

**TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS CON  
CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES  
ALOGÉNICAS. ESTUDIO EVOLUTIVO DE  
ENSAYO CLÍNICO A 9 AÑOS.**



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

---

**TRABAJO DE FIN DE GRADO DE  
MEDICINA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**Autores: Carlos Martínez Delgado.**

**TUTOR: Aurelio Vega Castrillo.**

**Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica HCUV.**

## ÍNDICE

1. Resumen	Página 3
2. Abstract	Página 4
3. Introducción	Página 5-7
4. Material y métodos	Página 8-9
5. Resultados	Página 9-11
6. Discusión	Página 12-14
7. Conclusiones	Página 14
8. Bibliografía	Página 14-17
9. Anexo	Página 18-20
10. Poster	Página 21

## 1. RESUMEN.

**Introducción:** La artrosis de rodilla constituye la enfermedad crónica mas prevalente y debilitante del sistema osteoarticular. Los síntomas principales son el dolor y la limitación de la función articular. Los tratamientos convencionales no modifican el curso de la enfermedad mostrando unos beneficios clínicos limitados y recurriendo a la artroplastia de rodilla como última opción. En los últimos años, las terapias celulares han sido investigadas ampliamente demostrando resultados prometedores en el tratamiento de la gonartrosis.

**Hipótesis:** Proponemos que la terapia celular con Células Madre Mesenquimales Alogénicas (CMMA) sea considerada como una opción terapéutica mínimamente invasiva, factible, segura y que produce un alivio del dolor y de la discapacidad en la gonartrosis.

**Objetivos:** Valoraremos en los pacientes en seguimiento a 9 años:

- Eficacia clínica (dolor, rigidez y función).
- Seguridad.
- Sustitución quirúrgica.

**Material y métodos:** Realizaremos un estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años en el que participaron 26 pacientes con osteoartrosis crónica de rodilla grado II-IV los cuales no respondieron a los tratamientos convencionales durante al menos 6 meses antes de ser seleccionados, en el Servicio de Traumatología y Cirugía del Hospital Universitario de Valladolid entre julio y diciembre de 2012.

**Resultados:** Figura 1,2,3.

**Conclusiones:** El tratamiento con CMMA ha provocado una mejora en los índices de dolor y funcionabilidad en las rodillas tratadas entre la primera y última visita.

**Palabras clave:** Artrosis, rodilla, dolor, discapacidad, células madre mesenquimales, Alogénicas, dolor, discapacidad, seguridad.

## 2. ABSTRACT.

**Background:** Osteoarthritis is the most prevalent chronic joint disease and a common cause of joint pain and disability. Unfortunately, conventional treatments demonstrate only modest clinical benefits and joint replacement by prosthetics is only recommended as a last treatment option. Cell-based therapies have shown encouraging results in osteoarthritis disease either in human or animals trials.

**Hypothesis:** In view of the limited benefit shown by conventional treatments, we propose that cell therapy with Allogeneic Mesenchymal Stem Cells (AMCs) be considered a feasible, safe, minimally invasive treatment that produces significant relief of pain and disability.

**Objectives:** A 9-year follow-up of the patients in whom we value:

- Safety.
- Clinical efficacy (pain, stiffness and function) of the treated knees.
- Surgical substitution.

**Material and methods:** This is an evolutionary study of a 9-year clinical trial in which 26 patients with chronic knee osteoarthritis grade II-IV who did not respond to conventional treatments (physical and medical) for at least 6 months before they were selected, between July and December 2012 at the Traumatology and Surgery department of the Hospital Clínico Universitario of Valladolid. The following information was taken into consideration through questionnaires: Gender, age, affected knee, pain, stiffness and knee function.

**Results:** Figure 1,2,3.

**Conclusions:** MSC-treatment resulted in improvements in pain and disability between the first and the last visit.

**Key words:** Knee, osteoarthritis, mesenchymal stem cells, allogeneic, pain, disability, safety.

### 3. INTRODUCCIÓN:

La artrosis de rodilla constituye la enfermedad crónica mas prevalente y debilitante del sistema osteoarticular. Los síntomas principales son el dolor y la limitación de la función articular. Pudiendo verse acompañada también de rigidez, tumefacción, crepitación, restricción del arco de movimiento, inestabilidad articular o atrofia muscular. Se produce un desgaste articular en la rodilla que se asocia principalmente al envejecimiento, cada vez mas marcado en la población, afectando a personas de edad mas avanzada pero también a pacientes jóvenes con antecedentes de lesiones que afectan a la articulación las cuales producen un incremento en el desgaste articular que aumenta de manera gradual en el tiempo. Otro factor de riesgo importante es la obesidad, en la que se ha visto que un aumento excesivo en la carga articular de la rodilla acaba por alterar la composición, estructura y propiedades del cartílago. El aumento de la actividad física en la población o los trabajos físicos de carga de peso van a favorecer que se produzca un mayor desgaste articular.

Podemos distinguir principalmente 3 compartimentos afectados: el femoropatelar, el femorotibial interno y el femorotibial externo en los cuales se producirá en un plazo de desarrollo de entre 10 a 15 años un aumento en la discapacidad de la articulación interfiriendo esta en el desarrollo en las actividades básicas de la vida diaria. Añadir, que esta clasificada como una enfermedad provocada por desgaste articular, sin considerarse una enfermedad en la que predomine la inflamación articular, como podría tratarse en el caso de la artritis reumática.

El cartílago de la rodilla tiene una capacidad de auto reparación y regeneración deficiente, ya que el tejido del cartílago hialino de la articulación no tiene inervación ni vascularización y es difícil de recuperar por sí solo una vez dañado. Aunque no se conozca con exactitud la etiología de la artrosis de rodilla, conocemos que dentro del proceso patogénico las células inmunitarias innatas, células natura *killer* (NK), macrófagos y mastocitos desempeñan el papel patogénico más importante en la respuesta inflamatoria precoz, mientras que las células de inmunidad adaptativa: linfocitos CD4 + Th1 y linfocitos B productores de anticuerpos que contribuyen significativamente al desarrollo del curso crónico y recidivante de la enfermedad.

La artrosis de rodilla esta mas extendida entre mujeres que en hombres, ocurriendo principalmente de la mediana edad en adelante. Se trata de una enfermedad de carácter multifactorial en la que contribuyen factores como la edad, alteraciones del alineamiento de la rodilla (genu valgo o varo), displasia articular, sinovitis, traumas

previos, antecedentes en la familia, diabetes, obesidad, enfermedades que cursen con niveles elevados de mediadores inflamatorios sistémicos y síndromes metabólicos.

Como en otras enfermedades existen factores de riesgo modificables, en esta patología en concreto nos centraremos en la prevención primaria evitando estos factores, siendo la obesidad y la práctica deportiva en exceso los más importantes. A diferencia de otros factores de riesgo no modificables (genética, edad..), la pérdida de peso se considera una estrategia eficaz que mejora significativamente el dolor y la función retrasando la progresión de la artrosis en la rodilla, también parece tener un efecto protector sobre la pérdida de cartílago<sup>24</sup>.

El diagnóstico se basa, en primer lugar, en la historia clínica, en la que el paciente refiere un dolor de características mecánicas, de diferente localización según el compartimento afectado, que empeoran con la marcha y subidas o bajadas por escaleras. Acompañado, en la exploración física, podremos observar signos de derrame articular y pseudobloqueos dolorosos.

Podremos apoyar el diagnóstico con el uso de pruebas de imagen simple como la radiografía en la que veremos signos característicos de la artrosis como estrechamiento del espacio articular, esclerosis subcondral o la formación de osteofitos.

El principal objetivo del tratamiento es mejorar el dolor y la discapacidad funcional. El primer paso consiste en evitar todo aquello que contribuye a acelerar el proceso, como el sobrepeso o usar de manera excesiva las articulaciones comprometidas. No existen medicamentos que curen la artrosis, pero si se dispone de diversos fármacos que son útiles para controlar el dolor y mejorar la funcionalidad como los AINES o paracetamol, también se hace uso de inyecciones articulares de ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas. Cuando estos tratamientos dejan de hacer efecto y la calidad de vida de paciente se ve comprometida debido a la progresión de la enfermedad se plantea la sustitución quirúrgica con la implantación de una prótesis.<sup>13</sup>

Respecto a las terapias intraarticulares, el ácido hialurónico proporciona un alivio del dolor a corto plazo, sin embargo, existe evidencia contradictoria sobre su uso. La Academia Estadounidense de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) no recomienda su aplicación en pacientes con artrosis de rodilla en etapa terminal sintomática, ya que concluyó que su eficacia en comparación con el placebo de solución salina es clínicamente insignificante, sin existir datos de que alguna de las inyecciones provoque la regresión de osteofitos o remodelación del hueso subcondral<sup>13</sup>. Los beneficios de las inyecciones intraarticulares con corticoesteroides siguen siendo poco claros, la AAOS determinó que no había pruebas concluyentes para apoyar su uso en la artrosis de

rodilla, algunos estudios han sugerido que los corticosteroides puedan tener un efecto catabólico perjudicial sobre el cartílago<sup>2</sup>.

Las inyecciones intraarticulares de PRP son las más eficaces en el tratamiento de la artrosis de rodilla en términos de alivio del dolor y mejora de la funcionalidad de la rodilla a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento, en comparación con otras inyecciones, incluido el placebo de solución salina, AH, ozono y corticosteroides. Durante los últimos años, ha habido un interés creciente en el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) para el tratamiento de la artrosis de rodilla, su efecto regenerador y potencial antiinflamatorio en el proceso de cicatrización de los tejidos han llevado a investigar sobre si el PRP pudiese ser utilizado como una herramienta para el tratamiento, no solo de la artrosis de rodilla, sino de varias enfermedades músculo esqueléticas<sup>17</sup>.

Las opciones de tratamiento actuales para las lesiones del cartílago articular y la osteoartrosis tienen como objetivo aliviar la inflamación y el dolor, pero no tienen ningún efecto sobre la progresión natural de la enfermedad es por ello que existe la necesidad de indagar en nuevos tratamientos. Las mejoras en el uso de las terapias celulares han dado lugar a una generación de nuevos posibles tratamientos.

La terapia celular con células madre mesenquimales (CMM) constituye una opción terapéutica prometedora en el tratamiento de la artrosis de rodilla, gracias a su potencial condrogénico y a sus características inmunomoduladoras. Los resultados obtenidos en estudios con animales sugirieron que las CMM inyectadas intraarticularmente se injertaron con éxito, atenuaron la inflamación e indujeron una reparación y regeneración del cartílago. En consecuencia, a estos resultados, durante los últimos años se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos con el objetivo de confirmar los efectos beneficiosos de la terapia celular en el tratamiento de pacientes con osteoartrosis<sup>14</sup>.

En nuestro trabajo hemos realizado un estudio evolutivo de un ensayo clínico<sup>18</sup> a 9 años, en los que valoraremos: seguridad del tratamiento, eficacia clínica (dolor, rigidez y función) de las rodillas tratadas, sustitución quirúrgica acontecida. Los resultados obtenidos en este estudio ayudarán a consolidar la terapia celular con CMMA como una opción terapéutica a largo plazo en la artrosis de rodilla.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Seguimos en el tiempo a 26 pacientes (15 mujeres y 11 varones) diagnosticados de artrosis de rodilla grado II-IV sobre los que se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado basado en la utilización de inyección intraarticular de células madre mesenquimales alogénicas (CMMA) vs control activo con ácido hialurónico (Durolane®).

De los 26 pacientes, 13 fueron tratados con CMMA desde el principio y 13 con ácido hialurónico, ofreciéndoles a estos últimos la posibilidad de infiltrarse también con CMMA tras demostrarse su mayor eficacia. De estos 13 últimos, a 12 de ellos se les infiltró con CMMA y 1 precisó artroplastia de rodilla antes de poder realizar la terapia celular.

En total, de los 26 pacientes del estudio, 10 de ellos precisaron una artroplastia de rodilla por fracaso del tratamiento y otros 3 los consideramos pérdidas ya que no quisieron participar en el estudio.

De los 13 supervivientes, tenemos 7 pacientes tratados con CMMA desde un principio y 6 que al comienzo eran controles siendo tratados con CMMA al final del ensayo tras demostrarse su eficacia.

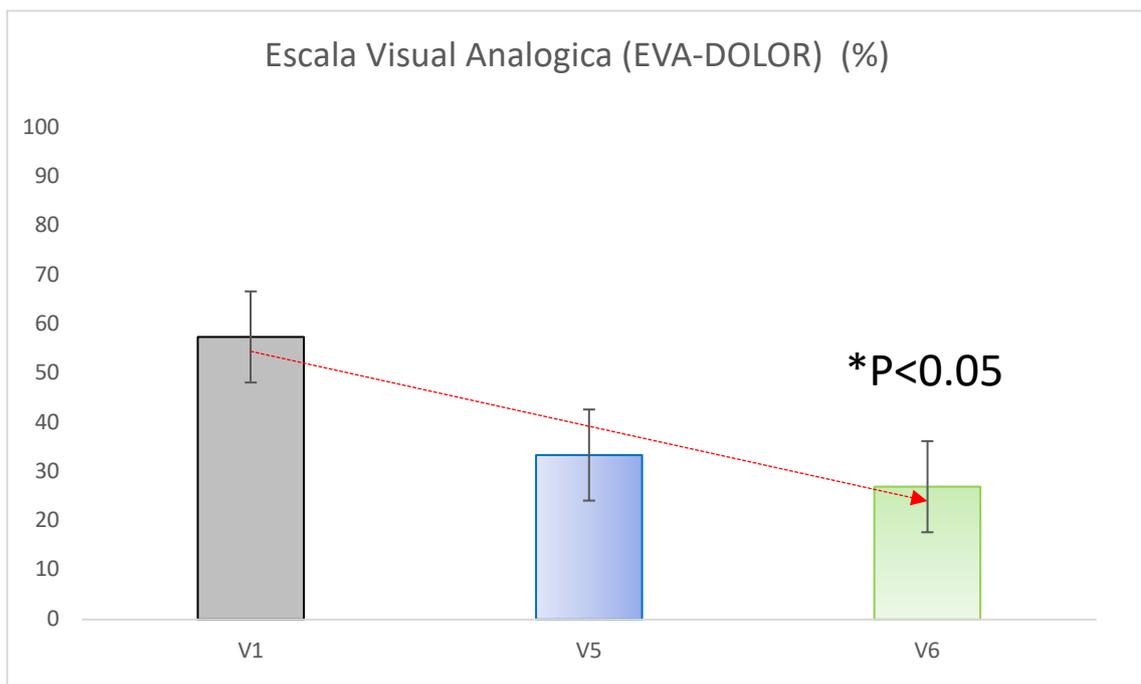
Por lo que hemos incluido en nuestro estudio a los 7 pacientes tratados desde un principio, ya que los 6 restantes no los podemos incluir dentro del mismo grupo puesto que se infiltraron las células madre 3 años después y no existen datos de seguimiento. **En resumen, hemos podido estudiar el estado articular de 7 pacientes (7 rodillas).**

Patient No. <sup>a</sup>	Sex	Age	Side	OA Grade	Previous surgery (date)	Cortic. N (date)	HA N (date)	PRP N (date)
1	F	46	R	II	MM (1999) LM (2001)			
2	M	69	R	II	Arthroscopic surgery (L) (3 times in 2009)			
3	F	58	R	II			5 (2012)	
4	M	61	R	IV	MM (2006)		4 (2012)	
5	F	72	R	III	MM (1998)			
6	F	61	L	II				
7	M	60	L	II	MM (1981)			

De estos 7 ninguno ha precisado de artroplastia de rodilla y los hemos evaluado a través del uso de escalas como el Western Ontario y McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC), índice algofuncional de Lequesne, escala visual analógica (VAS), comparando los resultados de estas encuestas con las realizadas en su primera visita antes de la aplicación del tratamiento (V1), a los 12 meses del tratamiento (V5) y a los 9 años (V6).

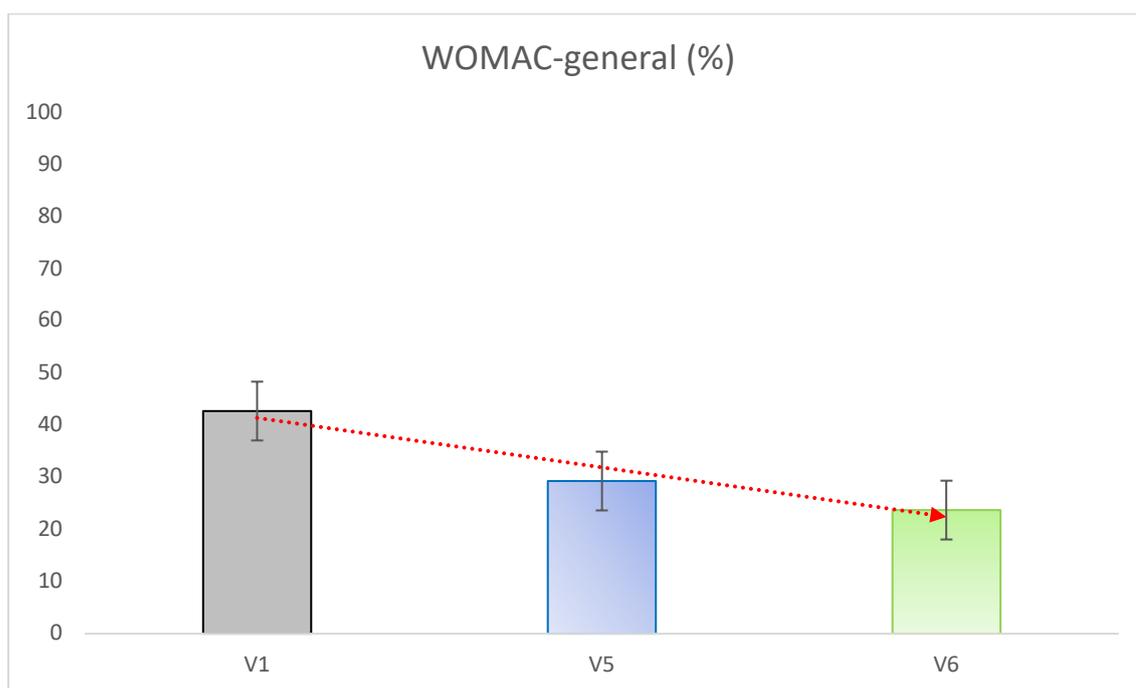
Las diferencias significativas de este estudio se han evaluado mediante análisis de varianza (ANOVA paired). Usamos el programa GraphPad para realizar todos los cálculos.

#### 4. RESULTADOS.



Comparison	Mean Difference	t	P value
EVA V1 vs EVA V5	24.000	2.292	ns P>0.05
EVA V1 vs EVA V6	30.429	2.906	* P<0.05
EVA V5 vs EVA V6	6.429	0.6139	ns P>0.05

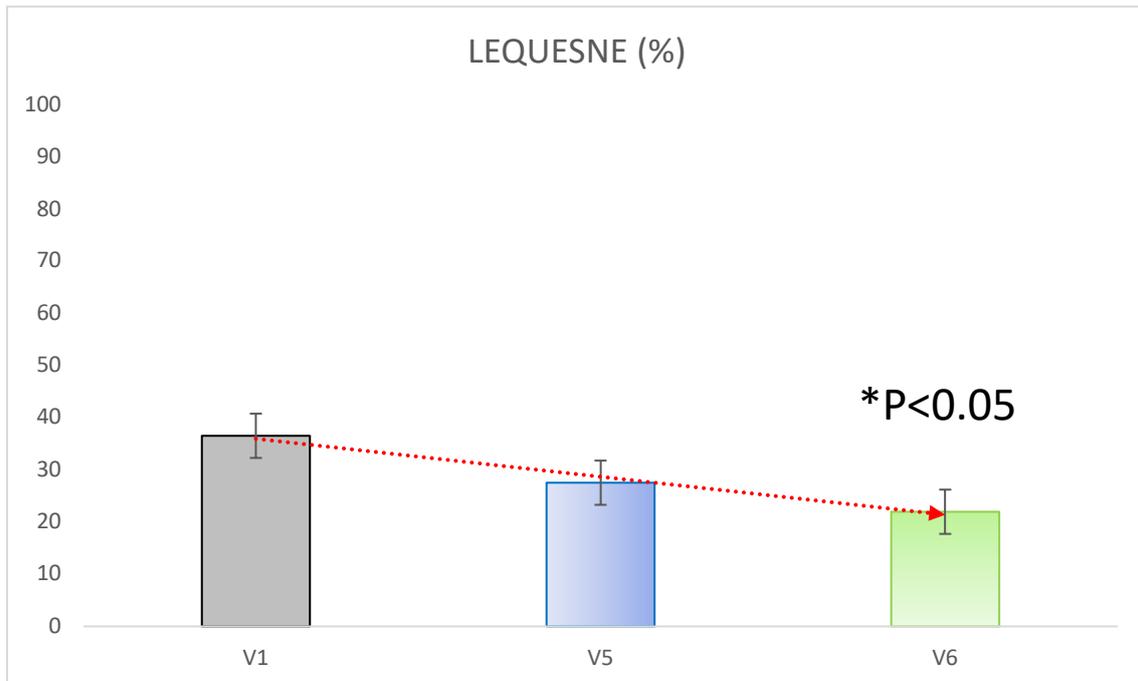
**Figura 1.** El tratamiento con CMMA ha resultado efectivo en cuanto a la mejoría del dolor según la Escala Visual Analógica (EVA), siendo significativa esta diferencia ( $p < 0.05^*$ ) entre las visitas V1 (gris) y V6 (verde) resultando esta comparación la más relevante para nuestro estudio, ya que el seguimiento en el tiempo ha sido bastante mayor. Sin embargo, se ha demostrado que no hay diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) entre la visita V5 y V6, indicando esto que el efecto del tratamiento entre estas visitas se mantiene, ni disminuyendo el dolor ni aumentando, lo cual es beneficioso.



Comparison	Mean Difference	t	P value
Womac V1 vs Womac V1	13.429	1.509	ns P>0.05
Womac V1 vs Womac V1	19.000	2.135	ns P>0.05
Womac V1 vs Womac V1	5.571	0.6260	ns P>0.05

**Figura 2.** En cuanto a la escala WOMAC general, que incluye: dolor, rigidez y estado funcional de la articulación, como era esperable, no se han visto diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). Esto puede ser debido a que tenemos un tamaño muestral

reducido (n=7), teniendo valores dispares entre los distintos pacientes. Aunque no se haya alcanzado significación existe una evidencia relevante de su beneficio.



Comparison	Mean Difference	t	P value
LEQUESNE V1 vs LEQUESNE V5	9.000	1.928	ns P>0.05
LEQUESNE V1 vs LEQUESNE V6	14.571	3.122	* P<0.05
LEQUESNE V5 vs LEQUESNE V6	5.571	1.194	ns P>0.05

**Figura 3.** Por último, en la escala Lequesne, lo más relevante para nuestro estudio es que existe diferencia significativa ( $p<0.05$ )\* entre la V1 y V6, indicando una mejoría del dolor y la funcionalidad de la rodilla y una disminución en la minusvalía a lo largo del tiempo.

## 6. DISCUSIÓN.

Actualmente, consideramos necesario indagar en nuevos tratamientos para intentar frenar y mejorar en lo posible la evolución de esta enfermedad. Es por ello que existen numerosos artículos en los que se ha visto que el uso de Células Madre Mesenquimales autólogas y alogénicas proporcionan una mejoría clínica y radiológica de la artrosis. Demostrándose entre estos dos tipos de células resultados similares de mejoría reflejados en las escalas WOMAC, Lequesne o VAS. Resulta complejo comparar los resultados entre diferentes estudios los cuales han utilizado ambos tipos de células madre ya que estos estudios no se plantearon de la misma forma o diseño, tipos de células diferentes utilizadas o la presencia en alguno de ellos de terapia complementaria posterior. Si bien es verdad que se dispone de información para saber que tipo de célula utilizar. Teóricamente las Células Madre Autólogas son más seguras puesto que no hay autoanticuerpos contra ellas, en cambio existe más riesgo de tumorigénesis, no recomendándose en pacientes que sufren de algún trastorno genético siendo el proceso de expansión celular mas lento y son económicamente mas caras, mientras que las Células Madre Alogénicas pueden producir rechazo inmunológico siendo este su principal inconveniente.

Varios estudios analizan los cambios estructurales producidos en la articulación después de la inyección con Células Madre observándose una regeneración del cartílago a los 6 meses usando la Resonancia Magnética para medir el índice de cartílago pobre o el tiempo de relajación en T2. En el estudio realizado por Lee W-S<sup>6</sup> no se observó regeneración significativa del cartílago en la Resonancia Magnética de los pacientes tratados con Células Madre, sin embargo, si que se observó que el cartílago de los pacientes tratados con el grupo control empeoró. Las mejorías condrales se deberán evaluar en seguimientos de mas larga duración, puesto que en otros artículos<sup>19</sup> si que se han visto efectos beneficiosos en el cartílago en seguimiento de 2 años duración.

También se ha visto que no esta claro si las CMMA inyectadas sobreviven y se integran en el tejido recién formado, ya que en la mayoría de los casos del estudio diseñado por Harrell,<sup>14</sup> en el cual se realizó un seguimiento de 2 años a pacientes tratados con células madre, las CMM alogénicas inyectadas no fueron detectables después de los 50 días posteriores a la infusión debido a su eliminación por la respuesta inmune activada de receptores con incompatibilidad de MHC. Para superar estos

inconvenientes, se ha propuesto la encapsulación de CMMA antes de su trasplante, ya que esta muestra una supervivencia prolongada después de la inyección que podría ser beneficiosa para la eficacia a largo plazo en la terapia de la osteoartrosis. Este artículo también nos sugiere que el uso de CMMA es seguro y eficaz en el tratamiento de la gonartrosis ya que produce una reducción notable del dolor y una mejora significativa en la regeneración del cartílago articular y de la función física.

En otro ensayo clínico<sup>9</sup> utilizaron dos únicas dosis de CMMA, coadministradas con Ácido hialurónico, y compararon sus efectos con la administración única de ácido hialurónico en pacientes con gonartrosis. Descubriendo que el uso de CMMA producía un alivio significativo de los síntomas del dolor a largo plazo. De acuerdo con las puntuaciones de la EVA, cuando se administraron CMMA, se observaron mejorías desde la primera evaluación y se mantuvieron hasta la última, a los 12 meses, momento en el que se observó el efecto más alto. Curiosamente, esta reducción del dolor fue independiente de la dosis de CMMA administrada. Por otro lado, no se detectaron cambios significativos en la EVA del grupo control, y el valor a los 12 meses fue similar al registrado antes de la administración del tratamiento. El análisis de la información proporcionada por la puntuación WOMAC confirmó que las CMMA inducían alivio de los síntomas del dolor. Es interesante hacer notar que, aunque el tratamiento con ácido hialurónico solo fue capaz de reducir la puntuación WOMAC durante los primeros 6 meses, esta mejoría no se mantuvo a largo plazo, pero cuando los pacientes recibieron CMMA, se detectó una reducción significativa en la puntuación WOMAC a los 12 meses. Además, a diferencia de lo observado con EVA, solo a dosis alta de CMMA se mostró una reducción eficiente en la puntuación WOMAC.

Un tema que siempre ha preocupado es la seguridad de las Células Madre, según varios estudios realizados anteriormente no hubo efectos adversos de importancia, siendo los dolores en las articulaciones, el grado de hinchazón y la dificultad para la movilización lo más referidos por los pacientes<sup>18</sup>. Cada vez hay más evidencia científica de que la inyección de Células Madre es segura durante un período a corto plazo, siendo de interés para el estudio los posibles efectos indeseables a largo plazo.

En el ensayo<sup>18</sup> que precede a este estudio, se obtuvo que el uso de CMMA es una opción terapéutica que mejora los síntomas al menos durante 12 meses primeros meses. Con respecto a los índices utilizados para evaluar la mejoría o empeoramiento de nuestros pacientes a lo largo de este tiempo, se observaron diferencias significativas en las escalas de EVA afianzando que el efecto de la terapia celular es efectivo para

mejorar sobre todo el dolor. En cuanto a la rigidez y la funcionalidad, que se medían con la escala WOMAC y Lequesne, solo ha tenido significación estadística la comparación entre la primera visita y la última (V1 y V6) en la escala Lequesne.

Sería interesante realizar un estudio con un tamaño muestral más grande y un seguimiento más exhaustivo, ya que aunque no haya diferencias significativas entre algunas visitas, sospechamos que se debe al reducido número de sujetos incluidos, es decir N=7, ya que se ve claramente cuál es la tendencia en los parámetros analizados, es decir EVA, WOMAC y LEQUESNE.

Esto nos acerca un poco más a la conclusión de que la terapia celular con CMMA es una de las alternativas más efectivas en el tratamiento de la gonartrosis y que su efecto se mantiene en el tiempo después de la primera dosis inyectada.

## 7. CONCLUSIONES.

El tratamiento con CMMA ha provocado una mejora en los índices de dolor y funcionalidad en las rodillas tratadas de los pacientes entre la primera y última visita.

El hecho de que los resultados representados en las escalas EVA y Lequesne sean significativos 9 años después de haberse tratado con CMMA sugiere que la terapia celular sea considerada como tratamiento válido y alternativo en los pacientes que sufren gonartrosis.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. A Phase I/IIa Clinical Study of Treatment for Knee Osteoarthritis by Intra-articular Injection of Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 dic [citado 13 de abril de 2021]. Report No.: NCT03589287. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589287>
2. Jones IA, Wilson M, Togashi R, Han B, Mircheff AK, Thomas Vangsness C. A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis

- compared to hyaluronic acid: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord.* 24 de octubre de 2018;19(1):383.
3. 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(3):213-30.
  4. Wang A-T, Feng Y, Jia H-H, Zhao M, Yu H. Application of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee: A concise review. *World J Stem Cells.* 26 de abril de 2019;11(4):222-35.
  5. Ma W, Liu C, Wang S, Xu H, Sun H, Fan X. Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 4 de diciembre de 2020;99(49):e23343.
  6. Lee W-S, Kim HJ, Kim K-I, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(6):504-11.
  7. Shin Y-S, Yoon J-R, Kim H-S, Lee S-H. Intra-Articular Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Leading to Better Clinical Outcomes without Difference in MRI Outcomes from Baseline in Patients with Knee Osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res.* 1 de septiembre de 2018;30(3):206-14.
  8. Kim SH, Ha C-W, Park Y-B, Nam E, Lee J-E, Lee H-J. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* julio de 2019;139(7):971-80.
  9. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, 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.* 31 de 2018;16(1):213.
  10. Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular injections of fat-derived mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: are they recommended? *Hosp Pract* 1995. octubre de 2018;46(4):172-4.

11. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Golzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed*. 2016;44(2):101-8.
12. Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(12):3827-42.
13. Lespasio MJ, Piuizzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2017;21:16-183.
14. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. enero de 2019;109:2318-26.
15. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 9 de octubre de 2009;6(6):312-21.
16. Xia T, Yu F, Zhang K, Wu Z, Shi D, Teng H, et al. The effectiveness of allogeneic mesenchymal stem cells therapy for knee osteoarthritis in pigs. *Ann Transl Med*. octubre de 2018;6(20):404.
17. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg*. 23 de enero de 2017;12(1):16.
18. 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*. agosto de 2015;99(8):1681-90.
19. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: two-year follow-up results. *Transplantation*. 15 de junio de 2014;97(11):e66-68.
20. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Front Immunol*. 4 de septiembre de 2013;4:201.

21. 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.* marzo de 2019;8(3):215-24.
22. Consentius C, Reinke P, Volk H-D. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stromal cells: what has been seen in vitro and in vivo? *Regen Med.* 2015;10(3):305-15.
23. Konstantinidis GA, Aletras VH, Kanakari K-A, Natsis K, Bellamy N, Niakas D. Comparative validation of the WOMAC osteoarthritis and Lequesne algofunctional indices in Greek patients with hip or knee osteoarthritis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* marzo de 2014;23(2):539-48.
24. Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC, Joseph GB, Chanchek N, Guimaraes JB, et al. Is Weight Loss Associated with Less Progression of Changes in Knee Articular Cartilage among Obese and Overweight Patients as Assessed with MR Imaging over 48 Months? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology.* 2 de mayo de 2017;284(2):508-20.

9. ANEXO 1: Escalas WOMAC, Lequesne, EVA.

<p><b>Tratamiento de la gonartrosis con células madre mesenquimales.</b></p> <p><b>Estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años.</b></p>	<p style="text-align: center;">     </p> <p style="text-align: center;">Nº paciente</p>	<p><b>Nº de Historia:</b></p> <p>.....</p>
--	---	--

**WOMAC11**

Fecha de realización: .....

Debe contestar las preguntas siguientes poniendo una "X" donde corresponda.

Por ejemplo:

X
---

Cuanto más a la derecha ponga la "X" indicará que siente más dolor, rigidez o dificultad.

En todos los casos, las preguntas se refieren los últimos dos días

¿Cuanto DOLOR tiene...	< Nada	Regular	>
...al subir o bajar escaleras?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
... por la noche en la cama?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al estar sentado o tumbado?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
¿Cuánta RIGIDEZ nota...	< Nada	Regular	>
...nada más despertarse por la mañana?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...el resto del día, después de estar sentado, tumbado o descansando?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
¿Qué grado de DIFICULTAD tiene...	< Nada	Regular	>
...al bajar escaleras?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al subir escaleras?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al ponerse los calcetines o las medias?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al quitarse los calcetines o las medias?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al estar tumbado en la cama?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al estar sentado?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		

Tomado de López Alonso et al. *Aten. Primaria* 41: 613-620; 2009

<p><b>Tratamiento de la gonartrosis con células madre mesenquimales.</b></p> <p><b>Estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años.</b></p>	<p style="text-align: center;">   <b>Nº paciente</b> </p>	<p><b>Nº de Historia:</b></p> <p>.....</p>
--	--	--

**INDICE ALGOFUNCIONAL DE LEQUESNE**

Marque con una X la respuesta correcta.

Fecha: .....

**(A) Dolor [0-8]:**

**Durante el descanso nocturno**

- 0: No o insignificante
- 1: Sólo al moverse o en ciertas posiciones
- 2: Sin movimiento

**Rigidez matinal o dolor al levantarse**

- 0: 1 minuto o menos
- 1: Más de 1 min., pero menos de 15 min.
- 2: 15 min. o más

**¿Estar de pie 30 minutos aumenta el dolor?**

- 0: No
- 1: Sí

**Dolor al andar**

- 0: Ninguno
- 1: Sólo después de caminar alguna distancia
- 2: Al comenzar a caminar

**Dolor tras levantarse de una silla sin ayuda de las manos**

- 0: No
- 1: Sí

**(B) Caminar [0-8]**

**Máxima distancia que es capaz de caminar:**

- 0: Sin límite
- 1: Más de 1 Km pero limitado
- 2: 1 Km (unos 15 min)
- 3: De 500 a 900 m (8 a 15 min)
- 4: De 300 a 500 m
- 5: De 100 a 300 m
- 6: Menos de 100 m

**Ayudas para caminar**

- 0: Ninguna
- 1: Un bastón o una muleta
- 2: Dos bastones o muletas

**(C) Actividades de la Vida Diaria [0-8]:**

**¿Es capaz de subir 1 piso por las escaleras?**

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

**¿Es capaz de bajar 1 piso por las escaleras?**

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

**¿Es capaz de ponerse en cuclillas?**

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

**¿Es capaz de caminar por terreno irregular?**

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

<p><b>Tratamiento de la gonartrosis con células madre mesenquimales.</b></p> <p><b>Estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años.</b></p>	 <p><b>Nº paciente</b></p>	<p><b>Nº de Historia:</b></p> <p>.....</p>
--	---	--

<p align="center"><b>Escala Visual Analógica (EVA)</b></p>	
<p><b><u>Medición del dolor en rodilla en su vida diaria:</u></b></p> <p>Valore el dolor que presenta en la actualidad al realizar las actividades de su vida cotidiana, poniendo una marca vertical en la línea horizontal que le presentamos. El lado izquierdo representa la ausencia de dolor y el derecho, un dolor insoportable.</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div>	
<p><b><u>Medición del dolor en rodilla en actividades deportivas:</u></b></p> <p>Valore el dolor que presenta en la actualidad al realizar actividades deportivas, poniendo una marca vertical en la línea horizontal que le presentamos. El lado izquierdo representa la ausencia de dolor y el derecho, un dolor insoportable.</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div> <div style="margin-top: 20px;"> <p><input type="checkbox"/> No evaluable porque habitualmente no realizo actividades deportivas</p> <p><input type="checkbox"/> No evaluable porque actualmente no realizo actividades deportivas a causa del dolor</p> <p><input type="checkbox"/> No evaluable porque actualmente no realizo actividades deportivas a causa de la lesión</p> </div> <p>Deporte (s) que practica:</p>	

## 10. POSTER.

# TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ALOGÉNICAS.

## ESTUDIO EVOLUTIVO DE ENSAYO CLÍNICO A 9 AÑOS.



Carlos Martínez Delgado, Ignacio Blázquez de Sande.  
Tutor: Aurelio Vega Castrillo.

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica - Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



### INTRODUCCION

La artrosis de rodilla es la enfermedad crónica más prevalente y debilitante del sistema osteoarticular. Los tratamientos convencionales no modifican el curso de la enfermedad mostrando unos beneficios clínicos limitados, recurriendo a la artroplastia de rodilla como última opción. En los últimos años, las terapias celulares han sido investigadas ampliamente demostrando resultados prometedores.

### OBJETIVO

Valorar la evolución de pacientes con gonartrosis desde el momento de la inyección intraarticular con Células Madre Mesenquimales Alogénicas (CMMA) hasta 9 años después, analizando: seguridad y eficacia clínica (dolor, rigidez, función).

### MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio evolutivo a 9 años de un ensayo clínico en el que participaron 26 pacientes, de los cuales hemos podido revisar 7 pacientes tratados con CMMA desde el principio y que no han precisado el implante de una artroplastia total de rodilla. Hemos analizado el dolor, la rigidez y la función mediante escalas WOMAC general, EVA y Lequesne, desde su primera visita antes de someterse a tratamiento (V1), a los 12 meses de la inyección (V5) y a los 9 años (V6).

### RESULTADOS

Existe significación estadística ( $p < 0.05$ ) en cuanto a la mejoría del dolor evaluada por la escala EVA y Lequesne entre las visitas V1 y V6. No se han observado resultados significativos ( $p > 0.05$ ) en la escala WOMAC general entre la visita V1 y V6, aunque existe una clara tendencia y evidencia de su beneficio. No se han producido efectos adversos

### CONCLUSIONES

El tratamiento con CMMA ha obtenido una mejora en los índices de dolor y función en las rodillas tratadas de los pacientes entre la primera y última visita, considerando esta terapia como una alternativa válida y segura en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

### BIBLIOGRAFÍA

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. agosto de 2015;99(8):1681-90.

