

Células madre mesenquimales en ortopedia y traumatología

A lo largo de este artículo describiremos las indicaciones clínicas osteoarticulares más frecuentes en las que se emplea esta terapia en perros, gatos y équidos para lograr que se incrementen las recuperaciones funcionales y disminuyan las recidivas.

Antonio J. Villatoro Jiménez y Fernando Fariñas Guerrero
ImmuneStem: Instituto de Inmunología Clínica y Terapia Celular
immunestem@immunestem.com
www.immunestem.com
Imágenes cedidas por los autores

Una de las indicaciones más comunes y extendidas en terapia celular veterinaria ha sido el empleo de las células madre mesenquimales (MSC) en diferentes patologías relacionadas con el aparato locomotor.

La medicina veterinaria ha sido pionera en terapia celular con MSC desde hace más de una década, empleándose inicialmente en el tratamiento de lesiones tendinosas en el caballo. Desde entonces han sido miles los équidos tratados y se ha incrementado significativamente el número de recuperaciones funcionales y disminuido las recidivas.

Por otro lado, no ha sido hasta hace unos años, cuando se ha generalizado en el tratamiento de diferentes patologías osteoarticulares en la especie canina y felina.

Patologías articulares

La osteoartritis (OA), o enfermedad degenerativa articular, es la causa más común de dolor crónico en animales de compañía y se estima que afecta al 20 % de perros, con un alto impacto económico y sanitario.

Cada vez hay más evidencias de que la inflamación está presente en el tejido sinovial, confirmando la hipótesis de que la sinovitis y el sistema inmunitario podrían ser agentes activos en el desarrollo y la progresión de la misma.

Hoy se admite que la fisiopatología de la OA es un proceso de base inmunológica, que implica la sobreproducción de citocinas proinflamatorias (TNF, la interleucina-18), proteasas (MMP-13) y otros mediadores catabólicos (óxido nítrico) a partir de condrocitos y células sinoviales, que desencadenan la progresiva degradación del cartílago articular, la remodelación del hueso subcondral y la inflamación sinovial.

Los tratamientos actuales no son curativos y producen efectos sintomáticos más

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCP) o necrosis avascular de la cabeza femoral, es una enfermedad degenerativa descrita hace un siglo en la especie humana, y donde aún existe gran controversia respecto a su etiología y tratamiento. También la padecen perros de razas pequeñas a edad temprana, antes de la osificación completa de los cartílagos epifisarios.

Se produce por isquemia del núcleo de osificación cefálico femoral, que detiene su crecimiento respecto al tejido cartilaginoso de la cabeza femoral, con destrucción y remodelación anormal de la misma, colapsando totalmente la articulación coxofemoral, lo que dificulta la funcionalidad de la extremidad afectada y manifestado clínicamente por dolor, pérdida de apoyo, atrofia muscular, crepitación articular y acortamiento de la extremidad.

No existe tratamiento médico eficaz, teniendo que recurrir a técnicas quirúrgicas agresivas (artroplastia de escisión de la cabeza y cuello femoral).

El perro, al padecerla de manera natural y con gran similitud clínica a la especie humana, representa un modelo preclínico mayor ideal para el tratamiento con terapias celulares regenerativas.

La terapia celular con MSC utilizada por primera vez por nosotros, no descrita en la literatura hasta el momento, es un tratamiento novedoso, seguro, simple y eficaz de la enfermedad de LCP canina, donde hemos observado una mejoría clínica y funcional, con regeneración osteoarticular, retrasando los procesos degenerativos inherentes a la enfermedad (figura 2).

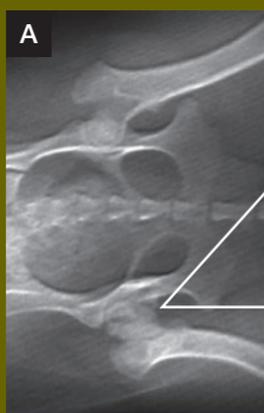


Figura 2A. Imagen radiográfica antes del tratamiento. Ligeramente aplanamiento de la cabeza femoral derecha con núcleo de opacidad disminuida en su centro y signos evidentes de degeneración e irregularidad en su borde ventromedial. Notable engrosamiento del cuello femoral. La superficie articular del acetábulo muestra opacidad disminuida en su borde más caudal, con bordes mal definidos y áreas de osteolisis.

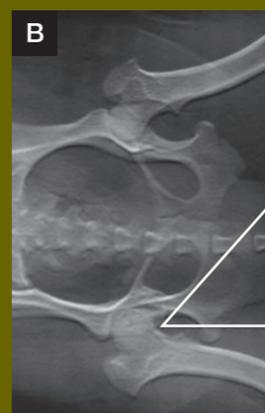


Figura 2B. Imagen radiográfica a los 7 meses. Remodelación articular, con cabeza femoral esférica, desaparición de la opacidad central y del engrosamiento del cuello femoral.

que regenerativos, e incluyen el control del dolor (AINE), la viscosuplementación (inyecciones de hialuronato de sodio) y una variedad de productos nutracéuticos (sulfato de condroitina, glucosamina, ácidos grasos omega-3). Ninguno de estos compuestos tiene un impacto útil sobre la pérdida progresiva de tejido en las articulaciones.

Por otro lado, el uso continuo de AINE se asocia con daños sobre el aparato digestivo, renal y hepático, por lo cual es altamente deseable el uso de alternativas efectivas de tratamiento que eviten estos efectos adversos.

La presencia de MSC ha sido descrita en diversas estructuras anatómicas de la articulación: membrana sinovial, líquido sinovial, almohadilla de grasa infrapatelar, cartílago articular, ligamentos y menisco. Proporcionan un depósito de células reparadoras que se activan en respuesta al crecimiento, remodelación y reparación. Además, actúan como centinelas del sistema inmunitario para reducir la inflamación o la modulación de la activación de células T.

Diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la inyección intraarticular de MSC para el tratamiento de OA. Las MSC han demostrado un efecto terapéutico paracrino y pleomórfico a través de la libe-

ración de multitud de sustancias englobadas bajo el concepto de secretoma. Dicho mecanismo procede más de un efecto inmunomodulador/antiinflamatorio que por la diferenciación en otros linajes celulares.

El mecanismo de acción de la terapia con MSC en la OA se realiza a través de vías de señalización de la β -catenina, la proteína morfogénica ósea 2 y proteína-quinasa activada por mitógenos, capaz de producir cartílago hialino que expresa colágeno II y disminución de mediadores proinflamatorios como la IL-1, TNF y metaloproteasas (figura 1).

La OA suele estar muy relacionada con individuos mayores, muchos de los cuales sufren además otras patologías. Dicho aspecto es determinante, ya que uno de los factores que más afecta a la calidad de las MSC es la edad y el padecimiento de determinadas enfermedades concomitantes, que pueden condicionar el empleo autólogo de las mismas. Por esta razón se aconseja una terapia alogénica a partir de la adecuada fuente celular.

Por ello, el éxito de esta terapia no se basa exclusivamente en la simple administración de las MSC, sino que necesita establecer un protocolo personalizado para cada paciente, donde se establece el

tipo celular a emplear, número de células a implantar, pauta y vía de administración, así como la medicación complementaria para asegurar el éxito terapéutico.

Por nuestra experiencia, el tratamiento con MSC en la OA, permite una mejoría clínica y funcional de al menos un año de duración en el 95 % de los animales implantados, con una disminución o eliminación de la toma de AINE, y sin ningún tipo de complicación.

Actualmente existen en medicina humana 47 estudios clínicos en el tratamiento de la osteoartritis con el empleo de diversas fuentes de MSC (www.clinicaltrials.gov).

Patologías de ligamentos y tendones

En la especie equina, por la gravedad que suponen dichas patologías, es donde mayor número de estudios se han realizado en veterinaria, con resultados muy alentadores tanto con MSC autólogas como alogénicas de diversas fuentes.

El mecanismo de actuación de las MSC en la reparación del tendón se realiza mediante un efecto antiinflamatorio/inmunomodulador sobre la progresión de la lesión, minimizando la degeneración de sus fibras como

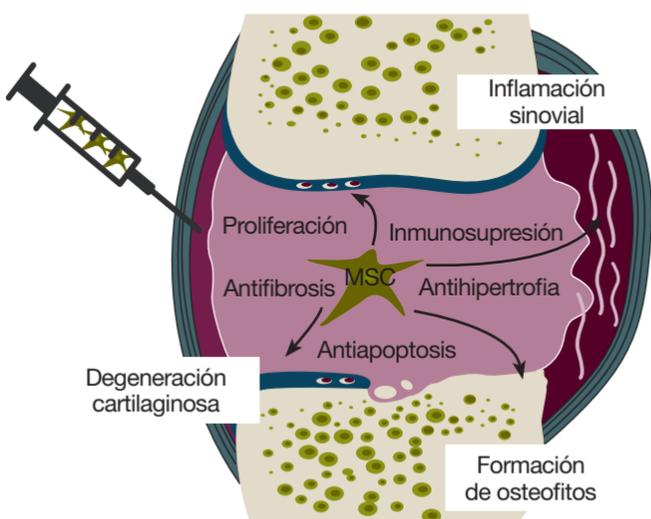


Figura 1. Efectos terapéuticos de la implantación intraarticular de MSC.

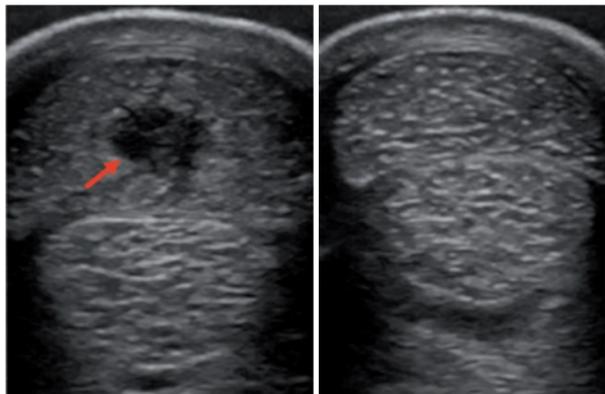


Figura 3. Terapia regenerativa con MSC en tendinopatía del flexor superficial equino. La flecha indica imagen ecográfica de la lesión tendinosa antes del tratamiento. Imagen derecha: resultado a los 4 meses de la terapia celular.

► resultado de su función inmunosupresora. Dicha actividad incluye un aumento de quimiocinas, la supresión de secreción de citoquinas a partir de células dendríticas y una reducción en los efectos de los linfocitos T y NK. Todo ello conlleva a una mayor formación de colágeno tipo I y menor cantidad de colágeno tipo III relacionado con la formación de escaras.

Sus resultados permiten retornar a su actividad el 85 % de los individuos sin recidivas, comparado con el 45 % de los tratamientos tradicionales (figura 3).

En la especie canina las lesiones del ligamento cruzado son muy comunes y han sido tratadas mediante diferentes técnicas quirúrgicas, cuyos objetivos son aliviar el dolor, reducir la inestabilidad y minimizar la osteoartritis, pero la degeneración articular y cojera residual es una secuela frecuente. Esto ha impulsado el interés hacia nuevas opciones de tratamiento, tales como la terapia con células madre.

En esta especie se ha descrito la migración de MSC en individuos con ruptura del ligamento cruzado anterior tras su aplicación intraarticular, lo que favorece la restauración del mismo y recupera su estructura histológica comparado con los controles.

Por otro lado, son frecuentes las lesiones tendinosas en la región del hombro en perros dedicados a actividades deportivas. Entre ellas, la tenosinovitis de bíceps

El éxito de esta terapia no se basa exclusivamente en la simple administración de las MSC, sino que necesita establecer un protocolo personalizado para cada paciente.

braquial, las tendinopatías del supraespinoso, bursitis del infraespinoso, igual que problemas de degeneración articular por inestabilidad, se benefician de la terapia regenerativa con MSC.

Otras tendinopatías, como la del tendón de Aquiles, permiten una regeneración tendinosa evitando la formación de escaras y posteriores recidivas tras la implantación ecoguiada de MSC.

Hoy en día existen en medicina humana seis estudios clínicos de terapia celular con MSC en distintas tendinopatías.

Patologías musculares

Las lesiones musculares desempeñan un papel importante en muchos animales dedicados a actividades deportivas. La importancia de su rápido y correcto tratamiento estriba en favorecer la regeneración muscular, evitar la formación de tejido fibroso y adherencias previniendo la contractura, que pueden afectar a la marcha del paciente, a veces con difícil tratamiento.

Por tanto, otra indicación muy interesante en medicina regenerativa es el uso de diversos biomateriales de soporte o *scaffold* (como colágeno) asociados a las MSC, que está permitiendo la regeneración muscular en lesiones crónicas o en grandes



Figura 4. Terapia regenerativa ósea con MSC. Incremento de la osteogénesis en el tratamiento en una fractura de cúbito y radio a las dos semanas tras la implantación de MSC.

pérdidas de tejido muscular. El objetivo de este andamio matricial acelular no es únicamente rellenar el defecto, sino también reclutar las células madre del paciente a partir de nuestras MSC implantadas, para que se conviertan en células musculares y, por tanto, regenerar el tejido.

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad rara que afecta principalmente a los niños y perros, y no tiene tratamiento. Se presenta por una mutación genética que altera la producción de distrofina, una proteína esencial para la supervivencia de la célula muscular y su función. La ausencia de distrofina inicia una reacción en cadena que finalmente conduce a la degeneración muscular y muerte celular. El tejido muscular dañado es reemplazado por tejido fibroso, óseo o adiposo, perdiendo funcionalidad.

El gen mutado se encuentra ligado al cromosoma X, lo que generalmente significa que los machos heredan el cromosoma de sus madres.

La terapia celular con MSC, a través de su potente efecto antiinflamatorio/inmunomodulador ha permitido detener la progresión de la enfermedad y abre una nueva perspectiva en el tratamiento de la misma.

En la actualidad existen cuatro estudios clínicos en medicina humana para el tratamiento de la enfermedad de Duchenne con diferentes fuentes de MSC.

Patologías de la regeneración ósea

A pesar de que el tejido óseo tiene capacidad total de reparación, la regeneración ósea en las fracturas no está exenta de alteraciones lo que implica, en algunos casos, un retardo en la consolidación y procesos de no unión; hechos relativamente frecuentes en traumatología, y según los autores llega a representar entre el 5 y el 20 % de las complicaciones en la curación de las mismas.

La terapia regenerativa ósea con MSC con alto potencial osteogénico es un tratamiento factible y novedoso que contribuye a la consolidación ósea, con una mínima y rápida técnica no invasiva y sin efectos adversos.

Está indicada tanto en casos de fracturas con retardo en la consolidación ósea o no unión, como en animales viejos, debilitados o con fracturas problemáticas donde se requiera un incremento de la osteogénesis (figura 4).

Los resultados de nuestra experiencia indican que un 98 % de los animales tratados mostraron un grado de mejoría clínica y radiográfica en la cicatrización de su fractura, llegando a una unión ósea sin que necesitaran ningún otro tratamiento o

cirugía posterior, y sin efectos secundarios sistémicos o locales por la aplicación de la terapia celular.

En medicina humana son 24 los estudios clínicos empleando distintos tipos de MSC en el tratamiento de fracturas y regeneración ósea.

Complicaciones del trauma medular

Cuando la médula se ve dañada, la lesión mecánica primaria produce una pérdida inicial de axones, desmielinización y estructuras de soporte como las células gliales y elementos vasculares, y como resultado se interrumpen anatómicamente o fisiológicamente los impulsos nerviosos.

En consecuencia se desarrolla una cascada de eventos fisiopatológicos, causado por un cuadro inflamatorio secundario a partir de la infiltración de linfocitos y monocitos, que llevan a un proceso autodestructivo cuyo resultado final es la necrosis tisular.

Se produce la formación de una cicatriz glial y quistes postraumáticos, que constituyen una barrera que frena el crecimiento axonal e impiden la regeneración nerviosa, además de promover más daño a las neuronas al ejercer presión física sobre sus axones dañados.

Todos estos eventos, que comienzan a los pocos minutos de la lesión, inician un proceso de daño que se autoperpetúa, y que es incluso más perjudicial para la médula que la lesión mecánica inicial (teoría de la segunda lesión), desarrollándose eventos neuroquímicos complejos autodestructivos que provocan daño irreversible del tejido nervioso.

Las MSC modifican el microambiente lesional por un mecanismo antiinflamatorio/inmunomodulador después de la lesión, lo que favorece la regeneración neuronal, la disminución de la astrogliosis y la formación de citoesqueleto de actina como soporte que permite la extensión neuronal y la liberación de factores neurotróficos (VEGF, TGF- β , neurotrofina 3, etc.).

La terapia regenerativa con MSC ha mostrado importantes efectos clínicos:

potencia la regeneración nerviosa y disminuye las secuelas funcionales, tanto en lesiones agudas, como en la recuperación de complicaciones en lesiones crónicas sometidas previamente a cirugía descompresiva (figura 5).

Por tanto, las indicaciones de la terapia con MSC en trauma medular son:

- En casos agudos minimizar las complicaciones debidas a los procesos autodestructivos que la acompañan (segunda lesión), incrementando notablemente el porcentaje de recuperaciones y disminuyendo las secuelas neurológicas tras la descompresión quirúrgica.

- En casos crónicos posteriores a la cirugía descompresiva incrementar la mejoría clínica y funcional en secuelas como paresia ambulatoria y recuperación de esfínteres.

Actualmente existen 25 estudios clínicos en medicina humana que emplean diferentes fuentes de MSC en el tratamiento de lesiones en la médula espinal.

Otras patologías del aparato locomotor

Por último, y dada la importancia que representa la ortopedia en clínica equina, no queremos dejar de resaltar la importancia e interesantes resultados que esta terapia representa en el tratamiento de la infosura o laminitis.

Gracias a su efecto inmunomodulador, angiogénico y trófico, la terapia celular con MSC ha demostrado una mejoría clínica y remisión de las secuelas de esta devastadora patología en el 73 % de los animales tratados.

Conclusiones

Las MSC son células multipotentes, con capacidad de diferenciación hacia diferentes linajes celulares, y con una importante facultad secretora de diferentes moléculas bioactivas con efectos tróficos, paracrinos e inmunomoduladores. Son inmunoprivilegiadas, al no expresar el antígeno mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), lo cual permite su empleo alogénico, y están demostrando un enorme potencial terapéutico en diferentes procesos osteoarticulares. Actúan como "medicamento inteligente", por lo que el éxito de sus resultados dependerá de la adecuada selección del paciente y momento clínico de aplicación de la terapia, por lo que la coordinación entre el especialista en terapia celular y el clínico es fundamental. Dada la dificultad de exponerlos en fotos recomendamos ver <http://immunestem.com/informacion/>.

En un próximo capítulo escribiremos sobre su utilización en diferentes patologías de origen inmunomediado. □

Bibliografía disponible en www.argos.grupoasis.com/bibliografias/celulasmadre177.doc

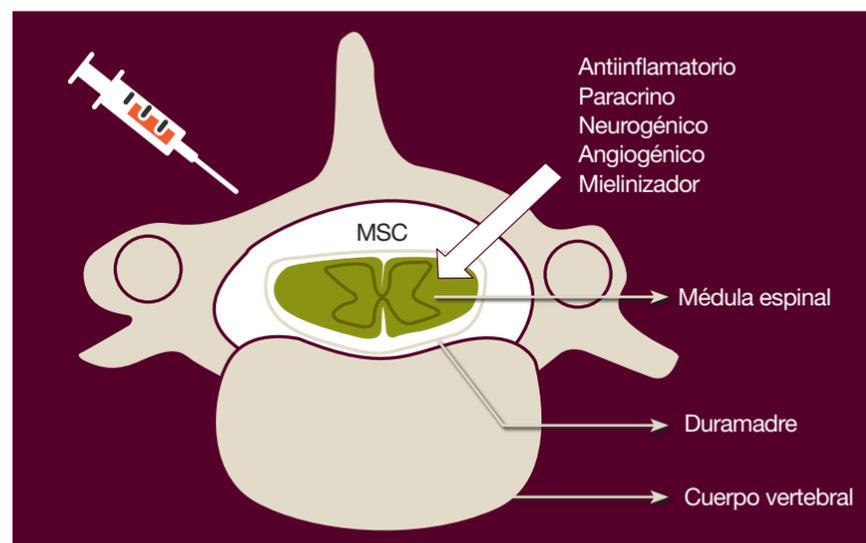


Figura 5. Efectos terapéuticos de la terapia celular con MSC en trauma medular.