



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



## Revisión

# Tratamiento de la artrosis de rodilla con células mesenquimales estromales expandidas: revisión sistemática de la literatura

Paloma Álvarez Hernández y José de la Mata Llord\*

Instituto de Salud Osteoarticular ARI, Madrid, España



## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2020

Aceptado el 15 de octubre de 2020

On-line el 10 de diciembre de 2020

### Palabras clave:

Células mesenquimales estromales

Células madre

Artrosis de rodilla

Tratamiento intra-articular

Revisión sistemática

## R E S U M E N

**Objetivo:** Analizar la eficacia y la seguridad de los implantes de células mesenquimales estromales expandidas (MSCs, por sus siglas en inglés) en la artrosis de rodilla.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y Cochrane Library hasta febrero del 2018. Inclusión: artrosis de rodilla (II-IV Kellgren); inyección intra-articular de MSCs; ensayos controlados aleatorizados (ECA) y ensayos clínicos cuasi-experimentales (ECC)  $\geq 6$  meses y  $N \geq 10$ .

**Resultados:** De 252 artículos identificados, se incluyeron 3 ECA y 6 ECC ( $N = 169$ ). El 60% de los pacientes mejoraron clínicamente y el 50% estructuralmente hasta 2 años después del implante. El beneficio máximo se alcanzó al año con dosis  $\geq 40 \times 10^6$  MSCs. La intervención fue bien tolerada, igualmente segura en implantes alogénicos y autólogos.

**Conclusiones:** Las MSCs intra-articulares son seguras. La baja calidad de la evidencia analizada no admite conclusiones sobre la eficacia, pero prueba un fundamento para su uso en la artrosis como modificador de síntoma y de estructura que debe ser constatado en ensayos de alta calidad.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Expanded Mesenchymal Stromal Cells in Knee Osteoarthritis: A Systematic Literature Review

### A B S T R A C T

**Objective:** To analyse the efficacy and safety of intra-articular injection of expanded Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) in knee osteoarthritis.

**Methods:** Systematic Literature Review. A pre-defined search strategy was run in Medline, Embase and Cochrane Library until February 2018. Inclusion criteria: knee osteoarthritis (grades II-IV Kellgren-Lawrence); intra-articular injection of MSCs (without surgical co-treatments); Randomized Controlled Trials (RCTs) or Quasi-experimental Clinical Trials (QCTs)  $N \geq 10$  and  $\geq 6$  months of follow-up were included. Evidence was assigned according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

**Results:** The search identified 252 articles. Nine proof-of-concept trials (3 RCTs, 6 QCTs) were included ( $N = 169$ ). Evidence showed clinical improvement in 60% of patients. Structural benefit was reported in half of patients. Clinical benefit was observed from the 3<sup>rd</sup> month and structural improvement from the 6<sup>th</sup>. All studies reported maximum clinical and structural benefit a year following the implant. This benefit was sustained for up to 24 months. Studies with doses  $\geq 40 \times 10^6$  showed more consistent clinical and structural benefits than those with lower doses. No systemic adverse reactions were reported. The most common adverse effect was pain and/or inflammation in the puncture area (13-53%). The use of donor cells was as safe as autologous implants.

### Keywords:

Mesenchymal stromal cells

Knee osteoarthritis

Intra-articular treatment

Systematic literature review

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [drdelamata@institutoari.com](mailto:drdelamata@institutoari.com) (J. de la Mata Llord).

**Conclusions:** Intra-articular implants of MSCs seem to be safe with no serious adverse effects. Low-quality evidence precludes conclusions regarding efficacy in this review. However, the clinical and structural benefits observed provide a rationale for using expanded MSCs implants in osteoarthritis patients. High-quality evidence trials are needed to further determine best protocols to maximize clinical and structural improvement.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

Las terapias celulares avanzadas constituyen uno de los campos de mayor actualidad en el tratamiento de la artrosis. Son tratamientos aparentemente seguros que, eventualmente, cumplen la doble condición de modificar el síntoma y la estructura. El mayor protagonismo lo ostentan las células progenitoras adultas, ya que tienen mayor plasticidad biológica que las células adultas diferenciadas (condrocitos) y son más seguras que las células progenitoras embrionarias. Las células mesenquimales estromales (Mesenchymal Stromal Cells [MSCs], por sus siglas en inglés) son células progenitoras adultas derivadas del mesodermo embrionario con marcada capacidad de autorrenovación que, dependiendo del microambiente en el que se encuentren, pueden diferenciarse a células adultas de distintos linajes mesenquimales (condrocito, osteoblasto, adipocito, miocito y tenocito)<sup>1</sup>. Esta doble condición (autorrenovación y diferenciación) las hace extraordinariamente atractivas para estrategias regenerativas de tejidos mesenquimales, como cartílago o hueso<sup>2</sup>. En modelos animales de artrosis las MSCs han demostrado, de manera reproducible, una marcada capacidad para reparar el daño condral, detener la progresión y mejorar la sintomatología<sup>3</sup>. Sin embargo, las experiencias clínicas con MSCs no han sido capaces de reproducir estas bondades, ofreciendo un panorama de resultados contrapuestos y poco consistentes<sup>4,5</sup>. Parte de esta discrepancia puede explicarse por la notable confusión terminológica que rodea al tratamiento con *células madre*. Lejos de ser una única terapia, comprende varios tratamientos celulares muy distintos entre sí<sup>6</sup>. Los más utilizados en la práctica clínica se caracterizan por una mínima manipulación tisular, marcada heterogeneidad celular, gran riqueza de factores de crecimiento y, sobre todo, una proporción marginal de MSCs<sup>7,8</sup>. En estos tratamientos, resulta altamente complicado discriminar el papel terapéutico de las MSCs debido a la gran cantidad de agentes terapéuticos (potencialmente) implicados.

Con el objetivo de determinar la eficacia y la seguridad de las MSCs en la artrosis, hemos realizado una revisión sistemática de la literatura (RSL) que evalúa el tratamiento de rodillas artrósicas con implantes intra-articulares de MSCs expandidas, sin el concurso de andamiajes ni co-tratamientos quirúrgicos.

## Material y métodos

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sensible en Medline, Cochrane Library y Embase (hasta febrero de 2018) diseñada por un documentalista experto (MA), utilizando términos Mesh y texto libre en inglés y español (tabla 1). Al objeto de identificar publicaciones relevantes que pudieran haber pasado inadvertidas, la búsqueda electrónica se complementó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios seleccionados.

### Selección de estudios

La selección de estudios fue realizada conjuntamente por 2 revisores (PA) y (JM) en 2 fases: 1) selección por títulos y resúmenes; 2) recopilación del texto completo de las referencias seleccionadas. Dichas referencias fueron analizadas atendiendo a criterios de inclusión previamente establecidos: pacientes adultos ( $N \geq 10$ ), con artrosis de rodilla moderada-severa (grado II-IV Kellgren-Lawrence), tratados con al menos una inyección intra-articular de MSCs (según criterios fenotípicos de la ISCT)<sup>9</sup> y seguidos durante un mínimo de 6 meses. Se consideraron para inclusión exclusivamente estudios de nivel I: metaanálisis, revisiones sistemáticas de estudios prospectivos, ensayos clínicos aleatorizados con grupo control (ensayos controlados aleatorizados [ECA]) y sin grupo control (ensayos clínicos cuasi-experimentales [ECC]). Se excluyeron: estudios observacionales e intervenciones intra-articulares con poblaciones celulares que no cumplieran criterios ISCT. Igualmente, fueron excluidos aquellos ensayos en los que el tratamiento fuese administrado junto a co-intervenciones con andamiajes o procedimientos quirúrgicos.

### Recogida de datos y evaluación de calidad

La recogida de datos de las publicaciones seleccionadas fue llevada a cabo por uno de los revisores (PA) mediante el uso de plantillas específicas prediseñadas. En caso de duda para inclusión de un estudio, se realizó una segunda lectura crítica por el segundo revisor (JM). La inclusión final se determinó por consenso. Los datos finales recogidos en las plantillas se utilizaron para la elaboración de la tabla final de síntesis de la evidencia.

La calidad de la evidencia se asignó según la escala del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>10</sup>. El método SIGN pone particular énfasis en el análisis cuantitativo que aportan las RSL y otorga además importancia a la reducción del error sistemático o sesgo.

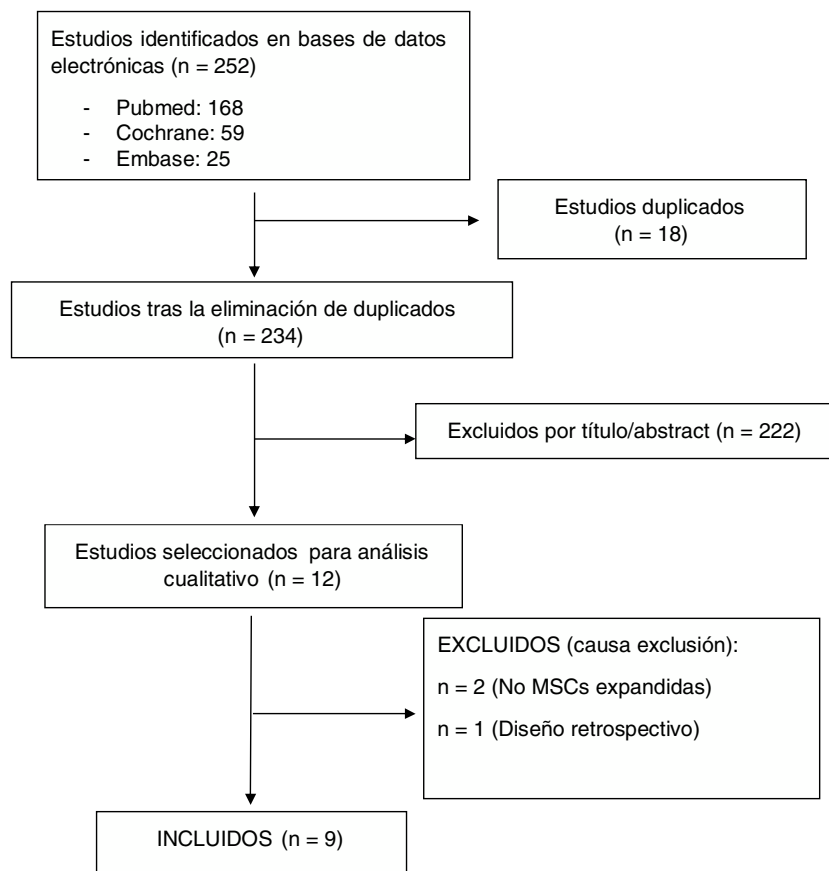
## Resultados

### Descripción de los estudios

La búsqueda electrónica identificó 252 referencias (se descartaron 18 duplicados). Tras la lectura del título y del resumen se excluyeron 222 estudios. Doce artículos relevantes fueron seleccionados para lectura crítica (fig. 1). Nueve cumplieron los criterios de inclusión<sup>11-19</sup> y 3 fueron excluidos (2 realizados con implantes celulares que no cumplían criterios ISCT<sup>20,21</sup> y un estudio observacional<sup>22</sup>). El cuerpo de la evidencia lo constituyeron 9 ensayos clínicos en los que se trataron con MSCs a 169 pacientes (61,8% mujeres y 38,1% varones). Todos los ensayos clínicos fueron *prueba de concepto* (Fase I-II), 3 ECA controlados con ácido hialurónico (AH)<sup>12,14,19</sup> y 6 ECC<sup>11,13,15-18</sup>. Ningún ensayo clínico de eficacia (Fase III) cumplió los criterios de inclusión. Ciento quince pacientes fueron tratados con MSCs obtenidas de médula ósea<sup>11,12,14,15,17,19</sup> y 54 con MSCs procedentes de tejido adiposo<sup>13,16,18</sup>. Dos estudios emplearon más de una dosis de MSCs<sup>11,18</sup> y 2 utilizaron implan-

**Tabla 1**  
Estrategia de búsqueda

<p><b>Pubmed</b> Resultados de búsqueda: 168                  ("Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) AND (((((((("Stromal Cells"[Mesh]) OR "Multipotent Stem Cells"[Mesh]) OR "Mesenchymal Stromal Cells"[Mesh]) OR "Stem Cells"[Mesh]) OR "Fetal Stem Cells"[Mesh]) OR "Pluripotent Stem Cells"[Mesh]) OR "Embryonic Stem Cells"[Mesh]) OR "Induced Pluripotent Stem Cells"[Mesh])) OR ((("Stromal Cells"[Title/Abstract] OR "Multipotent Stem Cells"[Title/Abstract] OR "Mesenchymal Cells"[Title/Abstract] OR "stem cell"[Title/Abstract] OR "embryonic"[Title/Abstract] OR "Induced Pluripotent Stem Cells" OR))) OR ((("Progenitor Cell* Mesenchymal"[Title/Abstract] OR "Mother Cell*"[Title/Abstract] OR "Colony-Forming Unit*"[Title/Abstract] OR "IPS Cell*"[Title/Abstract]))).</p> <p>Filtros: Español, inglés, humanos.</p> <p><b>Embase</b> Resultados de búsqueda: 25                  (knee NEAR/3 osteoarthritis) AND (('stromal cell'/de OR'multipotent stem cell'/de OR'stem cell'/de OR'fetal stem cell'/de OR'pluripotent stem cell'/de OR'embryonic stem cell'/de OR'induced pluripotent stem cell') OR ('progenitor cell mesenchymal' OR'mother cell' OR'colony forming unit')) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim.</p> <p>Filtros: Español, inglés, humanos.</p> <p><b>Cochrane</b> Resultados de búsqueda: 59                  [mh "Osteoarthritis Knee"] OR (knee near/3 osteoarthritis) AND ([mh "Stromal Cells"] or [mh "Multipotent Stem Cells"] or [mh "Mesenchymal Stromal Cells"] or [mh "Stem Cells"] or [mh "Fetal Stem Cells"] or [mh "Pluripotent Stem Cells"] or [mh "Embryonic Stem Cells"] or [mh "Induced Pluripotent Stem Cells"] OR ("Stromal Cells" or "Multipotent Stem Cells" or "Mesenchymal Cells" or "stem cell" or "embryonic" or "Induced Pluripotent Stem Cells") OR ('stromal cells' or'multipotent stem cells' or'mesenchymal cells' or'stem cell' or'embryonic' or'induced pluripotent stem cells') OR ('progenitor cell mesenchymal' or'mother cell' or'colony forming unit')).</p> <p>Filtros: español, inglés, humanos.</p>
--



**Figura 1.** Diagrama de flujo.

tes de MSCs alogénicas<sup>12,19</sup>. Los tiempos de seguimiento oscilaron entre los 6 y 24 meses. La calidad de la evidencia asignada fue la más baja de las contempladas en la escala SIGN para ensayos clínicos (SIGN 1–), debido al escaso tamaño muestral de los estudios y a que la mayoría de los ensayos no tuvieron grupo control (tabla 2).

**Resultados de eficacia**

La eficacia del tratamiento intraarticular con MSCs fue evaluada clínica y estructuralmente.

**Eficacia clínica**

Dos estudios controlados reportaron mejoría significativa respecto al ácido hialurónico<sup>14,19</sup>. Lamo-Espinosa et al.<sup>14</sup> encontraron una mejoría analgésica (VAS) con todas las dosis empleadas. Esta mejoría fue progresiva desde el tercer mes hasta alcanzar su máximo al año. La mejoría del WOMAC solo se observó en los pacientes tratados con dosis altas y fue más tardía (un año)(tabla 2). En el otro ECA, la magnitud de la mejoría analgésica y funcional fue mayor que la del AH desde los 6 m y, también, alcanzó su máximo al año<sup>19</sup>. El tercer ECA incluido se ajustó a la misma curva temporal con respuesta máxima al año, pero sin diferencias significativas respecto al AH<sup>12</sup>.

**Tabla 2**  
Síntesis de la evidencia

Autor, año de publicación (referencia)	Tipo de estudio y seguimiento	Población (N.º, porcentaje de mujeres, edad media, elegibilidad)	Intervención	Medidas de desenlace	Resultados	Calidad SIGN
Gupta et al., 2016 <sup>12</sup>	ECA 12 m	N = 60 50% 56 ± 6 años Kellgren II-III; Dolor que requiere AINE	MSCs MO alogénicas (Stempeucel®)  25 × 10 <sup>6</sup> (2 ml) + AH n = 10; PI + AH n = 5 50 × 10 <sup>6</sup> (2 ml) + AH n = 10; PI + AH n = 5 75 × 10 <sup>6</sup> (4 ml) + AH n = 10; PI + AH n = 5 150 × 10 <sup>6</sup> (4 ml) + AH n = 10; PI + AH n = 5 AH = Hyalgan® 2 ml MSCs MO autólogas	Seguridad: EF, EKG, hemograma, VSG, BQ a 1, 12, 24 y 48 s Eficacia: VAS, WOMAC, ICOAP a 1, 12, 24 y 48 s Estructural: RMN (0, 24 y 48 s); RX (0, 12, 24 s)	Seguridad: seguro a 12 m. El 16% molestias pospunción. Un ingreso por derrame sinovial Eficacia: No mejoría Estructural: No mejoría	Calidad 1– Comentarios: muestra escasa en grupos asimétricos. Escaso poder discriminativo. Corto seguimiento para eficacia estructural; intervención heterogénea
Lamo-Espinosa et al., 2016 <sup>14</sup>	ECA 12 m	N = 30 37% 61,3 ± 5 años Kellgren II-IV; VAS ≥ 2,5; IMC 20-35	Dosis baja: 10 × 10 <sup>6</sup> (1,5 ml) + AH n = 10 Dosis alta: 150 × 10 <sup>6</sup> (3,5 ml) + AH n = 10 Control: AH n = 10 AH = Hyalane® 4 ml	Seguridad: EF, hemograma, BQ Eficacia: VAS, WOMAC 0, 3, 6, 12 m «Respondedores WOMAC» = ↓ 20% 2 ítems y > ↓ 10 puntos escala total Estructural: RMN y RX (0, 6 y 12 m)	Seguridad: seguro a 12 m. El 13% molestias pospunción Eficacia: ↓ VAS desde 3 m, máxima a 12 m. No diferencias entre grupos; «Respondedores WOMAC» con dosis altas a 12 m Estructural: mejoría a 12 meses solo dosis altas (4 puntos WOMMS)	Calidad 1– Comentarios: muestra escasa; no enmascaramiento; grupos heterogéneos; Escaso poder discriminativo. Corto seguimiento para eficacia estructural
Vega et al., 2015 <sup>19</sup>	ECA 12 m	N = 30 57% 57 ± 9 años Kellgren II-IV; Dolor crónico refractario ≥ 6 m	MSCs MO alogénicas  MSCs: 40 × 10 <sup>6</sup> (1,5 ml) n = 15 Control: AH (Durolane® 3 ml) n = 15 Fuente MSCs: 3 donantes sanos de la muestra	Seguridad: EF, hemograma, BQ Eficacia: VAS, WOMAC, Lequesme (0, 3, 6, 12 m) Estructural: RMN (0, 6 y 12 m)	Seguridad: seguro a 12 m. 53% molestias pospunción Eficacia clínica: mejoría significativa VAS, WOMAC, Lequesme desde 6 m Estructural: mejoría a 12 meses de PCI	Calidad 1– Comentarios: muestra escasa; no enmascaramiento; escaso poder discriminativo. Corto seguimiento para eficacia estructural
Jo et al., 2017 <sup>13</sup>	ECC 6 m	N = 18 83% 61 ± 6 años Kellgren III-IV; VAS 4 ≥ 4 m	MSCs TA autólogas  Dosis baja: 10 × 10 <sup>6</sup> (3 ml) (n = 3) Dosis media: 50 × 10 <sup>6</sup> (3 ml) (n = 3) Dosis alta: 100 × 10 <sup>6</sup> (3 ml) (n = 12)	Seguridad: EF, hemograma, BQ Eficacia: VAS, WOMAC, KSS, KOOS 0, 1, 2, 3, 6, 12, 24 m Estructural: RMN (3, 6 y 24 m)	Seguridad: seguro a 24 m Eficacia clínica: mejoría significativa solo con dosis altas: VAS, WOMAC, KOOS y KSS (máxima a 12 m) Estructural: mejoría con dosis altas a 6 m de interlinea, ↓ defectos condrales y ↑ volumen cartílagos. Luego <i>plateau</i>	Calidad 1– Comentarios: muestra escasa; pérdida de datos; no control; datos seguridad incompletos; sesgo artroscopia
Pers et al., 2016 <sup>16</sup>	ECC 6 m	N = 18 56% 64 ± 8 años Kellgren III-IV; Dolor crónico ≥ 12 m	MSCs TA autólogas (procedentes FEV)  Dosis baja: 2 × 10 <sup>6</sup> (5 ml) (n = 6) Dosis media: 10 × 10 <sup>6</sup> (5 ml) (n = 6) Dosis alta: 50 × 10 <sup>6</sup> (5 ml) (n = 6)	Seguridad: EF, hemograma, BQ Eficacia: VAS, WOMAC, PGA, SAS, SF-36, KOOS 0, 1 s, 3 m, 6 m «Respondedor» = ↓ 20% VAS y WOMAC Estructural: RMN (0, 4 m)	Seguridad: seguro 22% molestias pospunción Eficacia clínica: mejoría significativa desde 1.ª solo con dosis bajas: VAS, WOMAC, KOOS y respondedores (máxima a 3 m) Estructural: mejoría no concluyente	Calidad 1– Comentarios: muestra escasa; pérdida de datos; no control; grupos heterogéneos; resultados RMN incompletos
Song et al., 2016 <sup>18</sup>	ECC 24 m	N = 18 78% 55 ± 10 años Kellgren II-III; VAS ≥ 4 > 4 m	MSCs TA autólogas  FASE I (2 dosis separadas 3 s) Dosis baja: 10 × 10 <sup>6</sup> (3 ml) (n = 6) Dosis media: 20 × 10 <sup>6</sup> (3 ml) (n = 6) Dosis alta: 50 × 10 <sup>6</sup> (3 ml) (n = 6) FASE IIa (dosis adicional 50 × 10 <sup>6</sup> al año)	Seguridad: EF, EKG, hemograma, VSG, BQ cada 2 s × 12 m Eficacia: WOMAC, NRS-11, SF-36 (0, 12, 24, 48, 72, 96 s) Estructural: RMN (0, 12, 24, 48, 72, 96 s)	Seguridad: seguro 44% molestias pospunción Eficacia clínica: consistente solo con dosis altas. NRS-11 mejora desde 3-24 m; WOMAC desde 6 a 12 m, luego meseta Estructural: incremento grosor de cartílago mayor con dosis altas	Calidad 1– Comentarios: potencial beneficio multidosis; muestra escasa; no control; resultados sesgados para eficacia; grupos heterogéneos; metodología confusa

Tabla 2 (continuación)

Autor, año de publicación (referencia)	Tipo de estudio y seguimiento	Población (N.º, porcentaje de mujeres, edad media, elegibilidad)	Intervención	Medidas de desenlace	Resultados	Calidad SIGN
Al-Najar et al., 2017 <sup>11</sup>	ECC 24 m	N = 13 78% 50 ± 10 años Kellgren II-III; Dolor crónico ≥ 6 m	MSCs MO autólogas  Dos dosis 30,5 × 10 <sup>6</sup> (5 ml) separadas 4 s	Seguridad: EF (1, 2, 4, 12 s y luego cada 6 m), hemograma y BQ (3, 24 m) Eficacia: KOOS (1, 2, 4, 6, 12, 24 m) Estructural: RMN (6, 12 m)	Seguridad: seguro 23% molestias pospunción Eficacia clínica: mejoría KOOS desde 6 a 12 m, luego <i>plateau</i> Estructural: incremento grosor de cartílago a 12 m	Calidad 1– Comentarios: muestra muy escasa y sesgada para eficacia; no grupo control
Orozco et al., 2013 <sup>15</sup>	ECC 12 m	N = 12 50% 49 ± 5 años Kellgren II-IV; Dolor refractario ≥ 6 m	MSCs MO autólogas  Dosis única 40 × 10 <sup>6</sup> (8 ml)	Seguridad: EF, hemograma, BQ (1 s, 3, 6, 12 m) Eficacia: VAS (0, 3, 6, 12 m), WOMAC y Lequesme (0 y 12 m) Estructural: RMN (0, 6 y 12 m)	Seguridad: seguro a 12 m. El 50% molestias pospunción Eficacia clínica: mejoría significativa VAS desde los 3 m, máxima a 12 m. Mejoría WOMAC, Lequesme a 12 m Estructural: mejoría a 6 y 12 m de PCI	Calidad 1– Comentarios: se mantiene mejoría y seguridad en el seguimiento 24 m. Muestra muy escasa y sesgada para eficacia; no control
Soler et al., 2015 <sup>17</sup>	ECC 12 m	N = 15 60% 52 ± 5 años Kellgren II-III; Dolor crónico mecánico	MSCs MO autólogas  Dosis única: 40,9 × 10 <sup>6</sup> ± 0,4 × 10 <sup>6</sup> (10,0 ± 0,3 ml)	Seguridad: EF, hemograma, BQ (1 s, 3, 6, 12 m) Eficacia: VAS (0, 3, 6, 12 m), HAQ dolor, SF-36, WOMAC y Lequesme (0, 6 y 12 m) Estructural: RMN, mapeado T2 de la composición de colágeno de matriz cartilaginosa (0, 6 y 12 m)	Seguridad: seguro a 12 m. El 60% molestias pospunción. Lumbalgia 27% Eficacia clínica: mejoría significativa VAS desde los 8 d, máxima a 12 m. Mejoría WOMAC, Lequesme a 12 m. No mejoría SF-36 Estructural: disminución significativa mapa T2 a 12 meses	Calidad 1– Comentarios: se mantiene mejoría y seguridad a 4 años. Mejores candidatos pacientes con artrosis moderada. Muestra muy escasa y sesgada para eficacia; no grupo control

AH: ácido hialurónico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BQ: bioquímica sanguínea; ECA: ensayos controlados aleatorizados; ECC: ensayos clínicos cuasi-experimentales; EF: exploración física; EKG: electrocardiograma; FEV: fracción estromal vascular; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ICOAP: Intermittent & Constant Osteoarthritis pain score; IMC: índice de masa corporal; KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; KSS: Knee Society clinical rating System; MO: médula ósea; PCI: Poor Cartilage Index; PGA: Patient Global Assessment; PI: placebo; RMN: resonancia magnética nuclear; RX: radiografía de rodilla; S: semana; SAS: Short Arthritis Assessment Scale; SF-36: Short Form questionnaire; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; TA: tejido adiposo; VAS: Visual Analogue Scale; VSG: velocidad de sedimentación globular; WOMAC: Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index; WORMS: Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score.

Todos los ECC reportaron mejoría clínica respecto a su situación basal (tabla 2). En algunos estudios el beneficio analgésico (VAS y WOMAC dolor) se observó a partir de los 3 meses<sup>15–17</sup>. Sin embargo, la mejora del resto de las medidas funcionales (no solo las analgésicas) no ocurrió hasta los 6 meses. Al igual que en los ECA, el pico máximo de beneficio clínico se reportó al año del implante. Esta respuesta se mantuvo en algunos pacientes hasta 24 meses<sup>11,13,18</sup>. En general, la respuesta clínica fue más consistente en los pacientes tratados con las dosis más altas<sup>13,16,18</sup>.

#### Eficacia estructural

El efecto modificador de estructura del implante con MSCs se reportó en 2 ECA<sup>14,19</sup> y 5 ECC<sup>11,13,15,17,18</sup>. En los ECA, el beneficio estructural fue significativo con respecto al AH a partir del año. Tras 12 meses del implante, los pacientes tratados con MSCs mostraron una significativa disminución de la interlínea articular<sup>14</sup>, de la puntuación Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS)<sup>14</sup> y del área de cartílago de baja calidad (PCI)<sup>19</sup> (tabla 2). Este efecto modificador de estructura solo se observó en los pacientes tratados con dosis ≥ 40 × 10<sup>6</sup> MSCs. En los ECC, el beneficio estructural se manifestó por un menor estrechamiento de la interlínea medial<sup>13</sup>, una disminución del área de los defectos condrales<sup>13</sup>, del mapa T2 de la composición de colágeno<sup>17</sup> y por un aumento del grosor del cartílago<sup>11,13,18</sup>. Dichos cambios se reportaron al año del implante aunque la disminución del PCI se observó desde los 6 meses<sup>15</sup>. Al igual que en los ECA, los pacientes con mejorías más

consistentes fueron los que recibieron dosis más altas de MSCs (≥ 40 × 10<sup>6</sup>)<sup>13,15,17,18</sup>.

#### Resultados de seguridad

Los datos de seguridad fueron coincidentes en todos los estudios. La inyección intraarticular de MSCs fue una intervención bien tolerada y segura en todos los pacientes. Factores como la dosis (alto o bajo número de MSCs), pauta de administración (una o más inyecciones), fuente de MSCs (tejido adiposo o médula ósea) o el tipo de transplante (autólogo o alógeno) no modificaron su buena tolerancia. No se describieron reacciones sistémicas asociadas al tratamiento, y tan solo se reportó un único ingreso hospitalario debido a un derrame sinovial que evolucionó favorablemente en 24 h<sup>12</sup>. El efecto secundario más frecuente fue la aparición de reacciones locales menores (dolor y/o inflamación) en el área de punción (13–53% de los pacientes) (tabla 2). En todos los casos, se trató de síntomas pasajeros que cedieron con hielo local (ocasionalmente con antiinflamatorios) en un plazo inferior a 7 días. En los estudios controlados, la incidencia de estos efectos locales no presentó diferencias significativas con la observada en pacientes tratados con AH<sup>12,14,19</sup>.

#### Discusión

El potencial inmunomodulador y regenerativo de las MSCs ha posicionado a este tipo de terapia como una de las más esperanzadoras en el panorama terapéutico de la artrosis. El uso de células

madre en las estrategias regenerativas del cartílago es un tema de enorme atractivo, pero también, ampliamente debatido. Esta es la primera RSL que analiza el tratamiento celular con implantes cuantificados y fenotípicamente homogéneos de MSCs. Nuestros resultados de seguridad coinciden con estudios previos<sup>4,5</sup> y confirman que el implante de MSCs expandidas es una intervención bien tolerada y segura, sin toxicidad sistémica. Un porcentaje significativo de pacientes manifiesta dolor y/o inflamación local que es transitoria y poco importante, muy similar a la comunicada con otros tratamientos intraarticulares. En general, parece ocurrir más frecuentemente en aquellos pacientes tratados con dosis celulares más altas y/o con mayores volúmenes de inyección.

La evidencia no permite extraer conclusiones respecto a la eficacia de las MSCs. Los 9 estudios prueba de concepto incluidos, aunque prospectivos, están notablemente sesgados por el escaso tamaño muestral, el insuficiente poder estadístico y la falta de grupo control. Sin embargo, aportan conclusiones interesantes relativas a su fundamento y a su eventual utilidad en la artrosis. A este respecto, el implante de MSCs mostró mayor beneficio clínico (y más sostenido) que el AH<sup>14,19</sup>. Esta mejoría analgésico-funcional requiere de un período de latencia mayor a la observada con AH. Característicamente, se inicia con una mejoría analgésica que precede a una mejoría funcional más completa. Esta analgesia precoz es una característica que ha sido corroborada por otros estudios<sup>23</sup>, y ha sido vinculada a una primera acción paracrina y antiinflamatoria del implante. El potencial de autorrenovación y de diferenciación de las MSCs propiciaría, meses más tarde, la mejoría estructural observada al año<sup>24</sup>. De nuestros resultados parece deducirse que el beneficio clínico y estructural producido por las MSCs puede llegar a ser bastante sostenido en el tiempo (hasta 2 años)<sup>11,13,18</sup>. Estudios recientes parecen confirmar esta virtud, comunicando mejorías clínicas y estructurales estables hasta 4 años después del implante<sup>25</sup>. Un interrogante que no ha podido ser despejado en esta revisión es la dosis celular idónea con la que maximizar el beneficio clínico y estructural. De manera aproximada, las mejorías clínicas más completas y los cambios radiológicos más notorios se obtuvieron con dosis iguales o superiores a  $40 \times 10^6$  células. Este punto de corte, parece coincidir con el rango apuntado por la literatura que, en general, se inclina por dosis iguales o superiores<sup>26</sup>. No obstante, al igual que ocurre en alguno de los ensayos revisados<sup>16</sup>, es factible objetivar mejoría analgésica con dosis sensiblemente más bajas<sup>24</sup>. A la vista de esta observación, cabría pensar que para obtener el efecto paracrino y antiinflamatorio no parece necesario el uso de implantes celulares cuantiosos<sup>27</sup>. Respecto al beneficio radiológico, nuestros resultados ratifican experiencias previas que apuntan un interesante efecto regenerador y reparador del daño condral<sup>28</sup>. De manera singular, este se rige por un patrón de respuesta que se ajusta muy bien a la mejora de los parámetros funcionales: significativa desde los 6 meses y máxima al año. La consistencia de este patrón podría evidenciar que la reparación del daño condral es necesaria para facilitar una mejoría clínica y funcional más completa que no aparece en los primeros meses, a pesar del beneficio analgésico.

Los resultados de esta revisión deben interpretarse con cautela debido a múltiples limitaciones. A las ya mencionadas del escaso tamaño muestral y la mayoritaria ausencia de grupo control, cabe añadir sesgos de selección y mala clasificación que se podrían justificar porque los pacientes con las artrosis más severas fueron los finalmente tratados con MSCs. La ausencia de enmascaramiento hace muy posible la existencia añadida de sesgos de evaluación, en los que la intervención (tratamiento con MSCs) resulte especialmente ponderada por el evaluador. A pesar de tratarse de una intervención bien definida, es llamativa la gran heterogeneidad de dosis y protocolos de administración que hicieron difícilmente comparables los distintos tratamientos. Esta heterogeneidad, es también aplicable a los parámetros que evaluaron el daño

radiológico. La enorme variabilidad de medidas elegidas y el escaso tamaño muestral impidió sacar conclusiones consistentes acerca de la magnitud del beneficio o determinar un patrón dosis-respuesta.

En resumen, esta revisión propone un fundamento para el uso terapéutico de las MSCs expandidas en la artrosis como un tratamiento modificador de síntomas y de estructura. De confirmarse su eficacia en ensayos clínicos, se trataría de una técnica segura para el paciente y viable para el reumatólogo. Sin embargo, para convertirse en una alternativa real y accesible, el implante de MSCs debe superar también otras barreras de tipo logístico y económico. En este sentido, los buenos resultados de seguridad de los implantes alogénicos de la revisión, ratifican experiencias previas<sup>29</sup> y aportan una información de interés clínico en favor de los implantes de biobancos, de menor coste, sin trastornos para el paciente y con mayores ventajas logísticas, entre ellas el acceso a MSCs derivadas de cordón umbilical, de gran disponibilidad y también (potencialmente) eficaces en la artrosis de rodilla<sup>30,31</sup>. Habrá que esperar a los resultados de los ensayos clínicos en curso para comprobar si esta evidencia preliminar esperanzadora se concreta en beneficios consistentes y reproducibles.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2318–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.099>.
- Law S, Chaudhuri S. Mesenchymal stem cell and regenerative medicine: Regeneration versus immunomodulatory challenges. *Am J Stem Cells*. 2013;2:22–38.
- Sato M, Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Guerrero AR, Watanabe S, et al. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R31, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3735>.
- Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: A systematic review of the literature. *Br J Sports Med*. 2017;51:1125–33, [10.1136/bjsports-2016-096793](https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096793).
- Xia P, Wang X, Lin Q, Li X. Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2015;39:2363–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-015-2785-8>.
- Jones IA, Chen X, Evseenko D, Vangsnest CT Jr. Nomenclature Inconsistency and Selective Outcome Reporting Hinder Understanding of Stem Cell Therapy for the Knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101:186–95, <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.17.01474>.
- Kokai LE, Marra K, Rubin JP. Adipose stem cells: Biology and clinical applications for tissue repair and regeneration. *Transl Res*. 2014;163:399–408, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2013.11.009>.
- Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klütter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24:1294–301, <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2005-0342>.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8:315–7, <http://dx.doi.org/10.1080/14653240600855905>.
- Network SIG. Forming guideline recommendations. *SIGN* 50. 2008.
- Al-Najar M, Khalil H, Al-Ajlouni J, Al-Antary E, Hamdan M, Rahmeh R, et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: A phase I/II study. *J Orthop Surg Res*. 2017;12:190, <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>.
- Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeuce®): Preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:301–19, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1195-7>.
- Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32:1254–66, [10.1002/stem.634](https://doi.org/10.1002/stem.634).
- Lamo-Espinosa J, Mora G, Blanco J, Granero-Moltó F, Nuñez-Córdoba J, Sánchez-Echenique C, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2016;1:246–55, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>.

15. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: A pilot study. *Transplantation*. 2013;95:1535–41, [10.1097/TP.0b013e318291a2da](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318291a2da).
16. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5:847–56, [http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2015-0245](https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245).
17. Soler R, Orozco L, Munar A, Huguet M, Lopez R, Vives J, et al. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee*. 2016;23:647–54, [http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.013](https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.013).
18. Song Y, Du H, Dai C, Zhang L, Li S, Hunter DJ, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: A pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regen Med*. 2018;13:295–307, [http://dx.doi.org/10.2217/rme-017-0152](https://doi.org/10.2217/rme-017-0152).
19. Vega A, Martín-Ferrero MA, del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2015;99:1681–90, [10.1097/TP.0000000000000678](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000678).
20. Garay-Mendoza D, Villarreal-Martínez L, Garza-Bedolla A, Pérez-Garza DM, Acosta-Olivo C, Vilchez-Cavazos F, et al. The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:140–7, [http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13139](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13139).
21. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med* 45. 2017:82–90, [http://dx.doi.org/10.1177/0363546516662455](https://doi.org/10.1177/0363546516662455).
22. Soler Rich RM, Soler Romagosa A, Peirau F, Huguet X, Alberca M, Sánchez M, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis with Autologous Expanded Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: 50 Cases Clinical and MRI Results at One Year Follow-Up. *J Stem Cell Res Ther*. 2015;5:285–92, [http://dx.doi.org/10.4172/2157-7633.1000285](https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000285).
23. Emadedin M, Labibzadeh N, Liastani MC, Karimi A, Jaroughi N, Bolurieh T, et al. Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: A randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2018;20:1238–46.
24. Kuah D, Sivell S, Longworth T, James K, Guermazi A, Cicuttini F, et al. Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study. *J Transl Med*. 2018;16:49–62, [http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1420-z](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1420-z).
25. Lamo-Espinosa J, Mora G, Blanco J, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba J, López-Elío S, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2018;16:2013, [1186/s12967-018-1591-7](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1591-7).
26. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Regen Med*. 2019;14:213–30, [http://dx.doi.org/10.2217/rme-2018-0161](https://doi.org/10.2217/rme-2018-0161).
27. Stappenbeck TS, Miyoshi H. The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. *Science*. 2009;324:1666–9, [doi: 10.1126/science.1172687](https://doi.org/10.1126/science.1172687).
28. Koh YG, Choi YJ, Kwon OR, Kim YS. Second-Look Arthroscopic Evaluation of Cartilage Lesions After Mesenchymal Stem Cell Implantation in Osteoarthritic Knees. *Am J Sports Med*. 2014;42:1628–37, [10.1177/0363546514529641](https://doi.org/10.1177/0363546514529641).
29. Peeters CM, Leijts MJ, Reijman M, van Osch GJ, Bos PK. Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: A systematic literature review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1465–73, [10.1016/j.joca.2013.06.025](https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.025).
30. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, 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 Transl Med*. 2019;8:215–24, [http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0053](https://doi.org/10.1002/sctm.18-0053).
31. Khalifeh Soltani S, Forogh B, Ahmadbeigi N, Hadizadeh Kharazi H, Fallahzadeh K, Kashani L, et al. Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: A pilot study. *Cytotherapy*. 2019;21:54–63.