



RC022 - Evaluación de la seguridad y evolución de articulaciones artrósicas tras la administración de células mesenquimales estromales heterólogas en un modelo animal

P.C. Sánchez Pedreira¹, Á. Vela-Anero^{3,4}, N. Otero Queijas⁴, A. Somaza Serantes⁴, M. Lorenzo Toja⁴, T. Hermida-Gómez^{1,2,3} y F.J. Blanco¹

¹Unidad de Medicina Regenerativa. Grupo de Investigación en Reumatología (GIR). Agrupación estratégica CICA-INIBIC. A Coruña. ²CIBER-BBN. Madrid. ³Integral Vetter Medicina Veterinaria Integrativa. A Coruña. ⁴Hospital Veterinario Cuatro de Octubre. A Coruña.

Resumen

Introducción: Una de las principales consecuencias de la artrosis (OA) es la pérdida de cartílago. Actualmente no existe cura para la OA, por lo que sigue siendo objeto de muchas investigaciones. Las células mesenquimales estromales de origen heterólogo (CMEH) se han visto como una posible solución. Existen diferentes estudios que las utilizan para regenerar el cartílago dañado. También se ha visto que tienen efectos antiinflamatorios. Los objetivos de este trabajo son: 1. Estudiar la seguridad de una inyección de CMEH derivadas de tejido adiposo (aCMEH) de perros sanos en articulaciones de perros con OA; 2. Observar la evolución de la funcionalidad y el rango de movilidad articular a los 6 meses.

Métodos: Las aCMEH obtenidas (n = 10) fueron caracterizadas fenotípicamente por citometría de flujo, incluyendo el marcador del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II). De éstas, se seleccionaron 5 con mejor morfología y crecimiento, para la inyección intraarticular. Los perros infiltrados (n = 7) se seleccionaron siguiendo una serie de criterios de inclusión/exclusión (tabla 1). Las aCMEH se inyectaron en 11 articulaciones a razón de 1 millón de células/kilogramo de peso del animal. Antes de la infiltración se realizó la valoración de las articulaciones (visita basal, VB), así como signos vitales, y dolor del animal por parte de sus dueños (Escala de Visual Analógica, EVA) (tabla 2). Una semana después (V1) de la inyección se valoró la inflamación de la zona inyectada y se recogió información cedida por los dueños (tabla 2). A los 6 meses tras el tratamiento (V2), se valoró la funcionalidad y rango de movimiento articular, así como la atrofia muscular. Se recogieron también datos de cambio en el comportamiento y dolor observados por los dueños (tabla 2).

Resultados: Todas las células fueron negativas para el marcador del MHC-II ($0,45 \pm 0,32$). Los signos vitales no variaron entre la VB y la V1. Ningún perro sufrió inflamación severa de la articulación. Uno de ellos tuvo molestias en el movimiento que implicaba una mayor carga de las extremidades posteriores durante dos días, pero al tercer día realizaba este movimiento sin dificultad. Otro perro sufrió una leve inflamación que se solventó a los dos días. Los demás animales no sufrieron ningún efecto adverso tras la infiltración intraarticular. En la V1 ninguno de los animales presentaba inflamación de la articulación. La evaluación de dolor por parte de los dueños (tabla 2) indicó que todos los perros presentaban menor dolor o se mantenía estable con respecto a

la VB, lo cual nos indicó que después de la infiltración los animales no sufrieron aumento de dolor. Según los datos recogidos en la V2, observamos que en la funcionalidad de la articulación hay una tendencia a la mejora, incluso en uno de los ítems muestra diferencias significativas con respecto a la VB (tabla 3). En cuanto al rango de movimiento articular y atrofia muscular no existen diferencias ni tendencias a la mejora en el conjunto de los datos. La información cedida por los dueños nos indica una tendencia a la disminución del dolor.

Tabla 1. Criterios de inclusión/exclusión de los perros en el estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Consentimiento informado firmado	Presencia de una hemorragia intensa o trastorno trombótico
Artrosis diagnosticada	Haber sido transfundido en alguna ocasión
Mayor de 12 meses de edad	Tratamiento antineoplásico en los 2 años anteriores a la entrada en el estudio
En tratamiento ambulatorio	Neoplasia maligna pasada o actual
Si tratado con AINES, dosis estable desde 1 semana antes de la selección hasta que haya completado la visita del primer mes de estudio	Corticosteroides en un plazo de 4 semanas antes de la entrada en el estudio (intraarticulares, intramusculares o intravenosos)
Si es hembra, no cruzarse durante el periodo de estudio	Enfermedad infecciosa crónica o activa en curso que requiera un tratamiento sistémico
No subir más de un 15% de su peso durante el estudio	Proceso médico no controlado concomitante de importancia
Consentimiento por parte del propietario para realizar radiografías	Positividad conocida para Leishmania
Mantenimiento del ritmo de vida	Cualquier vacuna (de microorganismos vivos, atenuados o muertos) en las 8 semanas anteriores al momento basal

Tabla 2. Datos aportados por los dueños en la visita basal (VB) y una semana después de la infiltración (V1) del dolor. Información sobre inflamación y medicación concomitante en los siguientes 7 días tras el tratamiento

Pacientes	Datos ofrecidos por los dueños		EVA	
	Articulaciones infiltradas	Medicación concomitante	VB	V1
P01	Sin inflamación, sin signos de rechazo	Antiinflamatorios 3 días	7	4
P02	Sin inflamación, sin signos de rechazo	No	2	0
P03	Sin inflamación, sin signos de rechazo	Antiinflamatorios 3 días	7	5
P04	Leve inflamación, sin signos de rechazo	No	5	5
P05	Sin inflamación, sin signos de rechazo	Antiinflamatorios 2 días	6	4
P06	Sin inflamación, sin signos de rechazo	No	7	6
P07	Sin inflamación, dificultad para apoyar carga en las extremidades posteriores un par de días	No	3	4

Tabla 3. Comparación de la funcionalidad, movilidad y atrofia muscular entre la visita basal (VB) y la visita 6 meses después (V2). Los números de las columnas "Visitas" equivale al número de articulaciones en ese estado.

Variables	Posibles respuestas	Visitas		t-Student (p-valor)	n
		VB	V2		

		Normal	3	7			
	Cambios en los apoyos en la estación	Desplaza carga	8	4	0,095	11	
		Apoya solo dedos	0	0			
		No apoya	0	0			
	Cambios de postura al levantarse	Correctamente	1	6	0,024 *	11	
		Modifica posición	10	5			
		Dificultad al levantarse	0	0			
Funcionalidad	Cojera en frío	No se levanta	0	0	0,062	11	
		No cojea	1	2			
		Cojera leve	6	9			
	Cojera en caliente	Cojera intensa	4	0	0,106	11	
		No apoya	0	0			
		No cojea	1	3			
	Rango de movimiento articular	Movilización articular manual pasiva	Cojera leve	8	8	0,400	11
			Cojera intensa	2	0		
			No apoya	0	0		
		Limitación flexión	Sin dolor	0	0	0,750	11
Dolor leve			3	5			
Dolor elevado	8		6				
Dolor inhabilitante	0		0				
Limitación extensión	Flexión total	9	8	0,749	11		
	Ligera limitación	1	2				
	Limitación grave	1	1				
	Extensión total	0	3				
Atrofia	Atrofia muscular	Ligera limitación	9	4	1	11	
		Limitación grave	2	4			
		Sin atrofia	2	1			
		Atrofia leve	8	10			
		Atrofia grave	1	0			

*Significación estadística establecida en $P \leq 0,05$

Conclusiones: La administración de aCMEH no provoca efectos adversos, rechazo, infecciones ni complicaciones, más allá de una posible leve inflamación de la zona tratada. Se observa una mejora en la funcionalidad de la articulación, siendo significativo los cambios de postura al levantarse, lo cual nos indica que estas células parecen tener, al menos, un efecto antiinflamatorio en la articulación artrósica.