



## P163 - ENSAYO CLÍNICO EN FASE I: EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA INFUSIÓN INTRAVENOSA DE CÉLULAS MESENQUIMALES DE MÉDULA ÓSEA AUTÓLOGAS FUCOSILADAS EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA CON FRACTURA DE BAJO IMPACTO. ANÁLISIS A LOS 3 AÑOS

P.V. Castillo Dayer<sup>1</sup>, J.E. Ruiz Sara<sup>1</sup>, N. Lozano Rivas<sup>1</sup>, L.F. Linares<sup>1</sup>, A.M. García Hernández<sup>2</sup>, C. Marras Fernández Cid<sup>1</sup>, M.C. Alguero<sup>2</sup>, F. Iniesta Martínez<sup>2</sup>, D. Sánchez Salinas<sup>2</sup>, M.D. López Lucas<sup>2</sup>, M. Rodríguez Valiente<sup>2</sup>, V. Cabañas<sup>2</sup>, D. García Bernal<sup>2</sup>, M.M. Molina<sup>2</sup>, S. López<sup>2</sup>, F. Ramírez Tovar<sup>2</sup>, B. García<sup>2</sup>, M. Espinosa<sup>5</sup>, J. Zamarro<sup>5</sup>, J.A. Olmo Fernández Delgado<sup>6</sup>, F. Ruiz Espejo<sup>7</sup>, E. Doménech<sup>8</sup>, M.D. Morales Cano<sup>8</sup>, F. Guzmán Aroca<sup>8</sup>, J. Becerra Ratiá<sup>9</sup>, P.M. Arrabal García<sup>9</sup>, J.L. Peris<sup>11</sup>, I. López Exposito<sup>10</sup>, J.A. Bafalliu<sup>10</sup>, G. Soler<sup>10</sup>, A. Vera<sup>10</sup>, M. Blanquer<sup>2</sup>, J.M. Moraleda<sup>2</sup> y R. Sackstein<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>2</sup>Unidad de Terapia Celular y Trasplante Hematopoyético. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia. <sup>3</sup>Programa de Excelencia en Glicociencia. Harvard Medical School. Universidad de Harvard. Boston (EEUU). <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>5</sup>Servicio de Neurorradiología Intervencionista; <sup>6</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación; <sup>7</sup>Servicio de Análisis Químico; <sup>8</sup>Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>9</sup>BIONAND. Universidad de Málaga. IBIMA. Ciber-bbn. <sup>10</sup>Sección de Citogenética. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>11</sup>Instituto de Biomecánica de Valencia.

### Resumen

**Introducción:** La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea sistémica producida por la disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que conlleva un aumento del riesgo de fracturas, asociado a una gran morbimortalidad para los pacientes. Varios estudios, han mostrado la potencial efectividad de las células mesenquimales de médula ósea (BM-MSCs) en el tratamiento de la osteoporosis en modelos animales, sugiriendo su potencial aplicación en el tratamiento de esta enfermedad. Este estudio ayuda a determinar si la terapia sistémica mediante la infusión intravenosa de BM-MSCs autólogas fucosiladas en pacientes con OP establecida es viable y segura.

**Métodos:** Ensayo clínico (EC) fase I, prospectivo, unicéntrico, abierto, no aleatorizado. Se reclutaron diez mujeres con OP con presencia de fracturas vertebrales. Todas recibieron una infusión intravenosa de BM-MSC autólogas fucosiladas, las cuatro primeras con una dosis de  $2 \times 10^6$  cel/kg y las seis restantes con una dosis de  $5 \times 10^6$  cel/kg administradas en dos dosis separadas el mismo día. Se evaluó la aparición de eventos adversos (EA) y la aparición de nuevas fracturas en los primeros 24 meses tras la infusión. Como medidas de desenlace secundarias, se obtuvieron datos de eficacia como la disminución del dolor mediante la escala analógica visual (EVA), capacidad funcional (índice discapacidad de Oswestry y Test EuroQoL-5D), marcadores del remodelado óseo, densidad mineral ósea (DMO) y estructura-volumen de hueso trabecular mediante QTC.

**Resultados:** Actualmente, todas las pacientes han cumplido 12 meses de seguimiento, habiendo

completado la mitad el seguimiento completo durante 24 meses. Se reportaron dos EA graves que precisaron ingreso hospitalario (dolor torácico atípico y cuadro de pseudoobstrucción intestinal), que no se consideraron relacionados con el procedimiento del estudio. Una paciente presentó una fractura vertebral en los 2 meses posteriores de la infusión de BM-MSCs. El EA más frecuente fue el dolor en el lugar de punción de la médula ósea a nivel de cresta iliaca, sin aparecer otros EA secundarios relacionados directamente con la infusión de BM-MSCs. Clínicamente, el dolor, medido por EVA, disminuyó en el primer mes, manteniéndose sin diferencias significativas en los meses posteriores (tabla 1) y se apreció una ligera mejoría en la capacidad funcional. Los marcadores del remodelado óseo y la densitometria, no alcanzaron diferencias significativas a lo largo del estudio. Se observó una mejoría en el volumen de hueso trabecular mediante QTC, siendo a los 12 meses de  $5,79 \pm 0,99$ , superiores a los baseles de  $5,09 \pm 1,17$  indicando una mejoría de los parámetros de calidad ósea (tabla 2).

Tabla 1

	Pte 1	Pte 2	Pte 3	Pte 4	Pte 5	Pte 6	Pte 7	Pte 8	Pte 9	Pte 10
Basal	8	8	6	8	5	8	6	4	9	8
1 día	2	5	0	8	5	7	0	1	7	7
7 días	2	4,5	5	7	5	7	5	2	7	7
15 días	2	7	2	7	5	7	5	2	7	7
30 días	3	3	0	7	5	6	3	2	7	5
60 días	3	4	1	7,5	10	9	6	2	4	
120 días	7,5	3	1	1	9	8	6			
180 días	0	8	8	7	7	8	5			
270 días	2	6	3	7	8					
360 días	0	8	1	7						
540 días	0	8								

Tabla 2

	Pte 1	Pte 2	Pte 3	Pte 4	Pte 5	Pte 6	Pte 7	Pte 8	Pte 9	Pte 10
Basal	4,81	3,59	4,89	6,27	4,73	4,42	6,59	Pdte	Pdte	Pdte
120 días	5,74	4,39	5,03	-	5,39	5,57	7,14	Pdte	Pdte	Pdte
360 días	4,75	6,1	6,64	5,68	5,86	-	-	Pdte	Pdte	Pdte

**Conclusiones:** Estos datos preliminares tras completar todas las pacientes un año de seguimiento muestran que la administración de BM-MSCs (tanto a una dosis de  $2 \times 10^6$  cel/kg como de  $5 \times 10^6$  cel/kg) fue bien tolerada, sin haberse observado ninguna reacción adversa aguda. Aparecieron dos eventos adversos considerados graves que precisaron ingreso hospitalario, que no fueron relacionados con el tratamiento administrado. La mayor parte de los acontecimientos adversos no graves relacionados directamente con la administración de BM-MSCs fueron secundarios a los propios de la realización de una biopsia de médula ósea. Únicamente se observaron nuevas fracturas en una de las 10 pacientes incluidas en el EC.

Código EUDRACT: 2012-005814-20.