efectiva en las hernias discales intracanal (26).

Fritzell et al (31, 32) comprobaron en su ensayo controlado, multicéntrico y randomizado, que había mejoría clínica significativa en el dolor de espalda y discapacidad de ciertos pacientes sometidos a fusión en comparación con el tratamiento conservador. Además, el coste a corto plazo era mayor, pero en el futuro las pérdidas económicas se compensaban favorablemente porque las personas se reincorporan de manera temprana a su trabajo habitual. Reyes-Sánchez et al (33) vieron que cuando el tratamiento quirúrgico está indicado, se describe una tasa de éxito del 80%.

La indicación quirúrgica más común es el fracaso del tratamiento conservador, por lo que se distinguen varios factores radiológicos predisponentes a que así sea. Por ejemplo, localización de la hernia más cerca del foramen y más lejos de la línea media, igual diámetro anteroposterior del fragmento discal y del saco tecal, foramen normal menor que alterado...En general, un grado de Pfirrmann superior a 2 es un factor de buen pronóstico para que la cirugía funcione adecuadamente. Esta escala evalúa la intensidad de señal del núcleo pulposo en secuencia T2 en RMN y la asocia con el proceso degenerativo.

A pesar de estos datos mencionados, la decisión de indicar un tratamiento quirúrgico depende de múltiples factores, en gran medida de la morbilidad y el riesgo quirúrgico, así como del grado de discapacidad que la enfermedad degenerativa provoca (26).

- Descompresión

Esta cirugía implica la extracción de la lámina y el ligamento amarillo con o sin discectomía. Puede ser laminectomía si se extrae la lámina en su totalidad o laminotomía si es una resección parcial.

-Descompresión mecánica: se elimina parte del material discal de la hernia, lo que a su vez descomprime el canal, con sondas de corte, alambres metálicos y puntas en espiral; todas guiadas por imagen (26).

-Descompresión térmica: se utiliza energía térmica para disminuir la respuesta inflamatoria, la contracción del tejido y reducir así la compresión neural (26, 34, 35). Se han mostrado resultados favorables recientemente (24) con la ablación por radiofrecuencia. Esta consiste en ablacionar las fibras nerviosas hiperalgésicas del nervio sinuvertebral y basivertebral. Cuando están alterados, se produce neovascularización y neurotización como vemos en la imagen (figura 7), por lo tanto con este procedimiento se coagulan las fibras y pacientes que previamente tenían fasciculaciones glúteas dejan de tenerlas. La indicación principal es el dolor discogénico de espalda y pierna por causa de ambos nervios a nivel L5/S1, pero la principal limitación es que es bastante novedoso y el número de casos realizados es limitado.

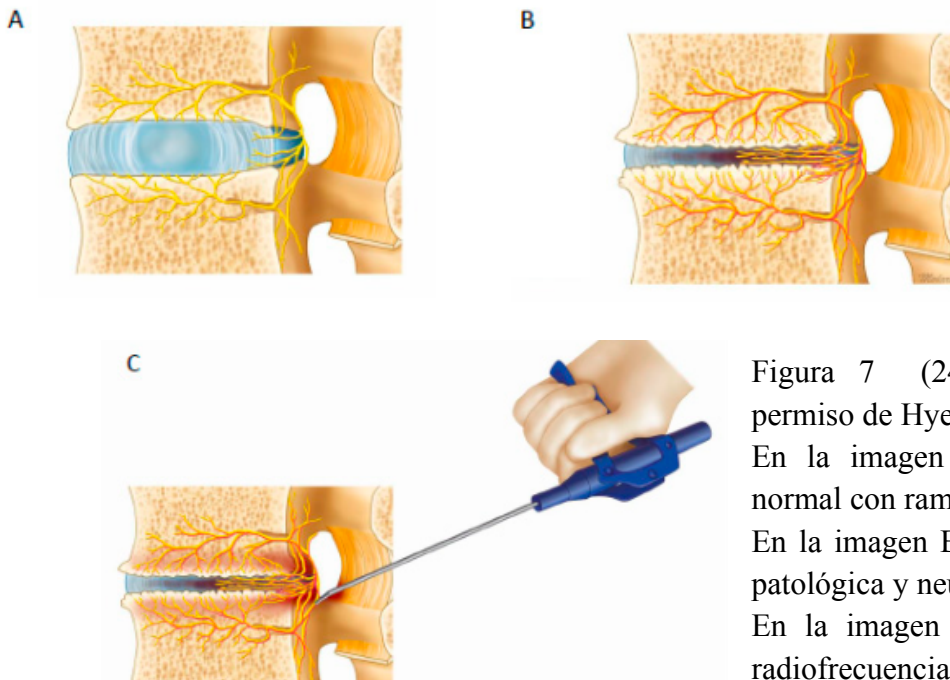


Figura 7 (24). Imagen cedida con permiso de Hyeun-Sung Kim.

En la imagen A se observa el disco normal con ramas de ambos nervios.

En la imagen B hay neovascularización patológica y neurotización.

En la imagen C se está aplicando la radiofrecuencia para coagular las fibras nerviosas neurotizadas.

- Reemplazo del disco

Este proceso implica la extracción del disco y su reemplazo por un disco artificial (figura 8). Su objetivo es restaurar la biomecánica del segmento intervertebral y reducir la degeneración de los segmentos adyacentes, pero para eso es necesaria cierta altura del disco. Esta técnica se realiza a través del abdomen o estructuras retroperitoneales, por tanto se realiza menos disección muscular que en el abordaje posterior utilizado para la fusión (26).

Estaría contraindicada en osteoporosis, artrosis facetaria, hernia discal no contenida, escoliosis, listesis o estenosis del canal. Por lo tanto, pocos pacientes son candidatos ideales a esta técnica (23).



Figura 8 (23).

Imagen cedida con permiso de M.A. Plasencia-Arriba.

- Fusión o artrodesis vertebral

Se unen dos o más vértebras con el inconveniente de que se disminuye la movilidad y aumenta la sobrecarga de discos adyacentes. Se realiza por abordaje posterior introduciendo tornillos por los pedículos y uniéndose por barras posteriores aportando también injertos óseos entre las apófisis transversas (25). Los injertos pueden ser del propio paciente, de bancos de hueso, proteínas morfogénicas óseas y otras sustancias a base de calcio. Esta técnica se plantea como última opción cuando hay colapso e inestabilidad sintomática (26).

Recientemente se ha vuelto popular la cirugía endoscópica para realizar discectomía, puesto que se utiliza un abordaje mínimamente invasivo guiado por imagen en el que se evita la extensa disección muscular y de partes blandas (23).

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

### 2.1 Justificación y objetivos

La enfermedad degenerativa discal es una patología muy relevante por su alta y creciente prevalencia y también por el potente impacto en la calidad de vida y la economía sanitaria. Esta es una de las principales causas de dolor lumbar crónico y afecta a millones de personas en todo el mundo, repercutiendo en su bienestar, movilidad y actividad diaria. El tratamiento de esta patología supone una elevada carga para el sistema sanitario, puesto que los costes terapéuticos son elevados, y además los pacientes pierden su productividad laboral de manera temporal o permanente.

Los tratamientos actuales incluyen, por un lado, opciones conservadoras como fármacos y fisioterapia. Por otro lado, en casos refractarios, se realizan intervenciones quirúrgicas como la fusión vertebral. En este contexto, la investigación en terapias regenerativas se perfila como una alternativa potencial.

Por lo tanto, el **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre terapias regenerativas emergentes en el tratamiento de la degeneración del disco intervertebral. A pesar de que hasta la fecha ningún tratamiento ha alcanzado el éxito esperado, se busca analizar los recientes progresos en este campo.

En cuanto a los **objetivos secundarios** podemos destacar:

- Identificar y describir las estrategias terapéuticas regenerativas más recientes aplicadas a degeneración discal, incluyendo el uso de células madre, factores de crecimiento y biomateriales.
- Analizar la eficacia clínica y radiológica de estas terapias, evaluando parámetros como reducción del dolor, mejoría funcional y de las imágenes por RMN.
- Documentar las complicaciones y efectos adversos asociados a cada modalidad de regeneración.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión, identificando fortalezas y limitaciones.
- Sugerir direcciones para futuras investigaciones basándose en lagunas de conocimiento identificadas durante la revisión y también áreas que requieren mayor exploración.

## 2.2 Pregunta de Investigación

La pregunta de investigación en formato PICO (problema, intervención, comparativa, resultados) para esta revisión sistemática ha sido:

*¿Se puede revertir (I) la enfermedad degenerativa discal (P) y ofrecer mejores resultados (O) que los tratamientos actuales convencionales (C)?*

- Problema (P): enfermedad degenerativa discal.
- Intervención (I): terapias regenerativas.
- Comparativa (C): tratamientos convencionales (conservadores y quirúrgicos).
- Resultados (O): valorar si es posible la regeneración discal, la mejoría del dolor y la funcionalidad asociada.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño del estudio**

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) con el objetivo de responder a la pregunta PICO formulada.

#### **3.2 Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda mediante las bases de datos Pubmed y Scopus de todos los estudios sobre revertir la enfermedad degenerativa discal y fenómenos regenerativos.

Se estableció como filtro para el periodo de búsqueda aquellos estudios publicados desde 2010 hasta 2025. Además, se tuvo en cuenta el tipo de diseño de los estudios revisados, el acceso a texto completo y el idioma inglés o español. Los operadores booleanos utilizados fueron AND y OR. No han sido empleados símbolos de truncamiento para combinar las búsquedas.

Para la investigación se empleó la siguiente combinación de términos: (“intervertebral disc” OR “intervertebral disk” OR “spinal disc” OR “spinal disk”) AND (“regeneration” OR “repair” OR “restoration” OR “regenerative therapy” OR “stem cell” OR “biomaterial”).

Se incluyeron aquellos artículos que eran ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ya que estos ofrecen mayor validez interna, mayor robustez de los resultados, una comparación entre estudios más homogénea, reducción en el sesgo de confusión y se establece la causalidad de manera más adecuada. En cuanto a los estudios preclínicos, se consideró adecuado tomarlos en consideración, puesto que nos encontramos en fases tempranas de la investigación en este área y es conveniente tener en cuenta estudios *in vitro* e *in vivo* en animales.

#### **3.3 Criterios de selección**

##### **3.3.1 Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión que se evaluaron para seleccionar los estudios fueron los siguientes:

- Estudios realizados en modelos animales, humanos o células obtenidas de discos intervertebrales (*in vitro*).
- Intervenciones tales como terapias regenerativas dirigidas a la reparación, regeneración o restauración del disco intervertebral, incluyendo: terapias celulares (ej. células madre), biomateriales (ej. scaffolds, matrices), terapias génicas o farmacológicas con enfoque regenerativo.
- Estudios preclínicos (*in vitro* y en animales).

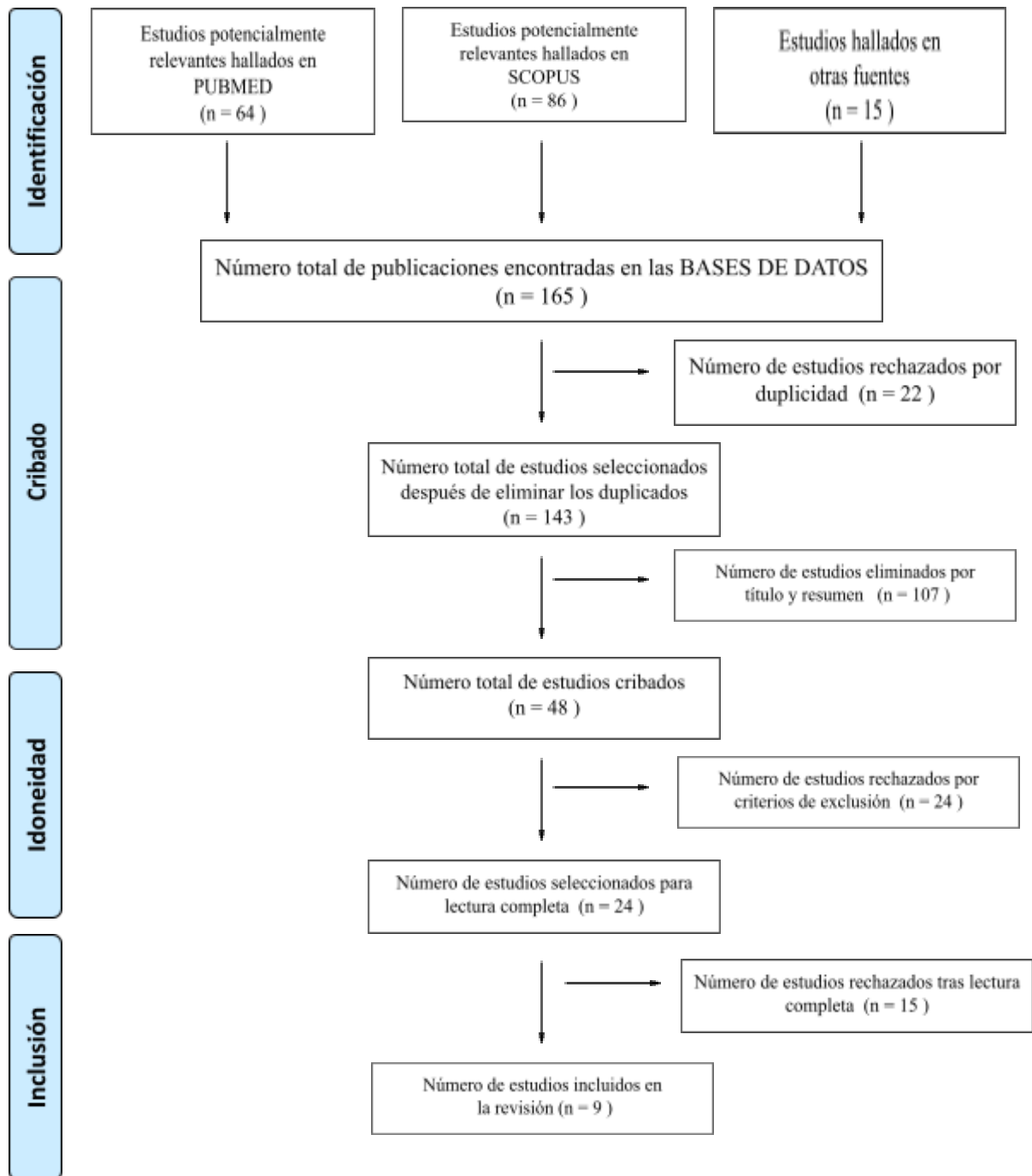
- Estudios clínicos en humanos (cualquier fase).
- Artículos publicados en inglés o español.
- Publicaciones de los últimos 15 años (2010-2025).
- Estudios accesibles en texto completo.

### **3.3.2 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión a tener en cuenta para omitir ciertos estudios fueron:

- Estudios *in vitro* realizados en sistemas no relacionados con el disco intervertebral (p. ej., líneas celulares genéricas no específicas del disco).
- Terapias quirúrgicas no regenerativas (ej. discectomía, fusión espinal).
- Intervenciones exclusivamente paliativas (ej. manejo del dolor sin impacto en la estructura del disco).
- Artículos no originales (comentarios, editoriales, cartas al editor).
- Estudios duplicados o con datos no novedosos.
- Estudios en idiomas distintos al inglés o español.
- Investigaciones que no aborden directa o indirectamente la regeneración del disco intervertebral.
- Estudios publicados antes del año 2010.

### 3.4 Diagrama de flujo de la búsqueda de datos



**Figura 9. Diagrama de flujo representando la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática.**

La figura 9 representa el proceso de selección de los artículos incluidos en esta revisión sistemática. Se seleccionaron 150 estudios en las bases de datos PUBMED y SCOPUS y 15 adicionales procedentes de otras fuentes. Tras hacer el despistaje de duplicidad, quedaron 143 estudios. De estos, 107 fueron suprimidos por título y resumen, dando como resultado 48

estudios para cribado. De los 48 resúmenes elegidos, 24 se rechazaron por criterios de exclusión, tales como realizar intervenciones exclusivamente para paliar el dolor, terapias quirúrgicas no regenerativas y estudios duplicados o con datos no novedosos. Tras la lectura completa de 24, se relegaron 15 y restaron finalmente 9 para la revisión sistemática.

### 3.5 Evaluación de la calidad metodológica

Para asegurar que los estudios seleccionados tuvieran la calidad y el rigor adecuados, se llevaron a cabo dos fases.

En una primera etapa, las referencias bibliográficas identificadas en la búsqueda de las bases de datos fueron tamizadas por un segundo revisor de forma independiente. Este proceso incluyó una lectura exhaustiva de títulos, resúmenes y estudios para concluir si se cumplían los criterios de selección previamente establecidos. En caso de duda, se evaluó el texto completo en conjunto, revolviéndose por consenso entre los dos revisores.

En una segunda etapa, se emplearon dos herramientas para evaluar la calidad metodológica. Una de ellas fue AMSTAR 2 (36), *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*, para utilizar en cinco de los artículos seleccionados que eran revisiones sistemáticas. AMSTAR 2 fue diseñada para evaluar revisiones sistemáticas y cuenta con 16 ítems en los que evalúa aspectos como pregunta de investigación claramente definida, protocolo previo, búsqueda exhaustiva, selección y extracción por pares, justificación de exclusiones, evaluación de riesgo de sesgo... El resultado clasificará los artículos según calidad en alta, moderada, baja o críticamente baja. En la tabla 2 se puede observar el resultado de los estudios incluidos en esta revisión. De las cinco revisiones sistemáticas, cuatro de ellas tienen una calidad críticamente baja y una moderada-alta.

	Ítems positivos	Ítems negativos	Clasificación
<b>Kawabata et al.</b>	Pregunta PICO, justificación de inclusión, búsqueda exhaustiva, descripción de estudios incluidos, conflictos de interés declarados.	Protocolo no registrado, no selección y extracción por pares, no lista de estudios excluidos, no evaluación del riesgo de sesgo ni discusión o consideración del impacto, no se reporta la financiación, no se usan métodos estadísticos adecuados, no se explica la heterogeneidad ni se analiza la sensibilidad.	Críticamente baja calidad
<b>H. Soufi et al.</b>	Pregunta PICO, justificación de inclusión, búsqueda exhaustiva, descripción	Protocolo no registrado, no selección y extracción por pares, no lista de estudios	Críticamente baja calidad

	de estudios incluidos, conflictos de interés declarados.	excluidos, no evaluación del riesgo de sesgo ni discusión o consideración del impacto, no se reporta la financiación, no se usan métodos estadísticos adecuados, no se explica la heterogeneidad ni se analiza la sensibilidad.	
<b>Wenhao Li et al.</b>	Pregunta PICO, protocolo registrado, justificación de inclusión, búsqueda exhaustiva, selección y extracción en pares, descripción de estudios incluidos, evaluación del riesgo de sesgo, métodos estadísticos adecuados, evalúan impacto del riesgo de sesgo, consideración del sesgo, heterogeneidad explicada, análisis de sensibilidad, conflictos de interés declarados.	No muestra lista de estudios excluidos, no se reporta la financiación.	Moderada a alta calidad
<b>Lok-Hay et al.</b>	Pregunta PICO, justificación de inclusión, búsqueda exhaustiva, selección y extracción de datos en pares, descripción de estudios incluidos, evaluación del riesgo de sesgo, heterogeneidad explicada, conflictos de interés declarados.	No protocolo registrado, no lista de estudios excluidos, no se reporta la financiación, no se aplican métodos estadísticos adecuados (por heterogeneidad), no se discute impacto del riesgo de sesgo en resultados, consideración parcial del sesgo, no análisis de sensibilidad.	Críticamente baja calidad.
<b>Mehrkens et al.</b>	Pregunta PICO, justificación de inclusión, búsqueda exhaustiva, selección y extracción de datos en pares, descripción de estudios incluidos, métodos estadísticos adecuados, consideración parcial del sesgo en los resultados, heterogeneidad explicada, conflictos de interés declarados.	No protocolo registrado, no lista de estudios excluidos, no evaluación del riesgo de sesgo, no se reporta la financiación, no se discute el impacto del riesgo de sesgo en los resultados, no análisis de sensibilidad	Críticamente baja calidad.

Tabla 2. Resultado de la evaluación de calidad metodológica de las revisiones sistemáticas, según el instrumento AMSTAR 2.

La otra herramienta utilizada fue SANRA (37), *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles*, ya que cuatro de los estudios seleccionados eran revisiones narrativas. Esta evalúa este tipo de artículos teniendo en cuenta 6 ítems con una puntuación de 0 a 2 cada uno, como se contempla en la tabla 3. Para puntuaciones de 10-12 la calidad narrativa será alta, para 7-9 será moderada, para 4-6 será baja y entre 0-3 será crítica o deficiente. En nuestro caso los resultados muestran alta calidad en los cuatro artículos, ya que tres de ellos alcanzaron un 11 y uno un 10. La principal debilidad en Robert D. Bowles et al. que posee un 10 es la falta de descripción explícita del método de revisión y de la declaración de los conflictos de interés.

	Chunxu Li et al.	Bowles et al.	Sakai et al.	Fernandez-Moure et al.
<b>Justificación importancia tema</b>	2	2	2	2
<b>Declaración objetivos</b>	2	2	2	2
<b>Descripción de la literatura</b>	1	1	1	1
<b>Razonamiento científico</b>	2	2	2	2
<b>Referencia a fuentes primarias</b>	2	2	2	2
<b>Presentación equilibrada y declaración de conflictos de interés</b>	2	1	2	2
<b>Resultado</b>	11	10	11	11

Tabla 3. Resultados de la evaluación de calidad metodológica de las revisiones narrativas, según la herramienta SANRA.

#### 4. RESULTADOS

Se seleccionaron un total de nueve artículos en este trabajo, cinco revisiones sistemáticas y cuatro revisiones narrativas, abarcando estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* (animales y humanos). El objetivo común en todos ellos fue analizar la literatura disponible sobre los últimos avances en el tratamiento de la enfermedad degenerativa discal y las posibilidades regenerativas. Se incorporan mayoritariamente estudios preclínicos e *in vitro*, en tanto que la investigación en este ámbito se encuentra aún en fases experimentales y la evidencia

disponible en humanos es, por el momento, limitada. Por otra parte, es relevante señalar que la exclusión de la mayoría de los estudios en humanos se debió a que su variable principal de resultado era la mejoría en escalas clínicas del dolor, sin considerar parámetros radiológicos ni hallazgos histológicos del disco intervertebral.

Autor/año	Tipo de estudio/ n° de estudios incluidos	Tipo de técnica	Tipo de modelo	Célula diana	Resultados
Chunxu Li et al (38) 2021	Revisión narrativa / >50 referencias de estudios	Biomateriales: - Nanofibras - Hidrogel - Terapia génica	Modelos animales <i>in vivo</i> .	- MSC de conejo y humanos. - BMSC de ratón y humanos. - HASCs. - Células de núcleo pulposo y anillo fibroso bovinos, porcinos, conejos, ratas y humanos. - Condrocitos bovinos.	- Reducción de dolor, discapacidad y mantenimiento de la altura del disco. - Reducción de la necesidad de cirugías por reherniación. - Proliferación celular en anillo fibroso y matriz extracelular.
Bowles et al (39) 2017	Revisión narrativa / >50 referencias de estudios preclínicos y 10 ensayos clínicos	Biomateriales: - Reparación con sutura - Relleno de huecos (parches) - Polímeros sintéticos hidratantes - Formación polimérica <i>in situ</i> - Portadores celulares - Reemplazo discal	Modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	- MSC humanas. - Células de anillo fibroso humanas y animales (bovina, murina). - Células de núcleo pulposo de conejo y rata de modelos degenerados.	- Reducción de reherniación y mantenimiento de la altura del disco. - Producción de matriz extracelular. - Restauración de la resistencia a la compresión del disco. - Fragmentación del gel. - Reducción del dolor, aumento de cicatrización e inflamación, no mejora de la altura del disco - Con reemplazo discal se produjo desplazamiento y no integración
Sakai et al (40) 2017	Revisión narrativa / 20 ensayos clínicos	Terapia celular: trasplante celular para introducción de poblaciones celulares activas en el disco	Modelo <i>in vivo</i> humano.	- Células madre hematopoyéticas autólogas. - Células de disco intervertebral humano. - BMSC en una esponja de colágeno. - Condrocitos articulares juveniles. - Concentrado de médula ósea. - Células de núcleo pulposo reactivadas.	- No mejoría en dolor ni hidratación por RNM con células madre hematopoyéticas. - Reducción del dolor, mejoría de la hidratación del disco, no diferencias en altura discal. - Detención progresión degeneración. - Reducción protrusión, mejoría de la movilidad. - Aceleración degeneración por punción.
Fernandez-Moure et al (41) 2018	Revisión narrativa / 19 estudios	Terapia celular: - TGF- $\beta$ . - BMP-7. - Células	Modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (conejo, ratón,	- Células nativas de disco intervertebral. - Células nativas de núcleo pulposo. - Células nativas de anillo	- Aumento de la celularidad y altura del disco. - Aumento de proteoglicanos. - Freno progresión enfermedad, reducción inflamación,

		núcleo pulposo. - PRP - SOX9 - Células de anillo fibroso - MSC	humano).	fibroso. - Células madre mesenquimatosas. - Células madre mesenquimatosas autólogas de médula ósea.	reclutamiento células tipo condrocito. - Mejoría del dolor, sin cambios en RMN.
Kawabata et al (42) 2023	Revisión sistemática / 54 estudios	PRP: de ratón, porcino, humano, derivado de exosomas, derivado de sangre de cordón umbilical humano.	Modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (porcino, bovino, conejo, ratón, humano).	- Células de núcleo pulposo de discos sanos y degenerados. - Células de disco intervertebral degenerado por punción. - Osteoblastos.	- Aumento proliferación celular, osteoblastos, síntesis colágeno, proteoglicanos, miR-141-3p exosoma. -Disminución de MMP3, COX-2, IL-1 $\beta$ , respuesta inflamatoria. - Disminución de la degeneración discal y dolor neuropático, aumento regeneración nerviosa. - Mejoría en índice de dolor, calidad de vida, imagen de RMN y recurrencia. - No hay resultados significativos en cirugía de fusión ósea sobre mejoría de la fusión con PRP.
H. Soufi et al (43) 2023	Revisión sistemática / 21 estudios	- Inyección intradiscal de MSC. - Terapia celular: BMSC, ADSC, condrocitos juveniles adultos.	Modelos humanos.	- Células de disco intervertebral humano degenerado.	- Mejoría del dolor, calidad de vida y movilidad no siempre significativa, ligero empeoramiento de la altura discal, disminución del grado de degeneración, aumento contenido hídrico en RMN no significativo. - Reducción de requerimientos de intervenciones adicionales. - Aumento del contenido de agua no significativo, no mejora de grados Pfirrmann, no efectos adversos.
Wenhao Li et al (44) 2022	Revisión sistemática / 34 estudios	Terapia celular con células madre: BMSC, ADSC, NPSC, WJ-MSK.	Modelos animales <i>in vivo</i> .	- Células de disco intervertebral degenerado por punción, nucleotomía o aspiración de núcleo pulposo.	Resultados significativos en mejora de índice de altura de disco, puntuación de señal e intensidad en RMN.
Lok-Hay et al (45) 2014	Revisión sistemática / 24 estudios	Terapia celular con células madre: BMSC, ADSC, SMSC	Modelos animales <i>in vivo</i> .	- Células de disco intervertebral degenerado por hemisección longitudinal, nucleotomía, dispositivo de compresión externo.	- Mejoría en la altura del disco, repoblación de células en núcleo pulposo y disminución de la apoptosis deteniendo la degeneración. - Regulación positiva de proteínas de colágeno II, SOX9 y agregano. - Aumento hidratación y altura del disco; pero también fibrosis.
Mehrkens et al (46) 2012	Revisión sistemática / 13 estudios	-Biomateriales: gel de atelocolágeno, PLGA, PFG-TGF- $\beta$ 1,	Modelos animales <i>in vivo</i> .	- Células de disco intervertebral degenerado por nucleotomía, punción, aspiración de tejido núcleo pulposo.	- Cierta mejoría de la altura discal e intensidad de señal en T2 en RMN, pero sin llegar a restaurar la altura del disco sano. - Mejoría de los resultados en

		microesferas de gelatina con PRP. - Terapia celular: BMSC, ADSC, SMSC, células de NP humano. - Terapia celular + biomateriales.			supervivencia celular, cambios degenerativos, proteoglicanos, colágeno II; sin embargo no se recuperan las propiedades del disco sano.
--	--	--	--	--	--

**Tabla 4.** ADSC: células madre mesenquimatosas de tejido adiposo; AF: anillo fibroso; BMP-7: proteína morfogénica ósea 7; BMSC: células madres mesenquimales derivadas de médula ósea; COX-2: ciclooxigenasa 2; HASCs: células madre derivadas de grasa; IL-1 $\beta$ : interleuquina 1 $\beta$ ; MDSC: células madre musculares; MMP3: metaloproteína de matriz 3; MSC: células madre mesenquimales; NP: núcleo pulposo; NPSC: células de núcleo pulposo; PRP: plasma rico en plaquetas; RMN: resonancia magnética nuclear; SMSC: células madre sinoviales; WJ-MSC: células madre mesenquimales derivadas de gelatina de wharton.

En la tabla 4 se recogen los resultados de esta revisión sistemática. Las estrategias terapéuticas analizadas se agruparon en tres grandes bloques: biomateriales, terapia celular y plasma rico en plaquetas. A continuación se detallan los hallazgos principales de cada enfoque tras la búsqueda.

#### - Biomateriales

**Chunxu Li et al. (2021)** y **Bowles et al. (2017)** exploraron el uso de biomateriales como nanofibras, hidrogeles y polímeros sintéticos para usarlos en terapia génica, reparación con sutura, relleno de huecos, portadores celulares y reemplazo discal. Se reportaron mejoras en parámetros como dolor, proliferación celular, diferenciación específica hacia fenotipos del anillo fibroso y núcleo pulposo, mantenimiento de la altura discal, incremento en la producción de matriz extracelular y reducción de la respuesta inflamatoria. Además, algunos materiales lograron restaurar parcialmente propiedades biomecánicas del disco degenerado, sin embargo en ciertos casos se observó desplazamiento del implante en los casos de reemplazo discal y fragmentación del gel tras expandirse con agua en los polímeros sintéticos hidratantes. También en el caso de formación polimérica in situ los resultados no fueron favorables puesto que, aumentó la cicatrización e inflamación. En lo que respecta a los portadores celulares, el atelocolágeno fue una buena elección, dado que se mantuvo la altura del disco y la intensidad de señal en resonancia magnética.

#### - Terapia celular

La mayoría de los estudios se centraron en el trasplante de diversos tipos de células madre como las derivadas de médula ósea, de tejido adiposo, sinoviales, de gelatina de Wharton; así como condrocitos articulares, células nativas del disco, proteínas morfogénicas óseas y TGF- $\beta$ .

En modelos animales, estudios como los de **Mehrkens et al. (2012)**, **Wenhao Li et al. (2022)** y **Lok-Hay et al. (2014)** reportaron mejoras moderadas en la altura discal, intensidad

de señal en RMN, disminución de la apoptosis y síntesis de matriz extracelular con proteoglicanos y colágeno tipo II. Sin embargo, en ningún caso se logró restaurar completamente las propiedades del disco sano. Lok-Hay et al. observaron que con ADSC y SMSC se podría conseguir cierta regeneración, pero a la vez se detectó fibrosis en el núcleo pulposos. Mehrkens et al. realizó su estudio teniendo en cuenta tres modalidades: solo biomateriales, solo terapia celular y ambas combinadas. Las respuestas más positivas fueron con la terapia conjunta, en términos de altura discal, intensidad de señal, supervivencia celular y síntesis de matriz.

En humanos, **Sakai et al. (2017)** y **Fernandez-Moure et al. (2018)** informaron de reducción del dolor y mejoría funcional tras la aplicación de células madre autólogas. En algunos casos se consiguió una mejoría de la hidratación del disco, pero sin cambios significativos en la altura. Además, Sakai et al. registraron la importancia de la aceleración de la degeneración tras la punción, ya que es el método invasivo utilizado para la introducción celular. Fernandez-Moure et al. documentaron evoluciones favorables de la altura del disco al utilizar TGF- $\beta$ , MSC en colágeno y BMP-7, con esta última además se elevó el número de proteoglicanos. También aumentó la intensidad de señal en RMN al inyectar células de núcleo pulposos.

#### **-Plasma rico en plaquetas (PRP)**

Tanto en modelos animales como humanos, **Kawabata et al.** demostraron que el PRP favorece la proliferación celular, síntesis de matriz extracelular, reducción de mediadores inflamatorios (COX-2, MMP3, IL-1 $\beta$ ) y mejoría de parámetros funcionales y de imagen en pacientes con dolor lumbar discogénico. En combinación con discectomía lumbar en pacientes con hernias, se observó menor recurrencia del dolor y mejor recuperación. Sin embargo, no se hallaron beneficios claros en la mejora de la fusión ósea tras cirugía lumbar. **Fernandez-Moure et al.** también estudiaron el uso de PRP extrayendo como resultado que frenan la progresión de la enfermedad, restauran altura y reclutan células tipo condrocito.

A continuación, se exponen los hallazgos derivados de los estudios incluidos en esta revisión, organizados de forma individual. Cada artículo se describe de acuerdo con el tipo de terapia investigada, el modelo experimental empleado y los resultados obtenidos. Es relevante señalar que, aunque los enfoques terapéuticos se agrupan en tres categorías principales previamente detalladas, cada estudio proporciona información específica sobre la efectividad y las limitaciones asociadas a las diversas estrategias aplicadas en la regeneración del disco intervertebral.

**Chunxu Li et al. (2021)** resumieron el uso de polímeros funcionales y estrategias de ingeniería tisular para regeneración endógena de núcleo pulposos y anillo fibroso en los que se utilizaron modelos animales *in vivo*, tales como disco de cola de rata, disco bovino, modelos de degeneración lumbar de conejo y disco de ratón, y también disco bovino en cultivo. Para la reparación del núcleo pulposos, se han utilizado nanofibras, hidrogel y biomateriales de administración génica. Las células diana tuvieron cierta variación según el tipo de técnica. Para las nanofibras fueron células madre mesenquimales de humanos y conejos, células

madre derivadas de anillo fibroso, célula bovina de anillo fibroso y células bovinas de núcleo pulposo. Para el hidrogel se tuvieron en cuenta células humanas, porcinas y de rata de núcleo pulposo, también células madre mesenquimales derivadas de médula ósea humana y de ratón. Para la terapia génica se utilizaron células madre mesenquimales y derivadas de médula ósea y grasa, células de núcleo pulposo de conejo y de anillo fibroso bovinas y porcinas; además de condrocitos bovinos.

Dentro de las nanofibras, se considera el policarbonato un material adecuado, ya que restaura propiedades mecánicas de discos enucleados y retrasa la degeneración del tejido discal natural. Además, con microesferas de esponja de nanofibras se imita la matriz extracelular, lo que ayuda a la adhesión, proliferación y diferenciación de células madre. En cuanto a los hidrogeles, pueden ser naturales, sintéticos y compuestos. Los naturales tienen grandes ventajas en biocompatibilidad y citotoxicidad, pero sus propiedades mecánicas no son adecuadas y conducen al fracaso del implante. Los hidrogeles reforzados han demostrado promover la proliferación celular y secreción de matriz extracelular, dado que soportan mejor las cargas mecánicas y la tenacidad. La modificación génica busca restaurar el equilibrio anabólico-catabólico. Se han aplicado sistemas de administración de genes virales, pero los efectos secundarios como riesgo de mutación e inmunogenicidad han limitado su aplicación clínica. Mediante sistemas no virales (con polímeros hiperramificados y nanoesferas), se ha conseguido la diferenciación de células madre mesenquimales hacia fenotipos similares al núcleo pulposo e inhibición de la transformación osteogénica.

Por otro lado, para la reparación del anillo fibroso, también se estudiaron las tres mismas estrategias. En los hidrogeles destaca g-DAF-G (genipin-crosslinked decellularized AF derived hydrogel), colágeno de alta densidad reticulado con riboflavina y la fibrina reticulada con genipina, que aumenta la resistencia a la compresión y el módulo de cizallamiento, pero entre sus efectos secundarios resalta la disminución de supervivencia de las células locales por su excesiva dureza y dificultad para el aporte de nutrientes. En las nanofibras, los andamios pueden inducir cambios en la forma celular, adhesión y expresión de la matriz extracelular. Por último, la terapia celular endógena tiene limitaciones porque no compensa la inflamación y el número reducido de células en el AF; mientras que la exógena ofrece problemas por la mala retención de las células en el sitio de inyección. La inyección de células madre es el modelo más estudiado y ofrece resultados prometedores, aunque también en algunos casos se agrava la degeneración del disco por la punción y por la fuga de células. Chunxu Li et al concluyen señalando que también es de vital importancia la reparación de la placa terminal porque es necesaria su permeabilidad para conseguir el efecto deseado de los biomateriales.

**Bowles et al.** (2017) en la reparación del anillo fibroso estudiaron el uso de métodos de reparación de suturas, de relleno de huecos e ingeniería de tejidos. Los modelos experimentales utilizados fueron animales (ratas, conejos y cerdos) e *in vitro* con cultivos celulares de células del núcleo pulposo y anillo fibroso. La elección del modelo adecuado depende de la hipótesis específica que se quiera probar, por lo tanto puede haber gran variabilidad. Las células diana fueron células madre humanas y células de anillo fibroso y núcleo pulposo animal degenerado.

XClose y Barricaid fueron los dispositivos quirúrgicos analizados para corregir el defecto anular mediante suturas y anclajes. Estos mostraron eficacia en evitar la extrusión del núcleo pulposo, restaurar la resistencia a la tensión tras el desgarramiento del anillo y reducir tasas de re-herniación; sin embargo no se ha generalizado su uso debido a la complejidad técnica y su elevado coste. Para el relleno de huecos y defectos se cuenta con colágeno reticulado con riboflavina, fibrina reticulada con genipina, fibroína de seda porosa, POM (poly octamethylene maleate), andamios de PTMC (poly trimethylene carbonate)... El resultado fue la restauración de la altura del disco, reducción de recurrencia de hernias, producción de matriz extracelular, resistencia a la tracción y restauración de las propiedades compresivas y mecánicas como adhesión y elongación. Mediante la ingeniería de tejidos se ha intentado producir AF que imite la arquitectura de colágeno del tejido nativo mediante electrohilado, contracción de colágeno y bobinado de fibras de seda. Este enfoque es objeto de investigación en curso, puesto que no se ha conseguido la durabilidad y resistencia necesarias para optimizar la integración en los tejidos nativos.

Para la reparación del núcleo pulposo, los polímeros sintéticos hidratantes in situ fueron los enfoques iniciales. Estos pretendían imitar las propiedades de los glucosaminoglucanos pero la hidratación y el hinchamiento del implante llevaba a rigidez, sobrecarga, fragmentación del gel y fractura de la placa terminal. La formación in situ de polímeros sintéticos obtuvo mejores resultados con mejora de las propiedades mecánicas y promoción de la síntesis de matriz extracelular por el efecto de hidrogeles inyectables (alginato, gelatina, agarosa, colágeno), integración con tejidos circundantes gracias a andamios estructurales (ácido poliláctico, seda, policaprolactona) y mejora de la viabilidad de células implantadas con hidrogeles cargados con factores de crecimiento como TGF- $\beta$ . Sin embargo, la altura del disco no mejoró significativamente, y en ciertos casos se produjo aumento de la cicatrización e inflamación con los polímeros in situ, mientras que usando atelocolágeno como portador se mantuvo la altura y la intensidad de señal por RMN.

Los implantes diseñados para reemplazar por completo el disco intervertebral poseen una aplicación clínica limitada, puesto que hay riesgo de migración del implante, la complejidad quirúrgica es muy alta y los resultados son similares a los de fusión espinal pero con mayores costes y riesgo.

**Sakai et al. (2017)** realizaron una revisión sobre el estado clínico de las terapias celulares analizando ocho ensayos clínicos publicados en humanos. Con células madre mesenquimales los resultados fueron mejoría del dolor lumbar, aumento de la hidratación del disco visible por RMN, no efectos adversos y ligera regeneración parcial del núcleo pulposo. Con células madre hematopoyéticas autólogas e oxigenoterapia hiperbárica no se observó mejoría en las escalas analógicas visuales de dolor ni en la hidratación. Con células de disco intervertebral autólogas y discectomía disminuyó el dolor y aumentó la hidratación, pero no hubo diferencias significativas en la altura discal. Con células madre mesenquimales derivadas de médula ósea autóloga se optimizó la estabilidad, la hidratación y se produjo reducción significativa de las puntuaciones de dolor y discapacidad, además de aumento del contenido de agua, pero sin mejoría del índice de altura del disco. De hecho, algunos estudios afirman leve reducción de la altura discal tras la inyección.

En un estudio prospectivo de quince pacientes con espondilosis lumbar y dolor mecánico, el trasplante de condrocitos juveniles alogénicos encapsulados en matriz de fibrina reveló valores de hidratación mejorados, no efectos adversos, dolor y discapacidad aminorados. Por otro lado, un grupo japonés cocultivó células de núcleo pulposo autólogas con MSC derivadas de médula ósea autóloga, trasplantando luego las células de NP reactivadas en niveles adyacentes a un disco fusionado. Los resultados fueron alivio del dolor y no deterioro en la altura discal, además de no presentar reacciones adversas; por lo tanto la mejoría clínica se produce independientemente de los cambios radiográficos del disco.

**Fernandez-Moure et al. (2018)** se enfocaron en terapia celular, terapias con proteínas y factores de crecimiento, terapias génicas e integración de biomateriales. Los modelos experimentales fueron *in vitro* e *in vivo* con conejo, ratón y humano.

Para la terapia celular se estudió el uso de fuentes como células madre mesenquimales, células del disco autólogas y células madre pluripotentes inducidas. Vieron que las MSC muestran capacidad para diferenciarse en células del núcleo pulposo y secretar factores antiinflamatorios. En concreto, las MSC en colágeno mejoraron la altura del disco y las autólogas en humanos redujeron el dolor pero sin cambios en RMN. La inyección de células del núcleo pulposo ofrece buenos resultados en el aumento de la intensidad de la señal en T2 y mayor contenido de glicosaminoglicanos, con disminución de la reducción de la altura discal. En un modelo de conejo *in vivo* se implantaron células de anillo fibroso en andamiajes de atelocolageno y se consiguió así evitar la progresión del estrechamiento del espacio del disco, ya que las células mostraron viabilidad y actividad proliferativa. Referente a las proteínas y factores de crecimiento se estudió el uso de TGF- $\beta$  (regula síntesis de colágeno y proteoglicanos), BMP-7 (participa en síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II) y SOX9 (factor de transcripción en la síntesis de colágeno tipo II). Con TGF- $\beta$  se produjo un aumento de la celularidad y altura del disco, al igual que con BMP-7 y además aumentó el número de proteoglicanos con SOX9. Por otro lado, la administración de PRP mediante microesferas de hidrogel de gelatina en discos degenerados mostró una supresión significativa de la progresión de la enfermedad, aumento de la hidratación, reducción de la inflamación, restauración significativa de la altura del disco y reclutamiento de células similares a condrocitos.

**Kawabata et al. (2023)** realizaron una revisión sistemática sobre el uso de PRP en modelos *in vitro* e *in vivo* en animales y humanos. En los estudios básicos en PRP para degeneración discal que revisaron se concluía que esta técnica aumentaba la actividad del metabolismo de la matriz extracelular, de células del núcleo pulposo y del anillo fibroso. Además, los factores de crecimiento presentes en el PRP, promueven la proliferación y diferenciación de células del núcleo pulposo humano y la formación de nanopartículas mediante ingeniería tisular.

En modelos *in vitro* se comprobó la proliferación y la síntesis de colágeno, proteoglicanos y miR-141-3p exosomal. Este último activa la vía de Keap1-NF-E2 que previene la degeneración del disco intervertebral. Estos exosomas también reducen la inflamación al regular la ubiquitinación y degradación autofágica del inflammasoma. Por otro lado, se reduce la expresión de MMP 3 que es una metaloproteinasas que degrada componentes de la matriz

extracelular y de COX-2 que participa en la síntesis de prostaglandinas que inducen inflamación y dolor.

En modelos *in vivo* se observó disminución del proceso degenerativo y dolor y aumento de la regeneración nerviosa. En modelos de degeneración de rata se constató que las intervenciones tempranas con PRP en el proceso de degeneración mostraron mejores resultados que si los discos estaban gravemente degenerados.

En cuanto a la aplicación clínica, se ha estudiado su utilidad en dolor lumbar discogénico, fusión espinal y lesiones medulares espinales. En el primer caso los pacientes mostraron mejoras significativas en escalas de dolor y funcionalidad como EVA (escala visual analógica) y ODI (índice de discapacidad de Oswestry); en el segundo no hay resultados significativos sobre efectos sobre la unión ósea y la recuperación postoperatoria; en el tercero se sugiere que pueda contribuir a la recuperación neurológica. En casos de discectomía y hernia lumbar, la terapia con PRP se asoció a mejoría de la imagen de RMN y reducción de recurrencias.

**H. Soufi et al. (2023)** incluyeron diez estudios en humanos en su revisión sistemática sobre la terapia regenerativa con células madre. Con MSC autólogas en pacientes con dolor lumbar y enfermedad degenerativa se observó reducción del dolor, del abultamiento discal y aumento de matriz extracelular con glicosaminoglicanos y proteoglicanos. Sin embargo, en algunos casos empeoró la altura discal tras la inyección y el aumento de la hidratación no fue significativo. Por otro lado, las células madre mesenquimales proporcionan un entorno regenerativo para las células del núcleo pulposo residuales del disco degenerado. Así es que se realizan estudios donde las MSC se co-cultivan con células de NP antes del trasplante. En cuanto a las MSC, se puede optar por trasplante de células madre indiferenciadas *in vivo* con inducción bajo la estimulación de factores locales, o diferenciación de células madre *in vitro* antes del trasplante. H Soufi et al. indican que los estudios revisados tienen limitaciones significativas debido a que son no aleatorizados, de un solo brazo, sin grupo control adecuado y con baja potencia estadística.

Con BMSC en un estudio de Mochida et al (47) se registró una mejoría significativa del dolor, discapacidad y puntuación de Pfirrmann, no habiendo diferencias significativas en calidad de vida y altura del disco. En este caso sí se contaba con grupo control (infiltración con anestésico) pero el tamaño de la muestra era pequeño. En el estudio Rexlemstrocel-L (48) multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, sus resultados muestran reducción del dolor según EVA y de la discapacidad según ODI. En los estudios DREAM (49) y ACTIVE (50) que son ensayos en fase IIb, aleatorizados y doble ciego, mejoraron los índices de dolor, calidad de vida y capacidad laboral.

Con ADSC se pudo conseguir mejoras en dolor y discapacidad, ligero aumento del contenido de agua y no efectos adversos. Sin embargo, los estudios son preliminares y sin grupo control.

Con condrocitos juveniles alogénicos se obtuvieron resultados significativos en el índice de altura, señal e intensidad en RMN. Sin embargo, la falta de grupo de comparación limita la calidad de la evidencia. También se investigó el trasplante autólogo de condrocitos al núcleo pulposo, observando efectos adversos de manera frecuente.

**Wenhao Li et al.** (2022) desarrollaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la terapia con células madre en modelos animales de degeneración discal basada en indicadores de imagen. Se incluyeron 34 estudios con conejos, ovejas, ratas y ratones. Los indicadores de imagen fueron la altura del disco, el índice por RMN, la puntuación de señal e intensidad en T2 y DHI (índice de altura de disco). En general los resultados mostraron mejoras con respecto al grupo control. En concreto, en cuanto a la altura, en ovejas no hubo diferencias estadísticamente significativas. El índice por RMN y la intensidad de señal fue mejor en todos los grupos. Las fuentes celulares más utilizadas fueron ADSC y BMSC. Los efectos de las ADSC se evidencian sobre todo en reducción de la apoptosis, inhibición de factores proinflamatorios y catabólicos, y promoción de la proliferación celular. Las BMSC se diferencian en células del núcleo pulposo, y además, nutren a las células restantes mediante la producción de citocinas como el factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). La ventaja de las ADSC frente a las BMSC es que estas se obtienen fácilmente del tejido adiposo sin complicaciones, mientras que para extraer células de la médula ósea se produce daño tisular. Es necesario utilizar andamios de biomateriales, ya que inyectar células madre por sí solas en un disco degenerado no es suficiente debido al entorno ácido, hipoxia, inflamación y privación de nutrientes que conducen a la apoptosis. Los hidrogeles con materiales como colágeno o ácido hialurónico se han utilizado ampliamente, pero su módulo elástico es menor que el tejido sano del núcleo pulposo, por lo tanto, no proporciona un idóneo soporte mecánico.

**Lok-Hay et al** (2014) incluyeron en su revisión 24 estudios en animales (cerdos, ratas, conejos, perros, ovejas) con células madre mesenquimales. La evidencia sugirió que las MSC aumentan la altura del espacio discal en la mayoría de modelos animales, además el trasplante es efectivo y seguro. La histología y la RMN fueron los parámetros estudiados para monitorear la recuperación de altura y el contenido de agua del disco. La mayor parte de los estudios usaron BMSC, pero hay dos con ADSC y uno con SMSC. Para las BMSC los resultados fueron proliferación celular y diferenciación a células similares a condrocitos, estimulación de células del núcleo pulposo endógenas, disminución de la apoptosis (al suplementar las MSC con TGF- $\beta 1$ ), mejora del flujo sanguíneo y permeabilidad de la placa terminal, detención de la degeneración y producción de colágeno y proteoglicanos. Además, hubo aumento de la altura del disco al regenerar nueva matriz extracelular en algunos estudios pero en otros se comprobó que en la enfermedad degenerativa tardía no se constata ese incremento y además sigue disminuyendo la altura.

Las ADSC mantuvieron su viabilidad hasta 2 semanas tras el trasplante con una síntesis prolongada de proteoglicanos aumentando la altura discal, pero en modelo canino también producen fibrosis. Las SMSC mostraron un efecto preventivo promoviendo que las células del núcleo pulposo secreten proteína de colágeno II, pero también provocan fibrosis. Las BMSC son las que ofrecen mayor información sobre su potencial terapéutico y su supervivencia *in vivo*. La evidencia respalda que las MSC se replican y diferencian hacia células de NP cuando se inyectan en un sitio degenerado y estimulan las células endógenas para proliferar.

**Mehrkens et al** (2012) en su revisión sistemática estudiaron ensayos controlados en animales para evaluar la ingeniería tisular en la enfermedad discal degenerativa. Se compararon tres estrategias en las que se empleaba solo biomateriales como atelocolágeno, PLGA, gelatina con PRP, PFG-TGF $\beta$ 1; solo terapia celular con BMSC, ADSC, SMSC y células del núcleo pulposo; o la combinación de ambas. Uno de los parámetros evaluados fue la restauración de la altura discal, hubo cierta mejoría con el tiempo, aunque en ningún caso se consiguió restaurar la del disco sano. Estos estudios presentaban cierto sesgo de publicación en el seguimiento temprano, pero no en el intermedio ni tardío. El otro parámetro fue la intensidad de señal en T2 que mostró un ligero aumento en un punto temporal intermedio, pero con deterioro tardío y sin asemejarse al disco sano. En ambas situaciones los mejores resultados fueron obtenidos con la terapia combinada de células y biomateriales. Se hizo de manera secundaria y descriptiva una valoración histológica e inmunohistoquímica que mostró potenciación de la supervivencia celular, colágeno II y proteoglicanos. Todos los tratamientos mostraron mejoras en comparación con el disco degenerado sin tratamiento.

## 5. DISCUSIÓN

En esta sección se analizarán los distintos resultados obtenidos, así como su relevancia en el ámbito de la práctica clínica. Del mismo modo, se procurará responder a la pregunta **PICO** planteada en el presente estudio de investigación.

La enfermedad degenerativa discal (**P**) representa una de las principales causas de discapacidad a nivel global, y su manejo continúa siendo un reto en la práctica clínica. Las terapias regenerativas han captado el interés de la comunidad científica por su potencial para modificar el curso de la enfermedad, más allá del enfoque sintomático tradicional. Conforme a los resultados obtenidos en esta revisión sistemática, las terapias regenerativas emergentes han mostrado potencial para revertir parcialmente los procesos degenerativos del disco intervertebral, con beneficios que podrían superar los tratamientos convencionales en aspectos como dolor, funcionalidad y ciertos parámetros estructurales.

En cuanto a la intervención (**I**), los biomateriales demostraron su utilidad como estructura de soporte y también como portadores de células, promoviendo la regeneración de la matriz extracelular, la integridad biomecánica del disco y, en algunos casos, manteniendo la altura discal. Los hidrogeles y los polímeros in situ evidenciaron buena tolerancia y respuesta biológica.

La terapia celular arrojó resultados particularmente prometedores. Los estudios incluidos, tanto en animales como en humanos, reportaron mejoras en parámetros clínicos y radiológicos, especialmente el uso de células madre mesenquimatosas autólogas. En humanos, se observó una reducción del dolor y aumento de la calidad de vida sin eventos adversos significativos, lo que refuerza la seguridad del enfoque. Sin embargo, los cambios estructurales medidos por RMN (altura e hidratación) no fueron siempre significativos ni mantenidos a largo plazo.

El PRP mostró beneficios clínicos relevantes por su capacidad para modular la inflamación y estimular la proliferación celular. Además, se usó como coadyuvante en procedimientos quirúrgicos como la discectomía, mejorando el dolor, discapacidad, imagen de RMN y recurrencia de hernias.

Comparando estas estrategias con los tratamientos convencionales (C) como la fisioterapia, analgesia y cirugía; los enfoques regenerativos no solo abordan los síntomas, sino que intentan actuar en la causa subyacente de la degeneración discal, ofreciendo una respuesta terapéutica más integral. Los tratamientos actuales brindan alivio sintomático pero no revierten el proceso degenerativo. Además, en cuanto al abordaje quirúrgico, la fusión intervertebral es la principal estrategia y puede favorecer degeneración en los segmentos vertebrales adyacentes.

En relación con los resultados (O), los estudios incluidos reportan mejoras clínicas consistentes en reducción del dolor, aumento de la movilidad y calidad de vida, regeneración tisular parcial con aumento de proteoglicanos, colágeno tipo II y disminución de apoptosis. No obstante, ninguna intervención logró restaurar completamente la arquitectura o funcionalidad de un disco sano, lo cual sigue siendo una limitación relevante.

Para los biomateriales, Chunxu Li et al. (2021) y Bowles et al. (2017) coinciden en destacar su papel como soporte fundamental, particularmente en la ingeniería del núcleo pulposo y el anillo fibroso. Ambos reportan que materiales como nanofibras, hidrogeles y polímeros sintéticos favorecen la proliferación celular, producción de matriz extracelular y mantenimiento de la altura discal. No obstante, se observaron discrepancias en cuanto a la eficacia y limitaciones específicas de cada material. Por ejemplo, Bowles et al. resaltan que algunos polímeros hidratantes, aunque prometedores en su formulación inicial, luego mostraron fragmentación del gel y fallo de la estructura cuando se expandieron con agua, lo que disminuyó la tasa de éxito. En contraste, Chunxu Li et al. destacan que los hidrogeles reforzados, en particular los derivados de colágeno y reticulados con genipina, exhiben mayor resistencia mecánica y promueven una mejor integración celular, aunque también se advierte una disminución de la viabilidad celular por su excesiva rigidez. Mehrkens et al. (2012) confirmó que como portador celular el atelocolageno demostró ser especialmente útil al mejorar la retención celular y preservar la intensidad de señal en RMN, lo que sugiere una adecuada integración con el tejido discal remanente.

En terapia celular, la mayoría de estudios se centran en células madres obtenidas de diversas fuentes como médula ósea, tejido adiposo, sinoviales y gelatina de Wharton; aunque también en el uso de condrocitos y células autólogas del disco. En modelos animales, los estudios de Mehrkens et al. (2012), Wenhao Li et al. (2022) y Lok-Hay et al. (2014) reportaron consistentemente mejoras en parámetros como la altura discal, la intensidad de señal en T2 por RMN y la expresión de marcadores anabólicos como colágeno tipo II, agregano y SOX9. Sin embargo, en conjunto, las conclusiones fueron que no se restaura por completo las características estructurales y funcionales del disco sano. En cuanto a los efectos secundarios, se observan diferencias entre estudios, ya que Lok-Hay et al. reporta fibrosis del núcleo pulposo con el uso de ADSC y SMSC, mientras que Wenhao Li et al. no lo señalan. Mehrkens et al. estudiando la combinación de técnicas confirma que el conjunto de terapia

celular y biomateriales produce los mejores resultados globales, superando el beneficio individual en supervivencia celular, sintetización de matriz y recuperación estructural. En el ámbito clínico, Sakai et al. (2017), Fernandez-Moure et al. (2018) y Soufi et al. (2023) revelan resultados más heterogéneos respecto a la aplicación de células madre mesenquimales. En términos generales, afirman una mejoría subjetiva del dolor y capacidad funcional, según escalas como EVA y ODI. Los ensayos DREAM y ACTIVE en fase IIb demuestran beneficios estadísticamente significativos en estos parámetros.

Sin embargo, estas mejoras clínicas no se acompañan de cambios estructurales significativos por imagen (hidratación y altura). Esto sugiere que, si bien las MSC pueden inducir efectos beneficiosos y mejorar la sintomatología, su impacto a nivel regenerativo sigue siendo limitado. Tanto Sakai et al. como Soufi et al. señalaron limitaciones metodológicas relevantes, tales como la falta de grupos control, no aleatorización, tamaño muestral reducido y alteración del proceso degenerativo al realizar inyección intradiscal por punción.

En su totalidad, los estudios coinciden en el potencial de la terapia celular con MSC porque ofrece mejoras clínicas relevantes y un perfil de seguridad favorable, pero aún existen barreras importantes para su estandarización por la falta de correlación consistente entre beneficios clínicos y parámetros radiológicos.

En cuanto a la terapia con PRP, Kawabata et al. (2023) y Fernandez-Moure et al. (2018) coinciden en atribuirle un papel relevante en modulación de la inflamación y en la estimulación de la actividad anabólica del disco.

En modelos *in vitro*, el PRP promovió la proliferación de células del núcleo pulposo y el anillo fibroso, síntesis de componentes clave de la matriz extracelular como colágeno y proteoglicanos e inhibición de mediadores inflamatorios tales como IL-1 $\beta$ , COX-2 y MMP-3, lo que en conjunto crea un entorno bioquímico más favorable para la homeostasis del disco. Además, Kawabata et al. van más allá al describir ciertos mecanismos moleculares implicados como la activación de la vía Keap1-Nrf2 a través de exosomas enriquecidos con miR-141-3p, lo cual posiciona al PRP como un agente bioactivo con potencial terapéutico más allá de su acción local. Estos exosomas no solo promueven la supervivencia celular y actividad anabólica, sino que participan en regular la autofagia y la degradación del inflammasoma, contribuyendo a reducir el daño oxidativo y la inflamación crónica, aspectos clave en la degeneración discal. A nivel clínico, los estudios afirman su eficacia para reducir el dolor y mejorar la regeneración si se aplica en etapas tempranas de la enfermedad, sugiriendo la existencia de una ventana terapéutica en que la intervención biológica puede tener mayor impacto. Kawabata et al. y Fernandez-Moure et al. concuerdan en reportar que el uso de PRP se asocia con mejoras significativas en pacientes con dolor lumbar discogénico, especialmente cuando se combina con procedimientos como la discectomía lumbar. Sin embargo, no se demuestran efectos en mejorar la fusión ósea tras cirugía de artrodesis.

En cuanto a la calidad metodológica, los artículos incluidos en esta revisión presentan una diversidad considerable. Si bien algunos artículos, como los de Soufi et al. (2023) y Kawabata et al. (2023) realizan revisiones sistemáticas con criterios claramente definidos, otros como el de Chunxu Li et al. (2021) ofrecen revisiones narrativas sin evaluación crítica de sesgos. Además, los ensayos clínicos son escasos y de tamaño muestral reducido, limitando la potencia estadística y aumentando la posibilidad de sesgos. Dos revisiones

sistemáticas como Mehrkens et al. (2012) y Wenhao Li et al. (2022) aportan datos más cuantificables, con resultados prometedores en cuanto a la regeneración tisular evaluada. Sin embargo, la validez externa es limitada debido a la forma artificial de inducir la degeneración en discos animales, ya que la punción discal no reproduce fielmente la progresión de la enfermedad observada en humanos.

Una de las principales fortalezas identificadas es la coherencia en los resultados preclínicos. Estudios como el de Bowles et al. (2017) y Chunxu Li et al. (2021) documentan mejoras sostenidas en parámetros biomecánicos, proliferación de la matriz extracelular con aumento de colágeno tipo II y proteoglicanos, además de reducción de la apoptosis celular. Asimismo, en los estudios de terapias celulares como los de Sakai et al. (2017) y Lok-Hay et al. (2014) se señalan beneficios en dolor y calidad de vida sin efectos adversos graves, lo que refuerza la seguridad de la técnica. En el caso del PRP, Kawabata et al. (2023) destacan su potencial antiinflamatorio y proliferativo celular, además de mejorar la imagen de RMN.

A pesar de los resultados favorables, son de suma importancia las siguientes limitaciones significativas. En primer lugar, la ausencia de ensayos clínicos robustos, ya que la mayoría se encuentran en fase I o II con reducido tamaño muestral y sin grupo control. Lok-Hay et al. (2014) señala que muchos estudios carecen de seguimiento a largo plazo, lo que impide evaluar la durabilidad del beneficio de las terapias. Por otro lado, una de las principales limitaciones metodológicas observadas es la marcada heterogeneidad entre los estudios, tanto en los modelos utilizados como en los métodos de evaluación. Esta dispersión dificulta la comparación directa entre intervenciones y la extracción de conclusiones sólidas. El uso de diferentes especies animales como ratas, ratones, conejos, cabras u ovejas, conlleva diferencias anatómicas, biomecánicas y metabólicas del disco intervertebral que afectan directamente en la respuesta a los tratamientos, pudiendo sobreestimar o infravalorar ciertos efectos. En lo que respecta a las técnicas para inducir la degeneración discal, destacan la punción con aguja, la nucleotomía parcial o la aplicación de enzimas degradativas, pero ninguna refleja adecuadamente la progresión crónica, multifactorial y degenerativa que ocurre de forma fisiológica en los humanos. La degeneración discal fisiológica se desarrolla lentamente a lo largo de los años como resultado de la senescencia, cambios en la homeostasis, disminución del aporte nutricional, acumulación de productos de desecho, inflamación crónica, factores genéticos... Este proceso y el microambiente hostil de hipoxia, acidosis, hipoglucemia y alta concentración de citoquinas inflamatorias, dificultan la supervivencia de nuevas células y la integración de biomateriales, factores que no están adecuadamente representados en la mayoría de los modelos experimentales. Este aspecto resulta clave en tanto que podría determinar la eficacia o no de las terapias, ya que muchas podrían responder en un ambiente de daño agudo inducido artificialmente que aún conserve cierta capacidad regenerativa endógena, pero no necesariamente en un entorno patológico real. Esta asincronía entre modelo experimental y condición clínica real plantea serios desafíos para la traslación de los resultados.

En línea con lo anterior, la mayoría de los métodos de tratamiento sólo pueden aplicarse en etapas iniciales de la degeneración, puesto que en etapas tardías el entorno local hostil del disco provoca una rápida pérdida de la actividad biológica de la sustancia inyectada, ya sean

biomateriales o células. Además, la introducción de una nueva población celular aumenta la demanda de nutrientes, por lo que podría promover un mayor desequilibrio causando muerte celular adicional y degeneración tisular. La identificación de esta fase temprana resulta particularmente compleja, y debe considerarse que las intervenciones disponibles son de carácter invasivo y conllevan riesgo de daño estructural al disco. En esta línea, la relación riesgo-beneficio de intervenir a pacientes asintomáticos podría no justificarse clínicamente. En cuanto a las medidas de resultado igualmente se observa la heterogeneidad, los estudios varían en los parámetros evaluados, los tiempos de seguimiento y observación y las herramientas utilizadas. Por ejemplo, algunos cuantifican la altura del disco por resonancia, mientras que otros se centran en marcadores bioquímicos y expresión celular. Esta falta de uniformidad dificulta realizar meta análisis comparativos o establecer umbrales clínicamente relevantes de mejora. Fernandez-Moure et al. (2018) destacan esta inconsistencia donde el dolor y la funcionalidad se miden con diversas escalas en diferentes puntos temporales y sin grupo control. También en algunos casos, el seguimiento no es lo suficientemente prolongado como para observar si los efectos son transitorios o sostenidos en el tiempo.

Como última limitación clave cabe señalar el vacío de conocimiento sobre el evento inicial que desencadena la cascada degenerativa. A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares implicados en fases avanzadas, el punto de partida exacto sigue siendo incierto, lo cual representa un obstáculo importante para el diseño de intervenciones preventivas o dirigidas a etapas tempranas. Abordar esta limitación requeriría estudios longitudinales en modelos animales susceptibles a degeneración espontánea, así como el desarrollo de técnicas de imagen y análisis molecular más sensibles que permitan detectar cambios subclínicos y trazar el curso temporal de la enfermedad desde sus primeras manifestaciones.

En conjunto, la evidencia actual está limitada por una escasa base metodológica sólida, heterogeneidad en modelos, falta de estandarización y aplicabilidad clínica restringida. La variabilidad inherente entre los diferentes estudios genera desafíos significativos a la hora de realizar comparaciones directas entre técnicas e interpretación y generalización de los hallazgos. Para avanzar hacia la aplicabilidad clínica real es imprescindible estandarizar los protocolos de evaluación, mejorar el diseño experimental y fomentar ensayos multicéntricos con seguimiento a largo plazo.

Por lo tanto, aunque los resultados son alentadores, no se puede afirmar con certeza que estas intervenciones reviertan completamente la enfermedad degenerativa discal. Sin embargo, ofrecen beneficios funcionales y estructurales que podrían superar a los tratamientos convencionales en etapas tempranas de la enfermedad o como coadyuvantes.

## **5.1 Limitaciones**

Esta revisión sistemática presenta una serie de limitaciones que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. En primer lugar, la estrategia metodológica se centró en revisiones sistemáticas y narrativas, en lugar de estudios clínicos individuales. Esta decisión fue tomada por el hecho de obtener una visión más panorámica y actualizada del estado actual de las

terapias regenerativas. Dado que se trata de un área con numerosos ensayos clínicos y preclínicos en curso durante años, se consideró más adecuado sintetizar y comparar evidencia previamente sistematizada, en lugar de realizar una búsqueda exhaustiva de estudios primarios desde cero, lo cual habría sido menos eficiente y más redundante.

Sin embargo, esta elección conlleva limitaciones metodológicas importantes. La inclusión de revisiones narrativas introduce mayor riesgo de sesgo, dado que no siguen una metodología estrictamente sistemática. Además, las revisiones sistemáticas mostraron una heterogeneidad considerable en cuanto a su diseño, criterios de inclusión, tipos de terapias evaluadas y resultados clínicos, lo que dificulta la comparación directa entre ellas. Por lo tanto, la validez de los hallazgos se ve afectada por la disponibilidad y calidad de los datos primarios. Otro hecho relevante es la posibilidad de duplicación de estudios primarios entre estas revisiones, lo que podría haber sobreestimado ciertos hallazgos.

Este trabajo fue concebido con el objetivo de abarcar la mayor proporción posible de literatura científica disponible. No obstante, se reconocen posibles limitaciones inherentes al proceso, dado que es factible que algunos estudios relevantes publicados en otros idiomas o indexados en otras bases de datos no incluidas en la estrategia de búsqueda, no hayan sido incorporados en el presente análisis.

A pesar de estas limitaciones, se ha intentado proporcionar un marco actualizado sobre la degeneración y regeneración en la enfermedad degenerativa discal, que pueda servir como base para futuras investigaciones clínicas.

## **6. CONCLUSIONES**

- 1) En ningún caso se consiguió revertir completamente la degeneración ni restaurar la estructura de un disco sano.
- 2) Las terapias regenerativas con biomateriales, células madre y PRP muestran resultados prometedores en reducción del dolor, mejoría funcional y ciertos indicadores de regeneración tisular.
- 3) Se identifica la falta de biomarcadores precisos para identificar fases tempranas de la degeneración.
- 4) Todavía no se ha definido el factor desencadenante inicial del proceso de degeneración discal.
- 5) La mayoría de los estudios se basan en el modelo de punción discal en animales, que no reproduce fielmente la fisiopatología degenerativa en el ser humano.
- 6) Por todo lo expuesto, es preciso seguir esta línea de investigación tanto a nivel básico como a nivel clínico.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Buckwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* (Phila Pa 1976). 1995 Jun 1;20(11):1307-14. doi: 10.1097/00007632-199506000-00022.
2. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2020 Feb 13;3(1):e1076. doi: 10.1002/jsp2.1076.
3. Cano-Gómez C, Rodríguez de la Rúa J, García-Guerrero G, Juliá-Bueno J y Marante-Fuertes J. Fisiopatología de la degeneración y del dolor de la columna lumbar. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2008 Feb; 52:37-46.
4. Lo IK, Chi S, Ivie T, Frank CB, Rattner JB. The Cellular matrix: a feature of tensile bearing dense soft connective tissues. *Histol Histopathol*. 2002; 17:523-537.
5. Bruehlmann SB, Rattner JB, Matyas JR, Duncan NA. Regional variations in the cellular matrix of the annulus fibrosus of the intervertebral disc. *J Anat*. 2002 Aug;201(2):159-71. doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00080.x.
6. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* (Phila Pa 1976). 2002 Dec 1;27(23):2631-44. doi: 10.1097/00007632-200212010-00002.
7. Fernández-Susavila H, Pardo-Seco JP, Iglesias-Rey R, Sobrino T, Campos F y Díez-Ulloa MA. Model of Disc Degeneration in Rat Tail Induced Through a Vascular Isolation of Vertebral Endplates. *J Investig Surg*. 2018; 31(4): 265-274. doi: 10.1080/08941939.2017.1317373
8. Gruber HE, Ma D, Hanley EN Jr, Ingram J, Yamaguchi DT. Morphologic and molecular evidence for gap junctions and connexin 43 and 45 expression in annulus fibrosus cells from the human intervertebral disc. *J Orthop Res*. 2001 Sep;19(5):985-9. doi: 10.1016/S0736-0266(00)00072-3.
9. Díez-Ulloa MA, Caeiro Rey JR, Varela Eirin M, Sanchez Temprano A, Mayan Santos M. Etiopatogenia de la degeneración discal: papel de la comunicación intercelular. 34 congreso nacional GEER; 2020, Comunicación oral nº 20.
10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Deyrup AT, Das A. Lesión celular, muerte celular y adaptaciones. En: Robbins y Kumar. Patología humana. 11ª ed. Barcelona: Elsevier; 2024. p. 1-24.
11. Roberts S, Evans EH, Kletsas D, Jaffray DC, Eisenstein SM. Senescence in human intervertebral discs. *Eur Spine J*. 2006 Aug 15 (Suppl 3) :S312-6. doi: 10.1007/s00586-006-0126-8.
12. Chuaire-Noack L, Rondón-Lagos S, Sánchez-Corredor M, Ibáñez-Pinilla M, Ramírez-Clavijo S. Actividad de la β-galactosidasa como marcador de senescencia en cultivos primarios del epitelio superficial del ovario. *Invest Clin*. 2010 Sep; 51( 3 ): 351-367.
13. Lyu FJ, Cui H, Pan H, Cheung KM, Cao X, Iatridis JC, Zheng Z. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res*. 2021 Jan 29;9(1):7. doi: 10.1038/s41413-020-00125-x.

14. Kepler CK, Markova DZ, Dibra F, Yadla S, Vaccaro AR, Risbud MV, Albert TJ, Anderson DG. Expression and relationship of proinflammatory chemokine RANTES/CCL5 and cytokine IL-1 $\beta$  in painful human intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 May 15;38(11):873-80. doi: 10.1097/BRS.0b013e318285ae08.
15. Abe Y, Akeda K, An HS, Okuma M, Yamada T, Miyamoto K, et al. Proinflammatory cytokines stimulate the expression of nerve growth factor by human intervertebral disc cells. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Mar; 32 (6): 635–642.
16. Lai A, Moon A, Purmessur D, Skovrlj B, Andersson GB, Iatridis JC. Annular puncture with tumor necrosis factor-alpha injection enhances painful behavior with disc degeneration in vivo. *Spine J*. 2016 Mar; 16 (4): 420–431.
17. Ahmed AS, Schizas N, Li J, Ahmed M, Ostenson CG, Kristoferson A, et al. NF- $\kappa$ B-associated pain-related neuropeptide expression in patients with degenerative disc disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (3): 658.
18. Krock E, Currie JB, Weber MH, Ouellet JA, Stone LS, Rosenzweig DH. Nerve growth factor is regulated by toll-like receptor 2 in human intervertebral discs. *J. Biol. Chem*. 2016 Feb 5; 291 (6): 3541–3551.
19. Kirkaldy-Willis WH, Wedge JH, Yong-Hing K, Reilly J. Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1978 Dec;3(4):319-28. doi: 10.1097/00007632-197812000-00004.
20. Sánchez Pérez M, Gil Sierra A, Sánchez Martín A, Gallego Gómez P, Pereira Boo D. Nomenclatura estandarizada de la patología discal. *Radiología*. 2012; 54(6): 503-512.
21. Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, and why? *Braz J Phys Ther*. 2023 Jul-Aug;27(4):100537. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100537.
22. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):231-238. doi:10.1007/s00415-017-8641-6.
23. Plasencia-Arriba MA, Maestre-García C. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad discal lumbar. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2007;51:296-306.
24. Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 21;21(4):1483. doi:10.3390/ijms21041483.
25. Marco Martínez F, Luis Urda A. Traumatología y ortopedia para el grado en Medicina. 39<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2023. p. 419-429.
26. Wu PH, Kim HS, Jang IT. Intervertebral Disc Diseases PART 2: A Review of the Current Diagnostic and Treatment Strategies for Intervertebral Disc Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 20;21(6):2135. doi:10.3390/ijms21062135.
27. Kjaer P, Tunset A, Boyle E, Jensen TS. Progression of lumbar disc herniations over an eight-year period in a group of adult Danes from the general population: a longitudinal MRI study using quantitative measures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:26.

28. Lee JH, Lee SH. Clinical effectiveness of percutaneous adhesiolysis using Navicath for the management of chronic pain due to lumbosacral disc herniation. *Pain Physician*. 2012;15:213–221.
29. Solomon J. Stem cells and intradiscal lumbar spine procedures. Curso precongreso GEER-NASS; 2018. Hospital for Special Surgery, New York.
30. Kanayama M, Oha F, Hashimoto T. What types of degenerative lumbar pathologies respond to nerve root injection? A retrospective review of six hundred and forty one cases. *Int. Orthop*. 2015;39:1379–1382.
31. Fritzell P, Hagg O, Wessberg P, Nordwall A. Lumbarfusion versus nonsurgical treatment for chronic low back pain: A multicenter randomized controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26:2521–2532.
32. Fritzell P, Hagg O, Jonsson D, Nordwall A. Cost-effectiveness of lumbar fusion nonsurgical treatment for chronic low back pain in the Swedish Lumbar Spine Study: A multicenter, randomized, controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:421–434.
33. Reyes-Sánchez A, Reyes-Ayala C, García-Ramos CL, Obil-Chavarría C, Alpizar-Aguirre A, Rosales-Olivares L. Resultados en el tratamiento quirúrgico de hernia discal lumbar, reporte a siete años de seguimiento. *Acta Ortop Mex*. 2019 Sep-Oct;33(5):319-324.
34. Kim HS, Paudel B, Chung SK, Jang JS, Jang SH. Transforaminal epiduroscopic laser ablation of sinuvertebral nerve in patients with chronic diskogenic back pain: Technical note and preliminary result. *J. Neurol. Surg. Part. A Cent. Eur. Neurosurg*. 2017; 78:529–534.
35. Kim HS, Adsul N, Yudoyono F, Paudel B, Kim KJ, Choi SH, Kim JH, Chung SK, Choi JH, Jang JS, et al. Transforaminal epiduroscopic basivertebral nerve laser ablation for chronic low back pain associated with modic changes: A preliminary open-label study. *Pain Res. Manag*. 2018; 6857983.
36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
37. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Review*. 2019;4:5. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8.
38. Li C, Bai Q, Lai Y, Tian J, Li J, Sun X, et al. Advances and prospects in biomaterials for intervertebral disk regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:752356. doi:10.3389/fbioe.2021.752356
39. Bowles RD, Setton LA. Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair. *Biomaterials*. 2017;129:54–67. doi:10.1016/j.biomaterials.2017.03.038
40. Sakai D, Schol J. Cell therapy for intervertebral disc repair: Clinical perspective. *J Orthop Transl*. 2017;9:8–18. doi:10.1016/j.jot.2016.04.002
41. Fernandez-Moure JS, Moore CA, Kim K, Goodman SB. Novel therapeutic strategies for degenerative disc disease: Review of cell biology and intervertebral disc cell

- therapy. *SAGE Open Med.* 2018;6:2050312118782618. doi:10.1177/2050312118782618
42. Kawabata H, Nakai T, Takei H, Ohtori S. Advances in platelet-rich plasma treatment for spinal diseases: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1731. doi:10.3390/ijms24021731
  43. Soufi H, Chang M, Huh KH, Du H. Potential role for stem cell regenerative therapy as a treatment for degenerative disc disease and low back pain: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):11735. doi:10.3390/ijms241511735
  44. Li W, Ding C, Luo J, Zhang J, He D, Zeng Q, et al. Evaluation of the efficacy of stem cell therapy in animal models of intervertebral disc degeneration based on imaging indicators: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Int.* 2022;2022:4285382. doi:10.1155/2022/4285382
  45. Lok-Hay R, Samartzis D, Karppinen J, Cheung KMC. A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: Insights and future directions for regenerative therapeutics. *Stem Cells Dev.* 2014;23(21):2553–67. doi:10.1089/scd.2014.0202
  46. Mehrkens A, Müller AM, Valderrabano V, Schären S, Vavken P. Tissue engineering approaches to degenerative disc disease – A meta-analysis of controlled animal trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(8):971–81. doi:10.1016/j.joca.2012.04.021
  47. Mochida J, Sakai D, Nakamura Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Kato S. Intervertebral disc repair with activated nucleus pulposus cell transplantation: A three-year, prospective clinical study of its safety. *Eur. Cells Mater.* 2015, 29, 202–212.
  48. NCT02412735. Placebo-Controlled Study to Evaluate Rexlemestrol-L Alone or Combined with Hyaluronic Acid in Participants with Chronic Low Back Pain (MSB-DR003). [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02412735>
  49. NCT05066334. Efficacy of Intradiscal Injection of Autologous BM-MSc in Subjects with Chronic LBP Due to Multilevel Lumbar IDD (DREAM). [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05066334>
  50. NCT04759105. Efficacy of Intradiscal Injection of Autologous BM-MSc in Worker Patients Affected by Chronic LBP Due to Multilevel IDD (ACTIVE). [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04759105>