



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Traumatología del Deporte

“Evolución clínica de las lesiones de cartílago de rodilla tratadas con cultivo de condrocitos autólogos con alta densidad celular. Seguimiento a uno y dos años.”

Autor:

Lucía Áboli Martínez

Directores:

Dr. D. Pedro Guillén García

Dra. D^a. Isabel Guillén Vicente

Dr. D. Juan Manuel López Alcorocho Sánchez

Murcia, Mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Traumatología del Deporte

“Evolución clínica de las lesiones de cartílago de rodilla tratadas con cultivo de condrocitos autólogos con alta densidad celular. Seguimiento a uno y dos años.”

Autor:

Lucía Áboli Martínez

Directores:

Dr. D. Pedro Guillén García

Dra. D^a. Isabel Guillén Vicente

Dr. D. Juan Manuel López Alcorocho Sánchez

Murcia, Mayo de 2017



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LAS TESIS PARA SU
PRESENTACIÓN**

El Dr. D. Pedro Guillén García, la Dra. D^ª. Isabel Guillén Vicente y el Dr. D. Juan Manuel López-Alcorocho Sánchez, como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Evolución Clínica de las lesiones de cartilago de rodilla tratadas con cultivo de condrocitos autólogos con alta densidad celular. Seguimiento a uno y dos años" realizada por D^ª. Lucía Áboli Martínez en el Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, autoriza su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 16 de Mayo de 2017.

Dr. D. Pedro Guillén García

Dra. D^ª. Isabel Guillén Vicente

Dr. D. Juan Manuel López-Alcorocho Sánchez

Resumen de la Tesis

Palabras clave: implante de condrocitos autólogos, reparación de cartílago, implante de alta densidad.

Introducción:

El cartílago articular tiene una capacidad limitada de auto-reparación frente a una lesión, debido a las características de su tejido: aneural, avascular y alinfático. Existen diferentes procedimientos para su reparación: las técnicas de estimulación de las células madre mesenquimales de médula ósea (abrasiones, perforaciones, microfracturas); las técnicas de restauración (mosaicoplastia) basada en el trasplante de un fragmento osteocondral; y las técnicas basadas en el implante de condrocitos autólogos (ACI), única terapia capaz de generar cartílago de naturaleza hialina. Esta técnica se llevaba a cabo con 20 millones de condrocitos cultivados e implantados con periostio y evolucionó hacia el MACI (Implante de Condrocitos Autólogos sobre Membrana) en la que los condrocitos se depositaban sobre una membrana de colágeno tipo I/III a una densidad de 1 millón de células por cm^2 , para ser implantados sobre la lesión.

Hipótesis de trabajo:

Basándonos en un estudio previo realizado en ovejas en el que se demostró que aumentando 5 veces la densidad celular (Instant Cementocel: ICC) con respecto al MACI, el tejido formado tras el implante de alta densidad era de mejor calidad histológica y molecular que el obtenido tras MACI, planteamos la hipótesis de que este hallazgo influya sobre los resultados clínicos.

Material y método:

El presente es un estudio prospectivo de cohorte sobre los 50 primeros pacientes con lesiones de cartílago en la rodilla tratados con ICC. Para ser incluidos en este estudio los pacientes debían presentar lesiones del cartílago de grado III-IV de Outerbridge, presentar al menos 1 y máximo 4 lesiones de al menos $1,5 \text{ cm}^2$ de tamaño, y presentar una edad comprendida entre 18 y 55 años. Los criterios de exclusión fueron la presencia de artrosis, mala alineación de la

extremidad, lesiones meniscales, alergia a penicilina y/o estreptomicina, hipersensibilidad a los productos de origen bovino, infección activa, patología tumoral o enfermedades sistémicas con afectación articular. Se realizó una primera cirugía artroscópica en la que se tomó una biopsia de cartílago que se transportó al laboratorio donde fueron tratadas con colagenasa para aislar los condrocitos, que se cultivaron durante 4 semanas. En una segunda cirugía se recortó la membrana según el tamaño y la forma de la lesión y se sembró con 5 millones de células por cm² para ser suturada a la lesión.

Se estudió la evolución del dolor, el derrame y la movilidad, así como, la percepción subjetiva de la funcionalidad utilizando la escala IKDC (International Knee Documentation Committee) a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

Resultados:

La mediana de edad de los pacientes fue de 35 años (rango 18-49 años). La mayoría de los pacientes, 36 (72%), presentaban cirugías previas, de los cuales 22 (44%) se debieron a problemas de cartílago, siendo la técnica de perforación/microfractura la más frecuente (50%). En la visita basal todos los pacientes sufrían dolor, y este porcentaje disminuyó significativamente en las siguientes visitas: 18 (36%) a los 6 meses, 17 (34%) a los 12 meses y 11 pacientes (22%) a los 24 meses ($P < 0,001$; χ^2 de Pearson). El porcentaje de pacientes con derrame disminuyó desde la visita basal, 8 pacientes (16%), hasta los 24 meses, 2 pacientes (4%) ($P = 0,040$; χ^2 de Pearson). Todos los pacientes presentaron extensión completa a los 24 meses de seguimiento ($P = 0,112$; χ^2 de Pearson). En el caso de la flexión, hubo una mejoría en el seguimiento estadísticamente significativa ($P = 0,013$; χ^2 de Pearson). La escala IKDC mostró una mejoría significativa cuando se compararon los valores basales, a los 12 y 24 meses ($P < 0,001$; prueba de Friedman). La puntuación basal IKDC fue de 38,6 puntos (IC del 95% = 32,9-44,3 puntos) y aumentó a 65,2 (IC del 95% = 58,6-71,8 puntos) a los 12 meses y a 69,6 (IC del 95% = 63,0-76,1 puntos) a los 24 meses. Todas las comparaciones por parejas también fueron estadísticamente significativas, lo que indica que la puntuación de IKDC mejoró progresivamente desde la visita basal hasta los 24 meses de seguimiento ($P < 0,001$ en todas las comparaciones por parejas; pruebas de Wilcoxon de los rangos con signo). Se ha publicado que la

diferencia mínima clínicamente percibida en el IKDC es de 16,7 puntos a los 12 meses, lo que significa que los pacientes con esta diferencia de puntuación o mayor perciben una verdadera mejoría y en nuestro trabajo observamos una mejoría de la puntuación del IKDC de 26,6 puntos (IC del 95% = 18,2-34,4 puntos) a los 12 meses y de 31,0 (IC del 95% = 22,9-39 puntos) a los 24 meses.

Se realizaron controles de resonancia magnética (RM) a los pacientes observando un aumento progresivo de la integración del implante. Así a los 24 meses un 61% de las RM realizadas mostraban integridad del cartílago, el 29% mostraban persistencia de edema subcondral y el 10% reflejaba algún grado de condropatía.

Complicaciones:

No se produjo ningún caso de fallo del injerto, de infección ni de trombosis venosa profunda. La complicación más frecuente fue la artrofibrosis, que precisó una nueva cirugía para liberación articular en 8 pacientes (16%), a los que se les tomó biopsia del implante. En 6 de los 8 casos se observó un tejido de aspecto macroscópico similar al cartílago hialino, que a la palpación directa impresionaba de bien integrado, con una consistencia dura, estable, liso y bien estructurado. El estudio histológico reveló un tejido con mayor concentración de colágeno tipo II y con células tipo condrocitos, pero en menor concentración que el tejido cartilaginoso hialino sano.

Conclusiones:

El implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) es una técnica eficaz para el tratamiento de los defectos de cartílago de la rodilla, ya que, reduce significativamente el dolor y el derrame, aumenta la movilidad a lo largo del seguimiento, así como la percepción funcional del paciente (IKDC). Las RM demuestran una correcta integración del implante, así como, un reducido número de edemas, que junto con el bajo número de complicaciones encontrado la convierten en una técnica segura

Thesis Summary

Keywords: autologous chondrocyte implantation, cartilage repair, high-density implants

Introduction:

Articular cartilage possesses a limited self-repairing capacity, largely due to its tissue's natural characteristics: it is aneural, avascular and lacks any kind of lymphatic tissue. Various procedures are currently deployed to repair it: mesenchymal bone-marrow stem cell stimulation techniques (abrasions, perforations, microfractures); restoring techniques (mosaicplasty) based on grafting an osteochondral fragment; and techniques based on autologous chondrocyte implant (ACI), the only technique capable of reproducing cartilage of a hyaline nature. This technique, which cultures 20 million chondrocytes and fixes them together with a periostium, has evolved towards the MACI technique (Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation) which deposits chondrocytes onto a Type I/III collagen membrane reaching a density of one million cells per sq.cm and the whole ensemble is then applied over the injured area.

Thesis hypothesis:

Based on a previous study carried out with sheep in which it was proven that increasing cell density five-fold (Instant Cemtrocél: ICC) with respect to the MACI procedures, new tissue obtained after a high density graft showed better histological and molecular quality than that obtained by MACI procedures, all of which lead us to propose the hypothesis that such findings may influence clinical outcomes.

Material and method:

This is a prospective cohort study which includes the first fifty patients suffering from cartilage injuries of the knee to be treated with ICC. Inclusion criteria were: having Outerbridge grade III-IV cartilage lesions, having minimum one and maximum four injury sites with at least 1.5 sq. cm of affected surface area

and aged between 18 and 55. Exclusion criteria were: presence of osteoarthritis, incorrect limb alignment, meniscal lesions, penicillin and/or streptomycin intolerance, hypersensitivity to bovine-derived products, active infection, tumoral pathology or systemic illnesses involving articulations. A first surgery was performed by arthroscopy to biopsy a cartilage sample which was then taken to the lab and treated with collagenase in order to isolate chondrocytes and culture them for four weeks. In a second surgery, the membrane was cut out to fit the damaged area and five million cells were deposited onto it and finally sutured to the site of injury.

Evolution of pain, swelling and mobility was observed, together with subjective perception of functionality using the IKDC (International Knee Documentation Committee) scale with a 6, 12 and 24 month follow up.

Results:

Median age for participants was 35 years (range 18-49 years). Most patients, 36 (72%), presented previous surgeries, of which 22 (44%) underwent such an event due to cartilage problems, with perforation/micro fracture turning out to be the most common technique used (50%). All patients referred pain at their basal visit yet this value decreased throughout following visits: 18 (36%) at 6 months, 17 (34%) at 12 months and 11 patients (22%) at 24 months ($P < 0,001$; Pearson's χ^2). Percentage of patients with swelling also decreased from basal visit, 8 patients (16%), to 24 months, 2 patients (4%) ($P = 0,040$; Pearson's χ^2). All patients showed full extension at 24-month follow-up ($P = 0,112$; Pearson's χ^2). As for flexion, follow-up showed a statistically significant improvement ($P = 0.013$; Pearson's χ^2). The IKDC scale showed a significant improvement when comparing basal values with those at 12 and 24 months ($P < 0,001$; Friedman test). Basal value for IKDC was 38,6 points (IC for 95% = 32,9-44,3 points) and increased to 65,2 (IC for 95% = 58,6-71,8 points) at 12 months and 69,6 points (IC for 95% = 63,0-76,1 points) at 24 months. All comparisons for paired samples were also statistically significant, indicating that IKDC values improved progressively from basal visit to 24 month follow-up ($P < 0,001$ in all pairwise comparisons; Wilcoxon's signed-rank tests). Previously published works show that the minimal clinically perceived difference using the IKDC test is 16,7 points at 12 months, meaning that any patients with a

difference equal to or higher than this value did perceive a true improvement, a value which in our study turned out to be 26,6 points in the IKDC scale (IC for 95% = 18,2-34,4 points) at 12 months and 31,0 points (IC for 95% = 22,9-39 points) at 24 months.

Patients underwent magnetic resonance (MR) controls and a progressive increase of the implant integration was observed with 61% of MRIs showing cartilage integrity at 24 months, 29% showed a persisting subchondral oedema and 10% showed some degree of chondropathy.

Complications:

There were no cases of failed implantations, infections or deep vein thromboses. Arthrofibrosis was the most common complication, needing additional surgery to liberate the joint in 8 patients (16%), while also taking the opportunity to biopsy a graft sample. 6 of the 8 cases showed the presence of a new tissue microscopically similar to hyaline cartilage which, under direct palpation, proved to be perfectly integrated, of a hard consistency, stable, smooth and well structured. The histological study revealed a tissue with higher concentration of type II collagen and chondrocyte-like cells but with a lower concentration of healthy hyaline cartilaginous tissue.

Conclusions High cell density autologous chondrocyte implant (ICC) is an efficient technique for the treatment of cartilage defects of the knee for it significantly reduces pain and swelling and increases both mobility, as shown by follow-up visits, and patients' functional perception (IKDC). MR images show adequate implant integration as well as a reduced number of oedemas which, together with the scarcity in complications make it a reliable and safe technique.

A Enrique, Rodrigo y Andrés

AGRADECIMIENTOS

La palabra tesis significa “proposición o conclusión que se mantiene por razonamiento”, y en efecto, es un largo camino el que se debe recorrer para culminar este proyecto. Afortunadamente en este camino no he viajado sola, sino, rodeada del apoyo de aquellos a los que ahora quiero dedicar unas palabras.

Al Dr. Pedro Guillén, director de esta tesis, al cual respeto y admiro profundamente, y al que agradezco la pasión que me ha transmitido por la medicina y la investigación. Este trabajo sin él no hubiera sido posible. Gracias por haber confiado en mí en este proyecto, y haberme dado la oportunidad de crecer.

A mis tutores Isabel Guillén y Juan Manuel López-Alcorocho, por estar siempre dispuestos a ayudarme y por el tiempo que han dedicado a este trabajo. Por su profesionalidad y sus consejos, por sus palabras de aliento, por mostrarme siempre el vaso medio lleno. Gracias a Isabel por sus críticas constructivas y por demostrarme con su ejemplo que si lo puedes soñar lo puedes hacer. Gracias a Juan Manuel por ser el pilar fundamental en la estadística de este trabajo, por escuchar mis infinitas dudas y miedos, y por transmitirme su experiencia científica. Gracias por recordarme cada día su confianza en mí, y por el respeto mostrado hacia mi esfuerzo y mi persona.

Al Dr. Mario Padrón por haberme regalado su tiempo, sus conocimientos y por haberme cedido todas las imágenes de radiodiagnóstico que detallo en este trabajo, y a todo su equipo, Eugenia Sánchez, Inés Olaso y Eric Pallares, por facilitarme el camino y escuchar mis necesidades aportando toda la ayuda que estuviera en sus manos.

A Ruth García por estar ahí siempre con una sonrisa, por su inestimable ayuda con el proceso de enmaquetamiento de este trabajo, pero sobre todo porque me ha demostrado desde el primer minuto que confiaba en mí. Gracias.

Gracias a Elena Rodríguez, por su supervisión y consejos, y a Rosa y a Mercedes por su apoyo.

A mis padres por ser el pilar fundamental de todo lo que soy. A mi madre Lucía por inculcarme sus valores de esfuerzo y perseverancia, y a mi padre Jesús por hacerme ver la vida siempre de manera pragmática, y enseñarme que el sentido común es el menos de los sentidos.

A mi marido Enrique y a mis hijos Enrique, Rodrigo y Andrés que de forma incondicional han entendido mis ausencias.

A mi hermano Ismael, al que admiro tanto y que siempre ha sido y es un ejemplo para mí. Y en general a toda mi familia, que siempre me han hecho saber su admiración hacia mis logros.

De manera especial a Alicia por permitirme desarrollar este estudio gracias a la ayuda aportada en otros aspectos de mi vida.

Y a todos mis amigos, que han hecho un auténtico seguimiento a mi lado, demostrando su interés en el curso de este trabajo, alegrándose en mis proyectos y apoyándome en los momentos difíciles.

PREFACIO

En la actualidad cada vez son más frecuentes las consultas médicas debidas a procesos relacionados con la artrosis. Es bien sabido que la evolución natural de las lesiones del cartílago articular es hacia la artrosis (Figura 1), produciendo lesiones incurables que conllevan a la incapacidad. Las técnicas dirigidas al tratamiento de pacientes de edad avanzada se basan generalmente en la sustitución articular con una prótesis de rodilla. En el paciente joven, la trascendencia es mayor, existiendo diversos tipos de tratamiento como son las técnicas de estimulación, las técnicas de restauración, o el implante de condrocitos, con resultados publicados variables debido a la escasa capacidad que presenta el cartílago para producir un tejido rico en colágeno tipo II, componente fundamental para proporcionar las propiedades mecánicas características del cartílago sano.

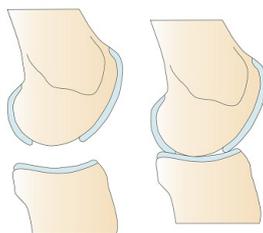


Figura 1: : Evolución natural de una lesión condral hacia la artrosis

Gracias al desarrollo del cultivo celular que comenzó a finales del siglo XIX, se logró durante el siglo XX el uso de “la célula” como medicamento. Se conoce como terapias celulares consolidadas aquellas cuya praxis no precisa realizar ensayos clínicos pues sus resultados están avalados por años de utilización, como son las células madre limboconiales utilizadas para tratar las úlceras corneales, los queratinocitos para tratar las lesiones de la piel producidas por quemaduras, y los condrocitos autólogos para tratar las lesiones del cartílago.

En este trabajo se expone el estado actual del cultivo de condrocitos autólogos, para tratar las lesiones condrales u osteocondrales de la articulación de la rodilla, bien sea de origen postraumático, o por procesos degenerativos, mediante una revisión de los primeros cincuenta pacientes tratados con cultivo de condrocitos autólogos con alta densidad celular.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- ACI:** Implante de Condrocitos Autólogos
- ADSCs:** Células madre derivadas del tejido adiposo
- AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- CFI:** Cóndilo Femoral Interno de rodilla
- dGEMRIC:** Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage.
- DMEM:** Dulbecco's Modified Eagle Medium: Medio esencial mínimo de Dulbecco
- EMA:** European Medicines Agency
- FDA:** Food and Drug Administration
- GAG:** Glucosaminoglicanos
- ICC:** Implante de Condrocitos autólogos de alta densidad Celular (Instant Cemento-Cell)
- ICRS:** International Cartilage Repair Society
- IKDC:** International Knee Documentation Committee
- IL:** Interleucinas
- ISCT:** Internaltional Society for Cellular Therapy
- MACI:** Implante de Condrocitos Autólogos sobre Membrana
- MSC:** Mesenchymal Stem Cells o Mesenchymal Stromal Cells
- m-RNA:** Ácido Ribonucleico mensajero
- OCD:** Osteocondritis Disecante
- PBS:** Tampón fosfato salino
- PG:** Proteoglicanos
- PRP:** Plasma Rico en Plaquetas
- RER:** Retículo Endoplásmico Rugoso
- RM:** Resonancia Magnética
- RT-PCR:** Reacción en cadena de la Polímera en Tiempo Real
- Rx:** Radiografía simple
- TAC:** Tomografía Axial Computarizada
- TIMPs:** Inhibidores Tisulares de Metaloproteasas

INDICE GENERAL

I - INTRODUCCIÓN.....	45
1.1.- EL CARTÍLAGO ARTICULAR.....	47
1.1.1.- Definición.....	47
1.1.2.- Embriología.....	47
1.1.3.- Estructura.....	50
1.1.4.- Composición	54
1.1.4.1.-Condrocitos:.....	54
1.1.4.2.- Matriz extracelular:.....	55
1.1.4.2.1.- <i>Fibras de colágeno</i>	56
1.1.4.2.2.- <i>Proteoglicanos (PG)</i>	56
1.1.4.2.3.- <i>Otras proteínas</i>	58
1.1.5.- Fisiología	59
1.1.5.1.- Propiedades generales del cartílago articular.....	59
1.1.5.1.1.- Propiedades mecánicas	59
1.1.5.1.2.- Deslizamiento-lubrificación	59
1.1.6.- Nutrición.....	61
1.1.7.- Metabolismo	62
1.1.7.1.- Metabolismo del colágeno	63
1.1.7.1.1.- <i>Síntesis del colágeno</i>	63
1.1.7.1.2.- <i>Catabolismo del colágeno:</i>	63
1.1.7.2.- Metabolismo de los proteoglicanos.....	63
1.1.7.2.1.- <i>Síntesis de proteoglicanos</i>	63
1.1.7.2.2.- <i>Catabolismo de los proteoglicanos</i>	64

1.2.- DEFECTOS CONDRALES.....	64
1.2.2.- Respuesta de la lesión condral u osteocondral	68
1.2.2.1.- Lesiones microscópicas del cartílago articular	69
1.2.2.2.- Lesiones condrales parciales	69
1.2.2.3.- Lesiones condrales de espesor completo.....	70
1.3.- DIAGNÓSTICO DE IMAGEN:.....	71
1.3.1.- Radiografía simple (Rx).....	72
1.3.2.- Tomografía axial computarizada (TAC)	72
1.3.3.- Resonancia magnética (RM) (Imagen 10).....	72
1.4.- TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CONDRALES.....	87
1.4.1.- Reducción anatómica y síntesis estable.....	90
1.4.2.- Tratamientos paliativos	90
1.4.2.1.- Lavado y desbridamiento artroscópico	90
1.4.3.- Técnicas de estimulación.....	91
1.4.3.1.- Perforaciones múltiples.....	92
1.4.3.2.- Microfractura múltiple	93
1.4.3.3.- Abrasión superficial o afeitado	96
1.4.3.4.- Abrasión profunda o Espongiolización.....	96
1.4.4.- Técnicas de restauración.....	97
1.4.4.1.- Injerto autólogo osteocondral (mosaicoplastia).....	97
1.4.4.2.- Aloinjerto osteocondral.....	99
1.4.4.3.- Cilindros sintéticos:	101
1.4.5.- Inducción celular de la condrogénesis.....	101
1.4.5.1.-Trasplante de periostio y pericondrio.....	101
1.4.5.2.- Implante de condrocitos autólogos	102
1.4.5.2.1.- <i>Implante de condrocitos autólogos en suspensión: ACI</i>	<i>104</i>

1.4.5.2.2.- <i>Implante de condrocitos autólogos con andamiaje: MACI</i>	107
1.4.5.2.3.- <i>Implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno al momento o procedimiento ICC (Instant Centrocell), según el Dr. P. Guillén</i>	111
1.4.6. Terapias no aprobadas para el tratamiento de lesiones de cartílago:.....	116
1.4.6.1.- Plasma rico en plaquetas (PRP):	116
1.4.6.2.- Células madre mesenquimales:	117
1.5. INGENIERÍA TISULAR	120
1.5.1.- Introducción	120
1.5.2.- Cultivo celular de condrocitos	121
1.5.2.1.- Métodos de cultivo	122
1.5.2.1.1.- <i>Cultivo en monocapa</i> ¹²³	122
1.5.2.1.2.- <i>Cultivos en matrices tridimensionales</i> ¹²³ :	123
1.6.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA	124
II - JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	127
III - OBJETIVOS	131
IV - HIPÓTESIS DE TRABAJO	135
V - MATERIAL Y MÉTODO	139
5.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:	141
5.2.- ÁMBITO DEL ESTUDIO:	141
5.3.- OBTENCIÓN DE LA MUESTRA: PACIENTES.....	142
5.3.1.- Criterios de inclusión:	142
5.3.2.- Criterios de exclusión:	142
5.4.- VARIABLES A ESTUDIO	143
5.5.- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL IMPLANTE DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS DE ALTA DENSIDAD CELULAR (ICC O	

INSTANT CEMTROCELL).....	144
5.5.1.- 1ª Cirugía: artroscopia de rodilla	145
5.5.2.- Procesamiento y cultivo de la muestra:.....	148
5.5.3.- 2ª Cirugía: Implante de Condrocitos Autólogos (Imagen 52):	150
5.6.- POSTOPERATORIO:.....	154
5.6.1.- Rótula y Tróclea femoral:	154
5.6.2.- Cóndilos femorales:.....	156
5.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	158
5.8.- CASO CLÍNICO DE ICC:	158
VI - RESULTADOS	169
6.1.- VALORACIÓN DEMOGRÁFICA.....	171
6.2.- VALORACIÓN DE LAS LESIONES.....	175
6.3.- VALORACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	182
6.4.- VALORACIÓN DEL DOLOR:.....	185
6.5.- VALORACIÓN DEL DERRAME ARTICULAR.....	186
6.6.- VALORACIÓN DE LA MOVILIDAD DE LA RODILLA:.....	186
6.7.- VALORACIÓN DE LA CREPITACIÓN:	188
6.8.- VALORACIÓN DE LA ESCALA IKDC (INTERNATIONAL KNEE DOCUMENTATION COMMITTEE):	190
6.9.- VALORACIÓN DEL ESTUDIO DE IMAGEN:	191
6.10.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA:.....	194
6.11.- COMPLICACIONES:	199
6.12.- REVISIÓN DEL IMPLANTE DE CONDROCITOS (<i>SECOND LOOK</i>):	200
VII - DISCUSIÓN	203
VIII - CONCLUSIONES	225

IX - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	229
X - ANEXOS.....	233
ANEXO 1: FORMULARIO PARA LA EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA RODILLA (IKDC).....	235
ANEXO 2: FICHA TÉCNICA DEL IMPLANTE DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS DE ALTA DENSIDAD CELULAR (ICC)	236
XI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	247

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Imágenes tomadas del libro de Rodilla: morfogénesis, anatomía clínica, vías de acceso. J. Jimenez Collado, P. Guillén García, J. Sobrado Pérez. CORTE SAGITAL. EMBRIÓN HUMANO DE 12 MM. Estadio 17 de O'Rahilly. Los esbozos precartilaginosos de fémur y tibia se encuentran unidos en comunidad por mesénquima indiferenciado. F: Fémur. T: Tibia. M.I.: Mesénquima indiferenciado	49
Imagen 2: : Imagen tomada del libro: 30 años de Traumatología y Cirugía Ortopédica en España. Libro de homenaje al Profesor D. Pedro Guillén García. Fundación MAPFRE. Medicina. Despiece de las partes fundamentales del equipo de Indentador de cartílago.....	51
Imagen 3: Imágen tomada del libro: 30 años de Traumatología y Cirugía Ortopédica en España. Libro de homenaje al Profesor D. Pedro Guillén García. Fundación MAPFRE. Medicina. Mapa del cartílago de la rodilla.....	51
Imagen 4: Aspecto histológico de los condrocitos. Cartílago teñido	52
Imagen 5: Artroscopia de una osteocondritis disecante en cóndilo femoral	64
Imagen 6: Imagen artroscópica del tejido de reparación en una lesión osteocondral del cóndilo femoral interno.....	65
Imagen 7: Imágenes artroscópicas de los grados de Outerbridge de lesión condral. A: lesión grado I. B: lesión grado II. C: lesión grado III. D: lesión grado IV	68
Imagen 8: Imagen intraoperatoria de una lesión condral grado IV en el cóndilo femoral externo.....	71
Imagen 9: Exploración clínica de rodilla.....	71
Imagen 10: Resonancia magnética	73

Imagen 11: Clasificación de las lesiones condrales de Outerbridge. 1: lesión grado I. 2: lesión grado II. 3: lesión grado III. 4: lesión grado IV.....76

Imagen 12: : Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM a los 3 meses de evolución de Implante de Condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) en cóndilo femoral interno de rodilla (CFI)..... 79

Imagen 13: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM a los 6 meses de evolución de ICC en CFI 79

Imagen 14: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM al año de evolución de ICC..... 80

Imagen 15: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de izquierda a derecha: Imagen de RM de lesión condral inicial y posteriormente la evolución al año del ICC..... 80

Imagen 16: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM de lesión osteocondral en CFI tras fracaso de mosaicoplastia a los 3 años de evolución..... 81

Imagen 17: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM a los 6 meses de realizar injerto óseo más ICC mediante técnica tipo sandwich 81

Imagen 18: Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO en el que se expone un estudio del cartílago mediante Mapeo T2 de la rodilla, sin alteraciones..... 83

Imagen 19: Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa un estudio de Mapeo T2 que muestra el cartílago de la rótula con discreta condromalacia en la faceta lateral 83

Imagen 20: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa integración del implante de ICC en cabeza femoral a los 6 meses de evolución 85

Imagen 21: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa integración del implante de ICC en CFE al año de evolución 85

Imagen 22: Estudio RM Dgeneric. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa implante de ICC sobre tróclea femoral a los 3 meses de evolución apreciando un cartílago neoformado inmaduro 86

Imagen 23: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa cartílago de características normales..... 86

Imagen 24: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa cartílago neoformado con buena evolución a los 3 meses de un ICC en CFI zona de carga 87

Imagen 25: Imagen artroscópica de fracaso de tratamiento mediante síntesis con tornillo del fragmento osteocondral..... 90

Imagen 26: : Imagen de lavado artroscópico..... 91

Imagen 27: Imagen artroscópica de perforaciones múltiples 92

Imagen 28: Imagen artroscópica de la estimulación medular mediante perforaciones múltiples..... 93

Imagen 29: Imagen de RM de un quiste subcondral en cóndilo femoral tras microfracturas. (Imagen procedente de: Gao L, Orth P, Goebel LK, Cucchiarini M, Madry H. A novel algorithm for a precise analysis of subchondral bone alterations. Sci Rep. 2016 Sep 6;6:32982. doi: 10.1038/srep32982)..... 95

Imagen 30: Imagen de RM (A) y artroscópica (B) de rodilla donde se observa crecimiento óseo, osteofitos intralesionales, en el CFI como complicación tras microfractura. (Imagen procedente de: Gao L, Orth P, Goebel LK, Cucchiarini M, Madry H. A novel algorithm for a precise analysis of subchondral bone alterations. Sci Rep. 2016 Sep 6;6:32982. doi: 10.1038/srep32982).....	95
Imagen 31: Visión esquemática de la mosaicoplastia	98
Imagen 32: Imagen artroscópica de mosaicoplastia.....	99
Imagen 33: Opciones terapéuticas para tratamiento de cartílago. A. Abrasión profunda. B. Microfracturas. C. Perforaciones. D. Mosaicoplastia	100
Imagen 34: Visión intraoperatoria de la técnica de Sandwich: A. Lesión osteocondral. B. Relleno con injerto óseo autólogo. C. Implante de condrocitos autólogos ICC	103
Imagen 35: Rx de tobillo tras implante de condrocitos.....	105
Imagen 36: RM tobillo tras implante de condrocitos	106
Imagen 37: Imagen del implante de condrocitos en el tobillo a los 18 años de evolución. A: Rx tobillo. B: Resultados clínicos.....	106
Imagen 38: Histología de cartílago hialino. A: normal. B: regenerado a partir de MACI. Se observa menor celularidad.....	109
Imagen 39: Imagen intraoperatoria de dos lesiones de cartílago en fémur (A) antes y (B) después del ICC.....	112
Imagen 40: Imagen intraoperatoria de la membrana de colágeno recortada con la forma y el tamaño de la lesión condral.....	113

Imagen 41: : Tinción con hematoxilina-eosina (A, B, C) y con safranina O (D, E y F) de A y D) Implante de células mesenquimales, B y E) Implante de condrocitos autólogos con la técnica MACI, C y F) Implante de condrocitos autólogos con la técnica ICC.....	115
Imagen 42: Imagen intraoperatoria del implante de condrocitos autólogos ICC	125
Imagen 43: Imagen de la sala Blanca durante el procesamiento de las biopsias de cartílago.....	141
Imagen 44: Resonancia Magnética.....	143
Imagen 45: Imagen de RM de lesión condral en zona de carga en cóndilo femoral interno	143
Imagen 46: Imagen del quirófano durante la preparación de la cirugía	145
Imagen 47: Imagen intraoperatoria. A- Vía artroscópica. B- Cirugía abierta...	146
Imagen 48: Imagen artroscópica de lesión condral de espesor total.....	146
Imagen 49: Imagen artroscopica del cartílago articular de la rodilla sin lesiones	147
Imagen 50: Imagen artroscópica de la toma de biopsia de cartílago	147
Imagen 51: Laboratorio de la Sala Blanca	148
Imagen 52: Visión intraoperatoria del implante de condrocitos autólogos (ICC)	150
Imagen 53: A- Marcado con rotulador de la lesión condral. B- Huella del mismo en un guante esteril.....	151
Imagen 54: Toma de medidas de la membrana a implantar, se puede realizar también sobre un papel plata	152

Imagen 55: Membrana recortada con la forma y el tamaño de la lesión en la que está depositado el cultivo de células.....	152
Imagen 56: Instrumental diseñado por nuestra institución para la realización de implantes de condrocitos autólogos en membrana por vía artroscópica ..	153
Imagen 57: Los bordes del implante se sellan con Tissucol ^R	153
Imagen 58: Imágenes del proceso de cultivo e implante celular. 1. Toma de biopsia de cartílago sano del tamaño de 3-4 granos de arroz. 2. Procesamiento de la muestra. 3. Cultivo celular en la Sala Blanca bajo Normas de Correcta Fabricación. 4. Al cabo de 6 u 8 semanas se obtiene el número de células adecuado para el implante (20-30 millones; dependiendo del tamaño y número de las lesiones). 5.- Imagen intraoperatoria de la siembra de las células en la membrana de colágeno con una densidad de 5 millones de células/cm ² . 6.- Imagen intraoperatoria del implante de la membrana con las células y sutura de la misma.....	154
Imagen 59: Imagen de RM de rodilla. A: Proyección coronal: Lesiones condrales en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital: lesión condral en CFI. C: Proyección sagital: Rotura del LCA. D: Proyección sagital lesión condral de CFE	159
Imagen 60: Imagen intraoperatoria de los cuerpos libres procedentes de fragmentos de cartílago extraído de la rodilla durante la cirugía artroscópica	160
Imagen 61: Imagen artroscópica intraoperatoria de la lesión condral del CFI	161
Imagen 62: Imagen artroscópica intraoperatoria de la rotura completa de LCA	161
Imagen 63: Visión artroscópica intraoperatoria de la lesión condral del CFE	162
Imagen 64: Cirugía abierta parapatelar para realizar el implante del ICC.....	163

Imagen 65: Visión intraoperatoria de las lesiones condrales en ambos cóndilos femorales, una vez curetadas y marcados sus bordes con rotuladores.....	163
Imagen 66: A: membrana recortada con el tamaño y la forma de la lesión en el momento en que se depositan las células intraoperatoriamente. B: Imagen intraoperatoria comprobando el molde de la membrana con la lesión.....	164
Imagen 67: Visión intraoperatoria suturando la membrana del implante a los bordes de la lesión cartilaginosa en ambos cóndilos.....	164
Imagen 68: Proyecciones de radiografía simple anteroposterior y lateral respectivamente de la rodilla tras el ICC.....	165
Imagen 69: RM a los 6 meses tras el ICC. A: Proyección coronal, imagen del implante en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital, imagen del implante en CFE. C: Proyección sagital, imagen del implante en CFI	166
Imagen 70: RM a los 12 meses tras el ICC. A: Proyección coronal, imagen del implante en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital, imagen del implante en CFE. C: Proyección sagital, imagen del implante en CFI	166
Imagen 71: RM a los 24 meses tras el ICC. A: Proyección coronal, imagen del implante en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital, imagen del implante en CFE. C: Proyección sagital, imagen del implante en CFI	167
Imagen 72: Imagen artroscópica de la toma de biopsia de cartílago de la tróclea femoral del CFI.....	182
Imagen 73: Vía artroscópica.....	183
Imagen 74: Vía abierta (artrotomía anterior).....	184
Imagen 75: Imagen artroscópica de un implante de codrocitos ICC y toma de biopsia del mismo	201

Imagen 76: Imagen microscópica del neocartílago formado a los 20 meses del implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular.....202

Imagen 77: Imagen microscópica del implante de condrocitos ICC a los 20 meses de evolución202

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: : Evolución natural de una lesión condral hacia la artrosis	21
Figura 2: Estructura del cartílago. Zona o capas histológicas.....	53
Figura 3: Proteoglicano o agregano. Sobre la proteína central se fijan los queratan sulfatos en la región N-terminal y los condroitin sulfatos en la región C-terminal. Hay dominios globulares G1 y G2 (porción N-terminal) y G3 (porción C-terminal). El dominio G1 se fija a una molécula de ácido hialurónico: una proteína de enlace (<i>link protein</i>) estabiliza esa unión ²	58
Figura 4: Molécula de Ácido Hialurónico.....	61
Figura 5: Grados de lesiones del cartílago articular de Outerbridge.....	67
Figura 6: Esquema diagnóstico de lesiones de cartílago articular	74
Figura 7: Clasificación de Outerbridge de las lesiones condrales	76
Figura 8: Esquema de la evolución del implante de baja densidad celular o MACI al implante de alta densidad celular o ICC	110
Figura 9: Esquema de la concentración de condrocitos en las diferentes técnicas de implante (ACI, MACI e ICC)	111
Figura 10: Esquema del proceso de ICC: biopsia de cartílago sano, procesamiento y cultivo de la muestra e implantación de los condrocitos	116
Figura 11: Esquema de la diferenciación células madre mesenquimales	118
Figura 12: Esquema del tratamiento del implante de condrocitos.....	157
Figura 13: Proporción de hombres y mujeres del estudio.....	171
Figura 14: Histograma de edad de los pacientes	172

Figura 15: Lateralidad de rodilla.....	173
Figura 16: Gráfica de barras que refleja el tipo de deporte que realizaban los pacientes de la muestra: deporte profesional, no profesional o ningún deporte.	174
Figura 17: Tipos de lesiones del cartílago que presentaban los pacientes del estudio	175
Figura 18: Número de cirugías previas al implante de condrocitos ICC	176
Figura 19: Histograma del tiempo transcurrido en semanas desde la toma de biopsia de cartílago hasta el implante de condrocitos ICC	178
Figura 23: Porcentaje de pacientes operados de implante de condrocitos autólogos de alta densidad (ICC) de 1, 2, 3 y 4 lesiones en el mismo acto quirúrgico	179
Figura 21: Histograma de localización de las lesiones en el cartílago	180
Figura 22: Vias de abordaje quirúrgico empleadas en las cirugías de implante de ICC.....	184
Figura 23: Evolución del dolor. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes con dolor a lo largo del seguimiento ($p < 0,001$ Prueba Q de Cochran)	185
Figura 24: Evolución del derrame. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes con derrame a lo largo del seguimiento ($p < 0,05$ Prueba Q de Cochran)	186
Figura 25: Evolución de la flexión de la rodilla	187
Figura 26: Evolución de la extensión de la rodilla.....	187
Figura 27: Evolución de la crepitación	188

Figura 28: Evolución de la escala de IKDC. Los valores de IKDC están representados mediante gráficos de cajas y barras. Las líneas en negrita que cortan transversalmente las cajas representan las medianas. Los extremos de las cajas reflejan los percentiles 25 y 75. Las barras muestran el valor mínimo y máximo respectivamente	191
Figura 29: porcentaje de integración, remodelación y edema en el implante de condrocitos en las RM a los 6 meses de evolución	192
Figura 30: porcentaje de integración, remodelación y edema en el implante de condrocitos en las RM a los 12 meses de evolución	192
Figura 31: porcentaje de integración, remodelación y edema en el implante de condrocitos en las RM a los 24 meses de evolución	193
Figura 32: Evaluación de la variable "respuesta completa"	194
Figura 33: Evolución de las variables creadas "respuesta completa", "respuesta parcial" y "no respuesta"	195
Figura 34: Evolución de la variable creada "respuesta global"	196
Figura 35: estudio comparativo por edades de la respuesta al tratamiento con ICC	197
Figura 37: estudio comparativo por localización de la lesión de la respuesta al tratamiento con ICC	198
Figura 38: estudio comparativo de la respuesta al tratamiento con ICC en pacientes con cirugías previas y sin cirugías previas	199

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de la Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago modificada (ICRS) ⁵¹	77
Tabla 2: Clasificación de los tratamientos de reparación del cartílago según su objetivo ^{33,60}	89
Tabla 3: Comparación del efecto de los distintos tratamientos de lesiones del cartílago	97
Tabla 4: Comparación entre las técnicas de ACI, MACI e ICC.....	114
Tabla 5: Características de los diferentes tratamientos lesiones de cartílago	120
Tabla 6: Tratamientos previos al implante de cartílago en los 22 pacientes con problemas de cartílago articular	177
Tabla 7: Número de lesiones tratadas con implantes de ICC y su distribución anatómica	181
Tabla 9: La siguiente tabla describe la evolución de las variables estudiadas: dolor, derrame, movilidad completa desde la situación basal hasta los 24 meses.....	189

I - INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- EL CARTÍLAGO ARTICULAR

1.1.1.- Definición

El cartílago articular es un tejido conectivo especial aneural, avascular y alinfático que recubre las dos superficies óseas de una articulación diartrosis¹. Es el más abundante en la anatomía. Está compuesto por un número relativamente bajo de células llamadas condrocitos, menos del 10% del volumen tisular total, y una abundante matriz extracelular constituida principalmente de colágeno, proteoglicanos (PG) y glucoproteínas. Presenta la capacidad de soportar las cargas mecánicas producidas por compresión o cizallamiento, proporcionando una mínima fricción de la articulación comparable a la de dos témpanos de hielo^{2,3}, por lo que se considera que su función fundamental es amortiguar las cargas y facilitar el deslizamiento.

1.1.2.- Embriología

Durante la tercera semana del desarrollo embrionario surge, desde el surco de la línea primitiva, la capa mesodérmica germinativa y partir de ésta se desarrolla el sistema esquelético⁴. Se forman los somitas a ambos laterales del tubo neural, que son bloques de tejido mesodérmico, y se diferencian en el dermatomiotomo (dorsolateral) y el esclerotomo (ventromedial).

El tejido conectivo embrionario o mesénquima es un tejido laxo que se forma al finalizar la cuarta semana del desarrollo embrionario a partir de las células del esclerotomo, cuyas células emigran y dan lugar a distintas diferenciaciones celulares (osteoblastos, condroblastos, fibroblastos) para formar las estructuras del sistema esquelético.

Las células mesenquimatosas, en su transformación condroblástica, retraen sus prolongaciones, se redondean y se multiplican rápidamente formando conglomerados condensados, los cuales forman unas células con un citoplasma

muy basófilo que favorece el proceso de formación de la matriz intercelular.

La formación y desarrollo del tejido óseo comienza desde el cartílago central, presentando un crecimiento longitudinal a través del cartílago de las fisis de crecimiento, que separan la diáfisis de la epífisis, sustituyendo dicho cartílago por tejido maduro óseo (Imagen 1).

Durante la sexta semana de desarrollo embrionario comienzan a formarse las articulaciones. Aparecen unas interzonas homogéneas que dan lugar al proceso de cavitación articular ⁵. Estas condensaciones celulares presentan un alta capacidad condrogénica por lo que darán lugar a las superficies articulares.

A partir de la capa intermedia del mesodermo se desarrollan el periostio, el pericondrio y la cápsula articular, así como la membrana sinovial de su porción más periférica.

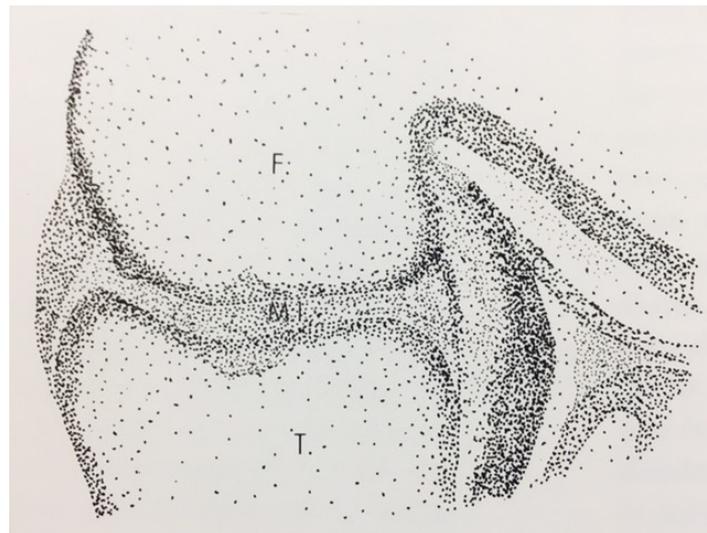
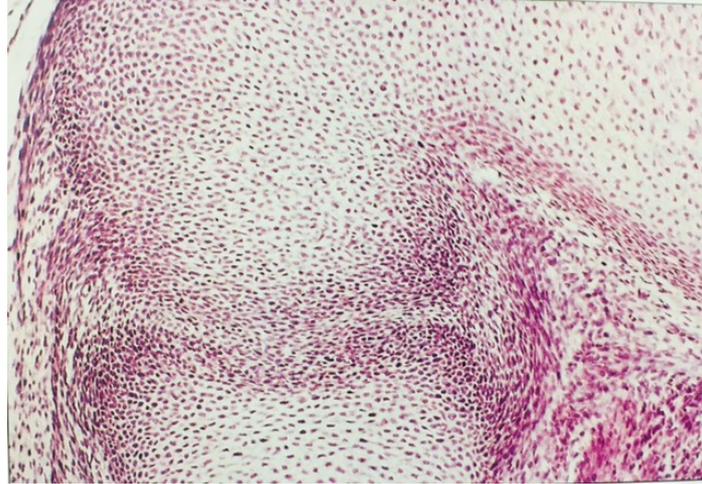


Imagen 1: Imágenes tomadas del libro de Rodilla: morfogénesis, anatomía clínica, vías de acceso. J. Jimenez Collado, P. Guillén García, J. Sobrado Pérez. CORTE SAGITAL. EMBRIÓN HUMANO DE 12 MM. Estadio 17 de O'Rahilly. Los esbozos precartilaginosos de fémur y tibia se encuentran unidos en comunidad por mesénquima indiferenciado. F: Fémur. T: Tibia. M.I.: Mesénquima indiferenciado

1.1.3.- Estructura

El cartílago articular normal del adulto presenta un aspecto macroscópico clásicamente considerado como una superficie lisa, blanca azulada, brillante, discretamente translúcida y flexible, con un grosor que oscila entre los 6-7 mm en la rótula y unos 5-6 mm en la articulación femorotibial ².

Desde las primeras descripciones sobre la morfología del cartílago parece existir controversia, así Hunter ¹ la definió como una superficie uniforme y lisa, mientras que Hammar ⁶ afirmaba que se trataba de una superficie irregular. El desarrollo de nuevas técnicas de observación mediante instrumentos ópticos más especializados como la microscopía óptica, microscopía electrónica de transmisión o de barrido parecen confirmar la existencia de irregularidades en la superficie articular, permitiendo su observación a través de cortes verticales y tangenciales ⁸.

La variación de la rigidez del cartílago afecta principalmente a la distribución de cargas hacia el hueso adyacente. Por lo tanto la rigidez del cartílago articular se puede correlacionar con el estado del mismo y ser un parámetro de utilidad a la hora de hacer un diagnóstico por parte del médico. P. Guillén ⁷ en el año 1988 inició el estudio del cartílago vía artroscópica con un instrumento que diseñó junto con Acifex, al que llamó indentador o medidor del cartílago, e inició incluso un mapa cartilaginoso de la rodilla comprobando que el tejido cartilaginoso más blando es el del platillo tibial externo y el más duro es el de la cara lateral de la rótula y, cuando estas constantes varían, la evolución del cartílago es hacia la degeneración. Este primer instrumento dio paso al definitivo realizado en el Instituto de Biomecánica de Valencia (Sres. Prat y Dejoz) (Imágenes 2 y 3).



Imagen 2: : Imagen tomada del libro: 30 años de Traumatología y Cirugía Ortopédica en España. Libro de homenaje al Profesor D. Pedro Guillén García. Fundación MAPFRE. Medicina. Despiece de las partes fundamentales del equipo de Indentador de cartilago



Imagen 3: Imágen tomada del libro: 30 años de Traumatología y Cirugía Ortopédica en España. Libro de homenaje al Profesor D. Pedro Guillén García. Fundación MAPFRE. Medicina. Mapa del cartilago de la rodilla.

Histológicamente (Imagen 4) el cartílago articular se compone de una matriz extra celular rodeando a los condrocitos, único componente celular. La unidad tanto mecánica como anatómica del cartílago la constituye la condrona y está constituida por el condrocito rodeado de matriz.

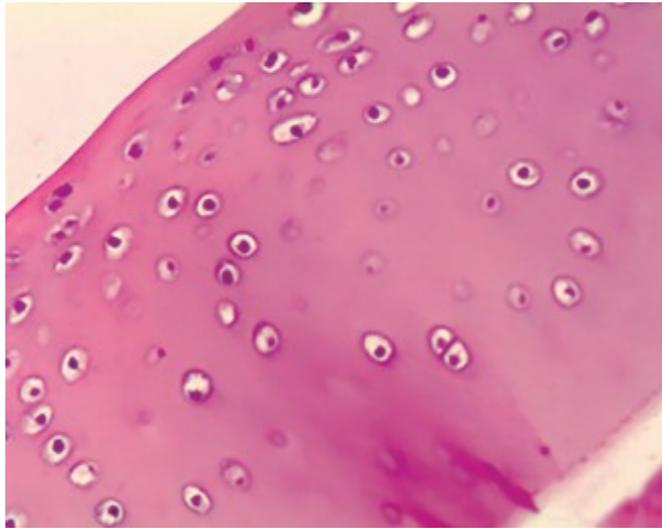


Imagen 4: Aspecto histológico de los condrocitos. Cartílago teñido

El cartílago articular se divide en cinco capas que se distinguen por su diferente composición (concentración y forma de los condrocitos y proteoglicanos), y diferente estructura (orientación de las fibras de colágeno)⁹. La superficie del cartílago articular está revestida por ácido hialurónico, algunos fosfolípidos y la lubricina. Se divide en una capa acelular, más superficial, con finas fibras de colágeno, también llamada *lámina splendens*, y otra capa más profunda, con abundante contenido de agua y escaso en proteoglicanos¹⁰.

El desarrollo de técnicas de microscopía más avanzada ha permitido describir las siguientes capas en el cartílago articular (Figura 2):

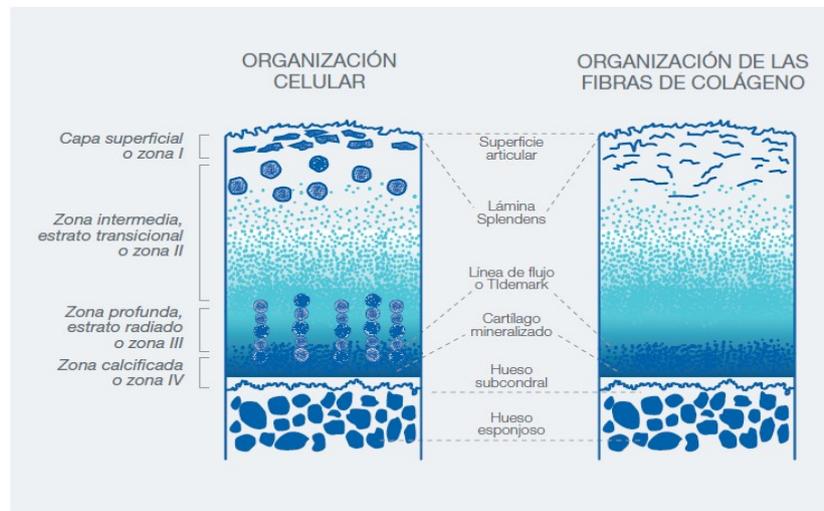


Figura 2: Estructura del cartílago. Zona o capas histológicas

A.- Capa superficial o zona de deslizamiento: esta capa presenta 40 micrómetros de espesor. Los condrocitos en esta capa son de menor tamaño y planos, con una orientación paralela a la superficie articular que le confiere un aspecto fibroblástico. Esta capa se caracteriza por una pobre actividad celular (escasos ribosomas, mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso poco desarrollado) lo que se traduce en una escasa síntesis de proteínas. En la superficie de esta capa se sintetiza la lubricina (proteína que disminuye el coeficiente de fricción del cartílago articular³). Los proteoglicanos son relativamente escasos. Las fibras colágenas tienen una orientación tangencial y presenta un alto contenido en fibronectina que lo hace resistente a las fuerzas de cizallamiento.

B.- Capa intermedia o transicional: esta capa presenta 500 micrómetros de espesor. (40-50% de la altura total). En esta capa los condrocitos son más gruesos y esféricos y es la capa que presenta menor densidad celular de todo el cartílago. En esta capa tanto el retículo endoplásmico rugoso (RER) como el aparato de Golgi están más desarrollados (numerosas mitocondrias, ribosomas, vacuolas). Las fibras colágenas presentan una orientación oblicua lo que le confiere mayor resistencia a las fuerzas de compresión.

C.- Capa profunda o radial: ocupa 1000 micrómetros de espesor. (40-45% de la altura total). Los condrocitos se disponen en columnas paralelas entre las fibras de colágeno que presentan un diámetro mayor, si bien sus propiedades tensiles son mínimas, ya que se disponen perpendiculares a la superficie articular, proporcionando un anclaje al cartílago calcificado subyacente y al hueso subcondral. La concentración de proteoglicanos es elevada.

D.- Zona de marca (tidemark): esta capa mide 5 micrómetros de espesor. Línea de demarcación ondulada y basófila que forma una barrera que impide atravesar a los vasos del hueso subcondral, pero no de algunas sustancias. La orientación de las fibras es tangencial.

E.- Capa Calcificada: constituida por 300 micrómetros de espesor. (5-10% de la altura total): se sitúa sobre la lámina ósea subcondral. Los condrocitos son hipertróficos y son capaces de sintetizar colágeno de tipo X y de calcificar su matriz extracelular. Es una zona pobre en proteoglicanos. La orientación de las fibras de colágeno es en forma radial aunque sin guardar continuidad con las fibras colágenas del hueso subyacente. Es la zona de transición, de rigidez intermedia, entre el cartílago articular y el hueso subcondral¹¹.

1.1.4.- Composición

1.1.4.1.-Condrocitos:

Los condrocitos suponen el 5% del peso húmedo y ocupan el 10% del volumen total del cartílago. Presentan forma ovalada o esférica con un diámetro entre 30-40 micras. Dependiendo de la capa del cartílago en el que se encuentre presentará diferente forma, variará su tamaño y cambiará su actividad metabólica, de esta manera podemos encontrar en la capa superficial mayor número de condrocitos, los cuales van disminuyendo en cantidad en la medida en la se profundiza la capa, van adoptando una forma más redondeada y van incrementando su actividad metabólica. Presentan un metabolismo anaeróbico lo que le confiere la característica de ser uno de los pocos tejidos con capacidad de

trabajar en hipoxia. La edad del paciente parece corresponderse con un descenso en el número de condrocitos, siendo el factor más determinante ^{2,3}.

Los condrocitos pueden modificar su forma o modular su actividad metabólica ante la existencia de cambios en el medio que le rodea, tienen un núcleo central desarrollado, mitocondrias y vacuolas lisosómicas, que favorecen tanto la síntesis como la degradación de todos los componentes de su matriz, siendo responsables del mantenimiento del cartílago desde el desarrollo embrionario hasta la madurez esquelética. Los condroblastos derivados de células indiferenciadas mesenquimales son atrapados en lagunas convirtiéndose en condrocitos ¹². En el cartílago normal los condrocitos presentan una escasa y limitada capacidad para multiplicarse y no migran, si bien, en el cultivo sí migran porque carecen de matriz extracelular, presentando un movimiento ameboide.

1.1.4.2.- Matriz extracelular:

La matriz extracelular proporciona al cartílago las características mecánicas y mantiene la homeostasis de los condrocitos.

Está compuesta por 65-80% de agua, y en un 20-35% por glucosaminoglicanos (GAG) y otras proteínas. Las fibras de colágeno presentan un diámetro variable, siendo en la capa superficial de 20 nm y en la capa profunda de 70 a 120 nm ³.

El contenido de agua en el interior de la matriz extracelular presenta gran resistencia para filtrarse entre los poros moleculares de la misma, presentando una baja permeabilidad, esto le confiere una alta capacidad mecánica para soportar cargas debido al desplazamiento que presenta cuando se ejerce una presión sobre ella.

A) - Espacio pericelular:

Se denomina espacio pericelular a la matriz que rodea al condrocito y que junto con el mismo forman la unidad llamada condrona ². La matriz extracelular pericelular es responsable de las necesidades metabólicas del

condrocito, presenta abundantes proteoglicanos sulfatados, ancorina y fibronectina, ligadas mediante las integrinas, hialuronato y colágeno tipo VI que protege al condrocito frente a las cargas y las deformaciones ⁹.

B) - Zona interterritorial:

La matriz extracelular interterritorial se encuentra más alejada del condrocito y es la responsable de las propiedades mecánicas y la integridad del tejido². Presenta un alto contenido en agua (70-80%) lo que le confiere gran capacidad para amortiguar impactos y soportar la continua fricción a la que están sometidas las articulaciones. Compuesta por macromoléculas de colágeno de tipo II, las más abundantes y características del cartílago hialino, aunque también presenta colágenos IX, X y XI, así como, agregados de PG, ácido hialurónico y otras proteínas.

1.1.4.2.1.- Fibras de colágeno

El colágeno adquiere una distribución uniforme en toda la profundidad del cartílago, siendo mucho más abundante en la zona superficial, pues es donde soporta mayores tensiones ⁹.

El cartílago articular se caracteriza por presentar un 95% de colágeno tipo II, por lo que su hallazgo en cultivo nos indica una correcta diferenciación. El colágeno tipo IX actúa inmovilizando los PG dentro de la matriz extracelular. El colágeno tipo X, específico de cartílago, actúa como andamiaje entre las capas calcificadas y no calcificadas ¹³.

1.1.4.2.2.- Proteoglicanos (PG)

Los PG son macromoléculas que constan de una proteína central con el extremo N-terminal en el que se asocian numerosos GAG sulfatados (95%), fundamentalmente el queratán y el condroitín sulfatos.

Los PG suponen el 5 al 10% del peso total del cartílago siendo el segundo componente más abundante de éste. Su estructura y distribución en la matriz no es homogénea, siendo más abundantes en la capa media. Están presentes en la matriz en forma de grandes agregados o grandes complejos macromoleculares

(agrecanos) representando el 90% de los PG del cartílago, o en forma de moléculas de menor tamaño como son los monómeros (biglicano, lumicano, decorina, fibromodulina) ^{2,3}. Los agrecanos junto con el colágeno que los rodea y debido a su elevado tamaño garantizan su permanencia en la matriz extracelular. Conforman una matriz hidrofílica atrayendo las moléculas de agua que presentan carga positiva debido a que los PG presentan carga negativas, colaborando con la regulación de la hidratación tisular, esta presión osmótica crea una tensión en la matriz que junto con el colágeno proporcionan sus propiedades tensiles al cartílago articular dotándole de rigidez ante la compresión y el cizallamiento.

La edad condiciona el metabolismo del condrocito como ya hemos descrito, lo que junto con la degradación de la matriz parece producir cambios tanto en la composición como en la estructura de los PG.

A) - Agrecano:

Los proteoglicanos predominantes en el cartílago articular son los agrecanos. Están constituidos por una proteína axial o *core protein*, el extremo N-terminal donde se ancla el dominio globular G1 que facilita el enlace con ácido hialurónico, y la unión del queratán sulfato, y el extremo C-terminal al que se une el condroitín sulfato ¹¹.

El ácido hialurónico es un polisacárido que contiene numerosas cadenas de agrecanos, contribuye a la homeostasis articular debido a las cargas negativas que presenta, facilitando la lubricación articular ².

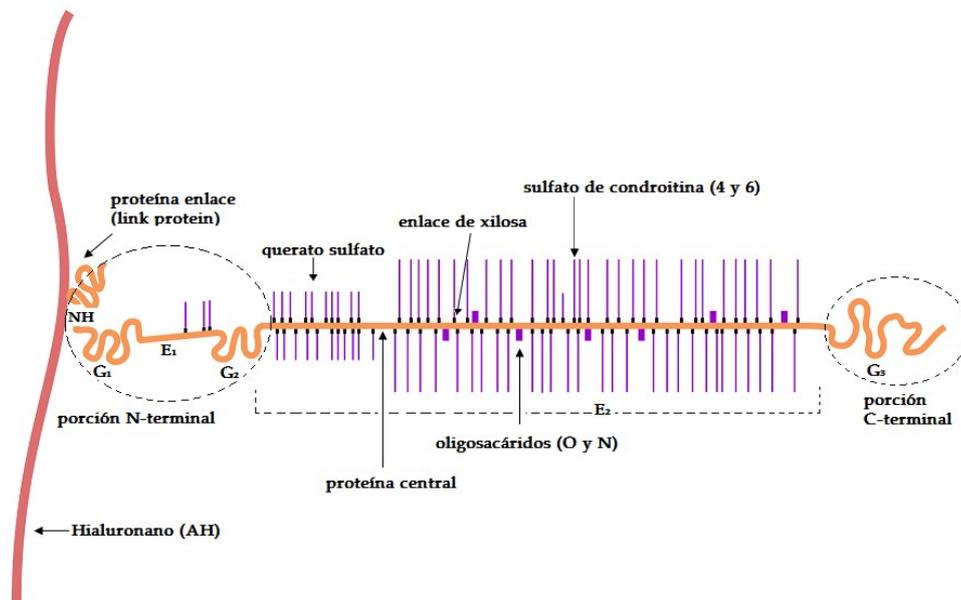


Figura 3: Proteoglicano o agregano. Sobre la proteína central se fijan los queratan sulfatos en la región N-terminal y los condroitin sulfatos en la región C-terminal. Hay dominios globulares G1 y G2 (porción N-terminal) y G3 (porción C-terminal). El dominio G1 se fija a una molécula de ácido hialurónico: una proteína de enlace (*link protein*) estabiliza esa unión ²

B) - Proteoglicanos pequeños

Representan aproximadamente el 3% de la masa de los proteoglicanos totales del cartílago. La fibromodulina, el lumicano, el biglicano y la decorina son PG constituidos, por tanto, por una proteína axial a la que se le anclan los GAG (queratán, dermatán, condroitín sulfato), en este caso en un número bastante más reducido que en el caso de los agreganos ².

1.1.4.2.3.- Otras proteínas

Para definir este grupo de moléculas se habla de “liga intercolagénica” ², se trata de proteínas no colagénicas (condroadherina, tenascina) y de glucoproteínas (osteonectina, trombospondinas, matrilinas), que podrían participar facilitando la

adhesión entre moléculas para mantener la estructura de la matriz extracelular ^{2,3}. También se ha descrito un pequeño componente lipídico tanto en la matriz como intracelular, cuya función no está bien definida.

1.1.5.- Fisiología

1.1.5.1.- Propiedades generales del cartílago articular

El cartílago articular junto con el hueso subcondral se pueden considerar como una misma unidad mecánica ⁹, trabajan para mantener las propiedades mecánicas y de lubricación de la articulación ².

1.1.5.1.1.- Propiedades mecánicas

El cartílago hialino contiene componentes sólidos y componentes líquidos que le confieren su capacidad para absorber las fuerza mecánicas ejercidas sobre él ⁹. Sus abundantes PG ricos en cargas negativas atraen las moléculas de agua favoreciendo un ambiente más hidratado que soporta las fuerzas de compresión, mientras que sus fibras de colágeno tipo II le hacen más resistente a las fuerzas de tracción ².

1.1.5.1.2.- Deslizamiento-lubricación

La biotribología estudia la lubricación articular, entendiendo su composición, nutrición y estructura, junto con el estudio de la fricción articular ^{14,15}.

El líquido sinovial lubrica el cartílago favoreciendo el deslizamiento entre las carillas articulares y disminuyendo así la fricción y el desgaste del mismo.

Se describen a continuación 5 tipos de lubricación:

a.- Lubricación elastohidrodinámica, que es el principal mecanismo de lubricación que se observa durante el movimiento dinámico articular. En este tipo de lubricación influye más las propiedades del lubricante en el bajo coeficiente de fricción que las superficies articulares ¹².

b.- Lubricación límite (*boundary*) el lubricante separa parcialmente las superficies articulares, que no se muestran deformables.

c.- Lubricación de atrapamiento (*boosted*), el coeficiente de fricción que presenta es más elevado que el descrito en el caso de la lubricación elastohidrodinámica ¹⁶. La cantidad de lubricante queda atrapado entre las superficies de carga durante el contacto.

d.- Lubricación hidrodinámica, es el propio fluido el que separa las superficies articulares durante la carga.

e.- Lubricación de punteado (*weeping*), en este tipo de lubricación el fluido penetra en la zona de carga.

El líquido sinovial es secretado por los sinoviocitos tipo B¹⁷ de la membrana sinovial a razón de 1- 5 ml en condiciones normales ⁹. Se trata de un dializado plasmático, por lo que carece de proteínas de alto peso molecular, factores coagulantes, eritrocitos, ni hemoglobina ². Es un líquido viscoso, de color amarillento claro que contiene proteínas como la lubricina que se adsorben a las superficies articulares y que debido a sus cargas negativas provocan fuerzas de repulsión entre ellas colaborando con el mantenimiento de las propiedades mecánicas.

El ácido hialurónico es uno de los principales componentes del líquido sinovial (Figura 4), se trata de un GAG con peso molecular entre 500-2000 KDa, descubierto por Meyer y Palmer en 1934, es sintetizado por los sinoviocitos tipo A ¹¹ de la membrana sinovial y presenta “propiedades pseudoplásticas” que le confiere al líquido sinovial viscosidad y elasticidad. Cuando las fuerzas aplicadas en la interlinea articular son de baja frecuencia la viscosidad predomina sobre la elasticidad, sucediendo lo contrario cuando las fuerzas de cizallamiento son de alta intensidad ¹⁸. Presenta un papel regulador en la actividad celular permitiendo la interacción molecular mediante receptores específicos en la matriz ¹⁹, siendo degradado por las enzimas llamadas hialuronidasas ²⁰.

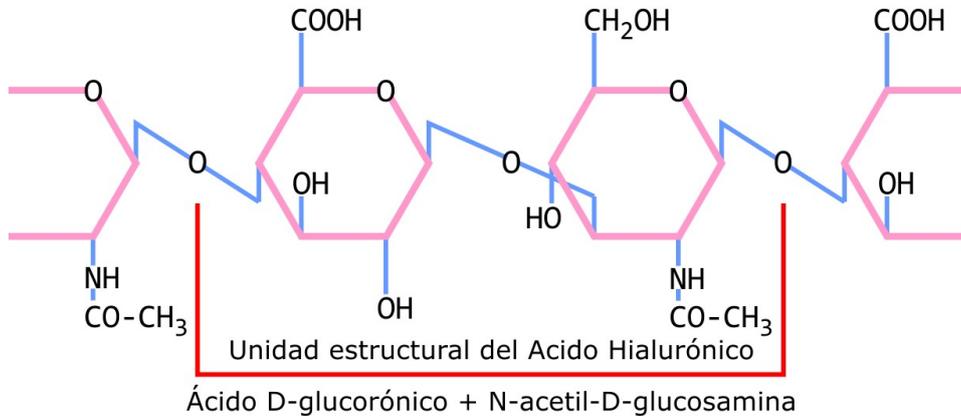


Figura 4: Molécula de Ácido Hialurónico

1.1.6.- Nutrición

A día de hoy todavía no existe unanimidad en cuanto al mecanismo de nutrición del cartílago.

Es bien conocida la naturaleza avascular del cartílago, y actualmente son aceptadas dos teorías sobre la nutrición del cartílago articular: la vía sinovial (por imbibición) ²¹ en el que los nutrientes llegan al cartílago a través de los vasos de la membrana sinovial y la vía vascular (por difusión) en el que los nutrientes llegan al cartílago a través de los vasos del hueso subcondral ².

Giera M. ²² y Fam H. ²³ defendieron el aporte nutricional a partir la vía sinovial, así como Yonetani y cols ²⁴ ya que encontraron cartílago hialino viable en los fragmentos de osteocondritis disecantes (OCD), o Shapiro y cols ²⁵ que observaron también viabilidad del cartílago hialino articular en necrosis idiopática de la cabeza femoral. Por el contrario, otros autores defienden que la nutrición proviene de la vía vascular por difusión, como Mobasher A. y cols ²⁶ e Imhof H. y cols ²⁷.

O'Hara BP. y cols ²⁸ observaron que el transporte de nutrientes, moléculas

pequeñas, es asistido por el movimiento del fluido dentro y fuera del cartílago en respuesta a la carga cíclica del tejido ("bombeo"). Sin embargo, las grandes moléculas no pueden atravesar esta barrera², ya que, la entrada de las moléculas a los condrocitos a través del espacio extracelular depende del impedimento estérico y de su carga. Por lo que, algunos autores²⁹ proponen la teoría de una nutrición mixta (por imbibición y por difusión).

Guillén P. y cols, recientemente en el año 2016³⁰ publicaron un interesante estudio que podría poner en controversia los conocimientos sobre la nutrición del cartílago. Realizaron cultivo celular de 34 fragmentos cartilaginosos, a razón de 11 casos procedentes de una osteocondritis disecante (OCD), 13 cuerpos libres procedentes de artrosis, y 10 secundarios a traumatismos. Los dividieron en función de su adherencia al cartílago, 3 eran fragmentos estables, 6 fragmentos inestables y 25 cuerpos libres. El cultivo celular fue positivo en 7 de 34 (20,6%) muestras, mientras que en los 27 restantes (79,4%) no se observó crecimiento celular. La mayoría de las muestras negativas fueron cuerpos sueltos ($P = 0.005$) tomados de pacientes con OCD o artrosis ($P = 0.001$) con un tiempo de evolución de más de 1 año ($P < 0.001$). El único factor que afectaba al establecimiento del cultivo celular fue el tiempo de evolución. El autor concluyó que es posible cultivar condrocitos a partir de fragmentos osteocondrales si son traumáticos, dentro de un año de lesión y no de fragmentos por OCD o artrosis.

1.1.7.- Metabolismo

El cartílago articular se caracteriza por una actividad metabólica reducida, debido a sus características histológicas, para mantener el equilibrio de los componentes de la matriz extracelular². Se trata de un tejido que funciona en anaerobiosis y cuyo sustrato energético proviene de los hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos². Existe un recambio (*turn-over*) constante, aunque escaso, de la matriz pericelular, del colágeno y de los PG que aumenta con la edad¹¹, en un intento de mantener la superficie articular cartilaginosa. Hay descritos varios factores que influyen en la síntesis y degradación de las proteínas que regula el condrocito, como los factores de crecimiento, o los factores mecánicos como la respuesta que provoca la carga fisiológica continua aumentando la producción de PG, o el efecto contrario que produce la inmovilización prolongada

o la carga excesiva, que provocan un ambiente sinovial ácido lo que disminuye la homeostasis del líquido articular y la síntesis de PG. Las enzimas encargadas de la degradación de los componentes de la matriz son las llamadas proteasas¹¹.

1.1.7.1.- Metabolismo del colágeno

1.1.7.1.1.- Síntesis del colágeno

Los condrocitos regulan la síntesis y degradación del colágeno. Durante el desarrollo embrionario la actividad metabólica es elevada produciendo grandes cantidades de procolágeno y de matriz extracelular, pero en la edad adulta esta actividad se reduce, manteniendo una escasa capacidad de conservación¹¹.

El procolágeno forma las cadenas α gracias al ácido ribonucleico mensajero (m-RNA), para después realizar la glucosilación en el RER y finalmente formar la triple hélice en aparato de Golgi¹¹.

1.1.7.1.2.- Catabolismo del colágeno:

El catabolismo del colágeno se efectúa de manera muy lenta en condiciones fisiológicas. Los factores mecánicos pueden acelerar este proceso, así como las enzimas proteasas (colagenasas y metaloproteasas) y la acción de las interleucinas que antagonizan la acción anabólica de los factores de crecimiento^{11,31}.

1.1.7.2.- Metabolismo de los proteoglicanos

1.1.7.2.1.- Síntesis de proteoglicanos

Los proteoglicanos son glucoproteínas altamente glicosiladas. Están formados por una cadena central que se sintetiza en los ribosomas y se acumulan en el RER, a la cual se le unen mediante enlaces covalentes los glucosaminoglicanos (GAG) en el aparato de Golgi, que pueden ser sulfatados como el condroitín, el queratán o dermatán sulfatos y son transportados en vesículas secretoras hasta la matriz extracelular, donde se unen a través del CD44 situado en la membrana plasmática al ácido hialurónico mediante una proteína de conexión¹¹. Todo este proceso está regulado por un control enzimático, y los PG alterados son destruidos en los proteosomas citosólicos.

1.1.7.2.2.- Catabolismo de los proteoglicanos

Los proteoglicanos en condiciones fisiológicas sufren una continua degradación proteolítica a través de la fragmentación de su cadena central para mantener un equilibrio en la matriz extracelular. Los productos resultantes del catabolismo se eliminan a través del sistema linfático sinovial. En condiciones normales los condrocitos secretan unos niveles elevados de TIMPs (Inhibidores Tisulares de Metaloproteasas)¹¹ que pueden desactivar o bloquear la actividad de estas proteasas degradadoras (metaloproteasa, catepsina, agrecanasa). Este equilibrio puede romperse en situaciones de agresión mecánica de la articulación o en procesos de reparación y existir un aumento del proceso catabólico.

1.2.- DEFECTOS CONDRALES

Las lesiones de origen traumático son las que con mayor frecuencia provocan daño en el cartílago articular, seguido de la osteocondritis disecante^{8,32} (Imagen 5). Existen otros mecanismos que también alteran las propiedades tanto histoquímicas como mecánicas del cartílago como son las inestabilidades articulares o las malalineaciones del eje de la rodilla que aumentan la sobrecarga; la ausencia parcial o total de los meniscos que favorecen la compresión; o las inmovilizaciones prolongadas de la articulación.

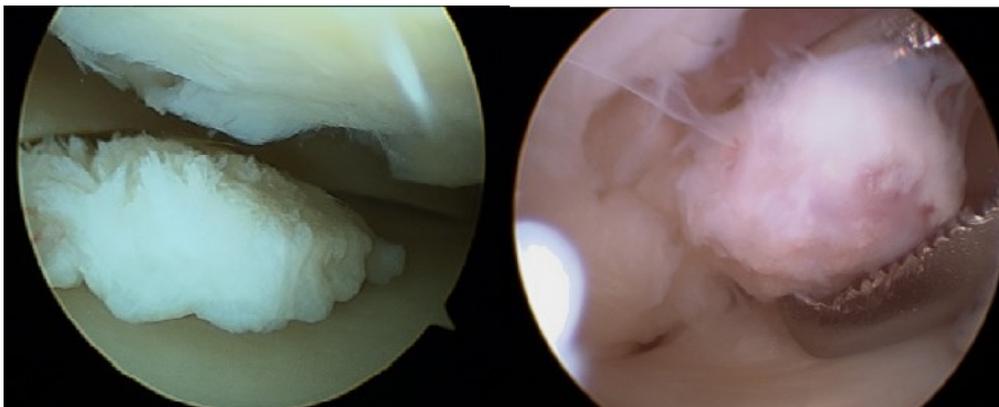


Imagen 5: Artroscopia de una osteocondritis disecante en cóndilo femoral

Los defectos condrales se pueden diferenciar en 2 tipos: lesiones parciales, que alteran exclusivamente el espesor del cartílago; y las lesiones de espesor

completo que afectan en mayor profundidad, alcanzando el hueso subcondral.

La profundidad de las lesiones es un factor estimulante del mecanismo de reparación, pero el tejido de reparación que se forma presenta unas propiedades biomecánicas inferiores a las del cartílago sano debido a una disminución del colágeno II que es reemplazado por el tipo I y una menor concentración de PG y celularidad ³³ (Imagen 6).

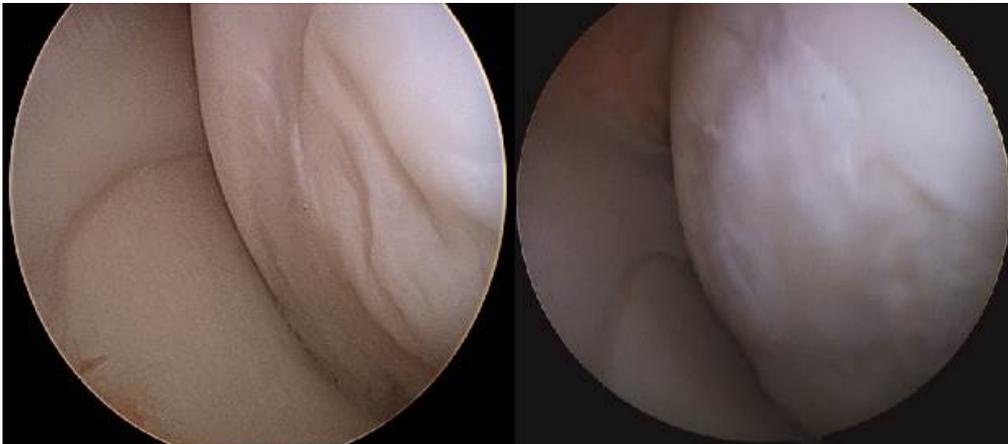


Imagen 6: Imagen artroscópica del tejido de reparación en una lesión osteocondral del cóndilo femoral interno

1.2.1.- Epidemiología:

Se desconoce cuál es realmente la incidencia y la prevalencia de los defectos condrales de la rodilla debido a que, muchas veces no presentan síntomas en el momento agudo de la lesión pasando desapercibidos hasta meses o años después ³⁴.

A continuación se describen diferentes estudios sobre la epidemiología, localización, grado y tipo de lesión del cartílago articular:

Curl y cols. (1997) ³⁵, realizaron un estudio para definir el porcentaje de pacientes que podría beneficiarse del injerto de cartílago. Revisaron 31.516

artroscopias de rodilla realizadas a 19.817 pacientes (excluyendo a todos aquellos que ya presentaran un diagnóstico de lesión condral conocido), registraron 53.569 lesiones de cartílago (63%). El 0,7% de estas lesiones fueron OCD, el 9,7% fueron lesiones de grado I de Outerbridge, el 28,1% de grado II, el 41% de grado III siendo la rótula la localización más frecuente y la edad media 30 años, y el 19,2% grado IV siendo el cóndilo femoral interno (CFI) la localización más frecuente y se presentaron con mayor frecuencia en los mayores de 40 años. Hubo un 68% de los pacientes que presentó lesiones asociadas, sobre todo lesión del ligamento cruzado anterior en menores de 30 años y lesión del menisco interno en mayores de 30 años.

Hjelle y cols. (2002) ³⁶, incluyeron 1000 artroscopias consecutivas de rodilla y encontraron un 61% de lesiones condrales u osteocondrales, un 19% de defectos focales de los cuales el 42% presentaba una lesión meniscal, y el 26% del ligamento cruzado anterior y un 12% de ambos. El 38% recordaba un episodio traumático previo, porcentaje que ascendía a un 61% en el caso de las lesiones focales. El 58% de las lesiones estaban localizadas en el CFI, el 11% en la rótula, el 9% en el cóndilo femoral externo (CFE), 6% en la tróclea, y el 5% en el platillo tibial interno (PTI). Siguiendo la clasificación del ICRS, el 14% presentó un grado I, el 26% grado II, el 55% grado III y un 5% grado IV.

Widuchowski y cols. (2007) ³⁷, en un estudio retrospectivo analizaron 25.124 artroscopias de rodilla y encontraron una frecuencia de lesión osteocondral focal o lesión condral: 67%, osteoartritis: 29%, osteocondritis disecante: 2%, otros tipos de lesión: 1%. El 30% de las lesiones del cartílago fueron "aisladas", siendo el restante 70% "no-aisladas". La localización más frecuente de las lesiones de cartílago articular fue la superficie articular rotuliana (36%) y el CFI (34%). Las lesiones de Grado II según la clasificación Outerbridge fue el grado más frecuente de la lesión del cartílago (42%). Los problemas más comunes asociados a las lesiones articulares fueron la lesión del menisco medial (37%) y la lesión del ligamento cruzado anterior (36%).

Existen diferentes clasificaciones para valorar el grado de lesión del cartílago articular. Siendo la más comúnmente empleada en la rodilla la establecida por Outerbridge (1961) ³⁸. En ella se establecen cuatro grados (Fig. 5)

(Imagen 7):

Grado I: existe un reblandecimiento o edema de la superficie del cartílago.

Grado II: se observan fisuras o fragmentación en una superficie menor de 1,25 cm de diámetro.

Grado III: las fisuras o fragmentación se dan en una superficie mayor de 1,25 cm de diámetro.

Grado IV: la erosión del cartílago afecta hasta el hueso subcondral.

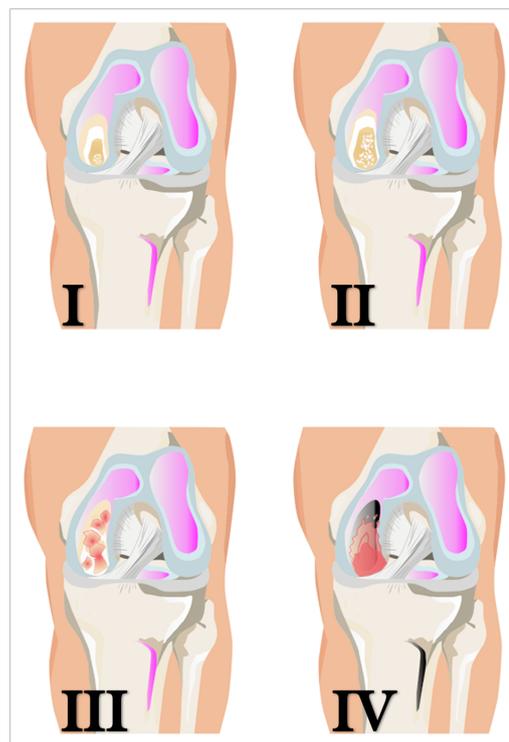


Figura 5: Grados de lesiones del cartílago articular de Outerbridge

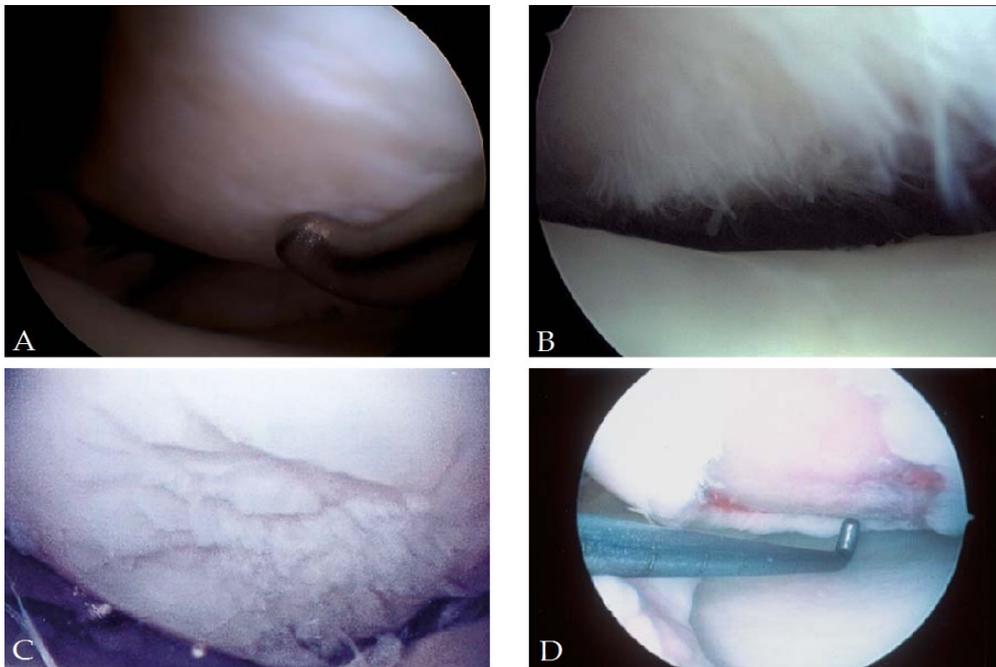


Imagen 7: Imágenes artroscópicas de los grados de Outerbridge de lesión condral. A: lesión grado I. B: lesión grado II. C: lesión grado III. D: lesión grado IV

Históricamente las lesiones del cartílago articular se dejaban evolucionar hasta que el paciente precisaba una prótesis de rodilla, y si se actuaba sobre la lesión se hacía de manera poco agresiva, sin poder controlar los efectos derivados de la misma. Hoy en día, debido a la mayor frecuencia de la práctica deportiva en gente joven, este problema se ha hecho cada vez más presente existiendo un creciente interés en este tema, debido a la consecuente morbilidad que provoca el dolor articular y la disfunción.

1.2.2.- Respuesta de la lesión condral u osteocondral

La etiología de la lesión condral es multifactorial, pudiendo ser lesiones degenerativas, traumáticas, inflamatorias o infecciosas, de alta o baja energía.

Las manifestaciones clínicas derivadas de las lesiones condrales pueden variar, desde bloqueo articular, dolor, crepitación, derrame articular y cambios degenerativos de la articulación.

En función de la profundidad del daño se va a desarrollar un proceso de reparación diferente, atendiendo a tres tipos ^{39, 40}:

1.2.2.1.- Lesiones microscópicas del cartílago articular

Son aquellas en las que existe un daño en el espesor del tejido sin que se evidencien alteraciones en su superficie articular.

En las zonas lesionadas se observa una destrucción de los condrocitos, lo que condiciona una pérdida del equilibrio entre la síntesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular, observando una pérdida de PG y una desestructuración de las fibras de colágeno, lo que conlleva a una menor resistencia del cartílago, que como consecuencia se vuelve más vulnerable ante las sollicitaciones mecánicas evolucionando en un tejido degenerativo ⁴¹.

Actualmente existen métodos de imagen que nos permiten diagnosticar este tipo de lesiones detectando cambios bioquímicos y ultraestructurales en la matriz extracelular del cartílago antes incluso de la aparición de las alteraciones morfológicas ⁴².

1.2.2.2.- Lesiones condrales parciales

Son aquellas alteraciones visibles limitadas al espesor del cartílago, tales como fragmentaciones, fisuras, lesiones en colgajos o *flap* que no afecten al hueso subcondral.

Dado que es un tejido avascular, y no afecta al hueso subcondral, los elementos necesarios para la reparación de la matriz no alcanzan la lesión ⁴³. Comienza un intento de reparación celular donde se aprecia una discreta mitosis por parte de los condrocitos viables, aunque no migran y no es suficiente para la regeneración del tejido.

Se podría diferenciar entre laceraciones superficiales, que no afectan al cartílago calcificado, y en las que no se ha observado actividad de reparación; y laceraciones profundas que, sin llegar a afectar al hueso subcondral, alteran la

capa calcificada, en las que se ha observado tejido fibroso en las fisuras y un mayor acúmulo celular, si bien, sin capacidad de curar una lesión profunda.

El método diagnóstico que puede confirmar este tipo de lesiones es la resonancia magnética (RM), o bien, la observación directa mediante la realización de una artroscopia ^{16, 44}.

1.2.2.3.- Lesiones condrales de espesor completo

Son aquellas lesiones que afectan al espesor total del cartílago, extendiéndose al hueso subcondral (Imagen 8). Se produce un sangrado debido a la lesión de los vasos subcondrales lo que favorece la formación de un tapón de fibrina sobre la lesión rico en células mesenquimales. Al cabo de seis a ocho semanas se produce un tejido de reparación de características fibrocartilaginosas rico en colágeno tipo I, con menor capacidad para resistir las cargas mecánicas y con mayor permeabilidad que el tejido sano. Se produce una importante actividad osteoclástica y osteogénica debido a la remodelación que sufre el hueso subcondral. El cartílago adyacente sano no migra hacia la lesión por lo que no es un factor determinante en este proceso. A partir de los 3 meses es infrecuente encontrar actividad reparadora, si bien, el tejido óseo inmaduro es reemplazado gradualmente por tejido maduro. Pese a que la experiencia clínica indica que puede ser funcional, al cabo de un año empieza a degenerarse ¹⁶.

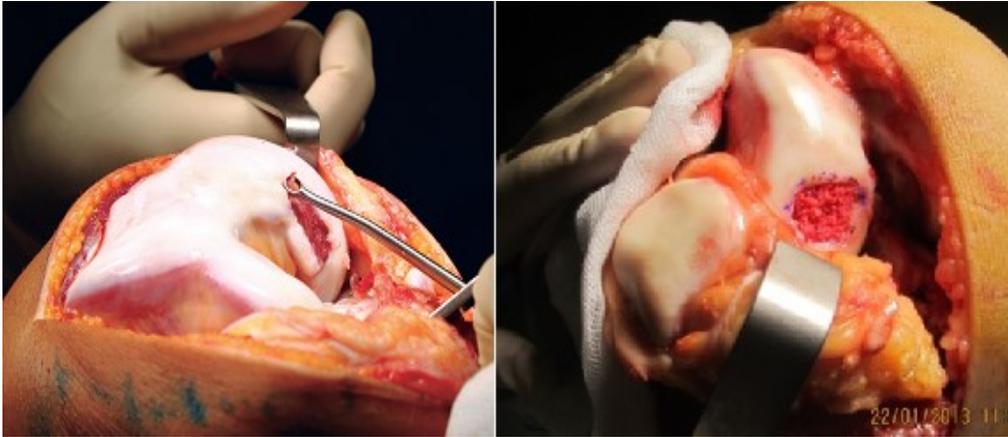


Imagen 8: Imagen intraoperatoria de una lesión condral grado IV en el cóndilo femoral externo

1.3.- DIAGNÓSTICO DE IMAGEN:

La llegada de nuevos procedimientos para la reparación de cartílago en las articulaciones ha incrementado la necesidad de métodos precisos no invasivos para evaluar objetivamente el éxito de la reparación.

Las pruebas radiológicas ayudan a confirmar el diagnóstico de lesión condral junto con la anamnesis, los síntomas y la exploración clínica ⁴⁵ (Imagen 9).



Imagen 9: Exploración clínica de rodilla

1.3.1.- Radiografía simple (Rx)

La evaluación radiográfica puede incluir una telemetría de las extremidades inferiores para valorar el eje de las mismas, una proyección anteroposterior de rodilla en carga para observar posibles pinzamientos femorotibiales medial o lateral, una proyección axial de rótula (de *Merchant*) para valorar la articulación femoropatelar y los tipos de rótula (*Wiber*), y una proyección lateral de rodilla con 30° de flexión donde observamos la escotadura intercondilea y la altura de la rótula (*Índice de Insall-Salvati*).

1.3.2.- Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC permite realizar mediciones del aparato extensor sobre todo enfocadas a valorar la estabilidad rotuliana, como el ángulo troclear, la congruencia de la rótula y el ángulo TA-GT (entre la tuberosidad tibial anterior y el surco troclear) ^{44, 45}.

Aunque esta prueba no aporta suficientes datos para valorar las lesiones del cartílago, pudiendo pasar éstas desapercibidas ⁴⁵, puede resultar de utilidad para valorar el estado del hueso subcondral y la profundidad de la lesión.

1.3.3.- Resonancia magnética (RM) (Imagen 10)

Para Shindle y cols. ⁴⁶, la RM es el método considerado de elección para la valoración del cartílago articular. Se trata de una prueba incruenta que permite visualizar en diferentes cortes y planos tanto los tejidos blandos como las estructuras óseas.



Imagen 10: Resonancia magnética

Es recomendable un control postoperatorio por imagen mediante RM para evaluar el éxito del procedimiento y la evolución del tejido de reparación, así como, para la identificación de posibles complicaciones, si bien, la información obtenida de las imágenes de la RM es complementaria a una evaluación clínica postoperatoria ⁴⁵.

La RM permite una evaluación detallada del tejido de reparación, de la superficie articular y de la interfase hueso-cartílago (hueso subcondral, médula ósea), sin embargo podría subestimar las verdaderas dimensiones de un defecto del cartílago si no se forma la imagen en los tres planos o si los cortes entre las imágenes son demasiado grandes ^{47, 48} (Figura 6).

DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES DE CARTÍLAGO:

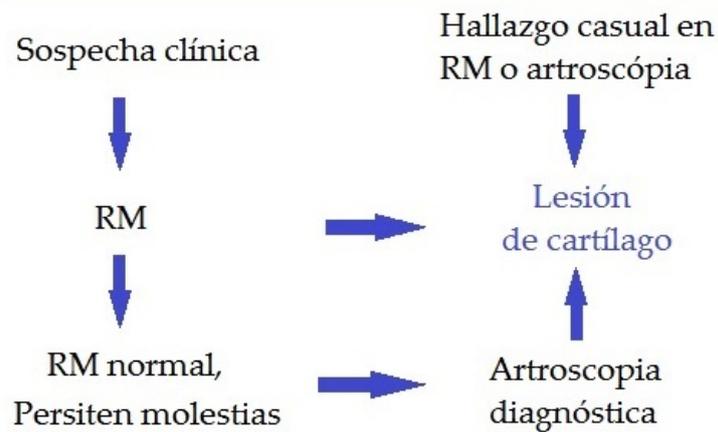


Figura 6: Esquema diagnóstico de lesiones de cartílago articular

Existen diferentes secuencias de pulso para la valoración del cartílago articular. La T1 diferencia con dificultad el cartílago articular (intensidad intermedia) del líquido articular (baja señal). La T2 proporciona una pobre delimitación entre el hueso subcondral y el componente profundo del cartílago, mostrando un falso engrosamiento del hueso subcondral y adelgazamiento del cartílago articular.

Las imágenes de RM en dos dimensiones de eco intermedio sin supresión grasa (spin eco turbo) proporcionan buen contraste diferencial entre la intensidad de señal intermedia del cartílago articular, la baja señal del fibrocartílago, y la alta señal de intensidad del líquido articular. Esta secuencia además presenta la estratificación en escala gris, que representa la distribución del cartílago por zonas en expresión de su matriz. La capa profunda normal, debido a la orientación tan ordenada del colágeno y la restricción de movilidad del agua, proporciona una señal hipointensa. En las zonas media y superficial del cartílago, el agua está menos limitada y por eso, tienen una señal muy alta en comparación con la capa profunda y el hueso subcondral. Además proporciona

otras ventajas, ya que es más sensible incluso en presencia de metales y permite diferenciar el cartílago del hueso subcondral, el líquido sinovial, así como las diferentes estructuras como son meniscos y ligamentos. Si a esta secuencia se le aplica además la supresión grasa, se detectarán más fácilmente las diferencias sutiles entre los diferentes componentes mencionados y permitiendo valorar mejor los edemas tanto de la médula ósea como de las partes blandas por lo que esta técnica aporta mayor calidad ⁴⁹.

Por esta razón, la imagen de espin eco turbo (con o sin sustracción de grasa), T2 (con o sin supresión grasa) o T1 (con gradiente de eco), es la que recomienda el Comité del Articular Cartilage Imaging ⁵⁰ de la International Cartilage Repair Society (ICRS), para realizar la valoración del cartílago sano como el lesionado.

Para poder realizar estudios comparativos útiles entre las diferentes técnicas existentes de reparación del cartílago articular es necesario establecer un sistema de clasificación completo universal con unos criterios estándar para definir las lesiones cartilaginosas iniciales y evaluar los resultados del procedimiento terapéutico realizado. Pese a esta necesidad no existe un consenso sobre el sistema que debe emplearse.

La clasificación más aceptada es la de Outerbridge (1961) ³⁸, que estableció cuatro grados de lesiones cartilaginosas (Imagen 11) (Figura 7).

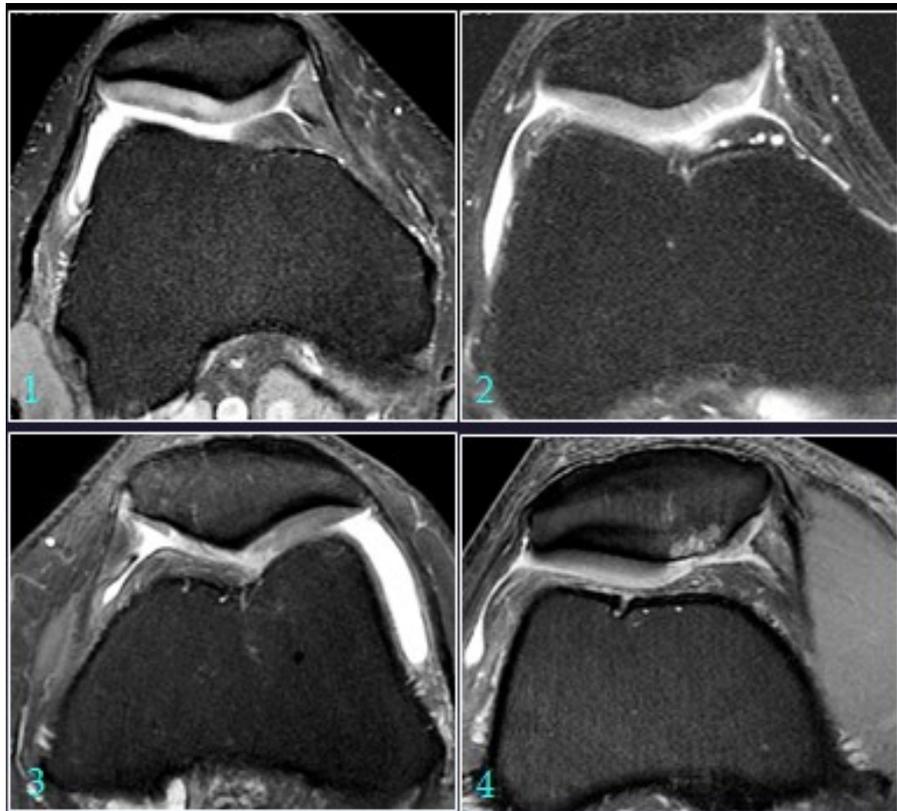


Imagen 11: Clasificación de las lesiones condrales de Outerbridge. 1: lesión grado I. 2: lesión grado II. 3: lesión grado III. 4: lesión grado IV

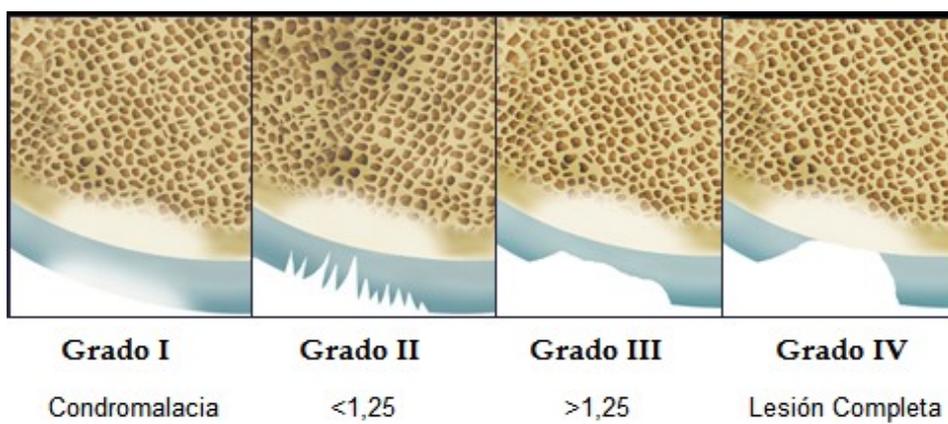


Figura 7: Clasificación de Outerbridge de las lesiones condrales

La ICRS (1997) (Tabla 1), desarrolló un sistema estandarizado para la evaluación del cartílago articular inicial y en reparación, fiable y reproducible estadísticamente ⁵¹. Propone una puntuación artroscópica junto con los hallazgos en las técnicas de imagen, desarrollando un sistema estandarizado para valorar las lesiones cartilaginosa y su reparación. Recomienda utilizar el mismo sistema para evaluar el cartílago nativo y la reparación del mismo.

Tabla 1: Clasificación de la Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago modificada (ICRS)⁵¹

Alteración patológica	Hallazgos artroscópicos	Hallazgos en RM
Cartílago articular	Grado 0	Cartílago normal en escala gris estratificada
Lesiones superficiales de ablandamiento del cartílago	Grado 1: ablandamiento con el palpador	Aumento de la señal en el cartílago articular
Lesiones superficiales de menos del 50%	Grado 2: fisuras/fibrilación de menos del 50% del grosor	Focos lineales u ovoideos de aumento de señal en menos del 50% del espesor
Defecto cartilaginoso de más del 50% sin atravesar el hueso subcondral	Grado 3: ampollas/fisuras/fibrilación afectando a más del 50% del grosor	Focos lineales u ovoideos de aumento de señal en más del 50% del espesor, sin afectar al hueso subcondral
Ulceración hasta el hueso subcondral	Grado 4: exposición del hueso subcondral	Ausencia de cartílago articular o colgajo superficial

Para obtener imágenes con una resolución suficiente para evaluar la reparación del cartílago se utiliza la RM con un imán de 1,5 Teslas o bien un sistema de RM 3 Teslas capaz de generar imágenes con una alta resolución espacial que permita determinar el grado de relleno del defecto, el grado de integración con el tejido adyacente, la estructura, morfología y la intensidad de la señal del tejido de reparación y la integridad del cartílago huésped ⁵².

Los investigadores que utilizan artro-RM directa para evaluar los implantes de condrocitos autólogos informaron que la técnica podría provocar la delaminación de la base del injerto en el postoperatorio ^{52, 53}.

La familiaridad con las diversas técnicas quirúrgicas utilizadas y con sus hallazgos en la RM es importante para la evaluación precisa del tejido de reparación ⁵².

Se debe realizar un seguimiento por RM a los 3-6 meses (volumen e integración del tejido de reparación) y a los 12 meses postoperatorio (maduración del injerto y la identificación de cualquier complicación) (Imagen 12, 13, 14, 15, 16 y 17).



Imagen 12: : Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM a los 3 meses de evolución de Implante de Condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) en cóndilo femoral interno de rodilla (CFI)

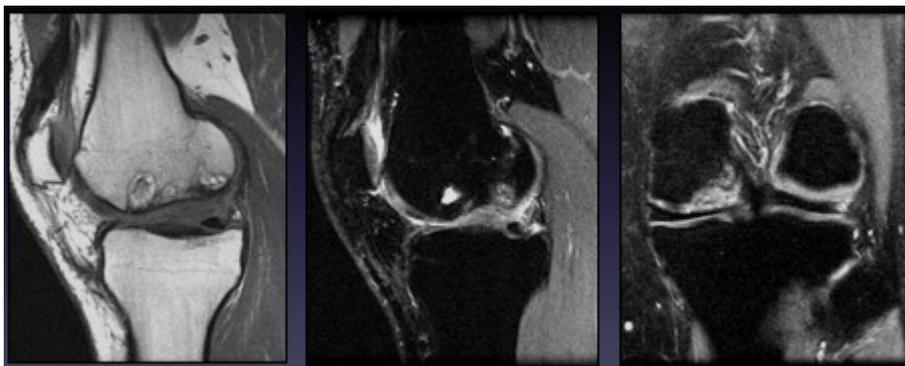


Imagen 13: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM a los 6 meses de evolución de ICC en CFI

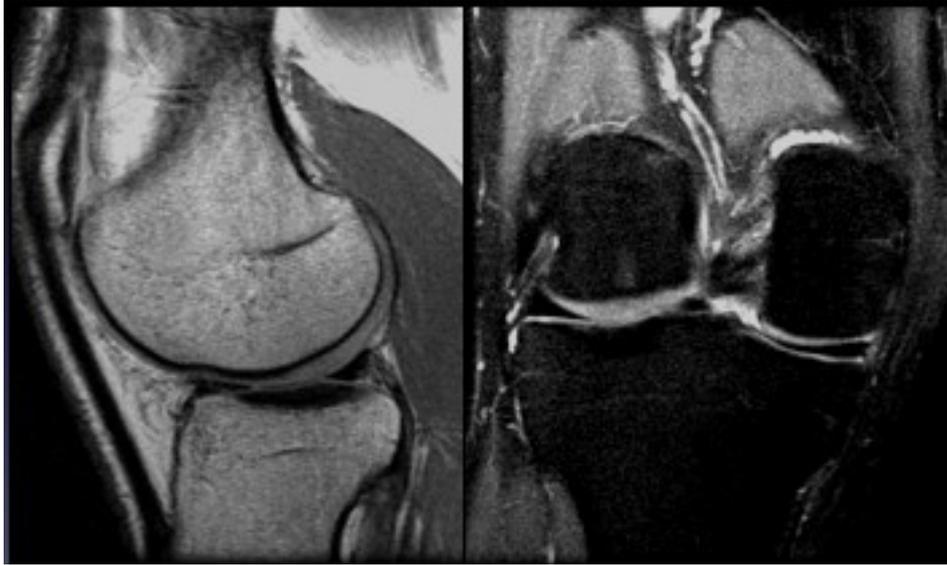


Imagen 14: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM al año de evolución de ICC

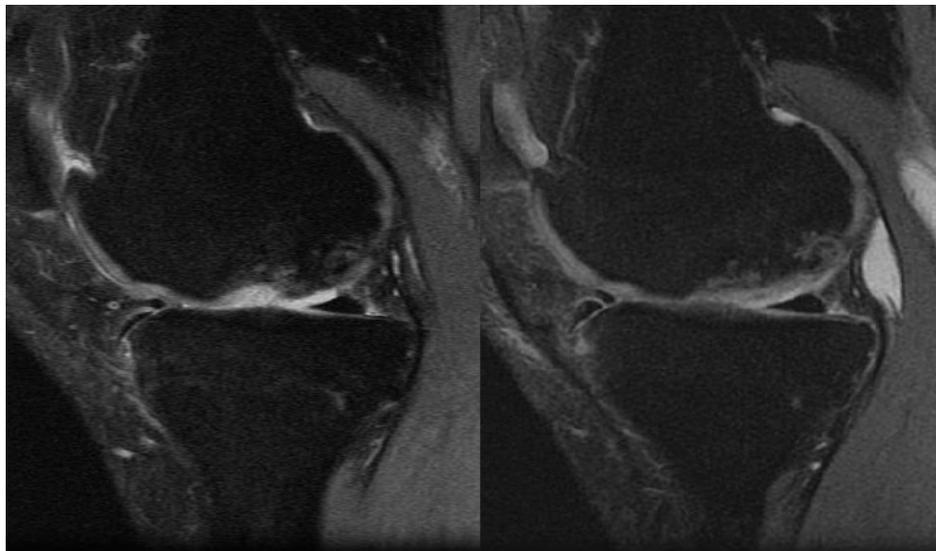


Imagen 15: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de izquierda a derecha: Imagen de RM de lesión condral inicial y posteriormente la evolución al año del ICC

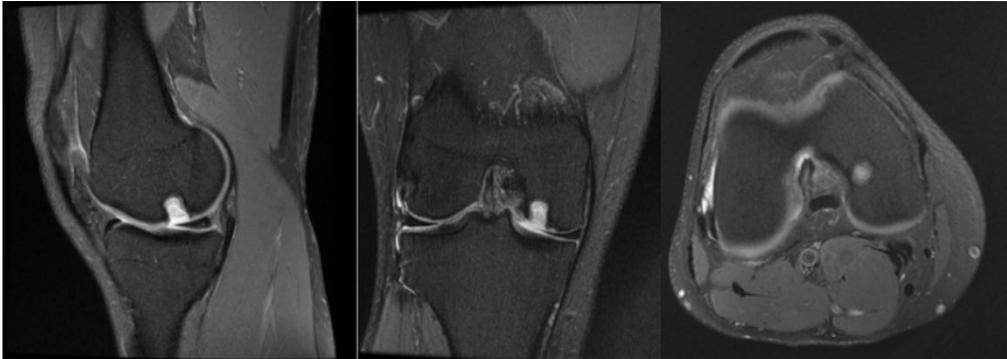


Imagen 16: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM de lesión osteocondral en CFI tras fracaso de mosaicoplastia a los 3 años de evolución

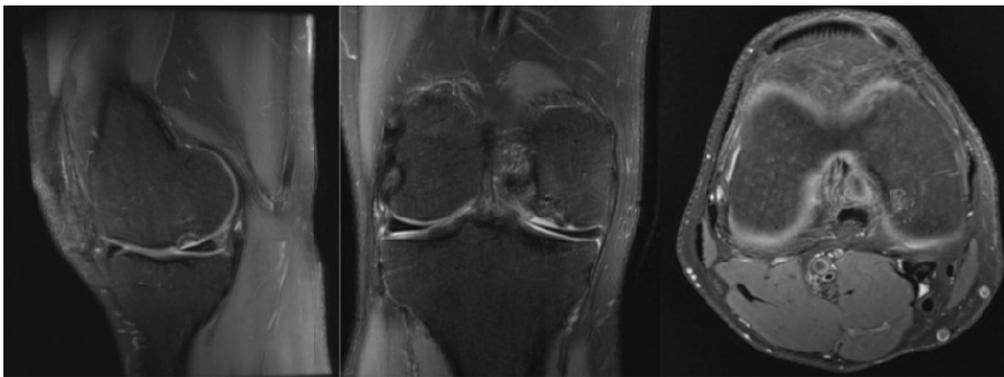


Imagen 17: Imagen cedida por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO de RM a los 6 meses de realizar injerto óseo más ICC mediante técnica tipo sandwich

Aunque la RM convencional, y en concreto la 3 Teslas, ha demostrado ser la técnica de imagen más sensible para describir las características morfológicas del cartílago, presenta limitaciones para valorar su composición.

Como ya se ha descrito previamente el cartílago articular hialino está compuesto por un 70-80% de agua y un 20-30% de matriz extracelular sólida: fibras de colágeno y moléculas de PG, compuestos por un núcleo de proteína más GAG cargados negativamente. La neutralidad electrónica es mantenida por los cationes (Na⁺) y los aniones (Cl⁻) entre el cartílago y el líquido.

Basándose en esta composición, en la actualidad se han desarrollado técnicas de imagen que permiten detectar cambios bioquímicos y ultraestructurales en la matriz extracelular del cartílago antes incluso de la aparición de alteraciones morfológicas. Estas técnicas se han utilizado ampliamente tanto en investigación del cartílago normal como del reparado y pueden complementar a la imagen morfológica para caracterizar bioquímicamente la calidad del cartílago reparado ⁵⁴.

Se han desarrollado nuevas técnicas que nos permiten valorar el estado bioquímico del cartílago:

- A) Mapeo de T2 (*mapping*)
- B) T1 rho
- C) Imagen de Na⁺
- D) dGEMRIC (Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage)
- E) Imagen de Difusión

A) Mapeo T2:

La RM mapeo T2 permite de manera no invasiva medir la trama colágena y el contenido en agua, permitiendo visualizar la degradación de las fibras de colágeno y el porcentaje de deshidratación de la matriz cartilaginosa. Se puede representar morfológicamente creando mapas a color (Imágenes 18 y 19). Es una técnica de imagen validada correctamente en la actualidad y no requiere administración de contraste para su desarrollo. Es capaz de valorar tanto el cartílago reparado después de microfracturas y autoinjerto osteocondral, como valorar la maduración del injerto tras ICC, ya que es capaz de detectar alteraciones incipientes intrasustancia ⁵⁵.

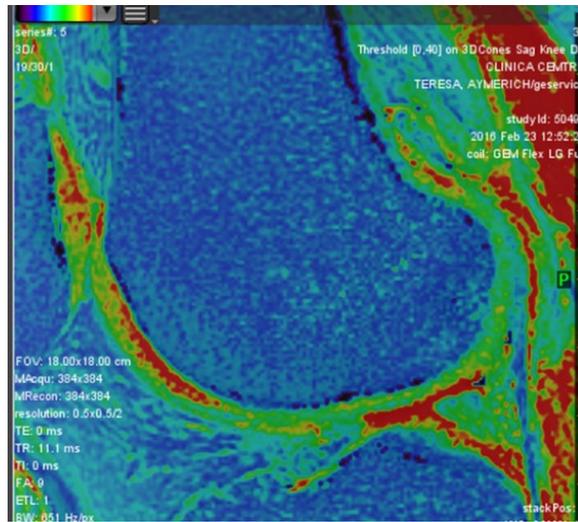


Imagen 18: Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO en el que se expone un estudio del cartílago mediante Mapeo T2 de la rodilla, sin alteraciones

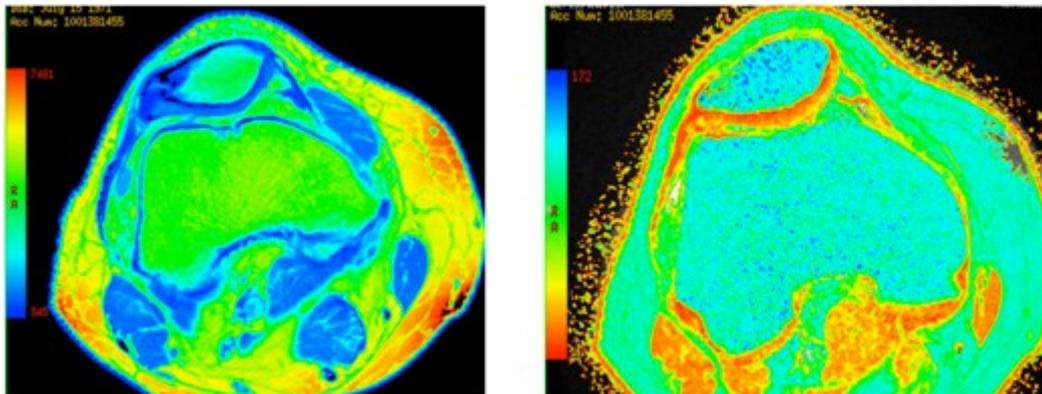


Imagen 19: Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa un estudio de Mapeo T2 que muestra el cartílago de la rótula con discreta condromalacia en la faceta lateral

B) T1 rho

La RM T1 rho es capaz de medir la trama colágena y los GAG, lo que la convierte en una prueba sensible frente a la degeneración precoz del cartílago. Puede complementar al Mapeo T2 y no requiere contraste. Se ha utilizado en la evaluación del cartílago reparado tras microfracturas. A día de hoy no está comprobada su validez real ⁵⁶.

C) Imagen de Na⁺

Esta RM correlaciona y mide directamente el contenido de GAG y además no requiere uso de medio de contraste. Es capaz de diferenciar entre el cartílago normal y el cartílago reparado. Como inconvenientes requiere un hardware especial (7 Tesla) y tiempos de exploración largos, y se obtienen imágenes de baja resolución ⁵⁶.

D) dGEMRIC

Esta prueba requiere inyectar por vía intravenosa gadolinio iónico que tiene cargas negativas lo que nos permite realizar una valoración indirecta del contenido de GAG. En los procesos degenerativos del cartílago articular existe una disminución de la cantidad de proteoglicanos, lo que facilita que el contraste penetre en el cartílago en las zonas alteradas. Es una prueba testada y validada y con utilidad clínica. Está indicada sobre todo para la evaluación del cartílago reparado tras microfracturas y MACI, así como para la evaluación y seguimiento de la maduración del injerto tras ICC. Esta captación se puede representar en imagen color ⁵⁷ (Imágenes 20, 21, 22, 23 y 24).

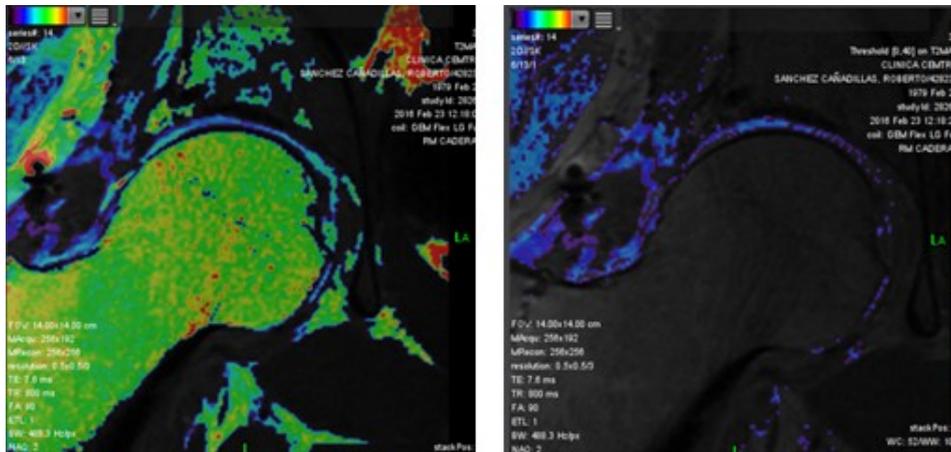


Imagen 20: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa integración del implante de ICC en cabeza femoral a los 6 meses de evolución

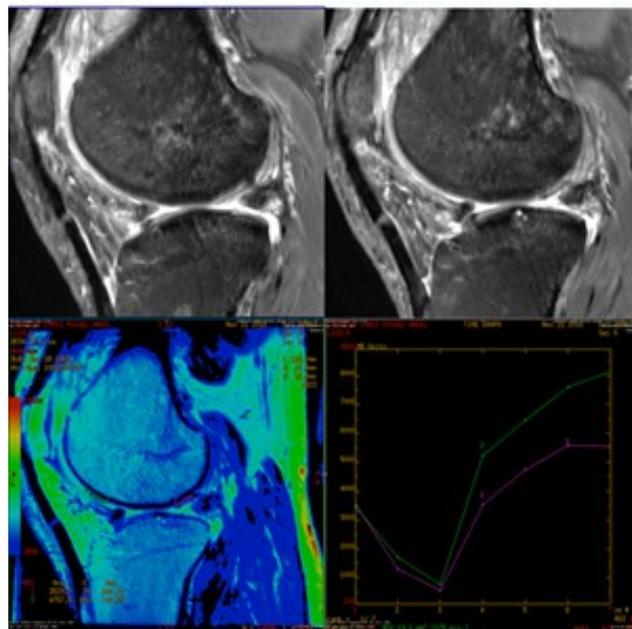


Imagen 21: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa integración del implante de ICC en CFE al año de evolución

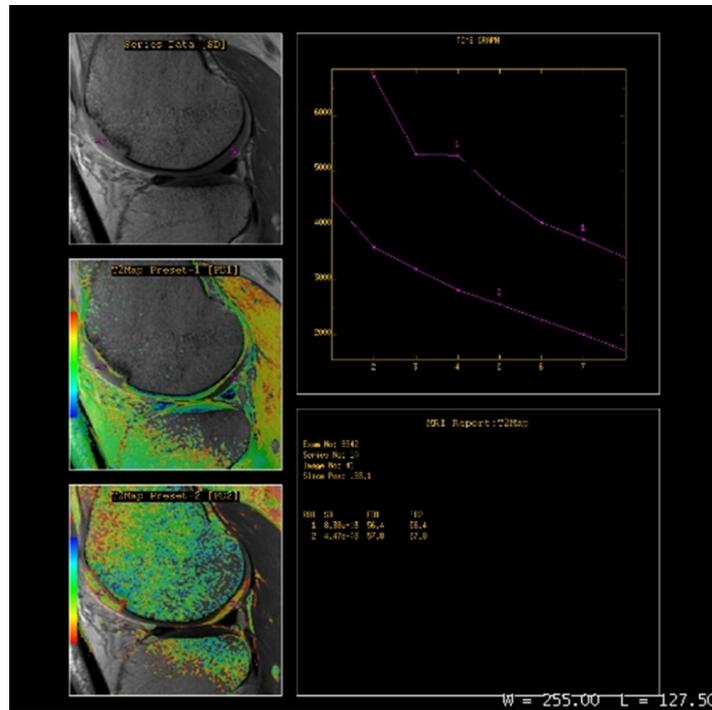


Imagen 22: Estudio RM Dgemic. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa implante de ICC sobre tróclea femoral a los 3 meses de evolución apreciando un cartílago neoformado inmaduro

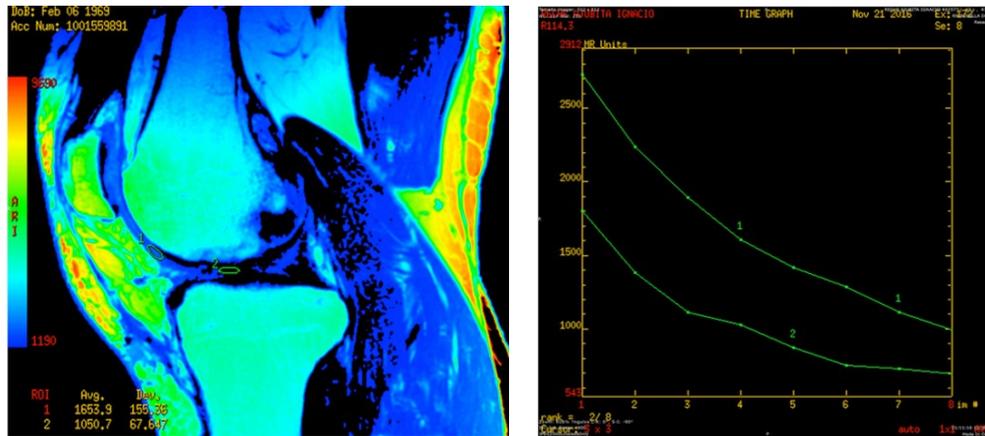


Imagen 23: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa cartílago de características normales

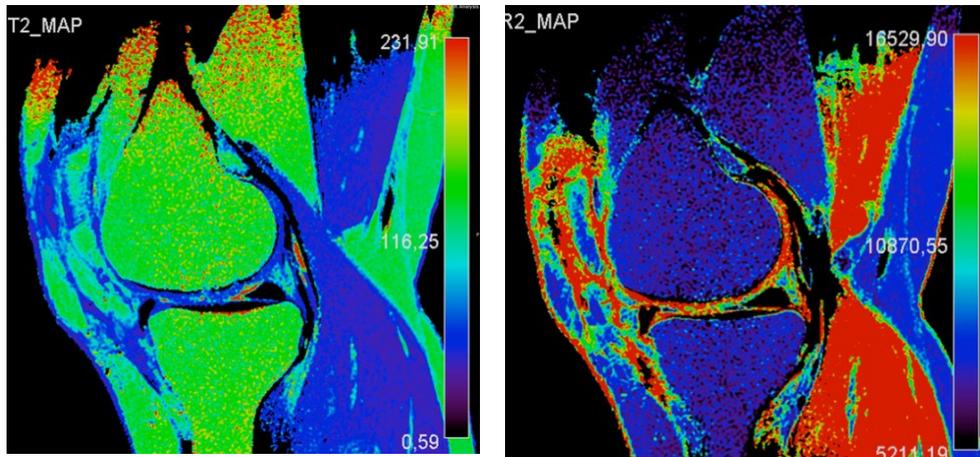


Imagen 24: Estudio RM dGEMRIC. Imágenes tomadas del Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica CEMTRO. Se observa cartílago neoformado con buena evolución a los 3 meses de un ICC en CFI zona de carga

E) Imagen de Difusión:

Esta prueba permite evaluar la trama colágena y contenido en GAG aportando información adicional de la microarquitectura del cartílago. Ayuda a diferenciar el cartílago normal del cartílago reparado por microfracturas y/o ICC. No requiere inyección de medio de contraste. Como inconveniente es una técnica muy susceptible a los artefactos por movimiento ⁵⁵.

1.4.- TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CONDRALES

El manejo de las lesiones condrales sigue siendo uno de los problemas clínicos más difíciles para los cirujanos ortopédicos, puesto que una vez destruido ya no se regenera ⁴¹.

El tratamiento de estas lesiones debería perseguir el objetivo de obtener un tejido lo más similar posible al cartílago original, para que fuera capaz de soportar las sollicitaciones mecánicas de la rodilla, pero actualmente aunque hay descritas varias técnicas de terapia regenerativa no existe ningún método *gold standar* reconocido ⁵⁸.

Existen diversas estrategias de reparación del cartílago: la reducción anatómica y síntesis estable, los tratamientos paliativos (lavado y desbridamiento artroscópico), las técnicas de estimulación (perforación, microfractura, abrasión), las técnicas de restauración (mosaicoplastia, aloinjerto osteocondral, cilindros sintéticos), y las técnicas de inducción celular de la condrogénesis (Implante de periostio/pericondrio, implante de condrocitos autólogos: ACI, MACI, ICC) ⁵⁹ (Tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de los tratamientos de reparación del cartílago según su objetivo^{33,60}

REDUCCIÓN ANATÓMICA Y SÍNTESIS ESTABLE
TRATAMIENTOS PALIATIVOS
Lavado y desbridamiento artroscópico
TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN
Perforaciones múltiples
Microfracturas múltiples
Abrasión superficial o afeitado
Abrasión profunda o esponjización
TÉCNICAS DE RESTAURACIÓN
Injerto autólogo osteocondral (mosaicoplastia)
Aloinjerto osteocondral
Cilindros sintéticos
INDUCCIÓN CELULAR DE LA CONDRÓGENESIS
Implante de periostio y pericondrio
Implante de condrocitos autólogos
<i>-Implante de condrocitos autólogos en suspensión (ACI)</i>
<i>-Implante de condrocitos autólogos con andamiaje (MACI)</i>
<i>-Implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno al momento o procedimiento ICC (Instant CestroCell)</i>

1.4.1.- Reducción anatómica y síntesis estable

Esta técnica está indicada en algunas osteocondritis disecantes y en aquellas fracturas osteocondrales que por su tamaño y características lo permita, con el objetivo de poder restablecer anatómicamente la superficie articular, mejorar la vascularización del fragmento ³⁰, y así poder comenzar la movilidad de la articulación lo antes posible. (Imagen 25)

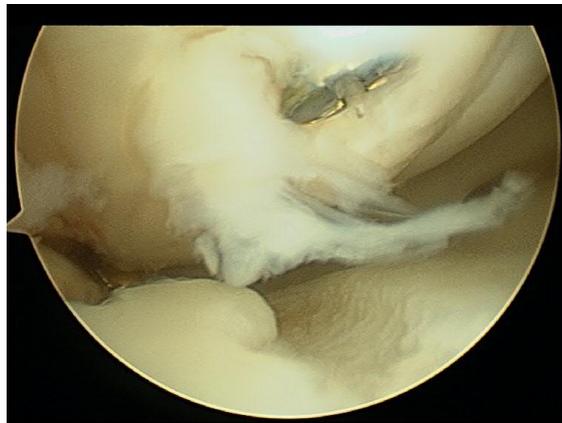


Imagen 25: Imagen artroscópica de fracaso de tratamiento mediante síntesis con tornillo del fragmento osteocondral

1.4.2.- Tratamientos paliativos

1.4.2.1.- Lavado y desbridamiento artroscópico

Consiste en lavar la articulación de la rodilla mediante artroscopia con suero salino o una solución de Ringer Lactato con el objetivo de eliminar posibles cuerpos libres producidos por fragmentos de cartílago o restos meniscales, de esta manera se disminuye la inflamación articular y por lo tanto la actividad catabólica ^{61,62}, produciendo mejoría clínica en los pacientes aunque la respuesta suele ser temporal y limitada ⁶³.

El desbridamiento artroscópico (condrectomías o afeitado), está indicado en lesiones condrales tipo II de Outerbridge y cuando existen síntomas meniscales.

Se realiza un lavado articular, se regularizan las superficies meniscales y cartilaginosas sin pretender un efecto curativo, se eliminan los cuerpos libres, osteofitos y tejido sinovial, siendo recomendable ser conservador en el desbridamiento quirúrgico ⁶⁴. De esta manera se pretende disminuir los factores mecánicamente lesivos para la articulación y los obstáculos para la movilidad de la rodilla. Se produce un alivio sintomático a corto plazo con el lavado artroscópico y desbridamiento ⁶⁵, con pocas complicaciones y leve morbilidad ⁶⁶, aunque este procedimiento no detiene la evolución de la artrosis, y a largo plazo muestra malos resultados ⁶⁷ (Imagen 26).

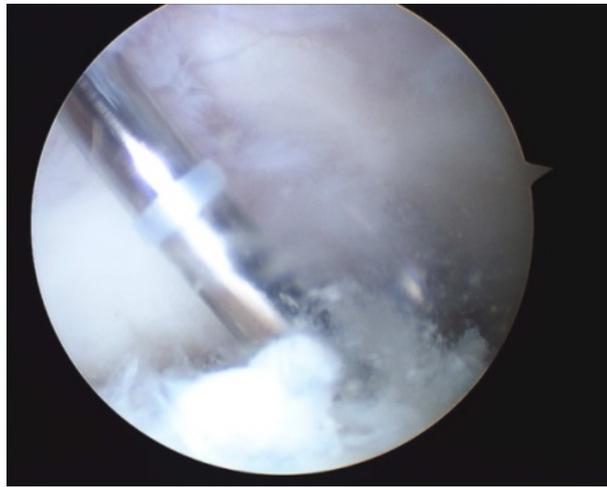


Imagen 26: : Imagen de lavado artroscópico

1.4.3.- Técnicas de estimulación

El cartílago articular (avascular) está separado de la médula ósea (ricamente vascularizada), por una lámina de hueso subcondral. Este tratamiento consiste en estimular el hueso subcondral, para inducir la formación de coágulos de fibrina que cubran el área del defecto rellenando la lesión condral con tejido de reparación ⁶⁸. En un principio, estas técnicas arrojaron buenos resultados pero con el paso del tiempo degeneran en fibrocartílago.

1.4.3.1.- Perforaciones múltiples

Consiste en perforar la lámina subcondral y penetrar en el hueso trabecular. Esto se consigue realizando varios microtúneles osteocondrales de 3-4 mm de profundidad, perpendiculares a la superficie, separados entre sí 3-4 mm. Se produce un sangrado y se forma un coágulo de fibrina que rellena la lesión con tejido de reparación fibrocartilaginoso que no presenta las mismas características que el cartílago hialino articular en su composición, estructura y propiedades mecánicas, y con el paso del tiempo sufre cambios degenerativos. No existe migración de condrocitos ⁵⁸.

Se trata de una técnica sencilla y económica que estaría indicada en lesiones pequeñas y sintomáticas ⁶⁹. Se debe eliminar todo el cartílago inestable y dejar la lesión rodeada de cartílago sano.

Pridie ⁷⁰, en 1959, fue el primero en realizar las perforaciones como técnica de reparación de las lesiones condrales, pero diversos estudios reflejan que esta técnica no proporciona buenos resultados a largo plazo ⁶⁷ (Imágenes 27 y 28)

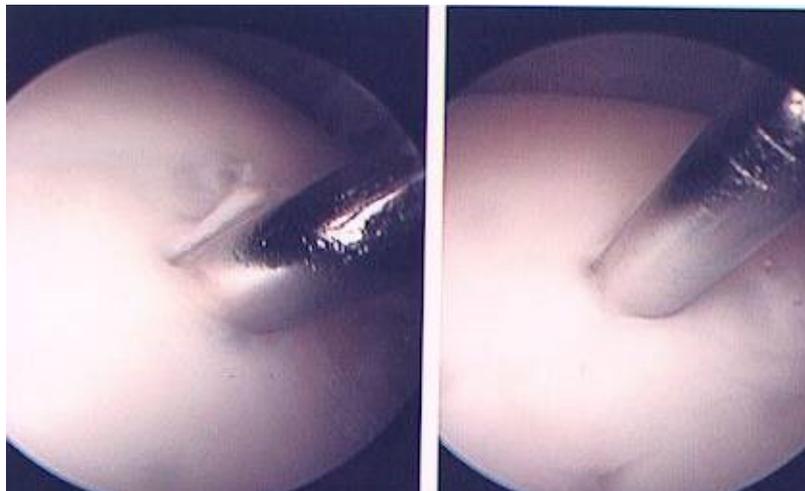


Imagen 27: Imagen artroscópica de perforaciones múltiples



Imagen 28: Imagen artroscópica de la estimulación medular mediante perforaciones múltiples

1.4.3.2.- *Microfractura múltiple*

Consiste en desbridar el defecto hasta exponer el hueso subcondral y realizar 3 ó 4 agujeros (microfracturas,) por cada cm^2 , de unos 4 mm de profundidad. Reduce la necrosis térmica y se crea una superficie áspera donde se adhiere más fácilmente el coágulo de fibrina, aunque puede aumentar la rigidez de la placa subcondral a largo plazo.

Las perforaciones subcondrales y las microfracturas son procesos sencillos y económicos que han sido empleados como primera opción terapéutica ⁵⁸.

Steadman y Rodrigo ^{71, 72} introdujeron esta técnica. Publicaron un trabajo sobre el tratamiento mediante microfracturas en lesiones condrales completas, sin otras lesiones asociadas, con un seguimiento a 11 años. Obtuvieron una mejoría clínica estadísticamente significativa en un 70% de los pacientes, pero en los atletas los resultados caían a un 40% a los 2-3 años. En este estudio la edad fue un factor pronóstico independiente de la mejoría clínica ⁷².

Mithoefer y cols. ^{73, 74} encontraron, después de una mejoría clínica inicial, un deterioro clínico con el tiempo, en un 47% de los pacientes atletas, a pesar de la mejoría clínica inicial. Otros autores obtuvieron similares resultados como Gobbi A. y cols. (2005) ⁷⁵, concluyendo que la microfractura puede no ser el

procedimiento definitivo para la rodilla del atleta, pudiendo estar indicados otros procedimientos en el futuro.

Kon y cols. (2011) ⁷⁶ compararon el tratamiento mediante microfracturas frente al implante de condrocitos autólogos (MACI) en pacientes atletas de alto rendimiento con un seguimiento medio de 7,5 años. Concluyeron que ambas técnicas presentaban una tasa de éxito similar cuando se incorporaban al deporte de alta competición, si bien, la vuelta al deporte era más rápida en los pacientes tratados mediante microfractura (8 meses) que con MACI (12,5 meses), pero los resultados clínicos presentaban una mejoría durante más tiempo en los pacientes con MACI que en los pacientes con microfracturas.

Mithoefer K y cols. ⁷⁷ realizaron una revisión sistemática de la literatura en el año 2009 encontrando 28 estudios que describían 3.122 pacientes tratados con microfracturas para la reparación del cartílago. Este análisis sistemático mostró que la microfractura proporciona una mejora funcional efectiva a corto plazo (24 meses) de la rodilla, pero no se dispone de datos suficientes sobre sus resultados a largo plazo.

El uso de microfracturas para tratar las pequeñas lesiones condrales ha sido empleado como tratamiento de primera línea por su sencillez y buenos resultados iniciales, si bien, los resultados tienden a empeorar con el tiempo y con la edad avanzada ⁷⁸, aumentando la aparición de quistes subcondrales ^{79, 80} y crecimiento óseo, osteofitos intralesionales (Imagen 29 y 30).

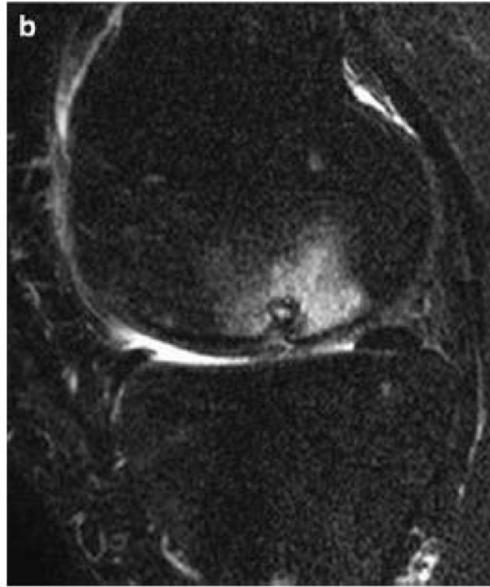


Imagen 29: Imagen de RM de un quiste subcondral en cóndilo femoral tras microfracturas. (Imagen procedente de: Gao L, Orth P, Goebel LK, Cucchiarini M, Madry H. A novel algorithm for a precise analysis of subchondral bone alterations. Sci Rep. 2016 Sep 6;6:32982. doi: 10.1038/srep32982)

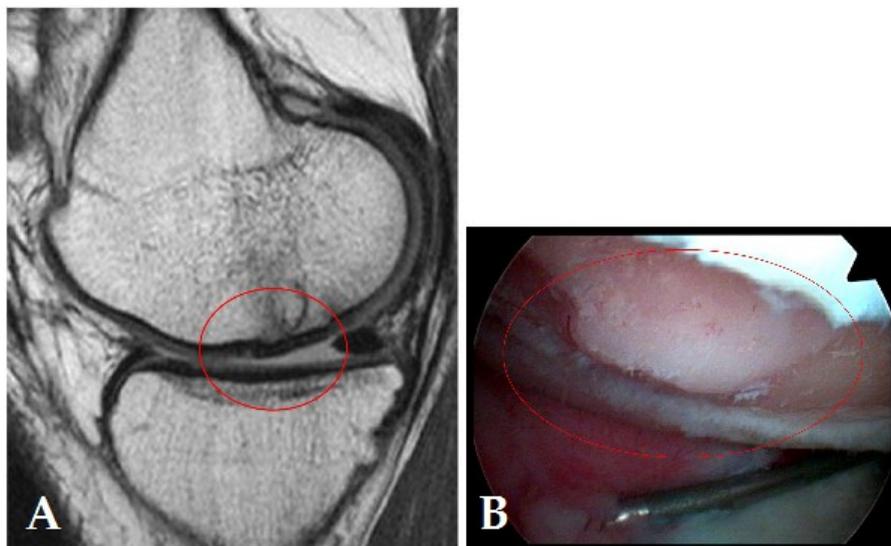


Imagen 30: Imagen de RM (A) y artroscópica (B) de rodilla donde se observa crecimiento óseo, osteofitos intralesionales, en el CFI como complicación tras microfractura. (Imagen procedente de: Gao L, Orth P, Goebel LK, Cucchiarini M, Madry H. A novel algorithm for a precise analysis of subchondral bone alterations. Sci Rep. 2016 Sep 6;6:32982. doi: 10.1038/srep32982)

1.4.3.3.- Abrasión superficial o afeitado

La artroplastia por abrasión consiste en el raspado (abrasión) superficial (1-2 mm) del hueso subcondral para exponer los vasos interóseos. Esta técnica fue introducida por Johnson ⁸¹ en 1986, que describió una tasa de éxitos del 77% en un seguimiento de 2 años. Las biopsias del tejido neoformado mostraron un predominio de colágeno tipo I. Este fibrocartilago presenta una capacidad limitada de carga por lo que los resultados tienden a deteriorarse con el tiempo ⁶⁵.

1.4.3.4.- Abrasión profunda o Espongiolización

Consiste en exponer el hueso esponjoso mediante el raspado (abrasión) profunda de toda la capa de hueso subcondral. Es una extensión del concepto de Pridie, es más utilizada en lesiones extensas, especialmente rotulianas y trocleares.

Esta técnica fue introducida en 1979 por Ficat y cols. ⁸². Presentaron un trabajo con 85 pacientes tratados con espongiolización rotuliana obteniendo un 79% de buenos o excelentes resultados con un seguimiento de 6-36 meses (promedio de 15 meses).

Ambas técnicas dan como resultado un tejido de reparación fibrocartilaginosa por lo que los resultados clínicos son limitados en el tiempo.

La siguiente tabla resume los diferentes tratamientos del cartílago y su efectividad (Tabla 3)

Tabla 3: Comparación del efecto de los distintos tratamientos de lesiones del cartílago

	Efectiva en lesiones pequeñas (<1 cm)	Efectiva en lesiones de mediano tamaño (1-3 cm)	Efectiva en lesiones de gran tamaño (>3 cm)	Efectiva en Osteocondritis Disecante	Efectiva tras cirugías reparadoras previas	Reparación con cartílago hialino
Desbridamiento	+	-	-	-	-	-
Perforación	+	-	-	-	-	-
Microfracturas	+	+	-	-	+/-	-
Mosaicoplastia	+	+	+/-	-	+/-	-
Implante de condrocitos autólogos (ACI-MACI-ICC)	+	+	+	+	+	+

El postoperatorio es similar para las perforaciones, microfracturas y abrasión, manteniendo la extremidad afecta sin apoyo durante 6 semanas, permitiendo la movilidad pasiva de la misma. En el caso de ser la rótula la afectada, se permite realizar apoyo y en la rehabilitación se evita pasar los 30° de flexión.

1.4.4.- Técnicas de restauración

Esta técnica se aplica en defectos condrales sintomáticos utilizando cilindros de injerto osteocondral para cubrir la lesión y conseguir resuperficializar la zona dañada. El objetivo es obtener tejido cartilaginoso de la variedad hialina.

Podemos describir diferentes técnicas según el origen del injerto.

1.4.4.1.- Injerto autólogo osteocondral (*mosaicoplastia*)

Esta técnica fue descrita y popularizada por L. Hangody y G. Kish⁸³ en 1993 y consiste en extraer injertos osteocondrales cilíndricos de tejido sano del propio paciente, de la misma rodilla que presenta la lesión condral, pero en una zona de no carga⁶⁷, y trasplantarlo sobre la lesión, utilizando uno o varios cilindros (Imagen 31).

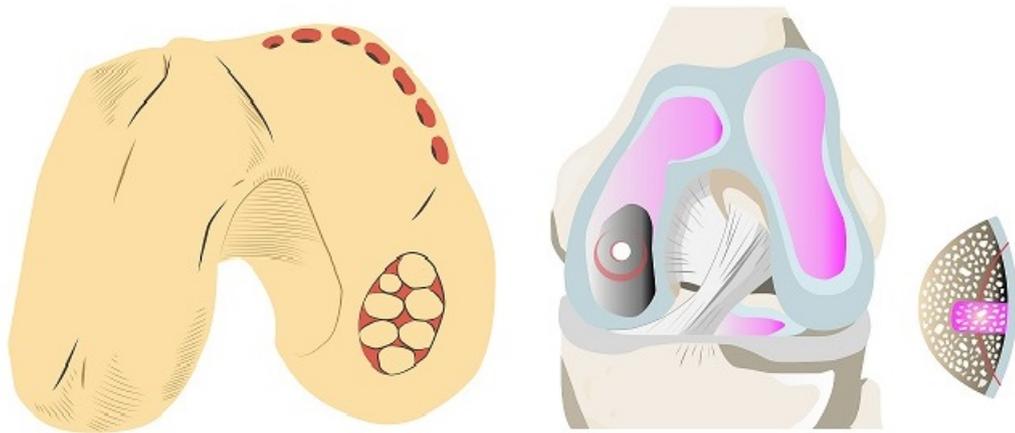


Imagen 31: Visión esquemática de la mosaicoplastia

El trasplante osteocondral autólogo (mosaicoplastia) está indicado en lesiones menores de 2 cm², y puede realizarse por vía artroscópica o cirugía abierta ⁸⁴, en función del tamaño y la localización de la lesión.

La mosaicoplastia está contraindicada en casos de infección, neoplasia o artritis inflamatoria.

Las ventajas de esta técnica son obtener tejido de reparación cartilaginoso hialino en un único acto quirúrgico, ser un tejido de fácil adquisición y que no provoca rechazo inmunológico ni transmisión de enfermedades.

Las limitaciones que presenta son la morbilidad de la zona donante (se cubre de fibrocartílago), la disponibilidad limitada en los defectos extensos (mayores de 2 cm²), discrepancias entre la curvatura de la superficie del injerto y la de la zona receptora, y el espacio entre cilindros que quedaría relleno con fibrocartílago lo que podría alterar sus propiedades mecánicas ⁷⁸.

El procedimiento quirúrgico consiste en realizar una condroplastia por abrasión en la lesión, dejando la zona delimitada por cartílago sano. Se mide el defecto y se extraen tantos cilindros osteocondrales como sean necesarios, con una dimensión individual entre 5 y 9 mm, y de 15-25 mm de profundidad, de una zona articular de no carga, habitualmente de la femoropatelar en su margen

superior interno o externo, alejada del recorrido de la patela y perpendicular a su superficie. Se realiza un túnel con la guía correspondiente en la zona receptora y se impacta el implante respetando la uniformidad con la superficie articular adyacente.

Durante el postoperatorio se permite la movilidad pasiva completa desde el principio con el objetivo de evitar adherencias y rigidez articular. Se mantiene la extremidad en descarga durante 6-8 semanas y después se permite la carga parcial otras 4 semanas.

Diversos estudios concluyen que este tratamiento arroja resultados clínicos e histológicos satisfactorios ^{78, 84} (Imagen 32).

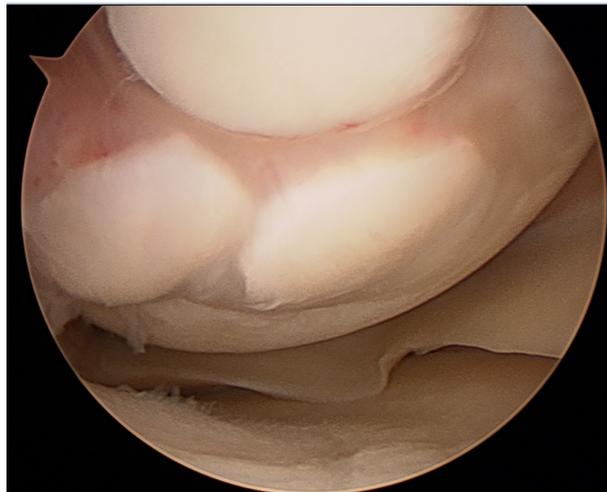


Imagen 32: Imagen artroscópica de mosaicoplastia

1.4.4.2.- Aoinjerto osteocondral

El trasplante de aloinjertos osteocondrales consiste en cubrir lesiones extensas de cartílago y hueso subcondral con injerto de cadáver.

Fue descrito por Lexer (1908) ⁸⁵, su indicación principal es en lesiones mayores de 2,5 cm². Los aloinjertos pueden conservarse congelados, criopreservados o frescos, siendo estos últimos los más utilizados por la mayor viabilidad de los condrocitos (Imagen 26).

Las ventajas principales que ofrece son obtener tejido de reparación de características hialinas en una única cirugía, la posibilidad de tratar lesiones de gran tamaño evitando la morbilidad de la zona donante, y la capacidad de reproducir mejor la curvatura de la superficie receptora minimizando los espacios muertos entre cilindros.

Los inconvenientes que presenta el injerto de cadáver son el posible rechazo inmunológico, el riesgo de transmisión de enfermedades, su alto coste (adquisición, procesado y almacenamiento), la reducida viabilidad del injerto (10-30%), la nula integración del mismo y su compleja técnica quirúrgica.

Diversos estudios han publicado resultados aceptables pese a sus limitaciones ^{86, 87}.

La imagen 33 muestra un resumen de las diferentes técnicas descritas:

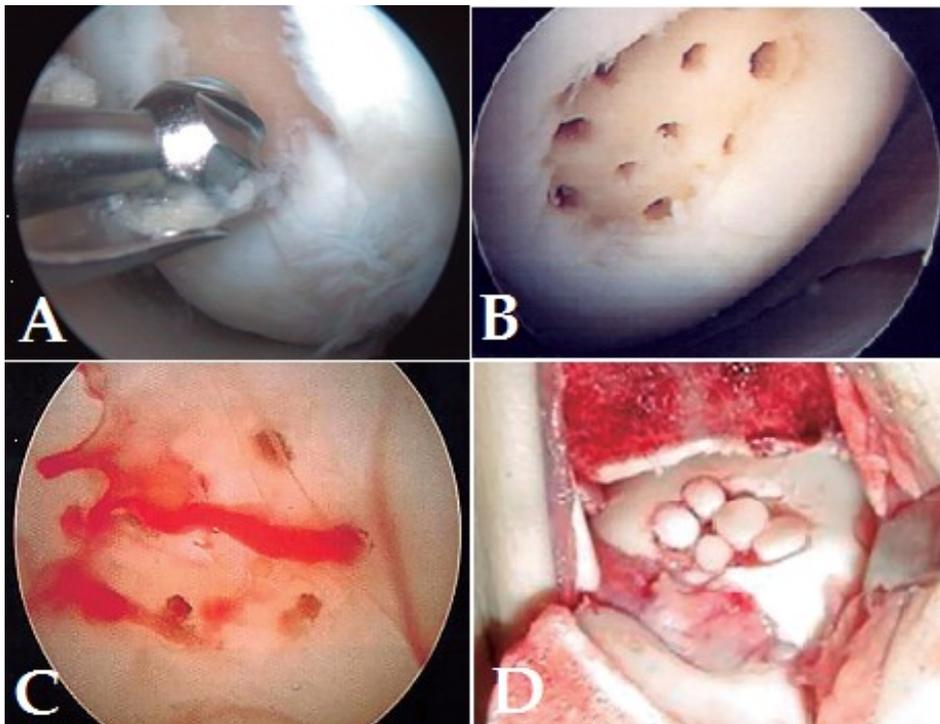


Imagen 33: Opciones terapéuticas para tratamiento de cartilago. A. Abrasión profunda. B. Microfracturas. C. Perforaciones. D. Mosaicoplastia

1.4.4.3.- *Cilindros sintéticos:*

Esta técnica consiste en rellenar los defectos condrales con cilindros biológicos o sintéticos para obtener tejido de características hialinas, pero su eficacia no está clínicamente comprobada⁸⁸.

Esta técnica estaría indicada en lesiones condrales u osteocondrales menores de 3,5 cm², los cilindros sintéticos carecen de riesgo de transmisión de enfermedades y son de fácil obtención.

La finalidad de este procedimiento es que con el paso del tiempo, un año aproximadamente, el tejido sintético sea sustituido por tejido de características hialinas. Pero su uso es muy limitado, ya que, no se observa relleno del defecto y finalmente queda un defecto mayor.

1.4.5.- **Inducción celular de la condrogénesis**

A la vista de los resultados de las técnicas anteriores, creció el interés en el empleo de células activas o funcionales, para conseguir un neotejido que presente una estructura, composición y función similar a la del cartílago hialino sano^{89, 90}.

1.4.5.1.- *Trasplante de periostio y pericondrio*

Homminga y cols.⁹¹ en 1990 describieron ambas técnicas, que consisten en la sutura del injerto de periostio o de pericondrio al lecho del defecto condral.

Salter, Ruback y O'Driscoll⁹² observaron que existía potencial condroide en el periostio. Realizaron un estudio en animales donde el 58% de los conejos presentó cartílago articular hialino de reparación.

No obstante, esta técnica no proporciona buenos resultados, puesto que el tejido que predomina es de la variedad fibrocartilaginosa.

Diversos estudios han observado potencial condroide en el pericondrio⁹³. Se realiza previamente una abrasión de la superficie de hueso subcondral, y sobre

ella se apone el injerto de pericondrio de las costillas, fijado con solución de fibrina, pero los resultados informados son mediocres.

1.4.5.2.- *Implante de condrocitos autólogos*

El implante de condrocitos autólogos se basa en cubrir la lesión condral empleando células (medicina celular) con el propósito de obtener un tejido de reparación que se diferencie en cartílago hialino y rellene el defecto.

La idea original fue descrita en Suecia por Peterson, Brittberg y Lindahl en 1994^{94, 61} por primera vez. Los autores publicaron mejores resultados clínicos y con mayor durabilidad en el tiempo, suponiendo un gran avance en las técnicas de tratamiento de los defectos del cartílago hialino.

El implante de condrocitos autólogos en la lesión, se puede realizar bien en suspensión (ACI) o bien embebidos en un transportador o carrier, siendo la membrana de colágeno de tipo I/III de origen porcino la más empleada (MACI: Implante de Condrocitos Autólogos sobre Membrana o Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation); Durante el empleo de este método en la Clínica CEMTRO, se considera realizar una modificación de la técnica MACI surgiendo así el implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno al momento o procedimiento ICC (Instant Cemtroc cell), según el Dr. P. Guillén, cuya modificación consiste en el aumento de la densidad celular de la membrana con respecto al MACI^{95, 96}.

El implante de condrocitos autólogos (ACI) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en 1997, pero dada la falta de ensayos clínicos aleatorizados, se reservó como tratamiento de segunda línea en pacientes en los que había fracasado otros tratamientos en lesiones de cartílago hialino y osteocondritis disecantes. En España, se realiza como técnica secundaria en lesiones tipo III-IV de Outerbridge sintomáticas, en zona de carga (cóndilos y tróclea femoral, lesiones localizadas de tibia y rótula) y como primera indicación en las osteocondritis disecantes.

Actualmente, el 13 de Diciembre del 2016, la FDA ⁹⁷ ha aprobado el implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno porcino (MACI) para la reparación de defectos sintomáticos de cartílago de grosor completo de la rodilla en pacientes adultos. MACI es el primer producto aprobado por la FDA que aplica el proceso de ingeniería tisular para el cultivo de células sobre una membrana o andamiaje utilizando tejido de cartílago sano de la propia rodilla del paciente.

Para que el resultado del implante de condrocitos sea óptimo se debe evitar la estimulación del hueso subcondral para evitar el sangrado, la migración de células mesenquimales y la formación de fibrocartílago. Por lo tanto se debe desbridar la lesión pero respetando el hueso subcondral.

Previo a la indicación del trasplante de condrocitos autólogos hay que procurar un entorno óptimo para el tejido reparador. Se deben tratar aquellos factores que puedan causar la lesión o su progresión hacia una artrosis secundaria, como la inestabilidad ligamentosa (ligamento cruzado anterior, ligamento cruzado posterior, ligamento colateral lateral, ligamento colateral medial), mal alineamiento de la articulación (varo, valgo), displasias trocleares (inestabilidad, mal alineamiento rotuliano), ausencia de menisco (tras meniscectomía parcial o total). Si existe un defecto óseo importante en el lecho lesionado ha de rellenarse con injerto óseo autólogo y sobre el mismo aplicar el implante de condrocitos autólogos, técnica conocida como *Sandwich* (Imagen 34).



Imagen 34: Visión intraoperatoria de la técnica de Sandwich: A. Lesión osteocondral. B. Relleno con injerto óseo autólogo. C. Implante de condrocitos autólogos ICC

1.4.5.2.1.- Implante de condrocitos autólogos en suspensión: ACI

Los primeros implantes de condrocitos autólogos se realizaron con células en suspensión (ACI) retenidas por un autoinjerto de periostio extraído de la tibia ipsilateral que era suturada a los bordes del cartílago sano. Los condrocitos cultivados en el laboratorio procedían de una biopsia del propio paciente, tomada de cartílago sano de una zona de “no carga”. Esta técnica ha demostrado una regeneración total del defecto condral con cartílago hialino, rico en colágeno tipo II. Esta regeneración del cartílago le confiere las propiedades biomecánicas que le son propias, reduciendo la inflamación y por lo tanto el dolor, y favoreciendo la movilidad de la rodilla ^{61,98}.

Este método presenta algunos inconvenientes, como es la posibilidad de que las células implantadas se filtren al espacio articular o que se distribuyan de manera irregular dentro del implante, una alta morbilidad asociada al empleo del injerto de periostio, como su hipertrofia, y la complejidad del procedimiento quirúrgico, que en determinadas localizaciones dificulta la fijación del periostio en el defecto sin un claro borde cartilaginoso sano lo que supone alrededor del 25-36% de reintervenciones ^{43,99,100,101}, no pudiendo realizarse por vía artroscópica.

El Dr. Lars Peterson y cols. ^{94,102} describieron el método de implantación de los condrocitos de la siguiente manera:

- 1º Tiempo quirúrgico: Cirugía artroscópica de rodilla donde se realiza la toma de biopsia.
- Aislamiento y cultivo de los condrocitos.
- Obtención de condrocitos autólogos (20×10^6) en suspensión en 6 semanas.
- 2º Tiempo quirúrgico: Artrotomía de rodilla para tomar el injerto de periostio.
- Recubrimiento de la lesión y sutura del periostio.
- Inyección de los condrocitos en suspensión por debajo del periostio.

Desde 1996 a 2001 la Clínica CEMTRO ^{103,104} ha realizado un total de 152 casos tratados con la técnica ACI, con una media de edad de 30 años y un tamaño

medio del defecto de 6.1 cm. Los resultados clínicos comprendidos de manera global, fueron buenos, los pacientes llevaron una vida normal, y en algunos casos aumentaron la actividad deportiva con respecto a la previa.

El 1º caso en el mundo de ACI de tobillo fue realizado en 1996 por el Dr. P. Guillén (Imagen 35, 36 y 37).



Imagen 35: Rx de tobillo tras implante de condrocitos

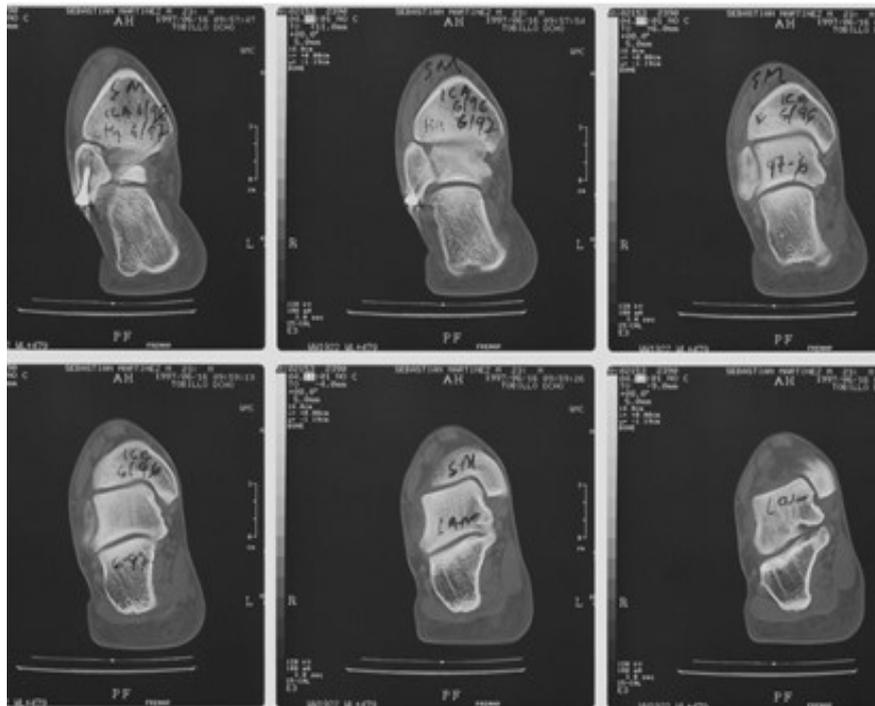


Imagen 36: RM tobillo tras implante de condrocitos



Imagen 37: Imagen del implante de condrocitos en el tobillo a los 18 años de evolución. A: Rx tobillo. B: Resultados clínicos

Schneider y cols. (2011) ¹⁰⁵ analizaron 116 pacientes tratados con ACI, con una satisfacción global muy buena o buena en el 80% de los pacientes. Los autores concluyen que el empleo de ACI para el tratamiento de defectos condrales constituye una alternativa terapéutica segura y eficaz, produciendo una mejoría funcional significativa así como del nivel del dolor.

Los resultados podrían mejorar si se sustituye el periostio (tejido vivo) por una membrana de colágeno (MACI) sobre la que se integrarían los condrocitos previamente cultivados ¹⁰⁶, lo que reduciría la hipertrofia del injerto de periostio, y la invasión del injerto por fibroblastos ¹⁰⁷ y además nos permitiría realizar la operación mediante artroscopia, disminuyendo así la morbilidad y convirtiendo en más sencilla la técnica quirúrgica.

1.4.5.2.2.- Implante de condrocitos autólogos con andamiaje: MACI

Se trata de una técnica idéntica a la del ACI, pero en vez de utilizar tejido de periostio se utiliza una membrana de colágeno que sirve de andamiaje o soporte biológico tridimensional a las células.

Esta técnica ha ofrecido muy buenos resultados obteniendo un porcentaje elevado de casos con tejido de características hialinas rico en agreganos y colágeno tipo II ⁶⁹.

Las células son cultivadas durante 6 semanas hasta obtener 20 millones y se aplican en el laboratorio sobre la membrana de colágeno de 20 cm², obteniendo por tanto una densidad celular de 1 millón de células por cm².

A continuación se detalla la descripción de la técnica del MACI según el Dr. Guillén ^{96,98}:

- 1º Tiempo quirúrgico: Cirugía artroscópica de rodilla para realizar la toma de biopsia.
- Aislamiento y cultivo de los condrocitos.
- Obtención de condrocitos autólogos (20 x 10⁶) en suspensión sobre membrana (20 cm²) en 6 semanas.

- 2º Tiempo quirúrgico: Cirugía de rodilla (artroscópica o abierta) para implantar sobre la lesión la membrana de colágeno con los condrocitos autólogos.

A fecha de hoy las membranas utilizadas como soporte biológico pueden ser naturales (colágeno, ácido hialurónico, fibrina, alginato, azarosa, chitosan), o sintéticas (ácido poliláctico). Deben ser biocompatibles, biodegradables, estables mecánica y estructuralmente, con posibilidad de integrar células, promover la formación de matriz cartilaginosa y la diferenciación celular ⁵⁸.

A continuación se exponen los resultados de algunos trabajos sobre las diferentes técnicas previamente mencionadas:

Filardo y cols. (2011) ¹⁰⁸ analizaron 62 pacientes tratados con la técnica MACI a 7 años de seguimiento, obteniendo excelentes resultados clínicos, con una mejoría a los 24 meses, estabilizándose en el tiempo.

Peterson y cols. (2003) ¹⁰⁹ trataron 58 pacientes diagnosticados de OCD mediante implante de condrocitos autólogos, realizaron un seguimiento de 5.6 años y obtuvieron un 90% de buenos resultados clínicos, por lo que recomiendan la técnica para el tratamiento de esta patología.

Erggelet y cols. (2000) ¹¹⁰ en un trabajo de una serie de 24 pacientes con lesiones de espesor completo del cartílago analizaron los resultados clínicos y radiológicos y concluyeron que el implante de condrocitos autólogos es un método eficaz y seguro para este tipo de lesiones.

Knutsen y cols. (2004) ¹¹¹ publicaron el primer trabajo en el que se compararon 40 pacientes tratados con microfracturas con 40 pacientes tratados con implante de condrocitos con un seguimiento de 2 años. El grupo tratado con microfracturas registró una mejoría significativa en la calidad de vida a los 2 años, pero los autores concluyeron que ambos grupos presentaron buenos resultados clínicos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los resultados clínicos o histológicos a corto plazo, ni asociación entre los resultados clínicos y los hallazgos histológicos en este periodo de seguimiento.

Bentley y cols. (2003) ¹¹² publicaron el 1º trabajo en el que compararon 58 pacientes tratados con implante de condrocitos en la rodilla y 42 pacientes que se les realizó mosaicoplastia con un seguimiento de 19 meses. Concluyendo que el implante de condrocitos autólogos mostraba mejores resultados en comparación con el grupo de la mosaicoplastia, resultando esta última de dudosa indicación terapéutica.

Las ventajas que presenta el MACI con respecto al ACI es que permite realizar el proceso por vía artroscópica, reduciendo la morbilidad asociada a la artrotomía y el mayor tiempo quirúrgico de la misma, y en segundo lugar que se evitaría la hipertrofia del tejido de periostio y la posible fuga de células.

El inconveniente que presenta la técnica del MACI es que se utiliza una parte muy pequeña de la membrana de 20 cm², para implantar en la lesión, obteniendo una baja densidad celular, 1 millón/cm², y desperdiciando el resto de condrocitos que quedan en el remanente de membrana a desechar ^{103,104} (Imagen 38) (Figura 8).

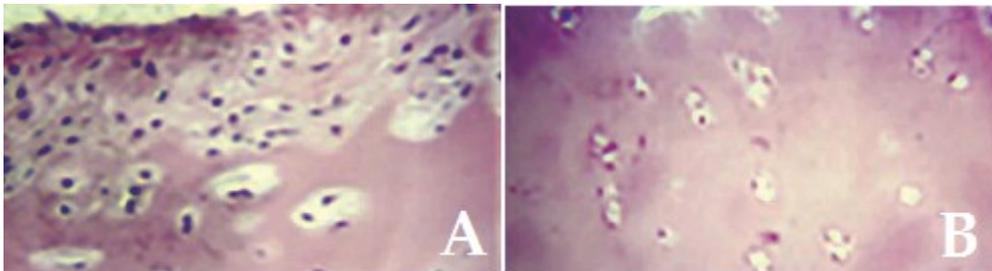


Imagen 38: Histología de cartílago hialino. A: normal. B: regenerado a partir de MACI. Se observa menor celularidad

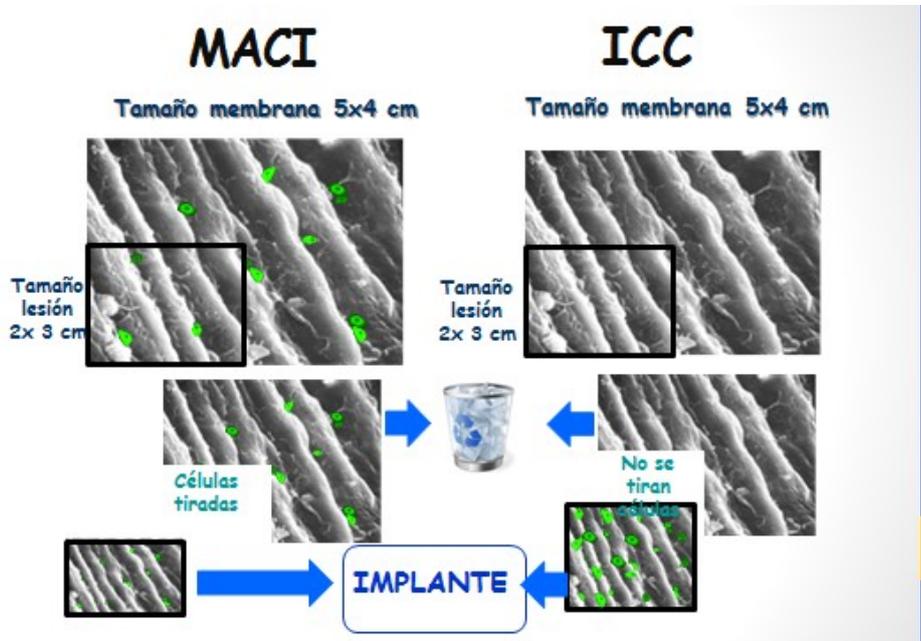


Figura 8: Esquema de la evolución del implante de baja densidad celular o MACI al implante de alta densidad celular o ICC

Una variante modificada de la técnica MACI es el denominado ICC (Instant Cemtroc cell), desarrollado por el equipo de investigación de la Clínica CEMTRO, que consiste en integrar los cultivos celulares en el momento, en una membrana de colágeno ya adaptada al tamaño de la lesión consiguiendo una mayor densidad de condrocitos por cm^2 (Figura 9).

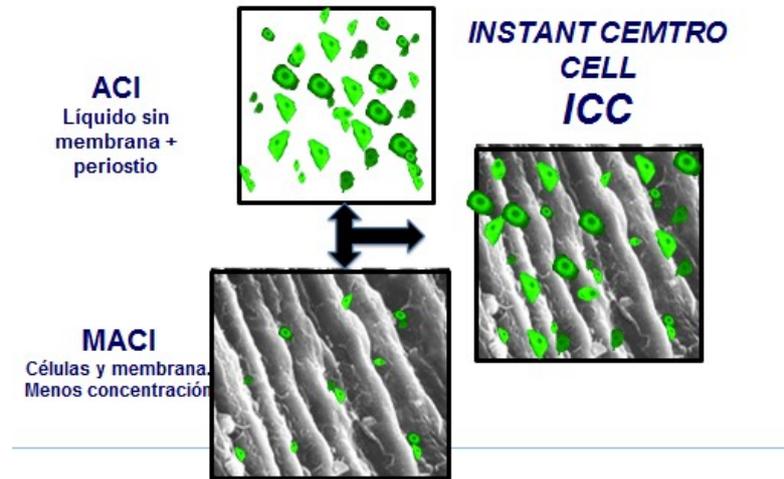


Figura 9: Esquema de la concentración de condrocitos en las diferentes técnicas de implante (ACI, MACI e ICC)

1.4.5.2.3.- Implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno al momento o procedimiento **ICC (Instant Centroculture)**, según el Dr. P. Guillén

Esta técnica tiene por objeto aumentar la densidad celular de la membrana que se implanta en la lesión, así como, evitar desechar el remanente de células que restan en la membrana que no se utiliza. Además de hacer una técnica relativamente fácil con membrana (Imagen 39).

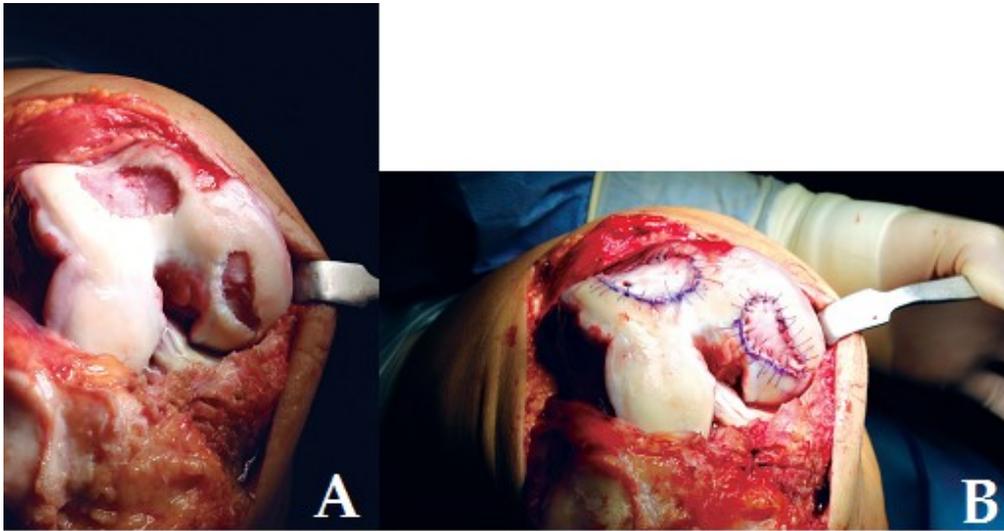


Imagen 39: Imagen intraoperatoria de dos lesiones de cartílago en fémur (A) antes y (B) después del ICC

Este procedimiento tiene como objetivo, como los anteriores, el ACI y el MACI, obtener un tejido de reparación de características hialinas mediante la implantación de células autólogas de condrocitos, por lo que comparten el 1º tiempo quirúrgico de la toma de biopsia mediante artroscopia, el aislamiento y cultivo de los condrocitos durante 4-6 semanas, y la obtención de condrocitos autólogos en suspensión (20×10^6).

En el 2º tiempo quirúrgico, para la implantación de la membrana, se propone una modificación, recortar primero la membrana de colágeno con el tamaño y la forma del defecto y sobre la misma aplicar la suspensión de condrocitos previamente cultivados, a diferencia del MACI en el que la membrana a recortar ya contiene los condrocitos embebidos, lo que condiciona una concentración de 1 millón de células por cm^2 . Al recortar 1º la membrana y después integrar sobre la misma la totalidad de la suspensión de condrocitos cultivados, esperando 12-14 minutos intraoperatoriamente para la integración de los mismos, obtenemos una mayor densidad celular próxima a los 5 millones de condrocitos por cm^2 (Imagen 33).

Este procedimiento denominado Instant CentrocCell (ICC) aprovecharía todas las células cultivadas mejorando el rendimiento de la técnica y produciendo un tejido con mayor celularidad y por lo tanto de mejor calidad a largo plazo (Imagen 40).



Imagen 40: Imagen intraoperatoria de la membrana de colágeno recortada con la forma y el tamaño de la lesión condral

En la siguiente tabla se detalla las peculiaridades técnicas del ACI, MACI e ICC (Tabla 4)

Tabla 4: Comparación entre las técnicas de ACI, MACI e ICC

	ACI	MACI	ICC
Medio de cultivo	Líquido	Membrana	Membrana
Dificultad técnica	Media	Baja	Baja
Necesidad de reintervención posterior por complicaciones	Media	Baja	Baja
Complicaciones periosticas	Si	No	No
Concentración de condrocitos por mm ²	Alta	Media	Alta
Coste	Alto	Muy alto	Alto
Resultados	Buenos	Muy Buenos	Excelentes

Para ensayar la validez del método que se propone, Guillén-García P. y cols.¹¹³ en el año 2014 realizaron un trabajo de investigación con 15 ovejas, cuyo principal objetivo fue comparar el grado de regeneración de cartílago hialino obtenido mediante las diferentes técnicas de MACI, ICC y el implante de células mesenquimales. Se compararon los resultados histológicos y de expresión de agrecano y colágenos tipo I y II mediante la reacción en cadena de la polímera en

tiempo real o RT-PCR de los distintos tratamientos: perforaciones, implante de células mesenquimales (5 millones de células/cm²), implante de condrocitos MACI (1 millón células/cm²) y el ICC (5 millones de células/cm²) así como un grupo control de cartílago sano. Los resultados que se observaron fueron que el tejido formado a partir de los implantes de condrocitos era de características hialinas, mientras que el tejido formado en las perforaciones y en el implante de células mesenquimales era fibrocartílago. En cuanto a la densidad celular se observó mayores niveles de colágeno tipo II y mayor expresión de agregano en el ICC que en el MACI (Imagen 41).

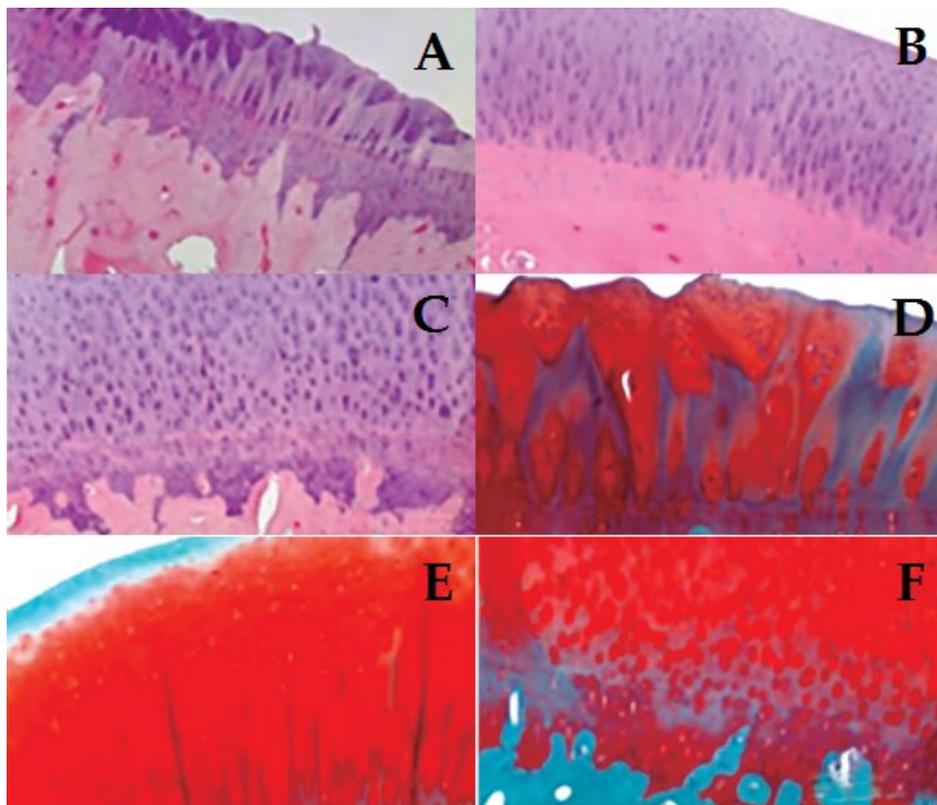


Imagen 41: : Tinción con hematoxilina-eosina (A, B, C) y con safranina O (D, E y F) de A y D) Implante de células mesenquimales, B y E) Implante de condrocitos autólogos con la técnica MACI, C y F) Implante de condrocitos autólogos con la técnica ICC

El implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) se realiza en 3 fases: la toma de biopsia, el procesamiento y cultivo de la misma, y la implantación de los condrocitos en la lesión (Figura 10), que más tarde se explicará en detalle.

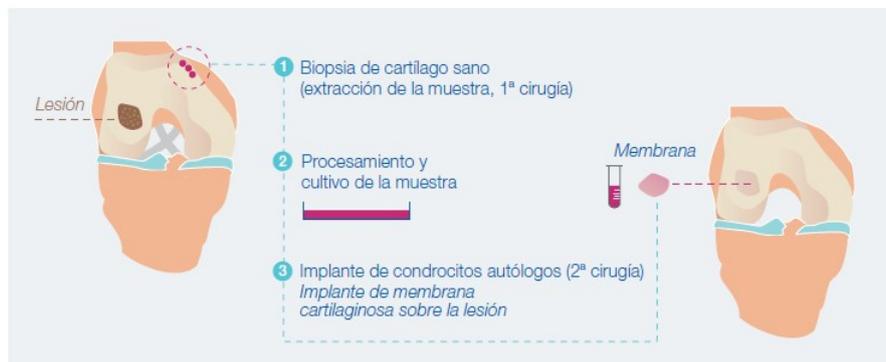


Figura 10: Esquema del proceso de ICC: biopsia de cartilago sano, procesamiento y cultivo de la muestra e implantación de los condrocitos

1.4.6. Terapias no aprobadas para el tratamiento de lesiones de cartilago:

1.4.6.1.- Plasma rico en plaquetas (PRP):

El PRP se define como un volumen de plasma autólogo que contiene una elevada concentración de plaquetas (150.000-350.000/microL)¹¹⁴.

Las plaquetas derivan de los megacariocitos, carecen de núcleo y tienen un papel fundamental en la hemostasia y la reparación tisular.

Hay comercializados más de 16 sistemas, abiertos o cerrados, para la obtención del PRP, en función del sistema empleado varía la concentración de plaquetas, de factores de crecimiento, de eritrocitos y de leucocitos, sin que exista un control sobre los efectos clínicos que esto pueda producir, por lo que debe cumplir las garantías debidas de seguridad, calidad y eficacia.

Se ha usado en cirugía maxilofacial y odontología ¹¹⁵, en traumatología ¹¹⁶ y medicina del deporte, en reumatología ¹¹⁷, procesos de cirugía plástica o estética, neurocirugía, dermatología, cirugía vascular, oftalmología, urología, cirugía torácica u otorrinolaringología ¹¹⁸.

1.4.6.2.- Células madre mesenquimales:

Las células madre mesenquimales o estromales, también conocidas como MSC (Mesenchymal Stem/Stromal Cells), provienen del mesoderma, son células estromales no hematopoyéticas, multipotenciales, con morfología fibroblastoide que in vitro pueden diferenciarse en condrocitos, miocitos, fibroblastos, astrocitos, células estromales, adipocitos, fibroblastos u osteocitos, formando diferentes tejidos (figura 11). Su función en un organismo vivo consiste principalmente en el mantenimiento y reparación del tejido en el que se encuentran. Para formar un tejido a partir de células madres se precisa un trabajo en conjunto multidisciplinar, pero aún no existe la autorización de un método homologado para la manipulación y empleo de células madres.

“The Mesenchymal and Tissue Stem Cells Committee of the International Society for Cellular Therapy” (ISCT) (2006) ¹¹⁹ propuso los siguientes criterios para definir las MSC:

- “Las MSC deben adherirse al plástico cuando se mantienen en condiciones normales de cultivo”.

- “Más del 95% de la población de MSC debe expresar los antígenos específicos de superficie CD105, CD73 y CD90, adicionalmente, estas células no deben expresar antígenos hematopoyéticos (menos del 2% positivas) CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA de clase II.”

- “Las células deben ser capaces de diferenciarse a osteoblastos, adipocitos y condroblastos bajo condiciones estándares de diferenciación in vitro.” Adicionalmente mostrarían la posibilidad de autorrenovarse, de desarrollarse en múltiples líneas celulares y de proliferar sin límite.



Figura 11: Esquema de la diferenciación células madre mesenquimales

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹²⁰ considera medicamento a las células madre empleadas para tratar cualquier tipo de patología, por lo que debe pasar por los controles de calidad, seguridad y eficacia garantizados según las normas establecidas en Europa y España para poder autorizar su utilización, a excepción de los condrocitos autólogos, queratinocitos y células troncales limboconiales.

Se han trasplantado las células mesenquimales en defectos osteocartilaginosos debido a su potencial para diferenciarse en condroblastos. Estudios experimentales y clínicos arrojan buenos resultados¹²¹.

Aunque las células mesenquimales se localizan principalmente en la médula ósea, podrían obtenerse de tejidos más accesibles como el tejido sinovial, tejido graso y tejido muscular. El tejido adiposo contiene un estroma fácil de aislar, con adipocitos, células estromales y células madre. Esta población,

denominada células madre derivadas del tejido adiposo (ADSCs), presentan un alto potencial de diferenciación multilínea, con la particularidad de la multipotencialidad y adherencia al plástico.

Hay descritos una serie de factores que favorecen la diferenciación de las células mesenquimales en condrocitos ¹²²: un medio de cultivo sin suero, el ascorbato, la dexametasona, los TGF B y las BMPs, siendo el método de cultivo tridimensional a alta densidad uno de los más empleados.

El uso de esta técnica presenta algunos inconvenientes como el riesgo de una posible degeneración tumoral, la transmisión de enfermedades como la encefalopatía espongiiforme bovina por el uso de proteínas xenogénicas en los cultivos celulares, y el alto coste que presenta.

La siguiente tabla describe algunas de las características y diferencias entre el implante de condrocitos, los factores de crecimiento y las células madres (Tabla 5).

Tabla 5: Características de los diferentes tratamientos lesiones de cartílago

	Implante de Condrocitos	Factores de Crecimiento	Células Madre
Experiencia de uso	Alta	Alta	Baja
Evidencia científica de resultados	Alta	Baja	Baja
Uso aprobado por la FDA	+	-	-
Uso aprobado por la AEM	+	-	-
Exigencia de certificado de NCF	+	-	-
Exigencia de autorización AEM	+	-	-
Exigencia de capacitación para el procedimiento	+	-	-

1.5. INGENIERÍA TISULAR

1.5.1.- Introducción

La ingeniería tisular es la rama de la bioingeniería que relaciona la ingeniería celular y la ingeniería de los materiales junto con factores biofísicos y bioquímicos para reproducir la estructura y función de un tejido.

Se utilizan principalmente células cultivadas y/o modificadas genéticamente en el laboratorio, que se colocan sobre un andamio o matriz añadiendo, o no, factores de crecimiento que favorezcan su proliferación y diferenciación para posteriormente implantarse sobre una estructura dañada y obtener su regeneración.

Por tanto, la ingeniería tisular del cartílago utiliza como células los

condrocitos, y como andamiaje una membrana de colágeno I/III sin factores de crecimiento, que se implanta sobre la lesión cartilaginosa y se espera obtener la regeneración del tejido cartilaginoso hialino.

La medicina regenerativa es una disciplina que relaciona los conocimientos de la ingeniería tisular con la investigación sobre la autocuración que proporciona el propio cuerpo con sus sistemas, con ayuda de material biológico, para así crear células, reconstruir tejidos y obtener órganos funcionantes.

1.5.2.- Cultivo celular de condrocitos

El Real Decreto 1345/2007, considera como medicamentos de terapia celular somática, “la utilización en seres humanos de células somáticas vivas (autólogas, alogénicas o xenogénicas) cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la multiplicación o activación de poblaciones celulares autólogas “ex vivo” y la utilización de células “in vivo” y “ex vivo” alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios”.

El proceso de cultivo de condrocitos autólogos¹²³ en el laboratorio comienza cuando se recibe la biopsia de cartílago de un paciente. La muestra de la biopsia ha de transportarse en un tampón fosfato salino (PBS) o medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) con un suplemento de antibióticos para prevenir el posible crecimiento bacteriano durante el transporte. El cartílago obtenido es tratado con colagenasa para liberar los condrocitos. Posteriormente se disocia mecánicamente el tejido seccionándolo en pequeños cubos de aproximadamente 1-3 mm³, que son tratados durante 30 minutos a 37°C en una disolución de Tripsina al 0,25%. Una vez realizada esta digestión obtenemos fragmentos de cartílago liberados de los fibroblastos contaminantes. La exposición mantenida de los condrocitos a la acción de la colagenasa podría terminar por destruirlos por lo que se protege con la presencia de suero de origen bovino o incluso del propio paciente. De esta forma el medio de digestión suele estar compuesto por DMEM, antibióticos (bacteriostáticos y fungicidas), colagenasa en una concentración adecuada y suero.

La digestión con colagenasa puede ser complementada con diversos tipos de agitación. Los sistemas de digestión-agitación varían según la cantidad de cartílago que se precise digerir.

Una vez finalizada la digestión de la muestra de cartílago, se eliminan aquellos fragmentos que no han sido digeridos pasando la mezcla a través de un filtro de nylon de 70 mm y las células resultantes de esta filtración son precipitadas por centrifugación y lavadas varias veces con medio de cultivo o PBS para eliminar todo resto de colagenasa, obteniendo como producto final idealmente una suspensión de condrocitos en medio de cultivo.

1.5.2.1.- Métodos de cultivo

Cuando se realiza el cultivo de condrocitos “in vitro”, y dependiendo de las condiciones del mismo, puede ocurrir un proceso denominado desdiferenciación, en el que los condrocitos modifican su fenotipo hacia fibroblastos. Debemos asegurar entonces un método de cultivo en el que se establezca un adecuado equilibrio entre la rápida proliferación de los condrocitos y su desdiferenciación.

Las condiciones del cultivo (concentración de O₂/CO₂, el pH, la densidad...), la degradación de la matriz pericelular, la proteólisis de la superficie celular, la propia proliferación celular y el grado de contacto celular son factores que podrían influir en el fenotipo de los condrocitos.

1.5.2.1.1.- Cultivo en monocapa ¹²³:

El cultivo en monocapa es el método de elección para la obtención de una rápida expansión de los condrocitos “in vitro”. Se calcula la densidad de siembra teniendo presente que cuanto menor sea ésta, mayor será la tasa de desdiferenciación y calculando que cuanto mayor es el número de pases de tripsinización-siembra mayor será aquella también. Por lo que, previamente conviene fijar el número de células que queremos alcanzar para realizar un cálculo entre el número de células del que partimos inicialmente y el número de pases al que tendrían que ser sometidas.

Se siembran las células en placas o frascos con DMEM con la cantidad adecuada de antibióticos y suplementado con un 10% de suero. Se mantienen en una atmósfera adecuada con una humedad relativa del 100% y un 5% de CO₂. Cuando las monocapas de células alcanzan el 80-90% de confluencia, son lavadas con PBS y tratadas con tripsina. Después de recibir este tratamiento durante 5 minutos a 37°C, las células se despegan de la superficie en la que estaban adheridas, facilitando su resuspensión en medio de cultivo fresco y posterior fragmentación en subcultivos a menor densidad. Esto permite a los condrocitos seguir proliferando hasta la obtención de un número adecuado que le permita ser implantado.

1.5.2.1.2.- Cultivos en matrices tridimensionales ¹²³:

Los condrocitos se encuentran rodeados por una matriz lo cual reproduce la situación natural de los condrocitos “in vivo”, aunque con ciertas limitaciones.

Las matrices más empleadas son la de colágeno, de alginato, y de agarosa. Existen numerosos experimentos que han demostrado que cualquiera de los tres tipos de matrices tridimensionales permiten a los condrocitos rediferenciarse.

Cuando se mantiene una elevada densidad celular, se consigue mantener el fenotipo correctamente, pero se produce una escasa proliferación debido a la inhibición por contacto, característica de las células no tumorales. Si se mantienen en un ambiente condrotrópico (matrices tridimensionales) la proliferación es más lenta, aunque se mantiene mejor la capacidad de producción de matriz extracelular normal. Los factores de crecimiento ayudan en ambos casos al mantenimiento de las propiedades condrales de estas células ⁶¹.

El tratamiento de las lesiones del cartílago mediante la técnica de condrocitos autólogos constituye un “medicamento de terapia avanzada” de uso humano que tiene su origen en la terapia celular (células) o la ingeniería tisular (tejidos) ⁹⁵.

En este trabajo la terapia celular que realizamos en la sala blanca o estéril consiste en dividir o proliferar los condrocitos sin alterar sus características, y una vez obtenido el número suficiente para tratar el defecto cartilaginoso se aplican

sobre una membrana en la zona de la lesión. Es un producto de ingeniería tisular que está compuesto por células que han sido manipuladas o elaboradas por dichas técnicas que mantienen las mismas propiedades que las originales y que se implantan en los pacientes lesionados con el fin de regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Estos cultivos celulares de condrocitos autólogos se consideran como “medicamento” y están regulados en España por la AEMPS y en Europa por la EMA ¹²³.

1.6.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Ya desde muy antiguo, Hunter (1743) ¹ describió las lesiones del cartílago articular como lesiones que jamás se recuperan. Estas lesiones pueden provocar dolor, derrame, bloqueos articulares, crepitación y cambios degenerativos de la rodilla, ya que el cartílago presenta una escasa capacidad intrínseca de reparación ¹²⁴.

Pero no todos los defectos condrales son sintomáticos y su evolución natural es impredecible, por eso es importante realizar una adecuada anamnesis y exploración física, para diagnosticar entre otras causas lesiones concomitantes de ligamentos, meniscos o alteraciones en la alineación de la extremidad.

Los primeros tratamientos de los defectos condrales como las microfracturas, perforaciones o abrasiones, daban como resultado un cartílago de reparación, rellenando el defecto con fibrocartílago, rico en colágeno tipo I, de propiedades biomecánicas inferiores a las del cartílago hialino, rico en colágeno tipo II. Este tipo de tratamientos arrojaban buenos resultados clínicos a corto plazo, si bien, la evolución natural hacia la artrosis era inevitable.

El objetivo del tratamiento de las lesiones del cartílago articular ha de ser la regeneración completa del cartílago hialino, lo cual todavía representa un verdadero reto para el cirujano ortopédico, para disminuir el dolor y mejorar la función articular.

Admitidas las limitaciones de la mayoría de las técnicas terapéuticas, las investigaciones actuales se centran en la terapia celular y en las técnicas de

ingeniería tisular.

Así nació el implante de condrocitos autólogos (ACI) una de las técnicas más prometedoras, que toma cartílago sano del paciente, lo procesa y lo cultiva para posteriormente implantarlo en la zona lesionada. Con esta técnica se observó un mayor porcentaje de cartílago hialino que de fibrocartílago. Dicha técnica evolucionó desde el ACI que mantenía la población de condrocitos mediante periostio tomado del propio paciente, hasta el MACI que sustituyó el periostio por una membrana o carrier para transportar los condrocitos, y en última instancia el ICC donde la concentración de condrocitos implantados en membrana aumenta para obtener un tejido más rico en células y por lo tanto más similar al hialino. Esta innovadora técnica de implante de condrocitos autólogos sobre membrana al instante (Instant Cementcell o ICC) es llevada a cabo en la Clínica CEMTRO desde el año 2007, obteniendo resultados entre buenos y excelentes en un 85-90% de los casos (Imagen 42).

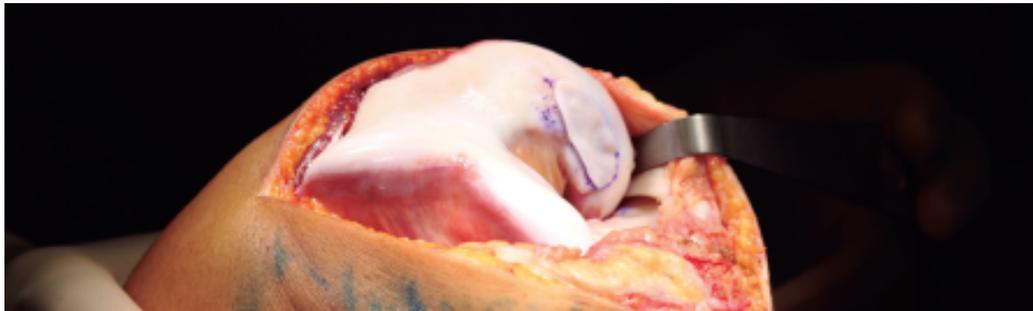


Imagen 42: Imagen intraoperatoria del implante de condrocitos autólogos ICC

Todavía hay cuestiones por mejorar, como la necesidad de realizar dos cirugías para la obtención de la biopsia y posteriormente para proceder al implante. Otra dificultad que se plantea es la necesidad de cultivo *in vitro* para aumentar el número inicial de células, en un breve plazo de tiempo respetando su expresión fenotípica.

II - JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

II - JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Las afecciones musculoesqueléticas engloban más de 150 procesos patológicos causantes de dolor y que generalmente cursan con carácter progresivo. Las patologías más frecuentes y con mayor impacto socioeconómico son la artrosis, la osteoporosis, la artritis reumatoide, las lumbalgias y los traumatismos articulares, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada.

Las lesiones del cartílago en la rodilla evolucionan hacia la degeneración articular. Se trata, por lo tanto, de lesiones incurables que conllevan a la incapacidad, por lo que cuando ocurren en pacientes añosos la opción terapéutica más adecuada es la prótesis de rodilla, mientras que, en un paciente joven, activo y con gran expectativa de vida, la trascendencia de estas lesiones es mayor dada la morbilidad de una prótesis en este grupo de pacientes.

Nuestro centro lleva utilizando las técnicas de cultivo celular desde 1996, desarrollando el tratamiento con condrocitos autólogos ⁶⁷, gracias a un trabajo conjunto multidisciplinar donde traumatólogos, biólogos, ingenieros e investigadores científicos trabajan en el desarrollo de la Ingeniería Tisular. Gracias al cultivo de condrocitos, se ha evitado el desarrollo de la artrosis y sus temidas consecuencias en numerosos pacientes deportistas y no deportistas ⁹⁵.

Las lesiones del cartílago presentan una elevada incidencia debido a los traumatismos directos, bien sea por accidentes laborales o deportivos, o los cada vez más frecuentes accidentes de tráfico, sin olvidar las lesiones tipo osteocondritis disecantes o las degenerativas ⁶⁷, y dado que son lesiones que acaban resultando incapacitantes, disminuyen la calidad de vida de los pacientes que las sufren, provocando limitaciones tanto deportivas como laborales en el ámbito profesional ¹²⁵, por lo que se puede considerar este tema de justificada importancia.

Realizando una visión sobre el tratamiento con implante de condrocitos autólogos (ACI y MACI) observamos en las artroscopias realizadas a posteriori,

que la dureza apreciada en la zona del implante era menor que la descrita en el cartílago sano adyacente. Así mismo, los datos reportados de anatomía patológica describían una celularidad menor que la encontrada en el cartílago sano, por lo que entendemos que aumentar la densidad celular en los implantes de cartílago podría contribuir de manera positiva para conseguir una similitud mayor con el cartílago sano. Se ha publicado, al menos en células procarióticas, que una de las señales ambientales que promueven que las células pasen de dividirse a diferenciarse es la densidad celular, fenómeno que se conoce como *quorum sensing*¹²⁶. Este mecanismo se ha demostrado también que persiste en vertebrados superiores. Según estas observaciones decidimos realizar experimentos en animales (ovejas)¹¹³ para estudiar el efecto del aumento de la densidad celular. Comprobamos que el tejido formado era más similar al cartílago hialino normal que cuando implantábamos una densidad celular menor. Tomados en conjunto, todos estos hechos justifican la aplicación de implantes de condrocitos de alta densidad en pacientes.

Con esta técnica de cultivo de condrocitos se han conseguido buenos resultados, lo que ha permitido mejorar la funcionalidad de las articulaciones afectadas en pacientes jóvenes, deportistas o no, mejorando el nivel de expectativas de cada paciente y de exigencia articular, por lo que podemos concluir que este tratamiento está plenamente justificado.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

1. Estudiar la eficacia del implante de condrocitos de alta densidad ICC valorando la situación clínica del paciente y la funcionalidad articular de la rodilla mediante exploración física evaluando el dolor, derrame, movilidad y crepitación a lo largo del seguimiento.
2. Estimar la variación a lo largo del seguimiento de la percepción subjetiva del paciente en la evolución de los síntomas y funciones de la rodilla mediante el cuestionario de IKDC (International Knee Documentation Committee) .
3. Evaluar mediante pruebas de imagen la integración del implante en la zona afectada y la presencia de edemas en el hueso subcondral al final del seguimiento.
4. Evaluar la seguridad de la técnica del implante de condrocitos de alta densidad ICC estudiando el número y naturaleza de las complicaciones a lo largo del seguimiento.

IV - HIPÓTESIS DE TRABAJO

IV - HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dada la gran prevalencia de alteraciones del cartílago en la población, y su limitada capacidad de regeneración, es necesario el desarrollo de tratamientos que permitan restaurar la funcionalidad del tejido condral.

Las terapias tradicionales para la reparación del cartílago han demostrado muchas limitaciones. Las nuevas líneas de investigación en el campo de la ingeniería tisular apuestan por la combinación de células y biomateriales, tales como la implantación de condrocitos autólogos. A pesar de su éxito, el implante de condrocitos autólogos es todavía un procedimiento quirúrgico bastante complejo debido a la morbilidad que asocia la necesidad de realizar dos procedimientos quirúrgicos. Las biopsias recogidas tras los tratamientos con MACI sugieren que la densidad de condrocitos encontrada no sea la suficiente para inducir una división y diferenciación adecuada.

Decidimos probar si la implantación de condrocitos de alta densidad celular, podría sintetizar una matriz con características más parecidas a las del cartílago sano. Además esto evitaría la necesidad de elevadas multiplicaciones celulares.

En este estudio consideramos:

1.- Hipótesis nula: los resultados clínicos y funcionales valorados mediante la exploración física, la integración del implante valorado mediante RMN y el grado de satisfacción del paciente valorado por el cuestionario IKDC, se mantienen constantes en el tiempo incluso tras la intervención, de tal forma que las variaciones obtenidas serían explicables sólo por el azar.

2.- Hipótesis alternativa: el tratamiento de las lesiones del cartílago mediante cultivo de condrocitos autólogos de alta densidad celular presenta mejores resultados clínicos, funcionales, radiológicos y de satisfacción del paciente, al año y dos años de seguimiento.

V - MATERIAL Y MÉTODO

V - MATERIAL Y MÉTODO

5.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Realizamos un estudio prospectivo descriptivo sobre los primeros 50 pacientes con lesiones cartilaginosas de rodilla y 2 años de seguimiento, tratados mediante el implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC), estudiando los datos clínicos, funcionales y radiológicos antes y después de dicho tratamiento.

5.2.- ÁMBITO DEL ESTUDIO:

El presente estudio ha sido desarrollado en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Clínica CEMTRO de Madrid.

La población en estudio ha sido operada en los quirófanos de la Clínica CEMTRO por un mismo equipo quirúrgico.

El procesamiento de las biopsias de cartílago para la obtención del componente celular y su posterior división in vitro para el desarrollo de técnicas de ingeniería celular fue realizado en el laboratorio de cultivos celulares de la Sala Blanca (Imagen 43).



Imagen 43: Imagen de la sala Blanca durante el procesamiento de las biopsias de cartílago

5.3.- OBTENCIÓN DE LA MUESTRA: PACIENTES

La obtención de la muestra fue realizada de manera prospectiva seleccionando los 50 primeros pacientes operados de rodilla con la técnica de implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) que ya cursaran un mínimo de 2 años de evolución.

5.3.1.- Criterios de inclusión:

- Lesiones de cartílago grado III-IV de Outerbridge en la rodilla: cóndilos femorales, patillos tibiales y rótula que cursen con dolor.
- Al menos una lesión y máximo 4 lesiones
- Tamaño de las lesiones mínimo 10 mm y máximo 40 mm
- Pacientes entre 18 y 55 años

5.3.2.- Criterios de exclusión:

- Alteraciones artrósicas
- Mala alineación mecánica de la extremidad (más de 10° de varo/valgo)
- Defectos meniscales
- Pacientes alérgicos a Penicilina y Estreptomina
- Hipersensibilidad a productos de origen bovino.
- Infección activa
- Patología tumoral
- Enfermedades sistémicas como artritis reumatoide o autoinmunes con repercusión musculoesquelética

El diagnóstico y seguimiento se ha realizado mediante Resonancia Magnética (RM) (Imagen 44), por un mismo equipo de especialistas en radiodiagnóstico del sistema musculoesquelético (Imagen 45).



Imagen 44: Resonancia Magnética



Imagen 45: Imagen de RM de lesión condral en zona de carga en cóndilo femoral interno

5.4.- VARIABLES A ESTUDIO

- Datos epidemiológicos: edad, sexo, dominancia, tipo de deporte, antecedentes quirúrgicos, número de cirugías, alergias.
- Datos diagnósticos: diagnóstico de la lesión, prueba de imagen realizada, duración de los síntomas y seguimiento.
- Exploración: dolor, derrame, movilidad, tono muscular y crepitación

- Escala de valoración subjetiva IKDC basal.
- Datos de biopsia en la cirugía artroscópica: lateralidad, localización, número de lesiones, tamaño de las lesiones, tipo de anestesia, tiempo de isquemia, lesión asociada, actuación asociada.
- Clínica previa al implante: dolor, derrame, inestabilidad, movilidad, crepitación.
- Datos del implante: tiempo entre biopsia e Implante, técnica quirúrgica, número de lesiones, tamaño de las lesiones, localización de las lesiones, tipo de anestesia, tiempo de isquemia, lesión asociada, actuación asociada, tipo de fijación del Implante.
- Seguimiento 2 meses post-Implante: Dolor, derrame, inestabilidad, movilidad, crepitación.
- Seguimiento 6 meses pot-Implante: Dolor, derrame, inestabilidad, movilidad, crepitación, pruebas de imagen.
- Seguimiento a 1 año: Dolor, derrame, inestabilidad, movilidad, crepitación, pruebas de imagen.
- Escala de valoración subjetiva IKDC al año de evolución.
- Seguimiento a 2 años: Dolor, derrame, inestabilidad, movilidad, crepitación, pruebas de imagen.
- Escala de valoración subjetiva IKDC a los 2 años de evolución.
- ¿Se volvería a operar otra vez?
- ¿Considera que ha aumentado su actividad física con respecto de antes de la cirugía?

5.5.- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL IMPLANTE DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS DE ALTA DENSIDAD CELULAR (ICC O INSTANT CEMTROCELL)

Una vez elegido el paciente subsidiario de realizar el implante de cartílago atendiendo a los criterios de inclusión previamente descritos, se procedió a realizar una primera cirugía artroscópica para la toma de biopsia del cartílago, se procesó y cultivó la muestra y posteriormente se realizó una segunda cirugía donde se realizó el implante de condrocitos propiamente dicho.

En el quirófano a los pacientes se les suministró una profilaxis antibiótica con Cefazolina 1 gr media hora antes de la cirugía repitiendo la dosis cada 8 horas hasta completar 3 dosis. Se les realizó anestesia intrarraquídea más sedación. Se colocó a los pacientes en la camilla en decúbito supino, y se procedió a realizar la isquemia de la extremidad afecta, asepsia y antisepsia con Clorhexidina y preparación del campo quirúrgico con paños estériles. (Imagen 46)



Imagen 46: Imagen del quirófano durante la preparación de la cirugía

5.5.1.- 1ª Cirugía: artroscopia de rodilla

Esta primera cirugía se realizó para la valoración de la lesión: profundidad, tamaño y localización para la planificación de la accesibilidad, vía artroscópica o abierta, en la futura cirugía del implante (Imagen 47 y 48).

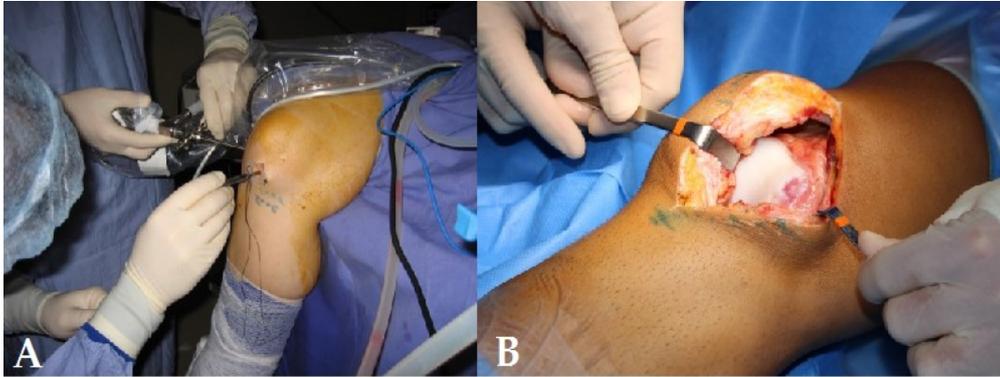


Imagen 47: Imagen intraoperatoria. A- Vía artroscópica. B- Cirugía abierta

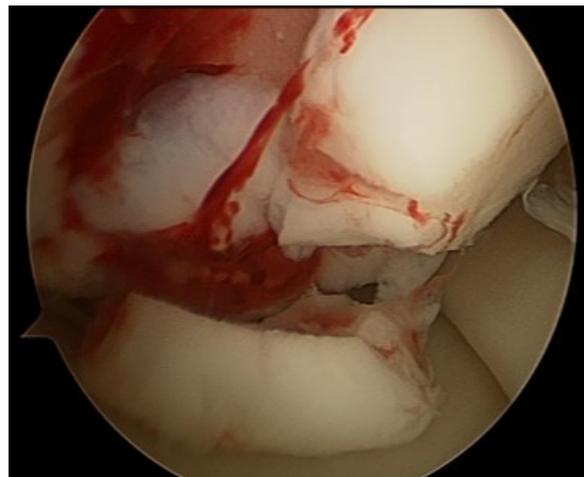


Imagen 48: Imagen artroscópica de lesión condral de espesor total

Así mismo, se exploró el resto de estructuras de la rodilla verificando la integridad de los meniscos y del resto del cartílago articular. (Imagen 49)



Imagen 49: Imagen artroscópica del cartílago articular de la rodilla sin lesiones

Aquellos que fueron entonces subsidiario del implante de cartílago se procedió a la toma de biopsia de cartílago sano, de un tamaño equivalente a 3-4 granos de arroz. La zona dadora fue cartílago articular de una zona de no carga; se recomienda la parte alta del cóndilo femoral interno (Imagen 50).

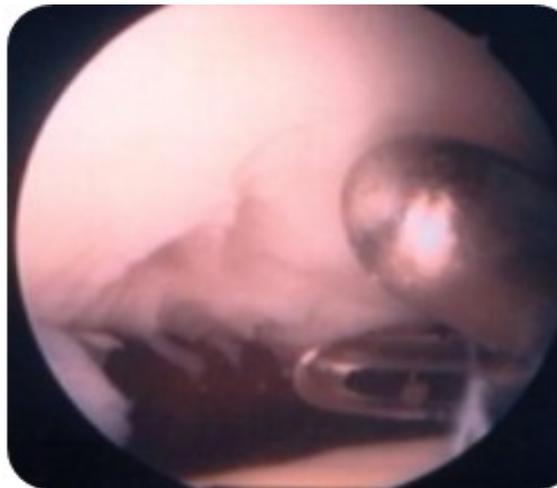


Imagen 50: Imagen artroscópica de la toma de biopsia de cartílago

El cirujano dejó reflejado en el procedimiento quirúrgico el tamaño y forma de la lesión; se recomienda realizar un dibujo básico del mismo, así como reflejar la técnica futura que utilizará para el implante, artroscopia o abierta (Imagen 41).

5.5.2.- Procesamiento y cultivo de la muestra:

Las biopsias se transportaron al laboratorio y fueron procesadas en la Sala Blanca siguiendo las Normas de correcta Fabricación de la Agencia Europea del Medicamento, siguiendo unos estrictos controles de calidad aprobados por las Agencias Reguladoras para asegurar la viabilidad de los cultivos y su esterilidad.

Se procedió al cultivo de las células durante 4-6 semanas, hasta obtener 20-30 millones de condrocitos ($5 \times 10^6 / \text{cm}^2$) (Imagen 51).



Imagen 51: Laboratorio de la Sala Blanca

Descripción del proceso de aislamiento y cultivo en el laboratorio:

La biopsia de cartílago se transfirió a un tubo de 50 ml estéril y se incubó a 37°C en presencia de colagenasa A (1 mg/ml; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Posteriormente, el tubo se centrifugó durante 5 minutos a 1500 rpm (temperatura ambiente), y las células se transfirieron a un frasco de cultivo a una densidad entre 1.000 y 5.000 células por cm² (37°C, 5% CO₂ y 95% de humedad relativa) después se re-suspendió en DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) suplementado con 10% de suero del paciente, L-glutamina, y penicilina-estreptomicina.

El número de células viables se estimó con el azul de tripan en una cámara de Neubauer. Cuando los cultivos alcanzaron el 80% de confluencia, las células fueron separadas con 0,05 ml/cm² de 200 mg/l tripsina EDTA, se sembraron y se cultivaron usando métodos de cultivo celular convencionales. Una alícuota de células se congeló y se almacenó en nitrógeno líquido como una muestra de la seguridad del cultivo. El procedimiento se repitió hasta que se estimó que hubiera suficientes células para el procedimiento quirúrgico. En cada pase se sembró la misma densidad celular (1.000-5.000 células viables/cm²). El número de células obtenidas al final dependió del tamaño de la lesión. Con esta técnica se implantaron 5 millones de condrocitos por cm² de lesión. En todos los casos, se obtuvo un número total final de al menos 40 millones de células. Una vez obtenidas se separaron las células como se describió anteriormente, se re-suspendieron en 50 ml de DMEM, y se mantuvieron a temperatura ambiente hasta el implante.

5.5.3.- 2ª Cirugía: Implante de Condrocitos Autólogos (Imagen 52):



Imagen 52: Visión intraoperatoria del implante de condrocitos autólogos (ICC)

Una vez programada la cirugía, se recibió el cultivo de condrocitos precintados en condiciones estériles, junto con una membrana de colágeno semipermeable, que fue usada como soporte.

Durante la cirugía se realizó desbridamiento de la lesión cartilaginosa evitando estimular el hueso subcondral, los bordes presentaron cartílago sano procurando un corte vertical del mismo y se midió el tamaño y la forma del defecto con regla o calibrador.

Se bordeó la lesión con un rotulador (imagen 47 A) y se dejó la huella del mismo en un fragmento de guante estéril (imagen 47 B). Se recortó el guante o molde y se comprobó la forma y el tamaño. Lo usamos para recortar la réplica de la lesión sobre la membrana de colágeno (Chondro-Gide®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Switzerland), prestando mucha atención a la cara rugosa, que debe ir sobre el hueso subcondral y donde colocamos las células, y la parte lisa de la membrana que queda por fuera de la misma, para evitar errores, sobre todo, al reproducir aquellas lesiones que sean asimétricas. Marcamos, así mismo, con el rotulador la cara del molde que estaba en contacto con el hueso subcondral (cara rugosa de la membrana) manteniendo una disciplina de actuación para evitar errores, ya que, una vez sembrada la membrana es difícil diferenciar visualmente una cara de otra. Por lo tanto, colocamos la membrana con la cara rugosa hacia

arriba y sobre ella colocamos el molde con la marca de la cara rugosa hacia arriba también (Imagen 53 y 54).

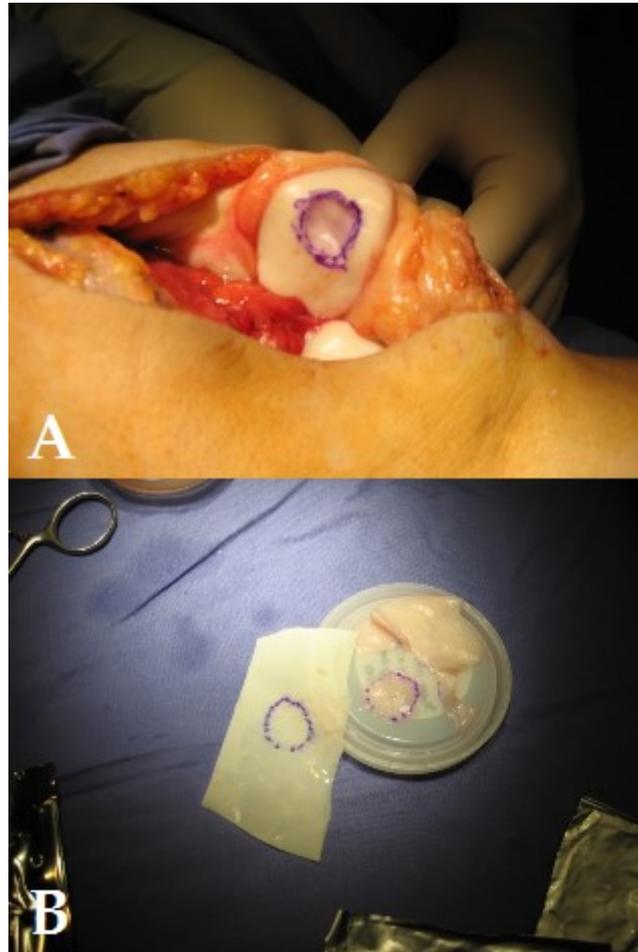


Imagen 53: A- Marcado con rotulador de la lesión condral. B- Huella del mismo en un guante esteril

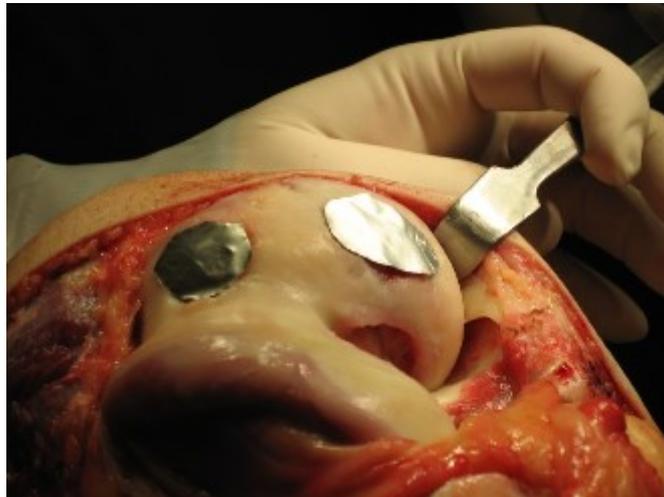


Imagen 54: Toma de medidas de la membrana a implantar, se puede realizar también sobre un papel plata

Una vez recortada la membrana, se dejó sobre el recipiente en el que se encontraba envasada y con pipeta estéril de plástico se sembró sobre ella la totalidad de la suspensión con 20-30 millones de condrocitos, cerramos la tapadera y esperamos 12-14 minutos para su integración y asegurar la difusión celular por toda la membrana (Imagen 55).

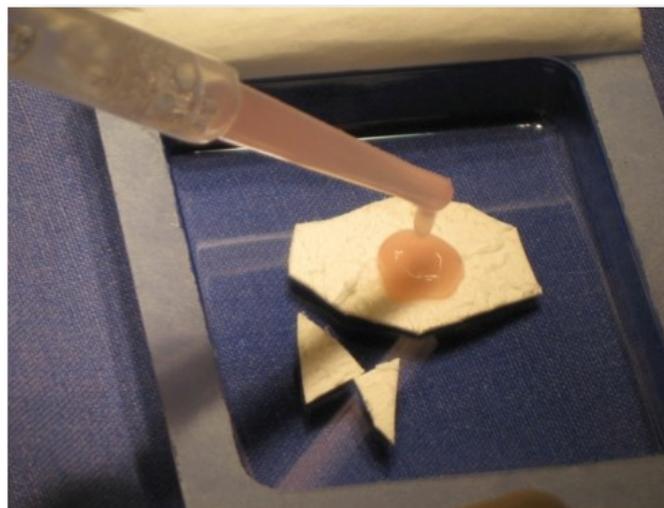


Imagen 55: Membrana recortada con la forma y el tamaño de la lesión en la que está depositado el cultivo de células

Tras este tiempo se procedió a implantar la membrana sembrada de condrocitos sobre la lesión (Imagen 56). Previamente se preparó el lecho (lavar articulación y secar bien), y se suturó mediante puntos sueltos con Vycril 5-0 reabsorbible, preferentemente oscura para facilitar el proceso. Es importante que la membrana tenga el tamaño adecuado a la lesión para que no sobrepase los bordes de la misma lo que podría suponer un mayor riesgo de aflojamiento y deterioro del implante por el roce que sufriría con la movilidad articular.



Imagen 56: Instrumental diseñado por nuestra institución para la realización de implantes de condrocitos autólogos en membrana por vía artroscópica

Tras la sutura se sellaron los bordes con fibrina (Tissucol[®], Baxter, Madrid, Spain) (Imagen 57) y se comprobó intraoperatoriamente la estabilidad del implante (Imagen 58).



Imagen 57: Los bordes del implante se sellan con Tissucol[®]

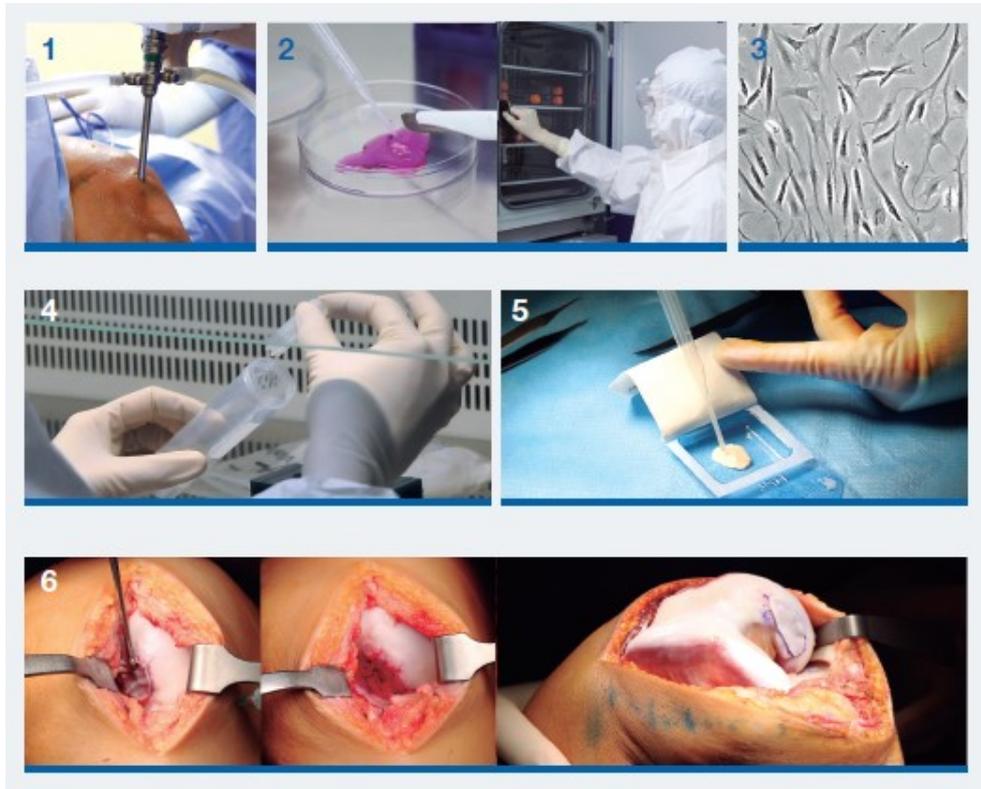


Imagen 58: Imágenes del proceso de cultivo e implante celular. 1. Toma de biopsia de cartílago sano del tamaño de 3-4 granos de arroz. 2. Procesamiento de la muestra. 3. Cultivo celular en la Sala Blanca bajo Normas de Correcta Fabricación. 4. Al cabo de 6 u 8 semanas se obtiene el número de células adecuado para el implante (20-30 millones; dependiendo del tamaño y número de las lesiones). 5.- Imagen intraoperatoria de la siembra de las células en la membrana de colágeno con una densidad de 5 millones de células/cm². 6.- Imagen intraoperatoria del implante de la membrana con las células y sutura de la misma

5.6.- POSTOPERATORIO:

El protocolo postoperatorio desarrollado tras el implante de cartílago de rodilla fue el siguiente, según la localización:

5.6.1.- Rótula y Tróclea femoral:

1^a semana: Se inmoviliza, durante la primera semana, la extremidad operada con una férula no articulada inguinomaleolar posterior para favorecer el reposo articular y como medida antiálgica.

2-4ª semanas: Se retira la inmovilización y se comienza con movilidad libre con o sin fisioterapia según movilidad inicial del paciente, y sin cargar peso.

1 mes: Alrededor del mes de operado se permite al paciente la carga parcial de peso con ayuda de muletas hasta los 2 meses y manteniendo una rodillera en extensión.

2-3 meses: A partir del 2º mes se retira la rodillera manteniendo el apoyo parcial con muletas. La Rehabilitación sigue encaminada a ganar movilidad, termoterapia antiálgica, masaje de drenaje y ejercicios sin peso.

A los 3 meses: Este es el momento para ir dejando las muletas y comenzar con carga total de la extremidad afecta. Se continua con la rehabilitación y se inicia ejercicios en piscina como andar en el agua, de puntillas y talones y ejercicios de movilidad de rodilla.

A los 4-6 meses: Se comienza a potenciar musculatura con bicicleta estática empezando con el sillín alto y la resistencia baja. Se sigue con los ejercicios en piscina y nadar.

A los 6 meses: potenciar rodilla con pesos y control de RM

A los 10 meses: se permite el inicio de carrera de manera progresiva, inicio de trote según tolerancia y elíptica.

A los 10-12 meses: continuar con carrera y readaptación a la actividad deportiva

A los 12 meses: Se realiza control de la evolución mediante RM y se permite el alta deportiva.

A los 2 años: Se recomienda una RM y una revisión clínica para valorar el alta definitiva.

5.6.2.- Cóndilos femorales:

1 semana: Se recomienda la inmovilización con férula inguinomaleolar no articulada para favorecer la reabsorción de la inflamación y como medida antiálgica.

2-8 semanas: Se empieza a trabajar la movilidad libre con o sin fisioterapia según movilidad inicial del paciente y sin apoyo.

2-3 meses: Se permite el inicio de carga con apoyo parcial de la extremidad afectada con muletas y sin rodillera. Se comienza con rehabilitación encaminada a ganar movilidad, termoterapia antiálgica, masaje de drenaje y ejercicio sin pesos.

3 meses: el paciente progresivamente va dejando las muletas, continúa con rehabilitación y comienza los ejercicios en piscina como andar por el agua, de puntillas y talones y ejercicios de movilidad de rodilla.

4 meses: Se comienza con potenciación muscular con bicicleta estática empezando con sillín alto y resistencia baja. Continuar con ejercicios en piscina y nadar.

6-8 meses: potenciar rodilla con pesos y RM de control a los 6 meses.

10-12 meses: Se comienza de manera progresiva y según tolerancia con la carrera y con la readaptación a la actividad deportiva.

12 meses: Se recomienda solicitar una RM de control y el paciente estaría preparado para el alta deportiva.

A los 2 años: Se recomienda una revisión clínica con RM de control y se valora el alta definitiva.

El siguiente esquema resume el implante de cartílago ICC en todos sus pasos (Figura 12).

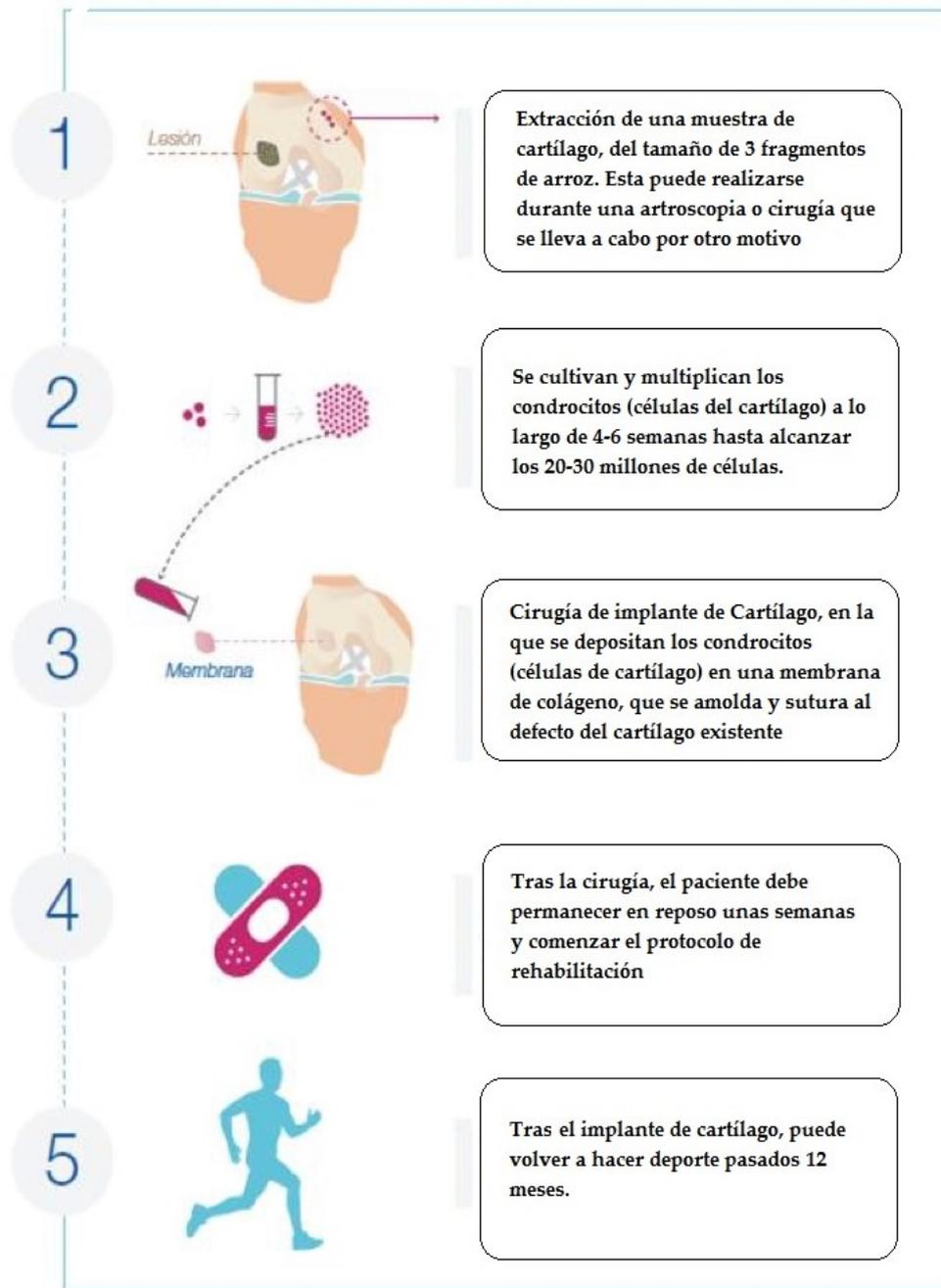


Figura 12: Esquema del tratamiento del implante de condrocitos

5.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron recogidos en una base de datos Excel[®] y se analizaron utilizando el programa IBM SPSS Statistics versión 22.0.0. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y/o la mediana como medida de tendencia central. En estas variables, la dispersión se expresó mediante la desviación típica y/o el máximo y mínimo. La normalidad de las variables cuantitativas se estudió mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. La comparación de la distribución de las variables cuantitativas en los distintos periodos de seguimiento se realizó mediante el análisis bidimensional de Friedman de varianza por rangos para muestras relacionadas. Las comparaciones por parejas se realizaron utilizando la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Las variables cualitativas se expresaron mediante cuentas y porcentajes. La evolución de las variables cualitativas a lo largo del periodo de seguimiento se estudió mediante tablas de contingencia, cuyo significado estadístico se estimó utilizando la prueba de la χ^2 de Pearson. La igualdad de las distribuciones de porcentajes en cada uno de los momentos se contrastó mediante la prueba Q de Cochran para muestras relacionadas, en el caso de variables dicotómicas o mediante el análisis bidimensional de Friedman de varianza por rangos para muestras relacionadas, en el caso de variables con más de dos categorías. Puesto que el estudio se realizó con los primeros 50 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión previamente detallados, no se realizó una estimación del tamaño muestral. En su lugar se realizó una estimación a posteriori de la potencia de los contrastes utilizando el programa G*Power 3.1.9.2. Todos los contrastes de hipótesis realizados fueron bilaterales, tomándose un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

5.8.- CASO CLÍNICO DE ICC:

Se presenta el caso de un paciente varón de 21 años de edad.

Jugador habitual de baloncesto y paddel.

El paciente acudió a consulta por dolor en la rodilla derecha tras recepcionar un salto mientras jugaba al baloncesto.

Sufrió mecanismo de varo forzado de la rodilla afectada y sintió un chasquido en la rodilla que no le permitió seguir jugando el partido.

En la exploración física se observó la rodilla derecha en flexo, no derrame, dolor en ambos compartimentos femorotibiales, sobre todo en compartimento posteroexterno.

La RM mostró una rotura proximal del ligamento cruzado anterior, fracturas condrales en cóndilo femoral externo, cóndilo femoral interno y en platillo tibial externo, con fragmentos libres en grasa infrapatelar, con lesión de la cápsula posteroexterna y desinserción del cuerno posterior del menisco interno. (Imagen 59)



Imagen 59: Imagen de RM de rodilla. A: Proyección coronal: Lesiones condrales en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital: lesión condral en CFI. C: Proyección sagital: Rotura del LCA. D: Proyección sagital lesión condral de CFE

Se realizó la cirugía artroscópica de la rodilla a los 3 días observando:

- Hemartros
- Hiato poplíteo: Varios cuerpos libres, fragmentos de cartílago, que se extraen (Imagen 60)
- Fondo y rótula: cuerpos libres



Imagen 60: Imagen intraoperatoria de los cuerpos libres procedentes de fragmentos de cartílago extraído de la rodilla durante la cirugía artroscópica

- Compartimento interno: Lesión condral de 3 x 3 cm en cóndilo femoral interno (Imagen 61). Lesión del cuerno posterior del menisco interno en zona roja.

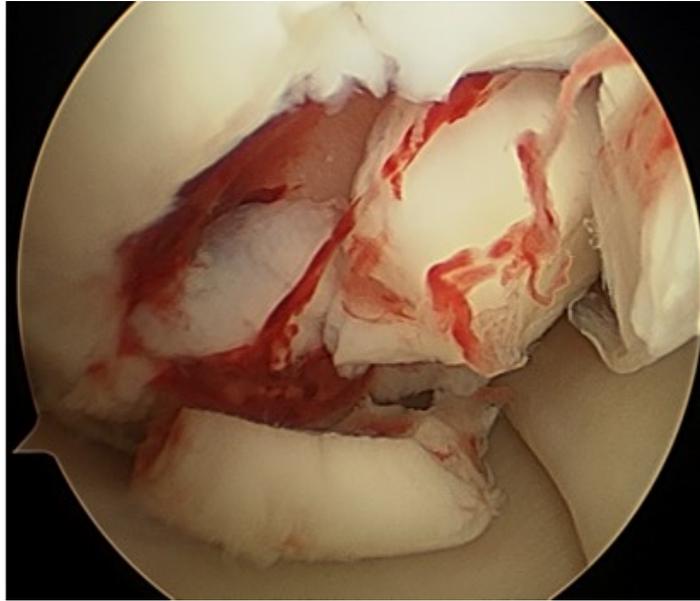


Imagen 61: Imagen artroscópica intraoperatoria de la lesión condral del CFI

- Zona intercondilea: Rotura del ligamento cruzado anterior (Imagen 62). Se realiza plastia con tendones isquiotibiales.

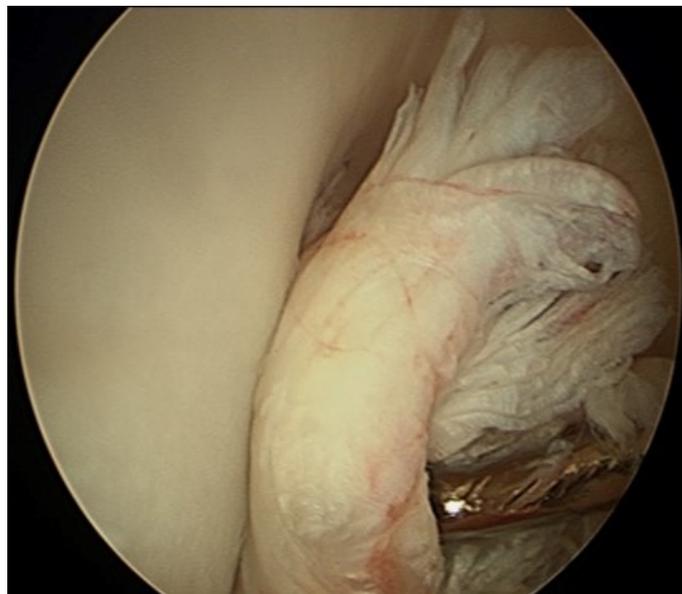


Imagen 62: Imagen artroscópica intraoperatoria de la rotura completa de LCA

- Compartimento externo: Lesión condral de 1,5 x 2 cm en cóndilo femoral externo (imagen 63). Menisco externo con rotura del cuerno posterior que se procede a regularizar.

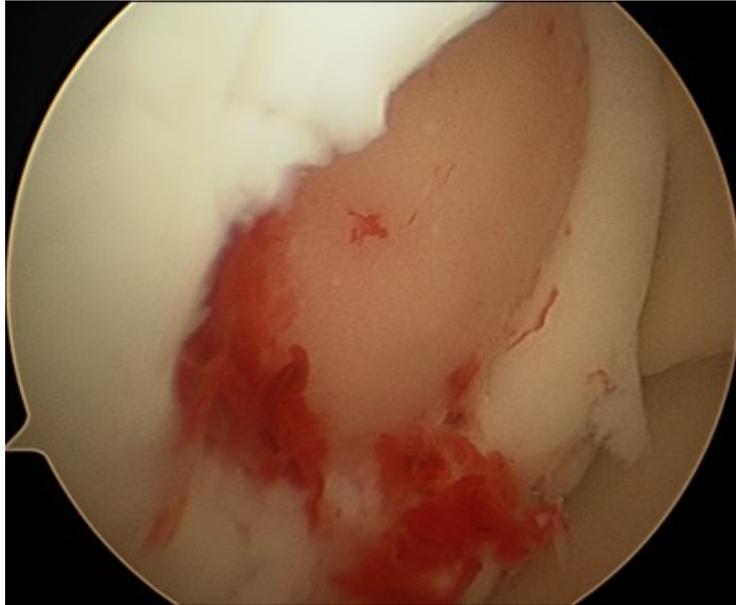


Imagen 63: Visión artroscópica intraoperatoria de la lesión condral del CFE

El paciente se recuperó favorablemente y a los 2 meses fue intervenido de las lesiones condrales de cóndilo femoral interno y externo con implante de condrocitos autólogo de alta densidad celular (ICC) por cirugía abierta (Imagen 64 ,65, 66 y 67). Con un control radiológico satisfactorio (Imagen 68)



Imagen 64: Cirugía abierta parapatelar para realizar el implante del ICC



Imagen 65: Visión intraoperatoria de las lesiones condrales en ambos cóndilos femorales, una vez curetadas y marcados sus bordes con rotuladores

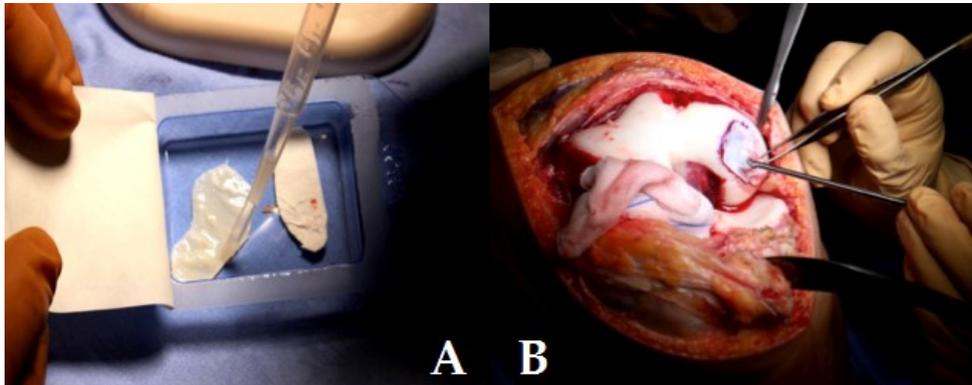


Imagen 66: A: membrana recortada con el tamaño y la forma de la lesión en el momento en que se depositan las células intraoperatoriamente. B: Imagen intraoperatoria comprobando el molde de la membrana con la lesión



Imagen 67: Visión intraoperatoria suturando la membrana del implante a los bordes de la lesión cartilaginosa en ambos cóndilos



Imagen 68: Proyecciones de radiografía simple anteroposterior y lateral respectivamente de la rodilla tras el ICC

Comenzó la rehabilitación, manteniendo descarga de la extremidad afectada durante 8 semanas.

A los 6 meses de evolución presentó movilidad completa, estable, no derrame, leve dolor a los 30° de flexión en cara interna, hipotrofia del cuádriceps.

RM a los 6 meses: se observó integridad del neoligamento. Discreta irregularidad de señal en ambos cóndilo femorales en la superficie de carga con incipientes signos de edema subcondral (Imagen 69).

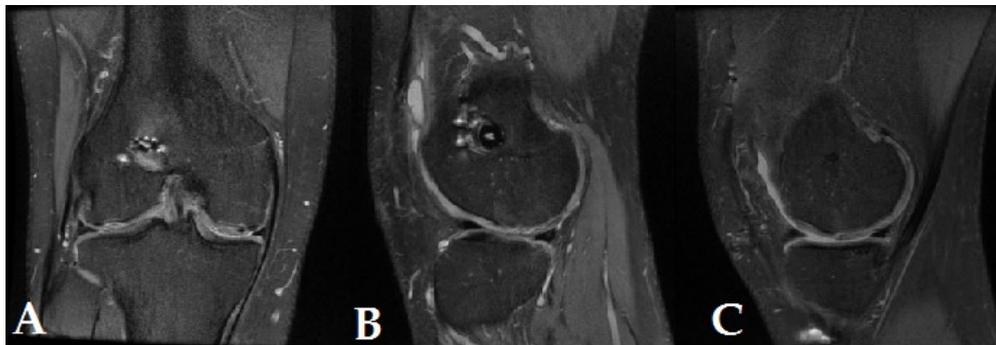


Imagen 69: RM a los 6 meses tras el ICC. A: Proyección coronal, imagen del implante en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital, imagen del implante en CFE. C: Proyección sagital, imagen del implante en CFI

Al año de evolución presentó movilidad completa, sin derrame articular y estable, clínicamente asintomático.

RM 12 meses: Alteración de la señal del cartílago en zona de carga de ambos cóndilos femorales, sin signos de complicación (Imagen 70).

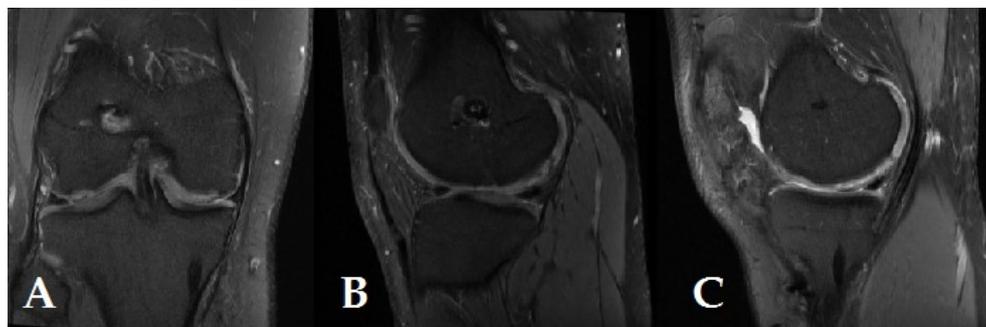


Imagen 70: RM a los 12 meses tras el ICC. A: Proyección coronal, imagen del implante en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital, imagen del implante en CFE. C: Proyección sagital, imagen del implante en CFI

A los 24 meses del implante el paciente realizaba actividad deportiva clínicamente asintomático.

RM a los 24 meses: Integridad de los implantes de condrocitos en ambos cóndilos femorales, con altura conservada e integridad de los mismos, existiendo un mínimo edema óseo subcondral en cóndilo femoral externo en la zona de carga (Imagen 71).

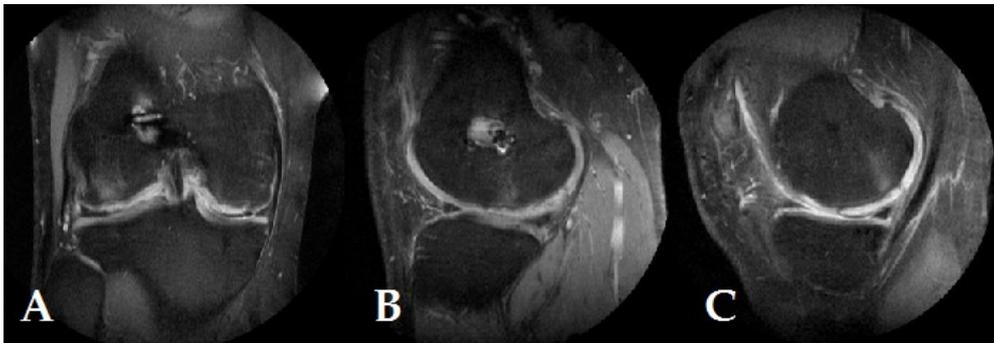


Imagen 71: RM a los 24 meses tras el ICC. A: Proyección coronal, imagen del implante en ambos cóndilos femorales. B: Proyección sagital, imagen del implante en CFE. C: Proyección sagital, imagen del implante en CFI

VI - RESULTADOS

VI - RESULTADOS

6.1.- VALORACIÓN DEMOGRÁFICA

Se trata de un estudio prospectivo de 50 pacientes: 35 hombres y 15 mujeres, con una mediana de edad de 35 años (rango: 18-49 años) (Figura 13 y 14).

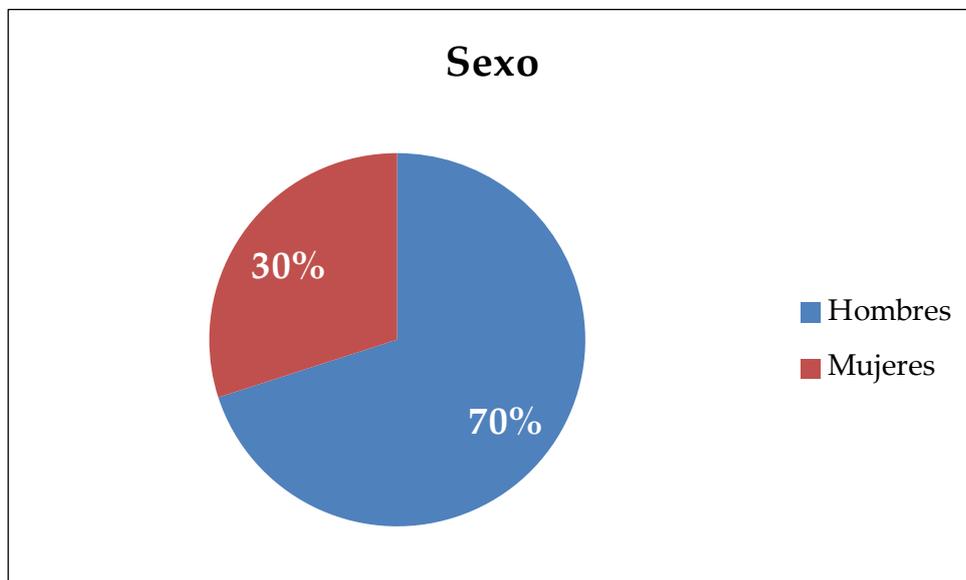


Figura 13: Proporción de hombres y mujeres del estudio

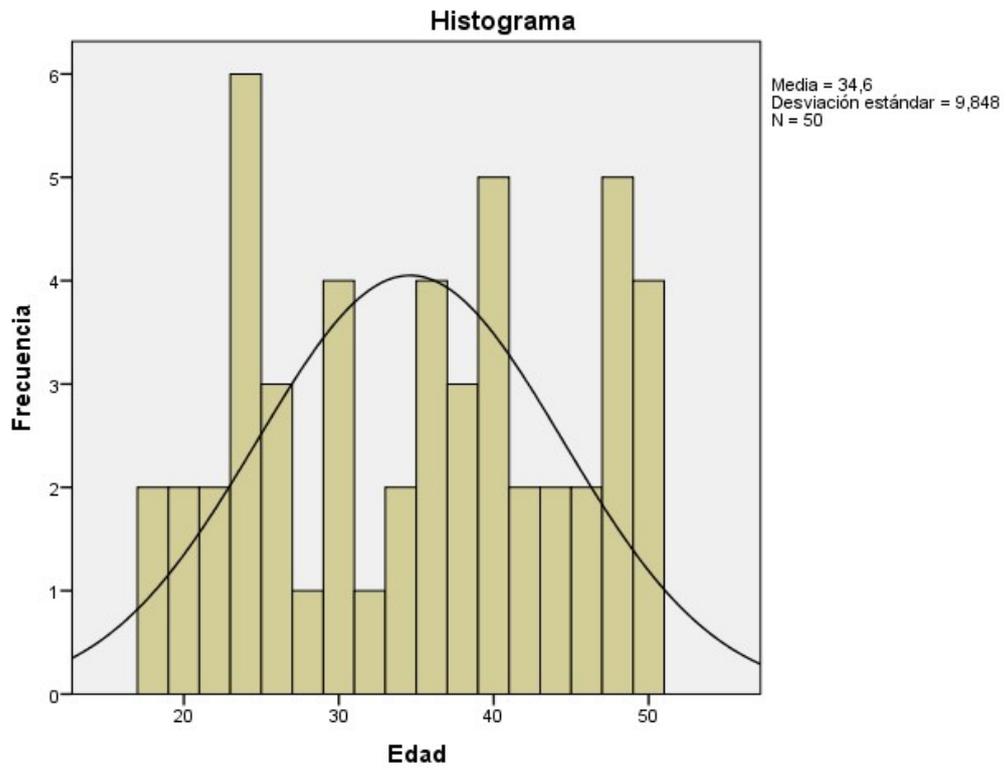


Figura 14: Histograma de edad de los pacientes

Todos los pacientes presentaban dolor en una rodilla siendo la derecha la rodilla afectada en un 54%, la izquierda en un 46% y un caso de bilateralidad (necrosis avascular en ambas rodillas, con afectación del CFE en una y del CFI en la otra, secundaria a tratamiento sistémico con corticoides)(Figura 15).

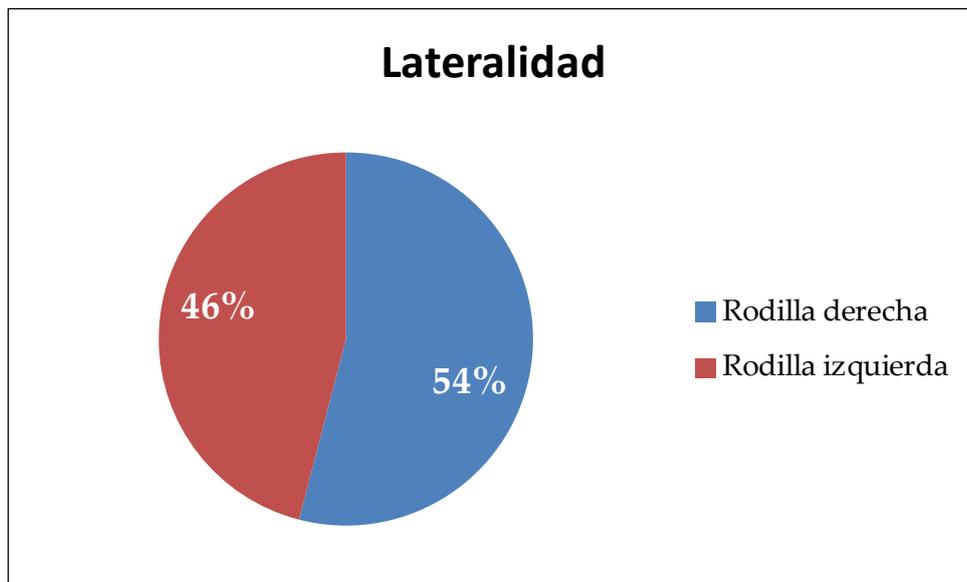


Figura 15: Lateralidad de rodilla

Treinta y nueve pacientes realizaban deporte de manera habitual pero no profesional, 8 pacientes no realizaban ningún deporte y 1 paciente realizaba deporte de manera profesional (artes marciales, que siguió practicando tras el implante de condrocitos). En 2 pacientes este dato no fue recogido (Figura 16).

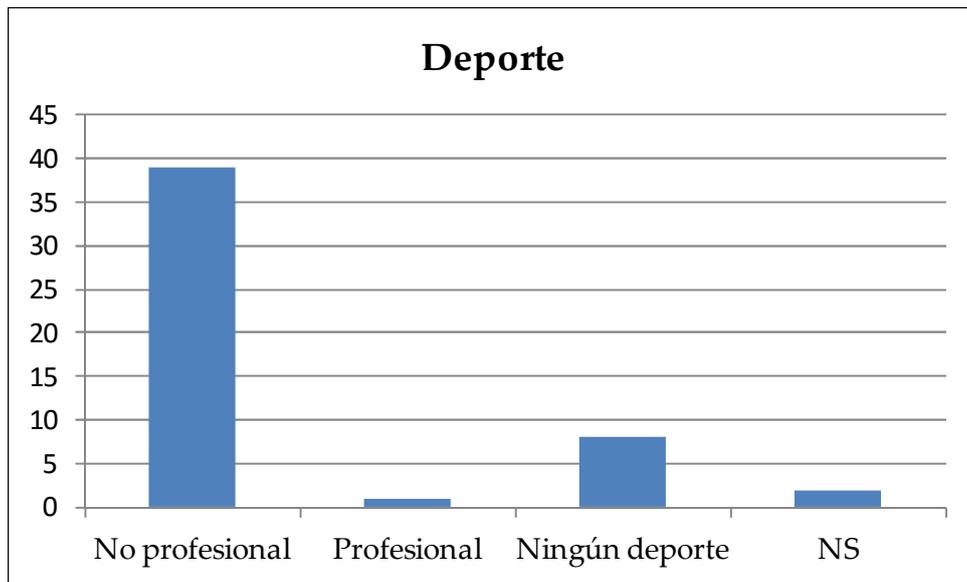


Figura 16: Gráfica de barras que refleja el tipo de deporte que realizaban los pacientes de la muestra: deporte profesional, no profesional o ningún deporte

6.2.- VALORACIÓN DE LAS LESIONES

El diagnóstico se realizó mediante resonancia magnética (RM) en todos los casos, presentando lesiones condrales en un 66%, osteocondrales en un 20% y lesiones tipo osteocondritis disecante en un 14% (figura 17).

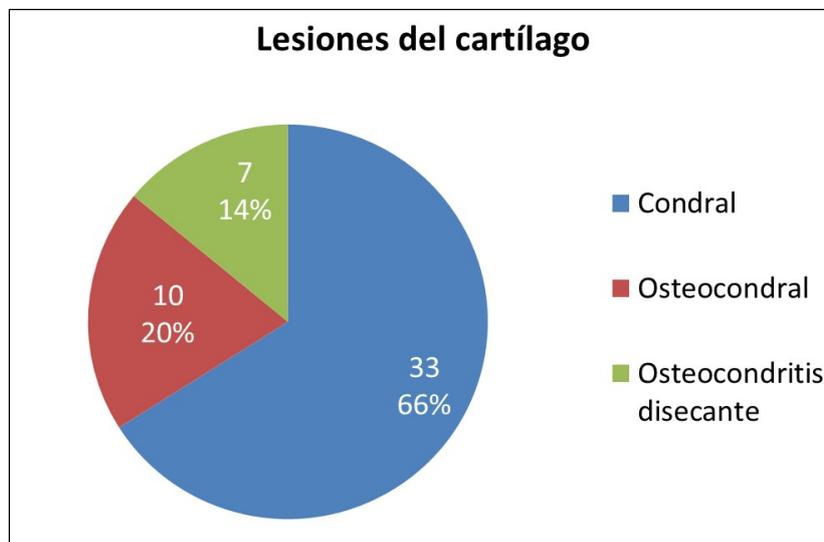


Figura 17: Tipos de lesiones del cartílago que presentaban los pacientes del estudio

Treinta y seis pacientes (72%) presentaban cirugías previas al implante de cartílago en la rodilla afectada, de los cuales a 23 pacientes se les había realizado 1 cirugía previa, 6 pacientes presentaban 2 cirugías previas, 5 pacientes 3 cirugías previas, 1 paciente 4 cirugías previas y 1 paciente 5 cirugías previas (mediana de número de cirugías previas: 1; rango: 0-5) (Figura 18).

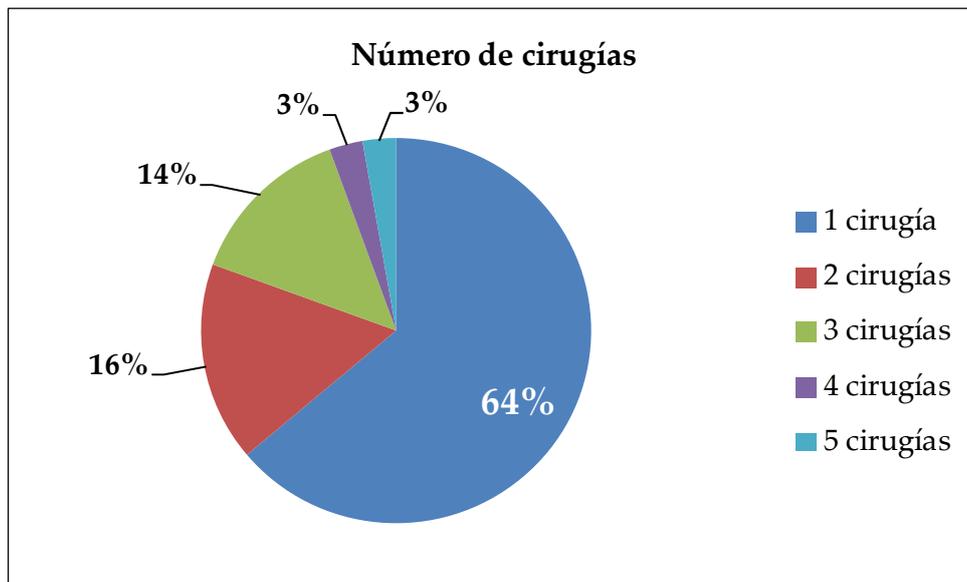


Figura 18: Número de cirugías previas al implante de condrocitos ICC

En 22 de los 36 pacientes con cirugías previas (44%), estas cirugías fueron debidas a problemas del cartílago, siendo las técnicas de estimulación de la médula ósea (perforaciones/microfacturas) las más frecuentes (Tabla 6). Los otros tipos de cirugías previas practicadas en estos pacientes por problemas distintos a las lesiones de cartílago comprendían: lavado articular artroscópico, artrolisis artroscópica por adherencias, retirada de material de osteosíntesis, medialización de la rótula, sección del alerón externo rotuliano, ligamentoplastia del cruzado anterior, sutura meniscal, meniscectomía parcial y drenaje y/o exéresis de quiste parameniscal.

Tabla 6: Tratamientos previos al implante de cartílago en los 22 pacientes con problemas de cartílago articular

TIPO DE CIRUGÍAS PREVIAS DE LESIONES DE CARTÍLAGO	NÚMERO DE PACIENTES N-22
PERFORACIONES / MICROFRACTURAS	11 (50.0%)
EXTRACCIÓN DE CUERPO LIBRE	4 (18.2%)
MOSAICOPLASTIA	3 (13.6%)
MOSAICOPLASTIA MÁS FACTORES DE CRECIMIENTO	2 (9.2%)
MOSAICOPLASTIA MÁS PERFORACIONES/MICROFRACTURAS	1 (4.5%)
IMPLANTACIÓN DE CÉLULAS MADRE	1 (4.5%)

Hubo gran variabilidad en cuanto a la duración de los síntomas desde el comienzo de los mismos hasta la primera cirugía de biopsia de cartílago. Hubo pacientes con más de 10 años de evolución, que habían sufrido varias cirugías previas por problemas de cartílago. Del mismo modo, se registró el caso de un paciente de 18 años, que jugando al pádel presentó una lesión aguda del cartílago de la rótula, que le provocó un bloqueo articular por lo que precisó cirugía al día siguiente. Por eso nos encontramos con una mediana de 72 semanas (rango: 1-1456 semanas).

El tiempo transcurrido desde la primera cirugía de la toma de biopsia hasta el implante condrocitos de alta densidad celular presenta una mediana de 6,43 semanas (rango: 6 - 35 semanas), de tal manera que hubo 23 pacientes a los que el implante se les realizó entre las 8 y 24 semanas después de la biopsia, 21 pacientes esperaron menos de 8 semanas desde la biopsia y en 6 pacientes el tiempo transcurrido entre la biopsia de cartílago y la cirugía del implante fue de más de 24 semanas. (Figura 19)

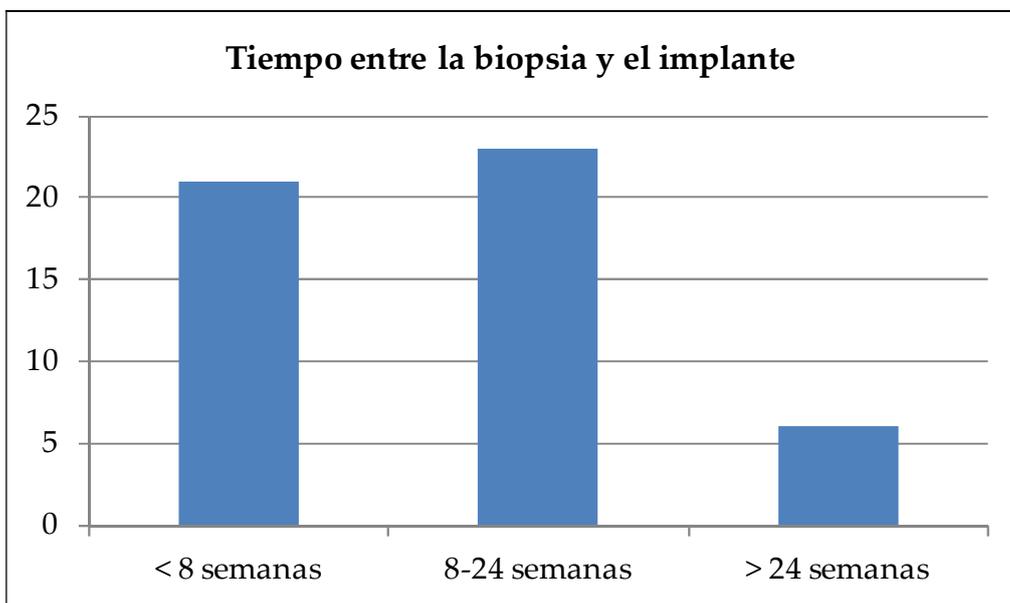


Figura 19: Histograma del tiempo transcurrido en semanas desde la toma de biopsia de cartílago hasta el implante de condrocitos ICC

A 34 pacientes (68%) se les realizó el implante de condrocitos (ICC) en una única lesión, a 12 pacientes (24%) se les realizó el implante de ICC en 2 lesiones, a 3 pacientes (6%) se les realizó en 3 lesiones y a 1 paciente (2%) se le realizó el implante de ICC en 4 lesiones, en el mismo acto quirúrgico (CFE, CFI, tróclea y rótula). Éste último paciente fue una mujer de 46 años que a los 2 años tras la intervención realizaba 40 km en bicicleta (Figura 20).

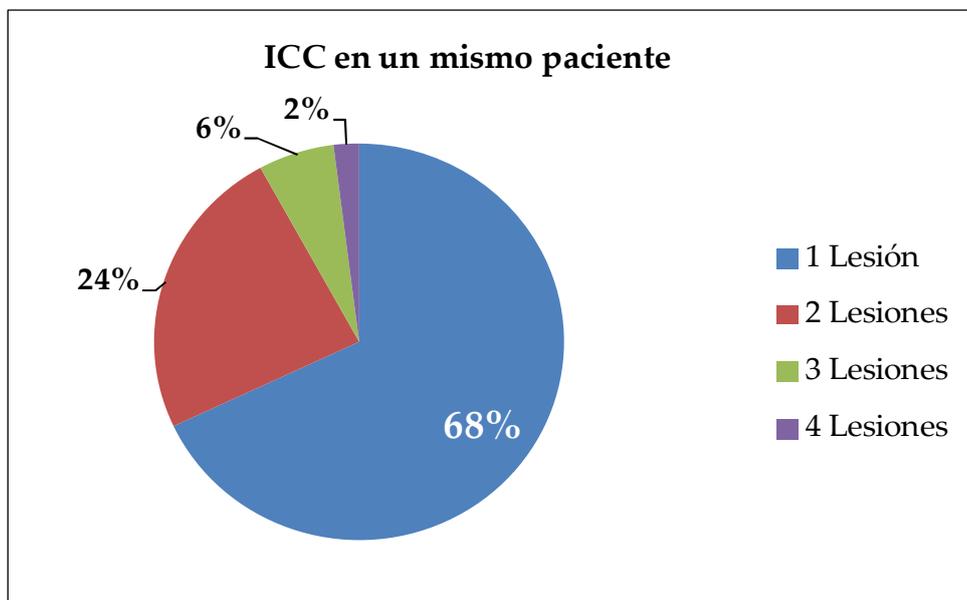


Figura 20: Porcentaje de pacientes operados de implante de condrocitos autólogos de alta densidad (ICC) de 1, 2, 3 y 4 lesiones en el mismo acto quirúrgico

Las lesiones se encontraron localizadas con mayor frecuencia en cóndilo femoral interno (23 pacientes), seguido de la rótula (19 pacientes), cóndilo femoral externo (16 pacientes) y tróclea femoral (10 pacientes), existiendo combinaciones entre varias de ellas según se refleja en la siguiente tabla (Figura 21) (Tabla 7).

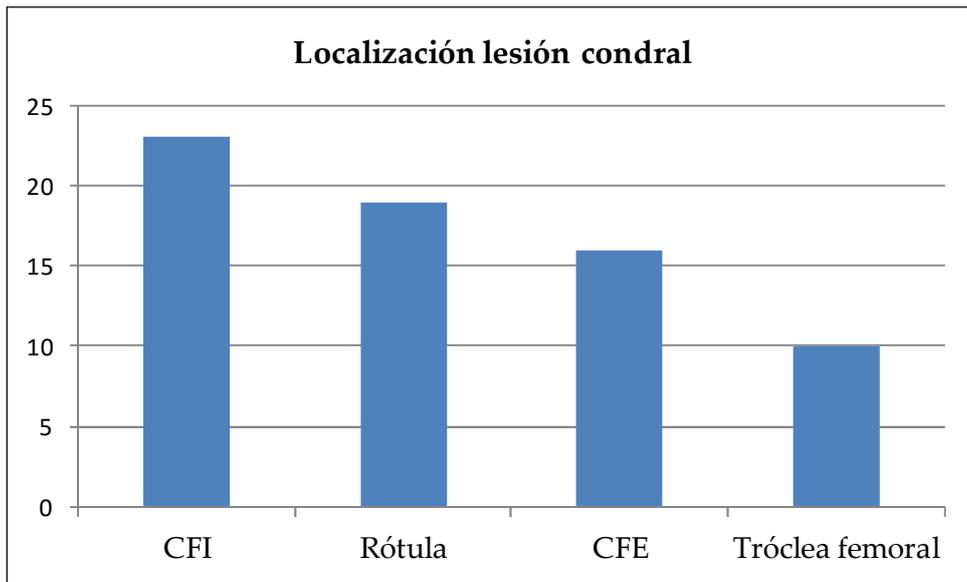


Figura 21: Histograma de localización de las lesiones en el cartílago

Tabla 7: Número de lesiones tratadas con implantes de ICC y su distribución anatómica

1 LESION (N = 34)	Nº Pacientes				
CFI	15 (44.1%)				
CFE	9 (26.5%)				
Rótula	8 (23.5%)				
Tróclea	2 (5.9%)				
Superficie Media (cm²) ± SD		3.7 ± 2.1			
2 LESIONES (N = 12)	Nº Pacientes				
Tróclea + Rótula	5 (41.8%)				
CFE + Rótula	2 (16.7%)				
CFI + CFE	1 (8.3%)				
CFI + Trochlea	1 (8.3%)				
CFI + PT	1 (8.3%)				
CFI + Rótula	1 (8.3%)				
CFE + Tróclea	1 (8.3%)				
		1ª lesión	2ª lesión		
Superficie Media (cm²) ± SD		6.6 ± 3.0	2.1 ± 1.6		
3 LESIONES (N = 3)	Nº Pacientes				
CFE + Tróclea + Rótula	2 (66.7%)				
CFI + Tróclea + Rótula	1 (33.3%)				
		1ª lesión	2ª lesión	3ª lesión	
Superficie Media (cm²) ± SD		3.6 ± 3.8	2.2 ± 1.6	1.0 ± 0.2	
4 LESIONES (N = 1)	Nº Pacientes				
CFI + CFE + Tróclea + Rótula	1 (100.0%)				
		1ª lesión	2ª lesión	3ª lesión	4ª lesión
Superficie (cm²)		7.0	5.8	5.4	4.0

CFI: cóndilo femoral interno; CFE: cóndilo femoral externo; PT: platillo tibial

La superficie de la lesión mayor de las descritas presentó una mediana de 362 mm² (rango: 64-1050 mm²), la segunda lesión de mayor área presentó una superficie con una mediana de 175 mm² (rango: 25-800 mm²), la tercera lesión en aquellos casos que la presentaron tuvo una superficie con una mediana de 110 mm² (rango: 80-700 mm²), y una cuarta lesión en un paciente con una superficie de 575 mm².

6.3.- VALORACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todos los pacientes fueron operados con anestesia raquídea más sedación tanto en la primera cirugía de la toma de biopsia como en la segunda cirugía del implante de condrocitos ICC, y en ambas, el tiempo quirúrgico fue menor de 2 horas de isquemia. En esta primera cirugía, que se realizó mediante técnicas artroscópicas, se hizo a su vez un estudio de la extensión de las lesiones de cartílago y se evaluó la accesibilidad para el posterior abordaje para el implante de condrocitos. La imagen 72 muestra la primera cirugía artroscópica de toma de biopsia en uno de los pacientes del estudio.

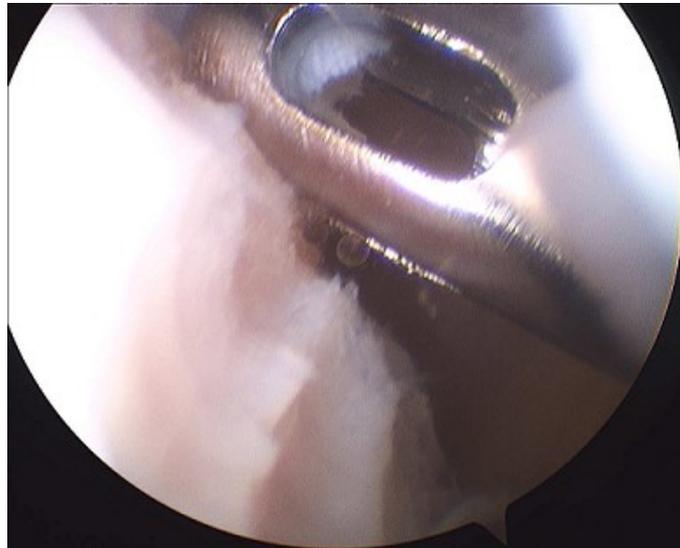


Imagen 72: Imagen artroscópica de la toma de biopsia de cartílago de la tróclea femoral del CFI

En cuanto a la técnica quirúrgica empleada en la cirugía del implante, ésta dependió de la accesibilidad a la lesión. Así, en 2 pacientes (4%), que presentaron la lesión condral en la zona de carga del CFE y en la tróclea femoral respectivamente, el implante ICC se realizó mediante cirugía artroscópica. En 14 pacientes (28%), se realizó la técnica de mini-open (incisión longitudinal pararrotuliana medial de 4-5 cm) y en la mayoría de los pacientes, 34 (68%), en los que existía un difícil acceso a la lesión o lesiones asociadas, fue necesario realizar una cirugía abierta que consistió en una artrotomía anterior (Imagen 73 y 74)(Figura 22).

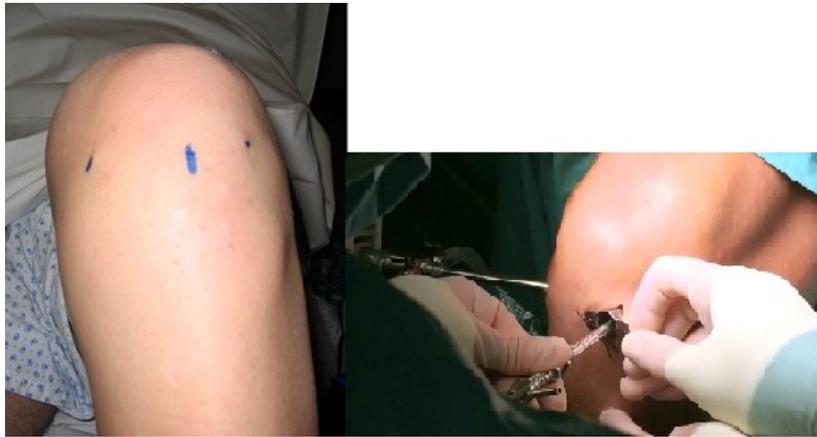


Imagen 73: Vía artroscópica



Imagen 74: Vía abierta (artrotomía anterior)

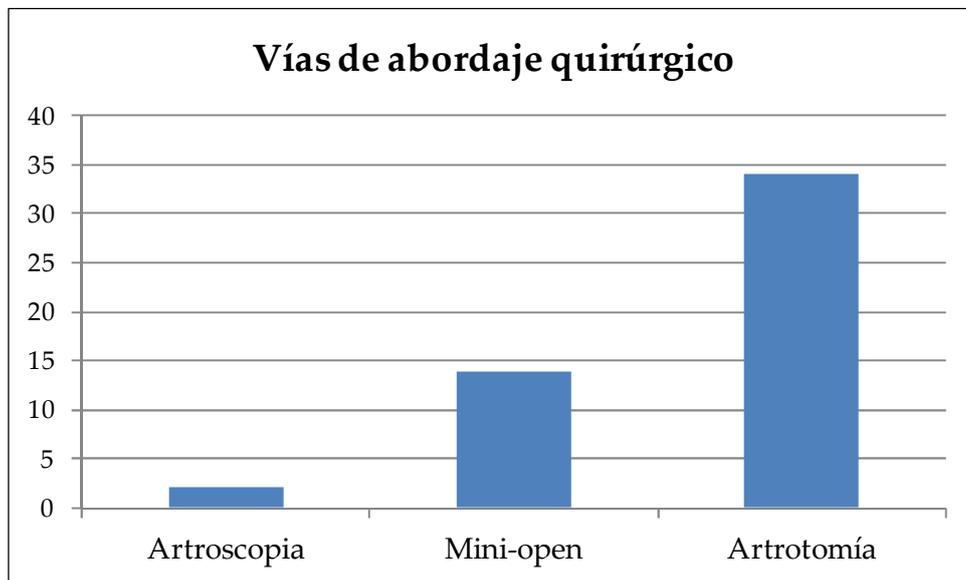


Figura 22: Vías de abordaje quirúrgico empleadas en las cirugías de implante de ICC

El implante de condrocitos se fijó en la superficie lesionada con puntos sueltos en 39 pacientes (78%) y con grapa intraósea en 11 pacientes (22%). Todos los implantes se reforzaron con Tissucol® (sellador de fibrina del laboratorio Baxter), y en 2 pacientes (4%) se precisó injerto de hueso. Los 2 pacientes que precisaron injerto óseo presentaban lesiones de osteocondritis disecante inestables en CFE y CFI, respectivamente, con antecedente de perforaciones en cirugías previas.

6.4.- VALORACIÓN DEL DOLOR:

Todos los pacientes presentaban dolor en el momento previo a la cirugía, disminuyendo el dolor progresivamente en las siguientes visitas. A los 6 meses tras la cirugía del implante de condrocitos ICC presentaron dolor 18 pacientes (36%), a los 12 meses de evolución continuaban con dolor 17 pacientes (35%), disminuyendo esta cifra a los 24 meses de seguimiento en 11 pacientes (24%) con dolor. Siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$; Prueba de la χ^2 de Pearson) (Figura 23) (Tabla 8). De los 11 pacientes que presentaron dolor en el seguimiento a los 2 años, 7 reconocieron que el dolor, aunque presente, era menor que antes de la cirugía del implante de condrocitos y ante la pregunta de si se volverían a operar del implante de nuevo contestaron de manera afirmativa

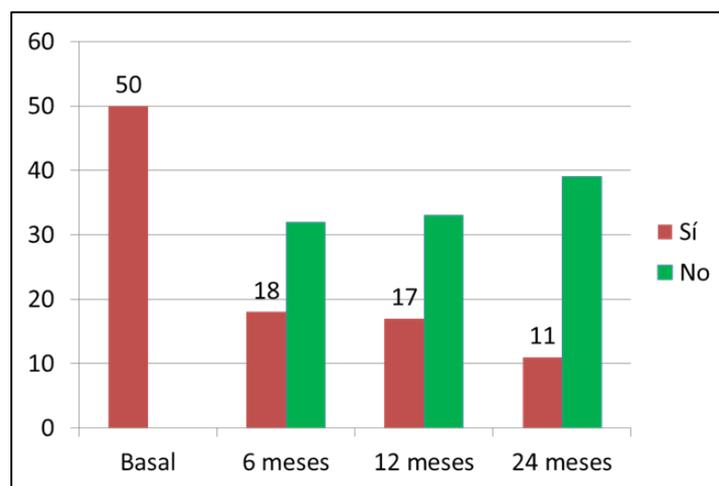


Figura 23: Evolución del dolor. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes con dolor a lo largo del seguimiento ($p < 0,001$ Prueba Q de Cochran)

6.5.- VALORACIÓN DEL DERRAME ARTICULAR:

El derrame articular en el momento de la cirugía del implante de ICC estuvo presente en 8 pacientes (16%), desaparición en 6 de estos a los 6 meses de la cirugía, manteniéndose presente en 2 pacientes (4%) en los controles de los 6 meses, 12 meses y 24 meses de evolución ($p=0.0040$: Prueba de la χ^2 de Pearson). Uno de estos 2 pacientes con derrame presentaba 5 cirugías en total, y el otro 4 cirugías y un doble implante de ICC en rótula y tróclea (Figura 24)(Tabla 8).

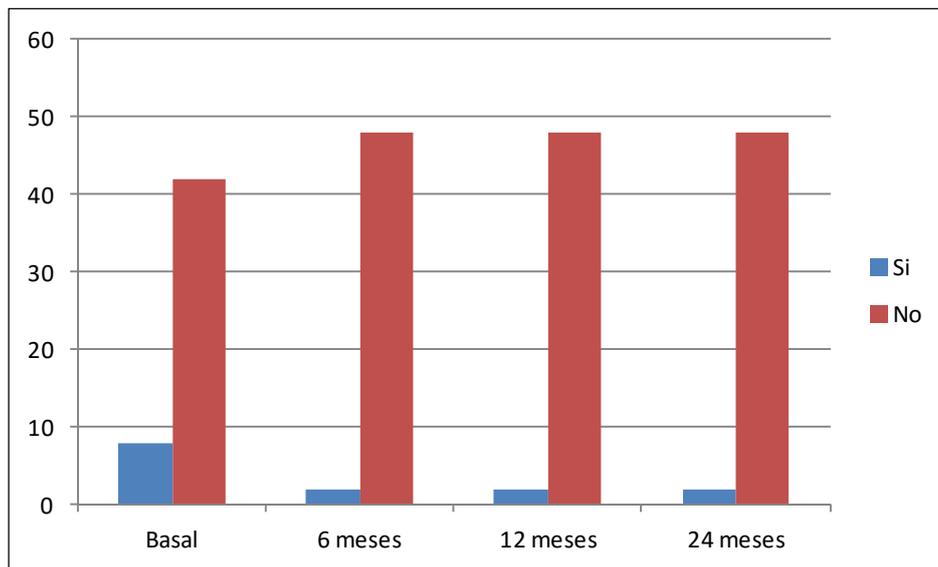


Figura 24: Evolución del derrame. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes con derrame a lo largo del seguimiento ($p<0,05$ Prueba Q de Cochran)

6.6.- VALORACIÓN DE LA MOVILIDAD DE LA RODILLA:

Con respecto a la movilidad, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la extensión de rodilla, si bien, todos los pacientes presentaron extensión completa a los 24 meses de seguimiento ($p=0.112$; Prueba de la χ^2 de Pearson). En el caso de la flexión de rodilla sí hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.013$; Prueba de la χ^2 de Pearson) presentando aumento progresivo del rango de flexión en cada uno de los controles evolutivos.

La movilidad de la rodilla en la exploración inicial antes de la cirugía del implante de condrocitos ICC fue de flexoextensión completa en 34 pacientes (68%), la evolución a los 6 y 12 meses tras la cirugía del implante de ICC fue de movilidad completa en 33 y 35 pacientes respectivamente, si bien, a los 24 meses de seguimiento 42 pacientes (84%) habían logrado la movilidad de flexoextensión completa. Cuatro pacientes aunque no presentaron flexión completa tuvieron una flexión mayor de 100°, 2 de los cuales ya presentaban limitación de la misma antes del implante del ICC (Figura 25 y 26)(Tabla 8).

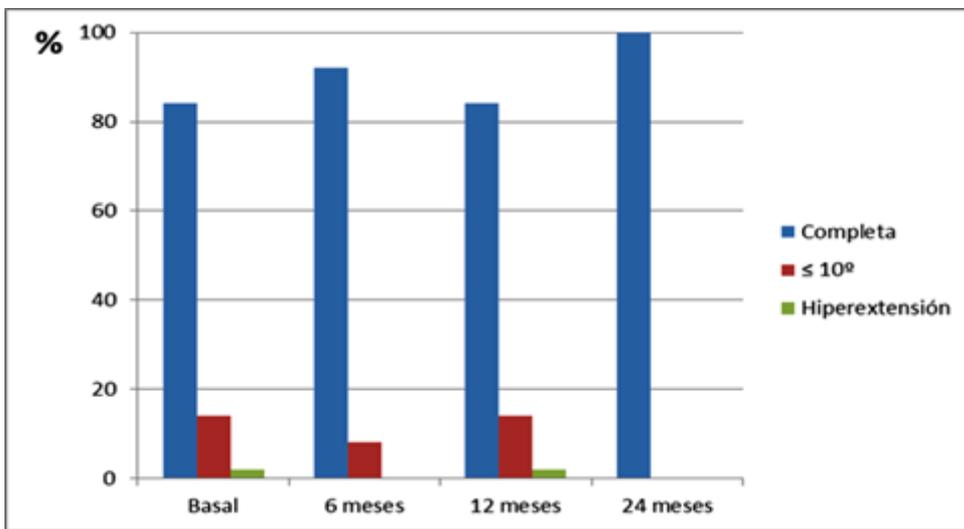


Figura 25: Evolución de la extensión de la rodilla

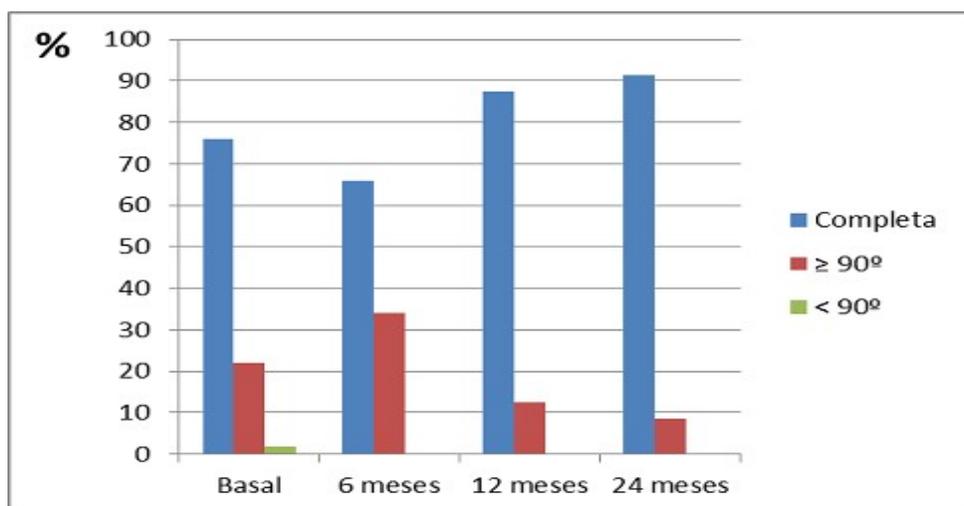


Figura 26: Evolución de la flexión de la rodilla

6.7.- VALORACIÓN DE LA CREPITACIÓN:

La evolución de la crepitación explorada en el momento de la cirugía y a los 24 meses de evolución fue similar encontrando 21 pacientes (42%) con crepitación inicial y 20 pacientes (40%) respectivamente (Figura 27). Hubo 14 pacientes que mantuvieron la crepitación desde un inicio. En 7 de los pacientes que crepitaban en la exploración inicial desapareció la crepitación a los 24 meses de evolución, sin embargo, en 6 pacientes sin crepitación inicial apareció este dato a los 24 meses. Hubo 4 pacientes en los que no se registró la crepitación en ninguno de los evolutivos.

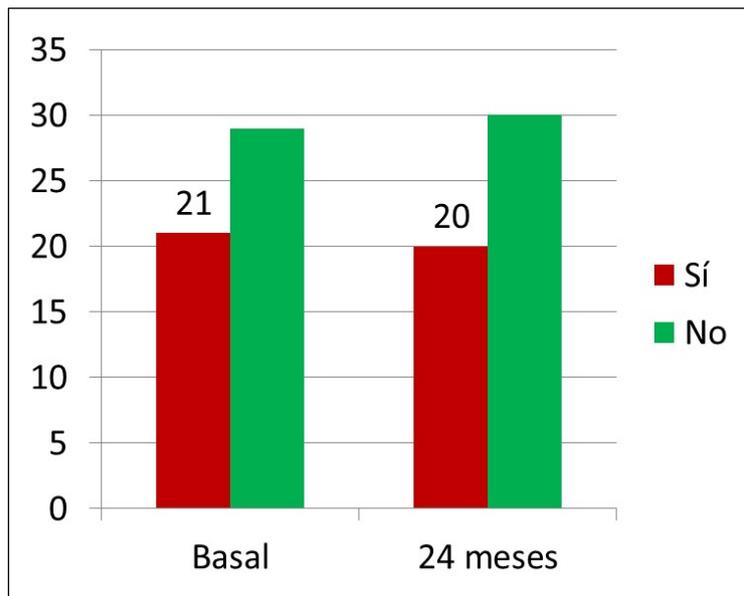


Figura 27: Evolución de la crepitación

Tabla 8: La siguiente tabla describe la evolución de las variables estudiadas: dolor, derrame, movilidad completa desde la situación basal hasta los 24 mses

		BASAL	6 MESES	12 MESES	24 MESES	p-valor*
DOLOR	Sí	50 (100%)	18 (36%)	17 (34%)	11 (22%)	< 0.001
	No	0	32 (64%)	33 (66%)	39 (78%)	
DERRAME	Sí	8 (16%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	0.040
	No	42 (84%)	48 (96%)	48 (96%)	48 (96%)	
EXTENSIÓN	Completa	42 (84%)	46 (92%)	42 (84%)	50 (100%)	0.112
	≤ 10°	7 (14%)	4 (8%)	7 (14%)	0	
	Hiperextensión	1 (2%)	0	1 (2%)	0	
FLEXIÓN	Completa	38 (76%)	33 (66%)	44 (88%)	46 (92%)	0.013
	≥ 90°	11 (22%)	17 (34%)	6 (12%)	4 (8%)	
	< 90°	1 (2%)	0	0	0	

* Test de Pearson χ^2 . Valores estadísticamente significativos están escritos en negrita.

6.8.- VALORACIÓN DE LA ESCALA IKDC (INTERNATIONAL KNEE DOCUMENTATION COMMITTEE):

Los síntomas y la funcionalidad de la rodilla fueron valorados con la escala IKDC, mostrando resultados significativos cuando se comparó la puntuación basal, a los 12 y 24 meses de evolución ($p < 0.001$; Prueba de Friedman). La potencia estadística estimada a posteriori para esta comparación fue del 94%. El valor del IKDC previo a la cirugía del implante de ICC presentó una mediana de 39 puntos (rango: 3-75 puntos), a los 12 meses tras la cirugía del implante se obtuvo una puntuación del IKDC de 68 puntos de mediana (rango: 16-99 puntos), y a los 24 meses de evolución la puntuación que se registró fue de 75 puntos de mediana (rango: 18-99 puntos) (Figura 28). Todas las comparaciones entre dichos resultados fueron estadísticamente significativas, indicando que la puntuación del IKDC mejora progresivamente desde la puntuación basal en la primera consulta previa al implante de ICC hasta el control a los 24 meses de seguimiento posterior al implante de ICC ($p < 0.001$ en todas las comparaciones para datos apareados; Pruebas de Wilcoxon de los rangos con signos). En todas las comparaciones por parejas, la potencia a posteriori estimada fue del 95%.

La diferencia media de la puntuación de IKDC de la visita basal fue de 26,3 puntos (IC del 95%: 18,2 a 34,4 puntos) a los 12 meses y 31,0 puntos (IC del 95%: 22,9 a 39 puntos) a los 24 meses.

Un dato significativo es que el 20% de los pacientes presentó un valor del IKDC mayor del 90% a los 24 meses.

Hubo 6 pacientes (13%) que presentaron una disminución de la puntuación en la escala IKDC desde la registrada previa a la cirugía hasta la registrada a los 24 meses, uno de ellos presentó tendinitis en el rotuliano y ante la pregunta de si se volvería a operar contestó de manera afirmativa. Otro presentó doble ICC en tróclea y rótula medial, trabajaba de pie y precisó una artroscopia de revisión por presentar salto femoropatelar. Otro presentó 3 cirugías previas al implante. Dos refirieron disminución de su actividad física para evitar el dolor pero contestaron de manera afirmativa a la pregunta de si se volverían a operar de nuevo. Y un paciente con lesión en CFI, presentó dolor y crepitación desde el principio.

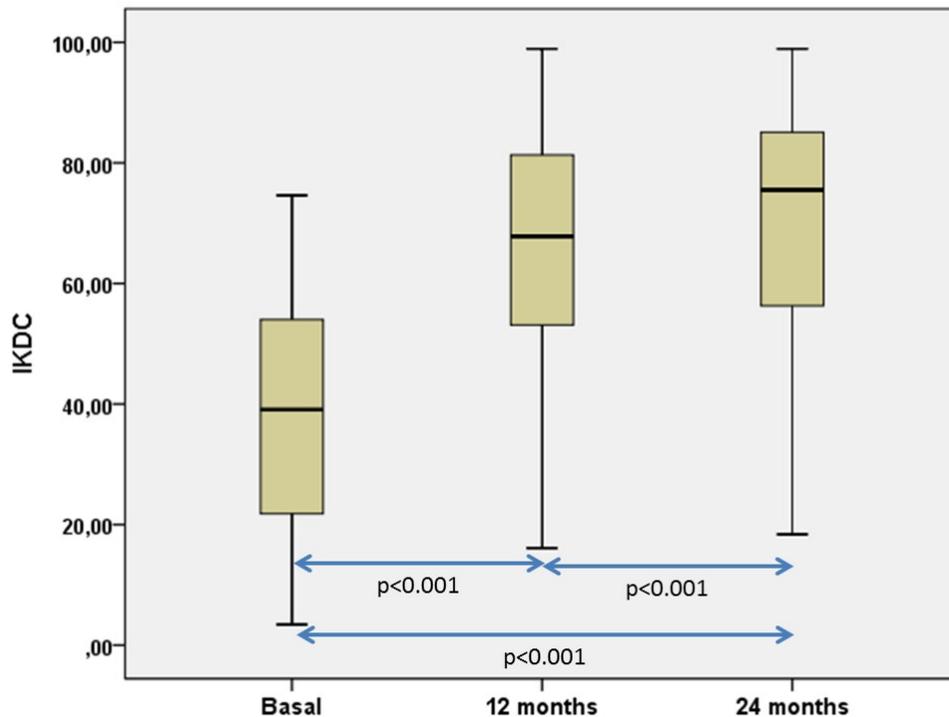


Figura 28: Evolución de la escala de IKDC. Los valores de IKDC están representados mediante gráficos de cajas y barras. Las líneas en negrita que cortan transversalmente las cajas representan las medianas. Los extremos de las cajas reflejan los percentiles 25 y 75. Las barras muestran el valor mínimo y máximo respectivamente

6.9.- VALORACIÓN DEL ESTUDIO DE IMAGEN:

El estudio de imagen mostró integración del injerto sin signos de inestabilidad del neocartílago en el 42% de las RM realizadas a los 6 meses de la cirugía del ICC. El 25% mostró edema subcondral con irregularidad de la señal del cartílago, y el 33% mostraba imágenes del injerto en fase de remodelación, con falta de maduración completa en fase de asimilación del cartílago neoformado.(Figura 29).

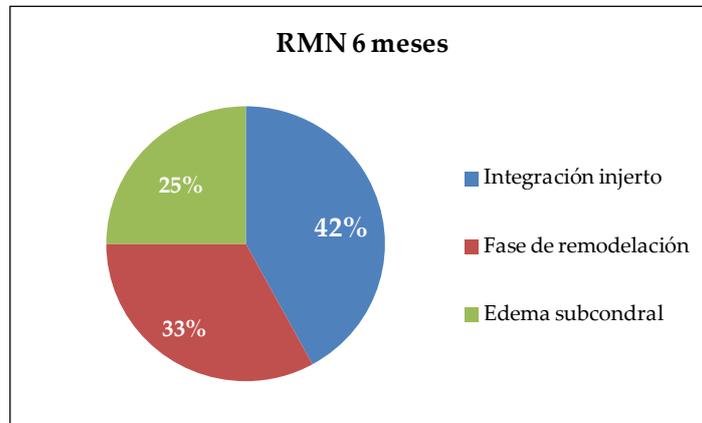


Figura 29: porcentaje de integración, remodelación y edema en el implante de condrocitos en las RM a los 6 meses de evolución

Al año de evolución presentaron datos de edema subcondral un 22% de las RM realizadas, un 28% de las RM presentaron irregularidad en la señal del cartílago, y el 50% mostró un cartílago de espesor conservado, sin delaminación ni signos de complicación (Figura 30).

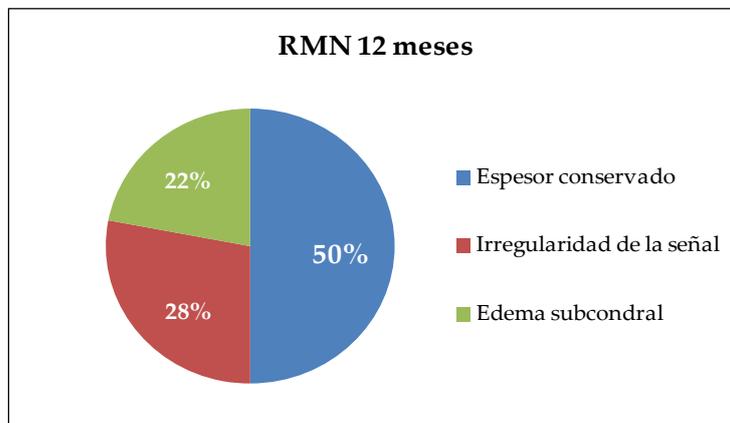


Figura 30: porcentaje de integración, remodelación y edema en el implante de condrocitos en las RM a los 12 meses de evolución

A los 24 meses de evolución un 61% de las RM realizadas mostraban integridad del cartílago, con una altura del cartílago conservada y señal uniforme y homogénea, no observándose defectos cartilaginosos ni lesiones subcondrales. El 29% de las RM mostraban persistencia de edema subcondral y el 10% reflejaba algún grado de condropatía, hipertrofia del injerto o alteración de la señal. (Figura 31).

En nuestra experiencia, observamos en el seguimiento de las RM los implantes bien integrados y estables.

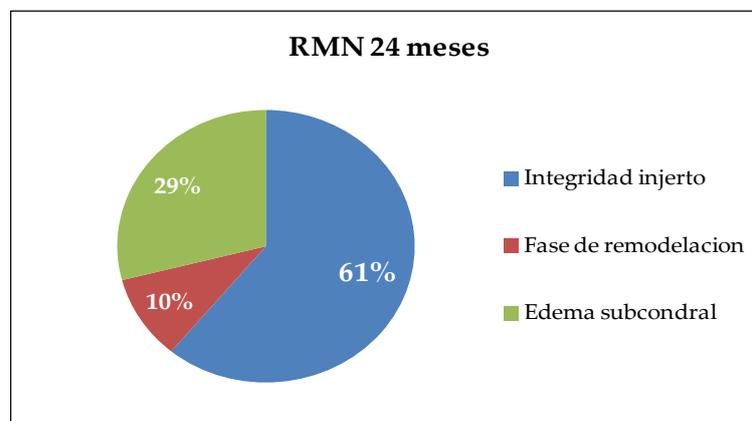


Figura 31: porcentaje de integración, remodelación y edema en el implante de condrocitos en las RM a los 24 meses de evolución

6.10.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA:

Con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento se creó una nueva variable denominada "respuesta completa" agrupando las variables "dolor", "derrame" y "movilidad" y se consideraron dos categorías dentro de esta variable: la respuesta completa, cuando el paciente no tenía dolor, ni derrame, y tenía movilidad completa y "no respuesta" cuando el paciente presentaba dolor y/o derrame y/o movilidad incompleta. De esta manera, a los 6 meses de la cirugía del implante hubo 24 pacientes (48%) que presentaron una respuesta completa y a los 24 meses de seguimiento fueron 31 pacientes (62%) los que obtuvieron esta respuesta (Figura 32)

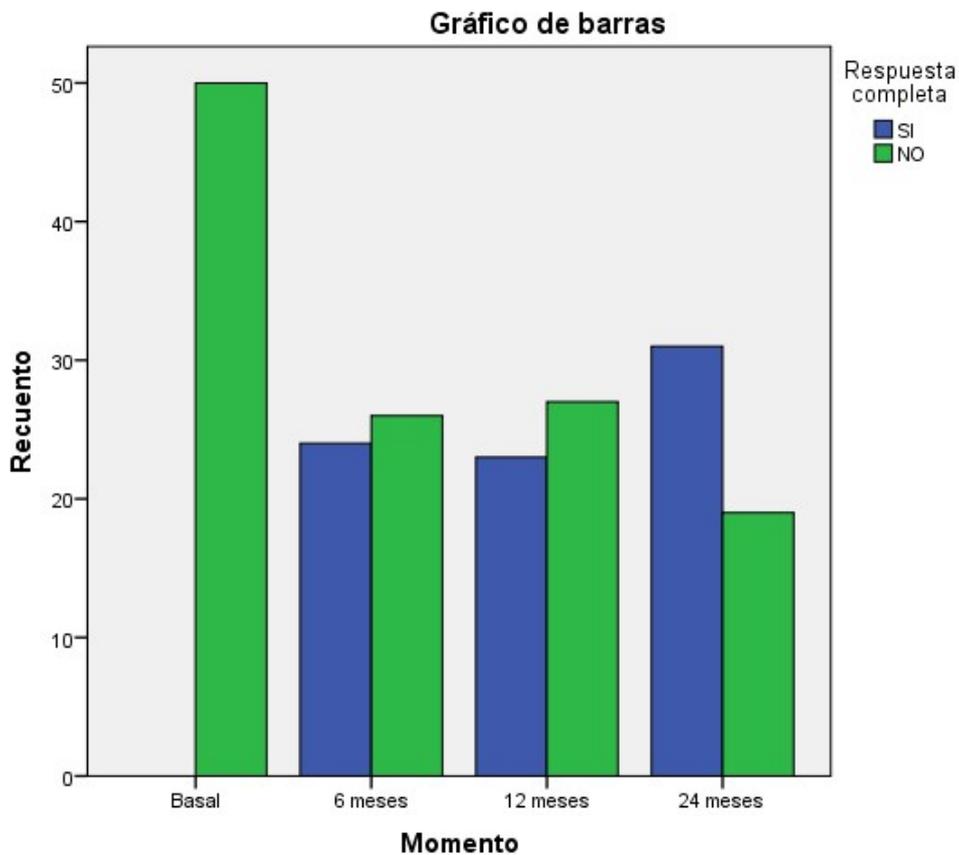


Figura 32: Evaluación de la variable "respuesta completa"

Se creó una nueva variable denominada "respuesta parcial" para agrupar a aquellos pacientes que presentaron dolor y/o derrame con movilidad de flexoextensión completa. Los resultados obtenidos para esta variable son recogidos en la siguiente figura (Figura 33).

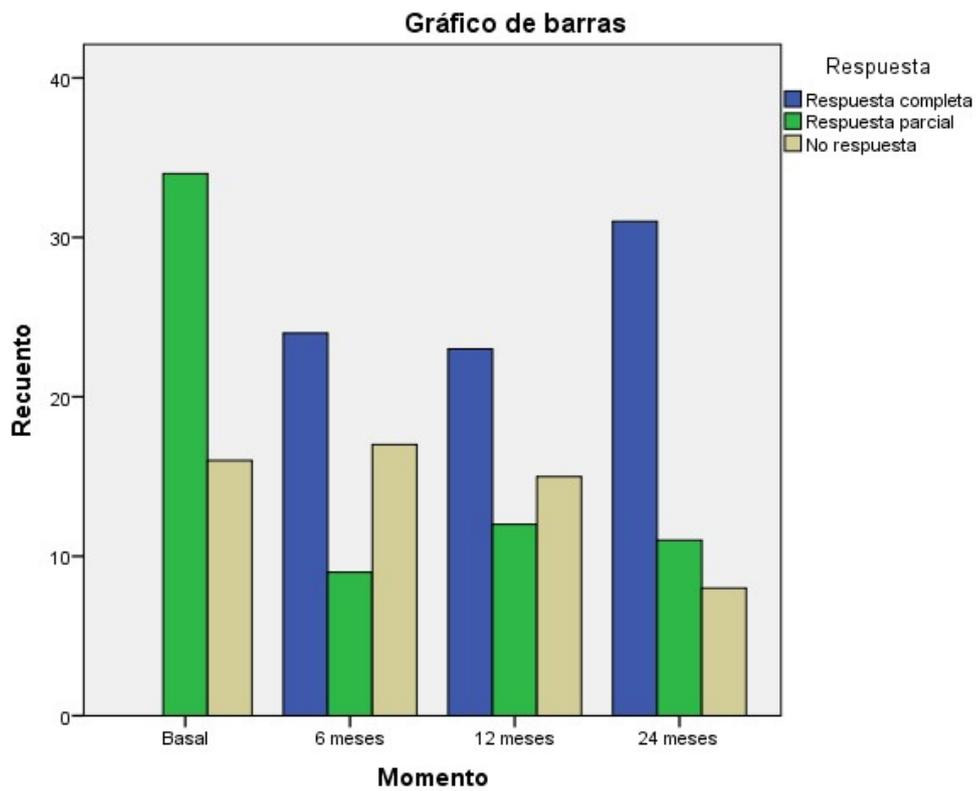


Figura 33: Evolución de las variables creadas "respuesta completa", "respuesta parcial" y "no respuesta"

Se creó una nueva variable denominada “respuesta global” agrupando las categorías “respuesta completa” y “respuesta parcial”. Se consideran dos categorías dentro de esta variable: 1.- Sí, cuando el paciente ha tenido respuesta completa o respuesta parcial; 2.- No, en el resto de los casos. Se obtuvo una respuesta global a los 6 meses de evolución del implante de condrocitos en 33 pacientes (66%) incrementándose este dato a los 12 meses de evolución, con una respuesta global en 35 pacientes (70%), llegando a incrementarse este dato a los 24 meses de seguimiento, momento en el cual se registró un total de 42 pacientes (84%) con respuesta global (Figura 34).

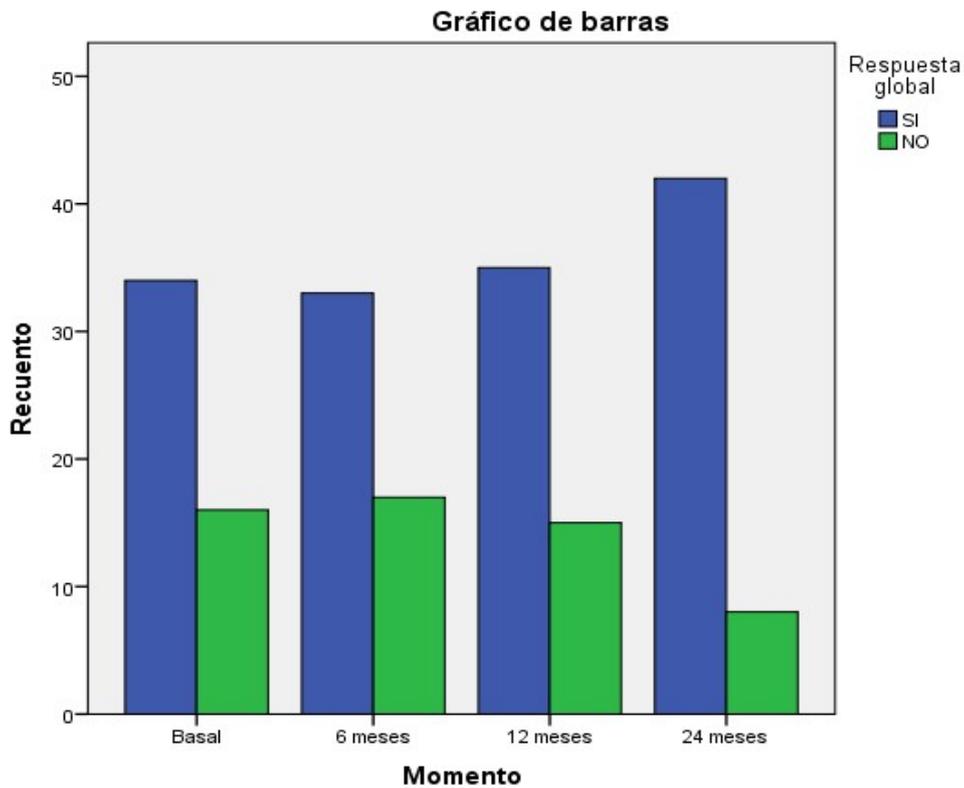


Figura 34: Evolución de la variable creada "respuesta global"

Aunque el porcentaje de pacientes con respuesta completa se incrementó a lo largo del seguimiento, las diferencias (de 48% a los 6 meses hasta 62% a los 24 meses) no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon los tres períodos de tiempo (de $p = 0,263$; prueba de Pearson χ^2). Por otro lado, con respecto a la respuesta global, el porcentaje de respuesta fue aumentando progresivamente desde el 66% (33 de los 50 pacientes) a los 6 meses, el 70% (35 de los 50 pacientes) a los 12 meses, hasta el 84 % (42 de los 50 pacientes a los 24 meses), aunque las diferencias no fueron tampoco estadísticamente significativas ($p=0.102$; Prueba de la χ^2 de Pearson).

Se creó una variable para el estudio comparativo de la edad: “mayor o igual que 30 años” y otra variable “menor que 30 años” pero no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,812$; Prueba de Pearson χ^2) entre ambos grupos de edad en cuanto a la respuesta completa a los 24 meses (Figura 35).

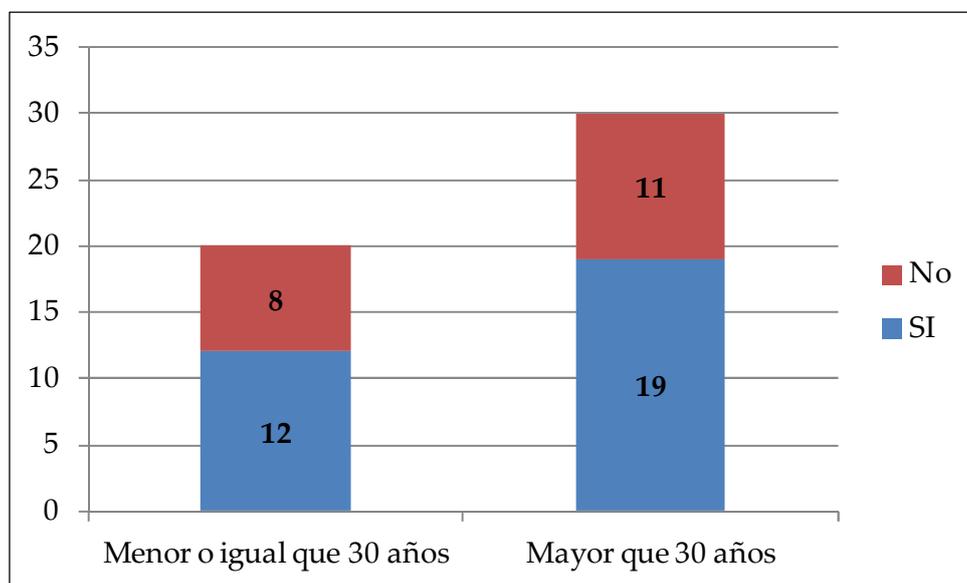


Figura 35: estudio comparativo por edades de la respuesta al tratamiento con ICC

Del mismo modo se creó una variable para la localización: “rótula y tróclea” y otra “CFI y CFE”, pero tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,514$; Prueba de Pearson χ^2) entre ambos grupos en cuanto a la respuesta completa a los 24 meses (Figura 36).

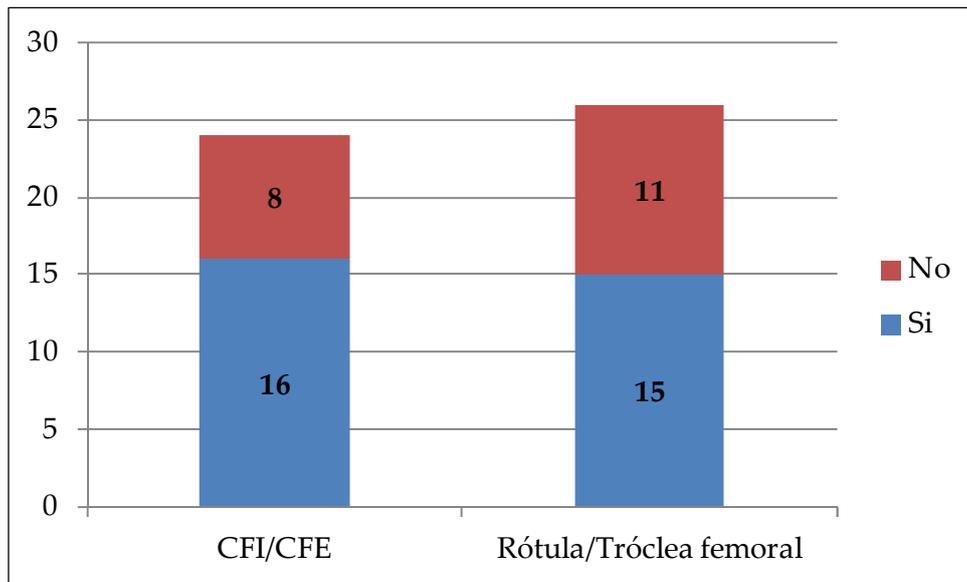


Figura 36: estudio comparativo por localización de la lesión de la respuesta al tratamiento con ICC

El 72% de los pacientes presentaron cirugías previas al implante de cartílago, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,968$; Prueba de Pearson χ^2) en cuanto a la respuesta completa a los 24 meses del tratamiento con respecto al grupo que no presentaba cirugías previas (Figura 37).

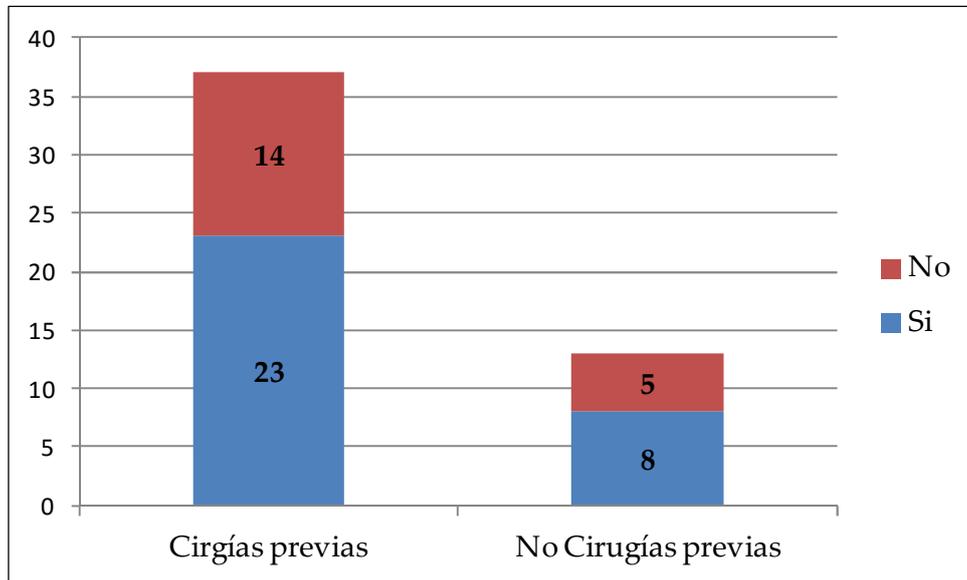


Figura 37: estudio comparativo de la respuesta al tratamiento con ICC en pacientes con cirugías previas y sin cirugías previas

El 68% de los pacientes aseguró haber aumentado su actividad física con respecto de la previa a la cirugía del implante de ICC.

Ante la pregunta de “si se volverían a operar de nuevo” contestaron de manera afirmativa el 68% de los pacientes, 3 de estos pacientes contestaron de manera afirmativa pese a considerar que no habían aumentado su actividad física pero se sentían satisfechos porque les había mejorado el dolor. Del mismo modo hubo 3 pacientes que pese a considerar que habían aumentado su actividad física contestaron que no se volverían a operar debido al prolongado proceso postoperatorio. Estos pacientes tuvieron 2-3 cirugías previas.

6.11.- COMPLICACIONES:

No se produjo ningún caso de fallo del injerto que precisara nueva cirugía del cartílago.

No hubo ningún caso de infección, ni de trombosis venosa profunda.

La complicación más frecuente tras el implante de condrocitos ICC fue la artrofibrosis por adherencias que provocó la necesidad de una nueva cirugía artroscópica para realizar desbridamiento y liberación articular en 8 pacientes (16%), que fueron precisamente los pacientes a los que se les tomó biopsia del implante al realizar el “*second-look*”.

6.12.- REVISIÓN DEL IMPLANTE DE CONDROCITOS (*SECOND LOOK*):

De los 50 pacientes operados de implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular, hubo 8 casos que precisaron una cirugía artroscópica posterior para retirar adherencias que producían limitación de la movilidad en la rodilla. El tiempo medio desde el implante de condrocitos hasta el *second-look* fue de 20 meses. En un caso se realizó a los 6 meses tras el implante y en otro caso a los 10 meses, en el resto de los casos se realizó después de los 12 meses.

En 6 de los 8 casos se observó, en el lugar del implante, un tejido de aspecto macroscópico similar al cartílago hialino, que a la palpación directa impresionaba de bien integrado, con una consistencia dura, estable, liso y bien estructurado (Imagen 75). Hubo un caso en el que se observó mínimo abombamiento del implante y otro caso en el que se observó el neocartílago parcialmente desprendido (10 meses de evolución).

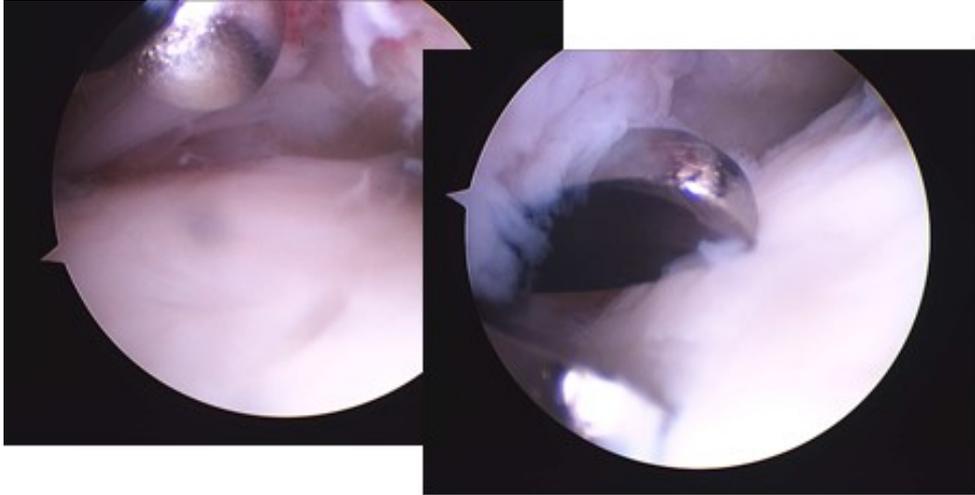


Imagen 75: Imagen artroscópica de un implante de condrocitos ICC y toma de biopsia del mismo

Se procedió a la toma de biopsia del implante de condrocitos en todos los casos, observando microscópicamente un tejido muy similar al cartílago hialino, con mayor concentración de colágeno tipo II y con células tipo condrocitos, pero en menor concentración que el tejido cartilaginoso hialino sano (Imagen 76 y 77)



Imagen 76: Imagen microscópica del neocartilago formado a los 20 meses del implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular

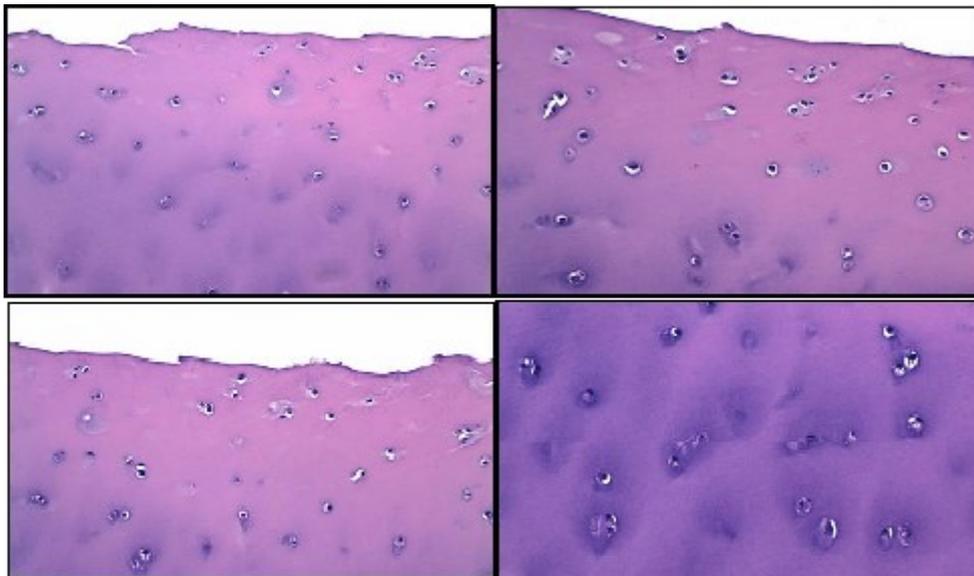


Imagen 77: Imagen microscópica del implante de condrocitos ICC a los 20 meses de evolución

VII - DISCUSIÓN

VII - DISCUSIÓN

La incidencia exacta de los defectos del cartílago no se conoce bien pero es relativamente elevada en la población general, sobre todo en pacientes jóvenes con expectativa de vida prolongada ³⁵. Hjelle y cols. ³⁶ en el año 2002 realizaron un estudio prospectivo de 1000 artroscopias de rodillas sintomáticas encontrando un 61% de lesiones condrales u osteocondrales de algún grado. Widuchowski y cols. ³⁷ en el 2007 publicaron un estudio retrospectivo de 25.124 artroscopias con el objetivo de proporcionar datos sobre la prevalencia, epidemiología y etiología de las lesiones y encontraron un 60% de lesiones condrales u osteocondrales, un 30% de ellas de manera aislada. Describen un 9% de estos pacientes candidatos a cirugía de implante de condrocitos (menores de 50 años, con 1 a 3 lesiones de grado III-IV de Outerbridge).

La capacidad limitada del cartílago para autorrepararse produce un fibrocartílago que degenera hacia la artrosis, siendo ésta la enfermedad más prevalente del sistema musculoesquelético en España, afectando a un 15% de la población, siendo el segundo motivo de consulta más frecuente en Atención Primaria. Hoy en día, el implante de condrocitos autólogos parece la mejor opción para el tratamiento de las lesiones grado III-IV de Outerbridge, condrales y osteocondrales, clínicamente dolorosas ^{127,128}, ya que, los estudios de técnicas reparadoras, como las microfracturas o perforaciones múltiples, presentan resultados satisfactorios a corto plazo (2-3 años) como refleja el trabajo de Knutsen y cols. (2004) ¹¹¹ mediante un estudio prospectivo en pacientes con una lesión única sintomática de cartílago en cóndilo femoral, 40 pacientes fueron tratados con implante de condrocitos autólogos y otros 40 pacientes con microfracturas, con un seguimiento de tan solo a 2 años, con resultados clínicos aceptables en ambos métodos, para este corto periodo de seguimiento, pero desembocan inevitablemente en cambios degenerativos a largo plazo.

Por ello, se admite comúnmente que el implante de condrocitos autólogos es el tratamiento más adecuado cuando se trata de grandes defectos del cartílago (1,5-12 cm²), ya que, esta opción terapéutica conduce a la sustitución del tejido dañado por cartílago hialino, lo que se traduce en disminución del dolor y un aumento de la funcionalidad en la mayoría de los casos ¹²⁷. A esta misma

conclusión llegaron Bartlett y cols.¹²⁹ en el año 2005 cuando realizaron un estudio prospectivo de 91 pacientes operados con implante de cartílago (47 con cubierta de periostio y 44 con matriz inducida) describiendo resultados clínicos buenos y excelentes en el 79,2 y el 66,6% respectivamente, con un porcentaje de fallo del injerto del 9%. De hecho, en un estudio reciente publicado en Junio de 2016, Welch y cols.¹²⁸ encontraron evidencia suficiente para sugerir que el implante de condrocitos autólogos, tradicionalmente recomendado como tratamiento de segunda línea, pasara a ser la primera opción terapéutica en aquellos pacientes con lesiones aisladas del cartílago grado III-IV de Outerbridge.

Durante todos estos años el esfuerzo en la investigación se ha centrado en mejorar la técnica del implante de condrocitos para aumentar su eficacia y seguridad. Este es el primer trabajo que se realiza en el que se exponen los resultados del implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) basado en aumentar 5 veces la densidad celular del tradicional MACI, en 50 pacientes con defectos aislados del cartílago en la rodilla.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio se encuentran en un rango de edad entre los 18 y los 50 años (mediana de edad de 35 años) similar al rango de edad de los pacientes tratados en otros estudios¹³⁰, como el publicado por Perera y cols. (2012)¹³¹ en el que realizaron una revisión sistemática de 460 artículos sobre el tratamiento de las lesiones del cartílago articular encontrando un rango de edad de los pacientes entre los 15 y los 55 años.

La diferencia de edades comprendida tanto en nuestro estudio como en los estudios mencionados, hace que las características del tejido puedan variar, así como, la demanda funcional y expectativa de los resultados de cada paciente, en este aspecto, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos de edad en nuestro estudio, si bien, otros autores como Nehrer y cols. (2005)¹³² sí las encontraron. Presentaron 36 pacientes tratados con implante de condrocitos autólogos sobre membrana, con un seguimiento de 3 años, observando una mejoría clínica en todos ellos, pero en el análisis por subgrupos, los pacientes jóvenes (menores de 30 años) sí mostraron mejor evolución que el resto ($p < 0,01$). Igualmente, aquellos individuos que tenían lesiones simples evolucionaron mejor que los que exhibieron múltiples defectos

condrales.

Otro aspecto importante a la hora de valorar los resultados de nuestra técnica fue la existencia, o no, de cirugías previas al implante de condrocitos autólogos, sobre todo en cuanto al número, el tipo de cirugía y los resultados que obtuvieron. En nuestro estudio, un número relativamente elevado de los pacientes (72%) presentaron cirugías previas al implante de cartílago en la rodilla afectada, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuando a la respuesta global del tratamiento, en este aspecto podríamos esperar que una rodilla que hubiera sido tratada previamente con diversas cirugías podría presentar peor resultados tras el implante de condrocitos, como así lo recoge el trabajo de Jato Diaz y cols.¹³³ de 2005, en una revisión sistemática de la literatura científica sobre la eficacia y efectividad del implante de condrocitos autólogos.

Sin embargo, al igual que en nuestro trabajo, tampoco encontraron diferencias en este aspecto Behrens y cols.¹³⁴ que en el año 2006 publicaron 38 casos de pacientes tratados mediante implante de condrocitos autólogos en membrana. Valoraron los resultados tanto clínicos como histológicos durante una media de 34,5 meses, en un rango de 6 a 60 meses. No encontraron diferencias en relación con la existencia de intervenciones quirúrgicas previas. Realizaron artroscopias que mostraron una buena integración, aunque no se alcanzó en ningún caso la consistencia del tejido cartilaginoso adyacente. A los 12 meses de la intervención realizaron 4 biopsias y sólo una presentó tejido irregular y discontinuo. No hallaron ninguna correlación entre los hallazgos histológicos y la clínica.

Knutsen y cols.¹¹¹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban intervenciones quirúrgicas o no previas al implante de condrocitos, en el estudio mencionado previamente en el cual estudiaron los resultados de calidad de vida, histológicos y clínicos. Estos autores sí encontraron diferencias en el análisis por subgrupos en cuanto a la edad. El grupo de pacientes menores de 30 años sí experimentó una mejoría clínica significativamente mayor.

A día de hoy el implante de condrocitos no es considerado la primera opción de tratamiento para los defectos del cartílago menores de 1,5 cm², si bien, sí se considera el tratamiento de elección como terapia de rescate cuando fracasan otras terapias.

Los defectos condrales de los pacientes incluidos en nuestro estudio son lesiones focales con un tamaño medio superior a 1,5 cm² siendo candidatos para recibir un implante de condrocitos siguiendo nuestros propios criterios y los publicados por otros autores ¹³⁵, como Folgader y cols. ¹³⁶ que en su estudio publicado en Abril del 2016 registraron el tamaño de las lesiones de cartílago de 2.690 pacientes con una media de 5, 64 cm², estando el 70% de los datos recogidos entre los 3-10 cm².

Aunque no parece existir un criterio que establezca el tamaño que debe medir el defecto de cartílago para ser candidato al implante de condrocitos, la mayoría de los autores coinciden en que las lesiones mayores de 1,5 cm² presentan los mejores resultados, como así lo recoge Minas y cols. ¹³⁷ en el año 2001 cuando revisaron 169 pacientes con lesiones en cóndilo femoral y tróclea, en rótula y en tibia bien aisladas o múltiples, o lesiones “en espejo” que fueron tratados con implante de condrocitos autólogos, con un tamaño medio de 4,3 cm² en las lesiones simples, y de hasta 11, 66 cm² en aquellas que fueron complejas. Estudiaron los resultados tanto de calidad de vida como histológicos y clínicos durante un periodo de 12 meses (107 pacientes) y de 24 meses (56 pacientes). De los pacientes con lesiones simple, el 43% había sufrido cirugías previas, así como más de la mitad de los pacientes con lesiones múltiples o de mayor complejidad. Las conclusiones fueron que en aquellos pacientes jóvenes con mayor demanda funcional y con lesiones mayores de 2 cm², que presentaran síntomas después de haber empleado otras técnicas, el implante de condrocitos presentaba buenos resultados.

Sin embargo, para otros autores el tratamiento previo con técnicas de estimulación ósea y el tamaño del defecto no tuvieron impacto en los resultados, como el estudio publicado por Micheli y cols. ¹³⁸ en Octubre de 2001, en el que realizaron un estudio de cohorte prospectivo sobre 50 pacientes operados de implante condrocitos autólogos en la rodilla. La edad media fue de 36 años, y los

defectos condrales grado III o IV presentaban un tamaño medio de 4,2 cm². Los resultados que obtuvieron a los 3 años de evolución fueron de una mejoría clínica estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Las complicaciones más comunes fueron las adherencias y artrofibrosis y cambios hipertróficos. Tres pacientes presentaron fracaso del injerto y requirieron reimplantación o el tratamiento con técnicas alternativas de reparación del cartílago.

En nuestro estudio las lesiones se encontraron localizadas con mayor frecuencia en los cóndilos femorales (39 pacientes), seguido de la rótula y tróclea femoral (29 pacientes), si bien, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización de la lesión y la respuesta global a la cirugía, otros trabajos revisados presentan, en general, diferencias en cuanto a la localización de la lesión, encontrando mejores resultados para las lesiones tratadas en los cóndilos femorales y peores resultados en aquellas localizadas en tróclea femoral y rótula¹³⁸⁻¹⁴⁰, como el trabajo de Peterson y cols.¹⁴⁰ en el año 2000 que publicaron un estudio retrospectivo en el que analizaron 94 pacientes con implante de condrocitos autólogos en Suecia con un seguimiento a 2 y 9 años. Con el objetivo de evaluar el resultado clínico, e histológico a nivel macro y microscópico dividieron el estudio en 5 grupos según la localización de la lesión: lesiones del CF simples, lesiones del CF múltiples, lesiones en CF más reconstrucción del ligamento cruzado anterior, lesiones en tróclea por mala alineación y osteocondritis disecantes. Obtuvieron los mejores resultados en las lesiones grandes localizadas en los cóndilos femorales en zona de carga.

Más de la mitad de nuestros pacientes (34 de 50) precisaron una vía de abordaje quirúrgico abierta para el implante de condrocitos. Este número relativamente elevado de pacientes se relacionó con aquellos que presentaron más de una lesión del cartílago o una ubicación de los defectos del cartílago de difícil acceso mediante artroscopia o cirugía mini-open, o aquellos pacientes que presentaban varias cirugías previas, por lo tanto, la indicación de la vía de abordaje dependió de la localización y del tipo de la lesión, así como de las características del paciente.

Otro aspecto de gran importancia a la hora de valorar los resultados de nuestro trabajo fue el concerniente al dolor, el derrame y la flexoextensión de la

extremidad operada. Todos ellos mejoraron progresivamente, desde los valores registrados previos a la cirugía del implante, hasta los 24 meses de seguimiento. A medida que avanzó el tiempo los pacientes experimentaron menos dolor lo que mostró una evolución muy positiva. La extensión de la rodilla fue completa en todos los pacientes a los 24 meses, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo.

Todos estos resultados, tomados en conjunto, mostraron que el implante de condrocitos de alta densidad celular (ICC) mejoró el resultado clínico de los pacientes con defectos aislados del cartílago. Nuestros resultados concuerdan con los publicados por otros autores como Saris y cols. (2014)¹⁴¹ y Basad y cols. (2015)¹⁴² acerca de la eficacia del implante de condrocitos autólogos (MACI). Sin embargo la realización de un estudio comparativo entre MACI e ICC sería muy útil con el fin de reflejar si existe superioridad de uno de los tratamientos sobre el otro. Sobre este aspecto, Guillén-García y cols.¹¹³, en el año 2014, publicaron un estudio en modelo animal con 15 ovejas, en el que se comparó el resultado histológico y molecular (expresión de agregano y colágeno tipo I y II mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real -PCR-). El objetivo de este estudio fue comparar 3 técnicas distintas de reparación del cartílago articular mediante terapia celular autóloga: implante con células madre mesenquimales derivadas de la grasa, implante de baja densidad celular de condrocitos autólogos sobre membrana similar a la densidad del MACI e implante de alta densidad celular de condrocitos autólogos (ICC). A todos los animales se les practicó microfracturas (una de las técnicas de reparación del cartílago más utilizadas antes de que surgiera la terapia celular) y como control se empleó una muestra de tejido de cartílago hialino sano. Los resultados reflejaron que el tejido sintetizado después del implante de condrocitos era más similar al tejido cartilaginoso sano que el obtenido tras microfracturas o tras el implante de células madre mesenquimales. Además, al comparar los tejidos formados de nuevo tras el implante de condrocitos de alta y de baja densidad celular se comprobó que la arquitectura y organización del tejido cartilaginoso era mucho mejor en el caso del implante de alta densidad celular (ICC). En efecto, este tejido presentaba mayor celularidad y la expresión de las proteínas de la matriz extracelular (colágeno tipo II y agregano) era más elevada que la obtenida tras el implante de condrocitos de baja densidad celular (MACI). Estos resultados

demonstraron que el implante de condrocitos de alta densidad celular proporcionó unos resultados histológicos y bioquímicos más próximos al cartílago hialino original que los obtenidos tras el implante de baja densidad celular. Puesto que no existen estudios realizados en pacientes en los que se comparen los implantes de alta y baja densidad celular, este estudio realizado en animales puede servir como punto de partida para la mejora de la técnica de implante de condrocitos autólogos, aumentando la cantidad de células implantadas en cada defecto condral, justificando el empleo de esta técnica para tratar las lesiones cartilaginosas en pacientes.

Con este objetivo hemos evaluado el porcentaje de pacientes con mejoría clínica y funcional con la técnica de implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) encontrando que el 84% de los pacientes presentaron resultados buenos o excelentes. Aunque el porcentaje de mejoría aumentó desde la visita basal hasta los 24 meses, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al relativamente bajo número de pacientes incluidos en este estudio. Sin embargo, creemos que el porcentaje de buenos o excelentes resultados es lo suficientemente alto y este resultado, una vez más, está en consonancia con los publicados por otros autores^{141, 142}, lo que indica que el implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) es un método eficaz y seguro, dado el bajo número de complicaciones encontradas, para el tratamiento de los defectos condrales.

Teniendo en cuenta que no parece existir consenso en cuanto a la elección de un tratamiento estándar oro, reconocido como tal, para las lesiones del cartílago, no podemos comparar los resultados de nuestro estudio con una técnica en concreto, si bien, pese a que se observan distintos resultados con técnicas como las microfracturas, la mosaicoplastia, o el MACI, no hemos encontrado una menor eficacia del ICC en comparación, cumpliendo al menos el principio de no inferioridad, encontrando un balance riesgo/beneficio positivo para esta técnica.

Podemos encontrar estudios que comparan algunas de estas técnicas mencionadas previamente como el trabajo de Bentley y cols.¹¹² (2003), que comparó los resultados clínicos e histológicos de 58 pacientes tratados con implante de condrocitos y 42 pacientes tratados con mosaicoplastia, en un estudio

aleatorizado, con un seguimiento de 19 meses, en el que realizaron 19 biopsias. Para la valoración funcional utilizaron la puntuación de Cincinatti y Stanmore modificados y obtuvieron un 82% de resultados buenos o excelentes en el caso del implante de condrocitos y de un 69% en el caso de las mosaicoplastias. También los datos registrados en la artroscopia al año arrojaron mejores resultados en el caso del implante de condrocitos en los que se observó un 82% de tejido de reparación bueno o excelente mientras que en la mosaicoplastia el porcentaje descendió a un 34%. No hubo ningún caso registrado de fallo del injerto excepto las 5 mosaicoplastias realizadas en la rótula que fracasaron. Por lo que concluyen que en las lesiones del cartílago de la rodilla el implante de condrocitos autólogos presenta mejores resultados clínicos e histológicos que la mosaicoplastia.

Otro aspecto de gran relevancia que valoramos en nuestro estudio fue la durabilidad del implante, que fue del 100% en todos los casos a los 2 años de evolución, pudiendo retomar la mayoría de los pacientes sus actividades deportivas y sus actividades de la vida diaria tras los 2 años de la intervención. Para algunos autores como Peterson y cols. (2002) ¹³⁹ este dato fue predictivo de cómo iba a desarrollarse su evolución futura; realizaron un estudio de 61 pacientes tratados de lesiones aisladas del cartílago mediante implante de condrocitos autólogos en el que determinaron la durabilidad del implante comparando el estado clínico. A los 2 años de seguimiento, 50 de los 61 pacientes, presentaban buenos o excelentes resultados clínicos, y a los 11 años de seguimiento 51 de los 61 pacientes, concluyendo que había una tendencia a producirse los fallos dentro de los 2 primeros años de evolución, momento en el cual, pasado este periodo, el injerto sobrevive prácticamente el 100% de los casos hasta los 3-11 años.

Para otros autores como Micheli y cols. (2001) ¹³⁸, en su estudio previamente mencionado, los resultados de mejoría duran al menos 36 meses, con un número bajo de fallos del injerto, 3 pacientes de 50 (6%) requirieron reimplante o técnica alternativa, los cuales ocurrieron en el primer año después del implante.

El objetivo de esta intervención está basado en mejorar la calidad de vida del paciente, por este motivo, para evaluar el resultado del implante de condrocitos fue imprescindible emplear cuestionarios sobre la calidad de vida,

como es la escala IKDC. En nuestro estudio el índice de IKDC aumentó progresivamente desde el registro basal previo a la cirugía hasta los 24 meses de seguimiento tras la intervención, lo que indicó que la percepción subjetiva de los pacientes acerca de la funcionalidad de sus rodillas mejoró tras el tratamiento. El 68% de los pacientes presentaron un aumento de su actividad física y aseguraron estar satisfechos con los resultados de la intervención.

Se observó una mejora media de la puntuación de IKDC de 26,6 puntos a los 12 meses y de 31,0 a los 24 meses en nuestros pacientes. Por otro lado, Greco y cols. ¹⁴³ (2010) publicaron que la diferencia mínima clínicamente importante en el IKDC es de 16,7 puntos a los 12 meses. Este valor significa que los pacientes perciben una verdadera mejoría clínica 12 meses después de la implantación del ICC ¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. De hecho, Cvetanovich y cols. ¹⁴⁴ han publicado una mejoría media de 29,7 puntos en los pacientes adolescentes tratados con ACI en un período de seguimiento medio de 4,6 años. Recientemente, Pareek y cols. ¹⁴⁵ (2016) han publicado una revisión sistemática en pacientes tratados con ACI en un período de seguimiento medio de 11,4 años en el que los autores reportan una mejora ligeramente menor pero significativa en la puntuación de IKDC de 16,5 puntos. Resultados similares han sido publicados por Kreuz y cols. ¹⁴⁶ en pacientes tratados con MACI, obteniendo una mejora de 24,0 puntos después de un período de seguimiento de 48 meses. En otro estudio realizado en pacientes tratados con MACI en niños y adolescentes, Niethammer y cols. ¹⁴⁷ (2016) reportaron una mejora media de la puntuación de IKDC de 31,0 después de un seguimiento de 3 años. Todos estos resultados indican que el implante de condrocitos autólogos es una técnica eficaz para el tratamiento de las lesiones de cartílago, siendo los resultados muy similares en todos los casos.

Esta mejoría clínica reflejada en el aumento progresivo de los índices de la escala IKDC también fue encontrada en el trabajo de Schneider y cols. ¹⁰⁵ en el año 2011 que analizaron la eficacia de un implante de condrocitos autólogos en un estudio prospectivo, multicéntrico en 116 pacientes, siguiendo como criterios de evaluación la clasificación ICRS (International Cartilage Repair Society) de las lesiones condrales, la escala funcional IKDC, una escala visual de dolor (VAS), un cuestionario sobre calidad de vida (cuestionario SF-36). En este estudio realizaron un seguimiento de los pacientes a los 3, 6 y 12 meses tras la cirugía y anualmente

a partir del primer año, con una media de seguimiento de $30,2 \pm 17,14$ meses (12-60 meses). En estos pacientes se detectaron 67 defectos del cóndilo medial, 14 del cóndilo lateral, 22 en la rótula/tróclea, y 3 de la meseta tibial, además 10 pacientes presentaban 2 tipos lesiones. El tamaño medio de la lesión fue de $5,4 \pm 2,4$ cm², detectándose que el 30% de las lesiones eran menores de 4 cm² y el 70% eran mayores de 4 cm². Los resultados indicaron que la puntuación IKDC fue mejorado significativamente desde el $42,4 \pm 13,8$ preoperatorio al $70,5 \pm 18,7$ ($p < 0.001$). La satisfacción global del tratamiento fue juzgada como muy buena o buena en el 88% por el cirujano y el 80% por parte del paciente. El estado funcional de la rodilla con el IKDC fue grado I en el 23,4%, II en el 56,3%, 17,2% en el III y IV en el 3,1% de los pacientes. Los autores concluyen al final del estudio que el empleo de ACI para tratar los defectos condrales u osteocondrales de la rodilla constituye una alternativa terapéutica segura y eficaz, produciendo una mejoría funcional significativa así como del nivel de dolor.

Otros autores registraron esta mejoría clínica progresiva a través del grado de satisfacción de los pacientes, como Perez Cachafeiro y cols.¹⁴⁸ que hicieron una revisión sistemática sobre el uso tutelado del implante de condrocitos en el año 2006 y el 66,1% de los sujetos indicaron, al año de la intervención, que su salud era mejor que antes de la cirugía; el 22%, que era igual, y el 11,9% restante, que su salud era algo peor. Este mismo dato a los tres años de seguimiento parece mejorar registrando un 88,8% de los pacientes que refería que su salud era igual o mejor que hace un año, y sólo el 11,1%, que era algo peor. El 70% de los pacientes presentó un alto o muy alto grado de satisfacción con los resultados de la técnica a los doce meses y a los dos y tres años de seguimiento; a los cuatro años, fue incluso superior al 80%.

También Filardo y cols.¹⁰⁸ (2011) obtuvieron datos de mejoría clínica progresiva registrada en diferentes escalas en un estudio que realizaron prospectivo, multicéntrico, con el objetivo de evaluar el ACI a largo plazo (7 años). Evaluaron 62 pacientes afectados de lesiones condrales de los cóndilos femorales a los que se les sometió a un ACI. El tamaño medio de las lesiones era de $2,5 \pm 1,0$ cm². La evaluación de la técnica se realizó anualmente mediante la escala funcional IKDC, una escala visual de estado de salud - EuroQol (EQ-VAS), así como la escala de Tegner y mediante RM. Se observó una mejoría,

estadísticamente significativa, en todas las puntuaciones desde la evaluación basal hasta los 84 meses de seguimiento. La puntuación subjetiva IKDC aumentó de $39,6 \pm 15,0$ a $73,6 \pm 18,8$ a los 12 meses; además se observó una ligera mejoría a los 24 meses de seguimiento ($76,5 \pm 20,7$) y, momento a partir del cual los resultados se estabilizaron alcanzando al final de los 7 años un valor de $77,3 \pm 21,5$. Los estudios de imagen por RM postoperatorios revelaron que en 42 casos se produjo un relleno completo del defecto del cartílago lo que supuso el 57% de las lesiones; una integración completa del injerto en el 62% de los casos; la superficie intacta de tejido de reparación en el 50%; estructura del tejido de reparación homogéneas en el 43%, así como una señal del injerto isointensa con respecto al cartílago nativo adyacente en un 43 % de los casos. Los autores concluyeron que la técnica de ACI en este grupo de pacientes homogéneos ofrecía, tras 7 años de seguimiento, excelentes resultados clínicos y estables en el tiempo.

Como hemos reflejado anteriormente existen publicados numerosos estudios que encuentran mejoría clínica progresiva tras el implante de condrocitos autólogos, de esta manera también Henderson y cols.¹⁴⁹, en 2005, para determinar la eficacia del implante de condrocitos autólogos en el tratamiento de los defectos condrales focales de la rodilla, revisaron los resultados de ACI en 53 pacientes (72 lesiones) mediante la evaluación clínica, la RM, una segunda artroscopia y las biopsias obtenidas a los 2 años de seguimiento. En el momento preoperatorio, un 88% de las rodillas se clasificaron como normales o casi normales (grados A o B de la escala objetiva IKDC). Esta cifra descendió al 67,9% a los 3 meses, para aumentar al 92,5% al año y al 94,4% a los dos años.

Los datos registrados en nuestro estudio referentes a la mejoría progresiva del índice del IKDC se basaron en una muestra de pacientes que no se dedicaban a la práctica deportiva de manera profesional. En este aspecto, el siguiente estudio también reflejó esta mejoría progresiva en dicho grupo de pacientes, así como sus valores mantenidos en el tiempo. Se trata del trabajo publicado por Kon y cols.⁷⁶ en el año 2011, en el que realizaron un estudio de cohortes, con el objetivo de evaluar si el tratamiento con implante de cartílago en los atletas de alto rendimiento permitía una mejor recuperación funcional en comparación con el tratamiento de estimulación de la médula ósea. Cuarenta y un futbolistas profesionales o semiprofesionales fueron tratados y evaluados con un

seguimiento medio final de 7.5 años (mínimo 4 años). Veintiun pacientes fueron tratados con implante de cartílago y 20 mediante la técnica de microfractura. Los resultados del estudio indicaron una mejora significativa en todos los parámetros clínicos desde la fase preoperatoria hasta el final en ambos grupos. El porcentaje de pacientes que regresaron a la competición activa fue similar en ambos grupos: el 80% en el grupo de microfractura y el 86% en el grupo del implante de condrocitos. Los pacientes tratados mediante microfractura necesitaron una media de 8 meses de recuperación para jugar su primer partido oficial de fútbol, mientras que el grupo del implante de condrocitos requirió un tiempo medio de 12,5 meses ($p = 0,009$). La puntuación mediante la escala IKDC mostró resultados similares a los 2 años de seguimiento, pero los resultados fueron significativamente mejores en el grupo del implante de condrocitos en la evaluación final ($p = 0,005$). De hecho, en el grupo de microfractura, los resultados disminuyeron con el tiempo (de $86,8 \pm 9,7$ a $79,0 \pm 11,6$, $p < 0,0005$), mientras que en el grupo del implante se produjo un resultado más duradero, con resultados más estables ($90,5 \pm 12,8$ a los 2 años y $91,0 \pm 13,9$ al final del seguimiento). Los autores concluyeron que, con las microfracturas la vuelta al deporte de competición se realizaba de manera más temprana que en el grupo de los pacientes tratados con implante de condrocitos, y si bien, en un principio el éxito en ambos grupos fue similar, los resultados clínicos duraban más tiempo en el caso del implante de condrocitos que en el grupo de las microfracturas.

Además de la información recogida en cuanto a los datos clínicos y funcionalidad en lo relativo a la evaluación del resultado de los implantes de condrocitos, la RM fue un método útil para evaluar la morfología del neocartílago, estimando la estabilidad e integración del implante, aunque no su calidad.

En nuestro estudio los resultados de las RM mostraron una mayor integración del neot Tejido y disminución del edema según avanzaba el tiempo de seguimiento hasta los dos años.

Los siguientes 3 estudios presentados reflejan, así mismo, una mejor integración del implante valorado mediante RM, si bien, no pareció existir correspondencia con los resultados clínicos ni histológicos, como así lo publicaron

Takahashi y cols.¹⁵⁰ en el año 2006 que evaluaron 49 casos a los doce meses, mediante RM. De los 49 implantes, 32 (65%) presentaron un relleno completo del defecto, en ocho implantes (16%) observaron sobrecrecimiento general y sobrecrecimiento parcial en 13 casos (26%). Observaron edema en 23 implantes (47%), quistes en 6 casos (12%) y esclerosis en 2 casos (4%). Los autores no hallaron una relación significativa entre los resultados de las RM y los resultados clínicos. Añaden que la presencia de osteofitos implica peores resultados clínicos al año.

De igual modo, Henderson y cols.¹⁴⁹ en su trabajo de 2005, publicaron un estudio de 72 lesiones en 53 pacientes, intervenidos con implante de condrocitos autólogos. Fueron valorados los resultados clínicos, histológicos y radiológicos mediante RM. La RM mostró una creciente mejoría según avanzaba el seguimiento hasta los 2 años. Los hallazgos en la RM que se consideraron anormales a los 3 meses postquirúrgicos, evolucionaron hacia su resolución espontánea al final del período de seguimiento. Por otra parte, se realizaron 32 artroscopias y se recogieron biopsias en 20 de ellas. Macroscópicamente, 30 lesiones se consideraron casi normales y 2, normales. Desde el punto de vista histológico, 8 de las biopsias presentaron cartílago hialino; 5, similar al hialino; 4, fibrocartílago, y 3, cartílago fibrohialino.

También Tins y cols.¹⁵¹ en 2004 con el fin de evaluar las características de imagen en la RM de los implantes de condrocitos autólogos (ACI) y compararlos con las características histológicas 1 año después, publicaron una serie de 41 casos. La RM mostró grosos normales del implante en 26 pacientes y en 25 implantes se observó crecimiento normal. 23 casos (56%) presentaron edema de la médula ósea subyacente. Los autores estudiaron las variables histológicas y de valoración clínica y concluyeron que los hallazgos radiológicos no se pueden relacionar con los resultados clínicos ni histológicos del injerto.

Niethammer y cols.¹⁵² en el 2015 publicaron un estudio sobre la influencia clínica del edema subcondral en la rodilla tras el implante de condrocitos. Realizaron 38 implantes de condrocitos sobre membrana en 30 pacientes con controles de RM a los 1.5, 3, 6, 12, 24 y 36 meses, observando edema subcondral en el 78,9% de los implantes durante los primeros 12 meses postoperatorios.

Concluyeron que los resultados de RM a medio plazo del implante de condrocitos sobre membrana mostraron una cantidad sustancial de edema subcondral durante un seguimiento de 36 meses, aunque esto no se correlacionó con una peor evolución clínica. Los pacientes con defectos del cartílago del CFI tuvieron más edemas subcondrales que aquellos con defectos del cartílago rotuliano.

Un porcentaje algo menor de edemas óseos presentaron Marlovits y cols.¹⁵³ (2012), revisaron 21 pacientes tratados con MACI, después de 5 años. Las RM mostraron una integración del injerto en la mayoría de los pacientes (82%), y signos de edema óseo subcondral en el 47% a los 5 años.

Con un seguimiento mayor, de 10 años, Aldrian y cols.¹⁵⁴ (2014), estudiaron los edemas por RM de 16 pacientes tratados con MACI. En el 65,2% de los casos observaron un edema subcondral menor de 1 cm, y en el 21,7% mayor de 1 cm.

Para valorar este aspecto Filardo y cols.¹⁵⁵ (2014) realizaron un estudio sobre 116 pacientes (media de edad $28,6 \pm 10,3$ años, defecto medio $2,4 \pm 1,0$ cm²), 57 afectados por lesiones degenerativas del cartílago, 27 traumáticos y 32 osteocondritis disecante (OCD). El seguimiento por RM se realizó de 6 a 108 meses después del MACI. Aparte de su presencia o ausencia, el edema subcondral se evaluó utilizando una clasificación de 3 niveles considerando extensión e hiperintensidad, y con la clasificación de edema de puntuación de WORMS. La puntuación subjetiva IKDC se recogió en el momento de cada RM. Los autores concluyeron que el edema después del tratamiento se presentó durante las primeras fases de la maduración del cartílago hasta 2 años de seguimiento, luego se redujo notablemente o desapareció a los 2 y 3 años ($p = 0,044$). Posteriormente, el nivel de edema aumentó nuevamente ($p < 0,0005$) y permaneció constante en el seguimiento a medio / largo plazo. Encontraron menos edema en la rótula. La presencia de edema no se correlacionó con un peor resultado clínico.

El edema de hueso subcondral es un hallazgo común después del tratamiento del cartílago, pero su interpretación todavía se debate. Si bien su presencia tras el implante no parece presentar correlación clínica, Niemeyer y cols.¹⁵⁶ en el año 2010 sí observaron que la presencia de edema severo previo a la

cirugía parecía corresponder con un peor pronóstico.

En nuestro estudio encontramos un llamativo menor porcentaje de edema óseo postimplante (29%) del publicado por otros autores. Esto puede ser explicado debido al aumento de densidad celular empleado con el método de ICC, lo cual podría estar en relación con un aumento de la densidad de la matriz extracelular y por lo tanto, con un neot Tejido de mejor calidad, con mayor similitud al cartílago hialino que restablezca las propiedades biomecánicas de éste, protegiendo al hueso subcondral del edema gracias a su mayor dureza.

Estos hallazgos tomados en su conjunto hacen que nos planteemos la utilidad real de la RM en los implantes de cartílago que, si bien, parece no predecir la evolución clínica del paciente, sí podría ser útil para detectar las posibles complicaciones.

En cuanto a las complicaciones, la complicación más temida es el fallo del injerto, puesto que, obligaría a realizar otra intervención. En nuestro estudio no se observó fallo del injerto en ninguno de los casos (0%). En otros estudios ^{110,112,137,140} este porcentaje se sitúa entre el 0%-7,7%, como en el estudio anteriormente mencionado de Peterson y cols. ¹⁴⁰ (2000) en el que publicaron 7 fallos del implante en una revisión de 94 pacientes operados mediante ACI. Encontrando un 5%-12,7% de casos registrados con adherencias, siendo ésta la complicación más frecuente. Porcentajes que hacen que esta técnica se pueda calificar como segura.

En efecto, el 16% de nuestros pacientes precisaron una cirugía de desbridamiento por presentar artrofibrosis provocada por adherencias. La mayoría de estas complicaciones mecánicas se produjeron en el primer año tras el implante y en pacientes reoperados.

Con el propósito de evaluar el nivel de actividad y la función de la rodilla, para evaluar las tasas de reoperación y fracaso, y analizar los factores de riesgo de reintervención y el fracaso del ACI, Ayoosh y cols. ¹⁵⁷ en Octubre del 2016 publicaron una revisión sistemática sobre los resultados a largo tiempo (11.4 años) tras el implante de condrocitos autólogos. Los estudios revisados valoraron

la escala de Tegner, la puntuación de Lysholm, y la IKDC junto con las tasas de fracaso y la reintervención. Se revisaron nueve estudios con un total de 771 pacientes con una edad media de $33,4 \pm 2,5$ años, la media de tamaño del defecto de $5,9 \pm 1,6$ cm², con un seguimiento medio de 11,4 años. La puntuación de Tegner, la puntuación de Lysholm y la del IKDC mejoraron del preoperatorio al final del seguimiento y fue de 1,1 (IC 95% 0,8-1,4, p <0,001), 24,9 puntos (IC del 95%: 18,8 a 31; p <0,001), y 16,5 puntos (95% CI 5,4 a 27,5, p <0,01), respectivamente. Las tasas medias de complicaciones y de reoperación fueron 18% y 37%, respectivamente. El aumento de la edad y el tamaño de la lesión (> 4,5 cm²), se correlacionó significativamente con un mayor riesgo de reoperación y de fracaso. Concluyeron que el ACI demostró resultados positivos en el 82% de los pacientes a largo plazo. El aumento de la edad del paciente y la lesión de tamaño superior a 4,5 cm² eran factores de riesgo para una tasa de reoperación y de fracaso mayor. Sin embargo, esta revisión está limitada por la heterogeneidad en la técnica quirúrgica, y las características de la lesión y del paciente.

Revisando la literatura encontramos diferentes definiciones de complicación del implante, este es el caso de Fu y cols.¹⁵⁸ en 2005, que analizaron mediante un estudio de cohortes la eficacia del ACI frente al desbridamiento. Incluyeron 58 sujetos en el grupo de desbridamiento y 58 en el de ACI, pero las cohortes diferían en características basales (un 55% de los casos presentaban intervenciones previas y concurrentes en el grupo del ACI, frente al 35% en el de desbridamiento). Basándose en una definición de fallo del tratamiento distinta para cada grupo, los autores no hallan diferencias significativas en la tasa de fracaso (5,2% en el grupo con desbridamiento y 6,9% en el grupo con ACI).

Dentro de los porcentajes de fallo del injerto descritos encontramos el trabajo previamente mencionado de Minas y cols. (2001)¹³⁷ sobre 169 pacientes entre 13 y 58 años, con un seguimiento a 2 años, de los cuales 107 pacientes presentaban tratamientos complejos previos y 71 pacientes ya presentaban cambios de artrosis incipiente. Hubo 22 fracasos en 169 pacientes tratados (13%), que fue definida como ausencia de mejoría clínica o el fracaso del injerto.

Así como, Erggelet y cols. (2000)¹¹⁰ que obtuvieron un 5% de eventos adversos en una muestra de 24 pacientes con defectos grandes, de espesor total

del cartílago. Todos mostraron lesiones de grado IV y un tamaño medio de defecto de 6,27 cm². Todos menos 4 de los pacientes tenían al menos una operación de cartílago relacionada con el defecto en la rodilla.

La mejor forma para evaluar el nuevo tejido sintetizado es la toma de biopsia del implante pero debido a que se trata de un método invasivo presenta obvios inconvenientes.

No obstante, en nuestro estudio, en los 8 pacientes que, por presentar artrofibrosis se les realizó una artroscopia posterior al implante de condrocitos, tuvimos la oportunidad de observar un tejido liso macroscópicamente muy similar al cartílago hialino sano de alrededor del implante, con una consistencia adecuada y tras la toma de la biopsia del mismo se reportaron unos resultados histológicos muy satisfactorios encontrando un tejido con cartílago hialino rico en colágeno tipo II aunque con menor concentración celular. Estas biopsias parecen arrojar mejores resultados que los reportados por otros autores como recoge el trabajo de Tins y cols.¹⁵¹ en el año 2005, en el que presentaron una serie de 41 casos de ACI que incluía resultados histológicos al año (4 cartílagos hialinos, 10 fibrohialinos, 25 fibrocartílagos y 2 biopsias de tejido fibroso) y concluyeron que los resultados histológicos no se pueden relacionar con el resultado clínico del injerto.

Sin embargo, obtuvieron mejores resultados histológicos Bentley y cols. (2003)¹¹² en el estudio que realizaron sobre 100 pacientes con una media de edad de 31,3 años (16 a 49) y con una lesión sintomática del cartílago articular en la rodilla. Se asignaron al azar los pacientes tratados con ACI (58 pacientes) o con mosaicoplastia (42 pacientes). La mayoría de las lesiones fueron postraumáticas y el tamaño medio del defecto fue de 4,66 cm². La media del número de operaciones anteriores con exclusión de la artroscopia, fue de 1,5. El seguimiento medio fue de 19 meses (12 a 26). La artroscopia al año demostró excelentes o buenas reparaciones en el 82% después de ACI y en el 34% después de la mosaicoplastia. Estos resultados obtenidos demostraron superioridad significativa del ACI frente a la mosaicoplastia para el tratamientos de las lesiones del cartílago de la rodilla. Los resultados de ACI son comparables con los de otros estudios, pero los de la mosaicoplastia sugieren que su uso continuado es de dudoso valor.

Horas y cols.¹⁵⁹ en el año 2003 realizaron un estudio similar al descrito previamente, compararon también el implante de condrocitos autólogos frente a la mosaicoplastia en el tratamiento de los defectos condrales de la rodilla., con un seguimiento de 2 años. Estudiaron un total de 40 pacientes con lesiones en los cóndilos femorales distribuidos de manera aleatoria: 20 pacientes se les realizó implante de condrocitos y a 20 pacientes mosaicoplastia. A los 2 años se realizaron 8 biopsias de pacientes con implante de condrocitos observando un tejido similar al hialino e histológicamente se observaron condrocitos. En el grupo de la mosaicoplastia se tomaron 3 biopsias, encontrando un aspecto macroscópico similar al sano, no encontrando signos de degeneración. Los autores concluyen que ambos tratamientos resultan eficaces en la disminución de los síntomas. Sin embargo, la mejora proporcionada por la implantación de condrocitos autólogos es superior a la proporcionada por la mosaicoplastia.

El implante de condrocitos autólogos lleva, pues, más de 15 años en estudio. Si bien, inicialmente, fue aprobado por la FDA como primera indicación en defectos condrales y en OCD, se reservó finalmente como segunda indicación tras el fracaso de otros procedimientos, debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados. En el caso español, el implante de condrocitos autólogos se ha indicado como tratamiento secundario en lesiones grado III o IV en la clasificación de Outerbridge, sintomáticas, localizadas en la superficie de carga de los cóndilos femorales y tróclea. Se ha propuesto, así mismo, su empleo en lesiones localizadas en la tibia y en la rótula, y como primera indicación en los casos de OCD^{148,160}.

Así lo reportan en el año 2003 Peterson y cols.¹⁰⁹ en un trabajo sobre 58 pacientes con OCD tratados mediante implante de condrocitos autólogos. Valoraron los resultados clínicos, radiológicos e histológicos durante un seguimiento de 5, 6 años (rango: 1-10). A los 2 años de seguimiento obtuvieron un 91% de buenos o excelentes resultados que se mantuvieron en el tiempo a excepción de un paciente. Los autores concluyeron que el implante de condrocitos autólogos en pacientes con OCD presentan más de un 90% de resultados satisfactorios por lo que su uso se recomienda para este tipo de lesión.

Debido a que nuestro estudio no fue diseñado para comparar el implante de

condrocitos de alta densidad con implante de condrocitos de baja densidad, la superioridad de uno de ellos sobre el otro no puede ser valorada, y teniendo en cuenta que no existe consenso en cuanto al tratamiento estándar oro o la mejor alternativa posible, se podría estar comparando con una técnica no apropiada^{148,160}.

La evidencia actual para el implante condrocitos autólogos, no permite definir una clara correlación entre la mejoría clínica y los hallazgos histológicos. Tampoco existen estudios sobre la viabilidad del neotejido formado a largo plazo (20-30 años), lo cual puede resultar de gran relevancia para poder valorar la eficacia y la efectividad de este procedimiento, puesto que, inicialmente, su principal objetivo es la capacidad de regenerar cartílago hialino y su mantenimiento a largo plazo para evitar la artrosis¹⁴⁸⁻¹⁶⁰. Pero a pesar de esto, los distintos estudios demuestran que el implante de condrocitos autólogos es la única técnica que permite la regeneración del cartílago. Nuestros resultados reflejan también que el aumento de densidad celular produce un cartílago de mejor calidad.

En cuanto a la toma de biopsia tras el implante de condrocitos para estudiar las características histológicas del neotejido, hay varios aspectos en debate en la actualidad que recoge el trabajo de Pérez Cachafeiro y cols. (2006)^{148,160}, entre ellos: la zona del injerto donde se toma de biopsia (central o periférica), el tamaño de la biopsia y el tiempo transcurrido desde el implante hasta la biopsia. La localización de la lesión podría influir en la carga mecánica que el implante recibe. La formación del nuevo tejido se produce durante los primeros 18 - 24 meses después del implante por lo que es recomendable que la toma de biopsia no se realice previo a este periodo de tiempo.

Tras los resultados arrojados por nuestro estudio, se puede considerar la utilización del implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) en pacientes jóvenes (< 55 años) que presenten una o varias lesiones condrales grado III-IV de Outerbridge, en rodillas estables con buen estado articular, preservando una buena alineación, meniscos íntegros y resto de cartílago articular sano sin signos degenerativos.

VIII - CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

1. El implante de condrocitos autólogos de alta densidad celular (ICC) es una técnica eficaz para el tratamiento de los defectos de cartílago mayores de 1,5 cm² en la rodilla, reduciendo significativamente el dolor, el derrame y la crepitación y aumentando la movilidad a lo largo del seguimiento.

2. Según la percepción subjetiva de los pacientes, mediante la escala de IKDC, los síntomas y funcionalidad de la rodilla con el implante de condrocitos de alta densidad mejoran significativamente al año y a los dos años después del implante. Además esta diferencia en la puntuación o mejora subjetiva es percibida por los pacientes como clínicamente importante, lo que junto con la mejora objetiva de los síntomas clínicos apoya la eficacia de la técnica de implante de condrocitos ICC para el tratamiento de las lesiones de cartílago articular en la rodilla.

3. Las pruebas de imagen de RM demuestran una correcta integración del implante a los 2 años de evolución. Estas pruebas de imagen también ponen de manifiesto un reducido número de edemas óseos con respecto a lo publicado por otros autores, especialmente comparado con la técnica MACI.

4. El bajo número de pacientes con complicaciones encontrado tras el seguimiento demuestra que el implante de condrocitos autólogos ICC es una técnica segura para el tratamiento de las lesiones condrales.

IX - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

IX - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral reducido lo cual en algún momento puede hacer pensar que no pudiera ser suficiente para extraer conclusiones extrapolables a la población general. Sin embargo, a pesar de no haberse estimado un tamaño muestral *a priori*, sí que se había previsto realizar una estimación de la potencia estadística *a posteriori* para evaluar el error de tipo II cometido en los contrastes estadísticos en los que estaban implicada la percepción subjetiva de los pacientes (valoración de la puntuación del cuestionario IKDC). En todos esos contrastes, en los que se obtenía una mejora estadísticamente significativa, la potencia de los contrastes era mayor del 90%, indicando que el error cometido al rechazar la hipótesis nula era escaso, lo cual proporciona gran robustez a las conclusiones obtenidas.

Otra limitación es el tiempo de seguimiento. Los pacientes de este estudio presentan, en el plazo estudiado de 24 meses, una clara mejoría con respecto a su situación pre-operatoria. Un seguimiento a largo plazo, como por ejemplo 10 o 20 años, sería recomendable para ver los efectos reales de esta técnica en el tejido del cartílago articular de la rodilla.

Las futuras líneas de investigación sobre este tema pasan, además del seguimiento a largo plazo de los pacientes implantados, por encontrar una fuente alternativa de condrocitos. En efecto, como se ha comentado a lo largo del presente trabajo, para realizar la técnica son necesarias dos cirugías, una primera de toma de biopsia y otra segunda en la que se implantan las células. Esto es debido al carácter autólogo del implante, que hace necesario que el tejido fuente de donde se extraen las células sea del propio paciente. Puesto que el cartílago es un tejido avascular y alinfático pensamos que el implante de condrocitos alogénicos no debería plantear ningún problema de rechazo. Esta nueva línea de investigación pasará por todas las fases de desarrollo de cualquier medicamento, desde su prueba de concepto en animales hasta su aplicación en pacientes en el contexto de un ensayo clínico pasando por los ensayos preclínicos en animales.

X - ANEXOS

ANEXO 1: FORMULARIO PARA LA EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA RODILLA (IKDC)

(Page 7)	2000 FORMULARIO PARA LA EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA RODILLA
Su Nombre Completo _____	
Fecha de Hoy _____ / _____ / _____ Fecha de la Lesión _____ / _____ / _____ <small style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> Día Mes Año Día Mes Año </small>	
SÍNTOMAS*:	
*Evalúe sus síntomas al nivel más alto de actividad al cual usted piensa que podría funcionar sin síntomas significativos, aunque usted realmente no esté haciendo actividades a este nivel.	
1. ¿Cuál es el nivel más alto de actividad que usted puede hacer sin tener dolor significativo en la rodilla?	
<input type="checkbox"/> Actividades muy agotadoras, tales como saltar o girar, como en el juego de baloncesto o fútbol <input type="checkbox"/> Actividades agotadoras, tales como trabajo físico pesado, esquiar o jugar tenis <input type="checkbox"/> Actividades moderadas, tales como trabajo físico moderado, correr o trotar <input type="checkbox"/> Actividades livianas, tales como caminar, hacer trabajos en la casa o en el patio (jardín) <input type="checkbox"/> No puedo hacer ninguna de las actividades indicadas arriba, debido a dolor en la rodilla	
2. Durante las últimas 4 semanas, o desde que ocurrió su lesión, ¿cuán frecuentemente ha tenido usted dolor?	
Marque una casilla en la escala indicada abajo, que comienza en 0 (Nunca) y aumenta progresivamente a 10 (Constantemente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nunca <input type="checkbox"/> Constantemente	
3. Si usted tiene dolor, ¿cuán fuerte es el dolor?	
Marque una casilla en la escala indicada abajo, que comienza en 0 (Ningún dolor) y aumenta progresivamente a 10 (El peor dolor imaginable) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ningún dolor <input type="checkbox"/> El peor dolor imaginable	
4. Durante las últimas 4 semanas, o desde que ocurrió su lesión, ¿cuán tiesa (entumecida) o hinchada estaba su rodilla?	
<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Levemente <input type="checkbox"/> Moderadamente <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Muchísimo	
5. ¿Cuál es el nivel más alto de actividad que usted puede hacer sin que la rodilla se le hinche significativamente?	
<input type="checkbox"/> Actividades muy agotadoras, tales como saltar o girar, como en el juego de baloncesto o fútbol <input type="checkbox"/> Actividades agotadoras, tales como trabajo físico pesado, esquiar o jugar tenis <input type="checkbox"/> Actividades moderadas, tales como trabajo físico moderado, correr o trotar <input type="checkbox"/> Actividades livianas, tales como caminar, hacer trabajos en la casa o trabajos en el patio (jardín) <input type="checkbox"/> No puedo hacer ninguna de las actividades indicadas arriba, debido a hinchazón en la rodilla	
6. Durante las últimas 4 semanas, o desde que ocurrió su lesión, ¿se le ha bloqueado o se le ha trabado temporalmente la rodilla?	
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
7. ¿Cuál es el nivel más alto de actividad que usted puede hacer sin que la rodilla le falle?	
<input type="checkbox"/> Actividades muy agotadoras, tales como saltar o girar, como en el juego de baloncesto o fútbol <input type="checkbox"/> Actividades agotadoras, tales como trabajo físico pesado, esquiar o jugar tenis <input type="checkbox"/> Actividades moderadas, tales como trabajo físico moderado, correr o trotar <input type="checkbox"/> Actividades livianas, tales como caminar, hacer trabajos en la casa o trabajos en el patio (jardín) <input type="checkbox"/> No puedo hacer ninguna de las actividades indicadas arriba, debido a que la rodilla me falla	

ANEXO 2: FICHA TÉCNICA DEL IMPLANTE DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS DE ALTA DENSIDAD CELULAR (ICC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio Activo: Condrocitos diferenciados adultos autólogos de cartílago expandidos.

Cada vial de producto contiene 20 millones de condrocitos humanos autólogos en 0,4 ml de suspensión celular, lo que equivale a una concentración de 50.000 células/microlitro. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para implantación.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reparación de lesiones sintomáticas del cartílago de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) y tobillo. Pueden existir lesiones cartilagosas asintomáticas concomitantes (grado I ó II de la ICRS).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La cantidad de células que hay que implantar depende del tamaño (superficie en cm²) de la lesión del cartílago. Cada producto contiene una dosis de tratamiento individual con el número suficiente de células para tratar el tamaño de lesión predefinido, medido en el momento de obtener la biopsia. La dosis recomendada de Condrocitos Autólogos para Implante es de 50.000 células/microlitro.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en pacientes adultos mayores de 50 años.

Forma de administración

Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) está indicado sólo para reparación autóloga de cartílago y se administra a los pacientes mediante un procedimiento de implantación de condrocitos autólogos (ICA).

La implantación de Condrocitos Autólogos (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) debe realizarse durante una artrotomía en condiciones estériles y requiere tanto la preparación del lecho de la lesión como un sellado (membrana biológica) para fijar el implante. Se tiene que conseguir la hemostasia completa de la articulación antes de la fijación de la membrana y la implantación celular. Durante el procedimiento ACI (implante de condrocitos autólogos) es importante asegurar un buen contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso, pues dicho contacto es de importancia crucial para la regeneración óptima del tejido. La implantación debe ir seguida de un programa de rehabilitación adecuado durante aproximadamente un año, según la recomendación del médico.

Para más información sobre la preparación y el manejo de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.

Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) no debe utilizarse en caso de osteoartritis avanzada de rodilla.

Generalidades

Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) es un producto autólogo y en ningún caso debe ser administrado a otros pacientes.

El tratamiento debe aplazarse temporalmente en pacientes con antecedentes

recientes o síntomas agudos de infección ósea o articular hasta que se confirme su recuperación.

Precauciones de empleo

Los problemas concomitantes de rodilla, como artrosis temprana, inestabilidad de la rodilla, lesiones de los ligamentos de la rodilla o del menisco, defectos de alineación en varo o en valgo (distribución anormal del peso en la rodilla) y artropatía inflamatoria, son factores que pueden complicar el cuadro. En la medida de lo posible, estos problemas deben corregirse antes o, como muy tarde, en el momento de la implantación de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación).

Tras la implantación, el paciente debe seguir un programa de rehabilitación adecuado y reanudar la actividad física según las recomendaciones del médico. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el prendimiento del injerto y la duración del beneficio clínico de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación). Por tanto, la articulación intervenida debe protegerse según las recomendaciones descritas en el programa de rehabilitación para evitar lesiones precoces que puedan conducir al fracaso del injerto.

Casos en los que no puede utilizarse Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación):

En ciertos casos, es posible que los condrocitos originales del paciente no sean expandibles, o que no se cumplen los criterios para la liberación del producto, debido a una biopsia de calidad deficiente, a las características del paciente o a un fallo en la fabricación. Puede ocurrir, por tanto, que sea imposible realizar el implante. El cirujano será informado lo antes posible y tendrá que buscar un tratamiento alternativo para ese paciente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los procedimientos de ICA suelen utilizarse adhesivos de fibrina para sellar los márgenes exteriores y mejorar la estanqueidad del compartimento de la membrana biológica utilizada para cubrir la lesión. No se recomienda emplear un pegamento de fibrina dentro del lecho defectuoso del cartílago, ya que el resultado puede ser considerablemente peor (ver sección 4.2). Los analgésicos deben usarse conforme a las recomendaciones de cirujano responsable.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de condrocitos autólogos en mujeres embarazadas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la naturaleza quirúrgica del procedimiento, la influencia de la implantación de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Durante el período de rehabilitación posterior al tratamiento con Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación), los pacientes deben acudir al médico que les esté tratando y seguir exactamente sus indicaciones.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser limitada durante el período de rehabilitación.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de los efectos adversos de la implantación de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) están relacionados con la cirugía. Infección articular, rigidez, dolor, alteraciones en la alineación, desprendimiento del cartílago implantado, enfermedad de sudeck, trombosis venosa profunda, trombo embolismo pulmonar. Problemas relacionados con la herida como infección, prurito dehiscencia de herida, sinovitis. Artrosis, bloqueo articular, patología articular diversa por evolución de la lesión cartilaginosa. Inflamación articular crónica, edema óseo, neuropatía periférica, atrofia muscular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos para enfermedades del sistema músculo- esquelético, código ATC: M09AX02.

No se han realizado estudios farmacodinámicos convencionales de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) se basa en la experiencia y en el uso consolidado de la técnica de Implante de Condrocitos Autólogos en la Clínica CEMTRO de Madrid. Así en el periodo 1996-2012 282 pacientes que han seguido este tratamiento. La media de edad era de 30 años (rango: 14-56 años), de los cuales 210 eran hombres y 72 mujeres.

El tamaño medio del defecto es de 6,1 cm², con un rango medio entre 1,5 y 13,5 cm². De los 282 pacientes tratados, 248 tenían lesión en la rodilla y 34 en tobillo. Con respecto a las lesiones en el tobillo, en los todos los casos la localización era en el astrágalo. Uno de estos casos fue el primer caso publicado en el mundo de la aplicación de la técnica en las lesiones de tobillo (20). En los 6 casos se practicó una osteotomía de maleolo (externo o interno), fijándolo posteriormente con un tornillo. No se utilizó inmovilización y movieron el tobillo de inmediato. No apoyaron hasta las 8-10 semanas. La movilidad de los pacientes después de la cirugía fue totalmente recuperada en el 90% de los casos mientras que en el 10% de los pacientes se perdieron los últimos grados de flexión. De los 282 pacientes, el 64% de los pacientes volvieron a realizar deporte, mientras que el 36% de ellos no se reincorporaron a su actividad deportiva de antes de la lesión, aunque en algún caso si que realizaban algún tipo de deporte como natación o bicicleta.

Cuando se comparó el porcentaje de mejoría entre los pacientes que habían presentado cirugía previa y en los que no la habían tenido, se observó que en estos segundos era de 89% frente a 69% en los operados (Prueba Exacta de Fisher; p=0,1442). Aunque el resultado no es estadísticamente significativo si que se observa una tendencia a que el resultado sea mejor en los pacientes que no han sufrido una cirugía previa.

En todos los casos la MRI tomada a los dos y seis meses y un año del

implante (en los pacientes que llevaban este tiempo de evolución) mostró la formación de nuevo tejido (matriz extracelular de proteoglicanos).

Considerados globalmente, los resultados han sido excelentes. Así, el 80% de los pacientes ha hecho su vida normal, incluso deporte de competición. Por ello, la técnica de implante de condrocitos autólogos ha proporcionado unos resultados muy satisfactorio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El producto se implanta localmente.

Debido a la naturaleza y las indicaciones clínicas de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación), no procede realizar estudios convencionales de farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos sobre la implantación de condrocitos expandidos en ganado ovino y en ratones no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Medio de cultivo (DMEM) (con aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono).

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

72 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15°C y 25°C. No refrigerar o congelar.

Conservar el vial del producto dentro del tubo Falcon en el envase exterior con cierre de rosca de plástico para protegerlo de la luz y de la contaminación bacteriana/fúngica.

No irradiar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) se presenta como una dosis de tratamiento individual (tubo Falcon) contenida en 1 a 2 viales de plástico 1,8 ml. Cada vial contiene 0,4 ml de suspensión de condrocitos humanos autólogos y está cerrado con un tapón de clorobutilo y un precinto de aluminio.

Los viales se introducen en un tubo Falcon estéril con tapón de rosca de plástico. El tubo Falcon con tapón de rosca de plástico se coloca en un envase exterior.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de su implantación, compruebe que el nombre del paciente se corresponde con la identificación del paciente/ donante que figura en la documentación enviada y en el vial del producto.

Antes de la administración de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación), el vial debe golpearse suavemente para resuspender las células.

Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) no debe esterilizarse. Si el vial de Condrocitos Autólogos para Implante (50.000 células/microlitro suspensión para implantación) está dañado o su esterilidad se ha visto comprometida, no deberá utilizarse el producto y habrá que devolverlo a Laboratorio

Farmacéutico Fabricante Amplicel Soluciones Diagnosticas SL.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

IMPLANTE DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS: C

PROCEDIMIENTO

SOLICITUD DE CEMTROCELL

Para solicitar un kit CEMTROCELL deberá ponerse en contacto con la Unidad de Terapia Celular en los teléfonos 637597328 - 699854220 - 617303974 o en la dirección de mail: e.rodriguez@amplifel.com // r.caballero@amplifel.com.

Recibirá un kit en su Centro Hospitalario con los siguientes componentes:

- Tubo con medio para la recogida de la biopsia
- 10 tubos para la recogida de sangre de paciente (el cultivo lo realizamos con medio autólogo)
- Documentación:
 - o Formulario de obtención de la biopsia (rellenar por el cirujano).
 - o Consentimiento informado (a rellenar por el cirujano y por el paciente).
 - o Instrucciones

En el caso que la toma de la biopsia no se vaya a realizar el día de la llegada del kit, es recomendable sacar el tubo de cultivo de 50 ml, etiquetado con el texto: "medio de transporte" y mantenerlo en la nevera a 4°C. Es importante comprobar que el medio no está turbio y que el tubo está bien cerrado. Si el medio estuviera turbio o el tubo perdiera líquido, desecharlo y avisar inmediatamente al laboratorio de cultivos celulares de la clínica CEMTRO.

TOMA DE LA BIOPSIA

En una primera cirugía se toma una biopsia de cartílago de una zona de no

carga. El mismo día de la toma de la biopsia se le extraerán al paciente 100 ml de sangre para obtener suero propio del paciente necesario para el cultivo del tejido. Se rellenan los formularios por el cirujano.

Si lo consideran necesario, la primera vez que realice el implante de condrocitos con nosotros, personal del Laboratorio de Terapia Celular de CEMTRO estará presente en la toma de biopsia.

PROCESO DE CULTIVO CELULAR DE CALIDAD TERAPEÚTICA

El proceso de producción de condrocitos autólogos se realiza bajo Normas de correcta fabricación y en sala blanca de Clínica CEMTRO autorizada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (se adjuntan acreditaciones).

El proceso de producción dura unas 4 / 6 semanas. Durante el proceso, el laboratorio se pone en contacto con el Hospital que va a realizar el implante para comunicar como va el cultivo y fijar la fecha de la segunda intervención.

Una vez que se han obtenido las células de calidad terapéutica, éstas se recogen y se envasan. El cultivo celular tiene que cumplir las siguientes especificaciones:

Condrocitos diferenciados adultos autólogos de cartílago expandidos

Ensayo Limites

Celulas viables $\geq 80\%$

Mycoplasma Ausencia

Endotoxinas < 5 EU/ml

Esterilidad Esteril

Fenotipado Expresión de colágeno de tipo II y agrecano

SEGUNDA INTERVENCIÓN: IMPLANTE DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS (CEMTROCELL):

El día del implante el Hospital recibirá el cultivo de células junto con la membrana de colágeno (Collagen membrane for articular cartilage repair, Chondro - Gide, Geistlich). En nuestro procedimiento durante la operación se mide la lesión y se recorta la membrana según el tamaño y forma de la misma.

Una vez recortada la membrana, todo el cultivo de condrocitos autólogos se aplicaría sobre ella, se esperaría el tiempo necesario (10 minutos) para su absorción y posteriormente se implantarían al paciente. De este modo, se aprovechan todas las células obtenidas en el cultivo y mejora el rendimiento de la técnica (ver Dossier CEMTROCELL).

Si se considera necesario, la primera vez que utilice CEMTROCELL el personal del laboratorio de Terapia así como un cirujano de CEMTRO estarían presentes en el procedimiento de implante. El proceso de implante se puede realizar por artroscopia.

XI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

X - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunter W. Of the structure and disease of articular cartilages. Philos Trans Lond 1743;42:514-521.
2. Chevalier X, Richette, P. Cartílago articular normal: anatomía, fisiología, metabolismo y envejecimiento. EMC (Elsevier SAS), Aparato locomotor. París, 2005.
3. Poole R, Kojima T, Yasuda R, Mwale F, Koboyashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage. A template for tissue repair. Clin Orthop 2001;391S:26-33.
4. Langman J. Embriología Médica. Editorial médica panamericana. México, 1981.
5. Jimenez Collado J, Guillén García P, Sobrado Perez J. Rodilla: Morfogénesis, Anatomía clínica, Vías de acceso. Ed. Mapfre (1994). Págs. 3-52.
6. HAMMAR, J. A. (1894) Arch. mikros. Anat., 43, 813 (Ueber den feineren Bau der Gelenke. Abth. II. Der Gelenkknorpel).
7. 30 años de Traumatología y Cirugía Ortopédica en España. Libro homenaje al Profesor Pedro guillén García. Fundación MAPFRE Medicina, 2001. Pág: 386-401. M. 46.930-2001
8. Redler LH, Caldwell JM, Schulz BM, Levine WN. Management of articular cartilage defects of the knee. Phys Sportsmed 2012 Feb;40(1):20-35.
9. El cartílago articular: aspectos mecánicos y su repercusión en la reparación tisular FORRIOL CAMPOS, F. Laboratorio de Ortopedia Experimental. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Rev Ortop Traumatol 2002;5:380-390

10. Thonar MA, Masuda K, Manicourt DH, Kuettner KE. Structure and function of normal adult cartilage. Osteoarthritis:clinical and experimental aspects. Springer-Verlag. Berlín 1999.
11. Vega Alvarez JA, et al.(2002). Bioquímica y Biología del Cartílago Articular. Rev. Ortop. Y Trauma. Oct. 2002, vol. 46, fasc. 5: Págs. 391-400.
12. Miller, (2000). Joints. Rev. of Orthopaedics 3º Ed. Págs. 40-46.
13. Poole CA, Wotton S, Duance VC. Localisation of type IX collagen in Chondrons isolated from porcine articular cartilage and rat chondrosarcoma. Histochem J, 20 (1998), pp. 567-74 Medline
14. Katta J, Jin Z, Ingham E, Fisher J. Biotribology of articular cartilage a review of the recent advances. Med Eng Phys. 2008 Dec;30(10):1349-63. doi: 10.1016/j.medengphy.2008.09.004. Epub 2008 Nov 6. Review
15. Neu CP, Komvopoulos K, Reddi AH. The interface of functional biotribology and regenerative medicine in synovial joints. Tissue Eng Part B Rev. 2008 Sep;14(3):235-47. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0047. Review.
16. Mankin HJ (1982). The response of articular cartilage to mechanical injury. J. Bone Joint Surg. 64 A: 460-466
17. Fraser JRE, Clarris BJ, Baxter EP. Patterns of induced variation in the morphology, hyaluronic acid secretion, and lysosomal enzyme activity of cultured human synovial cell. Ann Rheum Dis 1979;38:287-94.
18. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balazs EA. Rheology of hyaluronic acid. Biopolymers 1968;6:777-91.
19. Laurent TC, Fraser Jr, Laurent UB, Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in inflammatory joint disease. Acta Orthop Scand 1995;66(Supl 266):116-20.
20. Laurent TG. Biochemistry of hyaluronan. Acta Otolaryngol 1987;(Supl 442):7-24.

21. Strangeways T. The nutrition of articular cartilage. *British Med J* 1920;1:661.
22. Giera M, Ioan-Facsinay A, Toes R, Gao F, Dalli J, Deelder AM, et al. Lipid and lipid mediator profiling of human synovial fluid in rheumatoid arthritis patients by means of LC-MS/MS. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:1415-24.
23. Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology*. 2007;44:59-74.
24. Yonetani Y, Matsuo T, Nakamura N, Natsuume T, Tanaka Y, Shiozaki Y, et al. Fixation of detached osteochondritis dissecans lesions with bioabsorbable pins: clinical and histologic evaluation. *Arthroscopy*. 2010;26:782-9.
25. Shapiro F, Connolly S, Zurakowski D, Menezes N, Olear E, Jimenez M, et al. Femoral head deformation and repair following induction of ischemic necrosis: a histologic and magnetic resonance imaging study in the piglet. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:2903-14.
26. Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: emerging biological therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:385.
27. Imhof H, Breitenseher M, Kainberger F, Rand T, Trattnig S. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. *Top Magn Reson Imaging*. 1999;10:180-92.
28. O'Hara BP1, Urban JP, Maroudas A. Influence of cyclic loading on the nutrition of articular cartilage. *Ann Rheum Dis*. 1990 Jul;49(7):536-9.
29. S. Sengupta, Kuala Lumpur, Malaysia. The Fate of Transplants of Articular Cartilage in the Rabbit. From the Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur. *The Journal of Bone and Joint Surgery* vol. 56 B, No. 1, february 1974
30. P Guillén-García et al. Viability of Pathologic Cartilage Fragments as a Source for Autologous Chondrocyte Cultures. *Cartilage* 2016 Apr 23;7(2):149-56. Epub 2015 Dec 23.

31. Chopra R, Anastassaiades T. Specificity and synergism of polypeptide growth factors in stimulating the synthesis of proteoglycans and a novel high molecular weight anionic glycoprotein by articular chondrocyte cultures. *J Rheumatol* 1998;25:1578-84.
32. Schindler OS. Current concepts of articular cartilage repair. *Acta Orthop Belg* 2011 Dec; 77(6):709-26.
33. Scott WN, Scuderi G. *Insall & Scott Surgery of the Knee*. Elsevier Health Sciences; 2011.
34. Jobanputra P, Parry D, Fry-Smith A, Burls A. Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5(11):1-57
35. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997 Aug;13(4):456-60.
36. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 2002 Sep;18(7):730-4.
37. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007 Jun;14(3):177-82.
38. Outerbridge RE. THE ETIOLOGY OF CHONDROMALACIA PATELLAE. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 1961 Nov 1;43-B(4):752-7.
39. Buckwalter JA, Brown TD. Joint injury, repair, and remodeling: roles in post-traumatic osteoarthritis. *Clinical orthopaedics and related research*. 2004 Jun(423):7-16. PubMed PMID: 15232420.

40. Buckwalter JA, Martin JA, Olmstead M, Athanasiou KA, Rosenwasser MP, Mow VC. Osteochondral repair of primate knee femoral and patellar articular surfaces: implications for preventing post-traumatic osteoarthritis. *The Iowa orthopaedic journal*. 2003;23:66-74. PubMed PMID: 14575253. PubMed Central PMCID: 1888400.
41. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *The American Journal of sports medicine*. 2005 Feb;33(2):295-306. PubMed PMID: 15701618.
42. Mosher TJ, Liu Y, Torok CM. Functional cartilage MRI T2 mapping: evaluating the effect of age and training on knee cartilage response to running. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):358-64. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.011. Epub 2009 Nov 24.
43. Tuan R. A second-generation autologous chondrocyte implantation approach to the treatment of focal articular cartilage defects. *Arthr Res Ther* 2007;9:109.
44. Alice J. Sophia Fox, Asheesh Bedi, Scott A. Rodeo. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health*. 2009 Nov; 1(6): 461-468. doi: 10.1177/1941738109350438. PMCID: PMC3445147
45. Choi YS, Potter HG, Chun TJ. Radiographics. MR imaging of cartilage repair in the knee and ankle. 2008 Jul-Aug;28(4):1043-59. doi: 10.1148/rg.284075111.
46. Shindle MK, Foo LF, Kelly BT et al. Magnetic resonance imaging of cartilage in the athlete: current techniques and spectrum of disease. *J Bone Joint Surg* 2006;88A: Suppl 4:27-46.
47. Crema MD, Roemer FW, Marra MD, Burstein D, Gold GE, Eckstein F, et al. Articular Cartilage in the knee: current MR imaging techniques and applications in clinical practice and research. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011 Jan-Feb;31(1):37-61. PubMed PMID: 21257932.

48. De Windt TS, Welsch GH, Brittberg M, Vonk LA, Marlovits S, Trattnig S, et al. Is magnetic resonance imaging reliable in predicting clinical outcome after articular cartilage repair of the knee? A systematic review and meta-analysis. *The American journal of sports medicine*. 2013 Jul;41(7):1695-702. PubMed PMID: 23364897.
49. Manaster BJ, Johnson T, Narahari U. Imaging of cartilage in the athlete. *Clin Sports Med* 2005;24:13-37.
50. Bobic V. ICRS articular cartilage imaging committee. ICRS MR imaging protocol for knee articular cartilage. Zollikon, Switzerland: International Cartilage Repair Society, 2000; 12.
51. Smith GD, Taylor J, Almqvist KF et al. Arthroscopic assessment of cartilage repair: a validation study of 2 scoring systems. *Arthroscopy* 2005;21:1462-1467.
52. Ho YY, Stanley AJ, Hui JH, Wang SC. Postoperative evaluation of the knee after autologous chondrocyte implantation: what radiologists need to know. *RadioGraphics* 2007;27(1):207-220.
53. Potter HG, Foo LF. Magnetic resonance imaging of articular cartilage: trauma, degeneration, and repair. *Am J Sports Med* 2006;34:661-677. CrossRef, Medline
54. Ali Guermazi, MD, PhD, Frank W. Roemer, MD, Hamza Alizai, MD, Carl S. Winalski, MD, Goetz Welsch, MD, Mats Brittberg, MD, PhD, Siegfried Trattnig, MD. State of the Art: MR Imaging after Knee Cartilage Repair Surgery. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015141146>
55. Welsch GH, Trattnig S, Scheffler K, Szomonyi P, Quirbach S, Marlovits S, Domayer S, Bieri O, Mamisch TC. Magnetization transfer contrast and T2 mapping in the evaluation of cartilage repair tissue with 3T MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Oct;28(4):979-86. doi: 10.1002/jmri.21516.

56. Stephen J. Matzat, Jasper van Tiel, Garry E. Gold, and Edwin H. G. Quantitative MRI techniques of cartilage composition. *Quant Imaging Med Surg*. 2013 Jun; 3(3): 162-174. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.06.04. PMID: PMC3701096
57. Bhawan K, Paunipagar and DD Rasalkar. Imaging of articular cartilage. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Jul-Sep; 24(3): 237-248. doi: 10.4103/0971-3026.137028. PMID: PMC4126138
58. Iwasa J, Engebretsen L, Shima Y, Ochi M. Clinical application of scaffolds for cartilage tissue engineering. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17:561-577.
59. Williams RJ. *Cartilage Repair Strategies*. Humana Press; 2007.
60. Ruano-Ravina A, Jato Diaz M. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006 Jan;14(1):47-51.
61. 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;331:889-95.
62. Jackson RW, Gilbert JE, Sharkey PF. Arthroscopic debridement versus arthroplasty in the osteoarthritic knee. *J Arthroplasty* 1997;12:465-70.
63. Hubbard M. Articular debridement versus washout for degeneration of medial femoral condyle: A five-year study. *J Bone Joint Surg (Br)* 1996;78:217.
64. Jackson RW, Dieterichs C. The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up. *Arthroscopy*. 2003 Jan;19(1):13-20.
65. Hunt SA, Jazrawi LM, Sherman OH. Arthroscopic management of osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:356-63.

66. Sprague N. Arthroscopic debridement for degenerative knee joint disease. *Clin Orthop* 1981;160:118.
67. Guillén García, P. (1996), "Defectos condrales: tratamiento con implante de condrocitos cultivados (ICA)" Ed. Mapfre, S. A. 1996, págs. 401-414.
68. Williams RJ, Harnly HW. Microfracture: indications, technique, and results. *Instructional course lectures*. 2007; 56:419-28. PubMed PMID: 17472325.
69. Gobbi A, Francisco RA, Lubowitz JH, Allegra F, Canata G. Osteochondral lesions of the talus: randomized controlled trial comparing chondroplasty, microfracture, and osteochondral autograft transplantation. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery: official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2006 Oct;22(10):1085-92. PubMed PMID: 17027406.
70. Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg (Br)* 1959;41:618
71. Rodrigo J, Steadman R, Fulstone H. Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg* 1994;7:109.
72. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery: official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2003 May-Jun;19(5):477-84. PubMed PMID: 12724676.
73. Mithoefer K, Scopp JM, Mandelbaum BR. Articular cartilage repair in athletes. *Instructional course lectures*. 2007;56:457-68. PubMed PMID: 17472328.

74. Mithoefer K, Williams RJ, 3rd, Warren RF, Wickiewicz TL, Marx RG. High-impact athletics after knee articular cartilage repair: a prospective evaluation of the microfracture technique. *The American journal of sports medicine*. 2006 Sep;34(9):1413-8. PubMed PMID:16735588.
75. Gobbi A, Nunag P, Malinowski k. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*. 2005 Apr;13(3):213-21. PubMed PMID: 15146311
76. Kon E, Filardo G, Berruto M, Benazzo F, Zanon G, Della Villa S, et al. Articular Cartilage Treatment in High-Level Male Soccer Players. *The American Journal of Sports Medicine* 2011 Dec 1;39(12):2549-57.
77. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *The American journal of sports medicine*. 2009 Oct;37(10):2053-63. PubMed PMID:19251676.
78. Bedi A, Feeley BT, Williams RJ, 3rd, Management of articular cartilage defects of the knee. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2010 Apr;92(4):994-1009. PubMed PMID:20360528.
79. Gao L, Orth P, Goebel LK, Cucchiari M, Madry H. A novel algorithm for a precise analysis of subchondral bone alterations. *Sci Rep*. 2016 Sep 6;6:32982. doi: 10.1038/srep32982.
80. Beck A, Murphy DJ, Carey-Smith R, Wood DJ, Zheng MH. Treatment of Articular Cartilage Defects With Microfracture and Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Leads to Extensive Subchondral Bone Cyst Formation in a Sheep Model. *Am J Sports Med*. 2016 Oct;44(10):2629-2643. Epub 2016 Jul 19.
81. Johnson L. Arthroscopic abrasion arthroplasty. Historical and pathological perspective. *Present status. Arthroscopic* 1986;2:54.

82. Ficat R, Ficat C, Gedeon P. Spongialization: A new treatment of diseases patellae. *Clin Orthop* 1979;144:74.
83. Hangody L, Kish G, Karpaty Z. Mosaicoplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice, a preliminary report. *J Bone Joint Surg Br* 1997;23(3):53-60.
84. Pérez-Caballer A. Mosaicoplastia. Injertos, sustitutos óseos y materiales en la cirugía reconstructiva del aparato locomotor. Curso básico de la Fundación Secot. 2005.
85. Lexer E. Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1908;6:601.
86. Convery R, Akeson W, Meyers M. The operative technique of fresh osteochondral allografting of the knee. *Operative Techniques Orthop* 1997;7:340.
87. Gross A. Fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects: Surgical technique. *Operative Techniques Orthop* 1997;7:334.
88. Carmont MR, Carey-Smith R, Saithna A, Dhillon M, Thompson P, Spalding T. Delayed incorporation of a TruFit plug: perseverance is recommended. *Arthroscopy*. 2009 Jul; 25(7):810-4.
89. Fuentes-Boquete IM, Arufe Gonda MC, Díaz Prado SM, Hermdia Gómez T, Toro Santos FJ, Banco García FJ. Tratamiento de las lesiones del cartílago articular. *Reumatol Clin* 2007;3 Supl 3:S63-69.
90. Khan WS, Johnson DS, Hardingham TE. The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects [Review]. *The Knee* 2010;100:369-374.
91. Homminga G, Bulstra S, Bouwmester P. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg (Br)* 1990;72:1003.

92. O'Driscoll S, Keeley F, Salter R. Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988;70:595.
93. Skoog T, Johansson S. The formation of articular cartilage from free perichondrial grafts. *Plast Reconst Surg* 1976;57:1.
94. Peterson, L. (1977), "Articular cartilage regeneration: Chondrocyte Transplantation and other technologies". Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Francisco, CA, February 1977.
95. Guillén García, P. (2010), "Medicina Celular en las lesiones del Sistema Músculo Esquelético (Deporte). (Células para curar)". *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2010. Tomo CXXVII; págs. 171-183.
96. Guillén García, P.; Abelow, S.; Fernández Jaen, T. (2003), Membrane/matrix autologous chondrocyte implantation. Presented at the University of California at San Francisco Comprehensive Knee Cartilage Symposium: State of the art in 2003. November 8, 2003, San Francisco.
97. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first autologous cellularized scaffold for the repair of cartilage defects of the knee [news release]. December 13, 2016. Accessed December 14, 2016.
98. Guillén García, P. (2000), "Injerto de meniscos y condrocitos autólogos". *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2000. Tomo CXVII; págs. 723-740. Madrid.
99. Muellner T, Knopp A, Ludvigsen T, Engebretsen L. Failed autologous chondrocyte implantation. Complete atraumatic graft delamination after two years. *Am J Sports Med* 2001;29:516-519.

100. Gooding C, Bartlett W, Bentley G, Skinner J, Carrington R, Flanagan A. A prospective randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee* 2006;13:203-210.
101. Steinwachs M, Kreuz P. Autologous chondrocyte implantation in chondral defectes of the knee with type I/III collagen membrane: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy* 2007;23:381-387.
102. Peterson, L. (2007), *Cirugía de la Rodilla. Cuarta Edición. Capítulo 21 (Nsall y Sott): Experiencias Internacionales con el trasplante de condrocitos autólogos. Pág. 317. Editorial Elsevier.*
103. Abelow, S.P.; Guillén, P. y Ramos, T. (2006). Arthroscopic technique for matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the large chondral defects in the knee and ankle. *Operative Techniques in orthopaedics*. 2006; 16: 257-261.
104. Abelow, S. P.; Guillén, P.; Guillén, M.; Guillén, I. (2010), "Osteochondral lesions of the talar dome: New horizons in cartilage replacement". *AANA Advanced Arthroscopy. The Foot and Ankle 2010*; págs. 135-145
105. Schneider U, Rackwitz L, Andereya S, Siebenlist S, Fensky F, Reichert J, et al. A prospective multicenter study on the outcome of type I collagen hydrogel-based autologous chondrocyte implantation (CaReS) for the repair of articular cartilage defects in the knee. *Am J Sports Med* 2011 Dec;39(12):2558-65.
106. Safran, M. R.; Kim, H.; Zaffagnini, S. (2008), "The use of scaffolds in the management of articular cartilage injury". *J Am Acad Orthop Surg*; 16: págs. 306-311.
107. Frenkel S, Toolan B, Menche D, Pitman M, Pachence J. Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair. *J Bone Joint Surg (Br)* 1997;79:831-836

108. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Iacono F, Marcacci M. Arthroscopic Second-Generation Autologous Chondrocyte Implantation: A Prospective 7-Year Follow-up Study. *The American Journal of Sports Medicine* 2011 Jul 29.
109. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl 2:17-24.
110. Erggelet C, Steinwachs MR, Reichelt A. The operative treatment of full thickness cartilage defects in the knee joint with autologous chondrocyte transplantation. *Saudi Med J* 2000 Aug;21(8):715-21.
111. Knutsen GM, Engebretsen LM, Ludvigsen TCM, Drogset JOM, Grontvedt TM, Solheim EM, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee: A randomized trial. [Article]. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 2004 Mar;86-A(3):455-64.
112. Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2003 Mar 1;85-B(2):223-30.
113. Guillén-García P, Rodríguez-Iñigo E, Guillén-Vicente I, Caballero-Santos R, Guillén-Vicente M, Abelow S, Giménez-Gallego G, López-Alcorocho JM. Increasing the Dose of Autologous Chondrocytes Improves Articular Cartilage Repair: Histological and Molecular Study in the Sheep Animal Model. *Cartilage*. 2014;5(2):114-22.
114. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010;20:98-105.
115. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14:529-35.

116. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1648-52.
117. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, Everts P, Hamilton B, Huard J, Jenouire P, Kelberine F, Kon E, Maffulli N, Matheson G, Mei-Dan O, Menetrey J, Philippon M, Randelli P, Schamasch P, Schwellnus M, Vernec A, Verrall G, IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med.* 2010; 44:1072-81.
118. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;84:415-21.
119. Dominici M, Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* . 2006; 8(4):315-7
120. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios advierte sobre la posible confusión en la oferta de tratamientos con células madre. 22 Octubre 2012. Categoría: AEMPS, Medicamentos de uso humano, Medicamentos ilegales, Cosméticos. Referencia: AEMPS, 10/2012.
121. Cochis A, Grad S, Stoddart MJ, Farè S, Altomare L, Azzimonti B, Alini M, Rimondini L. Bioreactor mechanically guided 3D mesenchymal stem cell chondrogenesis using a biocompatible novel thermo-reversible methylcellulose-based hydrogel. *Sci Rep.* 2017 Mar 23;7:45018. doi: 10.1038/srep45018.

122. T. Sasaki, R. Akagi, Y. Akatsu, T. Fukawa, H. Hoshi, Y. Yamamoto, T. Enomoto, Y. Sato, R. Nakagawa, K. Takahashi, S. Yamaguchi, T. Sasho. The effect of systemic administration of G-CSF on a full-thickness cartilage defect in a rabbit model MSC proliferation as presumed mechanism: G-CSF for cartilage repair. *Bone Joint Res* 2017;6:123-131. DOI: 10.1302/2046-3758.63.BJR-2016-0083.
123. P. Guillen. *El Condrocito, una oportunidad terapéutica en Traumatología y cirugía ortopédica*. Madrid 2013. Depósito Legal: MU-345-2013
124. Altman, R.D. et al. (1998), "Practice guidelines in the management of osteoarthritis". *Osteoarthritis and Cartilage*. Vol. 6: Supplement a mayo 1998; págs. 22-24.
125. Minas, T. (1997), "Treatment of Chondral Defects in the knee". *Orthopaedic Special Edition*. Summer Fall: págs. 69-74.
126. Portela VM, Zamberlam G, Price CA. Cell plating density alters the ratio of estrogenic to progestagenic enzyme gene expression in cultured granulosa cells. *Fertil Steril*. 2010;93:2050-5.
127. Gikas PD, Bayliss L, Bentley G, Briggs TW. An overview of autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Aug;91(8):997-1006.
128. Welch T, Mandelbaum B, Tom M. Autologous Chondrocyte Implantation: Past, Present, and Future. *Sports Med Arthrosc*. 2016 Jun;24(2):85-91.
129. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 May;87(5):640-5.
130. Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R. Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. *Acta Orthop Belg*. 2007 Apr;73(2):207-18.

131. Perera JR, Gikas PD, Bentley G. The present state of treatments for articular cartilage defects in the knee. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Sep;94(6):381-7.
132. Nehrer S, Domayer S, Dorotka R, Schatz K, Bindreiter U, Kotz R. Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. *Eur J Radiol.* 2006;57(1):3-8.
133. Jato Díaz M, Ruano Raviña A. Eficacia y efectividad del trasplante autólogo de condrocitos. Santiago de Compostela: Servizo Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de Tecnoloxías.
134. Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)-5-year follow-up. *Knee.* 2006 ;13(3):194-202.
135. Wylie JD, Hartley MK, Kapron AL, Aoki SK, Maak TG. What is the effect of matrices on cartilage repair? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 May;473(5):1673-82.
136. Foldager CB, Farr J, Gomoll AH. Patients Scheduled for Chondrocyte Implantation Treatment with MACI Have Larger Defects than Those Enrolled in Clinical Trials. *Cartilage.* 2016 Apr;7(2):140-8. doi: 10.1177/1947603515622659. Epub 2015 Dec 23.
137. Minas T. Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clin Orthop.* 2001 Oct; (391Suppl):S349-361
138. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, et al. Autologous Chondrocyte Implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3 year follow up. *Clin J Sport Med.* 2001 Oct;11(4):223-228
139. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long term durability. *Am J Sports Med.* 2002 Jan-Feb;30(1):2-12

140. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren - Jansson E, Lindahl A. Two-to-9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop*. 2000 May;374:212-234.
141. Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, Emans P, Podskubka A, Tsuchida A, Kili S, Levine D, Brittberg M; SUMMIT study group. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med*. 2014 Jun;42(6):1384-94.
142. Basad E, Wissing FR, Fehrenbach P, Rickert M, Steinmeyer J, Ishaque B. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) in the knee: clinical outcomes and challenges. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Dec;23(12):3729-35.
143. Greco NJ, Anderson AF, Mann BJ, Cole BJ, Farr J, Nissen CW, Irrgang JJ. Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form in comparison to the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, modified Cincinnati Knee Rating System, and Short Form 36 in patients with focal articular cartilage defects. *Am J Sports Med*. 2010;38:891-902.
144. Cvetanovich GL, Riboh JC, Tilton AK, Cole BJ. Autologous Chondrocyte Implantation Improves Knee-Specific Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life in Adolescent Patients. *Am J Sports Med*. 2016. doi: 10.1177/0363546516663711
145. Pareek A, Carey JL, Reardon PJ, Peterson L, Stuart MJ, Krych AJ. Long-Term Outcomes after Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review at Mean Follow-Up of 11.4 Years. *Cartilage*. 2016;7:298-308.
146. Kreuz PC, Müller S, Freymann U, Erggelet C, Niemeyer P, Kaps C, Hirschi Müller A. Repair of focal cartilage defects with scaffold-assisted autologous chondrocyte grafts: clinical and biomechanical results 48 months after transplantation. *Am J Sports Med*. 2011;39:1697-705

147. Niethammer TR, Holzgruber M, Gülecyüz MF, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE. Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation. *Int Orthop*. 2016;40:205-212
148. Pérez Cachafeiro S, Ruano Raviña A, Grupo de trabajo del trasplante autólogo de condrocitos*. Implante autólogo de condrocitos: revisión sistemática y ampliación del seguimiento del uso tutelado. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t N° 2006/05
149. Henderson I, Francisco R, Oakes B, Cameron J. Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal chondral defects of the knee - A clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. *Knee*. 2005;12(3):209-16.
150. Takahashi T, Tins B, McCall IW, Richardson JB, Takagi K, Ashton K. MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: Correlation with the knee features and clinical outcome. *Skeletal Radiol* 2006;35(1):16-26.
151. Tins BJ, McCall IW, Takahashi T, Cassar-Pullicino V, Roberts S, Ashton B, et al. Autologous chondrocyte implantation in knee joint: MR imaging and histologic features at 1-year follow-up. *Radiology*. 2005;234(2):501-8.
152. Niethammer TR, Valentin S, Gülecyüz MF, Roßbach BP, Ficklscherer A, Pietschmann MF, Müller PE. Bone Marrow Edema in the Knee and Its Influence on Clinical Outcome After Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation: Results After 3-Year Follow-up. *Am J Sports Med*. 2015 May;43(5):1172-9. doi: 10.1177/0363546515573935. Epub 2015 Mar 17.
153. Marlovits S, Aldrian S, Wondrasch B, Zak L, Albrecht C, Welsch G, Trattng S. Clinical and radiological outcomes 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in patients with symptomatic, traumatic chondral defects. *Am J Sports Med*. 2012 Oct;40(10):2273-80. Epub 2012 Aug 24.

154. Aldrian S, Zak L, Wondrasch B, Albrecht C, Stelzeneder B, Binder H, Kovar F, Trattnig S, Marlovits S. Clinical and radiological long-term outcomes after matrix-induced autologous chondrocyte transplantation: a prospective follow-up at a minimum of 10 years. *Am J Sports Med.* 2014 Nov;42(11):2680-8. doi: 10.1177/0363546514548160. Epub 2014 Sep 9.
155. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Perdisa F, Busacca M, Tentoni F, Balboni F, Marcacci M. Is the clinical outcome after cartilage treatment affected by subchondral bone edema? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Jun;22(6):1337-44. doi: 10.1007/s00167-013-2813-4. Epub 2013 Dec 14.
156. Niemeyer P, Salzmann G, Steinwachs M, Südkamp NP, Schmal H, Lenz P, Köstler W. Presence of subchondral bone marrow edema at the time of treatment represents a negative prognostic factor for early outcome after autologous chondrocyte implantation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010 Aug;130(8):977-83. doi: 10.1007/s00402-010-1049-8. Epub 2010 Jan 16.
157. Ayoosh Pareek, James L. Carey, Patrick J. Reardon, Lars Peterson, Michael J. Stuart, Aaron J. Krich. Long-Term Outcomes after Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review at Mean Follow-Up of 11.4 Years. *Cartilage* 2016, Vol. 7(4) 298-308.
158. Fu FH, Zurakowski D, Browne JE, Mandelbaum B, Erggelet C, Moseley JB, Jr., et al. Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: an observational cohort study with 3-year follow-up. *Am J Sports Med* 2005 Nov;33(11):1658-66.
159. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003 Feb;85-A(2):185-92.

160. U.S. Preventive Services Task Force Ratings. Strength of Recommendations and Quality of Evidence. Guide to Clinical Preventive Services, Third Edition: Periodic Updates, 2000-2003 [monografía en Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [citado 20 Abr 2004]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm>

