

Células mesenquimales estromales

en osteoartritis de rodilla

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa de las articulaciones en la que **gradualmente se produce una degradación del cartilago**. La obesidad, trauma, uso, envejecimiento y genética, son algunos de los factores que pueden dar lugar a la destrucción de la articulación, que generalmente se presenta en rodillas, manos y caderas. En la OA se producen **alteraciones en el hueso subcondral** y se presentan **procesos inflamatorios en el tejido sinovial** caracterizados por la **infiltración de linfocitos T CD4+ y macrófagos CD68** [1].

Diferentes grupos de investigadores durante más de 10 años han evaluado el potencial de las células mesenquimales (MSC) en pacientes con OA de rodilla. En un principio se evaluó el potencial de las MSC de médula ósea (MSC-MO) y tejido adiposo (MSC-TA) de los propios pacientes, y más recientemente se empezaron a evaluar el uso alogénico de MSC de gelatina de Wharton (MSC-GW) [2].

Las MSC-GW resultan particularmente atractivas para esta aplicación ya que son **altamente clonogénicas**, y tienen un **mayor potencial proliferativo y de migración** que las MSC-MO. Además, las MSC-GW **secretan una mayor cantidad de factores condrogénicos relevantes** [3].

Las MSC se han utilizado en diversos modelos animales de OA que van desde ratones hasta caballos. En los que se ha observado que pueden **prevenir, detener** e incluso **revertir**, en algunos casos, la degradación del cartilago.

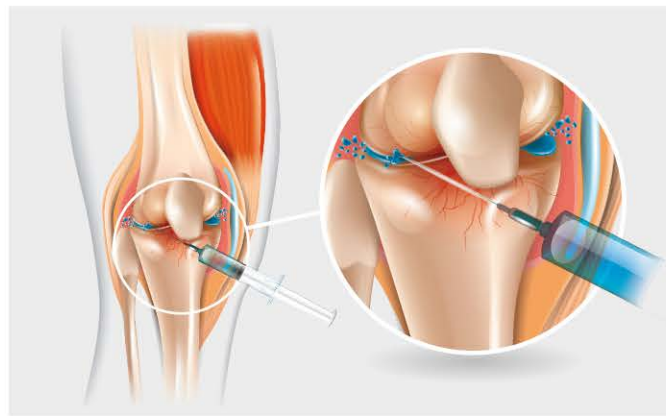
La mayoría de los efectos terapéuticos relacionados al uso de MSC en pacientes con OA son atribuidos a la secreción de mediadores de **efectos antiinflamatorios** y **funciones de protección** del cartilago. Recientemente, se ha reportado que estos factores son secretados por las MSC en vesículas extracelulares que pudieran ser obtenidos al estimular a las MSC *in vitro* [1].

Un artículo publicado en el 2018 en la revista STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE, presenta los resultados de un estudio aleatorizado, controlado, triple ciego, en el que se

compara el uso de MSC-GW contra la aplicación de ácido hialurónico (HA) en pacientes con OA de rodilla. Estos pacientes recibieron 1 o 2 inyecciones intraarticulares de 20x10⁶ de MSC-GW en 3cc de solución salina con plasma AB al 5%, los pacientes del grupo de control recibieron dos inyecciones de 3cc de Durolane. Las inyecciones fueron realizadas por dos ortopedistas ciegos al componente que se inyectó. El seguimiento fue hasta por un año y fue realizado por un tercer cirujano ortopedista ciego a la asignación del tratamiento [3].

Los pacientes que recibieron dos intervenciones con MSC-GW tuvieron una disminución en el dolor estadísticamente significativa tanto en el Índice de Artritis de las universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC) como con la escala Visual Análoga de dolor (VAS). También se observaron mejorías en la función y disminución en el endurecimiento de la articulación por WOMAC. Además, se determinó que el 100% de los pacientes que recibieron dos intervenciones con MSC fueron respondedores, mientras que únicamente el 62% de los pacientes del grupo de control tuvieron algún nivel de respuesta [3].

Un estudio de escalado de dosis de este mismo grupo de la Universidad de los Andes se encuentra en fase de reclutamiento, junto con otros 40 estudios registrados que buscan evaluar el uso de las MSC de diferentes fuentes en pacientes con OA.



Referencias:

1. Cosenza, S., Ruiz, M., Toupet, K. et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. Sci Rep 7, 16214 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15376-8>
2. Freitag, J., Bates, D., Boyd, R. et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review BMC Musculoskelet Disord (2016) 17: 230. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1085-9>
3. Matas, J., Orrego, M., Amenabar, D. et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis: Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial STEM CELLS Translational Medicine (2018) 8:3

Tabla 1. Características basales del paciente

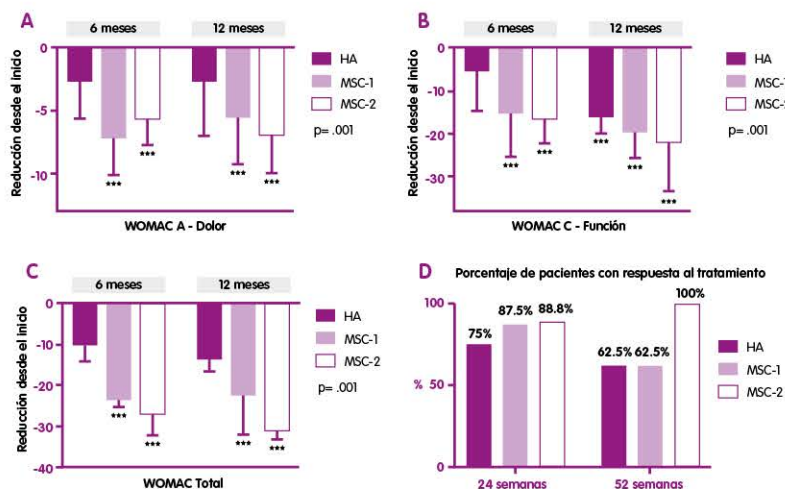
Características	Grupo HA	MSC-GW-1 grupo de dosis única	MSC-GW-2 grupo de dosis repetida	Valor p ajustado
Edad, años	54.8 ± 4.5	56.1 ± 6.8	56.7 ± 4.1	.7
Mujer, n (%)	5 (55)	6 (60)	5 (50)	.99
IMC (kg/m ²)	27.9 ± 3.4	27.6 ± 2.6	27.4 ± 2.6	.99
Grado de Kellgren, n (%)				
II	7 (77)	5 (50)	6 (60)	.87
III	2 (23)	5 (50)	4 (40)	.78
WOMAC, media (SEM)				
Total	28.9 ± 13.3	37.4 ± 12.8	35.6 ± 10.1	.18
A. Dolor (0-20)	7.0 ± 2.7	9.3 ± 3	8.1 ± 2.1	.19
B. Rigidez (0-8)	3.2 ± 1.2	2.9 ± 1.1	2.8 ± 1.2	.21
C. Función (0-68)	18.7 ± 10.9	25.3 ± 8.5	23.8 ± 9.2	.15
VAS 0-100, mm	38.7 ± 19.4	44.8 ± 16.5	39.4 ± 21.4	.57
Dolor de rodilla global				
SF-36				
Escala física	51.3 ± 20.8	46.9 ± 16.5	60 ± 18.4	.18
Escala de dolor	48.4 ± 19.4	48.9 ± 24	57.8 ± 19	.36
WORMS, 0-332 puntos	30.9 ± 25.1	46.1 ± 18.1	40.1 ± 25.7	.21

Los datos se presentan como n (%) o media ± SD.
Abreviaturas: **IMC**, índice de masa corporal; **HA**, ácido hialurónico; **SF-36**, forma corta 36; **MSC-GW**, células estromales mesenquimales derivadas del cordón umbilical; **VAS**, escala visual análoga; **WOMAC**, Índice de Artritis de las universidades Western Ontario y McMaster; **WORMS**, puntuación de resonancia magnética de órgano entero.

Tabla 2. Resultados para dolor, rigidez y escalas funcionales a los 12 meses de seguimiento

Los datos se presentan como media ± SD.
Los valores de **p** en negrita son estadísticamente significativos.
Valor de ***p** del análisis unidireccional de Kruskal-Wallis de variación por rangos.
Valor de **p** de comparación múltiple de rangos medios.
Abreviaturas: **HA**, ácido hialurónico; **MSC**, células estromales mesenquimales; **VAS**, escala visual análoga; **WOMAC**, Índice de Artritis de las universidades Western Ontario y McMaster.

Resultados a los 12 meses	Grupo HA	Grupo MSC-1	Grupo MSC-2	Diferencia entre tratamientos ^a	Comparación múltiple ^b
WOMAC					
Total	15.2 ± 11	14.9 ± 12.7	4.2 ± 3.9	.04	HA vs. MSC-2 .05
A. Dolor (0-20)	4.3 ± 3.5	3.7 ± 2.6	1.1 ± 1.3	.04	HA vs. MSC-2 .04
B. Rigidez (0-8)	1.7 ± 1.4	1.7 ± 2.1	0.6 ± 0.8	.14	
C. Función (0-68)	9.2 ± 9.4	9.5 ± 7.4	2.6 ± 2.3	.08	
VAS 0-100, mm	22.1 ± 9.8	13.3 ± 8.4	2.4 ± 2.1	.02	HA vs. MSC-2 .03



Resultados de eficacia.
(A - C): Comparación con la línea de base en cada grupo.
(A): subescala de dolor WOMAC-A.
(B): subescala de función WOMAC-C.
(C): WOMAC total.
(D): Criterios del índice de respuesta OMERACT-OARSI.
Abreviaturas: **HA**, ácido hialurónico; **MSC**, células estromales mesenquimales; **WOMAC**, Índice de Artritis de las universidades Western Ontario y McMaster.

Imágenes modificadas de Matas, et al, 2018