



FORO CLÍNICO

Actualidades en el tratamiento quirúrgico de las lesiones de cartílago articular

Clemente Ibarra,* Enrique Villalobos Jr.,* Aldo Izaguirre,*
Cristina Velasquillo,* María Masri,* Isabel Ramírez,* Luis Guillermo Ibarra*

* Instituto Nacional de Rehabilitación, Universidad Nacional Autónoma de México.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Paciente de sexo femenino de 27 años de edad, nadadora de alto rendimiento. Presentó dolor transfiático en la región lateral de la rodilla izquierda durante la práctica deportiva (nado de pecho y al correr), especialmente durante los movimientos de extensión y rotación de la rodilla.

Antecedentes

Atleta de alto rendimiento practicante de natación (nado de pecho) desde la adolescencia. No existían antecedentes traumáticos de la rodilla izquierda ni otros antecedentes de importancia para el padecimiento actual (PA).

Padecimiento

Inició, en diciembre 2008, con dolor insidioso en región lateral de rodilla izquierda que aumentaba con la actividad deportiva (nado de pecho) y disminuía con el reposo. Se acompañaba ocasionalmente de discreto aumento de volumen, sin sensación de bloqueo ni inestabilidad. Por este motivo acudió a consulta.

Exploración física dirigida

Cabeza, tronco y extremidades superiores sin alte-

raciones. Extremidades inferiores asimétricas a expensas de aumento de volumen de rodilla izquierda. Sin alteraciones en las características de la piel. Arcos de movilidad articular activa y pasiva de la rodilla izquierda limitados en sus últimos cinco grados de extensión y flexión por dolor. Arcos de movilidad articular activa y pasiva de rodilla derecha, caderas y tobillos completos. Sensibilidad normal. ROTs presentes y simétricos. Pulsos poplíteos, pedios y tibiales posteriores presentes y sin fenómenos agregados. Dolor a la palpación de línea articular lateral de la rodilla izquierda. Mc Murray positivo para menisco lateral izquierdo. Steinman positivo en rodilla izquierda. Cajones, anterior y posterior, negativos; Lachman y bostezo medial y lateral negativos. Diagnóstico clínico: posible lesión del menisco lateral de rodilla izquierda; se solicitaron estudios de imagen y se citó nuevamente a consulta.

Imagenología

- *RX simples*. Proyecciones AP con apoyo; PA con apoyo a 40 grados de flexión, lateral a 30 grados de flexión y tangencial en proyección de Merchant. Sin alteraciones.
- *Resonancia magnética*. Demostró lesión condral grado IV de la *International Cartilage Repair Society* (ICRS) de 3 cm² en zona de carga de condilo femoral lateral de la rodilla izquierda. Ligamentos cruzados y colaterales sin alteraciones aparentes. Menisco medial y lateral sin alteraciones aparentes. Articulación patelo-femoral sin

alteraciones aparentes. Tendones patelar, cuadricipital y poplíteo sin alteraciones aparentes. Con el mismo diagnóstico se le propuso tratamiento quirúrgico. A su ingreso al hospital se le practicó evaluación empleando las escalas de evaluación clínica de la *International Knee Documentation Committee (IKDC)*, *Lysholm* y *Tegner*, con las que se valora alivio de síntomas, función de la rodilla, calidad de vida y nivel de actividad física, considerando en forma importante la actividad deportiva.

Valores de las escalas clínicas preoperatorias (marzo 2009):

- IKDC subjetivo: 73/100.
- IKDC objetivo: A.
- Lysholm: 80.
- Tegner pre-lesión: 9.
- Tegner previo a la cirugía: 6.

Tratamiento quirúrgico

Se practicó cirugía artroscópica de rodilla izquierda donde se corroboró el diagnóstico preoperatorio, encontrando una lesión de espesor total de cartílago articular en el cóndilo femoral lateral. Se regularizaron los bordes de la lesión y se realizó condroplastia por microfracturas. No hubo incidentes ni complicaciones (Figura 1).

Rehabilitación

En el periodo postoperatorio inmediato se inició con el protocolo de rehabilitación basado en los protocolos propuestos por Steadman¹ y Wilk.² Desde el quirófano se inició con crioterapia y una vez en su habitación, inició con movilización pasiva continua 4 h diarias hasta la sexta semana. Deambula-

ción asistida con muletas, sin apoyo de la extremidad operada durante seis semanas y apoyo parcial hasta la octava semana. Desde su egreso inició con terapia física que, en una primera fase, iba dirigida a controlar dolor, inflamación y recuperar los arcos de movilidad articular, así como a prevenir mayor atrofia muscular. La segunda fase inició con ejercicios contra resistencia progresiva de cadena cerrada; aproximadamente, entre la sexta y octava semana se permitió a la paciente iniciar con natación estilo libre. No se permitió regresar todavía al estilo de pecho para prevenir el uso de patada de tijera. A partir de las 12 semanas se permitió iniciar con ejercicios de fortalecimiento de cadena abierta. Cabe señalar que a partir de la cuarta semana la paciente realizó rehabilitación en una clínica de Estados Unidos, donde residía.

Evolución

- *Diciembre 2009. Nueve meses.* Se llevó a cabo seguimiento de la evolución a larga distancia (por teléfono y correo electrónico) a través de los padres de la paciente. A los nueve meses de la cirugía regresó a México para ser valorada; se encontró asintomática, con arcos de movilidad articular de la rodilla completos. Fuerza muscular en 5/5, similar al lado contralateral. Se aplicaron tres dosis intra-articulares de viscosuplementación (hilano GF-20). Se permitió reincorporación al entrenamiento de alto rendimiento con el objetivo de empezar a competir dos meses más tarde.
- *Abril 2010. Un año.* La paciente se encontraba asintomática, entrenando y compitiendo normalmente. Dolor ocasional en la rodilla izquierda de 2/10 en la escala visual análoga (EVA). El estudio de resonancia magnética mostró tejido de reparación con características más similares a las

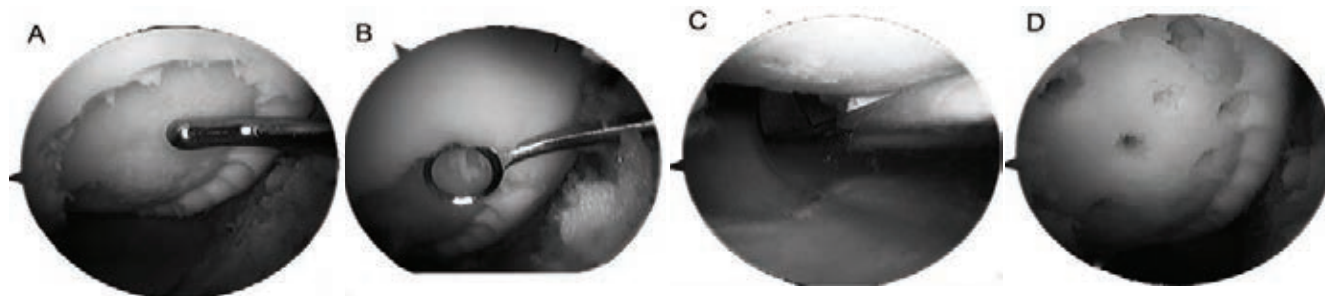


Figura 1. Procedimiento de condroplastia por microfracturas. A. Extensa lesión condral grado IV del ICRS en zona de carga del cóndilo femoral lateral. B. Desbridamiento de la lesión condral con legra para dejar bordes estables. C. Uso de microfracturador para realizar perforaciones de la región más posterior hacia anterior. D. Microfracturas en cóndilo femoral lateral.

de cartílago sano (Figura 2). Sin embargo, inició con dolor en la rodilla derecha de 7/10 en la EVA de cuatro meses de evolución que empezaba a limitar el rendimiento deportivo.

- IKDC subjetivo: 54.
- IKDC objetivo: A.
- Lysholm: 60.
- Tegner: 9/10.

Por este motivo se practicaron estudios de imagen en la rodilla derecha, encontrando una lesión muy similar a la de la rodilla izquierda (Figura 3), por lo tanto, se propuso el mismo tratamiento en cuanto a la paciente le fuera conveniente para sus compromisos deportivos.

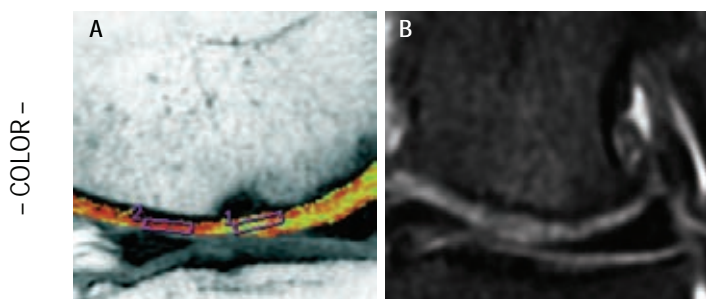


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética de la rodilla izquierda de la paciente después de un año del tratamiento. **A.** Evaluación con mapeo T2 corte sagital de rodilla izquierda de atleta (postoperada 12 meses antes) con ROI: 49 ms (zona de reparación), RO2: 33 ms (zona de cartílago sano). **B.** Evaluación con secuencia T2 en saturación de grasa corte coronal de la rodilla izquierda, donde se observa tejido de reparación con características similares a cartílago y adecuada integración a tejido subyacente.

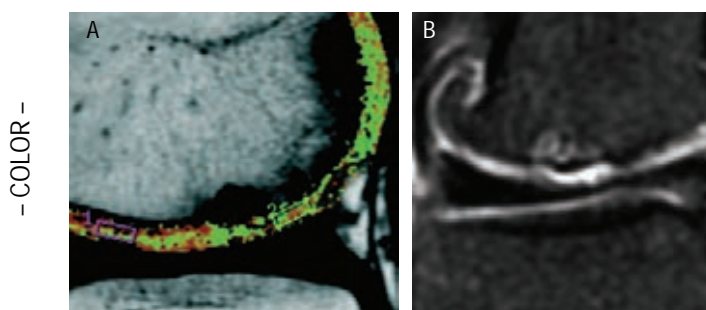


Figura 3. Imágenes de resonancia magnética de la rodilla derecha de la paciente antes del tratamiento. Imágenes similares a las condiciones preoperatorias de la rodilla izquierda. **A.** Evaluación con mapeo T2 corte sagital de rodilla derecha de atleta (no operada; fecha de estudio: abril 2010) con ROI: 67 ms (zona de lesión), RO2: 40 ms (zona de cartílago sano). **B.** Evaluación con secuencia T2 en saturación de grasa corte coronal de la rodilla derecha. Se observa lesión condral de espesor total en zona de carga de cóndilo femoral lateral con edema óseo subyacente.

Resumen

El cartílago articular es un tejido especializado con capacidad limitada de reparación espontánea. Sus características bioquímicas determinan sus propiedades biomecánicas, fundamentales para su funcionamiento y viabilidad. El tratamiento de las lesiones o enfermedades del cartílago articular va dirigido a aliviar los síntomas y la discapacidad producida por ellas, intentando restablecer sus propiedades bioquímicas y biomecánicas.

Las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas a través de los años para el tratamiento de las lesiones y enfermedades del cartílago articular ofrecen resultados subóptimos. Una de las técnicas quirúrgicas más utilizadas desde la mitad del siglo XX es la perforación del hueso subcondral para reparar defectos de cartílago en las articulaciones con tejido nuevo que se forma a partir del coágulo que rellena el defecto con el sangrado que proviene del hueso. El uso de autoinjertos osteocondrales es otra alternativa con diferentes problemas asociados que lo limitan como tratamiento ideal. La terapia con células se propuso como una alternativa para el tratamiento de las lesiones focales en la rodilla a mediados de los 90 y, desde entonces, múltiples técnicas han sido utilizadas en Europa, Estados Unidos y algunos países asiáticos con resultados prometedores. En Latinoamérica estas técnicas no habían podido ser utilizadas debido a su elevado costo y logística compleja, excluyendo a los pacientes de estas regiones de una alternativa prometedora para tratar lesiones complejas que, por lo regular, se acompañan de grados variados de discapacidad con un elevado riesgo de generar osteoartritis precoz en los pacientes.

Después de llevar la investigación básica de laboratorio a estudios experimentales rigurosos, se inició un estudio piloto para valorar la seguridad de técnicas de terapia celular y, actualmente, los autores realizan un estudio clínico controlado de factibilidad para introducir estas técnicas como una alternativa en el arsenal de los cirujanos mexicanos con el mismo rigor científico que en Europa y Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

Cartílago articular lesionado

El cartílago articular es un tejido avascular, aneural y alinfático. Está compuesto por una matriz extracelular que a su vez se compone de proteoglicanos sulfatados con gran capacidad hidrofílica y que

es la razón por la cual 65% de la composición del cartílago, en condiciones normales, es agua. Los proteoglicanos están formados por cadenas de ácido hialurónico que, a través de proteínas de unión, integran gran cantidad de glucosaminoglicanos entre los que destacan el condroitin sulfato, el dermatán sulfato y el keratán sulfato.³ Los proteoglicanos se agregan en moléculas de alto peso molecular, características del cartílago articular y que generalmente son conocidas como agreganos, distribuidos entre proteínas de sostén que forman el andamio de la matriz extracelular del cartílago. La principal proteína que constituye dicho andamio y el mayor componente orgánico de la matriz extracelular es la colágena tipo II (aproximadamente 90%) y otras colágenas (I, VI, IX, XI) en menor porcentaje.⁴

Las células que dan lugar a la formación de los diferentes componentes del cartílago se llaman condrocitos y son células muy especializadas, con características particulares. Los condrocitos se encuentran dispersos en cantidades relativamente pequeñas, proporcionalmente a la cantidad de matriz extracelular, en pequeños conglomerados que se disponen en espacios dentro de la matriz denominados lagunas. Una de las características distintivas de estas células es su baja actividad metabólica que se correlaciona directamente con su gran capacidad para sobrevivir en un ambiente de baja tensión de oxígeno y con un pH muy bajo. Esto se asocia a la ausencia de vasos sanguíneos en el tejido, por lo que los condrocitos reciben nutrición y realizan su intercambio de gases por difusión a través de su densa matriz extracelular, a partir de vasos sanguíneos en el hueso subcondral que le da soporte y del líquido sinovial producido por los sinoviocitos en la membrana sinovial que tapiza el interior de la cápsula articular.⁵

El cartílago articular tiene una capacidad muy limitada de cicatrización o reparación espontánea en el caso de enfermedad o lesión. A causa de la ausencia de vasos sanguíneos en el tejido, cuando el cartílago sufre una lesión que anatómica o bioquímicamente altera la estructura de la matriz extracelular, los elementos que participan en la reparación de otros tejidos (células, proteínas y moléculas de menor tamaño que llegan al sitio lesionado a través de vasos sanguíneos), no pueden penetrar la densa matriz extracelular del cartílago. Esto aísla al cartílago del sistema inmune en condiciones normales, pero en caso de lesión se convierten en una gran desventaja, ya que expone los antígenos de superficie de los condrocitos al propio sistema inmune que no lo reconoce como propio.

Estudios experimentales han demostrado la estimulación de la migración de linfocitos en co-cultivo con condrocitos del mismo individuo.⁶ Asimismo, se ha demostrado que algunos proteoglicanos de la matriz extracelular tienen propiedades antiadhesivas y, por lo tanto, previenen que la matriz dividida por una lesión se vuelva a unir. Por otro lado, estudios experimentales *in vitro* han demostrado que el líquido sinovial inhibe la proliferación de condrocitos en cultivo y es probable que una vez interrumpida la continuidad de la matriz extracelular del cartílago la entrada de líquido sinovial en el defecto inhiba a los condrocitos en la vecindad de la lesión para que proliferen, migren y participen en la reparación del tejido dañado.⁷

Las lesiones en el cartílago articular son francamente incapacitantes a causa del dolor intenso que ocasionan. Es interesante que aún cuando el cartílago articular es aneural y la lesión por sí misma no produce dolor, el hueso subcondral contiene gran cantidad de terminaciones nerviosas; por lo tanto, una vez alterada la integridad del cartílago que lo cubre, el contacto sobre la superficie ósea produce dolor intenso. Además, la lesión condral activa la liberación de metaloproteasas y una gran cantidad de sustancias proinflamatorias que modifican el medio ambiente local condicionando la inflamación de la membrana sinovial local, altamente vascularizada e innervada, resultando en sinovitis dolorosa que condiciona el aumento en la producción de líquido sinovial y limita la cicatrización de la lesión.

Las lesiones traumáticas del cartílago en las articulaciones predisponen al desarrollo precoz de osteoartritis (OA).^{8,9} La OA se caracteriza por la pérdida progresiva del cartílago articular, resultando en dolor y pérdida de la función. En Estados Unidos se estima que 68% de los adultos mayores de 55 años de edad presentan evidencias radiográficas de OA y que la población de 65 años (22% de su población total), padece de algún tipo de OA.

En México, en un estudio realizado por los autores en el Servicio de Ortopedia del Deporte y Artroscopia del Instituto Nacional de Rehabilitación, se encontró una incidencia de lesiones condrales de 61% durante 1,309 artroscopias consecutivas de rodilla¹⁰ (Cuadro 1), en 73% de grado severo III o IV del ICRS, en una población joven con una edad promedio de 37 años. Por otro lado, todos los adultos mayores de 50 años son sujetos en riesgo de padecer algún tipo de enfermedad articular degenerativa. Dada la tendencia en la población mexicana de aumentar los grupos poblacionales de adultos y adultos mayores, la enfermedad articular degenerativa,

Cuadro 1. Prevalencia de lesiones condrales en el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) comparado con otras series publicadas en la literatura a nivel mundial.

Autor	Curl	Widuchowski	Hjelle	Aröen	Villalobos (INR)
País	USA	Polonia	Noruega	Noruega	México
Núm. artroscopias	31,516	25,124	1,000	993	1,309
Lesión cartilago (prevalencia, %)	63	60	61	66	61
Edad	43	-	39	36	37
Localización, primera	CFM	PF	CFM	CFM	PF
Localización, segunda	PF	MFC	PF	PF	MFC
Lesión asociada, primera	Menisco	Menisco	Menisco	-	Menisco
Lesión asociada, segunda	LCA	LCA	LCA	-	LCA
Candidatos a reparación biológica	4	9	-	11	7

CFM: Cóndilo femoral medial. PF: Patelo-femoral. LCA: Ligamento cruzado anterior.

en conjunto, constituye en la actualidad un problema de salud.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS LESIONES DE CARTÍLAGO ARTICULAR

Desde hace años se han descrito numerosas técnicas para la reparación quirúrgica de las lesiones de cartilago articular. De todas ellas, probablemente el desbridamiento de la lesión y la perforación del hueso subcondral (para estimular el sangrado proveniente de la médula ósea, con la formación de fibrocartilago a partir del coágulo que rellena el defecto de cartilago) son las que más han sobrevivido el paso de los años. Esta técnica, descrita en detalle y popularizada por Steadman, *et al.*,¹ se basa en la técnica original descrita por Pridie en 1959 y permite aliviar el dolor y recuperar la función durante algunos años; sin embargo, dado que el tejido que se forma para reparar el defecto de cartilago suele tener propiedades bioquímicas y biomecánicas diferentes a las del cartilago articular normal, eventualmente se desprende¹¹ y vuelven a aparecer los síntomas.

A pesar de que Steadman, *et al.* reportan mejoría significativa de los pacientes tratados con esta técnica después de 11 años en promedio,¹² en un estudio reciente se encontró que la mejoría disminuye al sexto año y aparece el dolor nuevamente¹³ (Figura 4). Este hallazgo es similar a otros reportes en la literatura.¹⁴

El alivio de los síntomas, la recuperación de la función a corto plazo (permitiendo el retorno a actividades deportivas, por ejemplo) han hecho que las microfracturas continúen siendo ampliamente utilizadas en el tratamiento de las lesiones de cartilago articular en la rodilla de atletas. Otras técnicas

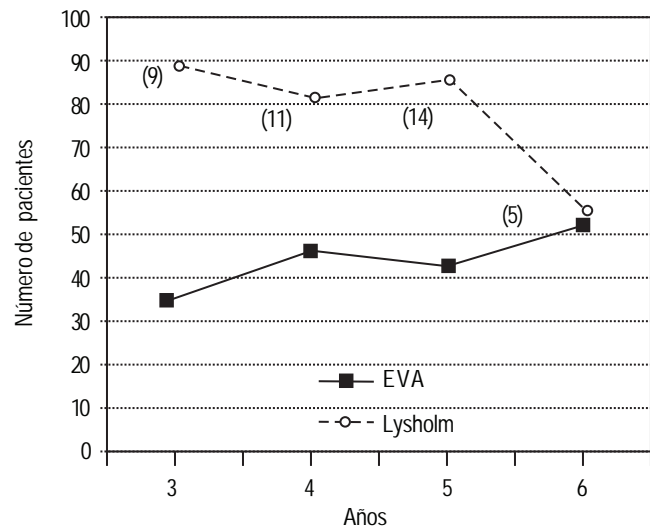


Figura 4. Resultados en escala de Lysholm (media) y escala visual análoga (EVA) de dolor de pacientes con lesiones condrales en rodilla tratadas con microfracturas después de tres a seis años de seguimiento. Autorización de Villalobos, *et al.* Reunión Anual de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2010.

como el uso de injertos osteocondrales autólogos parecen ofrecer a los atletas una buena alternativa a corto plazo, mientras que el implante de condrocitos autólogos podría ofrecer mejoría más duradera.¹⁵ A pesar de esto, no existen evidencias suficientes sobre el resultado a largo plazo de las técnicas actuales empleadas en el tratamiento de lesiones de cartilago articular que permitan precisar cuál es la mejor;¹⁶ sin embargo, variables como el tamaño de la lesión y nivel de actividad de los pacientes sirven para definir el tipo de tratamiento a utilizar en cada caso específico.

La expansión *in vitro* de condrocitos autólogos inyectados bajo un parche de periostio, descrita por

Brittberg, *et al.*, en 1994,¹⁷ fue el primer reporte en la literatura médica proponiendo la terapia a base de células cultivadas para el tratamiento de lesiones de cartílago en humanos. En el estudio, fragmentos de cartílago obtenidos artroscópicamente de una zona de menor carga en la rodilla se digerían enzimáticamente para aislar las células, que después de la expansión en monocapa, se inyectaban en el defecto condral bajo un parche de periostio obtenido de la superficie anterior de la tibia del paciente y suturado al cartílago de la periferia de la lesión. Los resultados clínicos que reportaron eran satisfactorios y las biopsias postoperatorias mostraban un tejido de reparación mixto, semejante a cartílago hialino. Esto podría sugerir que las células que formaron el tejido que rellenó la lesión pudieron provenir del parche del periostio o del hueso subcondral, además de que parte de las células implantadas pueden haberse perdido durante el procedimiento.¹⁸⁻²¹ Estos estudios contrastan con los buenos resultados clínicos descritos en la literatura.²²

Por otro lado, Knutsen, *et al.* compararon prospectivamente los resultados del implante de condrocitos autólogos contra microfracturas, sin encontrar diferencias significativas en cuanto al alivio de dolor, retorno a la actividad y, lo más importante, en la evaluación histológica en un seguimiento a dos años. Estudiando al mismo grupo de pacientes con seguimiento a cinco años, encontraron resultados similares.¹⁴⁻²³ La única diferencia era que existía una tendencia hacia la mejoría del grupo implantado con condrocitos, mientras que los pacientes del grupo de microfracturas tendían hacia el deterioro funcional e incremento del dolor.

Por otro lado, los condrocitos cultivados en monocapa pueden des-diferenciarse adquiriendo fenotipo fibroblástico y producir matriz extracelular con características de tejido fibroso, rica en colágena I y con colágena II escasa;²⁴⁻³⁰ sin embargo, también había sido descrito que, a pesar de haberse des-diferenciado, cuando los condrocitos eran nuevamente cultivados o sembrados en matrices tridimensionales, las células del cartílago recuperaban sus propiedades y nuevamente sintetizaban matriz cartilaginosa.³¹⁻³⁴ Esto inclinó a diversos investigadores a considerar técnicas de ingeniería de tejidos previamente descritas por los hermanos Vacanti y otros investigadores desde la década de los 80 para la regeneración de cartílago articular y la reparación de lesiones articulares.³⁵⁻³⁹ Diversos estudios preclínicos dirigidos a nuevas técnicas de reparación condral fueron publicados.^{20,21,40-44}

Desde entonces, diversos grupos en Europa y Asia

describieron nuevos procedimientos con materiales tales como el hialuronato y colágena en diversas composiciones (geles, esponjas, etc.) y en poco tiempo los resultados de estos nuevos tratamientos empezaron a reportarse.⁴⁵⁻⁷⁸ Sin embargo, la mayoría de las técnicas implican un procedimiento quirúrgico abierto, con los riesgos potenciales que esto implica y sólo unos cuantos grupos proponen procedimientos artroscópicos.⁶⁰⁻⁷⁹ Saris, *et al.* evaluaron mediante histología e histomorfometría, el implante de condrocitos autólogos caracterizados genéticamente, con resultados significativamente mejores que las microfracturas, a un año de seguimiento; sin embargo, no hubo diferencias clínicas en la función y la calidad de vida de los pacientes.⁷⁶

En Latinoamérica, el implante de condrocitos autólogos no había sido una alternativa de tratamiento, debido a la complicada logística y elevado costo del procedimiento. En nuestra institución, se han desarrollado diversos proyectos de investigación básica y básica aplicada, que van desde la demostración de que es posible formar tejido cartilaginoso en ratones atómicos empleando técnicas de ingeniería de tejidos, así como la caracterización morfológica y molecular del tejido nuevo, hasta ensayos preclínicos en cerdos y en caballos en los que se demuestra la factibilidad de reparar en forma artroscópica lesiones experimentales de cartílago en la rodilla.^{80,81} Esto permitió obtener la autorización y financiamiento para instalar un laboratorio que permitiera garantizar la seguridad biológica para llevar a cabo el cultivo de células de pacientes y así realizar un estudio piloto de seguridad en un grupo de pacientes con lesiones de cartílago en la rodilla. Los resultados preliminares de este estudio son verdaderamente prometedores y, en la actualidad, además de continuar con la evaluación a más largo plazo de los pacientes de este estudio, se inicia un ensayo clínico controlado de factibilidad para intentar convertir este procedimiento en una alternativa más de tratamiento para nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

Se presentó un caso clínico en el que se ejemplifica una patología muy frecuente en nuestro medio que requiere de tratamiento integral especializado. Cuando esto se realiza adecuadamente el paciente puede retornar a sus actividades cotidianas a mediano plazo de manera satisfactoria; sin embargo, el pronóstico a largo plazo con las técnicas actuales de tratamiento no es el más alentador. Los tratamientos utilizados en la actualidad en países desarrolla-

dos prometen un mejor resultado a largo plazo; los estudios que actualmente se llevan a cabo en el Instituto Nacional de Rehabilitación han permitido a un grupo de pacientes en México beneficiarse con estas nuevas tecnologías y probablemente puedan convertirse en una alternativa real a corto y mediano plazo.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMN SZ). ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico involucrado en la técnica de microperforaciones?
 - Dr. Clemente Ibarra. Al penetrar el hueso subcondral en la zona donde se perdió cartílago, exponiendo el hueso (lesión condral grado IV de Outerbridge) éste sangra, formándose un coágulo que rellena el defecto de cartílago. En el coágulo quedan atrapadas, además de plaquetas, células que provienen de la médula ósea, entre las que se encuentran eritrocitos, leucocitos, fibroblastos y algunas células troncales mesenquimales. Con el tiempo, este coágulo se organiza, dando lugar a la formación de un tejido fibrocartilaginoso que cubre temporalmente el hueso expuesto y con eso se alivia el dolor que produce la presión directa sobre el hueso subcondral. Al mismo tiempo, disminuye la sinovitis que se presenta como respuesta a la lesión, al hipertrofiarse el tejido sinovial en la zona del daño en el cartílago, en un intento no exitoso por reparar el tejido condral dañado.
2. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Cómo se realizan los cultivos de condrocitos autólogos?
 - Dr. Clemente Ibarra. Durante un procedimiento quirúrgico artroscópico se obtienen dos o cuatro biopsias de tejido osteocondral en forma de un cilindro de 4 mm de diámetro x 8 mm de profundidad en la zona que circunda el surco intercondíleo del fémur, que es una zona de poca carga de la articulación. En forma estéril, los especímenes se colocan en un recipiente que contiene medio de cultivo con antibióticos y antimicóticos y en él se transportan a la Unidad Quirúrgica de Biotecnología. Ahí, siguiendo un estricto protocolo de bioseguridad, el cartílago de las biopsias se separa del hueso dentro de una campana de seguridad biológica y se digiere enzimáticamente para separar las células de la matriz extracelular. Una vez aislados los condrocitos, se suspenden en medio de cultivo, se cuentan, se evalúa su viabilidad
3. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Qué metodología, qué tipo de cultivo utilizan para mantener vivos a los condrocitos?
 - Dr. Clemente Ibarra. Los condrocitos se siembran en frascos y cajas de cultivo de poliestireno s con medio de cultivo suplementado con suero autólogo obtenido de sangre del paciente; además de antibióticos y antimicóticos. Los frascos y cajas a su vez se mantienen dentro de incubadoras de células y tejidos a 37 °C, en 5% de CO₂. El medio de cultivo se cambia extrayendo el sobrenadante con pipetas Pasteur y sustituyéndolo con nuevo medio de cultivo también suplementado con suero autólogo del paciente y una solución de antibióticos y antimicóticos. El sobrenadante aspirado se envía a un laboratorio de infectología para que se practique cultivo bacterio-urológico para la detección de gérmenes gram+, gram- y mycoplasma.
4. Dr. Juan Manuel Mejía-Vilet (Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMN SZ). ¿Cómo se puede determinar que el nuevo tejido cartilaginoso formado deriva de las células implantadas? ¿Cuál es la calidad de este nuevo tejido?
 - Dr. Clemente Ibarra. Previamente a proponer el uso de estas técnicas en humanos, en estudios experimentales demostramos que podíamos marcar las células de interés insertando al citoplasma de las mismas, el gen de la proteína verde fluorescente (*GFP-green fluorescent protein*) con adenovirus diseñados en el laboratorio expresamente con este fin. Las células transfectadas fueron implantadas quirúrgicamente en caballos para reparar lesiones de cartílago creadas experimentalmente y cuatro semanas después, se obtuvieron muestras del tejido de reparación que, al ser analizadas mediante microscopía confocal, demostraron la presencia de las células marcadas en el tejido de reparación. Más aún, utilizando el

marcador Mitotracker red®, que tiñe de rojo fluorescente a las mitocondrias, se demostró que nuestras células marcadas presentaban gran actividad metabólica en todo el espesor del nuevo tejido de reparación.

5. Dra. Gabriela Victoria Sánchez-Vidal (Médico interno de pregrado, INCMNSZ). ¿Cuál es el papel de la terapia de movimiento pasivo continuo?
 - Dr. Clemente Ibarra. Estudios experimentales en la década de los 80, realizados por el grupo canadiense de Salter y O'Driscoll, demostraron que después de realizar técnicas de reparación en lesiones condrales producidas en animales, el limitar la carga sobre la zona lesionada, pero permitir el movimiento pasivo continuo, daba lugar a la formación de un tejido de reparación de mejor calidad. Otros estudios han demostrado que la inmovilidad de una articulación después del tratamiento de lesiones de estructuras articulares, tanto cartílago articular como meniscos y ligamentos, es perjudicial y da como resultado el encogimiento y atrofia del tejido de reparación. Finalmente, Steadman, *et al.* han demostrado en estudios clínicos que los mejores resultados después de la utilización de la técnica de microfracturas para el tratamiento de lesiones de cartílago articular en pacientes se obtienen cuando los pacientes son sometidos a movilización pasiva continua de la articulación afectada, limitando el apoyo y con ello, la carga axial directa sobre la zona de la reparación.
6. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Qué papel tendría el reemplazo cartilaginoso en otras enfermedades, como la artritis reumatoide?
 - Dr. Clemente Ibarra. En la actualidad, el implante de células de cartílago se realiza únicamente para el tratamiento de lesiones focales de cartílago articular. No se ha intentado en patologías donde el componente inflamatorio juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad, como la artritis reumatoide y la osteoartritis avanzada. Una de las razones por las cuales no se ha intentado es el hecho de que las citocinas pro-inflamatorias circulantes en el líquido sinovial podrían ser deletéreas para el nuevo tejido en formación. Por otro lado, considerando que cuando las células son implantadas, la matriz extracelular que las cubre es aún muy delgada e inmadura y probablemente permita la exposición de los antígenos de superficie de los condrocitos, permitiendo así su reconocimiento por el sistema

inmune del huésped hiperreactor y facilitando su daño. Por otro lado, el uso de células alogénicas podría potencialmente protegerlas de una posible respuesta autoinmune. El reemplazo de cartílago con aloinjertos osteocondrales se utiliza principalmente para el tratamiento de grandes lesiones traumáticas. El hueso generalmente se integra satisfactoriamente al hueso subyacente, aun cuando el componente orgánico del hueso se pierda y el componente mineral funcione únicamente como inductor de la formación de hueso nuevo e integración al hueso del huésped, al ser invadido por vasos sanguíneos y células del receptor. Sin embargo, el cartílago eventualmente se pierde, sugiriendo un posible efecto inmunológico de rechazo, que suele acompañarse de sinovitis y efusión persistente.

REFERENCIAS

1. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 391(Suppl.): S362-S369.
2. Wilk KE, et al. Rehabilitation of articular lesions in the athlete's knee. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006; 36(10): 815-27.
3. Aigner T, et al. Independent expression of fibril-forming collagens I, II, and III in chondrocytes of human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 1993; 91(3): 829-37.
4. Roughley PJ. The structure and function of cartilage proteoglycans. *Eur Cell Mater* 2006; 12: 92-101.
5. Archer W, West P. The chondrocyte. *Inter J Biochem Cell Biol* 2003; 11: 3286-305.
6. Mukerji, Randolph, et al. Transactions, Orthopaedic Research Society (ORS). Annual Meeting. 1997, p. 536.
7. Poole C. Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat* 1997; 191: 1-13.
8. Mankin HJ. The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (first of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291(24): 1285-92.
9. Mankin HJ. The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (second of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291(25): 1335-40.
10. Villalobos, et al. Congreso Mundial de la International Cartilage Repair Society (ICRS), San Diego, 2006.
11. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(4): 532-53.
12. Steadman JR, et al. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2003; 19(5): 477-84.
13. Villalobos FE, et al. Reunión Anual de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2010.
14. Knutsen G, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(10): 2105-12.
15. Mithoefer K, et al. Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl. 1): 167S-176S.
16. Mithoefer K, et al. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-

- based systematic analysis. *Am J Sports Med* 2009; 37(10): 2053-63.
17. Brittberg M, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331(14): 889-95.
 18. O'Driscoll SW, et al. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. *J Orthop Res* 2001; 19(1): 95-103.
 19. O'Driscoll SW. Technical considerations in periosteal grafting for osteochondral injuries. *Clin Sports Med* 2001; 20(2): 379-402, vii.
 20. Breinan HA, et al. Autologous chondrocyte implantation in a canine model: change in composition of reparative tissue with time. *J Orthop Res* 2001; 19(3): 482-92.
 21. Breinan HA, et al. Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(10): 1439-51.
 22. Peterson L, et al. Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med* 2010; 38(6): 1117-24.
 23. Knutsen G, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A(3): 455-64.
 24. Kuettner KE, et al. Synthesis of cartilage matrix by mammalian chondrocytes in vitro. II. Maintenance of collagen and proteoglycan phenotype. *J Cell Biol* 1982; 93(3): 751-7.
 25. Kuettner KE, et al. Synthesis of cartilage matrix by mammalian chondrocytes in vitro. I. Isolation, culture characteristics, and morphology. *J Cell Biol* 1982; 93(3): 743-50.
 26. Kuriwaka M, et al. Optimum combination of monolayer and three-dimensional cultures for cartilage-like tissue engineering. *Tissue Eng* 2003; 9(1): 41-9.
 27. Marijnissen WJ, et al. Tissue-engineered cartilage using serially passaged articular chondrocytes. Chondrocytes in alginate, combined in vivo with a synthetic (E210) or biologic biodegradable carrier (DBM). *Biomaterials* 2000; 21(6): 571-80.
 28. Block JA, et al. The effects of long term monolayer culture on the proteoglycan phenotype of a clonal population of mature human malignant chondrocytes. *Connect Tissue Res* 1991; 26(4): 295-313.
 29. Rixen H, et al. Comparative studies on collagen expression of chondrocytes in monolayer and spheroid culture. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1990; 74: 365-7.
 30. Watt FM. Effect of seeding density on stability of the differentiated phenotype of pig articular chondrocytes in culture. *J Cell Sci* 1988; 89 (Pt. 3): 373-8.
 31. Nixon AJ, Lust G, Vernier-Singer M. Isolation, propagation, and cryopreservation of equine articular chondrocytes. *Am J Vet Res* 1992; 53(12): 2364-70.
 32. Paige KT, et al. De novo cartilage generation using calcium alginate-chondrocyte constructs. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97(1): 168-80.
 33. Nixon AJ, et al. Enhanced repair of extensive articular defects by insulin-like growth factor-I-laden fibrin composites. *J Orthop Res* 1999; 17(4): 475-87.
 34. Fortier LA, Nixon AJ, Lust G. Phenotypic expression of equine articular chondrocytes grown in three-dimensional cultures supplemented with supraphysiologic concentrations of insulin-like growth factor-1. *Am J Vet Res* 2002; 63(2): 301-5.
 35. Vacanti CA, et al. Joint resurfacing with cartilage grown in situ from cell-polymer structures. *Am J Sports Med* 1994; 22(4): 485-8.
 36. Vacanti CA, Vacanti JP. Bone and cartilage reconstruction with tissue engineering approaches. *Otolaryngol Clin North Am* 1994; 27(1): 263-76.
 37. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993; 260(5110): 920-6.
 38. Vacanti CA, et al. Tissue-engineered growth of bone and cartilage. *Transplant Proc* 1993; 25(1, Pt. 2): 1019-21.
 39. Vacanti CA, et al. Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88(5): 753-9.
 40. Nehrer S, et al. Canine chondrocytes seeded in type I and type II collagen implants investigated in vitro. *J Biomed Mater Res* 1997; 38(2): 95-104.
 41. Nehrer S, et al. Matrix collagen type and pore size influence behavior of seeded canine chondrocytes. *Biomaterials* 1997; 18(11): 769-76.
 42. Nehrer S, et al. Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model. *Biomaterials* 1998; 19(24): 2313-28.
 43. Marcacci M, et al. Use of autologous grafts for reconstruction of osteochondral defects of the knee. *Orthopedics* 1999; 22(6): 595-600.
 44. Nehrer S, Spector M, Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop Relat Res* 1999; (365): 149-62.
 45. Marcacci M, et al. New cell-based technologies in bone and cartilage tissue engineering. II. Cartilage regeneration. *Chir Organi Mov* 2003; 88(1): 42-7.
 46. Marcacci M, et al. New cell-based technologies in bone and cartilage tissue engineering. I. Bone reconstruction. *Chir Organi Mov* 2003; 88(1): 33-42.
 47. Pavesio A, et al. Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. *Novartis Found Symp* 2003; 249: 203-17; 229-41.
 48. Resinger C, Vecsei V, Marlovits S. Therapeutic options in the treatment of cartilage defects. Techniques and indications. *Radiologie* 2004; 44(8): 756-62.
 49. Dorotka R, et al. Marrow stimulation and chondrocyte transplantation using a collagen matrix for cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13(8): 655-64.
 50. Dozin B, et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med* 2005; 15(4): 220-6.
 51. Marcacci M, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (435): 96-105.
 52. Marlovits S, et al. Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005; 13(6): 451-7.
 53. Trattnig S, et al. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(7): 779-87.
 54. Hollander AP, et al. Maturation of tissue engineered cartilage implanted in injured and osteoarthritic human knees. *Tissue Eng* 2006; 12(7): 1787-98.
 55. Marlovits S, et al. Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 16-23.
 56. Marlovits S, et al. Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 24-31.
 57. Martelli S, et al. Validation of a new protocol for computer-assisted evaluation of kinematics of double-bundle ACL reconstruction. *Clin Biomech* 2006; 21(3): 279-87.
 58. Nehrer S, et al. Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 3-8.
 59. Trattnig S, et al. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with Hyalograft C: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 9-15.

60. Marcacci M, et al. Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15(5): 610-9.
61. Nehrer S, et al. Results of chondrocyte implantation with a fibrin-hyaluronan matrix: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466(8): 1849-55.
62. Schlegel W, et al. Scaffold-dependent differentiation of human articular chondrocytes. *Int J Mol Med* 2008; 22(5): 691-9.
63. Gobbi A, et al. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. *Am J Sports Med* 2009; 37(6): 1083-92.
64. Kon E, et al. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med* 2009; 37(1): 33-41.
65. Kon E, et al. Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl. 1): 156S-166S.
66. Nehrer S, et al. Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograft C in the knee: a prospective clinical case series with 2 to 7 years' follow-up. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl. 1): 81S-87S.
67. Welsch GH, et al. Tibial cartilage hypertrophy due to matrix-associated autologous chondrocyte transplantation of the medial femoral condyle. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(8): 1996-2001.
68. Kon E, et al. Second-generation autologous chondrocyte transplantation: MRI findings and clinical correlations at a minimum 5-year follow-up. *Eur J Radiol* 2010.
69. Welsch GH, et al. Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen-based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results. *Am J Sports Med* 2010; 38(5): 934-42.
70. Welsch GH, et al. T2 and T2* mapping in patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: initial results on clinical use with 3.0-Tesla MRI. *Eur Radiol* 2010; 20(6): 1515-23.
71. Bekkers JE, Inklaar M, Saris DB. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl. 1): 148S-155S.
72. De Windt TS, et al. Patient profiling in cartilage regeneration: prognostic factors determining success of treatment for cartilage defects. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl. 1): 58S-62S.
73. Saris DB, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl. 1): 10S-19S.
74. Van Assche D, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18(4): 486-95.
75. Rutgers M, et al. Evaluation of histological scoring systems for tissue-engineered, repaired and osteoarthritic cartilage. *Osteoart Cartilage* 2010; 18(1): 12-23.
76. Saris DB, 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): 235-46.
77. Van den Borne MP, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) and Oswestry macroscopic cartilage evaluation scores validated for use in Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and microfracture. *Osteoart Cartilage* 2007; 15(12): 1397-402.
78. Ochi M, et al. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(4): 571-8.
79. Erggelet C, et al. Matrix-augmented autologous chondrocyte implantation in the knee-arthroscopic technique. *Oper Orthop Traumatol* 2008; 20(3): 199-207.
80. Ibarra-Ponce-de-León JC, et al. Cartilage repair: cell-based techniques. *Act Ortop Mex* 2009; 23(1): 38-44.
81. Masri M, et al. Matrix-encapsulation cell-seeding technique to prevent cell detachment during arthroscopic implantation of matrix-induced autologous chondrocytes. *Arthroscopy* 2007; 23(8): 877-83.

Reimpresos:

Dr. Clemente Ibarra

Servicio de Ortopedia del Deporte, Artroscopia e Ingeniería de Tejidos
 Instituto Nacional de Rehabilitación y Ortopedia
 Av. México-Xochimilco 289
 Col. Arenal de Guadalupe
 14389 México, D.F.

*Recibido el 19 de julio 2010.
 Aceptado el 20 de abril 2011.*