

Tratamiento de la Gonartrosis Avanzada con suero autólogo condicionado

Jaime Baselga García-Escudero
Hospital Ruber Internacional
www.jbaselga.com

Orthokine Day Meeting

Madrid - 17 de noviembre de 2017

Introducción

- Existe un interés creciente por desarrollar técnicas que protejan y reparen lesiones del cartílago.
- Estudios epidemiológicos
 - 6% de los adultos
 - Afección degenerativa de la rodilla
- 10% en personas mayores de 65 años



Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1987; 30:914-8.

Introducción

- El **suero autólogo condicionado** (SAC) es un producto de la propia sangre del paciente que ha demostrado **eficacia** en la **artrosis de rodilla** en **estudios controlados aleatorios**.
- Presentamos los **resultados** clínicos de un **estudio observacional prospectivo** con **dos años** de seguimiento en pacientes con importante sintomatología por **gonartrosis** que recibieron **SAC y fisioterapia**.
- Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases. BioDrugs. 2007; 21(5):323–32. PMID: 17896838
- Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, Seidel F, Granrath M. A new treatment for hip osteoarthritis: clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum. Orthop Rev. 2013; 5(2).

Bioquímica

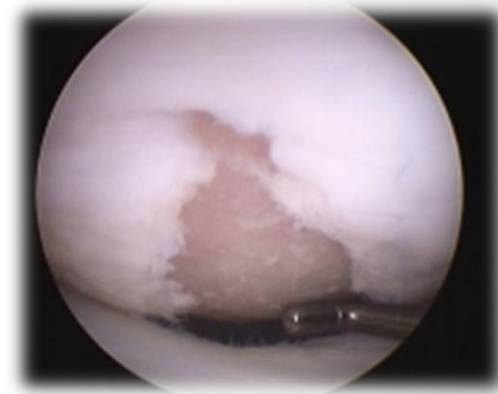
- El **cartílago articular** es un tejido capaz de **sintetizar y degradar** los componentes de la matriz extracelular.
- Mediado por
 - Factores de crecimiento
 - Interleucinas (IL)
- Responsables de **potenciar o inhibir** la síntesis de los compuestos de la matriz extracelular.



Ewing J. Arthroscopic treatment of degenerative meniscal lesions and early degenerative arthritis of the knee. Articular cartilage and knee joint function. En: Ewing JW, editor. Basic science and arthroscopy. New York: Raven Press; 1990. p. 137-45.

Biología molecular

- Distintos **patrones de expresión**
 - **Proteínas y citokinas** en el Líquido Sinovial están relacionados con la **degradación** del cartílago articular
- Las Citokinas están implicadas además en la **inflamación y daño articular**



Ewing J. Arthroscopic treatment of degenerative meniscal lesions and early degenerative arthritis of the knee. Articular cartilage and knee joint function. En: Ewing JW, editor. Basic science and arthroscopy. New York: Raven Press; 1990. p. 137-45.

Biología molecular

- Las principales **citokinas** intraarticulares en el contexto de la **inflamación articular** son:

- Interleukinas (IL) – 1, 6 y 8
- Factor de necrosis tumoral alfa
- Factor de granulocitos y macrófagos estimulante de colonias (GM-CSF)

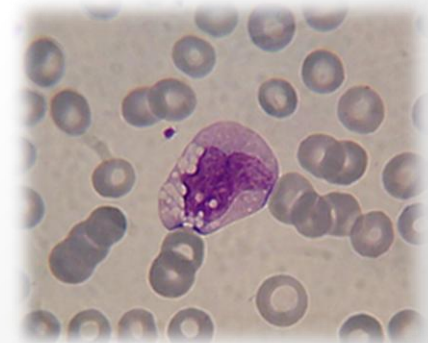


Perspectiva histórica

1985

- Observación in vitro de un inhibidor de la IL-1 en un cultivo de células humanas:
- Se identifica en un cultivo de monocitos humanos un inhibidor de la respuesta de condrocitos y timocitos a la IL-1

Arend WP, Joslin FG, Massoni RJ. Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor. *J Immunol* .1985;134:3868–3875.



Perspectiva histórica

1987

- Descripción del mecanismo de acción del antagonista inhibidor del receptor de la IL-1:
 - Se identifica en la orina de pacientes febriles un nuevo inhibidor de la actividad biológica de la IL-1 y su lugar de unión
- Observaciones clínicas sugieren la existencia de un inhibidor de la IL-1 en enfermedades:
 - Se observan altas concentraciones de un inhibidor de la actividad de la IL-1 en pacientes febriles y bajas concentraciones en pacientes afebriles con **artritis reumatoide juvenil** tipo sistémico

Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, Dayer JM, MacDonald HR. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol.* 1987;139:1546–1549 ●

Perspectiva histórica

1991

- Se demuestra que el **IL-1Ra recombinante** **inhibe la inflamación articular** en **modelos animales** de artritis
- Se introduce el **IL-1Ra recombinante** en ensayos clínicos con **pacientes con artritis reumatoide**

Schwab JH, Anderle SK, Brown RR, Dalldorf FG, Thompson RC. Pro- and anti-inflammatory roles of interleukin-1 in recurrence of bacterial cell wall-induced arthritis in rats. *Infect Immun* .1991;59:4436-4442.

Lebsack ME, Paul CC, Bloedow DC, Burch FX, Sack MA, Chase W, Catalano MA. Subcutaneous IL-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* .1991;34(suppl):S67.

Perspectiva histórica

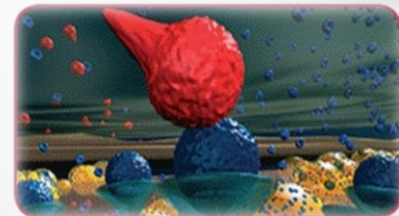
1992

- Se detecta expresión endógena del **gen** y producción proteica del IL-1Ra en tejido sinovial de individuos con artritis reumatoide
 - Se localiza la proteína en la sub-íntima sinovial, y en menor medida en la íntima de pacientes con artritis reumatoide, en la que sinoviocitos de tipo macrofágico constituían el principal tipo celular en contenido de proteína inmunoreactiva. El IL-1Ra es virtualmente indetectable en la zona de unión cartílago–pannus. El RNA mensajero de la proteína se localiza sobre todo en acúmulos linfoides perivasculares

Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Katsikis P, Feldmann M, Maini RN. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* .1992;31:801-809. ●

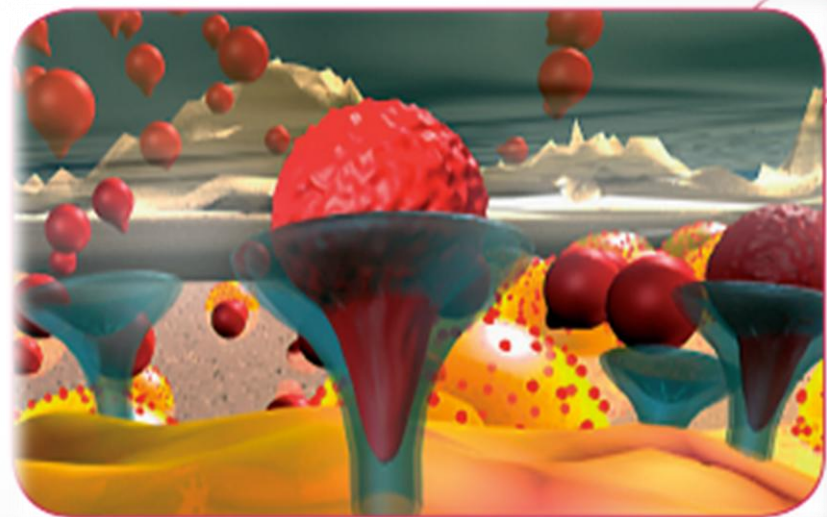
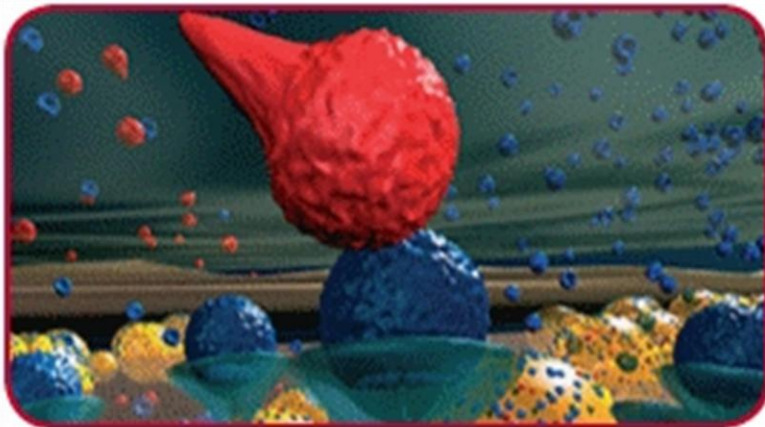
Terapia IL-1ra

- Basado en la idea
 - **Balance anabólico-catabólico** del Líquido Sinovial que se traduce en un ambiente del cartílago articular
- Consiste en obtener proteínas Antagonista del Receptor de la Interleucina-1 (IL-1ra)
- Desde 1.997 se ha tratado a pacientes con la terapia de antagonistas de la IL-1



Terapia IL-1ra

- La **proteína protectora** antagonista receptora de la Interleuquina-1 (IL-1Ra), **desplaza** a la IL-1 y tiene un efecto:
 - **Anti-inflamatorio**
 - **Reductor del dolor**
 - **Protector del cartílago**



Técnica

- La **sangre es aspirada** de la vena el paciente

- Jeringas EOT
- Esferas de cristal



- **Estimulan la secreción** de la proteína IL-1Ra

- **Neutrófilos**
- **Macrófagos**

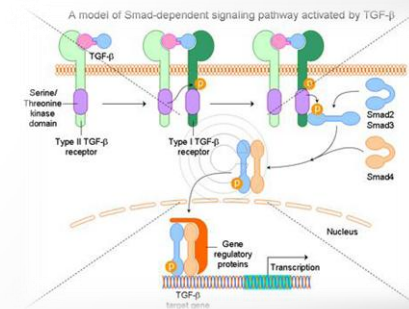


- Algunos **Factores de Crecimiento**:

- FGF-1, HGF, TGF- β 1

Técnica

- Jeringas EOT
- **Incubadas a 37°C** durante 6 horas
- **Aumento de la concentración en suero**
 - Proteínas IL-1Ra
 - FGF-1 *fibroblast growth factor*
 - HGF *hepatocyte growth factor*
 - TGF- β 1 *transforming growth factor-B*



Técnica

- **Centrifugado** 5000 rpm por 10 minutos
- Se separa
 - Coágulo sanguíneo
 - Suero condicionado



Técnica

- Inyección intra-articular
- **Semanal durante cuatro semanas**



TABLA COMPARATIVA

Orthokine ACS contains higher SP concentrations than low platelet plasma

	IL-1Ra pg/mL	IL-10 pg/mL	IL-6 pg/mL	EGF pg/mL	HGF-1 pg/mL	IGF-1 ng/mL	PDGF AB ng/mL	TGFβ-1 ng/mL	VEGF pg/mL
Baseline	161.4	3.6	17.1	0.1	396.0	69.2	0.0	1.1	6.1
PP	250.3	4.5	18.9	289.2	550.1	81.9	18.6	34.5	177.8
ACS	1642.7	12.7	117.7	1019.2	1238.3	107.1	28.1	41.0	409.5



Your Paper presentation is **Number # Paper 192**

Title: Combination Of Orthokine-therapy And Physiotherapy May Delay Surgery In Highly Symptomatic Knee Osteoarthritis

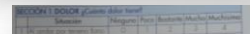
Location: Theater C

Time: 11:54am - 12:00pm

Material y Métodos

- Estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo – Nivel de evidencia 2
- Cohorte de **118** pacientes con **artrosis de rodilla**
 - Fueron tratados con infiltración de **proteínas Antagonista del Receptor de la Interleucina-1 (IL-1ra) + (PFI) protocolo de fisioterapia intensiva**
- Entre marzo de **2009** a octubre de **2010**

Material y Métodos

- Una infiltración semanal por cuatro semanas
 - Seguimiento máximo de 24 meses
 - **Exploración clínica**
 - Escala funcional **WOMAC**
 - Escala visual analógica **EVA**
- 
- 



FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: _____ Número de H.C. _____
 Fecha de nacimiento: _____ Edad en años: _____
 Sexo: ☐ Var ☐ Mu ☐ Sexo _____
 Lugar de nacimiento: _____
 Lugar de residencia: _____
 Lugar de nacimiento: _____
 Lugar de residencia: _____

Datos Pre Quirúrgicos

Estado: _____
 País: _____
 Fecha: _____
 Hora: _____
 Lugar: _____

Datos Intra Quirúrgicos

Fecha de la cirugía: _____ Tiempo de duración de cirugía: _____ (minutos/segundos)

Control intra

Título	Temperatura	Frecuencia	Presión
Temperatura normal: _____	Temperatura: _____	Frecuencia: _____	Presión: _____
Presión normal: _____	Presión: _____	Presión normal: _____	Presión: _____

Inspección vitalidad

Tiempo: _____ Frecuencia: _____ Pulso: _____ (normal)

Datos postoperatorios por el cirujano

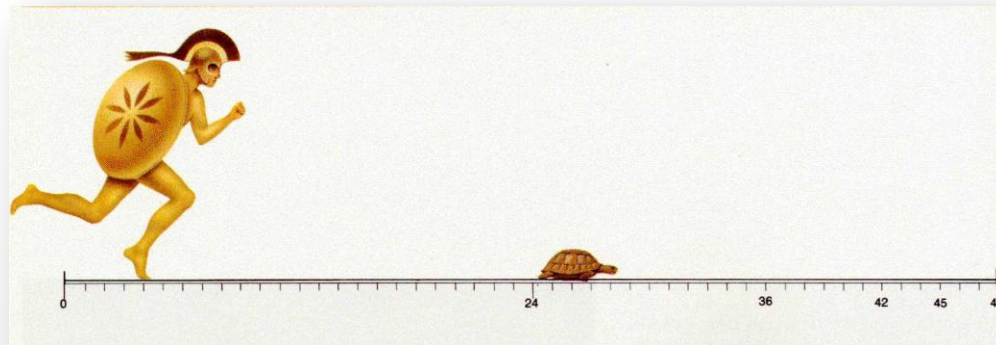
Estado: _____
 País: _____
 Fecha: _____
 Hora: _____
 Lugar: _____
 Incubación postoperatoria de: _____
 Incubación postoperatoria de: _____
 Incubación postoperatoria de: _____



SECTION 1: <i>Section 1: General Use Items</i>				
Item	Item	Item	Item	Item
Item	Item	Item	Item	Item
1. General Use Item	2. General Use Item	3. General Use Item	4. General Use Item	5. General Use Item
6. General Use Item	7. General Use Item	8. General Use Item	9. General Use Item	10. General Use Item
11. General Use Item	12. General Use Item	13. General Use Item	14. General Use Item	15. General Use Item
16. General Use Item	17. General Use Item	18. General Use Item	19. General Use Item	20. General Use Item
21. General Use Item	22. General Use Item	23. General Use Item	24. General Use Item	25. General Use Item
26. General Use Item	27. General Use Item	28. General Use Item	29. General Use Item	30. General Use Item
31. General Use Item	32. General Use Item	33. General Use Item	34. General Use Item	35. General Use Item
36. General Use Item	37. General Use Item	38. General Use Item	39. General Use Item	40. General Use Item
41. General Use Item	42. General Use Item	43. General Use Item	44. General Use Item	45. General Use Item
46. General Use Item	47. General Use Item	48. General Use Item	49. General Use Item	50. General Use Item
51. General Use Item	52. General Use Item	53. General Use Item	54. General Use Item	55. General Use Item
56. General Use Item	57. General Use Item	58. General Use Item	59. General Use Item	60. General Use Item
61. General Use Item	62. General Use Item	63. General Use Item	64. General Use Item	65. General Use Item
66. General Use Item	67. General Use Item	68. General Use Item	69. General Use Item	70. General Use Item
71. General Use Item	72. General Use Item	73. General Use Item	74. General Use Item	75. General Use Item
76. General Use Item	77. General Use Item	78. General Use Item	79. General Use Item	80. General Use Item
81. General Use Item	82. General Use Item	83. General Use Item	84. General Use Item	85. General Use Item
86. General Use Item	87. General Use Item	88. General Use Item	89. General Use Item	90. General Use Item
91. General Use Item	92. General Use Item	93. General Use Item	94. General Use Item	95. General Use Item
96. General Use Item	97. General Use Item	98. General Use Item	99. General Use Item	100. General Use Item

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad o sexo
- Diagnóstico de artrosis primaria o secundaria
- Dolor crónico en rodilla



Resultados



Características basales	Grupo SAC y F	
	Media*	Rango
Edad (años)	59,1	34-81
Genero (femenino/masculino)	75/43	N/A
IMC	29,6	22-41
Rodilla afectada (izquierda/derecha)	25/93	N/A
Grado de artrosis según clasificación de Kellgren Lawrence	2,8	1-4
Escala visual análoga EVA (0-10)	8,1	6-10
WOMAC global (0-96)	81,6	75-90
WOMAC dolor (0-20)	17,9	15-20
WOMAC rigidez (0-8)	3,4	1-8
WOMAC función (0-68)	60,4	51-67

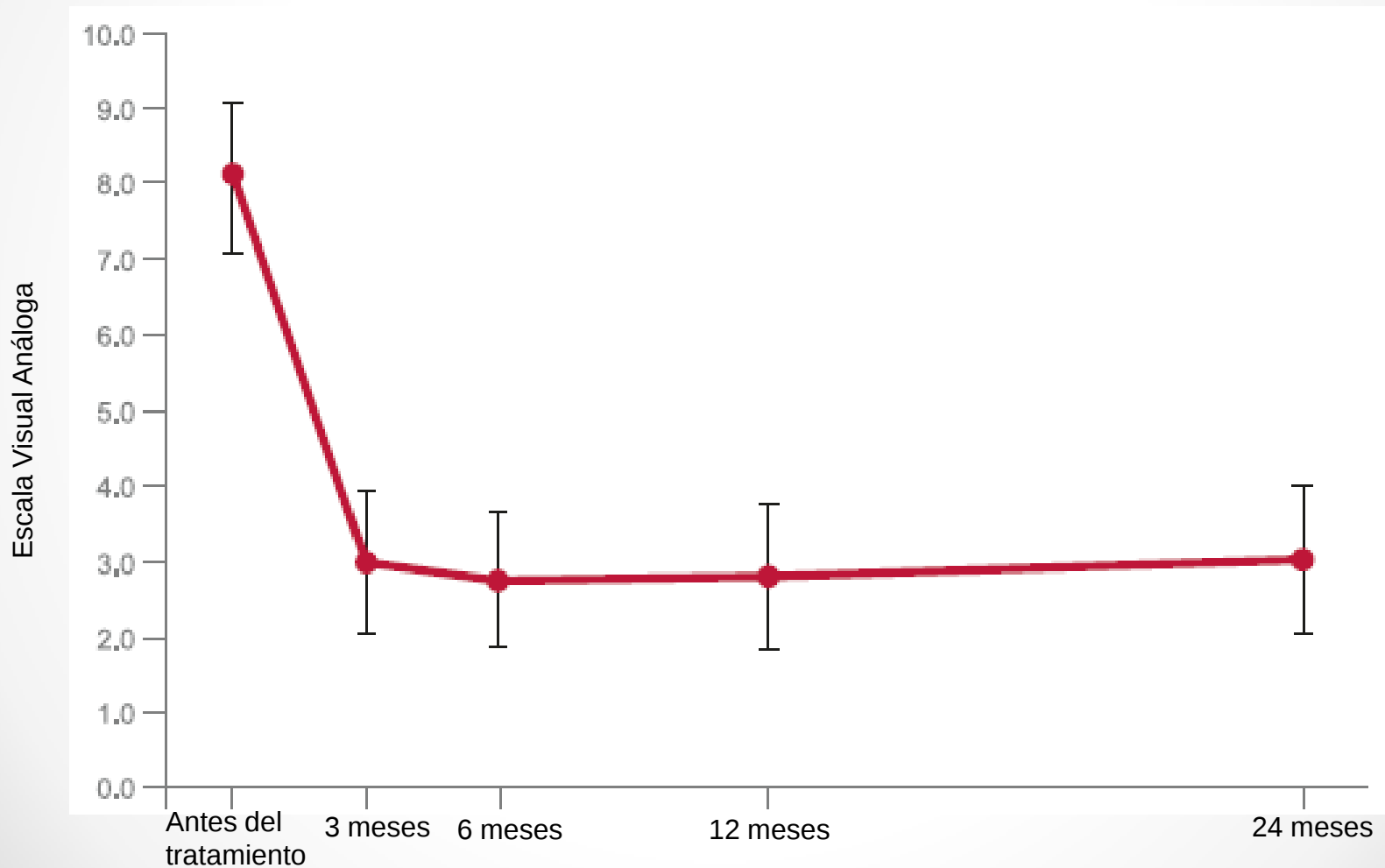
- Valor medio en todas las variables excepto genero y rodilla afectada
- IMC: Índice de masa corporal
- SAC: Suero autólogo condicionado
- F: Fisioterapia
- WOMAC: Escala de artrosis de la Universidad McMaster y Western Ontario

Resultados

- A los **tres meses** de seguimiento hubo una importante mejoría del dolor medido con la **EVA**, (**-63,0%**, $p < 0,001$), la cual se **mantuvo** hasta el seguimiento a los **24 meses**.



Mejoría de dolor



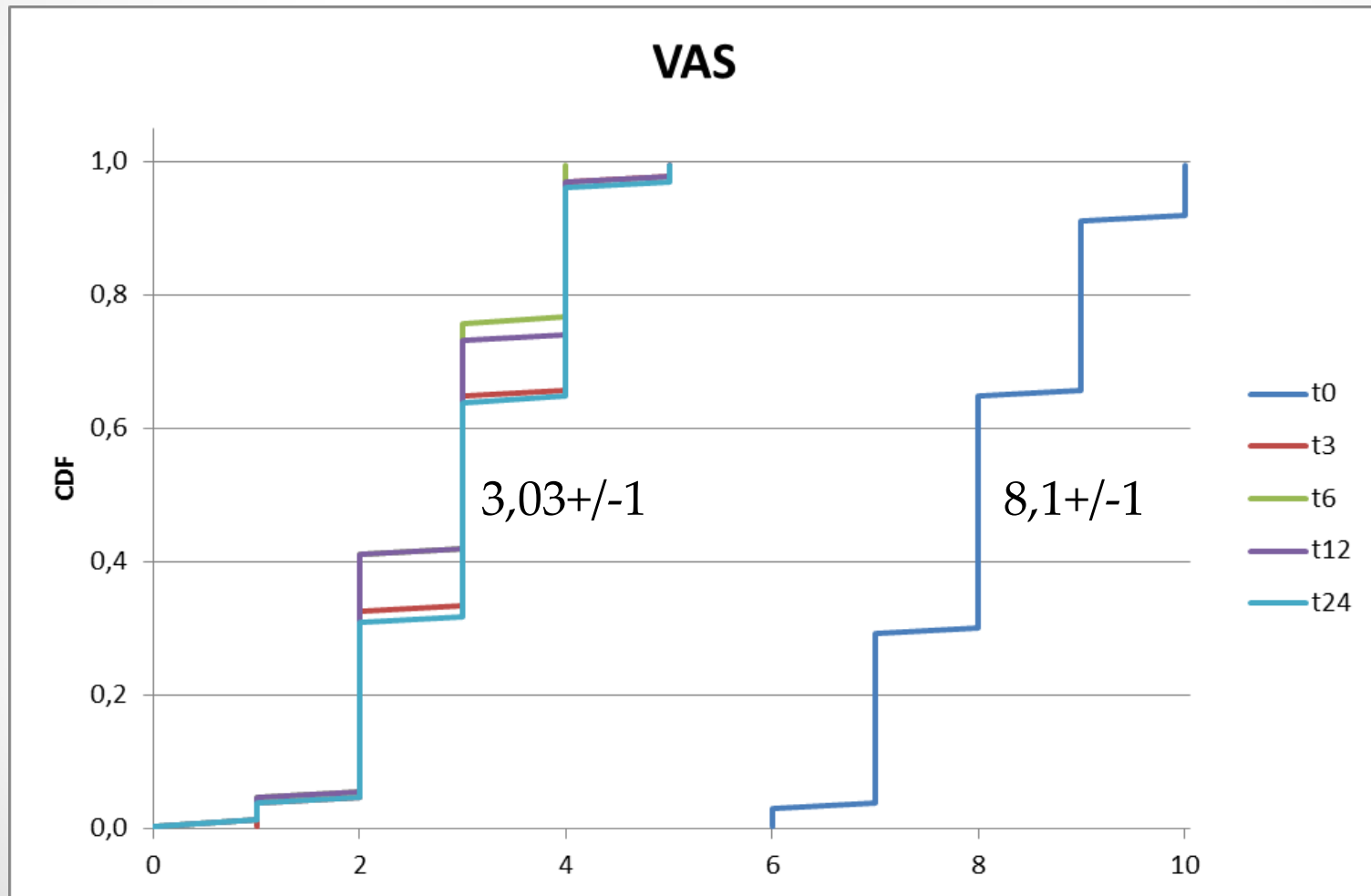
Valor medio de dolor (EVA) antes del tratamiento, a los 3, 6, 12 y 24 meses

Pacientes de los grupo SAC y F (n = 118)

Tiempo	Valor medio de EVA (rango)	Valor de p	Tamaño del efecto d respecto al valor basal
Antes del tratamiento	8,10 (6-10)	-	-
3 meses	3,00 (1-5)	p<0,001	d = 5,3
6 meses	2,76 (0-4)	p<0,001	d = 5,6
12 meses	2,81 (0-5)	p<0,001	d = 5,4
24 meses	3,03 (0-4)	p<0,001	d = 5,1

- EVA: Escala visual análoga
- SAC: Suero autólogo condicionado
- F: Fisioterapia
- El valor de p y el tamaño del efecto d son comparados con los valores antes der tratamiento

VAS antes y al finalizar el tratamiento de Orthokine



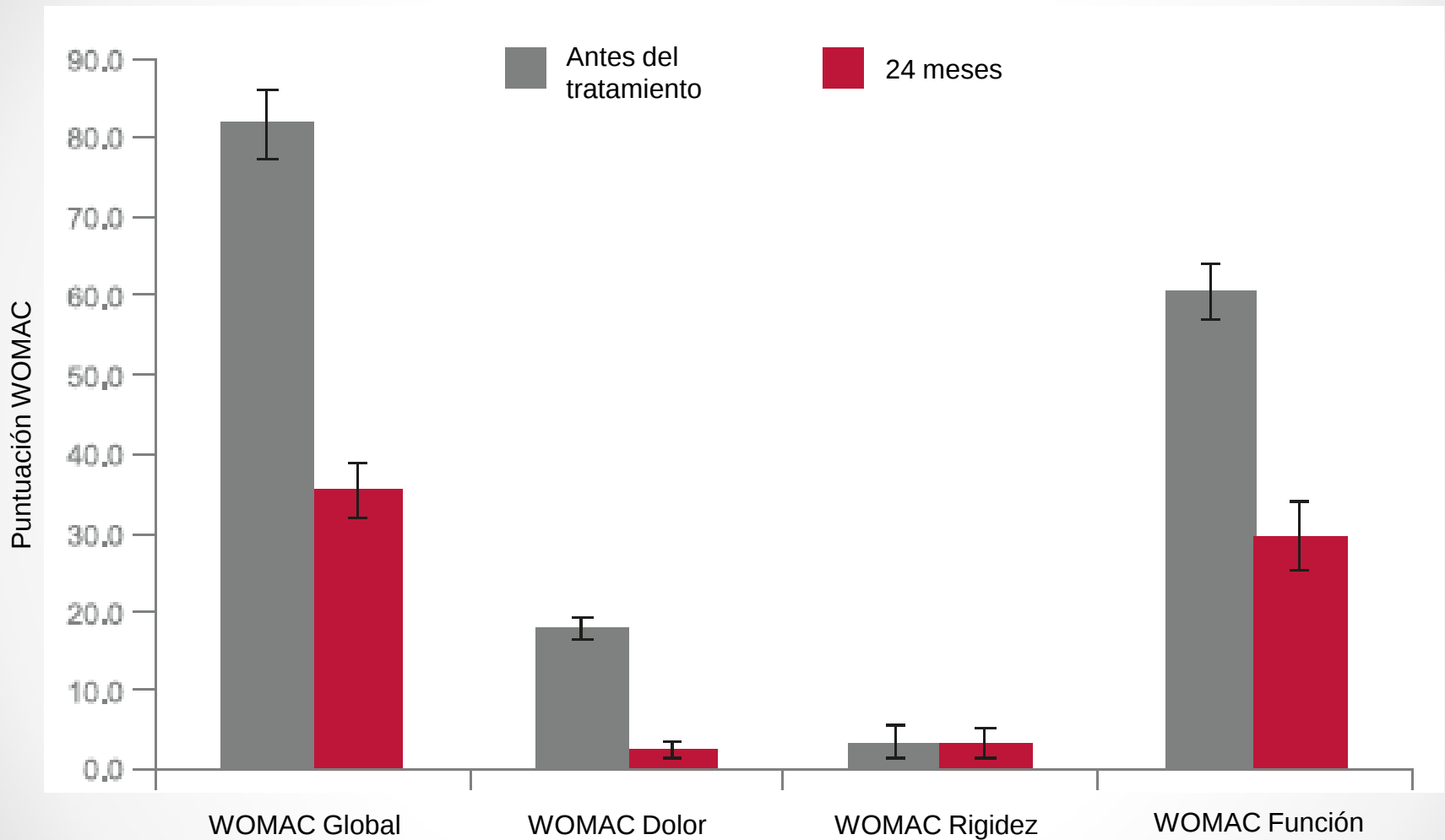
VAS T=0 antes del tratamiento de Orthokine y T=3, 6, 12, 24 meses

Resultados

- Se observó una **mejoría** en la escala **WOMAC** global a los **24 meses** (-56,9%, $p < 0,001$).
- **Mejoría** en las **subcategorías** de WOMAC **dolor** (-86,0%, $p < 0,001$) y **función** (-51,3%, $p < 0,001$)

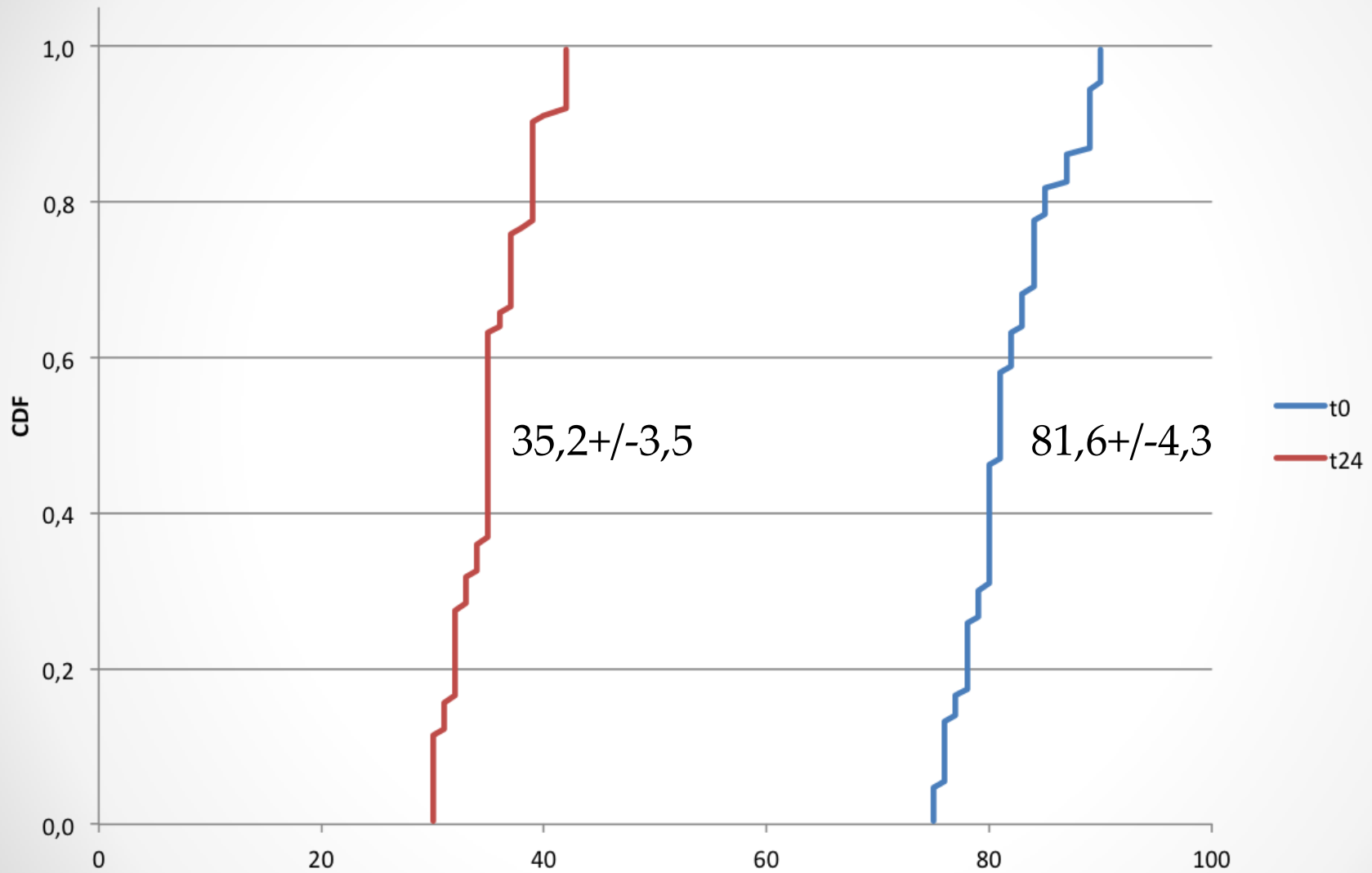


Puntuación WOMAC global, dolor, rigidez y función antes del tratamiento y a los 24 meses después del tratamiento con SAC y F.



- SAC: Suero autólogo condicionado
- F: Fisioterapia

WOMAC total



T=0 antes del tratamiento de Orthokine y seguimientos a T=24 meses

Discusión

- En nuestro estudio, la **mejoría** en la puntuación de **dolor** fue del **60%** a los **3 meses** del tratamiento y se **mantuvo hasta el final** del estudio.
- La puntuación **WOMAC global** también presentó una importante **mejoría** del **57%**, del **51%** para la subcategoría **función** y del **86%** para **dolor**.



SECCIÓN 1 DOLOR ¿Cuánto dolor tiene?					
Situación	Ninguno	Poco	Bastante	Mucha	Muchísimo
1 Al andar por terreno llano	0	1	2	3	4
2 Al subir o bajar escaleras	0	1	2	3	4
3 Por la noche en la cama	0	1	2	3	4
4 Al estar sentado o tumbado	0	1	2	3	4
5 Al estar de pie	0	1	2	3	4

SECCIÓN 2 RIGIDEZ					
1 ¿Cuánta rigidez nota después de despertarse por la mañana?	0	1	2	3	4
2 ¿Cuánta rigidez nota durante el resto del día después de estar sentado, tumbado o descansando?	0	1	2	3	4

SECCIÓN 3 CAPACIDAD FUNCIONAL ¿Qué grado de dificultad tiene al...?					
1 Bajar escaleras	0	1	2	3	4
2 Subir escaleras	0	1	2	3	4
3 Levantarse después de estar sentado	0	1	2	3	4
4 Estar de pie	0	1	2	3	4
5 Agacharse para coger algo del suelo	0	1	2	3	4
6 Andar por un terreno llano	0	1	2	3	4
7 Entrar y salir de un coche	0	1	2	3	4
8 Ir de compras	0	1	2	3	4
9 Ponerse las medias o los calcetines	0	1	2	3	4
10 Levantarse de la cama	0	1	2	3	4
11 Quitarse las medias y los calcetines	0	1	2	3	4
12 Estar tumbado en la cama	0	1	2	3	4
13 Entrar y salir de la ducha	0	1	2	3	4
14 Estar sentado	0	1	2	3	4
15 Sentarse y levantarse del retrete	0	1	2	3	4
16 Hacer tareas domésticas pesadas	0	1	2	3	4
17 Hacer tareas domésticas ligeras	0	1	2	3	4

Discusión

- Un paciente durante el seguimiento requirió **sustitución articular**
- Todos los pacientes realizaron **rehabilitación**
- **No** es un tratamiento **regenerador de cartílago**
- Permite **alargar** en el **tiempo la sustitución** articular en pacientes que inicialmente eran candidatos a PTR

Conclusiones

- El tratamiento con SAC y fisioterapia produce un **rápido declive del dolor**, el cual fue **mantenido** durante los **2 años de seguimiento** del estudio.
- Esto fue acompañado con una importante mejoría en el cuestionario **WOMAC** a los 2 años de seguimiento.
- Los resultados confirman que la combinación de SAC y fisioterapia es **efectiva** en el **tratamiento de la gonartrosis**.

Conclusiones

- El estudio ***proporciona evidencia*** estadística sobre el tratamiento con SCA + PFI
- ES ***clínicamente seguro y eficaz*** en pacientes con ***artrosis de rodilla***.
- Estos resultados sugieren la posibilidad de ***retrasar*** el tratamiento quirúrgico en dichos pacientes.

Gracias

