

## Reparación del cartílago articular en la rodilla

Enrique Villalobos Córdova,\* José Clemente Ibarra Ponce de León\*\*

### RESUMEN

Las lesiones del cartílago articular han sido encontradas hasta en 61% de los pacientes que se han sometido a artroscopia de la rodilla. Sin embargo, existe controversia sobre cuál es el mejor tratamiento a utilizar en cuanto a tipo de tejido de reparación, evolución clínica y costo-beneficio. En esta revisión abordamos los criterios de diagnóstico de las lesiones de cartílago articular y del tejido de reparación, los diferentes tratamientos disponibles y la evidencia del análisis económico del beneficio obtenido.

**Palabras clave:** Cartílago, reparación, lesiones condrales, rodilla.

### SUMMARY

Articular cartilage lesions have been found in up to 61% of patients who have undergone arthroscopy of the knee. However, there is controversy about the best treatment to be used in terms of the type of repair tissue, clinical evolution, and cost-benefit. In this review we address the diagnostic criteria of articular cartilage and repair tissue lesions, the different treatments available and the evidence of the cost-effective economic analysis.

**Keywords:** Cartilage, repair, chondral injuries, knee.

### INTRODUCCIÓN

Las lesiones del cartílago articular han sido encontradas hasta en 61% de los pacientes que se han sometido a artroscopia de la rodilla (*Cuadro I*).<sup>1</sup> Afectan a un estimado de 900,000 individuos en Estados Unidos cada año.<sup>2</sup> Aun cuando la mayoría de las lesiones son silentes, las lesiones que ocasionan síntomas representan un escenario de morbilidad significativa y de difícil tratamiento.<sup>3</sup> Constituyen un reto diagnóstico y terapéutico dada la limitada capacidad de regeneración del cartílago articular. Cuando estas lesiones no se tratan, predisponen a osteoartritis, que se caracteriza por la pérdida progresiva del cartílago articular, que resulta en dolor y pérdida de la función, lo que es una causa mayor de discapacidad y representa una carga económica a la sociedad.<sup>4,5</sup>

\* Médico adscrito al Servicio de Reconstrucción Articular de Cadera y Rodilla.

\*\* Director General del Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

Dirección para correspondencia:

Dr. Félix Enrique Villalobos Córdova

Av. Mayorazgo Núm. 130, consultorio 704,

Col. Xoco, 03330, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México.

Correo electrónico: villalobosenrique@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/orthotips>

**Cuadro I. Prevalencia de lesiones condrales en la artroscopia de rodilla en diversos países, incluido México, con el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).**

Author/Country (# Arthroscopies)	Curl/ USA (31,516)	Widuchowski/ Poland (25,124)	Hjelle/ Norway (1,000)	Aröen/ Norway (993)	INR/ Mexico (1,309)
Cartilage defect prevalence (%)	63	60	61	66	61
Age	43	—	39	36	37
1st localization	MFC	PF	MFC	MFC	PF
2nd localization	PF	MFC	PF	PF	MFC
1st associate lesion	Meniscus	Meniscus	Meniscus	—	Meniscus
2nd associate lesion	ACL	ACL	ACL	—	ACL
Candidates for biological repair (%)	4	9	—	11	7

MFC = Medial femoral condyle; PF = Petellofemoral; ACL = Anterior cruciate ligament.

## CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES CONDRALES

Por el espesor de la lesión a la superficie articular se clasifican, según la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago (ICRS, por sus siglas en inglés), en cuatro grados (*Figura 1*). El tratamiento en las lesiones menores a 2 cm<sup>2</sup> grado III puede ser con microfracturas; las de mayor tamaño, a partir de grados III y IV, requieren tratamientos más complejos, como traslados osteocondrales y tratamientos derivados en células y polímeros biodegradables.

## EVIDENCIA ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CONDRALES

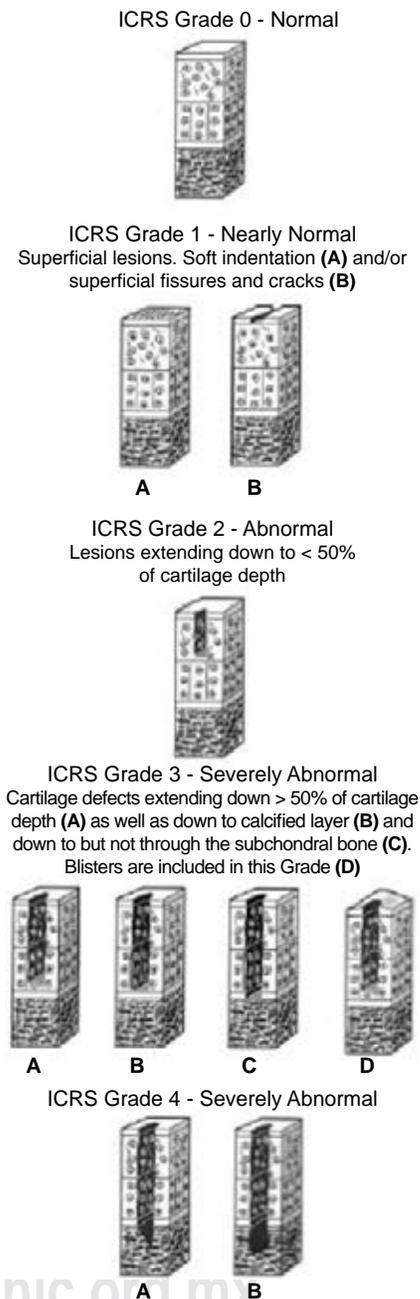
Actualmente, las microfracturas (MF) son un tratamiento de primera elección para los pacientes con defectos condrales de espesor total de la rodilla. El propósito de esta técnica es crear un coágulo en el defecto condral poblado de plaquetas, factores de crecimiento y células madre derivadas de la médula ósea del individuo a través de perforaciones realizadas en el fondo del defecto condral. En una revisión sistemática reciente se resumieron 28 trabajos que incluían 3,122 pacientes. El seguimiento promedio fue de 41 meses, con sólo cinco estudios que reportaron cinco años o más. La técnica de MF fue efectiva en la evaluación clínica después de los primeros 24 meses de la intervención; sin embargo, los reportes de la durabilidad a largo plazo de la mejoría no son consistentes.<sup>6</sup>

En cuanto al tejido de reparación con la técnica de MF, desde el punto de vista artroscópico se espera que haya tejido de reparación en 45 a 77% en ocho a 24 meses después de la intervención. Sin embargo, la evaluación histológica del tejido de estudios humanos sólo se ha reportado en pocos estudios. Se ha encontrado fibrocartílago en 33 a 57% de las biopsias; comparado con técnicas que involucran cultivos celulares, presenta menor cantidad de colágeno tipo II y de proteoglicanos propios del cartílago articular.<sup>7</sup>

En el implante de condrocitos autólogos (ACI, por sus siglas en inglés) se toma una biopsia de cartílago articular, se aíslan y expanden las células en el laboratorio con técnicas de cultivo, se inyectan en el defecto condral y se contienen en su lugar mediante la sutura de un parche de periostio tomado de la tibia. La reconstrucción exitosa del cartílago articular con esta técnica fue descrita inicialmente por Brittberg en 1994.<sup>8</sup>

Sin embargo, existe controversia en cuál es el mejor tratamiento a utilizar en cuanto a tipo de tejido de reparación y evolución clínica. Existen dos trabajos realizados de manera prospectiva sorteada, pero tienen la inconveniencia de no haber sido cegados para la asignación de la maniobra. El Dr. Knutsen y colaboradores compararon los resultados obtenidos a dos y cinco años de dos grupos sometidos aleatoriamente a implante de condrocitos autólogos o microfracturas, y midieron los aspectos clínicos con la escala del LCRS, Lysholm, SF-36 y Tegner; las radiografías fueron medidas utilizando la escala de Kellgren y Lawrence. A dos y cinco años, ambos grupos mejoraron en relación con el estado preoperatorio y presentaron un resultado clínico satisfactorio a cinco años de 77%. Radiográficamente encontraron osteoartritis en un tercio de los pacientes intervenidos y no encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas.<sup>9,10</sup>

Los doctores Saris y Vanlauwe dirigieron un estudio multicéntrico sorteado no cegado para comparar los resultados clínicos e histológicos de un procedimiento denominado, por sus siglas en inglés, CCI (*characterized chondrocyte implantation*) —consistente en cultivo celular de condrocitos autólogos seleccionados por sus mejores



**Figura 1.** Clasificación ICRS de las lesiones del cartílago: 0) Normal; 1) Casi normal; 2) Anormal; 3) Gravemente anormal-sin daño al hueso subcondral; 4) Con daño al hueso subcondral.

características de diferenciación hacia tejido cartilaginoso— contra la técnica de microfracturas en lesiones condrales grado III y IV de los cóndilos femorales, y midieron el desenlace con criterios histológicos y clínicos. Demostraron que la reparación histológica fue mejor en el tratamiento con CCI que con las microfracturas a un año de seguimiento; sin embargo, el resultado clínico fue similar para los dos grupos intervenidos en ese mismo periodo. En la evaluación de los pacientes operados a 24 y 36 meses observaron diferencias clínicamente significativas a favor del grupo de aquellos intervenidos con CCI, además de encontrar un porcentaje mayor de fallas en el de los sujetos sometidos a MF.<sup>11</sup>

La técnica utilizada en estos estudios requiere para el implante de condrocitos la artrotomía y sutura de un parche de periostio al defecto condral en la rodilla afectada, lo que predispone a diferentes complicaciones, como derrame articular, artrofibrosis e hipertrofia del injerto.

Una variación de la técnica original de ACI es el implante de condrocitos autólogos sembrados en una matriz (por sus siglas en inglés, MACI). Estas técnicas se basan en el uso de polímeros biodegradables que sirven como andamio para las células y que son sembrados con condrocitos autólogos cultivados para colocarlos en el sitio del defecto condral.<sup>12</sup>

El implante artroscópico de condrocitos autólogos en matriz tiene la ventaja de ser un abordaje menos invasivo. Las técnicas artroscópicas teóricamente eliminan las complicaciones de las técnicas abiertas. Requieren disminuir el flujo de solución salina (durante la artroscopia hay un constante flujo de solución salina para lavar y visualizar en forma adecuada las estructuras), y algunos autores sugieren fijar el implante con gel de fibrina para brindarle estabilidad.<sup>13</sup>

Por otra parte, así como se han desarrollado nuevas técnicas de reparación condral, se han creado también nuevas técnicas no invasivas de evaluación de la reparación condral por resonancia magnética nuclear, con aplicaciones específicas para visualizar el estado del cartílago articular en zonas afectadas, sanas o reparadas con alguna técnica, mediante el mapeo T2, y el uso de *softwares* especiales para cartílago como el CartiGram®. El mapeo del cartílago articular en T2 (CartiGram®) detecta los cambios en el componente de colágeno de la matriz extracelular. La prolongación de los tiempos de relación T2 traduce aumento en la movilidad de las moléculas de agua del cartílago, y por lo tanto, ruptura de fibras de colágeno, que se interpreta como degeneración del tejido cartilaginoso. En el mapeo T2 se realiza un postproceso mediante la herramienta «FuncTool», la cual detecta cambios de contraste en la imagen visibles desde estadios tempranos en la degeneración del cartílago, realizando un mapeo a color de las distintas capas que conforman al cartílago y obteniendo finalmente una medición cuantitativa de la degeneración del tejido cartilaginoso y del tejido de reparación.<sup>14</sup> En un estudio de Welsch y su grupo,<sup>14</sup> el mapeo T2 por resonancia magnética fue capaz de detectar diferencias en la velocidad del tiempo de relajación del agua entre microfracturas y una técnica de implante de condrocitos en matriz.

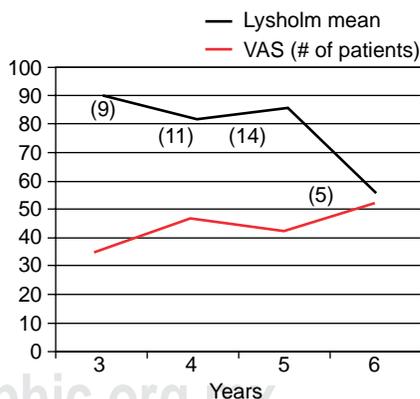
En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo evaluamos una cohorte de 39 pacientes tratados con la técnica de microfracturas, con un seguimiento

de tres a seis años; de inicio, se encontraron en la evaluación de tres años resultados clínicos satisfactorios en cuanto a funcionalidad y disminución del dolor; sin embargo, con un mayor seguimiento a partir de los cinco años, observamos un deterioro de los resultados clínicos, disminución de la función, aumento del dolor y malos resultados en la evaluación por resonancia magnética (Figura 2).<sup>1</sup> Este deterioro clínico de los resultados obtenidos con la técnica de microfracturas con un mayor seguimiento puede ser debido a la calidad del tejido de reparación que se obtiene con esta técnica, formado por fibrocartilago, con características inferiores al cartílago hialino.

Esto nos hace buscar nuevas técnicas de reparación condral que nos permitan obtener resultados clínicos favorables que se mantengan a través del tiempo, con base en formar un tejido de reparación de mejor calidad y composición bioquímica, evaluado por técnicas de mapeo T2 en resonancia magnética, como puede ser el uso del implante artroscópico de condrocitos autólogos en matriz encapsulados (ICAME), técnica novedosa realizada por este grupo de trabajo, con la que hasta la fecha hemos operado a 80 pacientes, con un seguimiento clínico de hasta 10 años, sin eventos adversos atribuibles a la técnica, en donde hemos logrado obtener resultados favorables en cuanto a eficacia clínica, macroscópica y morfológica evaluada por resonancia magnética nuclear con mapeo T2 en más de 80% de los casos.

En nuestra institución hemos desarrollado diversos proyectos de investigación para llevar el implante de condrocitos autólogos con mejores resultados estructurales y morfológicos del laboratorio al paciente, todo esto justificado por la alta incidencia de lesiones condrales en rodilla en nuestra población joven, que es de 61% en artroscopias de rutina. Enlistamos a continuación los pasos que hemos seguido:

- Trabajo en ciencias básicas: se logró la formación de tejido similar a cartílago en un proyecto con ratones atómicos.
- Estudios preclínicos: con el financiamiento de CONACYT, proyecto 01-98, en un modelo porcino se desarrolló una técnica de reparación osteocondral basada en ingeniería de tejidos, en donde se realizó la fijación abierta de un polímero bioabsorbible compuesto en bicapa, con células condrales y células de periostio autólogas cultivadas, logrando la formación de tejido similar a cartílago hialino en algunos de los especímenes.<sup>15</sup> Con el mismo financiamiento de



**Figura 2.** Resultados de la evaluación funcional con la escala de Lysholm de la técnica de microfracturas, con un seguimiento de uno a seis años. (Tomado con autorización de: Villalobos, Ibarra, et al. AAOS. 2010).

CONACYT, en un modelo equino se desarrolló una técnica de encapsulación celular en matriz para prevenir la pérdida de células al momento de implantar el polímero con células por vía artroscópica, y con este nuevo polímero encapsulado con células condrales autólogas se desarrolló la técnica de implante artroscópico del mismo, obteniendo la formación de matriz de colágena y formación de tejido cartilaginoso mixto.<sup>12</sup>

- Se desarrolló una unidad de biotecnología y terapia celular en el Instituto Nacional de Rehabilitación: con el financiamiento de CONACYT, proyecto 01-98, de la Fundación Río Arronte y del Instituto Nacional de Rehabilitación, se construyó una unidad quirúrgica de biotecnología (*Figura 3*) con certificación ISO 9001-2008, ubicada dentro del área blanca de quirófanos de esta institución, a pocos metros del quirófano donde se realizan los procedimientos de reparación condral. En esta unidad ya se llevan a cabo rutinariamente los cultivos celulares de los pacientes sometidos a la técnica de implante de condrocitos en nuestro instituto.<sup>16</sup>
- Estudio piloto en humanos: con la aprobación del Comité de Ética y del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación, y con el financiamiento de CONACYT, proyecto 01-98, de la Fundación Río Arronte y del Instituto Nacional de Rehabilitación, se realizó un estudio piloto en 10 pacientes con lesiones condrales en sus rodillas, a los cuales se les realizó implante de condrocitos autólogos encapsulados en matriz en forma artroscópica, y fueron evaluados pre- y postoperatoriamente a los tres, seis y 12 meses con escalas subjetivas y objetivas, estudios de gabinete con resonancia magnética con *software* especial para cartílago, así como con evaluaciones isocinéticas; esta técnica demostró ser segura y tuvo resultados favorables en todos los casos, con desaparición del dolor, mejora funcional significativa y reparación completa de las lesiones condrales evaluada mediante una segunda vista artroscópica a los 12 meses. Tres evaluadores independientes calificaron la apariencia artroscópica del tejido de reparación como «cercana a lo normal» en todos los casos según la escala de evaluación macroscópica de la reparación condral del ICRS, con formación de cartílago con características bioquímicas similares a las del cartílago hialino, evaluada por mapeo T2 mediante resonancia magnética nuclear.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Unidad Quirúrgica de Biotecnología y Terapia Celular, ubicada dentro del área blanca de quirófanos.

- Ensayo clínico controlado aleatorizado: en donde se compararon los resultados de 20 pacientes con lesión condral en rodilla tratados en forma aleatoria con implante de condrocitos autólogos por vía artroscópica (ICAME) versus 20 pacientes tratados con la técnica considerada estándar de oro —microfracturas—. El ICAME demostró en este estudio ser igual de eficaz en cuanto a la evaluación clínica en comparación con la técnica de microfracturas. El ICAME obtuvo mejores resultados tanto en la evaluación con mapeo T2 en resonancia magnética nuclear como en la evaluación macroscópica del tejido de reparación del ICRS durante la segunda vista artroscópica, y tuvo un menor porcentaje de falla en comparación con la técnica considerada estándar de oro (microfracturas) a un año de seguimiento mínimo en el tratamiento de lesiones del cartílago en la rodilla de adultos jóvenes.<sup>18</sup>

## EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CONDRALES Y ANÁLISIS ECONÓMICO

En una revisión sistemática en donde se comparó el implante de condrocitos autólogos con microfracturas desde una perspectiva económica, se concluyó que la supervivencia es mayor con el implante de condrocitos y que el modelaje económico sugerido fue costo-efectivo comparado con las microfracturas en un rango de escenarios.<sup>19</sup> En una revisión sistemática reciente hecha por Schrock y colaboradores, tanto las microfracturas como el trasplante osteocondral, el implante autólogo de condrocitos y el implante autólogo de condrocitos auxiliado en una matriz representaron un beneficio costo-efectivo, en donde el mayor incremento funcional se obtuvo con el implante de condrocitos de segunda generación.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

Las lesiones traumáticas del cartílago articular son muy discapacitantes y predisponen al desarrollo de osteoartritis temprana. La osteoartritis es en la actualidad un creciente problema de salud pública, con un elevado costo económico para el paciente y su familia y con un gran impacto social, especialmente cuando afecta a individuos en edad productiva. Debemos considerar, por la ya conocida evolución de las lesiones condrales hacia osteoartritis, que si las lesiones condrales en el paciente joven no se diagnostican de manera oportuna y se tratan en forma adecuada, en un corto a mediano plazo, tendremos una población de adultos jóvenes con osteoartritis; es decir, rodillas viejas en personas jóvenes, aún en edad productiva, lo que debido a las incapacitantes consecuencias de la osteoartritis será un delicado problema de salud pública. La técnica de reparación condral basada en microfracturas es actualmente la más utilizada a nivel mundial por su accesibilidad, bajo costo, reproducibilidad y resultados clínicos satisfactorios a corto y mediano plazo.

De esta manera, con el desarrollo y conocimiento de cuál es la mejor técnica con la que contamos para tratar las lesiones condrales de rodilla, podremos utilizarla para el beneficio aproximado de 61% de los pacientes adultos

jóvenes que se someten a una artroscopia de rodilla (por cualquier causa) en nuestro medio, y se tiene como hallazgo la presencia de una lesión condral, y así, se ayudará a disminuir la progresión ya conocida de estas lesiones hacia la osteoartritis y sus múltiples consecuencias. Consideramos que las técnicas de reparación condral deben ser consideradas por el cirujano ortopeda como una opción que forma parte del manejo multimodal de la osteoartritis en pacientes adultos jóvenes.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Cesáreo Trueba, Dr. Víctor Guevara, Dr. Valentín Martínez, Dra. Carmina Ortega, Dra. Socorro Cortés, Dr. Gilberto Franco, Dra. Anell Olivos, Dra. Cristina Velasquillo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villalobos E, Acuña M, Izaguirre A, Ibarra C. Functional and pain relief outcomes in a 3-6 years follow-up after microfracture of the knee. Nuevo Orleans: Proceedings - American Academy of Orthopedic Surgeons Annual Meeting; 2010.
2. Mithoefer K, Scopp JM, Mandelbaum BR. Articular cartilage repair in athletes. Instr Course Lect. 2007; 56: 457-468.
3. Getgood A, Brooks R, Fortier L, Rushton N. Articular cartilage tissue engineering: today's research, tomorrow's practice? J Bone Joint Surg Br. 2009; 91 (5): 565-576.
4. Mithoefer K, McAdamas TR, Scopp JM, Mandelbaum BR. Emerging options for treatment of articular cartilage injury in the athlete. Clin Sports Med. 2009; 28 (1): 25-40.
5. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. Instr Course Lect. 2005; 54: 465-480.
6. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, et al. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87 (9): 1911-1920.
7. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85 (2): 223-230.
8. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med. 1994; 331 (14): 889-895.
9. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. J Bone Joint Surg Am. 2004; 86-A (3): 455-464.
10. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. J Bone Joint Surg Am. 2007; 89 (10): 2105-2112.
11. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. Am J Sports Med. 2008; 36 (2): 235-246.
12. Masri M, Lombardero G, Velasquillo C, Martínez V, Neri R, Villegas H, et al. Matrix-encapsulation cell-seeding technique to prevent cell detachment during arthroscopic implantation of matrix-induced autologous chondrocytes. Arthroscopy. 2007; 23 (8): 877-883.
13. Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loretto I. Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2002; 10: 154-159.
14. Welsch GH, Trattng S, Domayer S, Marlovits S. Multimodal approach in the use of clinical scoring, morphological MRI and biochemical T2-mapping and diffusion-weighted imaging in their ability to assess differences between cartilage repair tissue after microfracture therapy and matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: a pilot study. Osteoarthritis and Cartilage. 2009; 17: 1219-1227.
15. Villalobos FE, Velasquillo C, Martínez V, Lecona H, Reyes B, Estrada E, et al. Results of the experimental repair of osteochondral lesions in a pig model using tissue engineering. Acta Ortop Mex. 2007; 21 (4): 217-223.

16. Ibarra C, Villalobos E, Velasquillo C, Izaguirre A, Martínez V, Pérez F, et al. Hospital based technology for a tissue engineering chondral repair model. Nuevo Orleans: Proceedings - American Academy of Orthopedic Surgeons Annual Meeting; 2010.
17. Ibarra C, Izaguirre A, Villalobos E, Masri M, Lombardero G, Martinez V, et al. Follow-up of a new arthroscopic technique for implantation of matrix-encapsulated autologous chondrocytes in the knee. *Arthroscopy*. 2014; 30 (6): 715-723.
18. Villalobos E. Evaluación clínica y por imagen con mapeo en t2 por resonancia magnética del trasplante de condrocitos autólogos vs. microfracturas para la reparación de cartílago articular en rodilla. Ensayo clínico controlado [Tesis de Maestría en Ciencias Médicas]. México: UNAM; 2013.
19. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017; 21 (6): 1-294.
20. Schrock JB, Kraeutler MJ, Houck DA, McQueen MB, McCarty EC. A cost-effectiveness analysis of surgical treatment modalities for chondral lesions of the knee: microfracture, osteochondral autograft transplantation, and autologous chondrocyte implantation. *Orthop J Sports Med*. 2017; 5 (5): 2325967117704634.